

CABOMETYX

Cabozantinib



Elementi riassuntivi del medicinale

- **Denominazione del medicinale**
- Cabometyx

- **Indicazione terapeutica**
- Trattamento del carcinoma renale (Renal Cell Carcinoma, RCC) avanzato negli adulti precedentemente trattati con terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)

Elementi riassuntivi del medicinale

- **Meccanismo d'azione**

Cabozantinib è una molecola di piccole dimensioni che inibisce diversi recettori tirosin chinasi (*receptor tyrosine kinases*, RTK) coinvolti nella crescita tumorale e nell'angiogenesi, nel rimodellamento osseo.

- **Effetti farmacodinamici**

- In una vasta gamma di modelli tumorali pre-clinici, cabozantinib ha mostrato effetti di inibizione della crescita tumorale, regressione del tumore e/o inibizione delle metastasi correlati alla dose, nella farmacoresistenza e nella progressione metastatica del cancro.

Disponibilità di trattamenti del carcinoma renale avanzato negli adulti precedentemente trattati con terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) in base alle attuali linee guida

INLYTA (axitinib): carcinoma renale avanzato nei pazienti adulti precedentemente trattati con sunitinib o citochine

AFINITOR (everolimus): carcinoma renale avanzato che ha presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti VEGF

SUTENT (sunitinib) è indicato per il trattamento del carcinoma renale avanzato e/o metastatico (MRCC).

OPDIVO (Nivolumab) è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti

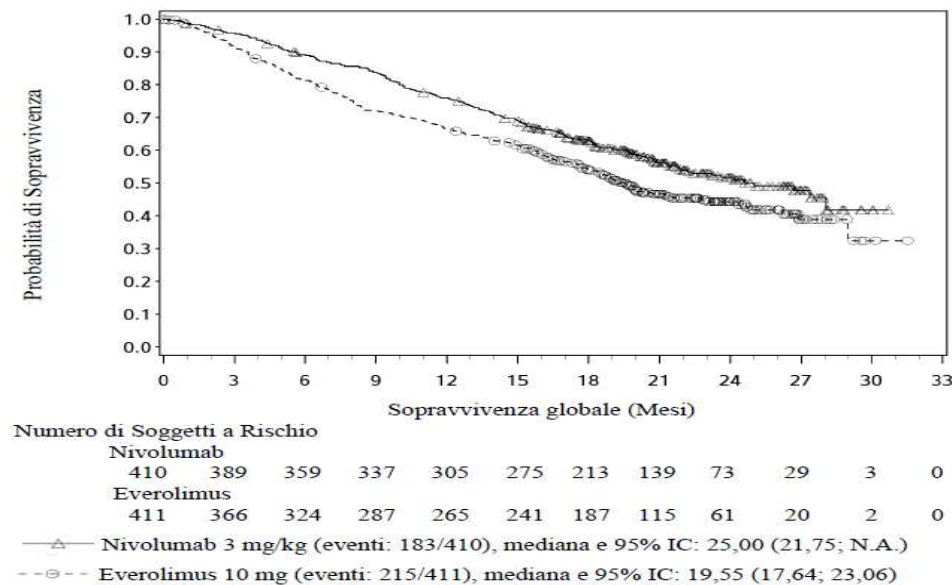
CABOMETYX (cabozatinib) è indicato per il trattamento del carcinoma renale (Renal Cell Carcinoma, RCC) avanzato negli adulti precedentemente trattati con terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF).

Le più recenti linee guida AIOM

	Qualità globale delle evidenze GRADE	Forza della raccomandazione clinica
Nivolumab	Bassa	Positiva forte
Cabozantinib	Bassa	Positiva forte
Axitinib	Molto bassa	Positiva debole
Everolimus	Molto bassa	Negativa debole
Sorafenib	Molto bassa	Negativa debole

Il Nivolumab rappresenta uno dei trattamenti di prima scelta per i pazienti che sono stati trattati precedentemente con inibitori di VEGF e quello che in questa linea di trattamento rappresenta il gold standard.

