

XXIV

SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2022”

**Inhibidores tirosin kinasa de 2ª generación:
Selectividad en cáncer renal.**



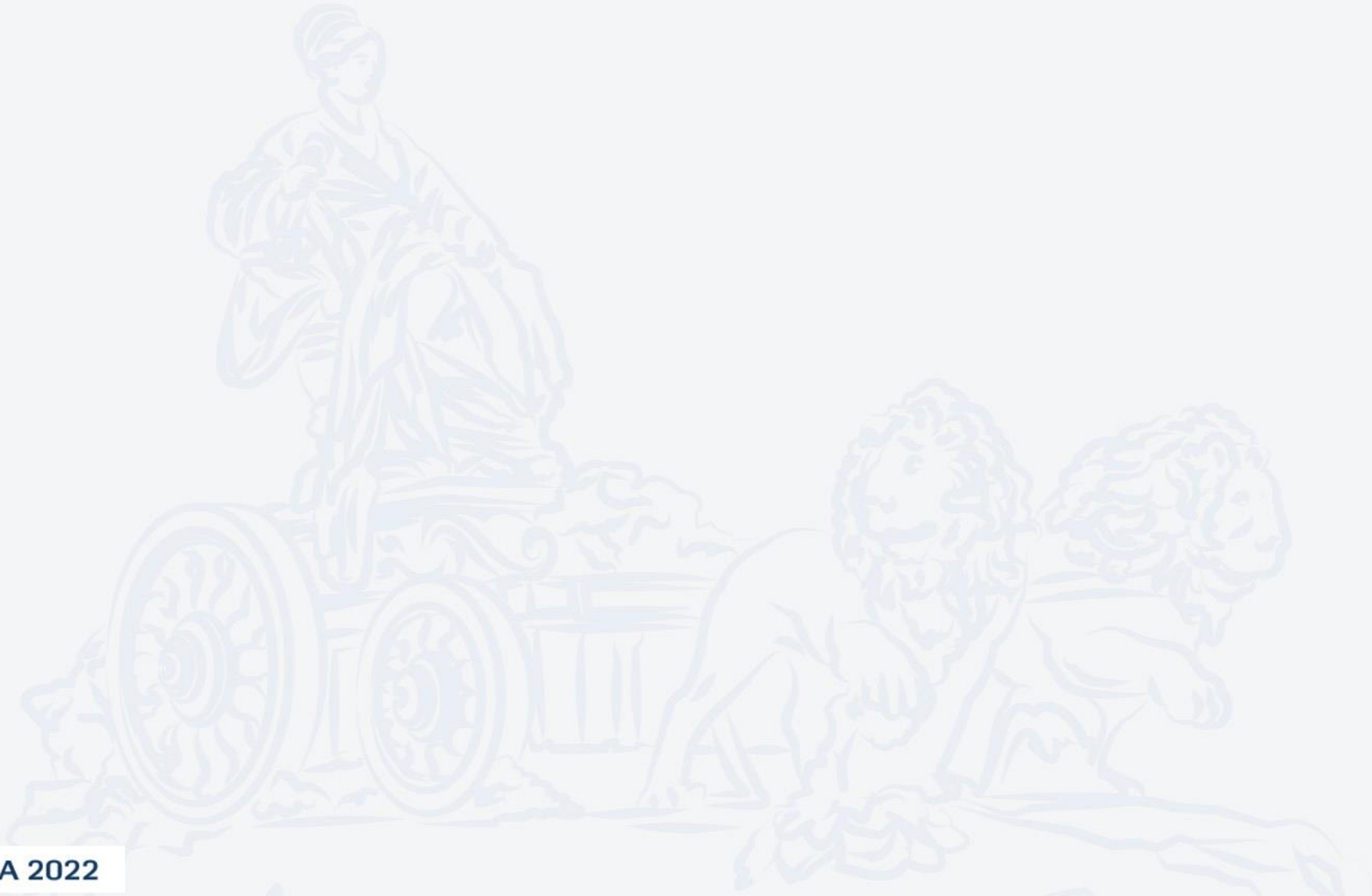
Dr. José Angel Arranz
Servicio de Oncología Médica
Unidad de Tumores Urológicos y Ginecológicos

  **Hospital General Universitario
Gregorio Marañón**

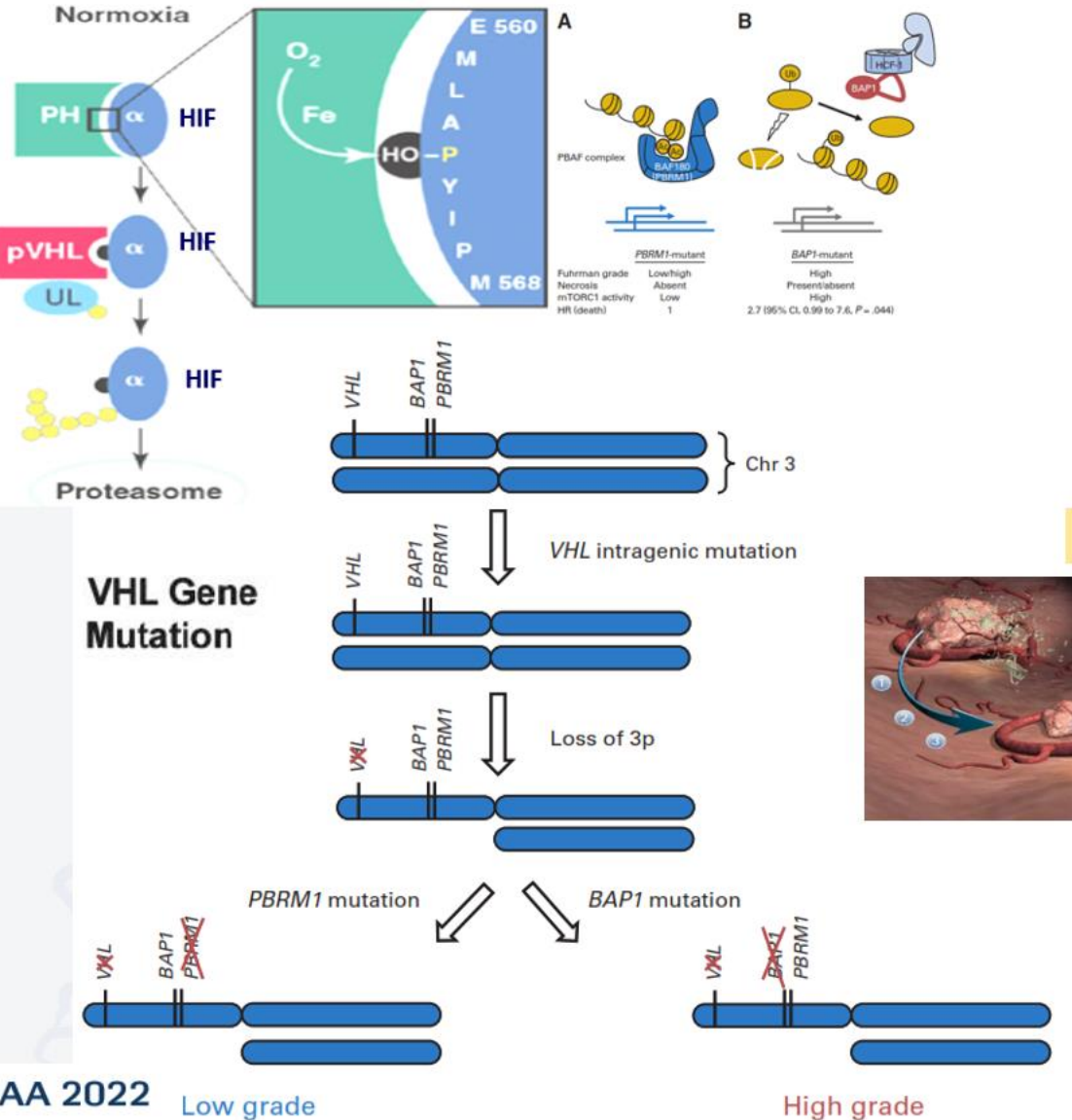
**MD Anderson
Cancer Center**
Madrid • España



■ "Enfermedad del cromosoma 3"



■ "Enfermedad del cromosoma 3"



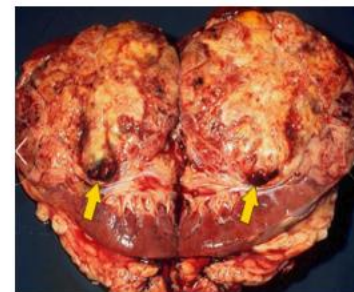
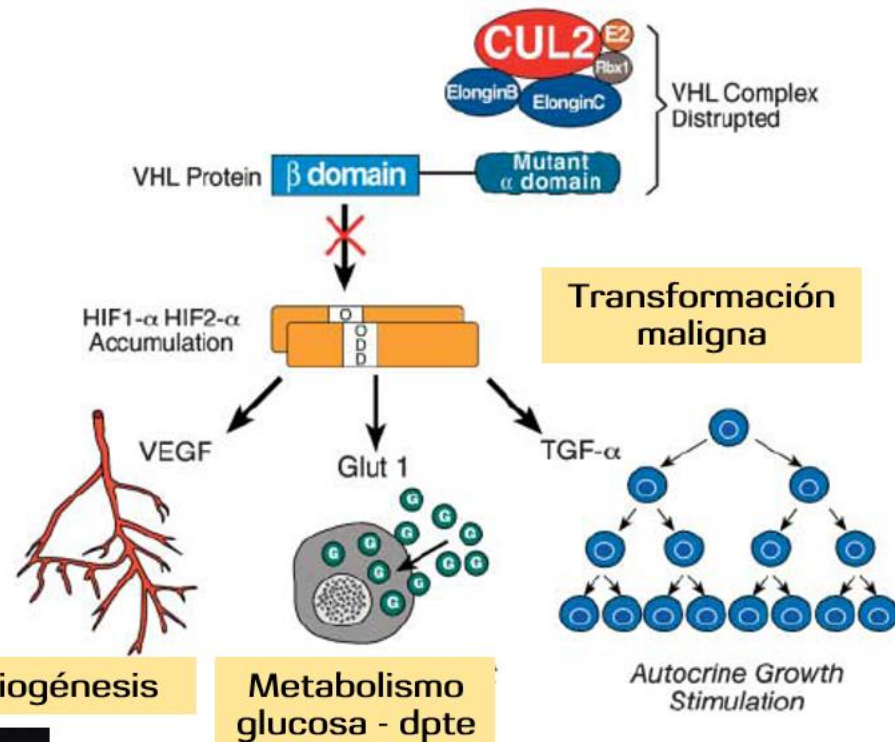
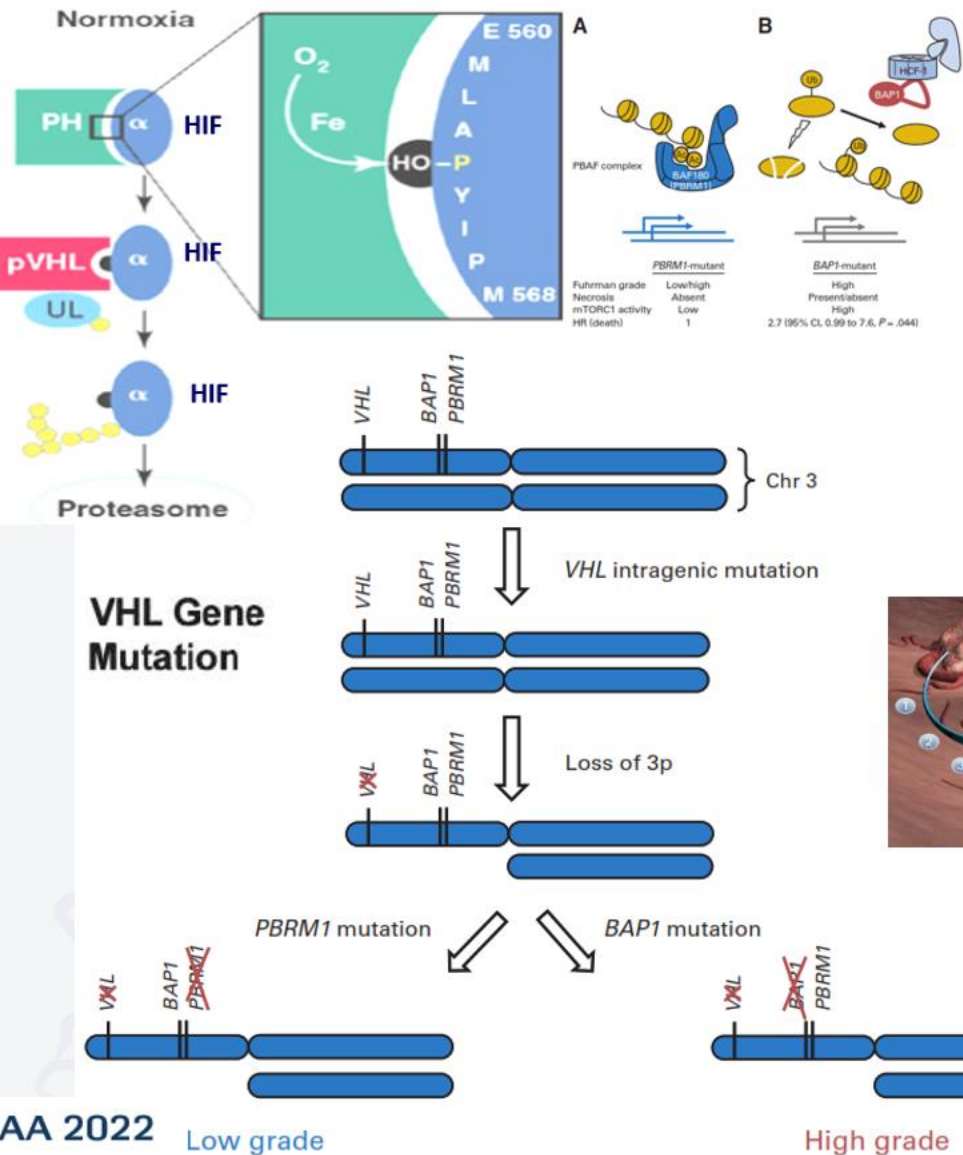
Patogénesis del Ca renal de céls claras

