

## Sorafenib

**Tractament del carcinoma renal avançat, després del fracàs de la teràpia amb interferó- $\alpha$  o interleukina-2 o quan el seu ús es considera inadequat**

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'hebron  
Data 14/06/2007 Codi 08/07

### 1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

**Facultatiu que efectua la sol·licitud:** Emiliano Calvo

**Servei:** Oncologia mèdica

**Justificació de la sol·licitud:** Tractament del càncer de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic després de progressió a citoquines/interferó o en 1<sup>a</sup> línia (No hi ha alternativa en 2<sup>a</sup> línia i en 1<sup>a</sup> línia és superior a l'interferó alfa).

**Data recepció de la sol·licitud:** 10/05/2007

**Autors:** Juan Carlos Juárez, Elena Florensa, M<sup>a</sup> José Carreras C, Lourdes Girona

### 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Sorafenib

**Nom comercial:** Nexavar®

**Laboratori:** Bayer HealthCare

**Grup terapèutic:** Denominació: inhibidors protein cinasa **Codi ATC:** L01XE

**Via d'administració:** oral

**Dispensació:** Diagnòstic hospitalari. EL SCS estableix que en l'àmbit del CatSalut la dispensació de Nexavar® s'ha d'efectuar des dels Serveis de Farmàcia dels hospitals de la XHUP

**Via de registre:** centralitzat (EMEA)

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Nexavar® 200 mg comprimits coberta pel·licular de tosilat de sorafenib	112 comprimits	6543641	33,38 €

### 3.- AREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

#### 3.1 Mecanisme d'acció.

Les neoplàsies renals són poc freqüents amb una evolució variable d'un malalt a un altre. La nefrectomia constitueix el tractament de referència, destacant que aquest tipus de tumor presenta una baixa sensibilitat a la quimioteràpia. Les alternatives farmacològiques en el procés metastàtic són l'interferó alfa (IFN $\alpha$ ) i l'interleukina -2 (IL-2).

Recentment s'han comercialitzat el sorafenib i sunitinib, inhibidors de múltiples cinases implicades en el procés de l'angiogènesi, i de la proliferació tumoral. Del mecanisme del sorafenib, destaca la inhibició de la serin-treonina cinasa Raf-1 (in vitro) i dels receptors dels factors de creixement endotelial vascular (VEGFR) 1, 2 i 3, del factor de creixement derivat de les plaquetes  $\beta$  (PDGRF-  $\beta$ ) i RET tirosin cinases. També inhibeix el receptors tirosin cinasa c-Kit i Flt-3 que afavoreixen el desenvolupament de tumors.

### 3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació del sorafenib

**AEMPS i EMEA:** Tractament del carcinoma renal avançat quan ha fracassat la teràpia prèvia basada en interferó- $\alpha$  (INF) o interleukina-2 (IL-2) o quan el seu ús es considera inadequat.

**FDA:** Tractament del carcinoma renal avançat.

### 3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Posologia: 400mg/12hores (2 comprimits de 200mg) via oral. El tractament s'ha de continuar mentre s'observi benefici clínic o fins que es produeixi toxicitat inacceptable.

Modificació de dosi: l'aparició de reaccions adverses pot fer necessària la interrupció transitòria del tractament o la reducció de dosi. Quan sigui necessari ajustar la dosi, aquesta es reduirà a 400mg/24hores. No és necessari ajustar en insuficiència renal lleu o moderada. No hi ha dades en insuficiència hepàtica.

Recomanacions d'administració: es recomana administrar el fàrmac 1 hora abans o 2 hores després dels aliments, amb l'ajuda d'un got d'aigua [3].

### 3.4 Farmacocinètica.

Absorció: La biodisponibilitat mitjana relativa del fàrmac administrat en comprimits és del 38-49% respecte la solució oral. No hi ha dades de biodisponibilitat absoluta. Presenta un T<sub>màx</sub> aproximat de 3 hores. Els aliments rics en greix disminueixen l'absorció de sorafenib en un 30% respecte la seva administració en dejú.

