

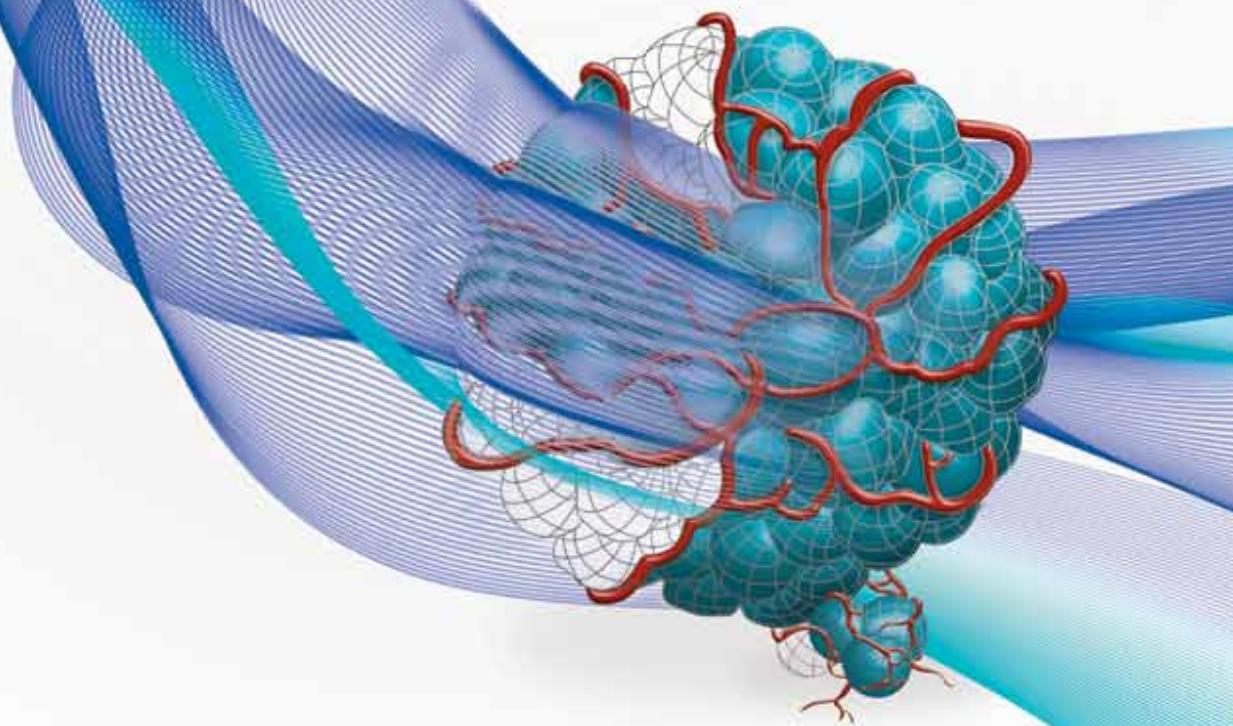
# Future ONCOLOGY

ISSN: 1479-6694

Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado con cabozantinib, un inhibidor de multitirosina cinasa oral de los receptores de MET, AXL y FCEV

Arpita Desai y Eric J Small

*Future Oncol.* (2019) 15(20), 2337-2348





# Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado con cabozantinib, un inhibidor de multitirosina cinasa oral de los receptores de MET, AXL y FCEV

Arpita Desai<sup>\*†</sup> y Eric J Small<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, División de Hematología/Oncología, Centro de Cáncer Integral y Familiar Helen Diller de la UCSF, Universidad de California, San Francisco, CA 94143, Estados Unidos

\*Autor para correspondencia: Arpita.Desai@ucsf.edu

Von Hippel-Lindau (*VHL*), un gen oncoinhibidor, frecuentemente está inactivado en el carcinoma de células renales (CCR). Impulsa la tumorigenicia mediante la activación de los genes sensibles a la hipoxia en dirección 3' y los factores proangiogénicos como el FCEV, y es responsable de la actividad de los inhibidores de la tirosina cinasa en el CCR. La resistencia a la terapia con RFCEV finalmente ocurre, en parte, debido a la activación de vías de señalización alternativas como AXL y MET. El cabozantinib es un inhibidor potente de los receptores de FCEV, AXL y MET que proporciona motivos para su uso en el CCR. El cabozantinib se aprobó para utilizarse en el ámbito de primera y segunda línea en los pacientes con CCR avanzado. En este manuscrito, se analizan los datos preclínicos, la farmacología, la eficacia clínica y la inocuidad del uso del cabozantinib en el CCR.

Primer borrador enviado: 13 de enero de 2019; aceptado para publicación: 20 de mayo de 2019; publicado en línea: 11 de junio de 2019

**Palabras clave:** AXL • CABOSUN • cabozantinib • ensayo clínico • MET • METEOR • cáncer renal • RFCEV

El panorama terapéutico para los pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado (metastásico o no resecable) está evolucionando rápidamente. Las opciones terapéuticas se ampliaron considerablemente con el desarrollo de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC), y más recientemente, con la aprobación de la inmunoterapia compuesta de nivolumab más ipilimumab. Los estudios recientemente completados y en curso indican la promesa de combinar la inmunoterapia con un ITC.

La terapia con ITC en el CCR se desarrolló sobre la base de la interpretación de la biología de este cáncer. El CCR, y en particular el carcinoma de células claras, el subtipo histológico más común de CCR, está relacionado con la inactivación del gen oncoinhibidor Von Hippel-Lindau (*VHL*), ubicado en el cromosoma 3p [1]. El *VHL* forma parte del complejo ubiquitina-ligasa E3, que en las células normales tiene como objetivo a un factor de transcripción crítico, el factor inducible por hipoxia (FIH), para la ubiquitinación y la degradación mediada por el proteasoma. La inactivación del *VHL*, mediante uno de diversos mecanismos, es un evento común en el CCR. En las células con el *VHL* inactivado, el FIH no se degrada. El FIH activado, a su vez, se transloca en el núcleo y es responsable de la activación de los genes inducibles por hipoxia en dirección 3', entre ellos el FCEV, el FCDP y el FCT-α, que tiene un papel clave en la angiogenia, el crecimiento y la supervivencia tumorales [2].

La mayoría de los cánceres renales ocurren esporádicamente, es decir, de un modo no heredado [3]. Si bien la inactivación bialélica del *VHL* fomenta un fenotipo tumoral, >90% del cáncer renal de células claras esporádico está causado por la inactivación de un único alelo o la pérdida de heterocigosidad, con el otro gen *VHL* típicamente inactivado por la mutación génica (el 50% de los carcinomas renales de células claras) [4,5] o por la metilación que conlleva al silenciamiento genético en aproximadamente el 5–10% de los casos [6,7].

Además, la inactivación del *VHL* conlleva a la fosforilación constitutiva de la proteína MET [8]. El MET es un receptor de la tirosina cinasa del FCH/factor de dispersión, y es esencial para la embriogenia, regulando la transición epitelial-mesenquimal, la angiogenia y el crecimiento celular. La desregulación de MET desencadena el crecimiento celular desde la inhibición por contacto que impulsa la tumorigenicia, y el MET se considera un protooncogén [9]. El MET está sobreexpresado en los subtipos papilar y sarcomatoide del cáncer renal, y una expresión más elevada está relacionada con un grado elevado, una enfermedad avanzada y un pronóstico escaso [10].

Asimismo, la vía de AXL también está implicada en varios tumores malignos [11], entre ellos el CCR. Los FIH 1 y 2 regulan directamente la señalización mediante AXL y su coligando 6 específico de la detención del crecimiento (GAS6) en células cancerígenas con deficiencia de VHL. El 6 específico de la detención del crecimiento/AXL forma un complejo con el protooncogén inhibidor de la tirosina cinasa (SRC) y activa al receptor de MET de un modo independiente del FCH

[12]. La otra vía importante que se activa en el CCR incluye la vía de PI3K/AKT/mTOR [13].