XXIV

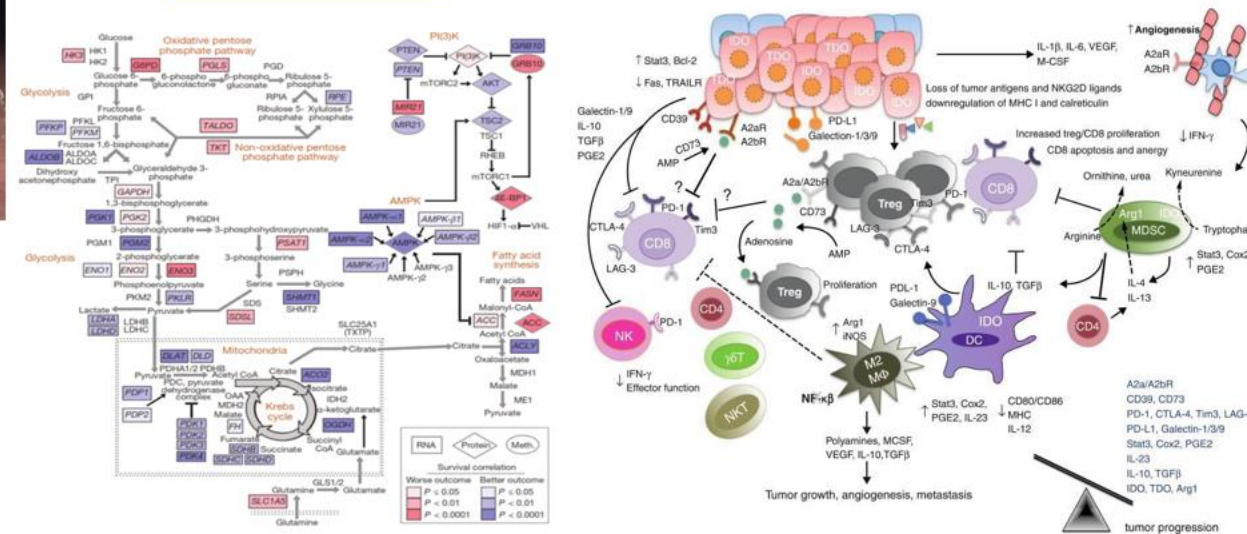
SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

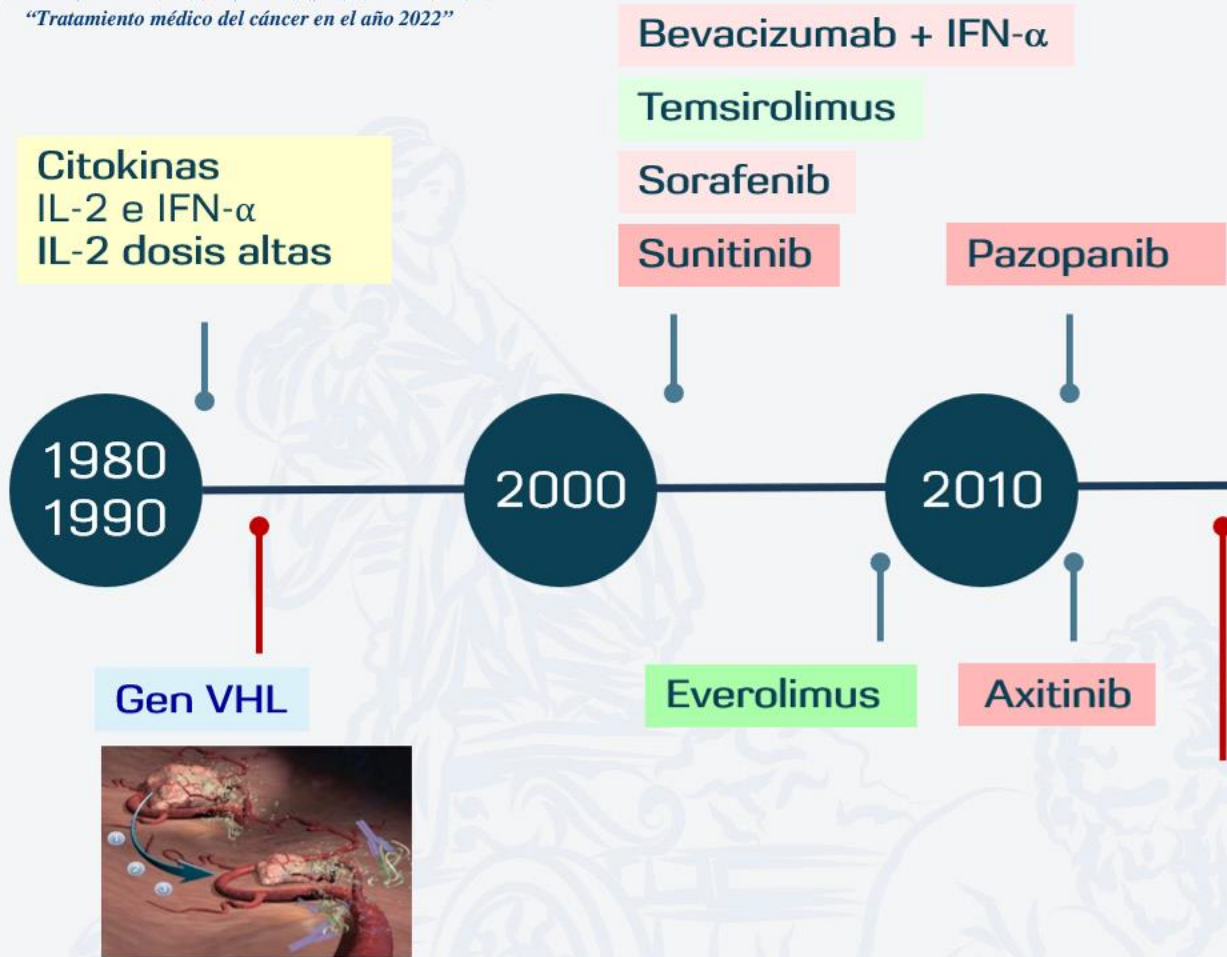
"Tratamiento médico del cáncer en el año 2022"

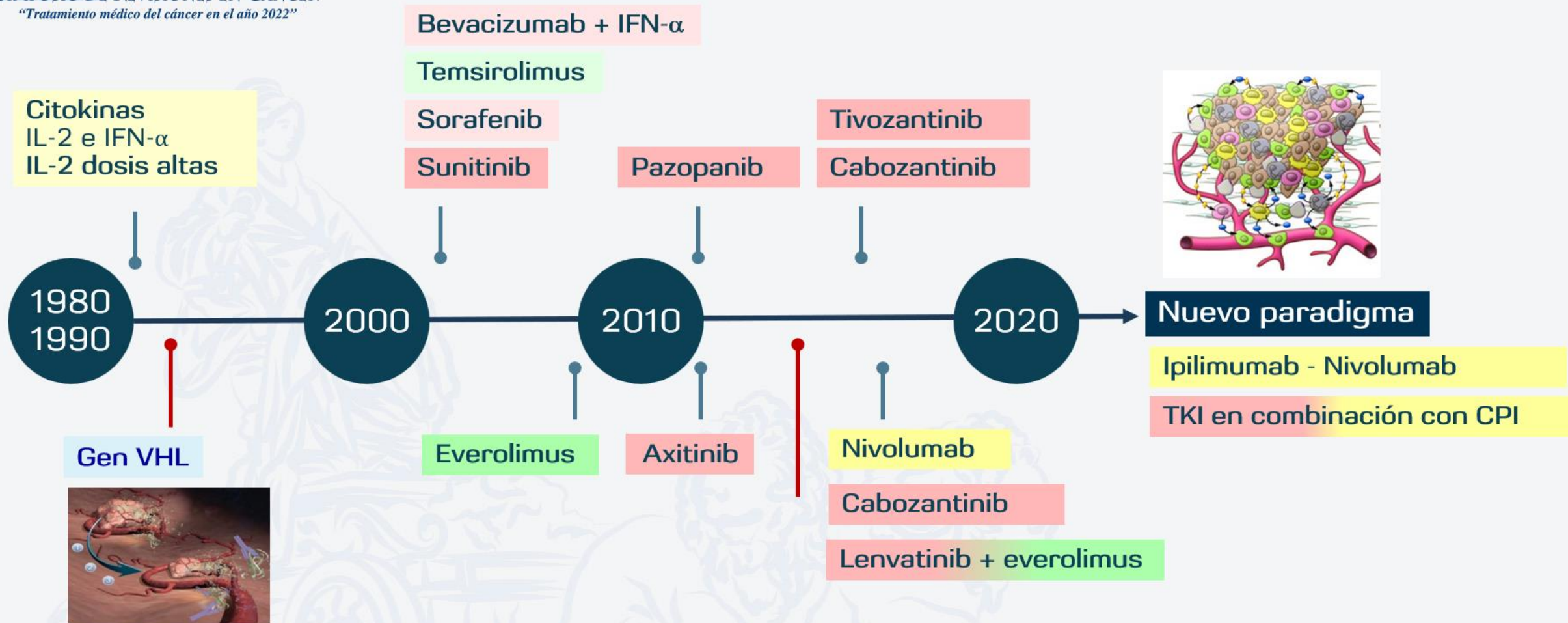
■ "Enfermedad del cromosoma 3"

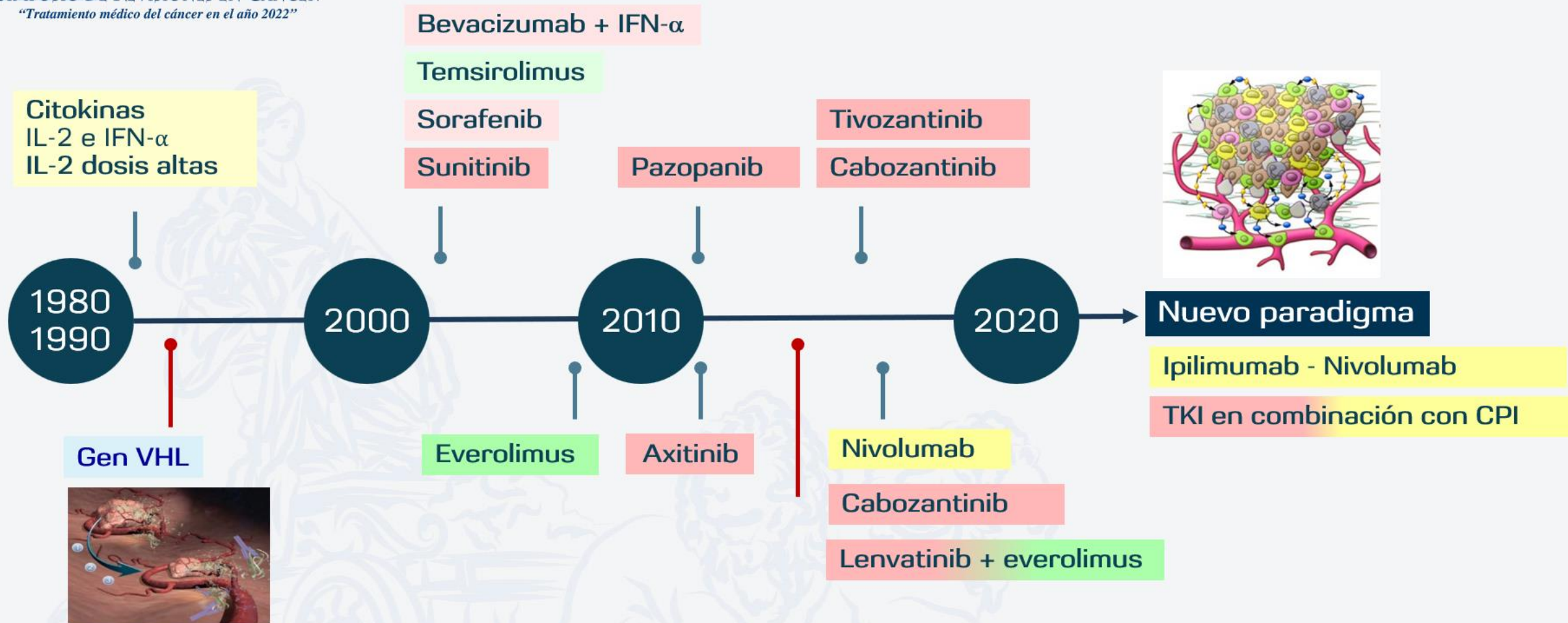


Microambiente inflamatorio







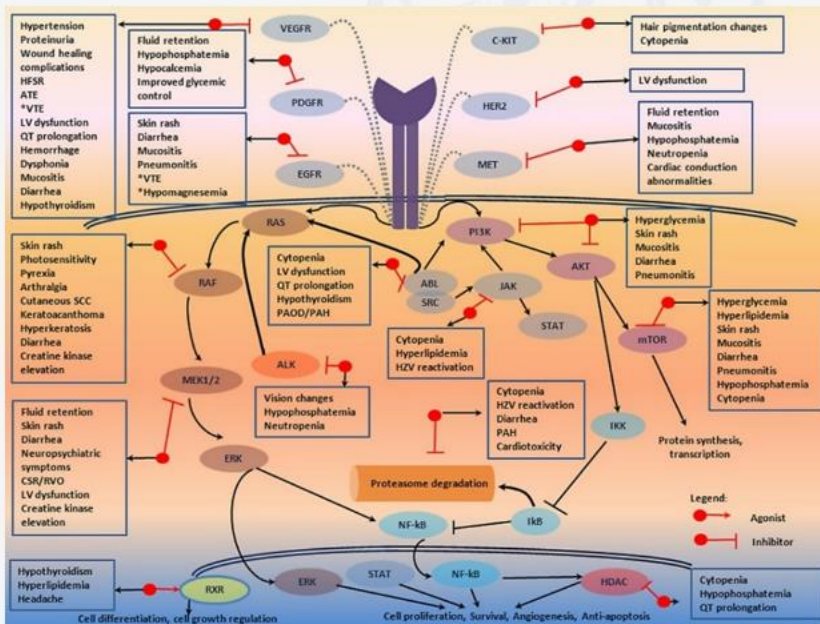


¿Tienen algún papel los ITK antiangiogénicos en 2022?

