AETSA | Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Síntesis de evidencia: medicamentos

Octubre 2016

Cabozantinib en el tratamiento del carcinoma renal avanzado

Eficacia y Seguridad

JUNTA DE ANDALUCIA
CONSEJERÍA DE SALUD

evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayuda a la tom
decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayu
la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clín
ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guía
práctica clínica ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emerge
guías de práctica clínica ayuda a la toma de decisionesevaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnolo

Cabozantinib en el tratamiento del carcinoma renal avanzado
Eficacia y seguridad.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

http://www.aetsa.org/

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

Fecha: Octubre 2016

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada 3
2. Descripción de la enfermedad..... 4
3. Tratamiento de referencia de la patología..... 5
4. Evaluación de la eficacia y seguridad 7
    4.1. Metodología..... 7
    4.2. Resultados de eficacia y seguridad…….. 8
    4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia……14
5. Puntos clave..... 18
6. Referencias 19
7. Anexos 21

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En Julio de 2016, Cabozantinib (Cabometyx®) recibió la autorización de la *European Medicines Agency* (EMA)[1] para el tratamiento de carcinoma renal avanzado en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC	Cabozantinib. Cabometyx®. L01XE26.
Mecanismo de acción	Cabozantinib es una molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosin quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacorresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de quinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosin quinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosin quinasa 3 tipo Fms (FLT3), y TIE-2.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Cabozantinib está aprobado para tratamiento de carcinoma renal avanzado en adultos después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular. (EMA,09/09/2016)[1].
Posología recomendada	60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.
Vía de administración	Oral.
Presentación	Comprimidos recubiertos 20, 40 y 60 mg.
Titular de la autorización de comercialización	Exelixis.

2. Descripción de la enfermedad

El cáncer de células renales (también llamado cáncer de riñón o adenocarcinoma renal) es una enfermedad en la que se encuentran células malignas o cancerosas que se originan en el revestimiento de los túbulos del riñón (en la corteza renal).

El cáncer de riñón ha sido considerado durante años una neoplasia de baja incidencia, cuyo tratamiento quirúrgico era la única forma eficaz de controlar la evolución fatal de los pacientes. Representa el 3 % de todos los tumores, siendo el carcinoma de células claras el más frecuente (del 60 al 70 %).

Es aproximadamente dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y la edad media de presentación es a los 60 años. Se han estimado 6 474 casos nuevos/año en España en 2012. El hallazgo incidental u ocasional de los tumores renales en pacientes asintomáticos ha pasado a ser de un 13 % en la década de los setenta a un 60 % en los noventa, lo cual ha permitido que la supervivencia global de esta patología a 5 años se sitúe cerca del 60 %.

En España, en el año 2012 fallecieron 2 295 pacientes por cáncer renal, lo que constituye el 2,2 % de la mortalidad oncológica[2].

3. Tratamiento de referencia de la patología

El tratamiento establecido para el cáncer renal avanzado incluye nefrectomía citorreductiva, resección de metástasis y/o terapia sistémicas. La opción de cirugía para pacientes con enfermedad diseminada o extendida tiene como objeto reducir el mayor volumen de masa tumoral posible (cirugía citorreductiva) y es útil en algunos pacientes que son candidatos a recibir posteriormente tratamiento con inmunoterapia o con terapia dirigida. La cirugía de metástasis puede ser útil en casos muy seleccionados, especialmente en metástasis pulmonares de poco volumen y de pequeño tamaño.

La terapia sistémica consiste en la administración de terapia antiangiogénica o inmunoterapia. Entre los fármacos antiangiogénicos, los mejores resultados se han conseguido con sunitinib, pazopanib, bevacizumab, sorafenib y axitinib. Los inhibidores de la vía mTOR han demostrado actividad en esta enfermedad y actualmente disponemos de 2 fármacos: temsirolimus y everolimus. Varias estrategias basadas en inmunoterapia se han utilizado para aumentar la inmunidad antitumoral.

La administración de citoquinas clásicas como Interleukina 2 (IL-2) e Interferon α (IFNα), tiene eficacia clínica demostrada desde la década de los 80, sin embargo hoy en día su uso en la clínica ha disminuido considerablemente debido a la eficacia de nuevos tratamientos diana que han demostrado mayor eficacia clínica y mejor perfil de tolerancia[3].

Recientemente se han presentado nuevos fármacos para esta patología: nivolumab, cabozantinib y lenvatinib. Cabozantinib ha sido autorizado recientemente, con fecha de 09 de septiembre 2016, por la EMA para el tratamiento del carcinoma de células renales (CRR) avanzado en adultos con terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF).

