

AXITINIB

Segunda línea Carcinoma Células Renales metastásico

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
12/11/2012

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO	2
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA	2
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	5
5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	5
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	5
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	9
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones	10
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	10
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	12
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)	12
6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.....	14
6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.....	14
6.4. Precauciones de empleo en casos especiales	14
6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco	15
7. AREA ECONÓMICA	15
7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.....	15
7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.....	16
7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados.....	16
7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.	16
7.4.Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.	17
7.5.Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	17
8.- AREA DE CONCLUSIONES.	17
8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.	17
8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital. .	19
8.3 Indicaciones y servicios aprobados.	19
8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco. .	19
8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).....	20
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	20
EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía	21
ANEXO APARTADO 1 del informe modelo base	22
ANEXO APARTADO 5.2.b	24

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: AXITINIB

Indicación clínica solicitada: Segunda línea de cáncer células renales metastásico (CCRm) tras fracaso a sunitinib o citoquinas.

Autores / Revisores: Cristina González Pérez¹, Begoña Muros de Fuentes¹, Francisco Sierra García²

¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

² DUGC de Farmacia del AGS Norte de Almería.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo I al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: AXITINIB

Nombre comercial: Inlyta®

Laboratorio: Pfizer

Grupo terapéutico. Inhibidores directos de la protein-kinasa

Código ATC: L01XE17

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: hospitalaria

Vía de registro: procedimiento centralizado EMEA

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Axitinib 5 mg comp.	56	No	No comercializado
Axitinib 1 mg comp.	56	No	

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Axitinib es un potente y selectivo inhibidor de la tirosin quinasa (ITK) de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer. Axitinib ha demostrado que inhibe de forma potente la proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediada por VEGF. Axitinib inhibió in vivo la fosforilación de VEGFR-2 en la vasculatura del tumor de xenoinjertos que expresaban la diana

y produjo retraso en el crecimiento tumoral, regresión e inhibición de metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer.¹⁻³

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA: autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas (autorizado 03/09/12).³

AEMPS: pendiente de comercialización¹

FDA: indicado en el tratamiento de carcinoma avanzado de células renales tras el fracaso de una terapia sistémica previa (autorizado 27/01/12).²

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis de inicio de axitinib recomendada es de 5 mg dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos (con un vaso de agua).

Son recomendables incrementos o reducciones de dosis en función de la seguridad y tolerabilidad del paciente. Los pacientes que toleran la dosis de inicio de axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas graves durante dos semanas consecutivas, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 mmHg o que el paciente esté recibiendo tratamiento antihipertensivo. En consecuencia, utilizando el mismo criterio, los pacientes que toleran una dosis de axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día.

El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o reducción de la dosis del tratamiento con axitinib. Cuando la reducción de dosis sea necesaria, la dosis de axitinib se puede reducir a 3 mg dos veces al día o incluso a 2 mg dos veces al día.

El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable que no pueda manejarse con medicación concomitante o ajuste de dosis.¹⁻²

4.4 Farmacocinética.

La media de la biodisponibilidad absoluta oral es del 58% en comparación con la administración intravenosa. La semivida plasmática de axitinib se encuentra en el rango de 2,5 a 6,1 horas. Se estima que el estado estacionario se alcanza de los 2 a los 3 días tras la dosis inicial.

Absorción

Las concentraciones máximas de axitinib en plasma se alcanzan generalmente dentro de las 4 horas siguientes a la administración oral de axitinib, con una mediana de T_{max} que abarca desde las 2,5 a las 4,1 horas. La media de C_{max} y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de axitinib.

Una comida rica en grasas y altamente calórica originó una exposición un 19% superior en comparación con el ayuno nocturno. Axitinib se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

La unión in vitro de axitinib a proteínas plasmáticas humanas es > 99% con una preferencia de unión a albúmina y una unión moderada al ácido α 1- glicoproteína. Con dosis de 5 mg dos veces al día administradas con comida en pacientes con CCR avanzado, la media de la concentración plasmática máxima y del AUC 24h fueron 27,8 ng/ml y 265 ng.h/ml respectivamente. La media de aclaramiento oral y volumen aparente de distribución fueron 38 l/h y 160 l, respectivamente.

Biotransformación

Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4/5y en menor medida por CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1.

Eliminación:

Axitinib se elimina mayoritariamente por heces (30-60%) –inalterado en un 12%- y por orina (23%) – en forma de ácido carboxílico y los metabolitos sulfóxidos-. En plasma, el metabolito N-glucurónido representa el componente mayoritario (50%), por encima de axitinib inalterado y el metabolito sulfóxido (20% cada uno).

Los metabolitos sulfóxido y N-glucurónido muestran menos potencia in vitro, aproximadamente de 400 a 8.000 veces, respectivamente, frente a VEGFR-2 comparado con axitinib.¹

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Anteriormente, el tratamiento estándar para CCR era inmunoterapia con interferón alfa o menos frecuentemente con interleukina 2. Más recientemente, sunitinib se ha consolidado como tratamiento estándar en primera línea en CCR avanzado y/o metastásico.⁴ Se trata de un inhibidor multikinasa⁵ que recientemente ha demostrado tener actividad, además, en subgrupos de pacientes con metástasis cerebrales, histología no células claras y de pobre pronóstico.⁶ Otras alternativas de tratamiento aprobadas en **primera línea** para CCR avanzado son las siguientes:

- Temsirolimus: administración parenteral. Inhibidor selectivo de mTOR indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos.⁷ Ha demostrado actividad también en pacientes con histología no células claras.⁸
- Bevacizumab: anticuerpo monoclonal indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.⁹
- Pazopanib: inhibidor de tirosin kinasa indicado para el tratamiento de primera línea del CCR avanzado en adultos y para el tratamiento en segunda línea en pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas.¹⁰ (Es de destacar que no tiene indicación tras sunitinib)

Además de pazopanib, las opciones actuales de tratamiento para CCR avanzado o metastásico en **segunda línea** incluyen:

- Everolimus: inhibidor selectivo de la diana de rapamicina en las células de mamífero (mTOR), indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).¹¹
- Sorafenib: inhibidor multikinasa indicado en el tratamiento de pacientes con CCR avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia.¹²

Otros agentes en **desarrollo** incluyen cediranib, tivozanib, dovotinib y regorafenib.¹³

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Axitinib ¹	Sorafenib ¹²	Everolimus ¹¹	Pazopanib ¹⁰
Presentación	Comp. 5 mg Comp. 1 mg	Comp. 200 mg	Comp. 10 mg Comp. 5 mg	Comp. 200 mg Comp. 400 mg
Posología	5 mg /12h. diario (hasta progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable). Es posible incrementar la dosis hasta 10 mg si no hay efectos adversos o hipertensión no controlada.	400 mg/12h. diario (hasta progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable)	10 mg/24h. diario (hasta progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable)	800 mg/24h. diario
Características diferenciales				
Mecanismo de acción	ITK de segunda generación, potente y selectivo.	Pequeña molécula que inhibe múltiples kinasas, incluyendo C-raf y B-raf.	Inhibidor selectivo de mTOR	Potente inhibidor de tirosín kinasa

Indicación	Tratamiento de pacientes adultos con CCR avanzado tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas. Pacientes con pronóstico favorable-intermedio-pobre.	Tratamiento de pacientes con CCR avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia, excepto pacientes de alto riesgo. Pacientes con pronóstico favorable-intermedio.	Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF.	Tratamiento de primera línea del CCR avanzado en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. No se recomienda como segunda línea tras un inhibidor de la vía VEGF, ya que no ha demostrado beneficio clínico. ¹⁴
Perfil de toxicidad	Diarrea, hipertensión, fatiga, disfonía, náuseas, disminución del apetito y síndrome mano-pie.	Infarto/isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis, hemorragia, crisis hipertensiva/hipertensión.	Anemia, fatiga, diarrea, infecciones, estomatitis, hiperglucemia, trombocitopenia, linfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y neumonitis.	Accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral.
Metabolismo	Se metaboliza principalmente en hígado por CYP3A4/5 > CYP1A2, CYP2C19, UGT1A1.	Se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4 y UGT1A9.	Es un sustrato de CYP3A4 y de PgP.	Se metaboliza por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP1A2 y CYP2C8.
Precauciones	Pacientes que sufran previamente o desarrollen hipertensión, alteración tiroidea, acontecimientos embólicos y trombóticos, hemorragias, metástasis cerebrales, perforación gastrointestinal, elevación de hemoglobina, cirugía programada, proteinuria, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, insuficiencia hepática.	Pacientes que sufran previamente o desarrollen síndrome mano-pie, hipertensión, hemorragia, isquemia cardíaca y/o infarto, prolongación del intervalo QT, perforación gastrointestinal, insuficiencia hepática, coadministración con warfarina y pacientes de edad avanzada.	Pacientes que sufran previamente o desarrollen neumonitis infecciosa, infecciones, reacciones de hipersensibilidad, úlceras bucales, insuficiencia renal y hepática grave.	Pacientes que sufran previamente o desarrollen insuficiencia hepática, hipertensión, fallo cardíaco, prolongación del intervalo QT, acontecimientos tromboembólicos, acontecimientos hemorrágicos, perforaciones gastrointestinales, hipotiroidismo, proteinuria y neumotórax.
Excipientes	Contiene lactosa	-	Contiene lactosa	-

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR³ de la EMA (03/09/2012) y del informe CDER² de la FDA (27/01/12).