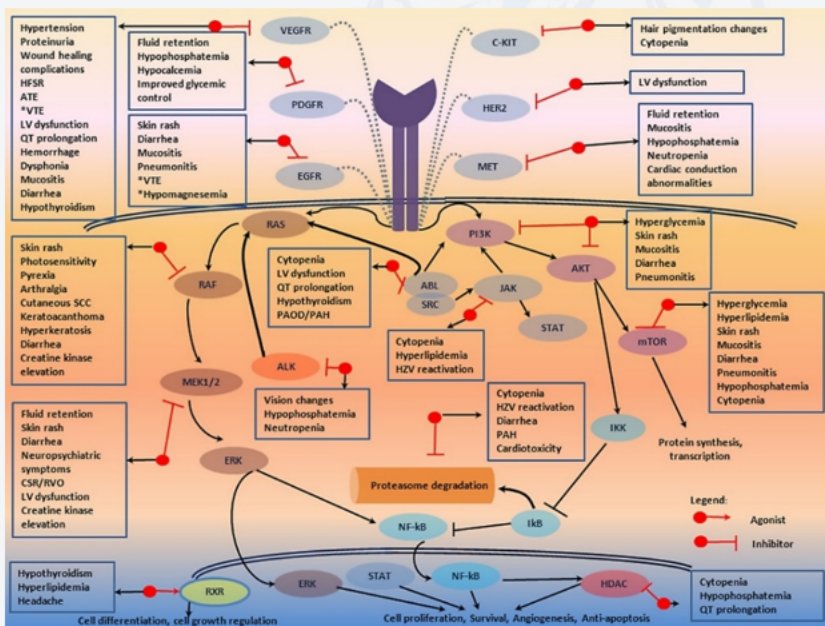
¿Cuáles de todos ellos?

¿En combinación o en secuencia con los ICP inmunológicos?

- Inhibidores multikinasa
- ≠ Potencia para iVGFR
 - ≠ CI 50 para iVGFR
- ≠ Selectividad para cada TKR
- ≠ Eficacia y toxicidad
 - efectos "off target"



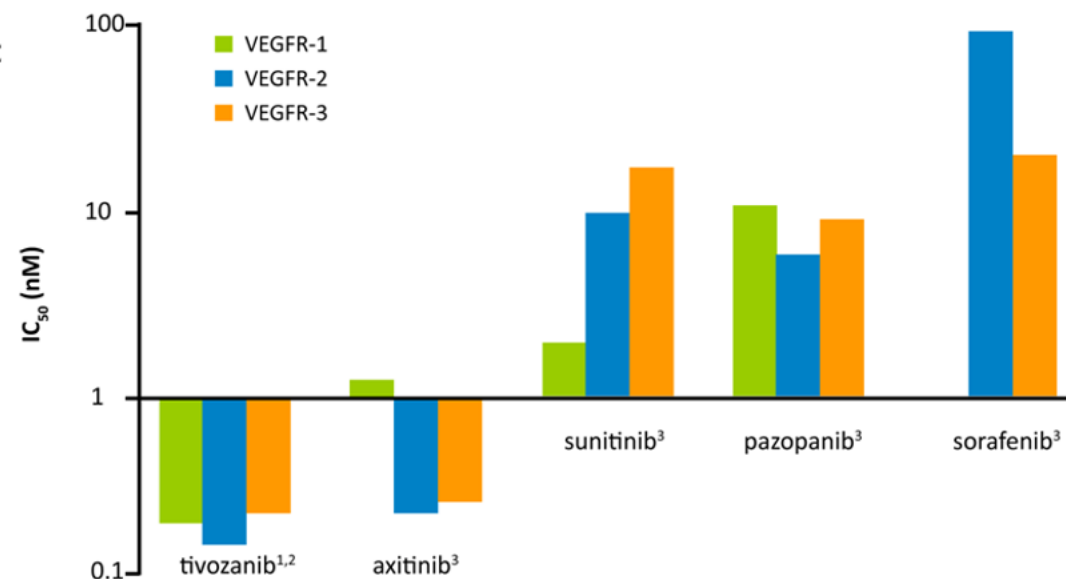
- Inhibidores multikinasa
- ≠ Potencia para iVGFR
 - ≠ CI 50 para iVGFR
- ≠ Selectividad para cada TKR
- ≠ Eficacia y toxicidad
 - efectos "off target"



Less potent

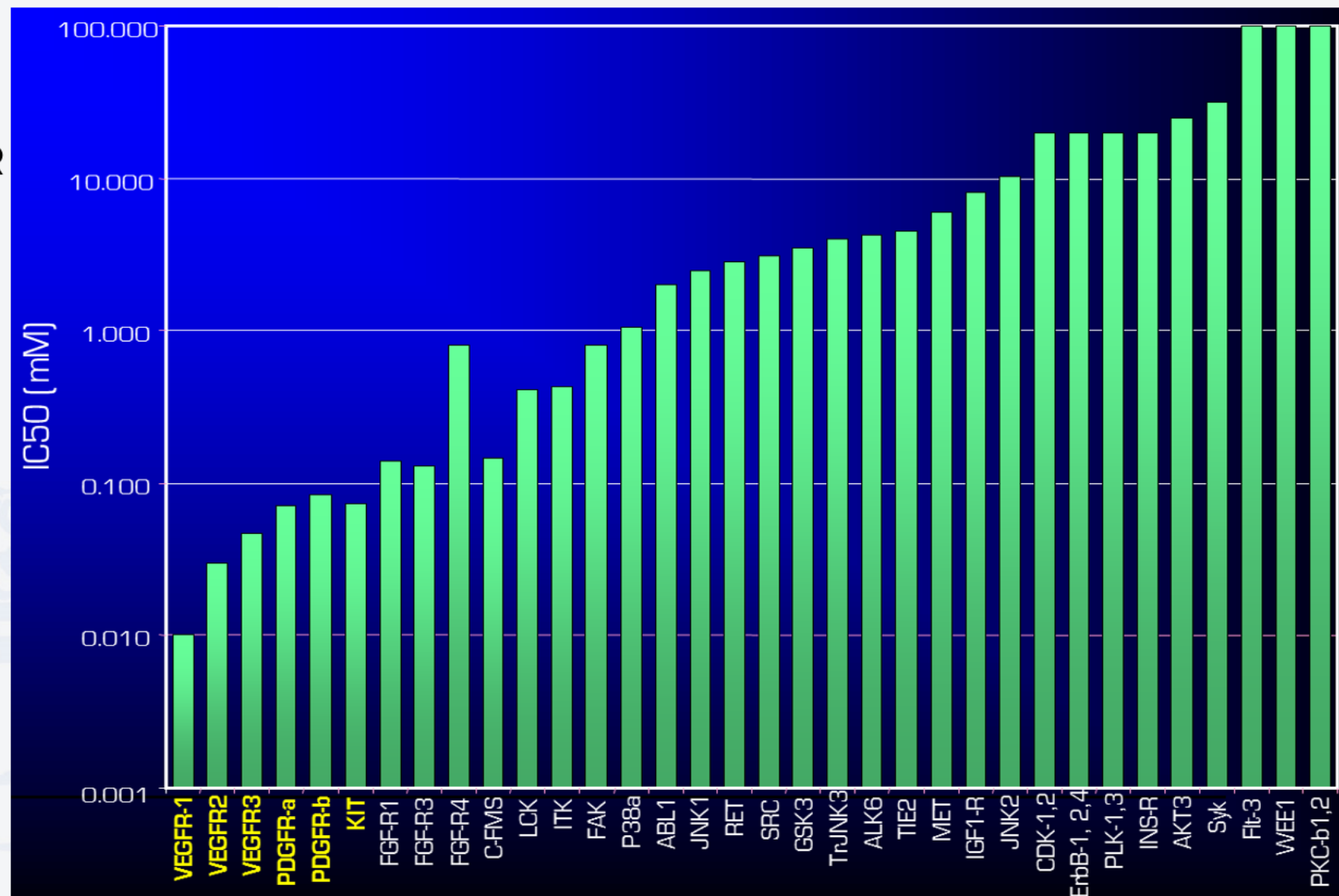
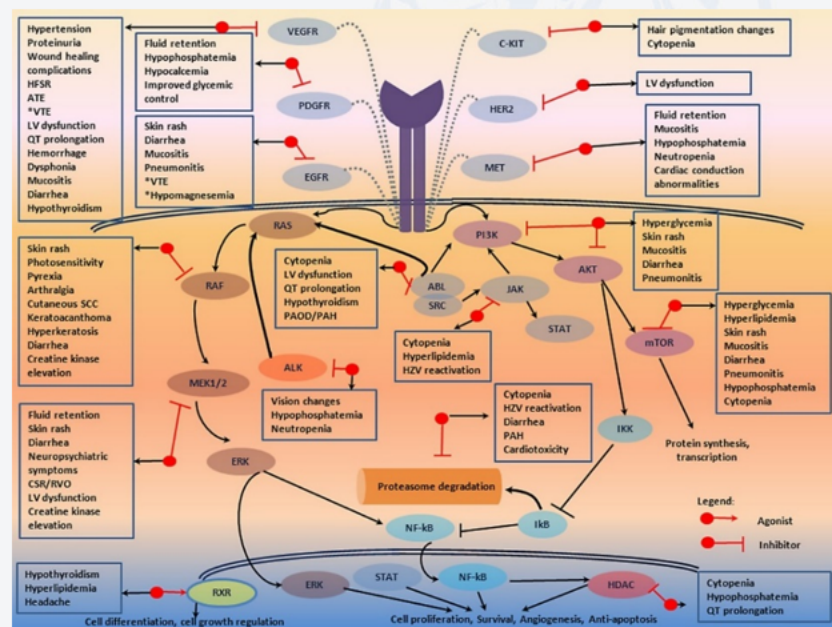


More potent

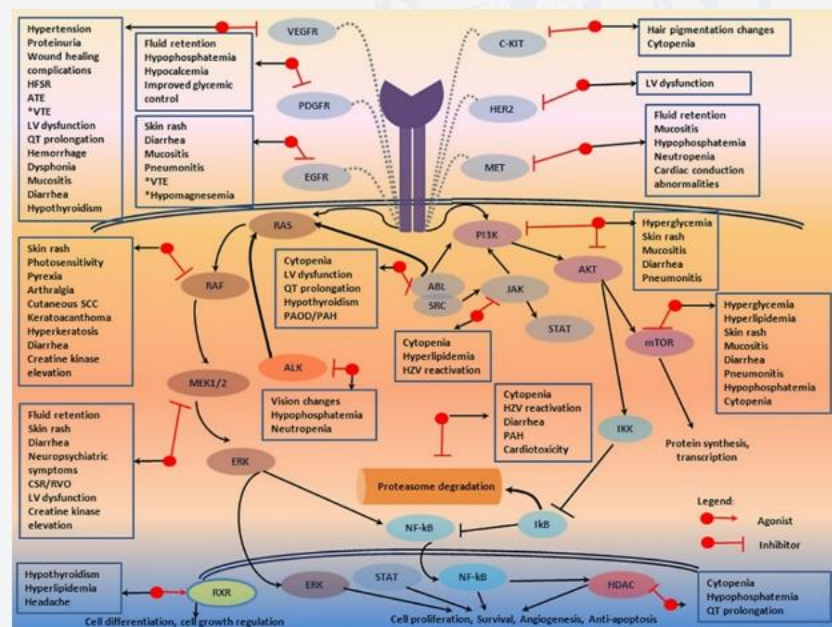


VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor;
IC₅₀ = half-maximal inhibitory concentration