La frecuencia elevada de la inactivación del VHL y la activación resultante del FCEV en el CCR conllevó a realizar pruebas terapéuticas de un anticuerpo monoclonal anti-FCEV (bevacizumab) y de un número de ITC que tienen como objetivo al RFCEV. Aunque muchos pacientes con CCR inicialmente responden a los ITC del RFCEV, finalmente evolucionan. La resistencia al tratamiento se investigó y se atribuyó en parte al ascenso regulado de vías alternativas, entre ellas MET y AXL [14-16], lo que proporciona motivos para seleccionar simultáneamente las vías del FCEV, MET y AXL en el CCR.

El cabozantinib es un inhibidor de multiptósina cinasa de molécula pequeña con una actividad potente contra MET, R2FCEV, RET, AXL, KIT y tirosina cinasa 3 similar a FMS. En este manuscrito, se analizan los datos preclínicos, la farmacología, la eficacia clínica y la inocuidad del uso del cabozantinib en el CCR.

### Perspectiva general del mercado previo a la llegada del cabozantinib

El carcinoma renal de células claras es el tipo más común de cáncer de riñón, el cual constituye el 90% de los cánceres renales. En los Estados Unidos, se diagnostican aproximadamente 65.340 casos nuevos de cáncer de riñón por año (entre ellos, los tumores de la pelvis renal, que son poco comunes y generalmente de una histopatología diferente, y el carcinoma de células transicionales), y hasta 14.970 muertes se atribuyen al CCR cada año [17]. Hubo una mejoría estable en la supervivencia durante las últimas cinco décadas, en gran parte debido a la detección más temprana y al tratamiento quirúrgico curativo. La supervivencia relativa a los 5 años para la enfermedad localizada y distante es del 92,6 y del 11,6%, respectivamente [18].

El tratamiento de referencia actual para el CCR metastásico o no resecable se basa en el subtipo histológico, el grado de la enfermedad y la agrupación del riesgo según un modelo pronóstico. El modelo pronóstico del Consorcio Internacional de Bases de Datos del Cáncer de Células Renales Metastásico (IMDC) es el que se utiliza de forma más generalizada. Este modelo se desarrolló en la era orientada al FCEV y estratificaba a los pacientes en tres categorías de riesgo según seis variables pretratamiento. Estas variables constaban de cuatro parámetros de laboratorio: hemoglobina baja (menor al límite superior de normalidad), calcio corregido elevado (mayor al límite superior de normalidad), neutrófilos elevados (mayor al límite superior de normalidad), plaquetas elevadas (mayor al límite superior de normalidad), y dos variables clínicas: tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento menor a 1 año y estado de rendimiento de Karnofsky <80%. Los pacientes se clasifican como riesgo favorable, si no presentan factores de riesgo; riesgo intermedio, si hay uno a dos factores de riesgo, y riesgo alto, si hay tres o más factores de riesgo [19]. El modelo del IMDC se validó externamente, e identifica de forma precisa a los grupos pronósticos, con una mediana de la supervivencia global (SG) de 43, 23 y 8 meses, en los grupos de riesgo favorable, intermedio y alto, respectivamente [19]. La agrupación del modelo pronóstico del IMDC actualmente se utiliza para identificar enfoques terapéuticos para pacientes individuales en la práctica clínica y también se utiliza frecuentemente para la estratificación del riesgo en los ensayos clínicos.

Los primeros enfoques terapéuticos en los pacientes con CCR metastásico o no resecable con IFN- $\alpha$  e IL-2 en dosis elevadas se reemplazaron con una gran variedad de terapias que tienen como objetivo a la angiogenia, entre ellas el FCEV y sus receptores. La vía del RFCEV se captó exitosamente con un número de ITC. Cabe observar que la inactivación del VHL, sobre la cual se basa la terapia con ITC, es un evento observado en la variante histológica más común del CCR, el carcinoma de células claras. Por consiguiente, la mayoría de los ensayos clínicos en los que se evalúan los ITC se centraron en los pacientes con una histología de células claras. Más recientemente, la inmunoterapia tuvo un papel nuevo con el desarrollo de inhibidores de los puntos de control beneficiosos a nivel terapéutico.

Las opciones de tratamiento de primera línea para los pacientes con carcinoma de células claras con un pronóstico favorable según el IMDC incluyen al pazopanib y al sunitinib. Cada uno se aprobó sobre la base de la mejoría de los criterios de valoración en ensayos de Fase III, comparado con el IFN- $\alpha$  (sunitinib) o el placebo (pazopanib). Las opciones de tratamiento para los pacientes con un riesgo intermedio/alto según el IMDC también incluyen al pazopanib y al sunitinib, al igual que a la combinación de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios ipilimumab y nivolumab, que se mostró es superior al sunitinib en los pacientes con un riesgo intermedio/alto con una mejoría en la SG y los porcentajes de respuesta objetiva (pero inferior al sunitinib en los pacientes con un riesgo favorable en el ensayo aleatorio Checkmate 214 [20]).

En el ámbito de segunda línea, históricamente, se utilizaron dos fármacos: el sorafenib, que demostró una mejor eficacia respecto al placebo en el ensayo TARGET [21], y el everolimus, que fue superior al placebo en el ensayo RECORD-1 [22]. Posteriormente, el sorafenib o el everolimus se utilizaron como grupos de control en ensayos de Fase III. Las opciones importantes en el ámbito de segunda línea ahora incluyen al axitinib, que se mostró fue superior al sorafenib en el ensayo AXIS [23], y al nivolumab, un inhibidor de los puntos de control que se mostró fue superior al everolimus en el ensayo Checkmate-025 [24]. Otras opciones en el ámbito de segunda línea incluyen la combinación de lenvatinib y everolimus (que se mostró fue superior al everolimus solo) [25].

Si bien estos ITC proporcionan un beneficio clínico inequívoco a algunos pacientes con CCR metastásico o no resecable, el 25% de los pacientes presenta tumores que son inherentemente resistentes a la terapia antiangiogénica [26]. Asimismo, casi todos los pacientes tratados con una terapia anti-FCEV finalmente desarrollan una resistencia al fármaco. Los mecanismos de la resistencia incluyen la activación de vías prometastásicas o el aumento de la producción de factores proangiogénicos por el tumor debido a la activación de vías alternativas no del FCEV implicadas en la angiogenia, como AXL y MET. Por estos motivos, seleccionar como objetivo a MET y AXL además de la vía del FCEV puede proporcionar

un aumento de la eficacia en el CCR avanzado. El cabozantinib es un ITC que inhibe al RFCEV, AXL y MET, convirtiéndolo en un fármaco atractivo para poner a prueba en los pacientes cuya enfermedad evolucionó bajo una terapia anti-FCEV previa, y como terapia de primera línea en un intento por prevenir la aparición de la resistencia.

### **Estudios preclínicos**

Hay varios estudios preclínicos que corroboran la selección como objetivo del RFCEV, MET y AXL en el ámbito de primera y segunda línea en el cáncer renal. Zhou *et al.* demostraron que el tratamiento crónico con sunitinib provocaba la resistencia a la terapia antiangiogénica mediante la activación de la señalización de AXL y MET, a su vez fomentando una conducta prometastásica y la angiogenia. El cabozantinib inhibió la transición epitelial–mesenquimal provocada por el tratamiento crónico con sunitinib e inhibió la activación de AXL y MET en estirpes celulares del cáncer de células renales con o sin pretratamiento con sunitinib. La inhibición de la actividad de AXL y MET con el cabozantinib ayudó a superar la resistencia provocada por la terapia prolongada con sunitinib en el CCR metastásico, y resultó ser una estrategia importante para abordar la resistencia a la terapia antiangiogénica [15].

En otro estudio, Yakes *et al.* evaluaron la selectividad del cabozantinib y notificaron que era un inhibidor potente de MET y R2FCEV, con valores de  $IC_{50}$  de 1,3 y 0,035 nmol/l, respectivamente. El cabozantinib también inhibió fuertemente a KIT, RET, AXL y FLT3, y funcionó como un fármaco antiangiogénico mediante la inhibición de la formación del túbulos celular endotelial. También aumentó la hipoxia tumoral, que llevó a la apoptosis mediante la alteración de la vasculatura tumoral, e inhibió la migración celular, la invasión y el crecimiento tumoral de un modo dependiente de la dosis [27].

### **Farmacología**

El cabozantinib inhibe la actividad de la tirosina cinasa de MET, R2FCEV, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT-3 y TIE-2.