Se realizó una búsqueda (18 de Octubre 2016) de guías de práctica clínica de los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network* (GIN) y en las páginas webs de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, europea, británica y española). Se utilizaron términos libres. A continuación se detalla el tratamiento sistémico de elección para el carcinoma renal avanzado en cada una de las guías localizadas:

- **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Renal cell carcinoma**, 2013[4]: Recomiendan como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada; sunitinib, pazopanib y temsirolimus (en pacientes que presenten mal pronóstico). En **segunda línea**, se presenta sorafenib después de presentar fracaso con citoquinas (IL-2), everolimus como alternativa a la progresión de sunitinib o sorafenib y axitinib.

- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**, 2017[5]: Recomiendan en caso de tumores en recaída o quirúrgicamente irresecables, en primera línea: ensayos clínicos, pazopanib preferido (1), sunitinib preferido (1), bevacizumab + IFN (1), temsirolimus (1) (en pacientes que presenten mal pronóstico), altas dosis de IL-2 (2A), axitinib (2A) y sorafenib (2A). En **segunda línea** se enmarcan ensayos clínicos, cabozantinib prefrerido (1), nivolumab preferido (1), axitinib (1), lenvatinib + everolimus (1), everolimus (2A), pazopanib (2A), sorafenib (2A), sunitinib (2A), bevacizumab (2B), altas dosis de IL-2 (2B) o temsirolimus (2B).

- **Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016[6]:** Tres tratamientos han demostrado eficacia como primera línea; sunitinib, bevacizumab + IFN y pazopanib (I,A). Sorafenib (II,B), altas dosis IL-2 (III,C) y bajas dosis de IFN combinado con bevacizumab (III,A) son opciones alternativas. En la población con un mal pronóstico temsirolimus (II,A) y sunitinib (II,B) son la primera elección, mientras que sorafenib y pazopanib (IIIB) se consideran una alternativa. **En segunda línea**, tras citoquinas: sorafenib (I,A), pazopanib (II,A), axitinib (II,A) y sunitinib (III,A). Tras ITK se contempla axitinib (II,B), everolimus (II,B) y sorafenib (III,B). A esta segunda línea a se ha sumado recientemente 2 nuevos fármacos; nivolumab y cabozantinib. Recientemente la EMA ha dado su opinión positiva para la combinación lenvatinib + everolimus, debido al tamaño del estudio no contempla en esta guía. En tercera línea una vez pasado por:

- Dos inhibidores de la tirosin kinasa (ITK): es recomendado nivolumab o cabozantinib (II,A), si no funcionan los anteriores, everolimus está como opción (II,B).
- Un ITK y nivolumab: cabozantinib será una opción (V,A), si no se dispone de cabozantinib, axitinib y everolimus serán los siguientes.
- Un ITK y cabozantinib: nivolumab será una opción (V,A), si no se dispone de nivolumab, axitinib y everolimus serán los siguientes.
- Un inhibidor del VEGF y m TOR: sorafenib es el que ha mostrado actividad (I,B). Además nivolumab (V,A) y cabozantinib (V,A) también pueden ser recomendados.

- **European Association of urology guidelines on renal cell carcinoma: 2016[7]**: Recomiendan el uso de nivolumab (,IA), cabozantinib (I,A), **en segunda línea** después de un fracaso con ITK. Antes de la aparición de estos nuevos fármacos axitinib o everolimus eran los recomendados. Axitinib también está recomendado actualmente. En tercera línea pacientes que hayan recibido nivolumab como segunda línea deberían pasar por cabozantinib y aquellos que recibieran cabozantinib como segunda, deberían recibir nivolumab. Los que reciban axitinib o everolimus por no poder recibir las anteriores pasarían o al fármaco de tercera línea que no hayan recibido.

- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2014[8]:** Recomiendan sunitinib (I,A) y pazopanib (I,B) **como primera línea** en enfermedad metastásica con pronóstico bueno e intermedio. Bevacizumab combinado con interferon (I,A) también es una opción aunque ha sido menos usado con la justificación de que las terapias orales son más convenientes. En pacientes con mal pronóstico, temsirolimus constituye la primera línea (I,A), aunque sunitinib también sea opción para estos pacientes (II,B). La inmunoterapia no se recomienda como primera línea de tratamiento (I,A). En pacientes que han progresado a una primera línea con ITK se recomienda pasar a axitinib (I,B) o everolimus (I,B), sorafenib también sería una opción (IV,B). En pacientes que han progresado a terapias con citokinas, sorafenib, pazopanib y sunitinib están indicados (I,A). Pacientes que han recibido inhibidores mTOR como primera línea recomiendan pasar a sunitinib (II,B).

