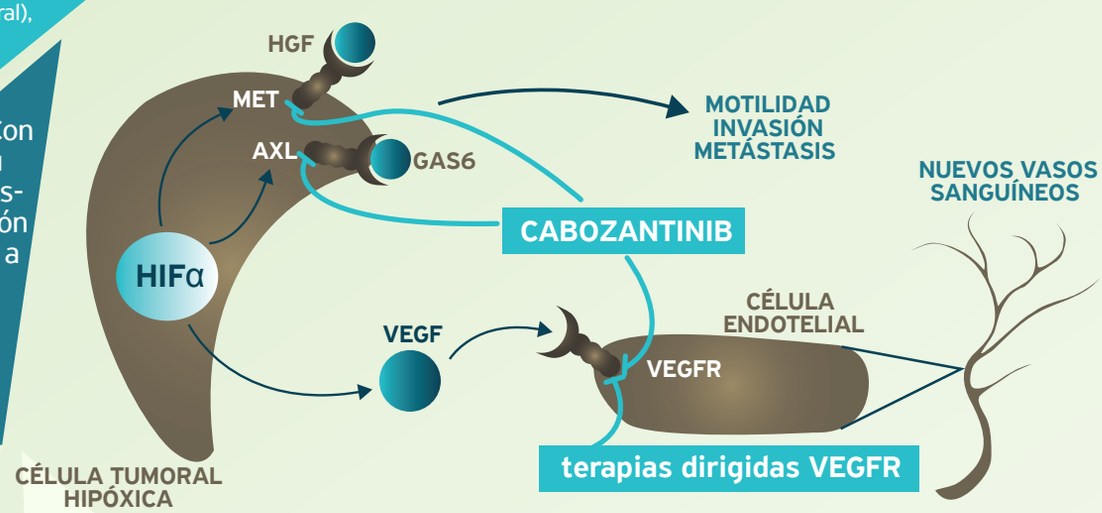
CABOMETYX® (cabozantinib)

Cabozantinib es un tratamiento innovador dirigido a pacientes con carcinoma de células renales. Este inhibidor multidiana de tirosin quinasa es una pequeña molécula oral dirigida a los receptores MET, AXL y VEGFR, y tiene el potencial de proporcionar efectos anticancerígenos adicionales respecto a otras terapias dirigidas más selectivas [1].

ES LA PRIMERA Y ÚNICA TERAPIA MULTIDIANA QUE HA DEMOSTRADO, EN MONOTERAPIA, UNA EFICACIA SIGNIFICATIVA EN LAS TRES VARIABLES PRINCIPALES DE EFICACIA: SUPERVIVENCIA GLOBAL, SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN Y TASA DE RESPUESTA OBJETIVA, COMO TRATAMIENTO EN SEGUNDA LÍNEA Y ADMINISTRADO UNA VEZ AL DÍA.

Cabozantinib es el único inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) que actúa más allá del VEGFR (implicado en la angiogénesis tumoral), inhibiendo las vías AXL y MET (potencialmente involucradas en el crecimiento tumoral y la resistencia farmacológica)

Con su mecanismo de acción único dirigido a AXL y MET más allá de VEGFR, cabozantinib tiene el potencial de retrasar la resistencia farmacológica.



PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS

METEOR

Estudio aleatorizado fase III que compara la eficacia de cabozantinib frente a everolimus en 658 pacientes con carcinoma de células renales metastásico que han recibido al menos un tratamiento previo VEGFR-TKI [2-3].

BENEFICIOS SIGNIFICATIVOS DE CABOZANTINIB EN EL METEOR:

- ✓ SG
- ✓ SLP
- ✓ TRO

CABOSUN†

Estudio aleatorizado fase II que compara cabozantinib frente a sunitinib en pacientes con carcinoma de células renales sin tratamiento previo, con riesgo intermedio o bajo [4].

BENEFICIOS SIGNIFICATIVOS DE CABOZANTINIB EN CABOSUN:

- ✓ SLP

CHECKMATE 9ER

Estudio fase III para determinar si nivolumab combinado con cabozantinib o nivolumab y ipilimumab combinado con cabozantinib, es seguro y efectivo en comparación con sunitinib en pacientes con carcinoma de células renales avanzado o metastásico no tratados previamente.

EN MARCHA

CELESTIAL

Estudio fase III comparando cabozantinib con placebo en el tratamiento de pacientes con cáncer hepatocelular avanzado que han recibido tratamiento previo con sorafenib.