Para la evaluación de eficacia existe únicamente el ensayo clínico pivotal (AXIS)¹⁵ citado en la ficha técnica de la EMA. Se trata de un ensayo fase III abierto aleatorizado en el que se evalúa la eficacia y seguridad de axitinib frente a sorafenib en pacientes con CCRm tras fracaso a un tratamiento previo.¹

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline y EMBASE el 22 de septiembre de 2012 con los términos ["Axitinib" and "Kidney Neoplasms"[Mesh] and "Randomized controlled trial"(limits)]. No se encontraron más ensayos en fase III pero sí algunos en fase I y II^{16,17,18}. En el anexo II se adjunta una tabla resumen de los ensayos de axitinib en esta indicación.³

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Rini BI et al. Lancet 2011; 378: 1931–39¹⁵

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

-Nº de pacientes: 723 (361 axitinib + 362 sorafenib).

-Diseño: Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico e internacional, comparado con medicación activa.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: axitinib 5 mg dos veces al día vs. sorafenib 400 mg dos veces al día. Los pacientes que toleraron la dosis de inicio de axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas graves durante dos semanas consecutivas, pudieron aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente fuera > 150/90 mmHg o que el paciente estuviera recibiendo tratamiento antihipertensivo. Excepto por hipertensión y proteinuria, se redujo la dosis de 3 a 2 mg dos veces al día a los pacientes que sufrieron una toxicidad grado 3 no hematológica. Los pacientes que sufrieron una toxicidad no hematológica de grado 4 o hematológica de cualquier grado interrumpieron el tratamiento y reiniciaron una vez los valores mejoraron hasta un grado ≤ 2 del CTCAE. En el brazo de sorafenib, se pasó a una dosis diaria de 400 mg en caso de necesitar reducción de dosis.

-Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con CCRm confirmado histológica o citológicamente, con histología de células claras, evidencia de enfermedad medible según los criterios RECIST, que han fracasado a un tratamiento anterior para esta indicación (citoquinas, interferon alfa + bevacizumab, sunitinib, o temsirolimus). Dos o más semanas desde el último tratamiento (cuatro en caso de bevacizumab). Grado funcional ECOG 0 ó 1. Esperanza de vida > 12 semanas. Adecuada función renal, hepática y hematológica.

-Criterios de exclusión: Historia de malignidad distinta de CCRm, tratamiento anterior para CCRm con más de un tratamiento sistémico de primera línea, cirugía en las últimas 4 semanas o radioterapia en las últimas 2 semanas. metástasis en SNC. Uso presente o necesario en el futuro de inductores de CYP405-3A4 o CYP1A2. VIH conocido o enfermedad relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirido. Hipertensión no controlada, infarto de miocardio, angina no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva o accidente cerebro-vascular en los últimos 12 meses. TVP o embolia pulmonar en los últimos 6 meses.

- Pérdidas: 2 en el grupo de axitinib y 7 en el grupo de sorafenib.

-Tipo de análisis: Intención de tratar¹⁵

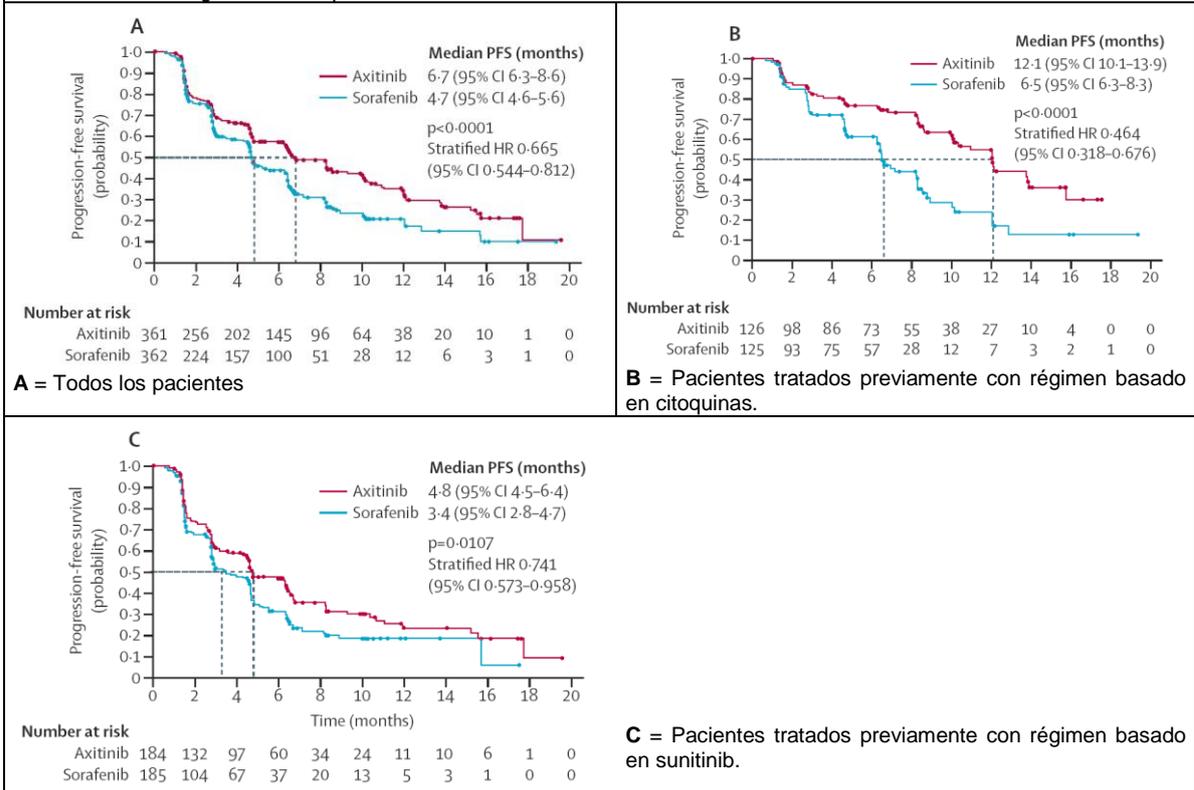
Resultados^{3, 15}: a fecha 31/08/2010

Variable evaluada en el estudio	Axitinib N (361)	Sorafenib N (362)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto Diferencia de medianas(DM)	HR (IC95%) Hazard ratio	p
Resultado principal: - SLP: tiempo desde la aleatorización hasta progresión (criterios RECIST) o muerte por cualquier causa (meses)	6,7 (6,3-8,6)	4,7 (4,6-5,6)	DM=2	HR=0,67 (0,544-0,812)	< 0,0001
Por subgrupos: -SLP tras citoquinas (meses)	12,1(10,1-13,9)	6,5 (6,3-8,3)	DM=5,6	HR=0,46 (0,32-0,68)	<0,0001
- SLP tras sunitinib (meses)	4,8 (4,5-6,4)	3,4 (2,8-4,7)	DM=1,4	HR=0,74 (0,57-0,96)	<0,0107
Resultados secundarios: - TRO: Tasa de respuesta objetiva: según criterios RECIST v.1.0 (%).	19,4% (15,4-23,9)	9,4% (6,6-12,9)	RAR=10 (4,9-15,1)	RR=2,06 (1,41-3,0)	0,001
- Duración de la respuesta (meses):	11 (7,4-no estimable)	10,6 (8,8-11,5)	DM=0,4		NS
Por subgrupos: - TRO tras citoquinas (%)	35,7% (27,4-44,7)	16,8% (10,7-24,5)	RAR=18,9	RR=2,13 (1,35-3,35)	<0,0003
- TRO tras sunitinib (%)	12,9% (8,5-18,4)	8,7% (5,2-13,6)	RAR=4,7	RR=1,48 (0,83-2,65)	NS
- SG: tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa (meses)*	20,1 (16,7-23,4)	19,2 (17,5-22,3)	DM=1,1	HR=0,969 (0,8-1,17)	NS
Por subgrupos: - SG tras citoquinas(meses)	29,4 (24,5-no estimable)	27,8 (23,1-34,5)	DM=1,6	HR=0,813 (0,56-1,19)	NS
- SG tras sunitinib (meses)	15,2 (12,8-18,3)	16,5 (13,7-19,2)	DM=-1,3	HR=0,997 (0,78-1,27)	NS

*Los datos de SG no se alcanzaron en el momento de publicación del ensayo AXIS¹⁵, pero aparecen en el informe EPAR³ con fecha de corte 01/11/11 y se presentaron en el congreso ESMO en septiembre de 2012.