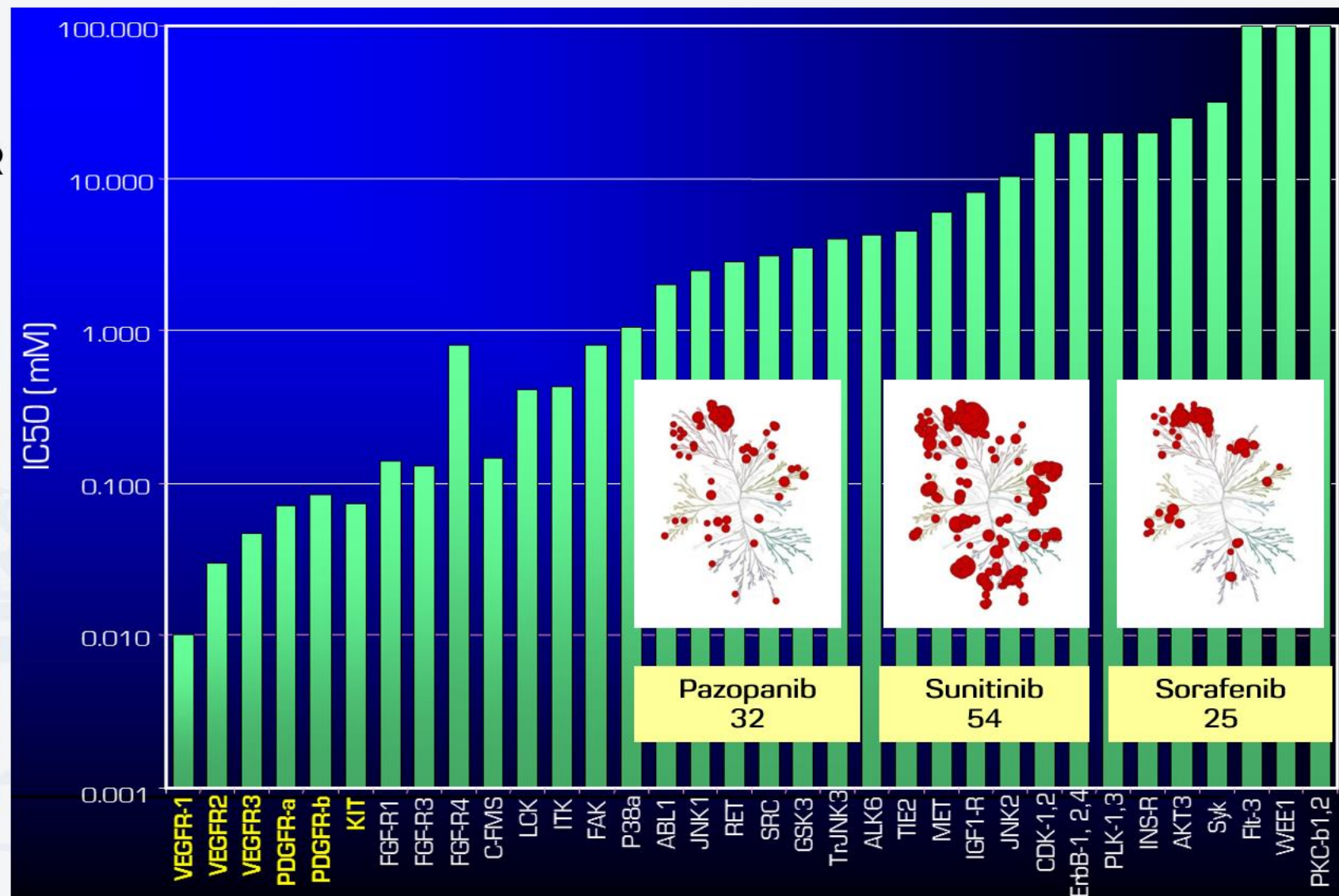
- Inhibidores multikinasa
- ≠ Potencia para iVGFR
 - ≠ CI 50 para iVGFR
- ≠ Selectividad para cada TKR
- ≠ Eficacia y toxicidad
 - efectos "off target"



- Inhibidores multikinasa
- ≠ Potencia para iVGFR
 - ≠ CI 50 para iVGFR
- ≠ Selectividad para cada TKR
- ≠ Eficacia y toxicidad
 - efectos "off target"



1ª generación de ITK



■ ITK: ↑ SLP

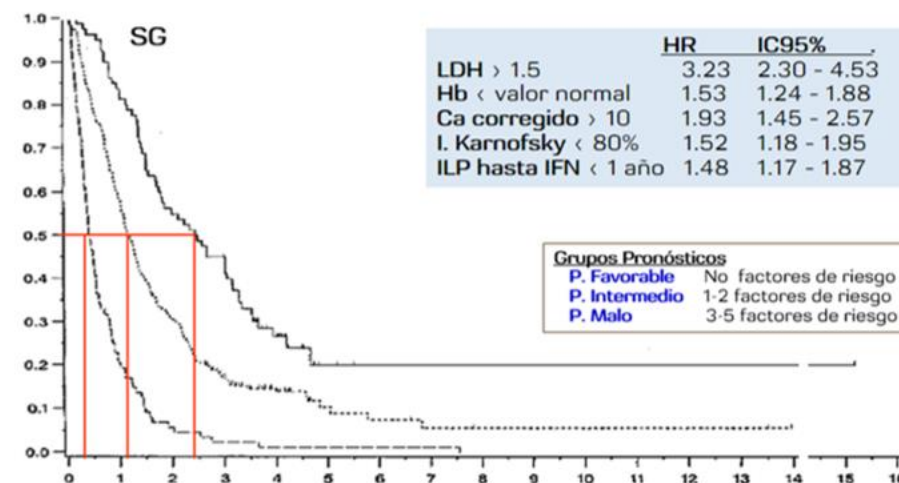
	Diseño y estudio	Control	Resultado
2007 Sunitinib	FIII	INF α	↑ SLP
2007 Temsirolimus	FIII	INF α $\pm$ T	↑ SLP, ↑ SG (MP)
2009 Sorafenib	Brazo control de varios estudios		
2010 Pazopanib	FIII	Placebo	↑ SLP
	PISCES	Sunitinib	Preferido por pt
	FIII COMPARZ	Sunitinib	No inferior SLP
2012 Tivozanib	FIII TIVO-1	Sorafenib	↑ SLP ¿SG?
2013 Axitinib	FIII AGILE	Sorafenib	↑ SLP (p ns)
	FIIR	Titulación dosis	↑ RG, no ↑ SLP
2016 Cabozantinib	FIIR CABOSUN	Sunitinib	↑ SLP (PI, MP)

ITK: ↑ SLP

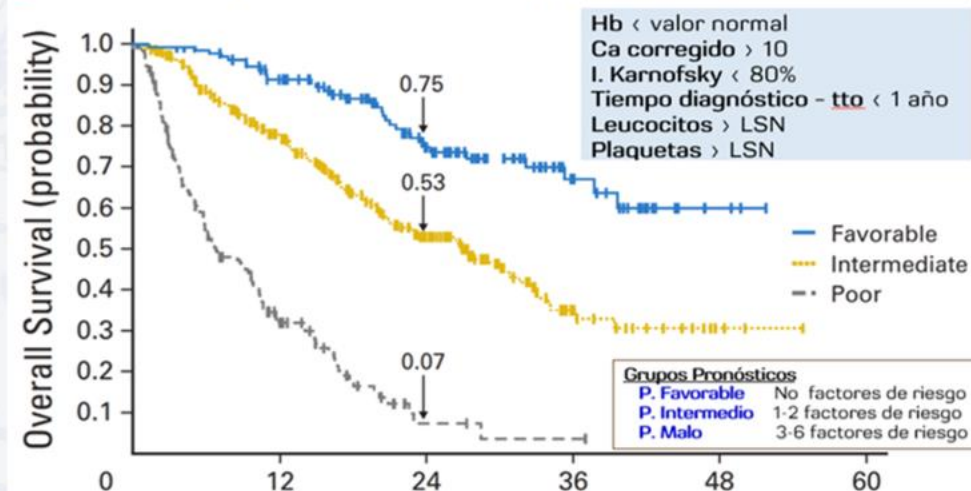
	Diseño y estudio	Control	Resultado
2007 Sunitinib	FIII	INF α	↑ SLP
2007 Temsirolimus	FIII	INF α $\pm$ T	↑ SLP, ↑ SG (MP)
2009 Sorafenib	Brazo control de varios estudios		
2010 Pazopanib	FIII	Placebo	↑ SLP
	PISCES	Sunitinib	Preferido por pt
	FIII COMPARZ	Sunitinib	No inferior SLP
2012 Tivozanib	FIII TIVO-1	Sorafenib	↑ SLP ¿SG?
2013 Axitinib	FIII AGILE	Sorafenib	↑ SLP (p ns)
	FIIR	Titulación dosis	↑ RG, no ↑ SLP
2016 Cabozantinib	FIIR CABOSUN	Sunitinib	↑ SLP (PI, MP)

Modelos pronósticos

2000 - Motzer (MSKCC): Pacientes tratados con INF



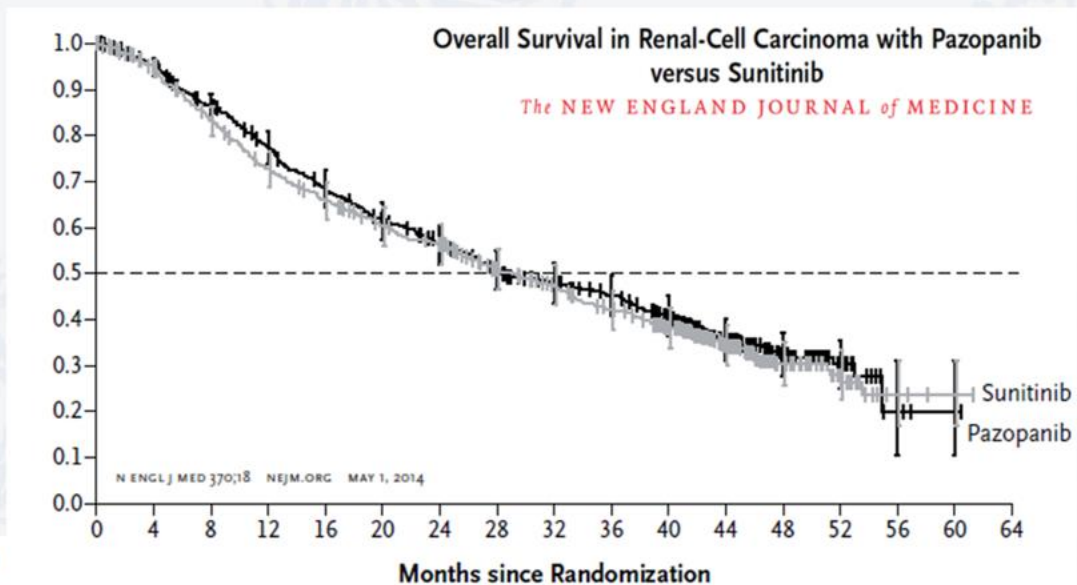
2009 - Heng (IMDC): Pacientes tratados con ITK



■ ITK: ↑ SLP

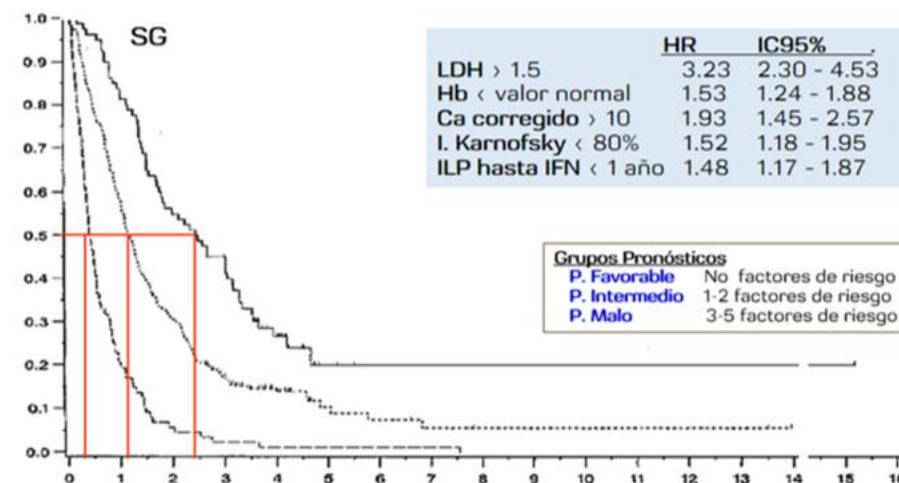
	Diseño y estudio	Control	Resultado
2007 Sunitinib	FIII	INF α	↑ SLP
2007 Temsirolimus	FIII	INF α $\pm$ T	↑ SLP, ↑ SG (MP)
2009 Sorafenib	Brazo control de varios estudios		
2010 Pazopanib	FIII PISCES	Placebo Sunitinib	↑ SLP Preferido por pt
	FIII COMPARZ	Sunitinib	No inferior SLP
2012 Tivozanib	FIII TIVO-1	Sorafenib	↑ SLP ¿SG?
2013 Axitinib	FIII AGILE	Sorafenib	↑ SLP (p ns)
	FIIR	Titulación dosis	↑ RG, no ↑ SLP
2016 Cabozantinib	FIIR CABOSUN	Sunitinib	↑ SLP (PI, MP)