EN MARCHA

* SG: Supervivencia Global. SLP: Supervivencia libre de progresión. TRO: Tasa de respuesta objetiva.
† El estudio CABOSUN se realizó a través de una colaboración con el National Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP)

FUENTES:
[1] Choueiri et al, J Clin Oncol 2017.
[2] Choueiri at al. Lancet Oncol 2016.
[3] Choueiri et al. NEJM 2015.
[4] ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01835158 (Sponsor: National Cancer Institute-NCI)

IPSEN
Innovation for patient care

CBZ-ALL-000453 Agosto 2017

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

EL TIPO DE CÁNCER DE RIÑÓN MÁS COMÚN

7º cáncer más frecuente en la UE [1]

y el **12º** cáncer más común en **todo elmundo** [2]

El CCR representa aproximadamente el **80%** de todos los casos de CR [1]

La mediana de edad al diagnóstico es de **64 años** [3]

Aumento de nuevos casos en un **22%** para 2020 [2]

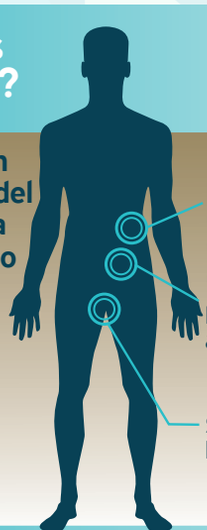
FACTORES DE RIESGO COMUNES [4]

- GENÉTICOS [5]
- OBESIDAD
- TABAQUISMO
- HIPERTENSIÓN
- EDAD

¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS?

Es difícil realizar un diágnostico precoz del CCR por la ausencia de síntomas al inicio de la enfermedad [6].

Cuando el cáncer empieza a crecer, los síntomas pueden ser más evidentes.



- Dolor en el costado que no desaparece
- Masa abdominal
- Sangre en la orina

¿CÓMO SE TRATA?

El tratamiento para un paciente depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico [6-7]

Más de **1/3** de los pacientes se diagnostican en un estadio avanzado del CCR [3]

DIAGNÓSTICO PRECOZ
el tumor está confinado en el riñón [6]

→ **CIRUGÍA** [1]

ESTADIO AVANZADO
el tumor se ha diseminado a otros órganos

→ **TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA**

→ después de recidivar
TRATAMIENTO DE 2ª LÍNEA
TRATAMIENTO DE 3ª LÍNEA

TRATAMIENTO ESTÁNDAR PARA EL CCR AVANZADO

TERAPIAS DIRIGIDAS

Dirigidas a vías moleculares específicas para bloquear el crecimiento celular [8]

- Inhibidores de la tirosina quinasa
- Inhibidores de mTOR

INMUNOTERAPIAS

Refuerzan la respuesta inmune contra el cáncer [3-6]

- Interleucina-2
- Interferón-alfa
- Inhibidores de puntos de control inmunes

FUENTES:
[1] Escudier et al. Annals of Oncology, 2016.
[2] Chiong E. et al., The International Kidney Cancer Coalition, 2017
[3] Graves et al. Immuno Targets and Therapy. 2013
[4] Chow et al. Nat Rev Urol.2010
[5] Nickerson et al. Clin Cancer Res 2008
[6] Ljungberg B, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2017 update
[7] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 2), 2017
[8] Vaishampayan et al. Clin Genitourin Cancer. 2014.

IPSEN
Innovation for patient care

CBZ-ES-000039 Agosto 2017

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

EL TIPO DE CÁNCER DE RIÑÓN MÁS COMÚN

¿QUÉ ES EL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES (CCR)?

El CCR **es un tumor maligno que se forma en los túbulos del riñón**[1]. **Representa el 90% de todos los cánceres de riñón** [2]. Existen varios tipos de CCR, siendo el CCR de células claras el subtipo más predominante [3].

Se registraron **aproximadamente 84.400 casos nuevos de cáncer** de riñón y 34.700 muertes relacionadas con el mismo en la Unión Europea en 2012[4].

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, proyecta un **incremento del 22% para 2020**, hasta 413.000 nuevos casos diagnosticados anualmente en el mundo [5].

¿QUIÉN ESTÁ EN RIESGO?

La mediana de edad al diagnóstico es de 64 años[1]. **Tabaquismo, obesidad e hipertensión** son factores de riesgo bien establecidos en el CCR [3]. Algunas mutaciones genéticas pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de riñón [6].

¿CÓMO SE TRATA?

La **CIRUGÍA** es el **tratamiento principal** para la mayoría de cánceres de riñón[2]. Sin embargo, si el cáncer está avanzado, lo que significa que se ha diseminado a otros órganos, el tratamiento quirúrgico por sí solo es insuficiente. Los tratamientos utilizados con mayor frecuencia para el cáncer de riñón son **diversas formas de terapias dirigidas o inmunoterapia**[1-4-7]. Entre otros tratamientos adicionales pero menos utilizados, se incluyen **la radioterapia y la quimioterapia**[8].