#### **Perfil farmacocinético del cabozantinib**

Luego de la administración oral del comprimido de cabozantinib (CABOMETYX), la mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima de cabozantinib oscila entre 3 y 4 h post dosis. La  $C_{max}$  y el área bajo la curva del cabozantinib aumentan considerablemente luego de la exposición a alimentos grasos (40,5 y 57%, respectivamente). El cabozantinib por lo tanto se administra con el estómago vacío (los pacientes no deben comer durante al menos 2 h antes y al menos 1 h después de la administración) para minimizar el riesgo de algún efecto significativo a nivel clínico de la ingesta de alimentos sobre la exposición plasmática [28]. Está muy ligado a las proteínas en el plasma humano ( $\geq 99,7\%$ ). La media de la semivida pronosticada es aproximadamente 99 h y la eliminación (CL/F) en situación de equilibrio se calcula en 2,2 l/h para el paciente medio.

El cabozantinib se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta por vía hepatobiliar. En un estudio sobre el metabolismo del cabozantinib en ocho voluntarios masculinos sanos, luego de una única dosis oral de 140 mg (equivalente de base libre) de cabozantinib que contenía cabozantinib radiomarcado con  $^{14}C$ , la radioactividad se recuperó principalmente en las heces (53,7%) y en menor grado en la orina (27,2%) [29]. El efecto de la insuficiencia renal y hepática sobre la farmacocinética del cabozantinib en los voluntarios sanos reveló que las proporciones de la media geométrica de mínimos cuadrados para el cabozantinib plasmático fueron un 30 y un 6% más elevadas en los sujetos con una insuficiencia renal leve y moderada, y un 81 y un 63% más elevadas en los sujetos con una insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, en relación con los controles emparejados con una función orgánica normal [30]. Sin embargo, según el análisis PopPK actualizado reciente o el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) sobre el carcinoma hepatocelular (CHC), no se observó una diferencia significativa a nivel clínico en cuanto a la exposición entre los sujetos con una función hepática leve y normal. Por lo tanto, la dosis recomendada para los sujetos con una función hepática normal y una insuficiencia hepática leve es 60 mg de cabozantinib, mientras que se recomienda una dosis inicial más baja de 40 mg una vez por día para los sujetos con una insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). El cabozantinib debe evitarse en los sujetos con una insuficiencia hepática grave [31]. No se recomienda el ajuste de la dosis para los pacientes con una insuficiencia renal leve a moderada. El cabozantinib no se estudió en los pacientes con una insuficiencia renal grave.

El cabozantinib es metabolizado por la CYP3A4, y la administración simultánea de inhibidores fuertes o inductores de la CYP3A4 debe evitarse para reducir el riesgo de interacciones farmacológicas y toxicidad.

Debe observarse que el cabozantinib está disponible en las formulaciones de comprimido y cápsula, y no son intercambiables. Hay un 19% de aumento de la  $C_{max}$  con la formulación de comprimido, comparado con la formulación de cápsula, luego de una única dosis de 140 mg [32].

### **Eficacia clínica**

#### **Estudios de Fase I sobre el cabozantinib**

El primer estudio en humanos sobre el cabozantinib se llevó a cabo en el cáncer de tiroides medular (donde las mutaciones de RET son comunes), y se determinó que la dosis máxima tolerada era la cápsula de 140 mg [33]. Por consiguiente, Choueiri *et al.* llevaron a cabo un ensayo de Fase I abierto con un solo grupo en el que se evaluó la inocuidad y la tolerabilidad de 140 mg de cabozantinib, en 25 pacientes muy pretratados con CCR de células claras metastásico. La mayoría de los pacientes presentaba un estado de rendimiento de 0 (80%), habían recibido una terapia dirigida

**Tabla 1. Eventos adversos relacionados con el tratamiento, notificados en al menos el 30% de los pacientes en cualquiera de los grupos (población de inocuidad).**

Eventos adversos relacionados con el tratamiento	Cabozantinib de primera línea (estudio CABOSUN) N = 78		Cabozantinib de segunda línea (estudio METEOR) N = 331	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Algún evento adverso	95	60	97	59
Fatiga	62	5,1	50	7,9
Hipertensión	56	22	33	14
Diarrea	72	9,0	69	11
Aumento de la AST	60	1,3	16	1,2
Aumento de la ALT	54	3,8	15	1,8
Disminución del apetito	45	5,1	39	2,4
Eritrodisestesia palmoplantar	42	7,7	41	8,2
Estomatitis	37	5,1	20	2,1
Anemia	29	0	11	2,1
Náuseas	31	2,6	44	2,7
Disminución del peso	31	3,8	24	1,5

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

Creado con el uso de los datos del informe de estudios clínicos (IEC) de los ensayos CABOSUN y METEOR.

anti-FCEV previa (88%), una terapia dirigida a mTOR (60%) o una combinación de terapia anti-FCEV y mTOR (52%). Los eventos adversos más comunes incluyeron fatiga (80%), diarrea (64%), hipofosfatemia (56%), hipotiroidismo (44%) y náuseas (44%). La hipertensión se notificó en el 32% de los pacientes y no hubo eventos adversos de grado 5 notificados. Las reducciones de la dosis debido a eventos adversos ocurrieron en el 80% de los pacientes. El cabozantinib llevó a una mediana de la supervivencia libre de evolución (SLE) y de la SG de 12,9 y 15 meses, respectivamente. Estos datos sobre la SLE fueron prometedores cuando se comparó con la SLE notificada en los ensayos sobre dos fármacos aprobados en el ámbito de segunda línea, el axitinib (SLE de 6,7 meses) y el everolimus (SLE de 4,9 meses) [22,23]. Por lo tanto, se observó que el cabozantinib presenta una actividad significativa en los pacientes con carcinoma renal muy pretratado. Curiosamente, la actividad clínica contra lesiones óseas metastásicas se observó en unos pocos pacientes [34]. Un porcentaje de respuesta parcial global del 28% y un porcentaje de control de la enfermedad a las 16 semanas del 72% se observaron en este ensayo.

#### Estudios sobre la eficacia del cabozantinib en el CCR

Según estos datos prometedores, se realizaron dos estudios aleatorios en los que se evaluó el cabozantinib en el CCR: uno en el ámbito de primera línea (el estudio CABOSUN notificado en 2017) [35] y el otro en el ámbito de segunda línea (el estudio METEOR notificado en 2015) [36].

Terapia de primera línea: el CABOSUN fue un estudio de Fase II multicéntrico iniciado por el investigador en el que se evaluó la eficacia del cabozantinib en el ámbito de primera línea en el cáncer renal avanzado. En este ensayo, el cabozantinib se comparó con el sunitinib, y los pacientes se estratificaron según el grupo de riesgo del IMDC (riesgo intermedio o alto) y la presencia de metástasis óseas. Ciento cincuenta y siete pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir sunitinib (50 mg por día, 4 semanas sí, 2 semanas no) o cabozantinib (60 mg por día) en una proporción 1:1. El objetivo principal era la SLE. El cabozantinib demostró una mejoría en la SLE comparado con el sunitinib (8,6 vs. 5,3 meses), cociente de riesgos instantáneos (CRI) 0,48;  $p = 0,0008$ , y una mejoría significativa en el porcentaje de respuesta global comparado con el sunitinib (20 vs. 9%). La SLE prolongada se observó a lo largo de ambos grupos de riesgo del IMDC (la SLE en el grupo de riesgo intermedio fue 11,4 vs. 6,1 meses, CRI: 0,52; la SLE en el grupo de riesgo alto fue 6,8 vs. 2,7 meses, CRI: 0,31). Las reducciones de la dosis fueron más frecuentes en el grupo del cabozantinib (46 vs. 35%) [37,38].

