



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE CABOZANTINIB PARA CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO DESPUES DE TRATAMIENTO CON UNA TERAPIA DIRIGIDA AL FACTOR DEL CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR

Introducción

El cáncer de células renales (CCR) es una enfermedad que se origina en el revestimiento de los túbulos renales (o corteza renal) y presenta varios subtipos. El más frecuente de ellos es el Carcinoma renal de células claras (CRCC) (80%). En este tipo de cáncer renal se han validado los resultados de la terapia dirigida y la inmunoterapia.

El carcinoma de células renales se asocia con una gran variedad de signos y síntomas. Muchos pacientes no experimentan síntoma alguno hasta que la enfermedad se ha extendido a otros órganos (la localización más frecuente de metástasis es a nivel pulmonar, mediastínico, óseo, hepático y cerebral).

El CRCC es responsable del 3% de todos los tumores malignos en el adulto, y del 2,2% de las muertes por cáncer. La incidencia del cáncer renal en España es de 6.474 nuevos casos según datos de 2012. Se estima que en cinco años la prevalencia será del 3,2%. Es un 50% más frecuente en hombres que en mujeres. En más del 75% de los casos se diagnostica por encima de los 60 años de edad. No es habitual en menores de 40 años y es raro en niños.

La historia natural del CRCC es muy variable. Aproximadamente un 30% de los pacientes presentarán enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución.

Indicaciones formalmente aprobadas:

AEMPS y EMA:

Tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

- Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma medular de tiroides progresivo, irresecable, localmente avanzado o metastásico.

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

Se dispone de un ensayo pivotal fase III, aleatorizado (proporción 1:1), abierto y controlado con comparador activo (everolimus) (METEOR).

METEOR comparó la eficacia y seguridad de Cabozantinib en comparación con Everolimus en 658 pacientes ≥ 18 años de edad con confirmación histológica del CCR avanzado o metastásico con un componente de células claras y enfermedad medible según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1) y que hubieran recibido tratamiento con al menos un inhibidor de la tirosin-kinasa VEGFR en los 6 meses previos a la aleatorización.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE CABOZANTINIB PARA CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO DESPUES DE TRATAMIENTO CON UNA TERAPIA DIRIGIDA AL FACTOR DEL CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR

Las variables principales de eficacia y seguridad fueron la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y la incidencia de eventos adversos (EA). Las variables secundarias: la Supervivencia Global (SG) y la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO).

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- **Criterio primario de eficacia:**

-En la **variable principal** (SLP), se obtuvo un beneficio de 3,6 meses de mediana favorable al grupo de cabozantinib (7,4 meses; IC95%, 6,6 – 9,1 frente a 3,9 meses; IC95%, 3,7 - 5,1). El HR obtenido fue de 0,51 (IC95% 0,41 - 0,62; $p < 0,0001$), con lo que cabozantinib produce una reducción del riesgo del 49%. En el análisis de SLP de subgrupos pre-especificados (número de VEGFR-ITK previos (1 o \geq 2) y el factor pronóstico) se mantiene la tendencia en la superioridad de cabozantinib.

-La variable secundaria TRO fue del 17% (13%-22%) para el grupo de Cabozantinib y del 3% (2%-6%) para el grupo de Everolimus.

-Cabozantinib ha demostrado una mayor eficacia frente a everolimus para la variable secundaria SG, en resultados de análisis intermedios. Los resultados en SG presentan relevancia clínica y proporcionan evidencia de beneficio en pacientes con CRCC avanzado o metastásico que han recibido tratamiento previo. Aún no se dispone de los resultados del análisis final planificado para la SG.

- **Criterio primario de seguridad:**

-Se ha observado un mayor porcentaje de eventos adversos grado 3 o 4 en los pacientes tratados con cabozantinib que en los tratados con everolimus. Los efectos adversos grado 3 o 4 más comunes para el grupo de cabozantinib son hipertensión, diarrea, fatiga, síndrome eritrodisestesia palmoplantar y anemia. Las reducciones de dosis también son más frecuentes en el grupo de tratamiento con cabozantinib. Se ha descrito una muerte relacionada con el tratamiento para el grupo cabozantinib (no se especifica el motivo) y dos, para el grupo everolimus (infección por aspergillus y neumonía por aspiración).

- **Criterio secundario de conveniencia:**

- Se dispensa desde las unidades de pacientes externos de los Servicios de Farmacia Hospitalarios y se administra por vía oral una vez al día, sin precisar la administración en Hospital de Día. No requiere condiciones especiales de conservación.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE CABOZANTINIB PARA CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO DESPUES DE TRATAMIENTO CON UNA TERAPIA DIRIGIDA AL FACTOR DEL CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR

- **Criterio secundario de coste:**

-El coste mensual de cabozantinib es superior al de axitinib y everolimus, e inferior al de nivolumab. El coste del tratamiento completo con cabozantinib es similar al de nivolumab..

-Cabozantinib presenta un ratio coste/efectividad de £126.000/AVAC comparado con everolimus.

PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:

Cabozantinib (Cabometyx®)

Se recomienda que SE INCLUYA EN LA GFT con recomendaciones específicas (D-1)

Para el tratamiento de los pacientes con cáncer renal avanzado o metastático **en segunda línea de tratamiento que cumplan los siguientes criterios:**

- Pacientes que presenten un Índice de Karnofsky (IK) $\geq 70\%$
- Sin metástasis cerebrales no controladas y
- Que hayan progresado a un tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina Kinasa del receptor del VEGF:
 - Cabozantinib o Nivolumab en función del perfil del paciente.
 - Axitinib se puede valorar como alternativa de tratamiento en aquellos pacientes que no se consideren candidatos a Nivolumab o Cabozantinib.

Se recomienda como tratamiento de primera línea, los siguientes: Sunitinib, pazopanib para los pacientes en los que sunitinib no sea adecuado o no lo toleren, con carácter excepcional, de forma individualizada y con el visto bueno de la Dirección de cada Hospital, temsirolimus para pacientes con mal pronóstico y Bevacizumab+interferon para los pacientes con problemas cardiológicos.

En tercera línea de tratamiento: Cabozantinib o Nivolumab en aquellos pacientes que mantengan un buen estado general, con un $IK \geq 70\%$.

Las cuartas líneas de tratamiento se resolverán a través de solicitudes individualizadas.