Distribució: La unió in vitro de sorafenib a proteïnes plasmàtiques és del 99.5%. Les C<sub>pEE</sub> s'assoleixen en 7 dies.

Metabolisme: hepàtic, a través del CYP3A4 i per glucoronització mediada pel UGT1A9. El principal metabolit de Sorafenib en plasma és la N-òxid piridina. Les dades disponibles fins aquest moment indiquen que no presenta interaccions amb altres fàrmacs metabolitzats pels isoenzims 3A4, 2D6, 2C19 i 2C9.

Eliminació: Majoritàriament per via hepàtica, presenta una t<sub>1/2</sub>= 25-48h. Després de l'administració oral de 100mg d'una solució de Sorafenib, als 14 dies, el 77% de la dosi s'havia eliminat per femta, i el 19% per orina en forma de metabolits glucoronitzats. El 51% de la dosi es va eliminar en forma de fàrmac inalterat via excreció biliar en femta.

### 3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

Característiques comparades amb altres alternatives terapèutiques					
Medicament	IFN $\alpha$	IL-2	IFN + IL-2	Sorafenib	Sunitinib
Presentació	Xeringa 3MUI, 4.5MUI, 6MUI, 9MUI	Vial 18MUI		Comprimits 200 mg	Càpsules 25 mg
Posologia	Setm 1: 3 MUI, 3xsetm Setm2: 9 MUI, 3 x setm Setm 3-6: 18 MUI 3 x setm	Setm 1: 18MUI, 5 xsetm Setm 2-4: 9-18MUI, 5 x setm El cicle es pot repetir cada 4 setmanes		400mg/12h	50mg/dia x 4 setm + 2 setm de descans
Característiques diferencials	Taxes de resposta variables (6 -20%) amb efectes adversos importants			Perfil d'efectes adversos similars. sunitinib indicat en primera línia, sorafenib en 2 <sup>a</sup> línia	

#### 4.- AVALUACIÓN DE LA EFICÁCIA.

##### 4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

- Assaig pivotal: estudi Fase III randomitzat, doble cec, controlat amb placebo, de sorafenib en pacients amb carcinoma renal avançat.
- Assaig fase II, controlat amb placebo, per avaluar sorafenib en pacients amb tumors sòlids avançats, refractaris al tractament, dissenyat per detectar inhibicions del creixement tumoral en pacients amb càncer colo-rectal, però al detectar respostes en pacients amb carcinoma renal avançat, en el qual les opcions de tractament són molt reduïdes, es va optar per ampliar el reclutament de pacients d'aquest grup.

##### 4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-34 [9].

**Disseny:** estudi fase III, multicèntric, randomitzat, doble cec, controlat amb placebo (Novembre 2003 – maig 2005- Novembre 2005)

**Núm de pacients:** 903 inclosos, 451 pacients en el grup sorafenib i 452 en el grup placebo.

**Tractament grup actiu i tractament grup control:** el grup actiu rebé sorafenib 400 mg/12h respecte el tractament amb placebo del grup control.

**Criteris d'inclusió:** pacients adults amb carcinoma renal irressecable o metastàtic de cèl·lules clares avançat, després de 8 mesos, amb esperança de vida  $\geq 12$  setmanes, tractats amb no més d'una teràpia sistèmica prèvia per a la malaltia avançada durant o després de la qual s'ha produït progressió.

**Criteris d'exclusió:** pacients amb condicions no incloses a l'apartat anterior o amb metàstasis cerebrals.

**Pèrdues:** 207 pacients inclosos no randomitzats en l'anàlisi del gener de 2005 per: violacions del protocol (164) i encara en fase d'*screening* (43).

**Tipus d'anàlisi:** anàlisi per intenció de tractar (ITT)

**Variable principal:** supervivència global. Es va decidir un creuament, per la resposta al tractament (Maig 2005-novembre 2005).