De particular interés en el CABOSUN fue la mejoría en el criterio de valoración en los pacientes con metástasis óseas, con un CRI para la SLE de 0,51 en los pacientes con metástasis óseas que favoreció al cabozantinib, lo cual refleja la experiencia de Fase I, al igual que en los primeros estudios en el cáncer de próstata avanzado, en los cuales se observó la resolución de las lesiones en la gammagrafía ósea [39]. Las metástasis óseas son comunes en el CCR y ocurren aproximadamente en el 30% de los pacientes [40]. La presencia de metástasis óseas augura un pronóstico escaso, dado que las terapias existentes tienen un efecto mínimo sobre la enfermedad ósea en el CCR [41]. El beneficio clínico observado con el cabozantinib en estos pacientes por lo tanto es de interés considerable. La mejoría en los criterios de valoración observada con el cabozantinib llevó a su aprobación por parte de la FDA de los Estados Unidos para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCR avanzado en diciembre de 2017, y por parte de la Comisión Europea (EMA) para el tratamiento de los pacientes de riesgo intermedio y alto con CCR avanzado en mayo de 2018.

**Tabla 2. Regímenes recomendados para el cáncer renal de células claras avanzado.**

Línea de terapia	Fármacos	Ensayo	Fase	Nº de pacientes	SG	CRI	SLE	CRI	PR	Ref.
Regímenes de primera línea aprobados	<b>Sunitinib</b> vs. IFN-α	Motzer <i>et al.</i> (2009)	III	750	26,4 vs. 21,8	0,82	11 vs. 5	0,42	47 vs. 12%	[51,52]
	<b>Pazopanib</b> vs. sunitinib	COMPARZ	III	1110	28,4 vs. 29,3	0,91	8,4 vs. 9,5	1,05	31 vs. 25%	[53]
	<b>Ipilimumab con nivolumab</b> vs. sunitinib	Checkmate 214	III	1096	NA vs. 37,9	0,71	9,7 vs. 9,7	0,85	41 vs. 34%	[20]
	<b>Cabozantinib</b> vs. sunitinib	CABOSUN	II	157	30,3 vs. 21,8	0,80	8,2 vs. 5,6	0,66	46 vs. 18%	[37]
	<b>Axitinib</b> vs. sorafenib	Hutson <i>et al.</i>	III	288	21,7 vs. 23,3	0,995	10,1 vs. 6,5	0,77	32 vs. 15%	[54]
	<b>Bevacizumab con IFN-α</b> vs. IFN-α	AVOREN	III	649	23,3 vs. 21,3	0,91	10,2 vs. 5,4	0,63	31 vs. 13%	[55]
	<b>Tensirolimus</b> vs. IFN-α	Global ARCC	III	626	10,9 vs. 7,3	0,78	5,6 vs. 3,2	0,74	4,8 vs. 8,6%	[56]
	<b>Pembrolizumab + axitinib</b> vs. sunitinib	KEYNOTE 426	III	861	NA vs. NA	0,53	15,1 vs. 11,1	0,69	59,3 vs. 35,7%	[57]
	<b>Avelumab + axitinib</b> vs. sunitinib	JAVELIN 101	III	886	11,6 vs. 10,7	0,78	13,8 vs. 7,2	0,61	55,2 vs. 25,5%	[58]
Régimen no aprobado	<b>Bevacizumab con atezolizumab</b> vs. sunitinib	IM motion-151	III	915	NA vs. NA	0,81	11,2 vs. 7,7	0,74	43 vs. 35%	[59]
Regímenes de segunda línea y de línea adicional aprobados	<b>Cabozantinib</b> vs. everolimus	METEOR	III	658	21,4 vs. 16,5	0,66	7,4 vs. 3,8	0,58	17 vs. 3%	[36]
	<b>Nivolumab</b> vs. everolimus	CHECKMATE-025	III	821	25 vs. 19,6	0,73	4,6 vs. 4,4	0,88	25 vs. 5%	[24]
	<b>Axitinib</b> vs. sorafenib	AXIS	III	723	21,1 vs. 19,2	0,97	6,7 vs. 4,7	0,67	19 vs. 9%	[23,52]
	<b>Lenvatinib + everolimus</b> vs. everolimus	Motzer <i>et al.</i> (2015)	II	153	25,5 vs. 15,4	0,51	14,6 vs. 5,5	0,40	43 vs. 6%	[25]
	<b>Everolimus</b> vs. placebo	RECORD-1	III	410	14,8 vs. 14,4	0,87	4,9 vs. 1,9	0,30	1,8 vs. 0%	[22,60]
	<b>Sorafenib</b> vs. placebo	TARGET	III	903	17,8 vs. 15,2	0,88	5,5 vs. 2,8	0,44	10 vs. 2%	[21,61]

La negrita representa al grupo de tratamiento activo y lo que no está en negrita representa al grupo de control en los ensayos clínicos respectivos. Dosis recomendadas: sunitinib: 50 mg, 4 semanas sí, 2 semanas no; pazopanib: 800 mg por día; ipilimumab con nivolumab: 1 mg/kg (ipilimumab) con 3 mg/kg (nivolumab) cada 3 semanas x cuatro dosis seguido de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas; cabozantinib: 60 mg por día; axitinib: 10 mg dos veces por día; bevacizumab más IFN-α: 10 mg/kg (bevacizumab) una vez cada 2 semanas; 9 MUI (IFN-α) tres veces por semana, máximo 52 semanas; temsirolimus: 25 mg una vez por semana.

CRI: cociente de riesgos instantáneos; NA: no alcanzada; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de evolución; PR: porcentaje de respuesta.

**Tabla 3. Resumen de ensayos en curso seleccionados en el carcinoma de células renales.**

Ensayo	Número de ensayo	Intervención clínica	Criterio de valoración principal	Fase	Población	Nº de pacientes incorporados
	NCT03063762	RO6874281-atezolizumab-bevacizumab	DMT, DRF2	I	CCR avanzado (segunda línea)	270
RENAVIV	NCT03592472	Pazopanib-abexinostat vs. pazopanib-placebo	SLE	III	CCR avanzado sin terapia previa con ITC del FCEV	413
	NCT03173560	Lenvatinib + everolimus	PRG	II	ITC previo e IPC permitido	338
CLEAR	NCT02811861	Pembro-lenvatinib vs. everolimus-lenvatinib vs. sunitinib	SLE	III	CCR avanzado primera línea	1050
	CHECKMATE 9ER NCT03141177	Nivolumab-cabozantinib vs. sunitinib	SLE	III	CCR avanzado primera línea	630
	NCT03149822	Pembro-cabozantinib	PRG	I/II	CCR avanzado cualquier línea	55
	NCT03200587	Cabozantinib-avelumab	DRF2	I		20
CANTATA	NCT03428217	CB-839-cabozantinib vs. placebo-cabozantinib	SLE	II	CCR avanzado al menos primera línea de terapia	298

IPC: inhibidor de los puntos de control; DMT: dosis máxima tolerada; PRG: porcentaje de respuesta global; SLE: supervivencia libre de evolución; CCR: carcinoma de células renales; ITC: inhibidor de la tirosina cinasa.

Terapia de segunda línea y superior: el METEOR fue un estudio de Fase III aleatorio abierto en el que se comparó la eficacia del cabozantinib (60 mg por día) con el everolimus (10 mg por día) en 658 pacientes con CCR avanzado que evolucionaron luego de una terapia previa orientada al RFCEV. Los pacientes se estratificaron según el número de terapias previas y según la categoría de riesgo del Centro Oncológico Conmemorativo Sloan Kettering (MSKCC). Aunque no son directamente comparables, los pacientes en los tres grupos de criterios de riesgo según el MSKCC a grandes rasgos se ubican en las mismas categorías de riesgo de la agrupación del IMDC [42]. La mayoría de los pacientes recibieron una línea de terapia previa, con aproximadamente el 40% que recibieron solo sunitinib, y el 25% solo pazopanib. A diferencia del estudio CABOSUN, este ensayo incluyó a las tres categorías pronósticas del riesgo, y la mayoría de los pacientes se ubicaron en la categoría favorable o intermedia (45 y 42%, respectivamente). Solo el 12% de los pacientes se ubicaron en el grupo de riesgo alto.