Figura 10: Curva di Kaplan-Meier per l'OS (CA209025)

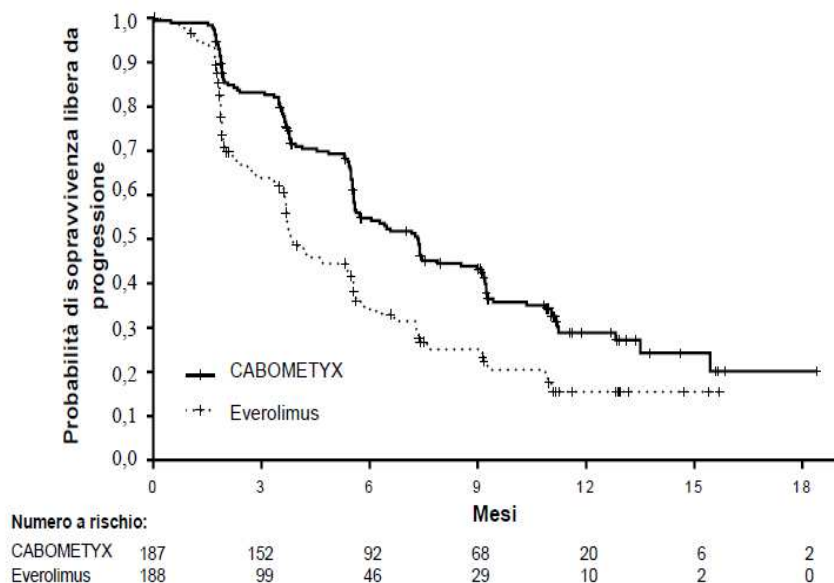


Nello studio CheckMate 0.25, 821 pazienti con carcinoma renale metastatico precedentemente trattati con una o due linee di terapia anti VEGF, sono stati randomizzati a ricevere Nivolumab 3mg/kg endovena ogni due settimane o everolimus 10mg/die per via orale.

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario: Nivolumab è risultato associato ad una sopravvivenza globale di 25 mesi ed everolimus di 19,5 mesi

Efficacia e sicurezza cliniche di Cabozantinib Studio Meteor

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) in base alla valutazione del comitato di revisione indipendente dei dati radiologici, in soggetti con RCC precedentemente trattati con terapia target contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) (primi 375 soggetti randomizzati) (METEOR)



Nello studio **METEOR**, 650 pazienti con carcinoma renale metastatico che hanno ricevuto un precedente trattamento con almeno un inibitore di VEGF e i, sono stati randomizzati a ricevere cabozantinib alla dose di 60 mg al giorno o everolimus alla dose di 10 mg al giorno. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario con una PFS mediana di 7,4 mesi con cabozantinib e 3,8 mesi con everolimus

Complessivamente, Cabozantinib si è dimostrato superiore rispetto ad Everolimus in tutte e tre i parametri di efficacia e attività (OS, PFS ORR).