■ COMPARZ (resultados finales)

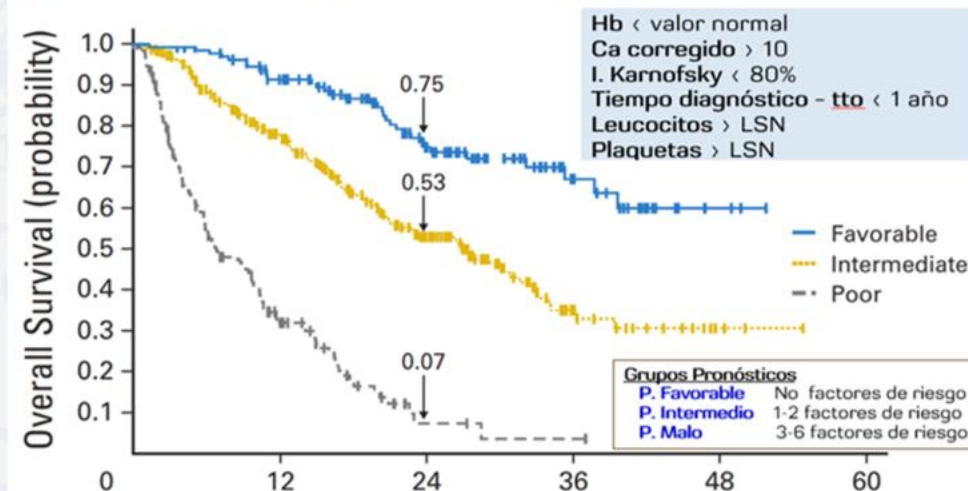


■ Modelos pronósticos

● 2000 - Motzer (MSKCC): Pacientes tratados con INF

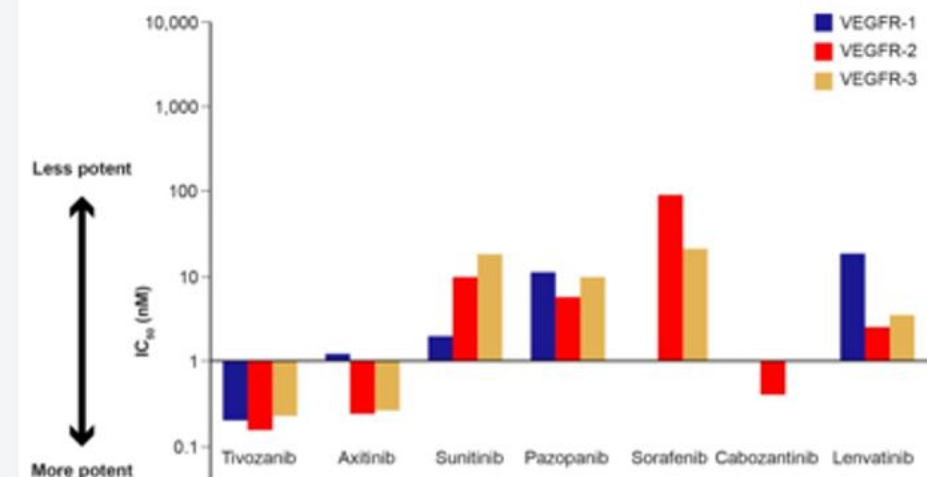


● 2009 - Heng (IMDC): Pacientes tratados con ITK



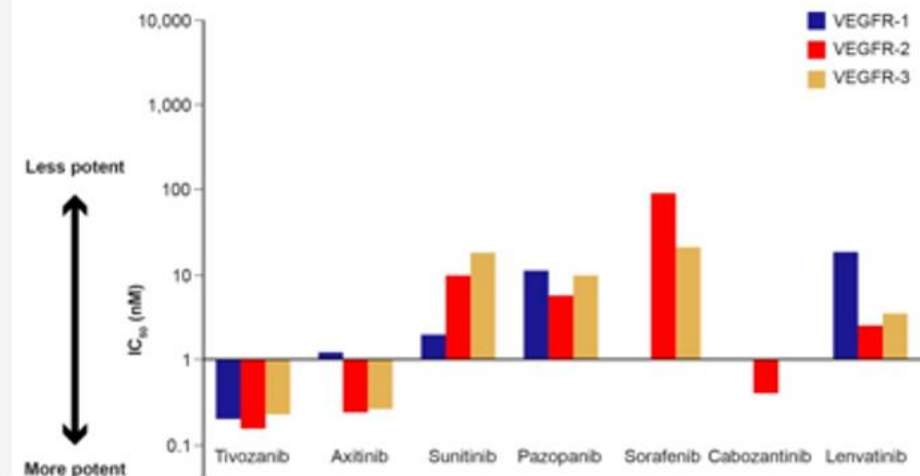
■ TIVOZANIB

- **Inhibidor más potente y específico de VEGFR 1, 2 y 3**
 - Muy baja afinidad por PDGFR, c-kit, FLT-3, b-RAF y otros
- Potencialmente **menos efectos "off target"**
 - EPP, prurito, diarrea, mielosupresión, cardiotoxicidad, etc.
- Aprobación EMA:
 - **1ªL CCR metastásico** y 2ªL tras citocinas



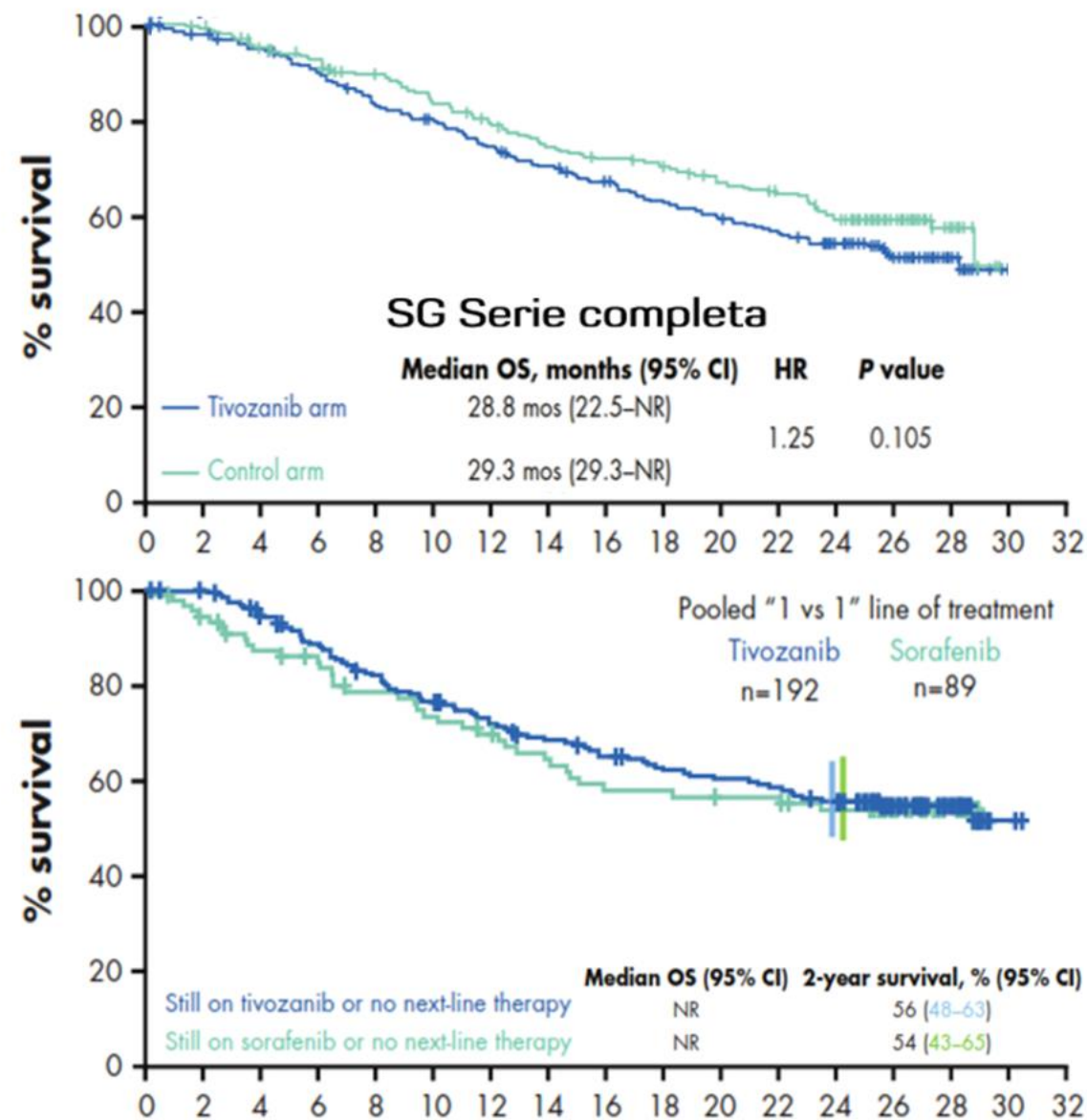
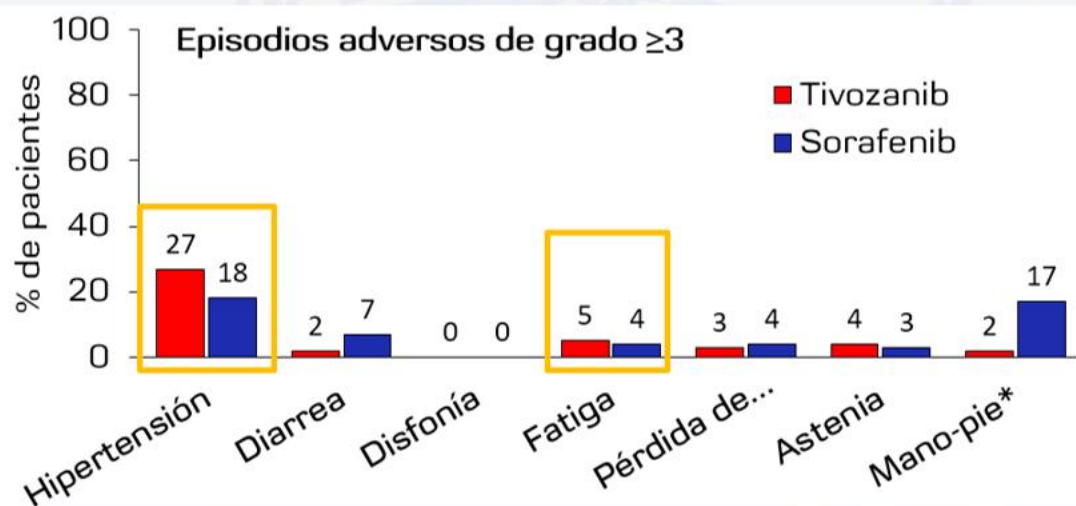
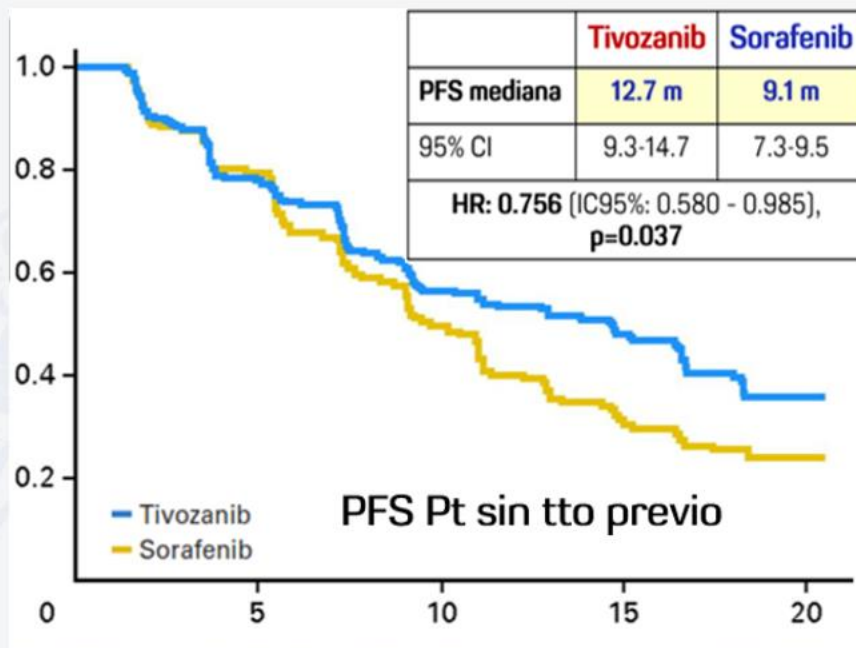
■ **TIVOZANIB**

- **Inhibidor más potente y específico de VEGFR 1, 2 y 3**
 - Muy baja afinidad por PDGFR, c-kit, FLT-3, b-RAF y otros
- Potencialmente **menos efectos "off target"**
 - EPP, prurito, diarrea, mielosupresión, cardiotoxicidad, etc.
- Aprobación EMA:
 - **1ªL CCR metastásico** y 2ªL tras citocinas