El cabozantinib conllevó a una SLE (CRI: 0,51; IC 95%: 0,41–0,62;  $p < 0,0001$ ), una SG (21,4 vs. 16,5 meses, CRI: 0,66) y una respuesta objetiva (17 vs. 3%,  $p < 0,0001$ ) prolongadas, comparado con el everolimus. El beneficio de supervivencia se observó a lo largo de todos los subgrupos analizados (categoría de riesgo según el MSKCC, expresión del MET, número de terapias previas, tratamiento previo con un inhibidor de los puntos de control). El análisis retrospectivo de los criterios de valoración según la terapia previa mostró una ventaja del cabozantinib en los subconjuntos de pacientes, independientemente de la terapia previa, entre ellos los pacientes que anteriormente habían recibido sunitinib como única terapia con ITC, los pacientes que recibieron solo pazopanib o los pacientes que anteriormente habían sido tratados con un inhibidor de los puntos de control [43]. Como sucedió en el estudio CABOSUN, en el estudio METEOR, el cabozantinib estuvo relacionado con una respuesta favorable en los pacientes con metástasis óseas y una carga tumoral elevada [36]. En este grupo de pacientes con rasgos de riesgo adverso, las medianas de la SLE (7,4 vs. 2,7 meses, CRI: 0,33), de la SG (20,1 vs. 12,1 meses, CRI: 0,84) y del porcentaje de respuesta (17 vs. 0%) fueron superiores en los pacientes que recibieron cabozantinib comparado con el everolimus, respectivamente, en los pacientes con metástasis óseas [44]. Los resultados de este ensayo conllevaron a la aprobación de la FDA del cabozantinib para el tratamiento del CCR avanzado en el ámbito de segunda línea en abril de 2016 y a la aprobación de la EMA del cabozantinib en el CCR avanzado en los pacientes luego de una terapia previa orientada al FCEV en septiembre de 2016.

### **Inocuidad y tolerabilidad**

El perfil de los efectos secundarios del cabozantinib puede atribuirse en gran parte a la inhibición del FCEV y es similar a otros fármacos de la misma clase. Los eventos adversos del cabozantinib en el estudio CABOSUN y METEOR se resumen en la Tabla 1 [36,37].

#### **Estudio CABOSUN (terapia de primera línea)**

Las incidencias de los eventos adversos de grado 3 o 4 independientemente de la causalidad (~68%) fueron similares en los grupos del cabozantinib y del sunitinib. Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes con el cabozantinib fueron hipertensión, diarrea, hiponatremia, hipofosfatemia, eritrodisestesia palmoplantar, embolia, fatiga, aumento de la ALT, disminución del apetito, hipotensión, dolor, estomatitis y síncope.

Los eventos adversos de grado 5 ocurrieron en cuatro pacientes (5,1%) en el grupo del cabozantinib y en nueve pacientes (13%) en el grupo del sunitinib. De estos, tres pacientes en el grupo del cabozantinib presentaron eventos adversos de grado 5 relacionados con el tratamiento debido a lesión renal aguda, septicemia y perforación del yeyuno, respectivamente. Las reducciones de la dosis debido a la toxicidad fueron ligeramente más elevadas en el grupo del cabozantinib (46%), comparado con el grupo del sunitinib (35%). Sin embargo, los porcentajes de suspensión debido a eventos adversos (~20%) fueron comparables.

#### **Estudio METEOR (terapia de línea adicional)**

Ambos grupos notificaron un 100% de incidencia de los eventos adversos (independientemente de la causalidad). Los eventos de grado 3/4 ocurrieron más frecuentemente con el cabozantinib (68%), comparado con el everolimus (58%). Los eventos adversos (EA [independientemente de la causalidad y en orden decreciente]) más comunes que se notificaron fueron diarrea, fatiga, náuseas, disminución del apetito, eritrodisestesia palmoplantar e hipertensión. Siete pacientes (2,1%) en el grupo del cabozantinib y 12 pacientes en el grupo del sunitinib (3,7%) presentaron causas de muerte dentro de los 30 días de la última dosis, notificadas aparte de la enfermedad progresiva.

Las reducciones de la dosis por EA ocurrieron en el 58,9% en el grupo del cabozantinib y en el 24,2% en el grupo del everolimus. La suspensión del tratamiento debido a un evento adverso no relacionado con la evolución de la enfermedad ocurrió en el 10% en el grupo del cabozantinib y en el 9,6% en el grupo del everolimus. Debido a las reducciones frecuentes de la dosis, la eficacia terapéutica del cabozantinib en dosis más bajas se evaluó a través de simulaciones y modelados. La relación entre el análisis de la exposición y de la SLE mostró que la exposición a niveles de dosis <40 mg conllevó a una reducción de la mediana de la SLE, comparado con la dosis estándar de 60 mg, en un paciente con una velocidad media de eliminación del cabozantinib. El CRI

aumentó de 1,1 a 1,39 a medida que la dosis se disminuyó al 67% y al 33% de la concentración de referencia (60 mg por día). La simulación y el modelado pronosticó en profundidad una mediana del cambio en el tamaño tumoral respecto de la situación inicial del -4,5, -9,1 y -11,9% con una dosis inicial de 20, 40 y 60 mg, respectivamente, lo que corresponde a un porcentaje de respuesta global (PRG) pronosticado del 8,7, 15,6 y 19,1 con 20, 40 y 60 mg de cabozantinib, respectivamente, en el paciente medio modelado. Por consiguiente, según los análisis de exposición-respuesta y el perfil de inocuidad, los 60 mg se eligieron como la dosis inicial adecuada [45]. Sin embargo, debido a la variabilidad moderadamente elevada en la exposición en situación de equilibrio en los pacientes con cáncer (38-43%) [46], las reducciones de la dosis siguen siendo un enfoque clave para manejar la toxicidad en los pacientes.

## Asuntos regulatorios

- Terapia de primera línea:
  - FDA: en diciembre de 2017, el cabozantinib se aprobó para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCR avanzado según el estudio CABOSUN. Aunque el cabozantinib se aprobó en la primera línea sin especificación del grupo de riesgo según el IMDC, el estudio CABOSUN se realizó solo en los pacientes con cáncer de células renales metastásico de riesgo intermedio o alto según el IMDC, de modo que, en la práctica, el cabozantinib se utilizó en la primera línea principalmente en estos pacientes de riesgo más elevado. La única excepción a esta regla ha sido en los pacientes del grupo de riesgo favorable con metástasis ósea, donde la utilidad significativa del cabozantinib justifica su uso;
  - EMA: la Comisión Europea (CE) aprobó el uso del cabozantinib en el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCR avanzado de riesgo intermedio o alto en mayo de 2018.
- Terapia de segunda línea y superior:
  - FDA: el cabozantinib fue aprobado por la FDA en abril de 2016 como terapia de segunda línea para el tratamiento del CCR avanzado en los pacientes que habían recibido una terapia antiangiogénica previa según el estudio METEOR de Fase III;
  - EMA: la Comisión Europea aprobó el cabozantinib para el tratamiento del CCR avanzado en los pacientes luego de una terapia previa orientada al FCEV en septiembre de 2016.

## Conclusión

El paradigma de tratamiento en el cáncer renal continúa evolucionando. Hace más de una década, el cáncer renal se consideraba escasamente tratable debido a su resistencia a la quimioterapia. Esto cambió en los años 1990 con la terapia con IL-2 en dosis elevadas que llevó a una respuesta tumoral continua en una minoría de pacientes. Esto estuvo relacionado con una toxicidad significativa [47,48]. Desde entonces, varios ITC de molécula pequeña que inhiben al FCEV, c-KIT y FCDP han sido aprobados por la FDA según ensayos de Fase III que mostraron un beneficio de supervivencia. Sin embargo, la resistencia a estas terapias invariablemente se desarrolla, lo cual subraya la necesidad de desarrollar fármacos novedosos en el CCR. La inmunoterapia cambió las recomendaciones de primera línea en el cáncer de células renales. El estudio Checkmate 214 de Fase III notificó una mejoría significativa en la SG (no alcanzada vs. 26 meses, CRI: 0,63 [0,44-0,89]; p < 0,0001), la SLE (11,6 vs. 8,4 meses, CRI: 0,82 [0,64-1,05]; p = 0,033) y el PRG (42 vs. 27%; p < 0,0001) en los pacientes con una enfermedad de riesgo intermedio/alto según el IMDC que recibieron la combinación de los inhibidores de los puntos de control ipilimumab y nivolumab, comparado con el sunitinib. Curiosamente, a los pacientes con un riesgo favorable les fue mejor en el grupo del sunitinib (PRG: 39 vs. 50%). Los pacientes con una expresión elevada de PD-L1 ( $\geq 1\%$ ) alcanzaron porcentajes de respuesta más elevados en el grupo de la combinación, comparado con los sujetos con una expresión baja de PD-L1 (58 vs. 22%, p = 0,001) [20]. Esto llevó a la aprobación del ipilimumab y el nivolumab por parte de la FDA en combinación para el tratamiento del CCR avanzado, no tratado anteriormente, de riesgo intermedio o alto, en abril de 2018.