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de nivolumab, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA (para localización del *European Public Assessment Report* –EPAR-) y la *Food and Drug Administration* (FDA) (en su defecto); y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Agencia Catalana de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI*), Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWIG), *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assemssment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NOKC), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se explotaron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HT*A, INAHTA).

Posteriormente, al no localizarse ningún informe para su adopción, se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos de la evidencia disponible en los últimos dos años: *The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y MEDLINE* (a través de *Pubmed)*. Se utilizaron términos libres.

Igualmente, se buscó en los registros de estudios en desarrollo en las bases de datos de EudraCT, *EU Clinical Trials Register* (disponible en: https://www.clinicaltrialsregister.eu/) y del *U.S. National Institutes of Health* (disponible en: http://clinicaltrial.gov/).

La selección de los artículos, lectura crítica, extracción y análisis de los resultados fue realizada por dos evaluadores.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane[9].

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) *(**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparator, **O**utcomes, Study **D**esign).*

Población	Pacientes adultos con carcinoma de células renales que hayan sido tratado previamente con inhibidores de la tirosin kinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR-ITK)
Intervención	Cabozantinib
Comparador (es) más apropiado (s)	• Everolimus • Axitinib • Nivolumab • Lenvatinib asociado a everolimus
Resultados de eficacia	• Supervivencia global

	• Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Tasa de respuesta • Tasa de control de la enfermedad • Tiempo hasta la respuesta • Duración de la respuesta
Resultados de seguridad	• Eventos adversos • Eventos adversos graves
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA.

Comentarios:

- **Comparadores:**

Para la segunda línea de tratamiento tras progresión a terapia con un antiangiogénico se consideran comparadores: everolimus, axitinib y recientemente han recibido la autorización positiva nivolumab y lenvatinib asociado a everolimus.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 18 de octubre de 2016) un total de 50 artículos (ninguno en *The Cochrane Library* ni en CRD y 50 en MEDLINE). Sólo dos de ellos cumplieron los criterios de inclusión (2 publicaciones del ECA pivotal)[10,11].

Se identificó el informe del NICE en desarrollo: "*Cabozantinib for treating renal cell carcinoma",* cuya publicación se prevé para junio de 2017[12].

No se han localizado informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen cabozantinib en la indicación señalada anteriormente.

Por tanto para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los resultados del ECA pivotal[10,11] así como los datos de actualización del mismo disponibles en el EPAR[1]. En la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 3) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4 y figura 1). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 5.

ECA pivotal (Choueiri, B *et al*)[10,11]

Tabla 3. Características del ECA pivotal.

Estudio	METEOR. NCT01865747
Diseño	Fase III, abierto, aleatorizado, controlado. Los pacientes fueron estratificados en función del número de terapias VEGFR- ITK previas recibidas (1 o ≥2) y en función de los factores de riesgo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (favorable,

	intermedio o pobre)
Duración	Desde Agosto 2013-Noviembre 2014 se llevó a cabo la aleatorización de pacientes. Primer corte para el análisis de datos: 22 Mayo 2015. Segundo corte de datos: 31 Diciembre 2015 (análisis intermedio no planificado).
Hipótesis	Se espera un incremento en la SLP, de 7,5 meses en los pacientes con cabozantinib a 5 meses en los pacientes con everolimus. En la SG se espera un incremento de 20 meses en los pacientes con cabozantinib a 15 meses en los pacientes con everolimus.
Grupo tratamiento	Cabozantinib (60 mg una vez al día). Se administró hasta la retirada del consentimiento informado, la aparición de eventos adversos inaceptables o progresión de la enfermedad.
Grupo control	Everolimus (10 mg una vez al día). Se administró hasta la retirada del consentimiento informado, la aparición de eventos adversos inaceptables o progresión de la enfermedad. *NOTA: No se permitió el cruce tras progresión.*
Variables evaluadas	<u>Variable principal:</u> - Supervivencia libre de progresión (SLP) valorada por un comité radiológico independiente (IRC) en base a los criterios RECIST v1.1, en los primeros 375 pacientes <u>Variables secundarias:</u> - Supervivencia global (SG) - Tasa objetiva de respuesta - SLP, valorada por un revisor independiente - Eventos adversos
Descripción del análisis	Todos los análisis de eficacia se llevaron a cabo en la población por intención de tratar. Y el de seguridad, en todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis del fármaco en estudio. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la SLP y la SG y una prueba long-rank estratificada para todas las comparaciones. Se estimó un tamaño muestral de 375 pacientes para evaluar únicamente la SLP. Aunque se necesitaba mayor tamaño muestral para determinar la SG. Se estimó que 259 eventos de progresión en los primeros 375 pacientes y habiendo finalizado el reclutamiento de 650 pacientes proporcionarían al estudio una potencia del 90 % para detectar un HR para muerte o progresión de la enfermedad del 0,667, con un nivel alfa de 0,05 (mejora de mediana de SLP de 7,5 meses en grupo de cabozantinib a 5 meses en grupo everolimus). Se planificaron dos análisis para la SG, el primero en el momento del análisis final de la SLP y el segundo para la SG cuando se produjeran 408 muertes para dar una potencia del 80 % al estudio para detectar un HR de 0,75 correspondiendo a una mejora en la mediana de supervivencia de 15 a 20 meses. El corte para el análisis intermedio primario de la SG se llevó a cabo en mayo de 2015 (fecha de corte del análisis principal). En Diciembre de 2015, para dar un mínimo de seguimiento de 13 meses para los últimos pacientes aleatorizados, se realizó un segundo análisis intermedio no planificado. Aun no se ha proporcionado el resultado del seguimiento final para la SG (septiembre de 2017).