La mayoría de los pacientes fueron hombres (72%) de raza caucásica (76%). La mediana de edad de 61 (20-82) años (un 34% eran >65 años). Sólo el 10% de los pacientes tenían un pronóstico pobre según Heng et al risk factors y el 33% según la MSKCC^{15, 3}. Los pacientes habían sido tratados previamente con sunitinib (54%), citoquinas (35%), bevacizumab (8%) o temsirolimus (3%).

Mediana de SLP, estimada por Kaplan-Meier, estimada en pacientes que reciben axitinib o sorafenib como tratamiento de segunda línea para CCR avanzado. PFS=SLP¹⁵



En cuanto al objetivo secundario calidad de vida:

Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Rini BI et al. Lancet 2011; 378: 1931–39¹⁵

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (361)	Trat control N (362)	DM (IC95%) Diferencia de medianas	HR (IC95%) Hazard ratio	p
Calidad de vida					
Mediana TTD por FKSI-15 (meses)	3,1 (2,8 – 4,6)	2,8 (2,7-3)	DM=0,3	HR=0,829 (0,7-0,98)	0,014
Mediana TTD por FKSI-DRS (meses)	3,7 (2,8-4,6)	2,9 (2,8-3,5)	DM=0,8	HR=0,838 (0,707-0,993)	0,0203

Una variable adicional evaluada en este ensayo fue el tiempo hasta el deterioro (TTD), objetivo compuesto por los siguientes parámetros: muerte, progresión de la enfermedad o deterioro en la calidad de vida (lo que ocurriese antes), medida con dos instrumentos específicos de calidad de vida para el carcinoma renal metastásico avanzado (FKSI-15 y FKSI-DRS); como puede verse en la tabla, el tratamiento con axitinib produjo mejores resultados en cuanto a la TTD en comparación con sorafenib, los cuales mostraron una significación estadística

Además, un ensayo abierto fase II con 53 pacientes con CCR avanzado tratados con axitinib evaluó la calidad de vida relacionada con la salud empleando el cuestionario Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30. El estudio concluye que el tratamiento con axitinib presenta una calidad de vida en funcionamiento y síntomas (náuseas y vómitos, dolor y diarrea, principalmente) aceptable en comparación con los niveles basales. Desde la perspectiva del paciente, el tratamiento con axitinib parece ser bien tolerado.¹⁸

Debido a que seguramente el comparador ideal hubiera sido everolimus mostramos los resultados del ensayo pivotal del mismo

Tabla 1. Tabla de resultados de eficacia: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial.						
Referencia: RECORD-1. Motzer RJ, Lancet 2008 Aug 9; 372 (9637): 449-56.						
-Nº de pacientes: 416						
-Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, multicéntrico, internacional.						
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: everolimus 10mg/d (n=277) y placebo (n=139) junto con los mejores cuidados de soporte para ambos brazos.						
- Criterios de inclusión: cáncer de células renales avanzado (células claras), progresión de enfermedad en los últimos 6 meses tras tratamiento o durante tratamiento con sunitinib, sorafenib, o ambos, tratamiento previo con citoquinas (IL2 o IF alfa) o bevacizumab, enfermedad medible por RECIST, Kamofsky>70%.						
- Criterios de exclusión: inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia en las 4 semanas previas, pacientes en tratamiento crónico con corticoides o inmunosupresores, pacientes que hayan estado tratados anteriormente con inhibidores mTor, pacientes con intolerancia a everolimus u otras rapamicinas (sirolimus, temsirolimus, etc.) o a sus excipientes, eventos clínicamente incontrolables (diabetes, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca e infarto de miocardio en los últimos 6m), y metástasis cerebrales no tratadas o pacientes neurologicamente inestables a pesar del tratamiento para las metástasis.						
- Pérdidas: 5 (3 everolimus, 2 placebo)						
- Tipo de análisis: análisis por intención de tratar (ITT)						
Resultados						
Variable evaluada en el estudio	Everolimus N= 277 (IC 95%)	Placebo N= 139 (IC 95%)	RAR	Riesgo relativo HR (IC 95%)	p	
Variable principal: Supervivencia libre de progresión meses (revisión central independiente ciega) Tiempo desde la aleatorización hasta progresión o muerte	4,9 meses (4-5,5)	1,9 meses (1,8-1,9)	3 meses	0,33* (0,25-0,43)	<0,0001	S
Supervivencia libre de progresión meses (SLP) (revisión local por investigador)	5,5 meses (4,6-5,8)	1,9 meses (1,8-2,2)	3,6 meses	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001	S
Supervivencia libre de progresión tras cross over	5,1 meses (3,7-7,6) N= 106	---	---	---		
Variables secundarias						
Respuesta Objetiva (RC + RP)	1,8% 0%	0% 0%				
Respuesta Completa (RC)	5 (1,8%)	0%				
Respuesta parcial (RP)	185 (66,8%)	45 (32,45)				
Enfermedad estable (ES)						
Calidad de vida						
Tiempo hasta deterioro de KPS en 10%	5,7 meses	3,84 meses	1,86 meses	0,66 (0,49-0,90)	P=0,004	S
Tiempo hasta deterioro definitivo de IPCW y DRS	4,76 meses	3,84 meses	0,92 meses	0,75 (0,43-1,06)	P=0,053	S
Supervivencia global	14,8 meses	14,4 meses	0,4 meses	0,87 (0,65-1,15)	P=0,162	NS
Análisis por subgrupos SLP						

Previo sunitinib (N=184)	3,9 meses	1,8 meses	2,1 meses	0,34 (0,23-0,51)		
Previo sorafenib (N= 124)	5,9 meses	2,8 meses	3,1 meses	0,25 (0,16-0,42)		
Previo sorafenib y sunitinib (N= 108)	4 meses	1,8 meses	2,2 meses	0,32 (0,19-0,54)		

*El tratamiento con everolimus disminuye el riesgo de muerte o progresión a la enfermedad en un 70% vs. Placebo en cualquier momento del periodo de seguimiento

Las tasas de SLP a los seis meses fueron del 36% para el tratamiento con everolimus comparado con el 9% para placebo.

Se observaron respuestas objetivas del tumor confirmadas en 5 pacientes (2%) que recibían Everolimus, mientras que no se observó ninguna en pacientes que recibieron placebo. Por lo tanto, la ventaja en la supervivencia libre de progresión refleja principalmente la población con estabilización de la enfermedad (correspondiente al 67% del grupo de tratamiento con Everolimus)

Respecto a la supervivencia global no se observó una diferencia estadísticamente significativa relacionada con el tratamiento (cociente de riesgo 0,87; intervalo de confianza: 0,65-1,17; p=0,177). El cruce de pacientes desde el grupo placebo al tratamiento abierto con Everolimus tras la progresión de la enfermedad confundió en la detección de cualquier diferencia en la supervivencia global relacionada con el tratamiento.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios: Estudio AXIS

- Estudio **no enmascarado**. Aunque todos los objetivos de eficacia fueron evaluados por un radiólogo independiente enmascarado para la medicación, es cierto que puede constituir un sesgo en cuanto a la toxicidad. Este diseño se justificó porque se contemplaron incrementos de dosis en el brazo de axitinib por buena tolerancia, a diferencia del brazo de sorafenib, si bien podría haberse soslayado sin grandes dificultades
- Los pacientes con buena tolerabilidad o sin hipertensión durante las dos primeras semanas de tratamiento con axitinib pudieron **incrementar la dosis**, lo que puede motivar su mayor eficacia, pero también mayor toxicidad. Para los pacientes randomizados a sorafenib no estaban contemplados aumentos de dosis, puesto que no ha demostrado ventajas a mayores dosis.
- Los **tamaños** de los subgrupos son reducidos. En concreto, los tamaños de los grupos pre-tratados con bevacizumab-IFNa (n=59) o temsirólimus (n=25) son muy pequeños, por lo que no pueden extraerse conclusiones en estos subgrupos.¹⁵
- La elección del **comparador** podría no haber sido adecuada: sorafenib no está aprobado como segunda línea tras ITKs, por lo que podría ser considerado como un comparador experimental en el subgrupo de pre-tratados con sunitinib. Sin embargo, el uso de placebo no sería ético (podría acelerarse la evolución de la rama control) y el único agente aprobado en el momento de diseñar e iniciar el estudio AXIS era sorafenib, destacando que es en los pacientes donde está indicado el sorafenib donde mayores diferencias se encuentran entre ambos.³
- Seguramente el comparador ideal actualmente sería everolimus
- En ensayos de cáncer metastásico, sería preferible la SG como variable principal de eficacia en lugar de la SLP. En el ensayo pivotal aparece como variable secundaria.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

- Aunque existen distintas opciones de tratamiento en primera línea para CCR, actualmente los estándares de tratamiento son sunitinib y pazopanib, ya que este último ha demostrado no inferioridad frente al primero.