##### Resultats

Variable avaluada	Sorafenib	Placebo	Diferències		
			HR/RR/OR	p	NNT
<b>Resultat principal</b>	<b>(n=451)</b>	<b>(n=452)</b>			
Supervivència global (1) - Número de morts (%) als 6,6 mesos - Supervivència actuarial mediana (2)	97 (22%) No assolida	123 (27%) 14.7 mesos	0.72 (0.55-0.95)	0.02	
<b>Resultats secundaris (3)</b>	<b>(n=384)</b>	<b>(n=385)</b>			
Supervivència lliure de progressió - mesos (IC 95% de la mediana)	5,5	2,8	0.44 (0,35-0,55)	<0.001	
	<b>(n=335)</b>	<b>(n=337)</b>			
Taxa de resposta					
- Resposta completa (CR)	0 (0%)	0 (0%)			48
- Resposta parcial (PR)	7 (2.1%)	0 (0%)			5
- Malaltia estable (SD)	261 (77.9%)	186 (55.2%)			
- Progressió de la malaltia (PD)	29 (8.7%)	102 (30.3%)			

1-El primer anàlisi de supervivència va realitzar-se el maig de 2005, immediatament abans de permetre el pas de pacients del grup placebo al grup actiu. En aquest moment, s'havien randomitzat 903 pacients i la mediana de seguiment era de 6.6 mesos. L'anàlisi final de supervivència global estava programat de fer a les 540 morts aproximadament (amb un 33,3% d'increment de supervivència global), això es va aconseguir mitjançant el

encreuament de pacients del grup placebo al braç de tractament actiu es va considerar com una limitació a l'hora d'interpretar els resultats.

2-La supervivència actuarial mediana es va assolir 6 mesos després de que 216 malalts del grup placebo van rebre el fàrmac; 19,3 mesos vs 15,9 mesos al grup placebo (HR=0,77 0,63-0,95, p=0,02). Dades molt recents<sup>1</sup> mostren que 16 mesos després, les diferències van ser de 17,8 mesos vs 15,2 mesos al grup placebo (HR=0,88 0,74-1,04, p=0,146), considerant aquest valor com el definitiu.

3- L'anàlisi de la supervivència lliure de progressió i els resultats secundaris es va realitzar als 342 esdeveniments en 769 malalts.

- Sorafenib també s'associa a una reducció del 56% en el risc de progressió determinat per avaluadors independents.
- La supervivència lliure de progressió fou casi el doble en els pacients tractats amb sorafenib respecte els pacients del grup placebo (5,5 mesos vs 2,8).
- L'avaluació independent de la resposta al tractament al gener de 2005 va evidenciar que el 80% dels pacients del grup actiu no havien presentat progressió mentre que en el grup control no es va evidenciar progressió en el 55% dels casos.

**Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:2505-2512.**

Estudi fase II, multicèntric, controlat amb placebo. D'un total de 502 pacients inclosos, 202 en el subgrup de pacients amb carcinoma renal. Tots els pacients van ser tractats inicialment amb sorafenib 400mg/12h durant 12 setmanes. Aquells amb malaltia estable en aquest punt, foren randomitzats a continuar amb sorafenib 12 setmanes més o a canviar a placebo, mentre els pacients responentors continuaren amb sorafenib i aquells que havien progressat s'apartaren de l'estudi. Es va valorar la taxa de supervivència lliure de progressió a les 12 setmanes de randomització. Finalment es van valorar 65 pacients amb una supervivència lliure de progressió va ser de 163 dies per el grup actiu vs 41 dies (p=0.009) al grup amb placebo.

#### 4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

1- L'assaig pivotal no avalua l'eficàcia de sorafenib respecte cap altra teràpia activa. Malgrat això, s'ha de considerar que en la situació clínica avaluada a l'assaig pivotal, no hi han alternatives clares de tractament. La IL-2 i el IFN- $\alpha$  presenten bons resultats, però sempre com teràpies de primera línia.

2- Els resultats de supervivència global son confosos degut a aquest encreuament a teràpia activa. Malgrat tot, s'ha establert que la supervivència lliure de progressió *per se* és una bona mesura del benefici clínic de sorafenib, que permet demostrar el seu efecte favorable i clínicament rellevant.