Cabozantinib Vs Nivolumab

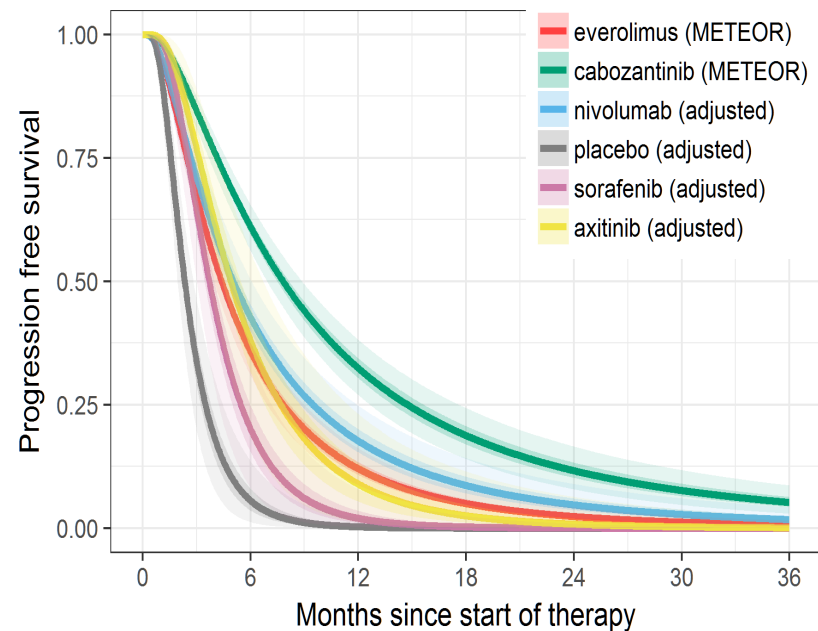
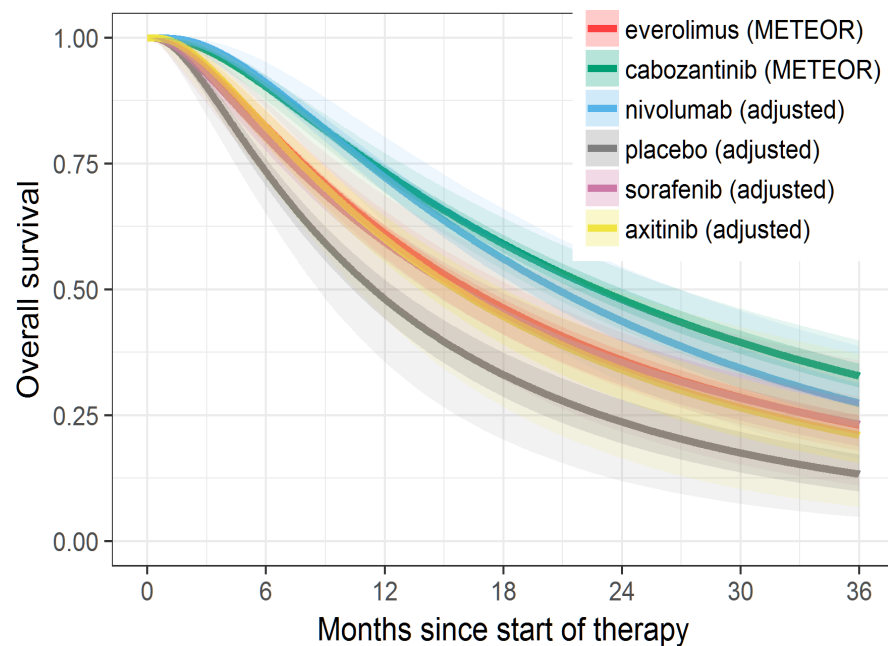
- Nel panorama, quindi, delle terapie disponibili per il trattamento di seconda linea *post-TKI* dei pazienti con RCC metastatico, nivolumab e cabozantinib risultano essere i farmaci con le più forti raccomandazioni internazionali e nazionali all'utilizzo, nonché i farmaci con l'efficacia più robusta

Cabozantinib Vs Nivolumab

Nivolumab versus Cabozantinib: Comparing Overall Survival in Metastatic Renal Cell Carcinoma.

[Wiecek W1](#), [Karcher H1](#)

- Uno studio recente di metanalisi mette a confronto PFS e la OS di cabozantinib rispetto a everolimus, nivolumab, axitinib e sorafenib in pazienti con mCCR che hanno progredito dopo un precedente trattamento con un inibitore della tirosin-chinasi VEGFR (TKI).
- In questo studio è stato implementato un modello matematico di metanalisi per mettere a confronto le curve di PFS ed OS del cabozantinib e dei suoi competitor rilevate in 5 studi diversi analizzati nella letteratura recente.



Lo studio ha dimostrato che i pazienti trattati con cabozantinib avevano una probabilità maggiore di avere PFS e OS più lunghi rispetto a pazienti esposti ai competitor.