-Relevancia clínica de los resultados:

- En el caso de pacientes **pre-tratados con sunitinib**, la diferencia de SLP es sólo de 1,4 meses, y pese a que la diferencia es estadísticamente significativa (p-valor

<0,0107), podría cuestionarse su significación clínica. El HR calculado es de 0,74 (0,57-0,96). En cuanto a SG, en este subgrupo de pacientes no se describen mejores resultados con respecto a sorafenib, aunque no se alcanza la significación estadística.³

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en el anexo III, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Entre agosto y septiembre de 2012, con la ayuda del Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME), se llevó a cabo una búsqueda de guías de práctica clínica en Trip Database y Cochrane Central, con los términos “renal cell cancer” y “axitinib”. Además se consultaron otras fuentes como MEDLINE, Drugdex, National Health Service (NHS), Iowa Drug Information Service (IDIS) e International Pharmaceutical Abstracts (IPA).

- Cochrane

Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): Cochrane systematic review of published randomised trials. BJU Int. 2011 Nov; 108(10): 1556-63.¹⁹

- Axitinib puede ser superior a sorafenib en segunda línea de CCR avanzado tras tratamiento previo con citoquinas, y pazopanib es una alternativa disponible.
- Tras tratamiento con sunitinib: everolimus o axitinib, el cual parece tener mayor tasa de respuesta.
- Tras sorafenib en primera línea: everolimus alcanza mayor SLP, pero pocas respuestas objetivas, y no modifica la calidad de vida global.
- Tras temsirolimus o bevacizumab + IFN-alfa: no hay ensayos disponibles.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

American Society of Clinical Oncology (ASCO): Heng DYC et al. The evolving landscape of metastatic renal cell carcinoma. 2012 American Society of Clinical Oncology.²⁰

Actualmente hay 7 terapias dirigidas para el tratamiento del CCR aprobadas por la FDA, que se describen en la siguiente tabla. La elección del fármaco dependerá del contexto del correspondiente ensayo clínico, la experiencia del clínico, la disponibilidad del fármaco y las preferencias del paciente. Hoy en día no hay biomarcadores basales de uso rutinario para predecir respuesta y toxicidad. Estudios recientes han encontrado que el desarrollo de hipertensión, así como otras toxicidades relacionadas con el tratamiento, y los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) pueden indicar mejores resultados, pero el uso de estos marcadores requiere aún una validación prospectiva. Se adjunta el algoritmo propuesto para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado.

Table 1. A Proposed Treatment Algorithm for Patients with mRCC

Setting	Patients	Therapies with Level 1 Evidence	Other Options
First-Line Therapy	Good or intermediate risk	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + IFN	High dose IL-2 in highly select patients Sorafenib Clinical trial Observation in select patients
	Poor risk	Temsirolimus	Other VEGF inhibitors Clinical trial
Second-Line Therapy	Prior cytokines	Sorafenib Axitinib Pazopanib	Sunitinib Clinical trial
	Prior VEGF	Axitinib Everolimus	Targeted therapy not previously used Clinical trial
	Prior mTOR	No data available	Targeted therapy not previously used Clinical trial
Third-Line Therapy	Any	No data available	Targeted therapy not previously used Clinical trial

Abbreviations: IFN, interferon; IL, interleukin; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; mTOR, mammalian target of rapamycin; VEGF, vascular endothelial growth factor.

- **European Association of Urology (EAU):** Sonpavde G et al. Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy? Eur Urol. 2012 Feb;61(2):307-16²¹

En la actualidad no se dispone de datos robustos para recomendar una secuencia óptima de tratamiento para CCR avanzado. La actividad de inhibidores mTOR e ITKs tras una primera línea de inhibidores de VEGF parece similar. Por lo tanto, ambos son estrategias viables como tratamiento de segunda línea. Esto es, una secuencia de ITK → ITK → inhibidor de mTOR, o una secuencia de ITK → inhibidor de mTOR → ITK pueden ser ambas razonables. No existen datos que avalen la estrategia ITK → ITK → ITK. La decisión debe estar basada en comorbilidades, preferencias del paciente y perfil de toxicidad. Los factores clínicos y la calidad de respuesta a la primera línea de tratamiento parecen no ayudar a la selección de la segunda línea. Los datos de las investigaciones en curso y el desarrollo de factores predictivos facilitarán una mejor selección de pacientes para secuencias óptimas y combinaciones.

A continuación se muestra el algoritmo que propone la EAU para el tratamiento de CCR avanzado:

Table 4 - Algorithm for management of advanced renal cell carcinoma

Setting	Patients	Primary therapy (level 1 evidence*)	Other options (level ≥2 evidence)
First line	Good or intermediate risk	Trial Sunitinib Bevacizumab plus IFN Pazopanib	HD IL-2 Sorafenib Observation
	Poor risk	Trial Temeirolimus	Sunitinib Pazopanib
Second line	Post cytokine	Trial Sorafenib Pazopanib Axitinib	Sunitinib Bevacizumab Temeirolimus
	Post VEGF inhibitor	Trial Everolimus Axitinib	Other VEGF inhibitors Temeirolimus
	Post mTOR inhibitor	Trial	VEGF inhibitors
Third line	Post TKI then TKI	Trial Everolimus	Temeirolimus
	Post mTOR then TKI or post TKI then mTOR	Trial	Different TKI Rechallenge TKI

HD = high dose; IL = interleukin; IFN = interferon; VEGF = vascular endothelial growth factor; mTOR = mammalian target of rapamycin; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
* Based on improved outcomes in phase 3 trial.

- **UpToDate:** Para pacientes que han progresado a terapia con citocinas se recomienda axitinib sobre sorafenib (grado 1B) y sobre otros agentes (grado 2C). Para pacientes que han progresado a un inhibidor de la vía VEGF (sunitinib, bevacizumab), tanto everolimus como axitinib son opciones razonables. En ausencia de estudios prospectivos, la decisión de usar uno u otro depende de las consideraciones individuales del paciente, y de la respuesta al anterior inhibidor de la vía VEGF. Para pacientes sin acceso a axitinib, las opciones alternativas son sorafenib, pazopanib, sunitinib, temsirolimus y bevacizumab.¹³

- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney (v. 2.2012):**

NCCN sitúa a axitinib como fármaco de segunda línea en el tratamiento de CCR estadio IV de histología células claras (categoría 1) o histología no células claras (categoría 3), dado que su eficacia no se ha estudiado aún en este tipo de histología y se extrapola su indicación. También posiciona a everolimus como segunda línea tras ITK (categoría 1).⁴

- **National Horizon Scanning Centre (NHSC):** la opinión de expertos cuestiona el papel de sorafenib como comparador, e indica también que el costo unitario es incierto en comparación con los tratamientos alternativos.²²

- **Revisión de Grünwald et al.** "Axitinib for the treatment of patients with CCR after failure of prior systemic treatment". Concluye que el ensayo AXIS proporciona el primer "head-to-head" entre ITKs y prueba que, a pesar del mecanismo de acción principal común, puede ejercer una actividad clínica distinta. Para una terapia secuencial basada en ITKs, axitinib es el fármaco preferido en segunda línea de tratamiento. Se desconoce cómo comparar estos datos con everolimus. Existen análisis retrospectivos actuales que sugieren resultados similares para las secuencias ITK → ITK e ITK → mTOR. Deben definirse subgrupos de pacientes, determinados

por el comportamiento clínico durante la primera línea de tratamiento, para establecer un algoritmo de tratamiento.²³

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los dos estudios fase II abiertos previos^{16,17} se documentaron como efectos adversos más frecuentes hipertensión, fatiga y toxicidad gastrointestinal en los pacientes tratados con axitinib e hipertensión, fatiga, síndrome mano-pie, linfopenia, disnea, diarrea y dolor abdominal en los pacientes tratados con sorafenib.

En la tabla adjunta^{3,15} se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Axitinib presentó más hipertensión, hipotiroidismo y fatiga de cualquier grado que sorafenib, pero menos síndrome mano-pie, rash y alopecia. Un menor número de pacientes se vio obligado a suspender el tratamiento con axitinib (3,9 vs. 8,2%), a pesar de que de las reducciones e interrupciones fueron permitidas en ambos grupos.

