



INFORME MARCO PARA INCLUSIÓN EN GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA Y PROTOCOLIZACIÓN EN ANDALUCÍA: CABOZANTINIB EN CARCINOMA RENAL AVANZADO después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular

Basado en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS
y en el Informe de Síntesis de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) ²

INTRODUCCIÓN

El cáncer de células renales (CCR) (también llamado cáncer de riñón o adenocarcinoma renal) es una enfermedad que se origina en las células del revestimiento de los túbulos del riñón (en la corteza renal). Representa un 80-85 % de todos los tumores malignos renales y presenta varios subtipos, siendo los principales: carcinoma de células claras (75 %), carcinoma papilar (15 %), carcinoma cromóforo (5 %), otros subtipos menos frecuentes, como el carcinoma de los conductos colectores (< 1 %), e inclasificables (4 %). La variante sarcomatoide puede coexistir con cualquiera de los subtipos anteriores y conlleva un comportamiento más agresivo del tumor.

Aproximadamente, en un 30 % de los pacientes se presentará como enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución. El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen básicamente de tres factores: el estadio de la enfermedad, su estado general de salud y la presencia de factores clínicos pronósticos (criterios clínicos del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center -MSKCC-* y del *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium -IMDC-*)^{3,4}.

El CCR se presenta habitualmente de forma esporádica (sin historia conocida de riesgo genético). Entre los principales factores etiológicos figuran los relacionados con el hábito tabáquico (duplica el riesgo de desarrollar esta enfermedad), la exposición a ciertos productos químicos (cadmio, asbesto, petróleo), la obesidad, la enfermedad quística renal adquirida en pacientes sometidos a diálisis crónica y el abuso de analgésicos.

Prevalencia de la enfermedad

El CCR es responsable de un 2-3 % de todos los tumores malignos en el adulto, siendo dos veces más frecuente en hombres que en mujeres, así como en pacientes afroamericanos respecto a los de raza caucásica. La mayoría de los casos se diagnostican entre la cuarta y la sexta década de la vida pero se puede presentar en cualquier edad de la etapa adulta. Según la *International Agency for Research on Cancer*, en el año 2012 se registraron en España 6 474 casos de carcinoma renal, y se esperan 7 451 nuevos casos en el año 2020⁵.

Se estima que unos 200 pacientes anuales en Andalucía con CCR metastásico de células claras serían candidatos a cabozantinib (ver Anexo).

EFICACIA

Ensayo clínico aleatorizado (ECA) pivotal⁶⁻⁸

- La variable final **Supervivencia Global** (SG), fue evaluada como variable secundaria en el ECA pivotal de cabozantinib. Dicho ECA se trata de un ensayo fase III, abierto, de comparación directa de cabozantinib vs. everolimus^{6,7}. Se incluyeron 658 pacientes con carcinoma renal metastásico que habían progresado a un tratamiento antiangiogénico previo.
- La mediana de SG alcanzada en un análisis intermedio no planificado (mediana de seguimiento de 18,8 meses) fue de 21,4 meses (IC 95 %: 18,7-NA) para cabozantinib vs. 16,5 meses (IC 95 %: 14,7-18,8) para everolimus, HR = 0,67 (IC 95 %: 0,53-0,83), $p = 0,0003$, con una ganancia de SG (diferencia entre medianas) de 4,9 meses. Aun no se dispone de los resultados del análisis final planificado de SG. Se prevé que se publiquen los resultados del estudio de post-autorización en el último trimestre de 2017.