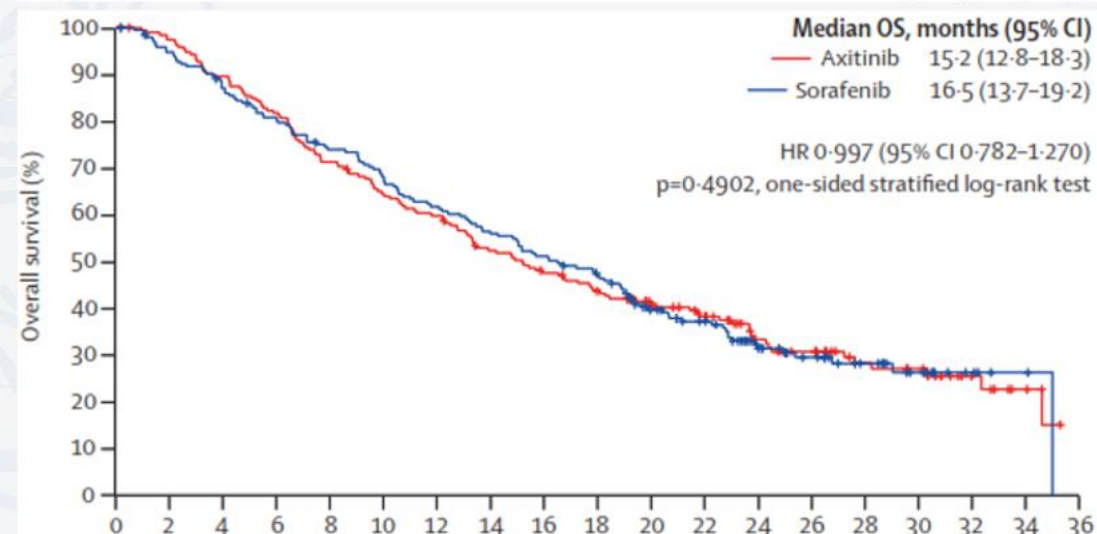
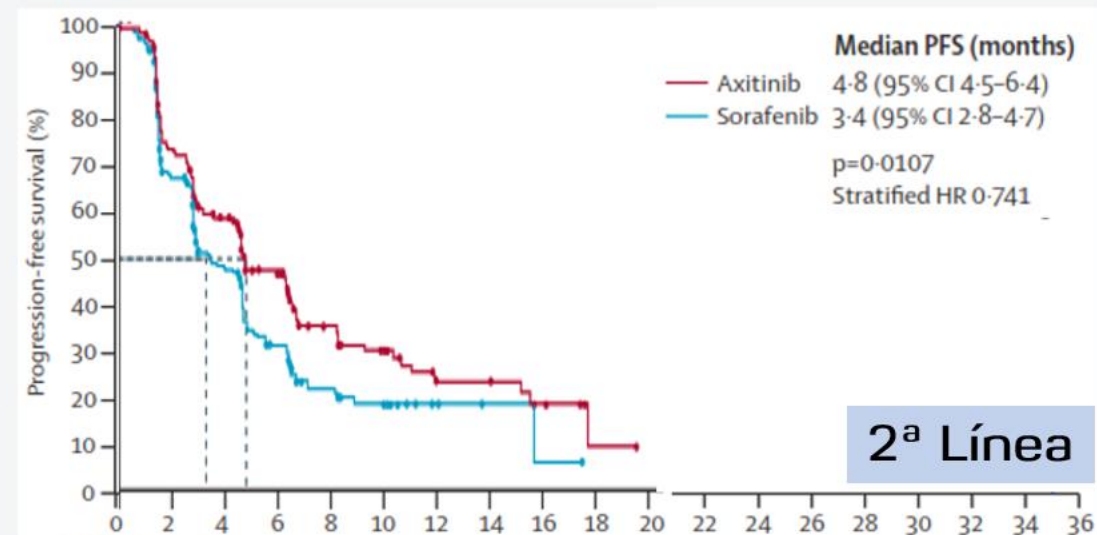
Efficacy Measure	Independent Radiology Review								
	Tivozanib (n = 260)			Sorafenib (n = 257)			HR for Progression or Death	95% CI	P
	No.	%	95% CI	No.	%	95% CI			
PFS									
Overall estimated median PFS, months	11.9		9.3 to 14.7	9.1		7.3 to 9.5	0.797	0.639 to 0.993	.042
Stratified estimated median PFS, months									
Prior treatment									
No prior treatment	12.7		9.1 to 15.0	9.1		7.3 to 10.8	0.756	0.580 to 0.985	.037
Prior systemic therapy for metastatic RCC	11.9		8.0 to 16.6	9.1		7.2 to 11.1	0.877	0.587 to 1.309	.520
ECOG PS									
0	14.8		11.3 to N/A	9.1		7.5 to 11.0	0.617	0.442 to 0.860	.004
1	9.1		7.5 to 12.9	9.0		7.2 to 10.9	0.920	0.680 to 1.245	.588
MSKCC prognostic group									
Favorable	16.7		14.7 to N/A	10.8		9.0 to 16.5	0.590	0.378 to 0.921	.018
Intermediate	9.4		8.2 to 13.0	7.4		7.1 to 9.2	0.786	0.601 to 1.028	.076
Poor*	3.7		1.9 to 7.4	10.9		5.3 to 11.0	1.361	0.546 to 3.393	.504

■ TIVOZANIB



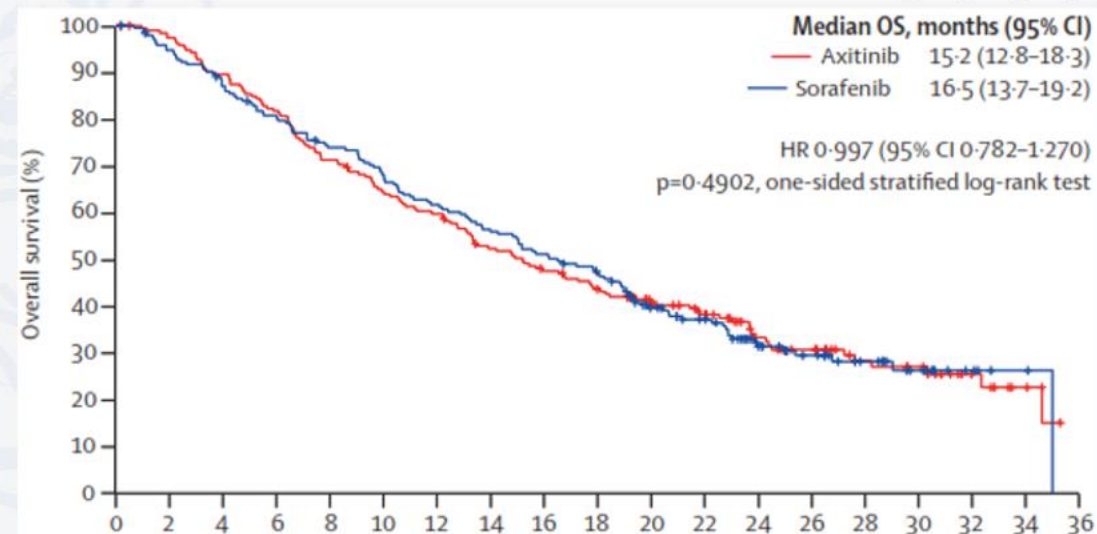
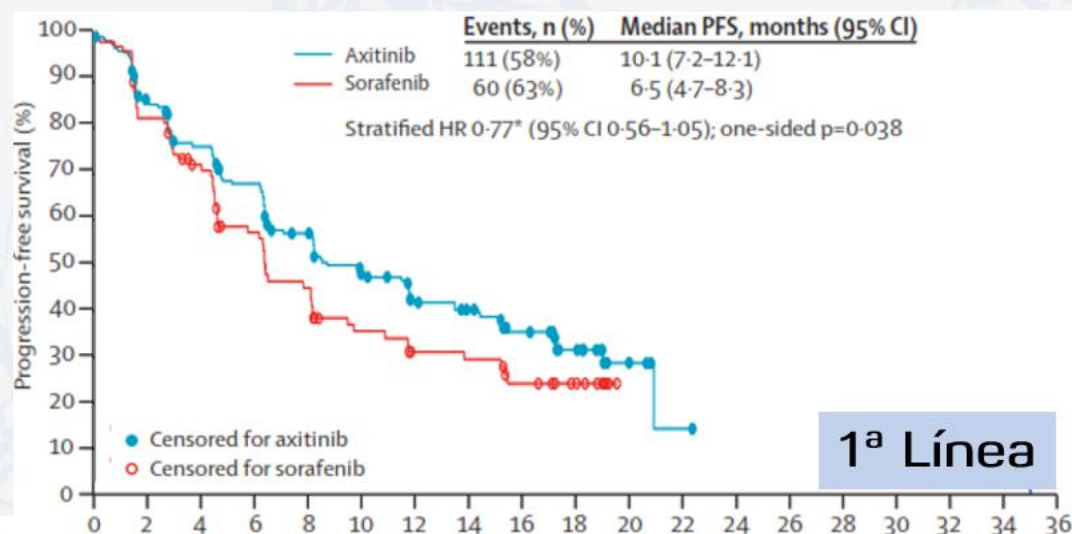
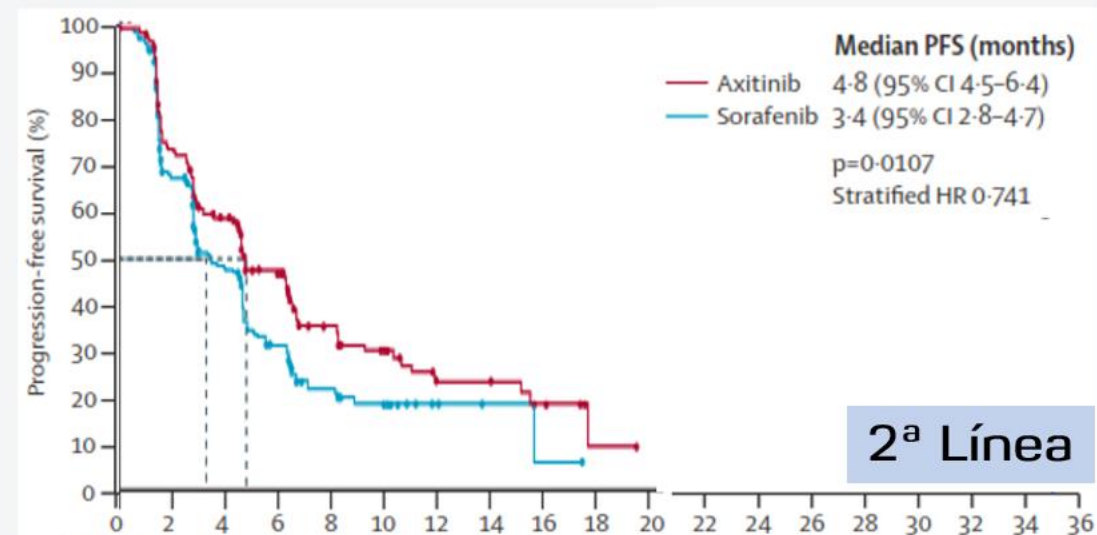
■ AXITINIB

- Inhibidor muy potente y específico de VEGFR 1, 2 y 3
 - Muy baja afinidad por PDGFR, c-kit, FLT-3, b-RAF y otros
- Potencialmente **menos efectos "off target"**
- **2ªL tras sunitinib: ↑ SLP vs Sorafenib**
- 1ªL: No ↑ SLP vs Sorafenib



■ AXITINIB

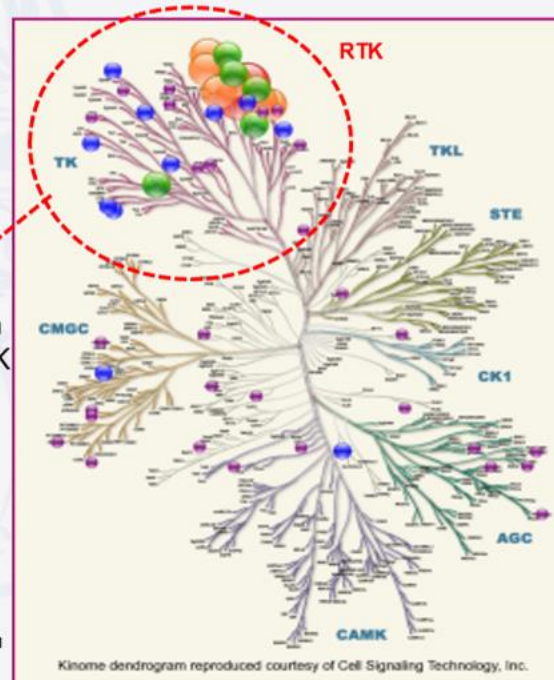
- **Inhibidor muy potente y específico de VEGFR 1, 2 y 3**
 - Muy baja afinidad por PDGFR, c-kit, FLT-3, b-Raf y otros
- Potencialmente **menos efectos "off target"**
- **2ªL tras sunitinib: ↑ SLP vs Sorafenib**
- 1ªL: No ↑ SLP vs Sorafenib
- Aprobación EMA:
 - **2ªL CCRm tras sunitinib o citoquinas**
 - 1ªL Pembro en combinación con Axitinib [No SNS]
 - 1ªL Avelumab en combinación con Axitinib [No SNS]