3- Com a teràpia de segona línia, sorafenib prolonga la mediana de temps a la progressió o la mort de 84 a 167 dies, corresponent a una reducció del 56% en el risc de progressió respecte placebo. La manca d'estudis comparatius entre les diverses opcions de tractament porten a no recomanar l'ús de sorafenib en primera línia, tot i que la relació benefici-risc podria ser favorable a sorafenib, amb bones dades de supervivència (HR 0.72, p=0.02), però que difícilment serà confirmable degut a l'obertura del cec a l'assaig pivotal.

#### 4.2.c Avaluació de Fonts Secundàries i revisions Sistemàtiques

- La Societat Europea d'urologia (<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/> Consultat 5 de juny de 2007) proposa el següent esquema de tractament:

<sup>1</sup> ASCO. Anual Meeting Proceedings june 2007

6.3.5 Recommendations

- Tyrosine kinase inhibitors should be considered as first- or second-line treatment for mRCC patients (grade A recommendation).
- Sorafenib is advised as a second-line treatment for mRCC (grade A recommendation).
- Sunitinib is advised as first-line therapy in good-and intermediate-risk patients (grade A recommendation).
- Temozolomide should be considered as first-line treatment in poor-risk patients (grade A recommendation).

- La revista *prescrire* indica que el sorafenib augmenta en 3 mesos la Supervivència lliure de progressió, obtingut de l'estudi en fase III, a diferència del sunitinib, amb resultats obtinguts en estudis en fase II. D'aquesta manera seria preferible el sorafenib en segona línia.

**5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.**

**5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)**

Destaquen els efectes adversos de tipus dermatològic, la diarrea i la hipertensió. Aquests efectes van conduir a disminucions de dosi o a discontinuacions del tractament.

També es va comunicar hipofosfatèmia en els pacients tractats amb sorafenib (13% vs 3% al grup placebo). El seu mecanisme és encara desconegut.

Els efectes adversos greus van ser més freqüents en el grup del fàrmac (34% amb 46 morts vs 24 % amb 25 morts del grup placebo).

Resultats de seguretat					
Variable de seguretat avaluada en l'estudi <sup>1</sup>	Sorafenib (451)	Placebo (451)	RAR: Diferència Risc Absolut	p	NNH o NND
Número de pacients amb (%):					
- Discontinuació de tractament per EAs:	46 (10%)	37 (8%)	-	-	-
- Reducció de dosi	59 (13%)	14 (3%)	-	<0,001	-
- Interrupció del tractament per EAs:	95 (21%)	27 (6%)	-	<0,001	-
- EAs responsables de la hospitalització o la mort del pacient:	154 (34%)	110 (24%)	10%	<0.01	10
- Morts relacionades amb EAs greus:	46 (10%)	25 (6%)	21%	-	5
EAs més freqüents (Núm pacients (%)):					
- Gastrointestinals: Diarrea grau 2:	56 (12%)	13 (3%)	9%	<0.001	12
Nàusees:	102 (23%)	87 (19%)	4%	-	-
- Alteracions vasculares: Hipertensió grau 2:	44 (10%)	3 (<1%)	9%	<0.001	12
Isquèmia/IAM:	12 (3%)	2 (<1%)	2%	0.01	50
Hemorràgia:	68 (15%)	37 (8%)	7%	-	15
- Neuropatia sensitiva:	59 (13%)	29 (6%)	7%	-	15
- Fatiga:	165 (37%)	125 (28%)	9%	-	-
- Dermatològics: Rash:	180 (40%)	70 (16%)	24%	-	5
" grau 2:	59 (13%)	9 (2%)	11%	<0.001	10
Síndrome mà-peu:	134 (30%)	30 (7%)	23%	-	5
" grau 2:	55 (12%)	5 (1%)	11%	<0.001	10
Pruïja:	85 (19%)	29 (6%)	13%	-	8

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-34.