Otras variables del ECA pivotal

- En relación a la **Calidad de vida** se empleó la escala FSKI-19, un cuestionario específico de cáncer renal avanzado que valora los síntomas más importantes relacionados con la enfermedad, los efectos adversos del tratamiento y el bienestar. No se describieron diferencias mayores entre ambos tratamientos para la escala FSKI global aunque la subescala FSKI de efectos adversos fue favorable en el grupo de tratamiento con everolimus, . Debido a que hubo puntuaciones más bajas con cabozantinib en los ítems de diarrea y náusea. En la subescala de síntomas físicos relacionados con la enfermedad, hubo puntuación más baja con everolimus en el ítem de dificultad respiratoria, debido al diferente patrón de toxicidad de cada fármaco. También se empleó la escala EQ-5D-5L. De forma global no se observaron diferencias con ambos tratamientos⁸.
- Con respecto a **Supervivencia Libre de Progresión** (SLP) (variable subrogada), establecida como variable principal del ECA, cabozantinib se ha mostrado superior con una mediana de 7,4 meses (IC 95 %: 5,6-9,1) en relación a everolimus, con una mediana de 3,8 meses (IC 95 %: 3,7-5,4), HR = 0,59 (IC 95 %: 0,46-0,76), $p < 0,001$, con una ganancia de SLP (diferencia entre medianas) de 3,6 meses.
- La **Tasa de Respuesta Objetiva** (TRO) (variable subrogada) establecida como variable secundaria del ECA fue del 17 % (IC 95 %: 13-22) en el grupo cabozantinib vs. 3 % en el grupo everolimus (IC 95 %: 2-6), $p < 0,001$.

Relevancia clínica

La ganancia en SG es clínicamente relevante (variable final, establecida como variable secundaria en el ECA) en relación a everolimus (diferencia de medianas: 4,9 meses).

Aplicabilidad

Según el ECA de comparación directa cabozantinib vs. everolimus, los efectos observados en el estudio pueden reflejar los resultados esperados cuando cabozantinib se aplique a la población de interés, por lo

que la validez externa del ECA pivotal se considera aceptable. A continuación, en la Tabla 1, se especifican cuestiones específicas de la aplicabilidad según la población, intervención, comparador, resultados y entorno del ECA pivotal.

Tabla 1. Aplicabilidad de la evidencia directa

| Dominio | Descripción de la aplicabilidad de la evidencia |
|---------------------|--|
| Población | Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer renal con componente de células claras, enfermedad medible (en base a los criterios RECIST v1.1). Pacientes con ECOG 0-1. Se excluyeron pacientes con tratamiento previo con un inhibidor mTOR o cabozantinib o una historia de enfermedad clínicamente incontrolable. Los pacientes con metástasis cerebrales eran candidatos a inclusión si habían sido tratados y presentaban enfermedad estable durante al menos 3 semanas. |
| Intervención | La dosis y la posología (cabozantinib 60 mg una vez al día) empleada es la autorizada en ficha técnica. |
| Comparadores | Se utilizó everolimus a la dosis aprobada en ficha técnica (10 mg una vez al día), este se considera un comparador adecuado. Aunque se plantean otros comparadores para los cuales no hay evidencia directa de comparación con cabozantinib como son axitinib, nivolumab y levantiniib asociado a everolimus. |
| Resultados | Los resultados medidos hasta el momento y los tiempos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes, aunque la variable principal (SLP) es una variable subrogada y aún no están publicados los resultados de seguimiento final para la supervivencia global. |
| Entorno | El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada. |

Subpoblaciones

Los resultados disponibles de subgrupos⁸ no permiten seleccionar subpoblaciones de beneficio superior ni inferior. Se mantiene la tendencia de superioridad de cabozantinib en todos los subgrupos estudiados, independientemente del grupo de riesgo del MSKCC, tratamiento con 1 o 2 inhibidores de tirosín-kinasa previos, duración del tratamiento previo ≤ 6 meses o > 6 meses, presencia o no de metástasis óseas y/o viscerales, así como del estado de MET del tumor.

Limitaciones

Todas aquellas referidas a la validez externa del estudio pivotal se han reflejado en el apartado anterior.