Las **TERAPIAS DIRIGIDAS** interfieren en el crecimiento de las células cancerosas a nivel molecular. Se **dirigen a vías de crecimiento molecular específicas,** que incluyen las vías de señalización del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la vía mTOR [9]**:**

- Al inhibir una enzima llamada tirosina quinasa, los **TKI, (inhibidores de la tirosina quinasa) bloquean la señalización celular, incluida la vía de señalización del VEGF** e impiden la formación de vasos sanguíneos que nutren el tumor. Cabozantinib, sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, lenvatinib y tivozanib son todos ellos TKI aprobados [10-15].
- Cabozantinib es un **tratamiento aprobado recientemente**, con un mecanismo de acción único dirigido a MET y AXL, más allá de VEGFR2 [16].
- Everolimus y temsirolimus son **tratamientos que inhiben la vía de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero)**, que normalmente regula el crecimiento y la proliferación celular [17-18].

La **INMUNOTERAPIA** es una forma de tratamiento que **utiliza el sistema inmunitario del paciente para luchar contra el cáncer** [1-4-7]. Además de las inmunoterapias tradicionales, como interleucina-2 e interferón alfa, recientemente se ha aprobado un nuevo medicamento, llamado nivolumab, para el CCR avanzado [19].

A pesar de los progresos realizados en el CCR, el CCR avanzado sigue siendo incurable y muchos pacientes que no responden a los tratamientos existentes tienen mal pronóstico. Se están realizando investigaciones en todo el mundo para caracterizar las bases moleculares y genéticas del CCR y desarrollar otras opciones terapéuticas que aumenten los beneficios clínicos. Un ejemplo es la creciente evidencia preclínica que relacionan la expresión de AXL con la biología tumoral del CCR[20].

IPSEN
Innovation for patient care

CBZ-ES-000039 Agosto 2017

ENSAYO METEOR DE FASE III

CABOMETYX ® (cabozantinib) en el carcinoma de células renales avanzado

BENEFICIO CLÍNICO EN LOS 3 PARÁMETROS DE EFICACIA

42% de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte

34% de reducción del riesgo de muerte

mejoría de la TRO

METEOR ES UN ENSAYO ALEATORIZADO, ABIERTO, DE FASE III QUE COMPARÓ CABOZANTINIB CON EVEROLIMUS EN PACIENTES CON CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO TRAS FRACASO A TERAPIAS PREVIAS DIRIGIDAS AL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR (VEGF)

CABOZANTINIB

es un TKI con una **seguridad** y **tolerabilidad clínicamente aceptables**

es el único TKI que ha demostrado inhibir **MET y AXL** y que tiene el potencial de vencer la resistencia adquirida a otros **TKI utilizados en primera línea**[1-2]

En base al METEOR, las guías europeas (**ESMO**) y las guías americanas (**NCCN**) recomiendan cabozantinib como estándar de tratamiento tras un TKI, con un alto nivel de evidencia.

CABOZANTINIB ES EL PRIMER Y ÚNICO TRATAMIENTO MULTIDIANA QUE MEJORA SIGNIFICATIVAMENTE LA SG, LA SLP Y LA TRO en un ensayo aleatorizado de fase III

RETRASA LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD [3-4]
Mediana de SLP

7.4 meses con cabozantinib VS. **3.8** meses con everolimus

AUMENTA LA SUPERVIVENCIA GLOBAL[3-4]
Mediana de SG

21.4 meses con cabozantinib VS. **16.5** meses con everolimus

MEJORA LA TASA DE RESPUESTA OBJETIVA (TRO)[3-4]

17% con cabozantinib VS. **3%** con everolimus

EL ENSAYO

173 centros en **26 países**

658 pacientes con CCR avanzado que habían recibido al menos un tratamiento previo dirigido al VEGFR

ALEATORIZACIÓN 1:1

- Cabozantinib **60 mg al día**
- Everolimus **10 mg al día**

CRITERIOS DE VALORACIÓN:
1 Supervivencia libre de progresión (SLP)
2 Supervivencia global (SG)
3 Tasa de Respuesta Objetiva (TRO)

PERFIL DE SEGURIDAD

Los acontecimientos adversos más comunes son similares a otros TKI y en general adecuadamente manejables

En pacientes tratados con cabozantinib, los acontecimientos adversos más frecuentes, con independencia de la causalidad, fueron diarrea fatiga, disminución del apetito e hipertensión.

Cabozantinib, proporciona beneficio clínico consistente en todos los subgrupos de pacientes, independientemente del grupo de riesgo, tratamientos previos recibidos o de la extensión tumoral.

DURACIÓN MEDIANA DEL TRATAMIENTO:
8.3 meses en el grupo de cabozantinib
4.4 meses en el grupo de everolimus

FUENTES:
[1] Zhou et al. Oncogene 2016.
[2] Yakes et al. Mol Cancer Ther 2011.
[3] Choueiri at al. Lancet Oncol 2016.
[4] Choueiri et al. NEJM 2015.

IPSEN
Innovation for patient care

CBZ-ES-000039 Agosto 2017