Criterios de Inclusión	Pacientes ≥ 18 años, diagnóstico histológico confirmado de cáncer renal con componente de células claras, enfermedad medible (en base a los criterios RECIST v1.1), haber recibido tratamiento previo con al menos un VEGFR-ITK presentando progresión al tratamiento o haber recibido la ultima dosis pasado 6 meses desde su inclusión. ECOG 0-2 y adecuada función medular y orgánica. Se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales previamente tratadas si tenían historia de enfermedad estable.	
Criterios de Exclusión	Tratamiento previo con un inhibidor mTOR o cabozantinib o una historia de enfermedad clínicamente incontrolable. Pacientes en tratamiento crónico con corticoides (excepto corticoides inhalados o tópicos o a una dosis equivalente a ≤10 mg de prednisona) u otros inmunosupresores.	
Características basales (cabozantinib vs. everolimus)	Población SLP (n = 187 *vs.* 188) Edad, mediana en años: 62 *vs.* 61 Sexo masculino, n (%): 142 (76) *vs.* 130 (69) Estadío ECOG, n/n total (%): - 0: 129/187 (69) *vs.* 116/188 (62) - 1: 58/187 (31) *vs.* 72/188 (38) Factor pronostico MSKCC, n/n total (%): -Favorable: 80/187 (43) *vs.* 83/188 (44) -Intermedio: 80/187 (43) *vs.* 75/188 (40) -Pobre: 27/187 (14) *vs.* 20/188 (16) Previos ITK-VEGFR, n (%): -1: 137 (73) *vs.* 136 (72) -≥ 2: 50 (27) *vs.* 52 (28)	Población SG (n = 330 *vs.* 328) Edad, mediana en años: 63 *vs.* 62 Sexo masculino, n (%): 253 (77) *vs.* 241 (73) Estadío ECOG, n/n total (%): - 0: 226/330 (68) *vs.* 217/328 (66) - 1: 104/330 (32) *vs.* 111/328 (34) Factor pronostico MSKCC, n/n total (%): -Favorable: 150/330 (45) *vs.* 150/328 (46) -Intermedio: 139/330 (42) *vs.* 135/328 (41) -Pobre: 41/330 (12) *vs.* 43/328 (13) Previos ITK-VEGFR, n (%): -1: 235 (71) *vs.* 229 (70) -≥ 2: 95 (29) *vs.* 99 (30)
Seguimiento del tratamiento	La media de seguimiento en el análisis primario (mayo 2015) de los pacientes fue de 11 meses en la población SLP y 6 meses en la población SG. En la actualización de los datos de Diciembre de 2015 la media de seguimiento fue de un mínimo de 13 meses en la población SG. Un total de 653 pacientes (> 99 %) recibieron al menos una dosis del fármaco y fueron incluidos en la población de seguridad. En diciembre de 2015 la duración mediana de exposición a cabozantinib era de 8,3 meses y, 4,4 meses para everolimus. Un 55 % y 50 % de pacientes tratados con cabozantinib y everolimus, respectivamente, recibió tratamiento posterior tras discontinuación del tratamiento de estudio.	

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal.