Comparaciones indirectas frente a otros fármacos relevantes

- Comparación cabozantinib vs. nivolumab: existe una publicación⁹, que puede considerarse simplemente un estudio generador de hipótesis. Incluye comparaciones indirectas realizadas entre

nivolumab y cabozantinib con el método descrito por Bucher, y también mediante metanálisis en red con metodología bayesiana, ajustando los datos de supervivencia con cuatro modelos de distribución. La comparación indirecta mediante el método de Bucher para la SG, proporcionó un HR de nivolumab vs. cabozantinib de 1,09, (IC 95 %: 0,77 a 1,54). El mejor modelo bayesiano al que se ajustaron los datos (Log-logistic) indicaba que los pacientes tratados con cabozantinib mostraban menor riesgo de muerte (por cualquier causa) que nivolumab hasta el quinto mes de tratamiento (datos numéricos proporcionados indican que no hay diferencia estadísticamente significativa al tercer mes), y, a partir de ese momento eran los pacientes tratados con nivolumab los que mostraban menor riesgo de muerte vs. cabozantinib (con diferencia estadísticamente significativa a partir del décimo mes). Cabe destacar que los datos empleados de cabozantinib para realizar los modelos se corresponden con los del primer análisis intermedio.

- Comparación cabozantinib vs. lenvatinib asociado a everolimus: no se ha considerado procedente realizar una comparación indirecta entre ambos debido a que los datos existentes para la combinación son los de un estudio fase II de lenvatinib en combinación con everolimus vs. lenvatinib vs. everolimus¹⁰.
- Comparación cabozantinib vs. axitinib: No hay datos de comparación directa entre ambos fármacos ni se han localizado comparaciones indirectas publicadas.

SEGURIDAD

- En el ECA cabozantinib vs. everolimus⁶⁻⁸ las reducciones de dosis ocurrieron en el 60 % de los pacientes tratados con cabozantinib y en el 25 % de los tratados con everolimus.
- Los eventos adversos (relacionados con el tratamiento) más frecuentes en el brazo de tratamiento con cabozantinib vs. everolimus, fueron las que se indican a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2. Eventos adversos (relacionados con el tratamiento) más frecuentes

| | Cabozantinib | Everolimus |
|-------------------------------------|--------------|------------|
| Diarrea | 69 % | 20 % |
| Fatiga | 50 % | 35 % |
| Nauseas | 44 % | 17 % |
| Sdme. eritrodisestesia palmoplantar | 41 % | 4,3 % |
| Disminución de apetito | 39 % | 24 % |
| Hipertensión | 33 % | 3,1 % |
| Disminución de peso | 24 % | 8,1 % |
| Vómitos | 23 % | 5,6 % |
| Disgeusia | 22 % | 8,4 % |

- El 59 % de los pacientes en el brazo de cabozantinib presentó eventos adversos (relacionados con el tratamiento) grado 3-4 frente al 41 % de los pacientes del brazo everolimus. Los más frecuentes fueron las que se indican a continuación en la Tabla 3:

Tabla 3. Eventos adversos (relacionados con el tratamiento) grado 3-4

| | Cabozantinib | Everolimus |
|-------------------------------------|--------------|------------|
| Hipertensión | 14 % | 1,9 % |
| Diarrea | 11 % | 1,9 % |
| Sdme. eritrodisestesia palmoplantar | 8,2 % | 0,6 % |
| Fatiga | 7,9 % | 4,3 % |
| Hipomagnesemia | 3,3 % | 0 % |
| Nauseas | 2,7 % | 0,3 % |
| Disminución de apetito | 2,4 % | 0,6 % |
| Astenia | 2,4 % | 0,6 % |
| Anemia | 2,1 % | 9,3 % |
| Proteinuria | 2,1 % | 0,3 % |

En resumen, las reacciones adversas grado 3 ó 4 fueron más frecuentes con cabozantinib, así como también hubo un mayor número de pacientes que precisaron reducciones de dosis e interrupciones temporales de tratamiento en ese grupo de tratamiento.