El cabozantinib evolucionó como opción terapéutica importante para los pacientes con CCR avanzado. Es un inhibidor de multitirosina cinasa con una actividad potente contra el RFCEV, RFCDP, MET, AXL y RET. El cabozantinib está aprobado en el ámbito de primera línea, principalmente para utilizarse en los pacientes con CCR avanzado con perfiles de riesgo intermedio y alto según el IMDC, y en el ámbito de segunda línea luego de una terapia previa orientada al FCEV. El cabozantinib también debe considerarse para los pacientes con CCR con metástasis óseas. Hasta ahora, muchas terapias novedosas (entre ellas, el mismo cabozantinib) se compararon con el sunitinib en ensayos clínicos de Fase III. Sin embargo, dado que se comprobó que el cabozantinib es superior al sunitinib, y debido a su aprobación en las líneas de terapia primera y posterior, como siguiente paso, es razonable considerar al cabozantinib como terapia de referencia/control en los ensayos clínicos a futuro.

Por consiguiente, las opciones de tratamiento de primera línea para los pacientes con CCR de riesgo intermedio/alto según el IMDC actualmente incluyen al cabozantinib y al ipilimumab más nivolumab. Las combinaciones de axitinib más avelumab o pembrolizumab (Tabla 2) son opciones para este grupo de pacientes. El

sunitinib y el pazopanib también están aprobados en este espacio, aunque el sunitinib es inferior al cabozantinib, y probablemente ya no debería considerarse en este espacio. Además, el cabozantinib debe considerarse en los pacientes con una enfermedad solo predominantemente ósea [44], en los pacientes con contraindicaciones para la inmunoterapia y en aquellos que no pueden recibir esteroides en dosis elevadas (ya que casi el 35% de los pacientes en el grupo de la combinación en el estudio Checkmate 214 requirieron de una terapia con esteroides en dosis elevadas) [49,50].

Las recomendaciones para el tratamiento de segunda línea y de línea adicional se basan en las líneas de terapia previas y las enfermedades concomitantes. Las terapias adecuadas para los pacientes que evolucionaron bajo una terapia previa con ITC incluyen al nivolumab, con o sin ipilimumab. En los pacientes que evolucionaron bajo inmunoterapia previa con inhibidores de los puntos de control, la terapia preferida es el cabozantinib. En los pacientes que evolucionaron bajo cabozantinib, se recomienda el nivolumab o nivolumab/ipilimumab. Otros regímenes de segunda línea disponibles incluyen al axitinib y al lenvatinib más everolimus.

Más recientemente, la inmunoterapia con un inhibidor de los puntos de control se combinó con un ITC. La inhibición del FCEV aumenta la respuesta inmunitaria mediante el aumento de la infiltración de células T en el tumor y la inhibición de las citocinas antiinflamatorias y las Tregs [62]. Los resultados de dos estudios de Fase III amplios demostraron una mejoría en los criterios de valoración con el régimen combinado a lo largo de todos los subgrupos. El estudio KEYNOTE-426 notificó una mejoría en la SG y la SLE en los pacientes que recibieron pembrolizumab y axitinib, comparado con el sunitinib, independientemente del estado de PD-L1. El PRG fue del 59,3% (IC 95%: 54,5-63,9) con la combinación y del 35,7% (IC 95%: 31,1-40,4) con el sunitinib ( $p < 0,0001$ ) [57]. Este fue aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCR avanzado en abril de 2019. De manera similar, el estudio JAVELIN 101 notificó una mejoría en la SLE (13,8 vs. 7,2 meses, CRI: 0,61;  $p < 0,001$ ) en los pacientes positivos para PD-L1 en el grupo del avelumab más axitinib, comparado con el sunitinib, y fue aprobado por la FDA en mayo de 2019 [58].

Hay varios ensayos clínicos en curso que se resumen en la Tabla 3.

## Resumen ejecutivo

### Antecedente

- El carcinoma de células renales (CCR) está relacionado con la inactivación del gen oncoinhibidor Von Hippel-Lindau (*VHL*), sobre la cual se basa la terapia con tirosina cinasa, y se notifica frecuentemente en el carcinoma renal de células claras.
- La terapia anti-FCEV finalmente conlleva al desarrollo de una resistencia debido a la activación de vías prometastásicas o al aumento de la producción de factores proangiogénicos por el tumor debido a la activación de vías alternativas no del FCEV implicadas en la angiogenia, como AXL y MET.
- El cabozantinib es un inhibidor de multitirosina cinasa de molécula pequeña con una actividad potente contra MET, R2FCEV, RET, AXL, KIT y tirosina cinasa 3 similar a FMS.

### Perspectiva general del mercado previo a la llegada del cabozantinib

- La terapia de primera línea para los pacientes con una enfermedad de riesgo favorable incluye al pazopanib y al sunitinib. En los pacientes con una enfermedad de riesgo intermedio o alto, los regímenes recomendados incluyen la combinación de los inhibidores de los puntos de control ipilimumab y nivolumab.
- Los regímenes recomendados en los pacientes con una evolución de la enfermedad incluyen al nivolumab, al everolimus y al axitinib. Otros regímenes de tratamiento incluyen al everolimus y al lenvatinib.

### Estudios preclínicos

- En los estudios preclínicos, el cabozantinib inhibió la transición epitelial-mesenquimal provocada por el tratamiento crónico con sunitinib, e inhibió la activación de AXL y MET en estirpes celulares del cáncer de células renales con o sin pretratamiento con sunitinib.
- La inhibición de la actividad de AXL y MET con el cabozantinib ayudó a superar la resistencia provocada por la terapia prolongada con sunitinib en el CCR metastásico y resultó ser una estrategia importante para abordar la resistencia a la terapia antiangiogénica.

### Farmacología

- El cabozantinib se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta por vía hepatobiliar. El análisis PopPK actualizado o el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) sobre el CHC no mostraron una diferencia significativa a nivel clínico en cuanto a la exposición entre los sujetos con una función hepática leve y normal.

### Eficacia clínica

- En un estudio de Fase I sobre 25 pacientes muy pretratados con CCR de células claras metastásico, el cabozantinib presentó una actividad prometedora con una mediana de la supervivencia libre de evolución (SLE) y de la supervivencia global de 12,9 y 15 meses, respectivamente, una respuesta parcial del 28% y un porcentaje de control de la enfermedad a las 16 semanas del 72%.

### Estudios sobre la eficacia del cabozantinib en el CCR

- El CABOSUN fue un estudio de Fase II multicéntrico iniciado por el investigador en el que se evaluó la eficacia del cabozantinib (60 mg por día) con el sunitinib (50 mg por día, 4 semanas sí, 2 semanas no) en 157 pacientes

en el ámbito de primera línea en el cáncer renal avanzado. El cabozantinib demostró una mejoría en la SLE según el comité de revisión independiente (CRI [8,6 vs. 5,3 meses]), cociente de riesgos instantáneos (CRI): 0,48;  $p = 0,0008$ , y una mejoría significativa en el porcentaje de respuesta global según el CRI (20 vs. 9%). La SLE prolongada se observó a lo largo de todos los grupos de riesgo según el Consorcio Internacional de Bases de Datos del Carcinoma de Células Renales Metástásico (IMDC).

- El METEOR fue un estudio de Fase III aleatorio abierto en el cual se comparó la eficacia del cabozantinib (60 mg por día) con el everolimus (10 mg por día) en 658 pacientes con CCR avanzado que evolucionaron luego de una terapia previa orientada al RFCEV. El cabozantinib llevó a una SLE (CRI: 0,51; IC 95%: 0,41-0,62;  $p < 0,0001$ ), una supervivencia global (21,4 vs. 16,5 meses, CRI: 0,66) y una respuesta objetiva (17 vs. 3%,  $p < 0,0001$ ) prolongadas, comparado con el everolimus. El beneficio de supervivencia se observó a lo largo de todos los subgrupos analizados (categoría de riesgo según el MSKCC, expresión del MET, número de terapias previas, tratamiento previo con un inhibidor de los puntos de control).
- El cabozantinib estuvo relacionado con una respuesta favorable en los pacientes con metástasis óseas en los estudios CABOSUN y METEOR.