Referencia:						
Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Rini BI et al. Lancet 2011; 378: 1931–39¹⁵						
Resultados de seguridad						
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Cualquier grado			Grave (grado 3-4)*		
	Axitinib N (359)	Sorafenib N (355)	RAR (IC 95%)	Axitinib N (359)	Sorafenib N (355)	RAR (IC 95%)
-Cualquier evento	342	347	-2,5% (-5,2 a 0,2%)	236	242	-2,4%(-9,3 a 4,5%)
-Diarrea	197	189	1,6%(-5,7 a 8,9%)	38	26	3,3% (-0,9 a 7,4%)
-Hipertensión	145	103	11,4%(4,4 a 18,3%)	56	39	4,6%(-0,4 a 9,6%)
-Fatiga	140	112	7,4%(0,5 a 14,4%)	41	18	6,4%(2,3 a 10,4%)
-Falta de apetito	122	101	5,5%(-1,3 a 12,3%)	18	13	1,4% (-1,6 a 4,3%)
-Nauseas	116	77	10,6%(4,2 a 17,1%)	9	4	1,4%(-0,6 a 3,3%)
-Disfonía	111	48	17,4%(11,4 a 23,4%)	0	0	0
-Síndrome mano-pie	98	181	-23,7%(-30,6 a -16,7%)	18	57	-11%(-15,5% a -6,6%)
-Pérdida de peso	89	74	3,9%(-2,2 a 10,1%)	8	5	0,8%(-1,1 a 2,8%)
-Vómitos	85	61	6,5%(0,6 a 12,4%)	12	3	2,5%(0,4 a 4,6%)
-Astenia	74	50	6,5%(1 a 12,1%)	19	9	2,8%(-0,1 a 5,6%)
-Estreñimiento	73	72	0,1%(-5,8 a 6%)	4	3	0,3%(-1,2 a 1,7%)
-Hipotiroidismo	69	29	11,1%(6,1 a 16%)	1	0	0,3%(-0,3 a 0,8%)
-Tos	55	59	-1,3%(-6,7 a 4,1%)	3	2	0,3%(-0,9 a 1,5%)
-Mucositis	55	44	2,9%(-2,1 a 8%)	5	2	0,8%(-0,6 a 2,3%)
-Artralgia	54	39	4,1%(-0,9 a 9%)	7	5	0,5% (-1,3 a 2,4%)
-Estomatitis	54	44	2,6%(-2,4 a 7,7%)	5	1	1,1%(-0,2 a 2,4%)
-Rash	45	112	-19%(-24,9 a -13,1%)	1	14	-3,7%(-5,8 a -1,6%)
-Alopecia	14	115	-28,5%(-33,8 a -23,2%)	0	0	0
Alteraciones de los valores del laboratorio						
Anemia	113/320	165/316	-16,9%(-24,5 a -9,3%)	1/320	12/316	-3,5%(-5,7 a -1,3%)
Elevación Hemoglobina	31/320	3/316	8,7%(5,3 a 12,2%)	NA	NA	NA
Neutropenia	19/316	26/308	-2,4%(-6,5 a 1,6%)	2/316	2/308	0%
Trombocitopenia	48/312	44/310	1,2%(-4,4 a 6,8%)	1/312	0	0,3%(-0,3 a 0,9%)
Linfopenia	106/317	111/309	-2,5%(-9,9 a 5%)	10/317	11/309	-0,4%(-3,2 a 2,4%)
Elevación Creatinina	185/336	131/318	13,9%(6,3 a 21,5%)	0	1/308	-0,3%(-0,9 a 0,3%)
Hipofosfatemia	43/336	158/318	-36,9%(-43,4 a -30,3%)	6/336	51/318	-14,3%(-18,5 a -10%)
Hipercalcemia	19/336	5/319	4,1%(1,3 a 6,9%)	0	0	0
Hipocalcemia	132/336	188/319	-19,6%(-27,2 a -12,1%)	4/336	5/319	-0,4%(-2,2 a 1,4%)
Elevación Lipasa	91/338	148/319	-19,5%(-26,7 a -12,21%)	16/338	47/319	-10%(-14,5 a -5,5%)

*Según la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0²⁴

TABLA RESUMEN DE SEGURIDAD			
Resultado	Axitinib (n, %)	Sorafenib (n, %)	RAR (IC95%)

	N=359	N=355	
Efectos adversos (EA)	342 (95%)	347 (98%)	-2,5 (-5,2 a 0,2)
Grado 3	181 (50%)	182 (51%)	-0,8 (-8,2 a 6,5)
Grado 4	21 (6%)	36 (10%)	-4,3 (-8,3 a -0,3)
Suspensiones debidas a EA	33 (9%)	46 (13%)	-3,8 (-8,4 a 0,8)
EA serios*	106 (30%)	110 (31%)	-1()
Muertes	113 (31%)	109 (31%)	0,8 (-6,0 a 7,6)
Muertes durante el tratamiento o en los 28 días siguientes a la última dosis	36 (10%)	24 (7%)	3,3 (-0,8 a 7,3)
- Debido a progresión de la enfermedad	26 (7%)	17 (5%)	2,5 (-1,0 a 5,9)
- Debido a otra razón	10 (3%)	7 (2%)	0,8 (-1,4 a 3,0)
Muertes relacionadas con el tratamiento	4 (1%)	5 (1%)	-0,3 (-1,9 a 1,3)

*EA serios : progresión de la enfermedad, deshidratación, diarrea, pirexia, neumonía, disnea, embolismo pulmonar, vómitos, neumotórax, infección, fatiga, derrame pleural, dolor, deterioro físico generalizado, infarto de miocardio, hemorragia gastrointestinal, hipotensión, anemia, infección del tracto respiratorio inferior.

NNH (número de pacientes necesario para que se produzca un efecto adverso) :			
Variable de seguridad	Ítem	NNH en cualquier grado	NNH en grado 3-4
Efecto adverso	HTA	9 (6 a 23)	
	Fatiga	14 (7 a 201)	16 (10 a 44)
	Náuseas	10 (6 a 24)	
	Disfonía	6 (5 a -9)	
	SMP	-5 (-6 a -4)	-10 (-16 a -7)
	Vómitos	16 (9 a 167)	41 (22 a -251)
	Astenia	16 (9 a 101)	
	Hipotiroidismo	10 (7 a 17)	
	Rash	-6 (-8 a -5)	-28 (-63 a -18)
	Alopecia	-4 (-5 a -3)	
Alteración de los valores de laboratorio	Anemia	-6 (-11 a -5)	
	Elevación Hemoglobina	12 (9 a 19)	
	Elevación creatinina	8 (5 a 16)	
	Hipofosfatemia	-3 (-4 a -3)	-8 (-10 a -6)
	Hipercalcemia	25 (15 a 77)	
	Hipocalcemia	-6 (-9 a -4)	
	Elevación lipasa	-6 (-9 a -4)	-11 (-19 a -7)
Resultados de seguridad	Efectos adversos grado 4	-24 (-334 a -13)	
	EA serios	5 (4 a 6)	

En general, axitinib parece ser tolerado de manera aceptable en monoterapia en pacientes con CCR avanzado que han fracasado al tratamiento con citoquinas o sunitinib. Casi todos los pacientes (95,3% de los pacientes en el brazo de axitinib y 97,7% de los pacientes en el brazo de sorafenib) experimentaron al menos un evento adverso durante el periodo del estudio pivotal. La mayoría de estos efectos adversos fueron de grado 1-2. La incidencia de muchos de los efectos adversos más comunes es mayor en los pacientes tratados con axitinib tras tratamiento previo con sunitinib, mientras que la frecuencia de hipertensión fue superior en ambos grupos que habían recibido tratamiento previo con citoquinas. Axitinib aumenta la incidencia de hipertensión y disfunción tiroidea, y a veces puede agravar las ya existentes. Sin embargo, estos efectos adversos son fácilmente manejables. La tensión arterial y la función tiroidea deben ser monitorizadas antes y durante el tratamiento, así como los síntomas de perforación gastrointestinal y fistula, los niveles de hemoglobina y hematocrito (por el riesgo de eventos tromboembólicos), proteinuria y función hepática.

El perfil de seguridad de axitinib es consistente con el esperado para un ITK selectivo de VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Pueden ocurrir eventos severos, serios e incluso fatales, pero la incidencia es baja. La mayoría son bien conocidos y fácilmente manejables con reducciones de dosis o retrasos en el tratamiento. No parece haber más AEs en los pacientes tratados con axitinib que con sorafenib, aunque la incidencia de cada AE por separado puede ser diferente (más hipertensión, pero menos toxicidad dermatológica, menos síndrome mano-pie, menos anemia y menor alopecia).³

En general, se considera positivo el balance beneficio-riesgo para axitinib en pacientes adultos con CCR pre-tratados con citoquinas o sunitinib. Debido al pequeño tamaño de muestra, no pueden extraerse conclusiones en pacientes previamente tratados con bevacizumab o temsirolimus.³

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No procede.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

-Evaluaciones previas por organismos independientes:

-Opiniones de expertos:

-Otras fuentes: Alertas de la AEM, Centros de Farmacovigilancia, FDA, EMEA...