- En relación a nivolumab, la seguridad y tolerabilidad difieren. Nivolumab se administra por vía intravenosa con un perfil de seguridad diferente debido a su distinto mecanismo de acción. Nivolumab se asocia generalmente a reacciones adversas inmuno-relacionadas. En el ECA pivotal de nivolumab vs. everolimus las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con nivolumab fueron la fatiga (33 %), náusea (14 %), y diarrea (12,3 %). Los acontecimientos adversos graves de grado 3-4 se registraron en el 19 % de los pacientes tratados con nivolumab. Las reacciones adversas de especial interés clínico en el grupo de tratamiento con nivolumab fueron: de tipo endocrino (sobre todo hipotiroidismo), gastrointestinal (diarrea o colitis), reacciones adversas hepáticas (incremento de la ALT, de fosfatasa alcalina y aumento de la AST fueron las más frecuentes), pulmonares (neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial), renales (aumento de la creatinina en sangre, lesión renal aguda y nefritis túbulo intersticial), dérmicas (prurito, erupción cutánea, erupción máculo papular y eritema). También ha de tenerse en cuenta las reacciones de hipersensibilidad, que ocurrieron en el 5,2 % de los pacientes del grupo nivolumab, y las reacciones infusionales. Con respecto a la inmunogenicidad, los datos disponibles indican que la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, en general es baja (7,3%) y no parecen tener un efecto sobre la seguridad del fármaco¹¹.

- En relación a la combinación de lenvatinib asociada a everolimus, la combinación demostró un aumento de la toxicidad con respecto al tratamiento en monoterapia¹⁰.

Subpoblaciones

No procede

ADECUACIÓN

- La forma farmacéutica de cabozantinib es el comprimido por vía oral. En este sentido, el resto de alternativas: everolimus, lenvatinib asociado a everolimus y axitinib también se administran vía oral, excepto nivolumab que se administra vía intravenosa cada dos semanas en hospital de día, con el consiguiente incremento en recursos sanitarios e incomodidad para el paciente. La perfusión de nivolumab se debe preparar en una campana de flujo laminar que garantice la manipulación segura de los fármacos intravenosos y una manipulación aséptica.

COSTE

- El coste del envase de 30 comprimidos de 60 mg de cabozantinib, Cabometyx[®] según precio notificado (PVL más el 4 % IVA – 7,5 % deducción por RDL 8/2010) es de 6176 €. Con este precio, el coste del tratamiento completo, por paciente, suponiendo una duración de 8,3 meses, asciende a 51 260,8 €.
- Se ha calculado un coste/eficacia incremental sobre everolimus de 97 587,5 € por año de vida ganado.
- Se estima que un total de 200 pacientes anuales en Andalucía tendría CCR metastásico de células claras y sería candidatos a cabozantinib.
- El coste adicional anual a nivel de comunidad autónoma andaluza puede encontrarse sobre los siete millones de euros anuales.

CONCLUSIÓN IPT de cabozantinib en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular

Fecha de publicación: 8 de junio de 2017

“Cabozantinib ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del CCR avanzado en pacientes previamente tratados, mejorando la supervivencia global (SG) frente a everolimus en pacientes que ya habían progresado a terapia antiangiogénica previa. Ha demostrado una ganancia clínicamente relevante en SG (variable secundaria) en relación a everolimus, con una mediana en SG de 21,4 meses vs. 16,5 meses con everolimus (HR 0,67 (IC 95 %: 0,53 a 0,83)). Mayor porcentaje de pacientes tratados con cabozantinib precisaron reducciones de dosis e interrupción de tratamiento en relación a everolimus, si bien el balance beneficio/riesgo de cabozantinib es aceptable.

Cabozantinib no se ha evaluado en pacientes con metástasis cerebrales.

El uso de cabozantinib se debe considerar como una alternativa a nivolumab en la misma línea de tratamiento, siendo ambas opciones preferentes a everolimus o axitinib. Actualmente no están claramente definidas las situaciones en las que sería preferente usar nivolumab o cabozantinib.

El peor perfil de seguridad y la inmadurez de los datos de lenvatinib en combinación con everolimus deberán ser tenidos en cuenta a la hora de considerar esta combinación como opción de tratamiento en pacientes candidatos a recibir nivolumab o cabozantinib”.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre cabozantinib y su alternativa (nivolumab), se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente presente progresión radiológica, clínica o toxicidad inaceptable, lo que suceda antes.