#### Inocuidad y tolerabilidad

- Los eventos adversos de grado 3 o 4 ocurrieron en el 68% de los pacientes en el ámbito de primera línea y de línea adicional. Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes con el cabozantinib fueron hipertensión, diarrea, hiponatremia, hipofosfatemia, eritrodisestesia palmoplantar, embolia, fatiga, aumento de la ALT, disminución del apetito, hipotensión, dolor, estomatitis y síntope.

#### Asuntos regulatorios

- Terapia de primera línea:
  - FDA de los Estados Unidos: en diciembre de 2017, el cabozantinib se aprobó para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCR avanzado según el estudio CABOSUN;
  - EMA: la CE aprobó el uso del cabozantinib en el tratamiento de primera línea de los pacientes con CCR avanzado de riesgo intermedio o alto en mayo de 2018.
- Terapia de segunda línea y superior:
  - FDA: el cabozantinib fue aprobado por la FDA en abril de 2016 como terapia de segunda línea para el tratamiento del CCR avanzado en los pacientes que habían recibido una terapia antiangiogénica previa según el estudio METEOR de Fase III;
  - EMA: la Comisión Europea aprobó el cabozantinib para el tratamiento del CCR avanzado en los pacientes luego de una terapia previa orientada al FCEV en septiembre de 2016.

#### Conclusión y perspectiva a futuro

- Las opciones de tratamiento de primera línea para los pacientes con CCR de riesgo intermedio/alto según el IMDC actualmente incluyen al cabozantinib y al ipilimumab más nivolumab. La combinación de axitinib con pembrolizumab o avelumab fue aprobada recientemente por la FDA y está disponible para este grupo de pacientes. El sunitinib y el pazopanib también están aprobados en este espacio, aunque el sunitinib es inferior al cabozantinib, y probablemente ya no debería considerarse en este espacio. Además, el cabozantinib debe considerarse en los pacientes con una enfermedad solo predominantemente ósea, en los pacientes con contraindicaciones para la inmunoterapia y en aquellos que no pueden recibir esteroides en dosis elevadas;
- Las recomendaciones para el tratamiento de segunda línea y de línea adicional se basan en las líneas de terapia previas y las enfermedades concomitantes. Las terapias adecuadas para los pacientes que evolucionaron bajo una terapia previa con ITC incluyen al nivolumab, con o sin ipilimumab. En los pacientes que evolucionaron bajo inmunoterapia previa con inhibidores de los puntos de control, la terapia preferida es el cabozantinib. En los pacientes que evolucionaron bajo cabozantinib, se recomienda el nivolumab o nivolumab/ipilimumab. Otros regímenes de segunda línea disponibles incluyen al axitinib y al lenvatinib más everolimus.

#### Revelación de intereses financieros y conflictos de interés

E Small posee acciones en Fortis Therapeutics y Harpoon Therapeutics. También recibe honorarios por compromisos de conferencias de Janssen. Además, participa en trabajos de asesoría en curso para Janssen y Fortis Therapeutics. Los autores no presentan otras afiliaciones relevantes o participación financiera con ninguna organización o entidad con un interés financiero o conflicto financiero con el tema o los materiales debatidos en el manuscrito aparte de aquellos revelados.

No se utilizó asistencia para la redacción en la producción de este manuscrito.

#### Revelación de revisión de la compañía

Además del proceso de revisión por pares, con el consentimiento del autor, el fabricante del producto debatido en este artículo tuvo la oportunidad de revisar el manuscrito en cuanto a la precisión objetiva. Los cambios fueron realizados por el autor a su criterio y según el mérito científico o editorial únicamente. El autor mantuvo el control completo del manuscrito, incluyendo el contenido, la redacción y las conclusiones.

**Bibliografía**

Los artículos de especial interés se destacaron como: •de interés; ••de interés considerable

1. Clifford SC, Prowse AH, Affara NA, Buys CH, Maher ER. Inactivation of the von Hippel–Lindau (*VHL*) tumour suppressor gene and allelic losses at chromosome arm 3p in primary renal cell carcinoma: evidence for a VHL-independent pathway in clear cell renal tumourigenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 22(3), 200–209 (1998).
2. Kaelin WG Jr. The von Hippel–Lindau tumour suppressor protein: O<sub>2</sub> sensing and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 8(11), 865–873 (2008).
3. Pavlovich CP, Schmidt LS. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat. Rev. Cancer* 4(5), 381–393 (2004).
4. Gallou C, Joly D, Méjean A *et al.* Mutations of the *VHL* gene in sporadic renal cell carcinoma: definition of a risk factor for VHL patients to develop an RCC. *Hum. Mutat.* 13(6), 464–475 (1999).
5. Schraml P, Struckmann K, Hatz F *et al.* VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J. Pathol.* 196(2), 186–193 (2002).
6. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 373(9669), 1119–1132 (2009).
7. Herman JG, F Latif, Y Weng *et al.* Silencing of the *VHL* tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 91(21), 9700–9704 (1994).
8. Nakagawa N, Yao M, Baba M *et al.* Inactivation of *von Hippel–Lindau* gene induces constitutive phosphorylation of MET protein in clear cell renal carcinoma. *Cancer Res.* 66(7), 3699–3705 (2006).
9. Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, Vande Woude G *et al.* Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat. Rev. Cancer* 12(2), 89–103 (2012).
10. Gibney GT, Aziz SA, Camp RL *et al.* c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* 24(2), 343–349 (2013).
11. Axelrod H, Pienta KJ. Axl as a mediator of cellular growth and survival. *Oncotarget* 5(19), 8818–8852 (2014).
12. Rankin EB, Fuh KC, Castellini L *et al.* Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111(37), 13373–13378 (2014).
13. Hanna SC, Heathcote SA, Kim WY. mTOR pathway in renal cell carcinoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 8(2), 283–292 (2008).
14. Shojaei F, Lee JH, Simmons BH *et al.* HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. *Cancer Res.* 70(24), 10090–10100 (2010).
15. Zhou L, Liu XD, Sun M *et al.* Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene* 35(21), 2687–2697 (2016).
16. van der Mijn JC, Broxterman HJ, Knol JC *et al.* Sunitinib activates Axl signaling in renal cell cancer. *Int. J. Cancer* 138(12), 3002–3010 (2016).
17. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 68(1), 7–30 (2018).
18. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: kidney and renal pelvis cancer. (2018). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
19. Heng DY, Xie W, Regan MM *et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 27(34), 5794–5799 (2009).
20. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 378(14), 1277–1290 (2018).
- Checkmate-214 study led to the approval of ipilimumab and nivolumab by the US FDA in combination for the treatment of intermediate or poor risk, previously untreated advanced renal cell carcinoma in April 2018.
21. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356(2), 125–134 (2007).
22. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S *et al.* Phase III trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116(18), 4256–4265 (2010).
23. Rini BI, Escudier B, Tomczak P *et al.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised Phase III trial. *Lancet* 378(9807), 1931–1939 (2011).
24. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF *et al.* Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 373(19), 1803–1813 (2015).
25. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H *et al.* Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, Phase II, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 16(15), 1473–1482 (2015).
26. Heng DY, Mackenzie MJ, Vaishampayan UN *et al.* Primary anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma: clinical characteristics, risk factors, and subsequent therapy. *Ann. Oncol.* 23(6), 1549–1555 (2012).
27. Yakes FM, Chen J, Tan J *et al.* Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol. Cancer Ther.* 10(12), 2298–2308 (2011).