-Otros posibles efectos adversos provenientes de comunicaciones de casos o estimables del efecto de clase:

Se ha comunicado un caso de policitemia en un paciente tratado con axitinib para CCR, pasando de un nivel de EPO de 13mU/ml a 46mU/ml en 8 semanas.²⁵

Un estudio en 64 pacientes japoneses previamente tratados con citoquinas reveló que la proteinuria basal puede ser un indicador de la proteinuria inducida por axitinib, causa en numerosas ocasiones de la interrupción del tratamiento.²⁶

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

- Axitinib no ha sido estudiado en pacientes < 18 años de edad.
- Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe usarse en estos pacientes. Se recomienda una reducción de dosis cuando se administre axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) (por ejemplo, la dosis inicial debe reducirse a partir de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día).
- Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal (con creatinina sérica > 1,5 veces el LSN o con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). Sin embargo, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, debido a que el aclaramiento de axitinib no se modifica en estos pacientes. Se debe tener precaución en pacientes en último estadio de enfermedad renal (CICr < 15 ml/min)
- No debe utilizarse axitinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este medicamento.
- Axitinib no debe utilizarse durante la lactancia.
- Axitinib tiene potencial para afectar la función reproductiva y la fertilidad en humanos.¹

-Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a axitinib o a alguno de los excipientes (lactosa entre otros).¹

-Interacciones:

- Inhibidores potentes del CYP3A4/5 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, eritromicina, telitromicina, nefazodona, atazanavir, boceprevir, telaprevir, indinavir, nelfinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se tiene que co-administrar un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib.

- Inductores potentes del CYP3A4/5 (rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e Hypericum perforatum [Hierba de San Juan]) puede reducir las concentraciones plasmáticas de axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción del CYP3A4/5. Si se tiene que co-administrar un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de axitinib.
- Tabaco: cuando se administre axitinib a fumadores se ha de considerar el riesgo en la reducción de las concentraciones plasmáticas de axitinib.
- Teofilina: la administración concomitante de axitinib con sustratos del CYP1A2 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2.^{1, 27}

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No procede.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

En el momento de redacción de este informe, axitinib no se encuentra comercializado en Europa, y su coste es aún desconocido. Pfizer se compromete a suministrar gratuitamente el axitinib hasta el 31 de diciembre de 2012. Aquellos pacientes que hayan iniciado tratamiento antes del 31 de diciembre de 2012 continuarán recibiendo el fármaco gratuito hasta que dejen de beneficiarse del tratamiento. Se indicarán las nuevas condiciones en enero 2013.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento				
	Axitinib Inlyta® 5 mg comp.	Sorafenib Nexavar® 200 mg comp.	Everolimus Afinitor® 10 mg comp.	Pazopanib Votrient® 400 mg comp.
Precio unitario (PVL+IVA)	Sin coste*	30,3897 €	84,3165 €	44,5502 €
Posología	5 mg /12h	400 mg/12h	10 mg/24h	800 mg/24h
Coste día	Sin coste*	121,5588 €	84,3165 €	89,1004 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	¿?	44.368,962 €	30.775,5225 €	32.521,646 €
Costes asociados	Similar	Similar	Similar	Similar
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia				

Se adjunta una tabla comparativa de los costes mensuales de las distintas opciones de tratamiento para CCR en EEUU, a modo orientativo.²⁸

Drug	Usual Dosage	Cost ¹
Tyrosine Kinase Inhibitors		
Axitinib (<i>Inlyta</i> – Pfizer)	5 mg PO bid	\$8820.00
Pazopanib (<i>Votrient</i> – GSK)	800 mg PO once/d	6173.47
Sorafenib (<i>Nexavar</i> – Bayer)	400 mg PO bid	8377.65
Sunitinib (<i>Sutent</i> – Pfizer)	50 mg PO once/d ²	9562.77
mTOR Kinase Inhibitors		
Everolimus (<i>Afinitor</i> – Novartis)	10 mg PO once/d	7486.79
Temsirolimus (<i>Torisel</i> – Pfizer)	25 mg IV once/wk	5192.40
Anti-VEGF Antibody		
Bevacizumab (<i>Avastin</i> – Genentech)	10 mg/kg IV q2 wks with interferon alfa	8354.92 ³

1. Wholesale acquisition cost (WAC) for 30 days' treatment. Source: PricePointRx™. Reprinted with permission by FDB. All rights reserved. ©2012. <http://www.firstdatabank.com/support/drug-pricing-policy.aspx>. Accessed May 23, 2012. Actual retail prices may be higher.
2. Each 4-week treatment period is followed by 2 weeks off.
3. Cost for one month's treatment of a 70-kg patient with *Avastin* only.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No procede. Medicamento no comercializado (sin coste asignado).

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Referencia x	Principal	xxxx	xxxx	N (Ninf-Nsup)	(A-B) Euros	(A-B) x N (A-B) x N inf (A-B) x N sup
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					
Referencia y	Principal					
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No procede.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No procede. Medicamento no comercializado (sin coste asignado).

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto economico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	C	A x B	A/C

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede. Uso hospitalario.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Axitinib puede ser una alternativa de tratamiento para CCR avanzado más selectivo que otros ITKs multitarget. En la tabla siguiente²¹ se describe el espectro de target moleculares y la potencia con que se unen cada uno de los agentes empleados en el tratamiento de CCR:

Table 1 – Potencies of inhibition of targets of available and emerging agents^{*}

Target Agent	VEGF	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	PDGFR	Kit	FGFR1	FLT3	B-Raf	mTOR
Sunitinib		+++	+++	+++	++	++	+	++		
Pazopanib		+++	+++	+++	++	++	+			
Sorafenib		++	++	++	++	++		++	++	
Axitinib		+++	+++	+++	++	+	+			
Tivozanib		+++	+++	+++	+	+	+			
Dovitinib		+++	+++	+++	+	+	+++			
Bevacizumab	+++									
Temsirolimus										+++
Everolimus										+++

VEGF = vascular endothelial growth factor; PDGF = platelet-derived growth factor; FGFR = fibroblast growth factor receptor; mTOR = mammalian target of rapamycin.
^{*} +, ++, or +++ based on low-, moderate-, or high-potency inhibitory IC50 (biochemical or cellular) for molecular targets; cells left blank indicate no information or no inhibition of target.

Eficacia: AXIS es el primer ensayo que lleva a cabo una comparación directa entre dos ITKs distintos, axitinib y sorafenib. Este estudio muestra un aumento de SLP de dos meses y una tasa de respuesta global del doble en el brazo de axitinib para la población en general, si bien la diferencia es menor en el grupo de pre-tratados con sunitinib, considerado hoy en día el estándar de primera línea en CCR. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SG.

Seguridad: En general, el tratamiento con axitinib fue bien tolerado. Parece razonable que con la introducción en la práctica clínica de agentes inhibidores de VEGFR más potentes incremente la incidencia de efectos adversos característicos de este grupo de fármacos. Sin embargo, otros efectos adversos, tales como síndrome mano-pie, alopecia o mielosupresión, pueden ser atribuibles a ITKs que se unen a otros receptores, y su incidencia puede disminuir con ITKs más selectivos. A continuación se presenta una tabla comparativa de los perfiles de toxicidad de los distintos fármacos aprobados para CCR.²¹

Table 2 – Toxicity profiles of available therapeutic agents against renal cell carcinoma^{*}

Toxicity Agent	HTN	ATE	HFS	Mucositis	Diarrhea	Cytopenia	Rash	Dysphonia	Fatigue	Hair color changes	Metabolic changes	Interstitial pneumonitis	Renal toxicity	Hepatic toxicity
Sunitinib	++	+	+	+	+	+++	+		++	+	+ ¹		+	+
Pazopanib	++	+	+		+				+	+	+ ¹		+	++
Sorafenib	++	+	+++	+	+	+	++		+	+	+ ¹		+	
Axitinib	++	+	+		+			+	+	+	+ ¹		+	
Tivozanib	++	+	+		+			+	+	+	+ ¹		+	
Bevacizumab	++	+							+				+	
Temsirolimus				+		+	+		+		++ ²	++	+	
Everolimus				+		+	+		+		++ ²	++	+	

HTN = hypertension; ATE = arterial thrombotic events; HFS = hand-foot syndrome; ¹hypothyroidism; ²hyperlipidemia/hyperglycemia.
^{*} +, ++, or +++ based on low-, moderate-, or high-grade toxicities; cells left blank indicate no information or no known toxicity.