DECISIÓN CCOAFT

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

El uso de cabozantinib se debe considerar como una alternativa a nivolumab en la misma línea de tratamiento, siendo ambas opciones preferentes a everolimus o axitinib. Actualmente no están claramente definidas las situaciones en las que sería preferente usar nivolumab o cabozantinib.

Se establecen las siguientes condiciones de uso para el tratamiento con cabozantinib:

CRITERIOS DE PROTOCOLIZACIÓN (Condiciones de uso)

Propuesta de Criterios a considerar en la selección de pacientes candidatos al tratamiento (relacionados con la indicación del fármaco, y con los criterios de inclusión/exclusión de pacientes en el ensayo pivotal):

- *CCR metastásico con componente de células claras.*
- *Haber recibido terapia previa dirigida al VEGF (bevacizumab, sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib).*
- *Con una puntuación de ≥ 70 % del Karnofsky Performance Score o ECOG 0-1.*
- *Ausencia de metástasis cerebrales activas.*
- *No tener historia de enfermedad clínicamente incontrolable.*

Otras consideraciones:

- *Función adecuada medular, renal y hepática.*
- *Valorar no seleccionar a pacientes con una esperanza de vida menor de 12 semanas y aquellos pacientes con contraindicación para recibir otro fármaco antiangiogénico.*
- *Debe confirmarse el estado de progresión de la enfermedad mediante prueba de imagen. Además, se realizará una analítica reglada basal que incluya hemograma, iones, función renal y hepática, y LDH.*
- *Criterios de evaluación de la efectividad o fracaso terapéutico: se evaluará clínica y analíticamente a los pacientes cada 28 días, y radiológicamente cada 12 semanas.*

Esquema concreto de tratamiento:

- *La dosis será de 60 mg vía oral, una vez al día.*
- *El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal y/o la reducción de la dosis del tratamiento con cabozantinib.*
- *Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios.*
- *Criterios de retirada del medicamento: progresión de la enfermedad clínica o radiológica o toxicidad inaceptable, lo que suceda antes.*

En línea con lo establecido en las consideraciones finales del IPT, la selección entre cabozantinib y nivolumab se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Informe de Posicionamiento Terapéutico de cabozantinib (Cabometyx®) en carcinoma de células renales. IPT 14/2017. V1 Fecha de publicación: 8 de junio de 2017. [Internet]. [consultado 08 jun 2017]. URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cabozantinib-Cabometyx-cancer-renal.pdf>
- 2- Informe de síntesis. Cabozantinib en el tratamiento del carcinoma renal avanzado. Eficacia y seguridad. [Internet]. [consultado 22 jun 2017]. URL: http://www.aetsa.org/download/publicaciones/IS-cabozantinib-DEF_JUN.pdf
- 3.- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002; 20:289-96.
- 4- Ko J, Xie W, Kroeger N, Lee J, Rini B, Knox J et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol. 2015;16(3):293-300.
- 5- Globocan 2012. Cancer incidence and mortality worldwide: International Agency for Research on Cancer [Internet]. Lyon, France: International agency for research on cancer; [consultado 28.06.2017]. URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- 6- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1814-23.
- 7- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):917-27.
- 8.-European Medicine Agency (EMA). European Public Assessment Report. Cabometyx® (cabozantinib) [Internet]. Londres: EMA; Julio 2016 [consultado 10 nov 2016]. Procedure number:EMA/H/C/004163/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004163/WC500214070.pdf
- 9- Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus cabozantinib: comparing overall survival in metastatic renal cell carcinoma. PloS ONE, 2016;11(6): e0155389.



- 10- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1473–82.
11. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19): 1803-13
12. Alimohamed N, Lee JL, Srinivas S, Bjarnason GA, Knox JJ, Mackenzie MJ et al. A population-based overview of sequences of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2014;12(4):127-31.