## 6. AREA ECONÓMICA

FÀRMACS	Placebo	Sorafenib	Sunitinib
		HOSPITALARIA (DH)	HOSPITALARIA (DH)
Posologia		400 mg/12 h	Setm 1-4: 50mg/dia Setm 5-6: decans
Preu (PVL+IVA)		200 mg = 33,38 €	50 mg = 176,8 €
Cost tractament (6 setmanes)		5.608,05 €	4.950,40 €
Supervivència lliure de progressió	2,8 mesos	5,5 mesos	8,2 mesos
Cost tractament 5,5 mesos		22.207,05 €	
Cost tractament 8,2 mesos			29.362,47 €
Cost per mes de vida guanyat		4.037,65 €	3.580,78 €
<b>Impacte pressupostari (1 pac/any)</b>		<b>22.207, 55€</b>	<b>29.362,47€</b>
<b>Impacte pressupostari (8 pac/any)</b>		<b>177.660,36 €</b>	<b>234.899,76 €</b>

S'ha de considerar que la qualitat de l'assaig del sorafenib (fase III, controlat amb placebo), és superior a la del sunitinib (fase II, sense comparador)

## 7.- AREA DE CONCLUSIONS.

### 7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

L'estudi comparat entre els dos fàrmacs, sunitinib - sorafenib, es resum en la present taula:

INDICACIONS	CRM 1ª LÍNIA	CRM 2ª LÍNIA	GIST 2ª LÍNIA	EFFECTES ADVERSOS
Sunitinib	<b>SÍ indicat</b>  Fase III vs IFN  SLP: 11 mesos vs 5 mesos grup IFN	<b>SÍ indicat</b>  2 fases II sense comparador  SLP: 8,2 mesos	<b>SÍ indicat</b>  Fase III vs placebo  TTP: 27,3 set. vs 6,4 set. grup placebo SLP: 24,1 set. vs 6 set. grup placebo	Ef. hematològics Ef. Gastrointestinals Hipertensió Ef. Dermatològics
Sorafenib	<b>NO indicat*</b>  Fase II no publicat vs IFN	<b>SÍ indicat</b>  Fase III vs placebo  SLP: 5,5 mesos vs 2,8 mesos grup placebo	<b>NO indicat</b>	Ef. Gastrointestinals Hipertensió Ef. Dermatològics

SLP: supervivència lliure de progressió, TTP: Temps fins a progressió, Set.: setmanes

\*Discutible

**7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.**

Sorafenib ha mostrat eficàcia en el tractament de 2<sup>a</sup> línia del CRM, la comparació amb sunitinib, només es pot fer de forma indirecta. Així, malgrat que la SLP sembla superior pel sunitinib, aquest valor s'ha obtingut d'un assaig d'inferior qualitat que els resultats obtinguts amb sorafenib. Amb aquests resultats, des del punt de vista de l'evidència i considerant que la diferència econòmica no és molt superior, sorafenib ha de ser la primera opció de tractament en la indicació sol·licitada.

**8.- BIBLIOGRAFIA.**

1. EMEA. European Public Assessment Report. 2006
2. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Nexavar® (sorafenib). Clinical NDA Review
3. Fitxa Tècnica Nexavar®
4. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD001425.
5. Yang JC, Rosenberg SA. An ongoing prospective randomized comparison of interleukin-2 regimens for the treatment of metastatic renal cell cancer. *Cancer J Sci Am* 1997; 3 Suppl 1:s79-84.
6. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:133-141.
7. Negrier S, Maral J, Drevon M, et al. Long-term follow-up of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with intravenous recombinant interleukin-2 in Europe. *Cancer J Sci Am* 2000 (6 suppl 1):S93-98.
8. Negrier S PD, Revaud A, Chevreau D, Bay JO, Delva R: Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. *J Clin Oncol* 2005 (23 (Suppl.)):380f.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-34.
10. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:2505-2512.
11. Sorafenib. Cancers du rein en deuxième ligne: mieux évalué que le sunitinib. *Prescrire* 2007; 27 (283): 325-7
12. Societat Europea d'urologia (<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/>) Consultat 5 de juny de 2007)
13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24.
14. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2516-24.
15. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5025
16. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):16-24. Epub 2005 Dec 5.