	Cabozantinib (n = 187)	Everolimus (n = 188)	HR (IC 95 %)
Variable principal:			
SLP valorada por un comité radiológico independiente, mediana en meses (IC 95 %)*	7,4 (5,6-9,1)	3,8 (3,7-5,4)	0,58 (0,45-0,75) p<0,001
SLP valorada por el investigador, mediana en meses (IC 95 %)*	7,4 (6,3-7,6)	5,3 (3,8-5,6)	0,61 (0,48-0,77) p<0,001
Variables secundarias:			
Mejor respuesta, n (%)*: - TRO[a], n (%) - RC, n (%) - RP, n (%) - EE, n (%) - PE, n (%)	 40 (21) 0 40 (21) 116 (62) 26 (14)	 9 (5) 0 9 (5) 116 (62) 51 (27)	
TRO, % (IC 95 %)*	21 (16 -28)	5 (2 -9)	
	Cabozantinib (n = 330)	**Everolimus (n = 328)**	**HR (IC 95%)**
Variable principal:			
SLP valorada por un comité radiológico independiente, mediana en meses (IC 95 %)*	7,4 (6,9-9,1)	3,9 (3,7-5,1)	0,51 (0,41-0,62)
Variables secundarias:			
Mejor respuesta, n (%)*: - RC, n (%) - RP, n (%) - EE, n (%) - PE, n (%) - NE, n (%)	 0 57 (17) 216 (65) 41 (12) 16 (5)	 0 11 (3) 203 (62) 88 (27) 26 (8)	
TRO, % (IC 95 %)*	17 (13-22)	3 (2-6)	*p* < 0,001

SG, mediana en meses (IC 95 %)*			0,67 (0,51-0,89) *p* < 0,005
SG, mediana en meses (IC 95 %)**	21,4 (18,7-NA)	16,5 (14,7-18,8)	0,66 (0,53-0,83) *p* ≤ 0,0163

* Corte Mayo 2015 [1].
** Corte Diciembre 2015.

n: número de pacientes, HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza, NA: no alcanzado, SLP: supervivencia libre de progresión, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad, SG: supervivencia global.
[a]Respuesta completa y parcial completada

En relación al análisis de subgrupos de SLP (variable principal) se han realizado dos análisis; uno para la población evaluada para la variable principal (los primeros 375 pacientes aleatorizados) y otro para la población total aleatorizada (658 pacientes). En relación al factor de estratificación MSKCC, para ambas poblaciones evaluadas no se observó diferencia estadísticamente significativa entre cabozantinib y everolimus para el subgrupo de riesgo pobre. Según el número de terapias previas con inhibidores de tirosin kinasa, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre cabozantinib y everolimus para el subgrupo de pacientes con dos o más tratamientos previos, cuando se evaluaron los primeros 375 pacientes HR 0,67 (IC 95 % 0,41-1,10).