28. Nguyen L, Holland J, Mamelok R *et al.* Evaluation of the effect of food and gastric pH on the single-dose pharmacokinetics of cabozantinib in healthy adult subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 55(11), 1293–1302 (2015).
29. Lacy S, Hsu B, Miles D, Aftab D, Wang R, Nguyen L. Metabolism and disposition of cabozantinib in healthy male volunteers and pharmacologic characterization of its major metabolites. *Drug Metab. Dispos.* 43(8), 1190–1207 (2015).
30. Nguyen L, Holland J, Ramies D *et al.* Effect of renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of cabozantinib. *J. Clin. Pharmacol.* 56(9), 1130–1140 (2016).
31. Nguyen LT, Chapel S, Meyer T *et al.* Integrated population pharmacokinetic (PopPK) modeling of cabozantinib (C) in patients (pts) with various cancer types including hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Clin. Oncol.* 37(4 Suppl.), 305–305 (2019).
32. Nguyen L, Benrimoh N, Xie Y, Offman E, Lacy S. Pharmacokinetics of cabozantinib tablet and capsule formulations in healthy adults. *Anticancer Drugs* 27(7), 669–678 (2016).
33. Cabanillas ME, Brose MS, Holland J, Ferguson KC, Sherman SI. A Phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 24(10), 1508–1514 (2014).
34. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF *et al.* A Phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann. Oncol.* 25(8), 1603–1608 (2014).
35. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL *et al.* Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J. Clin. Oncol.* 35(6), 591–597 (2017).
36. Choueiri TK, Escudier B, Powles T *et al.* Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, Phase III trial. *Lancet Oncol.* 17(7), 917–927 (2016).
37. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S *et al.* Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur. J. Cancer* 94, 115–125 (2018).
- **The CABOSUN study demonstrated an improvement in progression-free survival in patients receiving cabozantinib compared with sunitinib (8.6 vs 5.3 months), hazard ratio: 0.48; p = 0.0008, and a significant improvement in overall response rate compared with sunitinib (20 vs 9%) leading to the approval of cabozantinib for front-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma.**
38. George DJ, Hessel C, Halabi S *et al.* Cabozantinib versus sunitinib for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) of intermediate or poor risk: Subgroup analysis of progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) in the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J. Clin. Oncol.* 36, 582–582 (2018).
- **The CABOSUN study demonstrated an improvement in progression-free survival in patients receiving cabozantinib compared with sunitinib (8.6 vs 5.3 months), hazard ratio: 0.48; p = 0.0008, and a significant improvement in overall response rate compared with sunitinib (20 vs 9%) leading to the approval of cabozantinib for front-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma.**
39. Smith M, Bono JD, Sternberg C *et al.* Phase III study of cabozantinib in previously treated metastatic castration-resistant prostate cancer: COMET-1. *J. Clin. Oncol.* 34(25), 3005–3013 (2016).
40. Woodward E, Jagdev S, McParland L *et al.* Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. *Bone* 48(1), 160–166 (2011).
41. Beuselinck B, Oudard S, Rixe O *et al.* Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann. Oncol.* 22(4), 794–800 (2011).
42. Heng DY, Xie W, Regan MM *et al.* External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 14(2), 141–148 (2013).
43. Powles T, Motzer RJ, Escudier B *et al.* Outcomes based on prior therapy in the Phase III METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br. J. Cancer* 119(6), 663–669 (2018).
44. Escudier B, Powles T, Motzer RJ *et al.* Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? subgroup analysis of the METEOR trial. *J. Clin. Oncol.* 36(8), 765–772 (2018).
- **Highlights the remarkable efficacy of cabozantinib in patients with renal cell carcinoma with bone metastases.**
45. Singh H, Brave M, Beaver JA *et al.* US Food and Drug Administration approval: cabozantinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 23(2), 330–335 (2017).
46. Lacy SA, Miles DR, Nguyen LT. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cabozantinib. *Clin. Pharmacokinet.* 56(5), 477–491 (2017).
47. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J. Clin. Oncol.* 13(3), 688–696 (1995).
48. Klapper JA, Downey SG, Smith FO *et al.* High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 113(2), 293–301 (2008).

49. Duran I, Maroto P, Suárez C *et al.* Choueiri analysis of overall survival (OS) based on early tumor shrinkage in the Phase III METEOR study of cabozantinib (cabo) versus everolimus (eve) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J. Clin. Oncol.* 37, 550–550 (2019).
50. Heng C, Grünwald V, Choueiri TK *et al.* Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (Pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (arcc): Checkmate 214. *Ann. Oncol.* 29(Suppl. 8), viii303–viii331 (2018).
51. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* Sunitinib versus interferon  $\alpha$  in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356(2), 115–124 (2007).
52. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon  $\alpha$  in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 27(22), 3584–3590 (2009).
53. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D *et al.* Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 369(8), 722–731 (2013).
54. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S *et al.* Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label Phase III trial. *Lancet Oncol.* 14(13), 1287–1294 (2013).
55. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S *et al.* Phase III trial of bevacizumab plus interferon  $\alpha$ -2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J. Clin. Oncol.* 28(13), 2144–2150 (2010).
56. Hudes G, Carducci M, Tomczak P *et al.* Temsirolimus, interferon  $\alpha$ , or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 356(22), 2271–2281 (2007).
57. Rini BI, Plimack ER, Stus V *et al.* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 380(12), 1116–1127 (2019).
- The KEYNOTE 426 study led to the approval of pembrolizumab and axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma in the front-line setting.
58. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J *et al.* Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 380(12), 1103–1115 (2019).
- The JAVELIN 101 study reports improved progression-free survival (13.8 vs 7.2 months, hazard ratio: 0.61;  $p < 0.001$ ) in PD-L1-positive patients on the avelumab plus axitinib arm compared with sunitinib.
59. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB *et al.* IMmotion151: a randomized Phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J. Clin. Oncol.* 36, 578–578 (2018).
60. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S *et al.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled Phase III trial. *Lancet* 372(9637), 449–456 (2008).
61. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.* Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the Phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J. Clin. Oncol.* 27(20), 3312–3318 (2009).
62. Liu XD, Hoang A, Zhou L *et al.* Resistance to antiangiogenic therapy is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol. Res.* 3(9), 1017–1029 (2015).



Communicating  
Medicine

CONTENT ED NET S.A. de Argentina  
Fitz Roy 1925 Oficina 201 - Buenos Aires, Argentina  
Tel.: (5411) 4775-6791  
[admin.ar@contentednet.com](mailto:admin.ar@contentednet.com)

Título y publicación originales:

"Treatment of advanced renal cell carcinoma patients with cabozantinib, an oral multityrosine kinase inhibitor of MET, AXL and VEGF receptors"  
Arpita Desai *et al* - *Future Oncol.* (2019) 15(20), 2337–2348  
© 2019 Future Medicine Ltd

Responsable de la traducción al español © 2020 CONTENT ED NET S.A. de Argentina CONTENT ED NET es el agente exclusivo en Latinoamérica para la comercialización de separatas de Future Medicine Ltd.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, Future Medicine Ltd., sus licenciatarios y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de éstos. Antes de la prescripción, deberá revisarse la información sobre el producto aprobado.

*"Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto".*

# NUEVAS INDICACIONES



# Arkus®

cabozantinib 20, 40 y 60 mg

## Directo al objetivo

### ► NUEVA INDICACION:

Cáncer de células renales (CCR)  
sin restricción de línea terapéutica

**ARKUS®** (cabozantinib) está indicado para el tratamiento del cáncer de células renales (CCR) avanzado en adultos.<sup>1</sup>

### ► NUEVA INDICACION:

Cáncer hepatocelular (CHC)  
en 2<sup>da</sup> línea (2L)

**ARKUS®** (cabozantinib) está indicado como monoterapia para el tratamiento del cáncer hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.<sup>1</sup>

**PRESENTACIONES:** 20, 40 y 60 mg x 30 comprimidos recubiertos.

Siguiendo pautas internacionales, ARKUS® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT. PGR: Conjunto de actividades e intervenciones en Farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar riesgos relacionados a productos medicinales, y la evaluación de la efectividad de esas intervenciones. Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com.ar o al 0-800-220-2273 (CARE).

1. Prospecto Arkus® (Cabozantinib) GADOR SA. Fecha de última revisión ANMAT: Septiembre 2020.



Para más información  
sobre ARKUS®  
visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

Información exclusiva para profesionales de la salud,  
prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos  
sin autorización de Gador S.A.

 Gador

606845