Coste: En cuanto al área económica, axitinib no se encuentra comercializado en Europa en el momento de redacción de este informe, y su coste es aún desconocido.

Resumen de beneficio riesgo: Sólo dos fármacos han mostrado evidencia de beneficio en ensayos clínicos fase III prospectivos y randomizados, y se posicionan como segunda línea tras inhibidores de VEGF con categoría 1: everolimus y axitinib. Existen pocos datos comparativos para poder elegir entre una terapia secuencial con inhibidores VEGF (VEGF → VEGF) o cambiar el mecanismo de acción a un inhibidor mTOR (VEGF → mTOR). Los estudios de comparación indirecta entre axitinib y everolimus plantean grandes dificultades, siendo la evidencia obtenida de las mismas baja, debido a que el ensayo RECORD-1 emplea everolimus en segunda, tercera y cuarta línea, y axitinib sólo en segunda línea y porque en uno el comparador es placebo y en el otro sorafenib.²³ La FDA realizó, a pesar de estas importantes limitaciones, una comparación entre axitinib y everolimus en pacientes tratados previamente con sunitinib. Se adjunta la tabla resumen a continuación:²⁹

Table 3. Clinical Data from Pivotal Studies: Sunitinib-Refractory Patients with Metastatic RCC

Approved Therapy	Data Source	Comparator	Median PFS ^a (months)	HR (95% CI)	P-value	ORR (%)
Axitinib ^b	Phase 3 randomized study – Patients had received 1 prior systemic therapy - subgroup of patients who had received one prior sunitinib-containing regimen (N=389; 54% of total population)	Sorafenib	4.8 vs 3.4	0.74 (0.57, 0.96)	0.0107	11.3
Everolimus ^c	Phase 3 randomized study (RECORD-1) – 79% of patients received more than one prior systemic therapy ^e - subgroup who had received prior sunitinib-containing regimen (N=184; 44% of total population)	Placebo	3.9 vs 1.8	0.34 (0.23, 0.51)	<0.0001	1.8 ^d

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; N = number of patients; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival

^a Median PFS for patients previously treated with sunitinib-containing regimen.

^b Pfizer Clinical Study A4061032

^c [Afinitor \(everolimus\) NDA 22-334 Center for Drug Evaluation and Research Medical Review](#)

^d ORR for all patients (ORR data from sunitinib-refractory patients not available)

^e [Motzer, 2010](#)

Las diferencias en SLP en el grupo de pre-tratados con sunitinib son modestas, tanto con el comparador como con everolimus. Mientras no existan ensayos randomizados que comparen las distintas vías disponibles en segunda línea de CCR (ITK vs inhibidor mTOR) o predictores de respuesta (clínicos, radiológicos o biomarcadores) robustos y externamente validados, la elección se basará en comorbilidades y perfil de toxicidad, además del coste económico. En base a la práctica clínica diaria, se pueden sugerir algunas pautas:

- Pacientes que han experimentado una toxicidad seria o potencialmente mortal por un inhibidor de la vía VEGF en primera línea de tratamiento: puede ser apropiado un inhibidor mTOR como segunda línea.
- Pacientes con enfermedad pulmonar significativa que reciban oxígeno o con diabetes mellitus mal controlada pueden no ser candidatos óptimos a un inhibidor mTOR, debido al riesgo de neumonitis e hiperglucemia con este tipo de fármacos.²⁰
- Pacientes con hipertensión refractaria a distintos antihipertensivos o morbilidad cardiovascular severa pueden no ser aptos para tratamiento con inhibidores de VEGF, dado que es conocido el incremento del riesgo de hipertensión y eventos cardiovasculares.²⁰
- Pacientes pre-tratados con pazopanib: no existe evidencia sobre ningún tratamiento en segunda línea para pacientes tratados previamente con pazopanib, uno de los fármacos empleados en la actualidad en primera línea, si bien sunitinib y pazopanib se

han comparado head to head en un ensayo de no inferioridad demostrándose la misma.

- Pacientes pre-tratados con bevacizumab o temsirolimus: los datos obtenidos del estudio AXIS no cuentan con un número de pacientes suficiente de pacientes tratados previamente con bevacizumab o temsirolimus como para emitir recomendaciones.¹⁵

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

- A.- EL FARMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT** por ausencia de algunos requisitos básicos.
- A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque no es posible la evaluación por información insuficiente de la solicitud. PRECIO
- A-2. NO SE INCLUYE EN LA GFT** por esta indicado en una patología que no requiere ser atendida desde la hospitalización o las unidades de día.
- B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.
- B-2.-NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital
- C-1.-** El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios.* Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**
- C-2.-** El medicamento es de *una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la *relación coste-efectividad.* Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la *gestión.* Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO** a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones
- D-1.- SE INCLUYE EN LA GFT** *con* recomendaciones específicas
- D-2.- SE INCLUYE EN LA GFT** *con* recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.
- E.- SE INCLUYE EN LA GFT** *sin* recomendaciones específicas.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Lugar en terapéutica:

Indicado su uso en pacientes con ECOG 0-1, sin metástasis cerebrales, sin hipertensión no controlada, sin infarto de miocardio, angina no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva o accidente cerebro-vascular en los últimos 12 meses y sin TVP o embolia pulmonar en los últimos 6 meses y

En pacientes tratados previamente con citoquinas: **D1**

En pacientes tratados previamente con ITK: **C2** con everolimus, salvo que las condiciones clínicas no lo permitan (pacientes que han experimentado una toxicidad seria o potencialmente mortal por un inhibidor de la vía VEGF en primera línea de tratamiento, hipertensión no controlada, enfermedad pulmonar grave que precise oxigenoterapia o diabetes no controlada).

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Servicio de Oncología Médica.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No procede.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

Referencias empleadas para redactar el informe.

1. Ficha técnica Inlyta®. Disponible en www.aemps.es (Acceso Octubre 2012).
2. U.S.Food and Drug Administration (FDA). Medication Guides. Inlyta®. 2012. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202324lbl.pdf (Acceso Octubre 2012).
3. European Medicines Agency. Inlyta® EPAR Product Information. EMEA/H/C/002406. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002406/WC500132190.pdf (Acceso Octubre 2012).
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (v.2.2010).
5. Ficha técnica Sutent®. Disponible en www.aemps.es (Acceso Octubre 2012).
6. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757-763.
7. Ficha técnica Torisel®. Disponible en www.aemps.es (Acceso Octubre 2012).
8. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, Krygowski M, Strahs A, Feingold J, Hudes G. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009; 26:202-209.
9. Ficha técnica Avastin®. Disponible en www.aemps.es (Acceso Octubre 2012).
10. Ficha técnica Votrient®. Disponible en www.aemps.es (Acceso Octubre 2012).
11. Ficha técnica Afinitor®. Disponible en www.aemps.es (Acceso Octubre 2012).
12. Ficha técnica Nexavar®. Disponible en www.aemps.es (Acceso Octubre 2012).
13. Atkins MB. Molecularly targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. In: D.S. Dizon (Ed.) , UpToDate. Retrieved from <http://www.uptodate.com/hombe/index.html>. (Acceso Octubre 2012)
14. U.S.Food and Drug Administration (FDA). Medication Guides. Votrient®. 2010. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022465lbl.pdf (Acceso Octubre 2012).
15. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus Sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1931.
16. Rini BI et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4462-8.
17. Rixe O et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(11):975-84.
18. Trask PC et al. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: results from a phase II study of axitinib. *Acta Oncol*. 2008;47(5):843-51.
19. Ladrón de Guevara et al. Everolimus en cáncer de células renales avanzados. Informe para la guía farmacoterapéutica de referencia de Andalucía, acceso en enero 2013
20. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*. 2011 Nov;108(10):1556-63.
21. Heng DYC et al. The evolving landscape of metastatic renal cell carcinoma. 2012 American Society of Clinical Oncology.
22. Sonpavde G et al. Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy? *Eur Urol*. 2012 Feb;61(2):307-16.