Subgroup	PITT Population							ITT Population						
Level	Cabozantinib (N = 187)			Everolimus (N = 188)			Unstratified HR	Cabozantinib (N = 330)			Everolimus (N = 328)			Unstratified HR
	n	Events	Median	n	Events	Median	(95% CI)[a]	n	Events	Median	n	Events	Median	(95% CI)[a]
Overall	187	121	7.36	188	126	3.84	0.59 (0.46, 0.76)	330	180	7.39	328	214	3.88	0.52 (0.42, 0.63)
Age (years)														
< 65	118	75	7.33	116	82	3.75	0.55 (0.40, 0.75)	196	109	7.36	198	133	3.75	0.53 (0.41, 0.68)
>= 65	69	46	7.39	72	44	4.70	0.64 (0.42, 0.98)	134	71	9.17	130	81	3.91	0.50 (0.36, 0.69)
Gender														
F	45	35	5.59	57	37	5.55	1.03 (0.65, 1.63)	77	48	5.75	86	55	4.70	0.72 (0.49, 1.07)
M	142	86	7.89	130	88	3.71	0.48 (0.36, 0.65)	253	132	7.89	241	158	3.81	0.46 (0.36, 0.58)
Region														
Asia Pacific	25	19	7.43	36	25	3.61	0.60 (0.33, 1.10)	39	21	9.20	47	33	3.61	0.43 (0.25, 0.75)
Europe	83	51	7.33	84	62	3.84	0.54 (0.37, 0.79)	167	92	7.33	153	105	3.91	0.54 (0.41, 0.72)
Latin America	3	3	11.04	4	2	NE	1.29 (0.21, 7.92)	6	4	11.04	6	2	NE	1.38 (0.25, 7.66)
North America	76	48	7.16	64	37	4.17	0.60 (0.39, 0.93)	118	63	7.36	122	74	4.11	0.50 (0.35, 0.70)
Race														
Non-White	26	18	6.57	28	20	2.83	0.49 (0.26, 0.94)	46	27	7.39	42	28	3.55	0.49 (0.28, 0.83)
White	157	100	7.36	147	96	4.14	0.60 (0.45, 0.79)	269	142	7.89	263	169	3.91	0.50 (0.40, 0.63)
MSKCC Risk Factors by CRF														
0	80	51	7.39	83	56	4.67	0.54 (0.37, 0.79)	150	79	7.49	150	92	5.13	0.51 (0.38, 0.69)
1	80	49	7.39	75	47	3.71	0.56 (0.37, 0.84)	139	74	7.46	135	89	3.75	0.47 (0.35, 0.65)
2 OR 3	27	21	4.14	30	23	2.30	0.84 (0.46, 1.53)	41	27	5.42	43	33	3.48	0.70 (0.42, 1.16)
Baseline ECOG from Karnofsky Score														
0	129	79	7.39	116	76	4.37	0.54 (0.39, 0.74)	226	114	9.13	216	137	4.21	0.46 (0.36, 0.59)
1	58	42	5.52	72	50	3.65	0.71 (0.47, 1.08)	104	66	5.55	112	77	3.68	0.64 (0.46, 0.90)
Heng Criteria Group														
Favorable	38	22	11.17	33	22	5.55	0.50 (0.27, 0.91)	66	34	9.20	62	37	5.52	0.47 (0.30, 0.76)
Intermediate	114	69	7.89	120	77	3.88	0.54 (0.39, 0.75)	210	107	8.08	214	137	3.81	0.48 (0.37, 0.62)
Poor	35	30	5.39	35	27	2.63	0.83 (0.49, 1.41)	54	39	5.39	52	40	2.63	0.67 (0.43, 1.04)
Prior nephrectomy														
No	30	18	6.41	35	22	5.39	0.64 (0.34, 1.21)	47	25	6.57	49	32	4.37	0.51 (0.30, 0.86)
Yes	157	103	7.36	153	104	3.81	0.57 (0.43, 0.75)	283	155	7.39	279	182	3.88	0.51 (0.41, 0.64)
Time from diagnosis to randomization														
< 1 year	34	22	5.52	44	31	2.83	0.60 (0.35, 1.04)	59	37	5.49	76	57	2.73	0.55 (0.36, 0.84)
≥ 1 year	153	99	7.39	143	94	4.37	0.59 (0.44, 0.78)	271	143	7.89	251	156	4.37	0.51 (0.41, 0.65)
Number of prior VEGFR-TKIs														
1	137	87	7.36	136	95	3.75	0.56 (0.42, 0.75)	235	131	7.39	229	155	3.84	0.52 (0.41, 0.66)
≥ 2	50	34	6.05	52	31	5.55	0.67 (0.41, 1.10)	95	49	7.39	99	59	4.04	0.51 (0.35, 0.74)

Fuente: EPAR (corte Diciembre 2015).

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA pivotal.

	Cabozantinib (n = 331)			Everolimus (n = 322)		
	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4
Cualquier evento adverso, n (%)	70 (21)	210 (63)	25 (8)	103 (32)	167 (52)	26 (8)
Eventos adversos más frecuentes, n (%)						
-Diarrea	206 (62)	43 (13)	0	85 (26)	7 (2)	0
-Fatiga	159 (48)	36 (11)	0	130 (40)	24 (7)	0
-Náusea	158 (18)	15 (5)	0	92 (29)	1 (<1)	0
-Disminución apetito	146 (44)	10 (3)	0	111(35)	3 (1)	0
-Síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmoplantar	115 (35)	27 (8)	0	16 (5)	3 (1)	0
-Vómito	106 (32)	7 (2)	0	44 (14)	3 (1)	0
-Disminución de peso	105 (32)	9 (3)	0	42 (13)	0	0
-Estreñimiento	89 (27)	1 (<1)	0	64 (20)	1 (<1)	0
-Disgeusia	80 (24)	0	0	30(9)	0	0
-Hipotiroidismo	76 (23)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
-Hipertensión	73 (22)	49(15)	0	14 (4)	12 (4)	0
-Disfonia	68 (21)	2 (1)	0	16 (5)	0	0
-Tos	67 (20)	1 (<1)	0	107 (33)	3 (1)	0
-Estomatitis	65 (20)	8 (2)	0	71 (22)	7 (2)	0
Datos de seguridad a fecha de diciembre 2015						

Las reducciones de dosis ocurrieron en el 62 % de los pacientes tratados con cabozantinib y en el 25 % del grupo everolimus.

Se observaron eventos adversos grado 3 o 4 en el 71 % de los pacientes tratados con cabozantinib y en el 60 % de los tratados con everolimus. Los efectos adversos grado 3 o 4 más comunes fueron hipertensión en el 15 % de los pacientes tratados con cabozantinib vs. 4 % en el grupo tratado con everolimus, diarrea (13% *vs.* 2%), fatiga (11 % *vs.* 7 %), síndrome eritrodisestesia palmoplantar (8 % *vs.* 1 %) y anemia (6 % *vs.* 17 %).