Nell'OS il vantaggio di sopravvivenza di cabozantinib aumenta con l'aumentare del fattore tempo.

Nel PFS il vantaggio raggiunge il suo massimo alla fine del primo anno di trattamento per poi decrescere fino ad azzerarsi.

Tale indagine ha rilevato che il cabozantinib migliora significativamente i risultati di PFS nel mCCR mentre non c'è una differenza significativa per quanto riguarda l'OS rispetto al Nivolumab

Cabozantinib Vs Nivolumab

Cabozantinib, come tutti i TKI, quando funziona tende ad agire precocemente, mentre il tempo di latenza di nivolumab è tendenzialmente maggiore, essendo necessaria l'attivazione e l'espansione dei fattori responsabili della risposta immune (e ciò rende tra l'altro ragione dell'iniziale sovrapposizione delle curve di PFS nello studio registrativo di nivolumab).

D'altro canto, come tutti i nuovi immunoterapici, nivolumab è in grado di indurre un beneficio di grande durata in una relativamente piccola percentuale di pazienti, caratteristica che, al momento, sembra non condividere con cabozantinib.

Profilo di sicurezza

- ∅ nello studio clinico principale (METEOR) si evince che il profilo di tollerabilità di cabozantinib è paragonabile a quello di altri inibitori della tirosin-chinasi, con eventi avversi gestibili con intervento medico, riduzione del dosaggio, interruzione del trattamento e/o interruzione permanente.
- ∅ Nivolumab: Gli eventi avversi riscontrati nei pazienti trattati con farmaci immuno-oncologici sono coerenti con il meccanismo d'azione e paragonabili a quelli di pazienti affetti da malattie autoimmuni, poiché derivano da un'iperstimolazione del sistema immunitario. I più frequenti sono a carico del sistema gastroenterico, endocrino, del fegato e della cute. La gestione degli effetti indesiderati deve quindi differenziarsi da quella degli altri trattamenti oncologici e può richiedere l'utilizzo di farmaci immunosoppressori, con i corticosteroidi in prima linea
- ∅ C'è da considerare che per i farmaci immuno-oncologici hanno una latenza decisamente più lunga e possono trascorrere anche 6-7 settimane dall'inizio della terapia, prima che si verifichi il picco di eventi avversi
- ∅ La profilassi antibiotica deve essere utilizzata per prevenire le infezioni opportunistiche in pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva

Stima dell'impatto economico a livello aziendale

Carcinoma renale (Renal Cell Carcinoma, RCC) avanzato negli adulti precedentemente trattati con terapia contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)

P. A.	Farmaco	Posologia	Costo €/somministrazione	Costo/mese	Differenza	
	Everolimus	Afinitor	10mg/die	127,072	3558,016	569.84
	Nivolumab	Opdivo	240mg/2settimane	2664,03	5328,60	2340,42
	Cabozantinib	Cabometyx	20mg/die	106,7209	2988,18	

Il Cabozantinib non è monitorato sui registri AIFA.

Il Nivolumab è monitorato sui Registri AIFA ma non è attivo nessun accordo negoziale con la ditta produttrice. L'innovatività del farmaco in questa indicazione termina il 26/03/2019

Conclusioni

L'utilizzo del cabozantinib nel carcinoma renale avanzato o metastatico precedentemente trattato con farmaci contro il fattore di crescita (VEGF) dal punto di **vista clinico** può essere considerato una valida alternativa al Nivolumab:

- **nei pazienti sintomatici per i quali sia necessaria una rapida risposta clinica;**
- **nei pazienti che sono soggetti a reazioni avverse immunocorrelate.**

Ma ne deve essere evitato l'uso:

- **nei pazienti che hanno sviluppato una pregressa tossicità significativa da TKI**
- **o nei quali le tossicità di questo farmaco siano considerate poco tollerabili.**

Dal punto di vista **farmacoeconomico**, al lordo dei rimborsi derivanti dagli accordi negoziali, risulta evidente un netto vantaggio dell'utilizzo del cabozantinib piuttosto che col Nivolumab