■ LENVATINIB

- **Inhibidor potente de RTK**
 - VEGFR 1-3, PDGFR α , KIT, RET, y FGFR1-4
 - ITK tipo V: unión rápida y duradera
- Efecto sobre la vía **MAP kinasa** y **mTOR**.
- **Mayor eficacia** pero también **toxicidad "off target"**

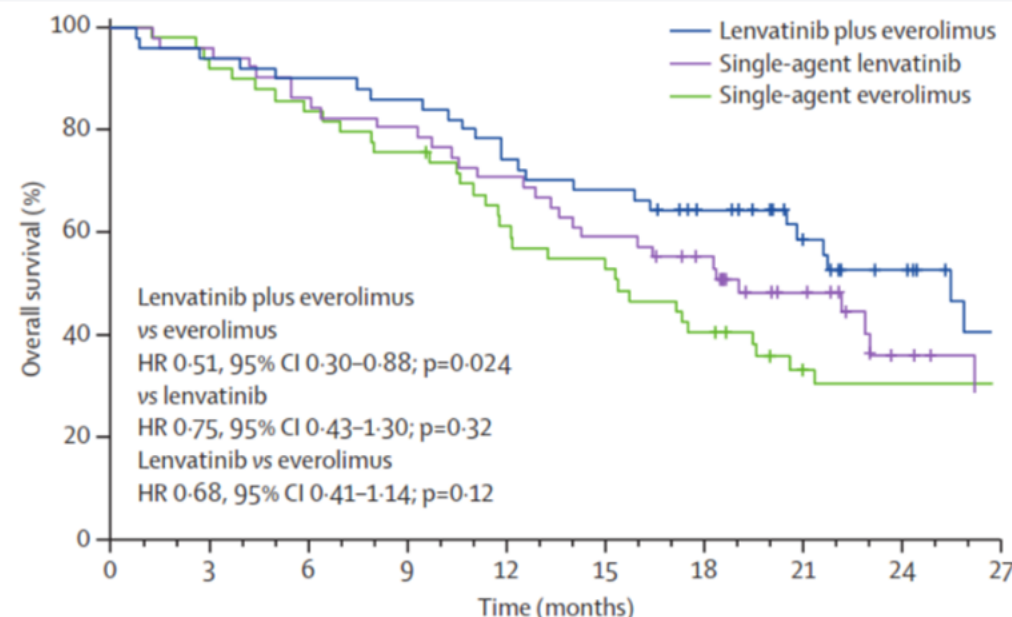
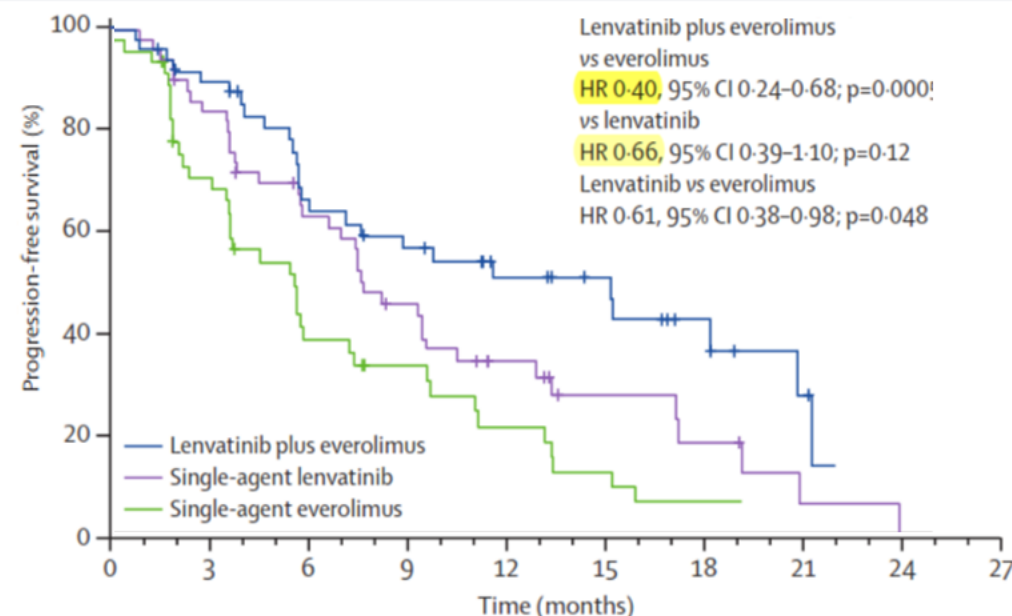
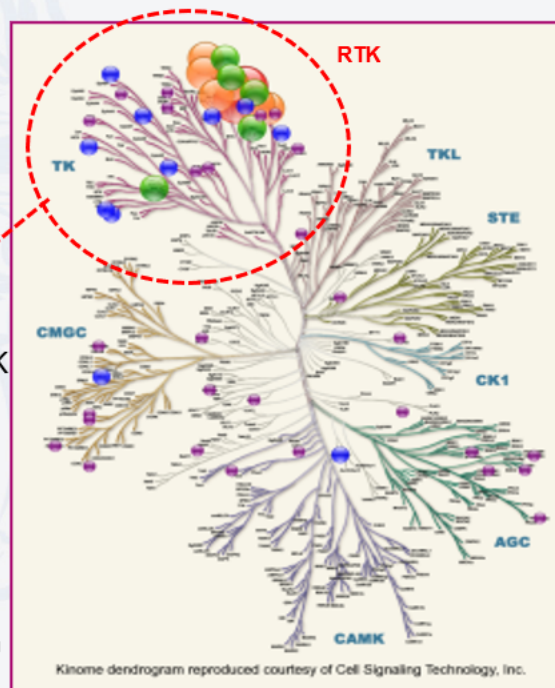
Actividad restringida
principalmente al RTK



■ LENVATINIB

- **Inhibidor potente de RTK**
 - VEGFR 1-3, PDGFR α , KIT, RET, y FGFR1-4
 - ITK tipo V: unión rápida y duradera
- Efecto sobre la vía **MAP kinasa** y **mTOR**.
- **Mayor eficacia** pero también **toxicidad "off target"**
- Aprobación EMA:
 - **2^aL CCRm + everolimus tras iRVEGF** [No. SNS]
 - **1^aL Pembrolizumab + Lenvatinib** [Pte. SNS]

Actividad restringida principalmente al RTK



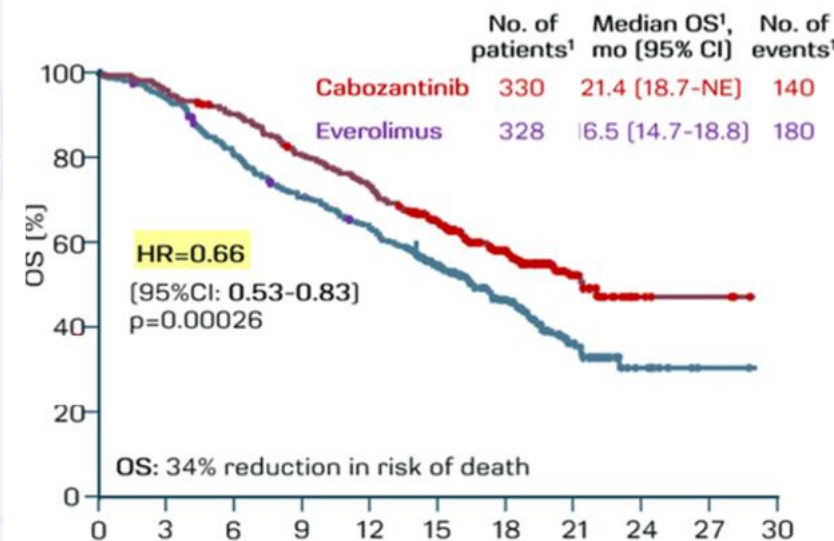
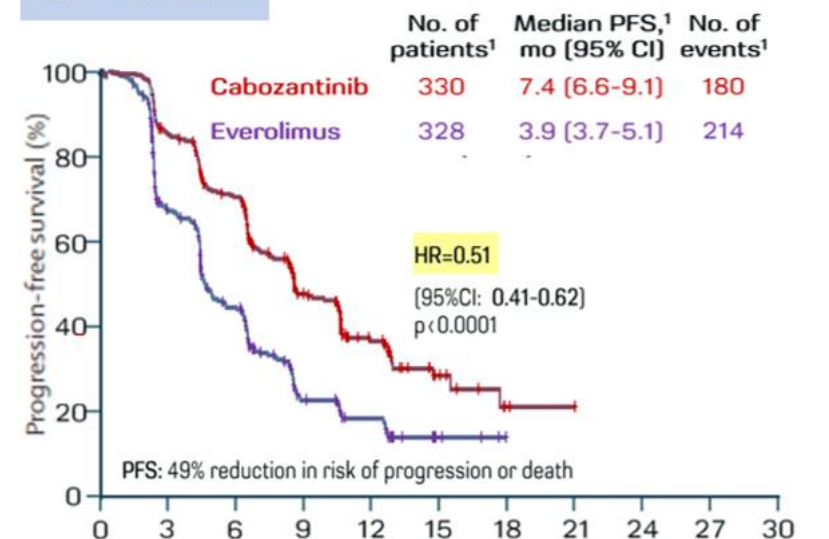
■ CABOZANTINIB

- **Inhibidor potente de VEGFR 2**, pero también de **MET** y **AXL**, dos quinasas sobreexpresadas en las células de CCR con resistencia adquirida a sunitinib.
 - ITK tipo V: unión rápida y duradera
- Efecto sobre **VEGFR 1 y 3, PDGFR, FGFR1, FLT-3 y EGFR**
- **Mayor eficacia** pero también **toxicidad "off target"**

■ CABOZANTINIB

- **Inhibidor potente de VEGFR 2**, pero también de **MET** y **AXL**, dos quinasas sobreexpresadas en las células de CCR con resistencia adquirida a sunitinib.
 - ITK tipo V: unión rápida y duradera
- Efecto sobre **VEGFR 1 y 3, PDGFR, FGFR1, FLT-3 y EGFR**
- **Mayor eficacia** pero también **toxicidad "off target"**

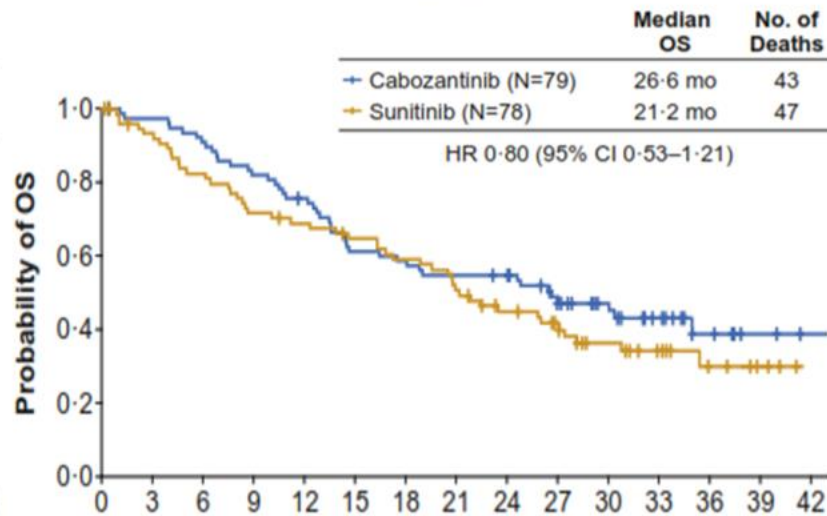
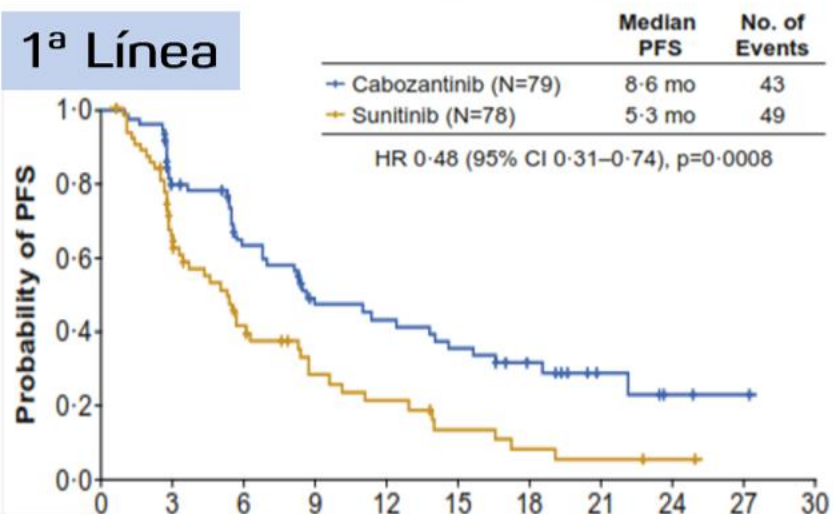
2ª Línea