Se indicó una muerte relacionada con el tratamiento para el grupo cabozantinib (no se especificó el motivo) y dos, para el grupo everolimus (infección por *aspergillus* y neumonía por aspiración).

Otros resultados del EPAR[1]: Calidad de vida.

En relación a la calidad de vida se empleó la escala FKSI-19, un cuestionario que valora los síntomas más importantes relacionados con la enfermedad, los efectos adversos del tratamiento y el bienestar, todos ellos asociados con cáncer renal avanzado. De forma global no se describieron diferencias mayores entre ambos tratamientos para la escala FSKI total aunque la subescala FSKI de efectos adversos era superior (mejor) para el brazo de tratamiento con everolimus. Los únicos eventos adversos evaluados fueron nausea y diarrea, ambos con mayor incidencia para el grupo de tratamiento con cabozantinib. No se observaron diferencias notables entre tratamientos para la subescala relacionada con el bienestar. También se empleó la escala EQ-5D-5L. De forma global no se observaron diferencia con ambos tratamientos.

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó riesgo de sesgo bajo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, aunque cabe destacar el riesgo de sesgo debido a ser un ensayo clínico abierto, y mayor aún al incluir como variable principal una variable subrogada como es SLP. Aunque se incluyó el análisis por un comité independiente. El número de pacientes fue adecuado y las poblaciones de los grupos comparables y bien equilibradas para la mayoría de características basales. Ver Anexo I.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

La población incluida en el ensayo pivotal es representativa de los pacientes susceptibles a tratamiento en la práctica clínica diaria.

Respecto al comparador, se emplea una de las alternativas terapéuticas disponibles (everolimus), se trata de un comparador correcto para evaluar la eficacia y seguridad de cabozantinib. Actualmente se plantean otros comparadores para los cuales no hay evidencia directa de comparación con cabozantinib como son axitinib, nivolumab y levantinib asociado a everolimus.

En relación a la variable principal, supervivencia libre de progresión (SLP), habría sido preferible la supervivencia global (SG), ya que la SLP es una variable subrogada de la misma. Los resultados finales de SG estarán disponibles en septiembre de 2017. Los resultados aportados de calidad de vida no son concluyentes. De forma global no se observan diferencias entre ambos tratamientos.

El análisis de subgrupos para la variable SLP, pone de manifiesto que se mantiene la superioridad del grupo cabozantinib en la mayoría de los casos.

Respecto a la validez interna, la calidad del ensayo es adecuada, viniendo determinado el riesgo de sesgo fundamentalmente por ser un ensayo clínico abierto sin tener ninguna justificación debida a su metodología, ya que los dos fármacos se administran vía oral teniendo los mismos esquemas de tratamiento. Se podría justificar por los perfiles de toxicidad de los fármacos.

En cuanto a la validez externa, los efectos observados en los estudios pueden reflejar los resultados esperados cuando esta intervención se aplique a la población de interés, y es, por tanto, aceptable.

Tabla 6. Aplicabilidad de la evidencia.

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). Se excluyeron paciente con tratamiento previo con un inhibidor mTOR o cabozantinib o una historia de enfermedad clínicamente incontrolable. Pacientes en tratamiento crónico con corticoides (excepto corticoides inhalados o tópicos o a una dosis equivalente a ≤10 mg de prednis ona) u otros inmunosupresores. 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 levantinib 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 es una variable subrogada. Y aun 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.

A continuación se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza) mediante la comparación del perfil de evidencia (pregunta de investigación establecida) con la evidencia disponible (resultados de eficacia y seguridad identificados tras la evaluación de cabozantinib).

Tabla 7. Perfil y gaps de evidencia.