23. Axitinib for advanced and/or metastatic renal cell carcinoma – second line (August 2010). Disponible en URL: <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/>.
24. Grünwald V, Merseburger AS. Axitinib for the treatment of patients with advanced metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after failure of prior systemic treatment. *Onco Targets Ther.* 2012;5:111-117.
25. Cancer Therapy Evaluation Programm, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). 2006. Disponible en http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
26. Alexandre I, Billemont B, Méric JB, Rixe O. Axitinib induces paradoxical erythropoietin synthesis in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 20;27(3):472-3.
27. Tomita Y et al. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell Carcinoma. *Eur J Cancer.* 2011;47(17):2592-602.
28. Axitinib (Evaluaciones de Drugdex®). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado. Disponible en URL: <http://www.thomsonhc.com> [consultado el 03-08-2012]
29. Axitinib (Inlyta) for advanced renal cell carcinoma. *Med Lett Drugs Ther.* 2012 Jun 11;54(1392):47-8.
30. Axitinib (AG-013736) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. FDA oncologic drugs advisory committee briefing document (NDA 202324) (December 2011). Disponible en: <http://www.fda.gov/>.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 07/02/2013

Decisión adoptada por el Comité: Indicado su uso en pacientes con ECOG 0-1, sin metástasis cerebrales, sin hipertensión no controlada, sin infarto de miocardio, angina no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva o accidente cerebro-vascular en los últimos 12 meses y sin TVP o embolia pulmonar en los últimos 6 meses y

En pacientes tratados previamente con citoquinas: D1

En pacientes tratados previamente con ITK: C2 (se incluye como equivalente terapéutico) con everolimus, salvo que las condiciones clínicas no lo permitan (pacientes que han experimentado una toxicidad seria o potencialmente mortal por un inhibidor de la vía VEGF en primera línea de tratamiento, o con hipertensión no controlada, enfermedad pulmonar grave que precise oxigenoterapia o diabetes no controlada).

ANEXO I del informe modelo base:

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Cristina González Pérez, Begoña Muros de Fuentes, Francisco Sierra García

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

ANEXO II: ENSAYOS CLÍNICOS FASES II Y III COMPLETADOS PARA AXITINIB EN LA INDICACIÓN DE CCR AVANZADO.

Table 11. Clinical studies supporting the application for axitinib in the treatment of advanced RCC

Protocol	Title	Study Design / Status	Study Initiation/ Data Cut-off Date	Location(s)	Treatment	Planned/Actual No. of Subjects
Pivotal Phase 3 Study						
A4061032	Axitinib (AG-013736) as Second-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Study	Phase 3, randomised, open-label, multi-center, multinational study/Completed ^a	15 September 2008 / 31 August 2010	Global	<u>Starting dose:</u> Axitinib 5 mg PO BID vs. Sorafenib 400 mg PO BID	650 ^b /723
Supportive Phase 2 Single-Agent Studies in Subjects with Cytokine-Refractory Advanced RCC						
A4061012	Phase 2 Study of AG-013736 as Second-Line Treatment in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer	Phase 2, single-arm, 2-stage, open-label, multi-center study/ Completed ^a	05 November 2002 / 01 February 2007	US, France, Germany	<u>Starting dose:</u> Axitinib 5 mg PO BID	52/52
A4061035	Phase 2 Study of AG-013736 as Second-Line Treatment in Patients with Metastatic Renal Cell Cancer	Phase 2, single-arm, single-stage, open-label, non-randomised, Multi-center study/ Completed ^a	12 December 2007 / 26 February 2010	Japan	<u>Starting dose:</u> Axitinib 5 mg PO BID	63/64
Supportive Phase 2 Single-Agent Study in Subjects with Sorafenib-Refractory Advanced RCC						
A4061023	Phase 2 Study of the Anti-Angiogenesis Agent AG-013736 in Patients with Refractory Metastatic Renal Cell Cancer	Phase 2, single-arm, open label, single-stage, multi-center, non-randomised/ Completed ^a	08 March 2006 / 16 January 2009	US	<u>Starting dose:</u> Axitinib 5 mg PO BID	62/62

^a "Completed" signifies that the analysis for primary endpoint has been completed and a clinical study report (CSR) is available; however, subjects may still be receiving treatment under the same protocol and are being followed for overall survival and safety.

The cut-off date for the pivotal Phase 3 RCC study (A4061032) was 31 August 2010.

^b Due to an underestimation of the dropout rate prior to progression, the planned enrollment was increased from the initial target enrollment of 540 subjects to 650 subjects (Protocol Amendment 4 dated 16 November 2009).

ANEXO III

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	3
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NS/NC	Sorafenib no está aprobado en la indicación de uno de los grupos (pre-tratamiento con sunitinib). Podría considerarse la comparación con everolimus (mTor).
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Aumento clínica y estadísticamente significativo de la SLP (global y por grupos, pese a que en los pretratados con sunitinib es cuestionable clínicamente).
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	NS/NC	Sería mejor la variable SG.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	Están claramente definidos, aunque algunos fueron objeto de enmiendas en el protocolo (hipotiroidismo, etc.)
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	En general sí, excepto en aquellos pacientes que se encuentren en el último estadio de su enfermedad renal, en los que habrá que tener especial precaución.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
César A. Rodríguez Sánchez Secretario Científico SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA	<p>No existen Propuestas específicas tras la revisión del texto. La aprobación del fármaco en segunda línea en base a la evidencia disponible parece claramente justificada en base a la evidencia científica.</p> <p>En lo que se refiere al contenido del informe, únicamente caben dos apreciaciones de carácter menor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Se hace referencia a la mayor importancia del la Supervivencia Global respecto a la Supervivencia Libre de Enfermedad en los estudios de Cáncer Metastásico. Esta afirmación es motivo de controversia en la comunidad científica y no puede considerarse estrictamente válida para todos los tumores y para todas las líneas de tratamiento. De hecho, el ensayo fue aprobado por las agencias evaluadoras con objetivo primario de SLP y así debe ser considerado. 2) Se hace referencia a la escasa ganancia en SLP y su relevancia clínica. En ausencia de una mayor toxicidad significativa y en ausencia de impacto económico, el incremento en SLP aunque modesto (pero significativo) y el tasa de respuestas, con mejora de los parámetros de calidad de vida parece suficiente para la incorporación del fármaco en la indicación propuesta. 	<p>Estamos de acuerdo, si bien, al no haber grandes diferencias tanto en seguridad como en eficacia el aspecto económico gana peso pudiendo servir para crear competencia y disminuir costes sin afectar el cuidado del paciente</p>
Departamento médico de Pfizer Oncología	<ol style="list-style-type: none"> 1- Unidades por envase: 56 comprimidos recubiertos con película en vez de 60 2- Uso compasivo: Pfizer se compromete a suministrar gratuitamente el axitinib hasta el 31 de Diciembre de 2012. Aquellos pacientes que hayan iniciado tratamiento antes del 31 de Diciembre de 2012 continuarán recibiendo el fármaco gratuito hasta que dejen de beneficiarse del tratamiento. 3- Página 4: Hay que añadir en la indicación pacientes con mal pronóstico puesto que se incluyeron pacientes con todos los grupos de riesgo (bueno, intermedio y malo). 4- Página 8: corregir un error en la n de los grupos de pacientes de temsirolimus y bevacizumab 5- Página 9: "Los factores clínicos y la calidad de respuesta a la primera línea de tratamiento parecen no ayudar a la selección de la segunda línea". Esta afirmación se contradice con las que aparecen en la página 10... "la decisión de usar uno u otro depende de las consideraciones individuales del paciente, y de la respuesta al anterior inhibidor de la vía VEGF" y "Deben definirse subgrupos de pacientes, determinados por el comportamiento clínico durante la primera línea de tratamiento, para establecer un algoritmo de tratamiento". En nuestra opinión, no está demostrado que la duración de la respuesta a la primera línea sea un factor confiable para decidir la segunda línea. 6- Página 11: Tabla resumen de seguridad. Estos datos provienen del "assessment" de la FDA. Está corregido uno de los números. La leyenda que aparece en el assessment de la FDA (página 69) no aparece en este documento, y es lo que explica toda la tabla. Sería importante añadirlo. 7- Página 14: sustituir las condiciones de uso compasivo por: Pfizer se compromete a suministrar gratuitamente el axitinib hasta el 31 de Diciembre de 2012. Aquellos 	<p>Se modifica</p> <p>Se modifica</p> <p>Se modifica</p> <p>Corregido</p> <p>Lo primero es nuestra opinión, según la evidencia consultada, y lo segundo un extracto del UptoDate y un posible ámbito de investigación</p> <p>Se corrige</p> <p>Se elimina</p>

	<p>pacientes que hayan iniciado tratamiento antes del 31 de Diciembre de 2012 continuarán recibiendo el fármaco gratuito hasta que dejen de beneficiarse del tratamiento. Se indicarán las nuevas condiciones en enero 2013.</p> <p>8- Página 17: "Pacientes con tres o más factores de riesgo o mal pronóstico: no hay evidencia en cuanto al tratamiento en segunda línea de este subgrupo de pacientes". En el fase III (estudio AXIS) aparece que se incluyeron aproximadamente un tercio de cada subgrupo (28% favorable, 37% intermedio y 33% mal pronóstico)</p>	<p>Se añade la descripción al estudio pivotal y se suprime la consideración</p>
--	---	---