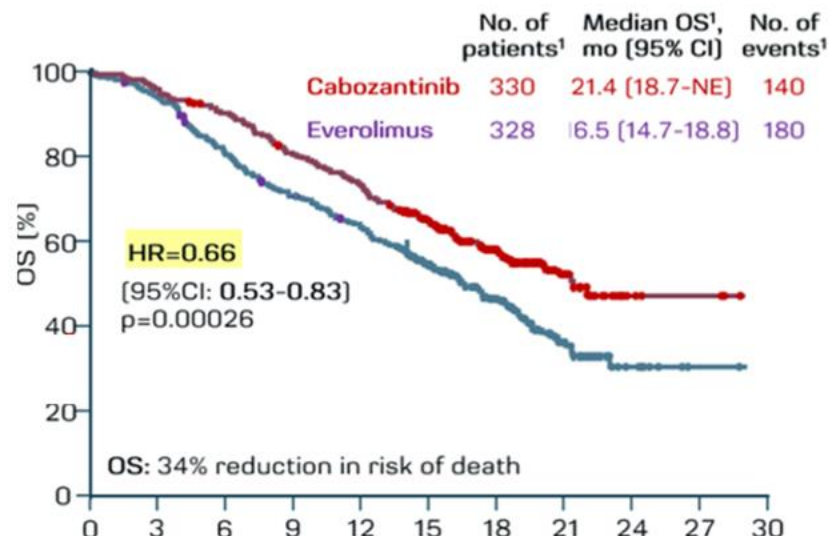
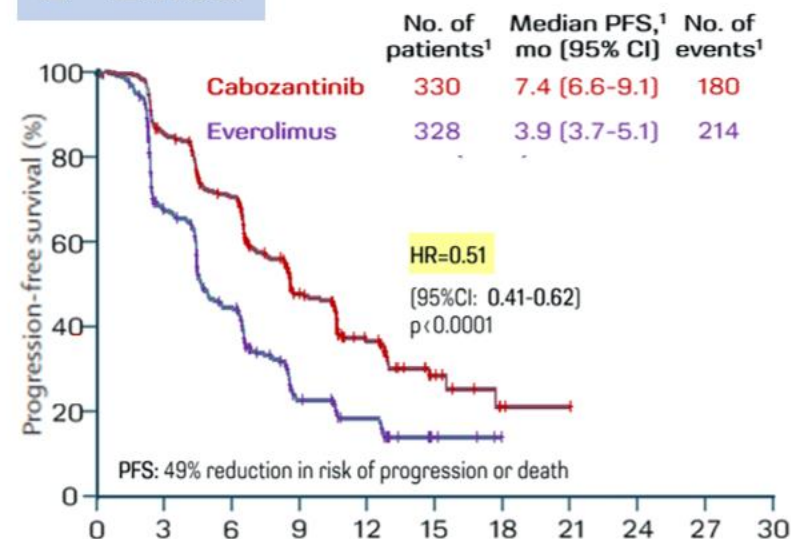
CABOZANTINIB

- **Inhibidor potente de VEGFR 2**, pero también de **MET** y **AXL**, dos quinasas sobreexpresadas en las células de CCR con resistencia adquirida a sunitinib.
 - ITK tipo V: unión rápida y duradera
- Efecto sobre **VEGFR 1 y 3, PDGFR, FGFR1, FLT-3 y EGFR**
- **Mayor eficacia** pero también **toxicidad "off target"**
- Aprobación EMA:
 - **2ªL CCRm tras iRVEGF**
 - 1ª línea CCRm IMDC IR, PR [No. SNS]
 - 1ªL Nivolumab + Cabozantinib [Pte. SNS]

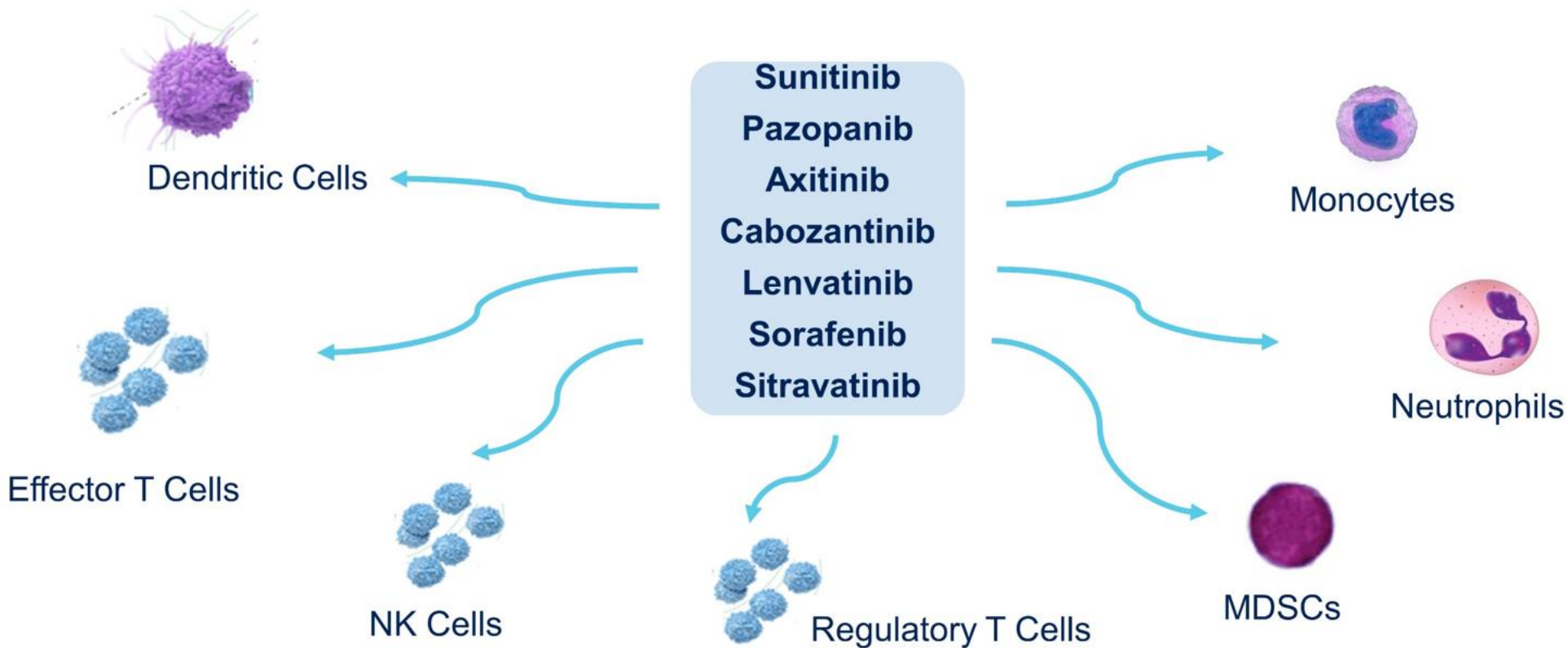
1ª Línea



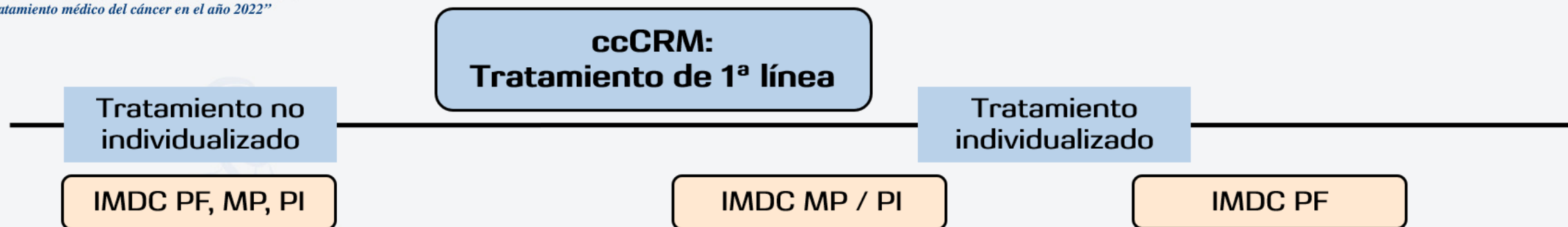
2ª Línea



Tyrosine Kinase Inhibitors and Tumor Immunity



Apolo et al., Lancet Oncol, 2020 Jul 6;S1470-2045(20)30202-3; Pircher et al., Int J Mol Sci, 2017, 18(11); Kwilas et al., Cancer Cell Microenviron. 2015 ; 2(1); Zizzari et al., Cancer Immunol Res; 2018 6(6); 711–22 ; Aparicio et al., Clin Transl Oncol, 2017 19:1175–82; Kimura et al., Cancer Science, 2018 109:3993–4002; Du et al. JCI Insight, 2018 Nov 2;3(21):e124184.



ccCRM: Tratamiento de 1ª línea

Tratamiento no individualizado

IMDC PF, MP, PI

- ¿CG del tumor primario?
- Pembrolizumab - Axitinib
- Nivolumab - Cabozantinib
- Pembrolizumab - Lenvatinib
- TKI en monoterapia **
- EECC

Tratamiento individualizado

IMDC MP / PI

- ¿CG del tumor primario?
- Ipilimumab - Nivolumab **
- Combinaciones ICI - TKI **
- Cabozantinib
- EECC

IMDC PF

- **CG del tumor primario**
- **Valorar vigilancia activa**
- Valorar **sólo tto local EOM**
- **TKI en monoterapia ****
- **Combinaciones ICI - TKI ****
- ¿Ipi-Nivo? **
- ¿Lenvatinib - Everolimus?
- EECC

Tratamiento de 2ª línea

- **Nivolumab** [si TKI previo en monoterapia]
- **Cabozantinib** [si no se usó antes]
- EC (iHIF α , Cabo-Atezo, etc)
- Everolimus
- Otro TKI
- ¿Lenvatinib - Everolimus?

Modificado de:

CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY

SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019)

M. Lázaro¹ · B. P. Valderrama² · C. Suárez³ · G. de-Velasco⁴ · C. Beato⁵ · I. Chirivella⁶ · A. González-del-Alba⁷
N. Lainez⁸ · M. J. Méndez-Vidal⁹ · J. A. Arranz¹⁰

Clinical and Translational Oncology
<https://doi.org/10.1007/s12094-019-02285-7>

* Sólo resultados de PFS
** Individualizar según BMK

Enero 2022: acceso a la innovación en España

Aprobación EMA

Situación en España

■ 2008 - 2017

1ª Línea

Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib

Financiados

■ 2018 Mayo

1ª línea

Cabozantinib

No financiado (I, MP)

Aprobación EMA

Situación en España

■ 2008 - 2017	1ª Línea	Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib	Financiados
■ 2018 Mayo	1ª línea	Cabozantinib	No financiado (I, MP)

■ 2010 Sept	2ª-3ª Línea	Everolimus	Financiado
■ 2014 Jun	2ª-3ª Línea	Axitinib	Financiado
■ 2016 Abril	2ª-3ª Línea	Nivolumab	Financiado
Sept	2ª-3ª Línea	Cabozantinib	Financiado
Nov	2ª-3ª Línea	Lenvatinib - everolimus	No financiado

Enero 2022: acceso a la innovación en España

Aprobación EMA

Situación en España

■ 2008 - 2017		1ª Línea	Sunitinib, Pazopanib, Tivozanib	Financiados
■ 2018	Mayo	1ª línea	Cabozantinib	No financiado (I, MP)
■ 2019	Ene	1ª Línea	Ipilimumab - Nivolumab	Financiado (dic 2021)
	Julio	1ª Línea	Pembrolizumab - Axitinib	No financiado (2021)
	Oct	1ª Línea	Avelumab - Axitinib	No financiado (2021)
■ 2021	Abril	1ª Línea	Nivolumab - Cabozantinib	Pendiente de decisión
	Nov	1ª Línea	Pembrolizumab - Lenvatinib	Pendiente de decisión
■ 2010	Sept	2ª-3ª Línea	Everolimus	Financiado
■ 2014	Jun	2ª-3ª Línea	Axitinib	Financiado
■ 2016	Abril	2ª-3ª Línea	Nivolumab	Financiado
	Sept	2ª-3ª Línea	Cabozantinib	Financiado
	Nov	2ª-3ª Línea	Lenvatinib - everolimus	No financiado

Bibliografía.

1. 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* 2013; 14:141.
2. McTigue M, Murray BW, Chen JH, Deng YL, Solowiej J, Kania RS. Molecular conformations, interactions, and properties associated with drug efficiency and clinical performance among VEGFR TK inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Nov 6;109(45):18281-9. doi: 10.1073/pnas.1207759109.
3. Limaverde-Sousa G, Sternberg C, Ferreira CG. Antiangiogenesis beyond VEGF inhibition: a journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:548-57.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31.
5. Rini BI, Escudier B, Tomczak P. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma [AXIS]: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.
6. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1287-94.
7. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.
8. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 20;31(30):3791-9.
9. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma [TIVO-3]: a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):95-104.
10. Tivozanib vs sorafenib targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: Final results of a phase III trial (901) and efficacy results of a 2nd line tivozanib extension study (902). Hutson T. *J Clin Oncol* 33, 2015 [suppl; abstr 4557].
11. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1473-1482.
12. Motzer R, Alekseev B, Rha SY. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(14): 1289.
13. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1814.
14. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S. 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*. 2018 May;94:115-125.
15. Choueiri TK, Powles T, Burotto M. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829.

XXIV

SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2022”

**Inhibidores tirosin kinasa de 2ª generación:
Selectividad en cáncer renal.**



Dr. José Angel Arranz
Servicio de Oncología Médica
Unidad de Tumores Urológicos y Ginecológicos

  **Hospital General Universitario
Gregorio Marañón**

**MD Anderson
Cancer Center**
Madrid • España