Perfil de evidencia del fármaco					
Justificación para el uso del fármaco: Cabozantinib es un fármaco que se ha aprobado para su uso en pacientes adultos con carcinoma de células renales que hayan sido tratado previamente con inhibidores de la tirosin kinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR-ITK). Para esta indicación existen nuevas alternativas terapéuticas y la ventaja que puede aportar cabozantinib es mejora en la eficacia frente a everolimus.					
Indicación del fármaco: Tratamiento del carcinoma de células renales en pacientes que hayan sido tratado previamente con inhibidores de la tirosin kinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR-ITK)					
Población Pacientes adultos con carcinoma de células renales que hayan sido tratado previamente con inhibidores de la tirosin kinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR-ITK)		**I**ntervención . Cabozantinib (60 mg una vez al día). Se administró hasta la retirada del consentimiento informado, la aparición de eventos adversos inaceptables o progresión de la enfermedad.		**C**omparador/es - Nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas. - Everolimus 10 mg una veal al día - Axitinib 5 mg dos veces al día - Lenvatinib asociado a everolimus	
Diseños de los estudios: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotales					
Variable **R**esultado - 1	Variable **R**esultado-2	Variable **R**esultado- 3	Variable **R**esultado - 4	Variable **R**esultado- 5	Variable **R**esultado- 6
Supervivencia global (SG)	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tasa de respuesta	Calidad de vida	Eventos adversos	Eventos adversos graves
Gaps de evidencia					
Resultados de la evaluación					
Variable **R**esultado - 1	Variable **R**esultado-2	Variable **R**esultado- 3	Variable **R**esultado - 4	Variable **R**esultado - 5	Variable **R**esultado- 6
1 ECA cabozantinib *vs.* everolimus HR (IC 95%) 0,66 (0,53-0,83)	1 ECA cabozantinib *vs.* everolimus HR (IC 95%): 0,58 (0,45-0,75)	1 ECA cabozantinib *vs.* Everolimus TRO 17 % vs. 3 % p < 0,001	FKSI-19 EQ-5D-5L De forma global no diferencia mayor entre ambos	1 ECA cabozantinib *vs.* everolimus Grado 1 o 2, (%): 21 *vs.* 32 Grado 3, (%): 63 *vs.* 52	1 ECA cabozantinib *vs.* Everolimus Grado 4, (%): 8 *vs.* 8

Por lo expuesto anteriormente, es deseable corroborar y evaluar los resultados de cabozantinib mediante ECA fase III en esta población usando como grupo control axitinib,

nivolumab o lenvatinib asociado a everolimus, y empleando supervivencia global como variable principal. Según se ha consultado en la página web https://clinicaltrials.gov/, actualmente, los ensayos que se están llevando a cabo con cabozantinib son: estudio fase II de cabozantinib, crizotinib, volitinib o sunitinib en pacientes con cáncer renal localmente avanzado o metastásico, estudio fase II de cabozantinib o sunitinib en pacientes previamente no tratados con cáncer renal localmente avanzado o metastásico y un estudio fase I de cabozantinib y nivolumab, asociados o no a ipilimumab, en pacientes con tumores genitourinarios metastásicos.

5. Puntos clave

En pacientes adultos con carcinoma de células renales que hayan sido tratado previamente con inhibidores de la tirosin kinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR-ITK), cabozantinib ha demostrado una mayor eficacia frente a everolimus para la variable principal supervivencia libre de progresión y la variable secundaria supervivencia global (en resultados de análisis intermedios). Aún no se dispone de los resultados del análisis final planificado para la SG.

En el análisis de supervivencia libre de progresión de subrupos pre-especificados (número de VEGFR-ITK previos (1 o ≥ 2) y el factor pronóstico) se mantiene la tendencia en la superioridad de cabozantinib.

Respecto a la seguridad, se observa 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).

6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Assessment Report. Cabometyx® (cabozantinib) [Internet]. Londres: EMA; 21/07/2016 [consultado 10.11.2016]. Cabometyx EMEA/H/C/004163/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004163/WC500214070.pdf

2. Sociedad Española de Oncología Médica. Los avances en cáncer renal. [Internet]. Madrid. SEOM; 2016 [consultado 4.11.2016]. URL: http://www.seom.org/en/los-avances-en-cancer-renal

3. González del Alba Baamonde A. Cáncer renal [Internet]. Madrid: SEOM; 2015. [consultado 18.10.2016]. URL: http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/renal

4. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Renal cell carcinoma. [Internet]. Edmonton (Alberta): CancerControl Alberta; 2013. 14 p. (Clinical practice guideline; no. GU-003). [consultado 4.11.2016] URL: http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf

5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Versión 2. 2016. [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2016. [consultado 18.10.2016]. URL: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf

6. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v58-v68.

7. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. Eur Urol. 2016;69(1):4-6.

8. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodriguez C, Duran I. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. Clin Transl Oncol. 2014;16(12):1043-50.

9. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. URL: http://www.cochrane.es/?q=es/node/269

10. 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.

11. 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.

12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cabozantinib for treating renal cell carcinoma [ID931] [Internet]. Londres: NICE; jun 2017 [consultado 28/10/2016]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10075

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane[9]

Dominios	**Referencia:** Choueiri *et al*. 2015 y 2016[10,11]
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo poco claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado*	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones[9]. * La variable SLP se evaluó por un comité investigador independiente además de por el grupo investigador	