



## INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **EVEROLIMUS Y AXITINIB EN CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES TRAS FRACASO AL TRATAMIENTO PREVIO**

### Introducción

El carcinoma de riñón es una enfermedad definida por el hallazgo de células cancerosas en el revestimiento de los túbulos del riñón. Se clasifica en dos subtipos histológicos: carcinoma de células claras, que representa un 70-80% de los casos y se caracteriza por tener en general un comportamiento más agresivo, y carcinoma de células no claras (carcinoma papilar, oncocitoma, carcinoma cromóforo y carcinoma de los ductus colectores).

El carcinoma de células renales (CCR) es responsable de un 2% de todos los tumores malignos en el adulto. El CCR afecta principalmente a pacientes mayores de 50 años y se observa con más frecuencia en hombres que en mujeres (ratio 2:1).

Aproximadamente en un 30% de los pacientes se presentará como enfermedad diseminada o metastática en el momento del diagnóstico, y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución. En caso de no administración de tratamiento, los pacientes con CCR avanzado y/o metastático (CCRa/m) tienen una media de supervivencia de 6 a 12 meses y una tasa de supervivencia a 5 años de entre 0% y 20% dependiendo de los factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento.

El tratamiento actual del CCRa/m depende del estadio de la enfermedad. La nefrectomía total o parcial en estadios iniciales y la cirugía citorrreductora en casos de enfermedad avanzada con primario y metástasis potencialmente reseccables, están recomendadas en las guías internacionales (acompañados de tratamiento farmacológico posterior).

La aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF): sunitinib, sorafenib, pazopanib y axitinib, y, más recientemente, de los inhibidores de la m-Tor: temsirolimus y everolimus, ha modificado el abordaje del cáncer renal avanzado o metastático. Así, en la práctica clínica de nuestro entorno, las citoquinas (IL-2, IFN- $\alpha$ ) se han visto progresivamente desplazadas del tratamiento de primera línea en favor de terapias dirigidas.

A continuación se exponen los tratamientos farmacológicos para el abordaje del CCR de células claras ligados a niveles de evidencia 1 según guías NCCN:

- **Primera línea:** sunitinib, temsirolimus (mal pronóstico), bevacizumab + IFN, pazopanib
- **Segunda línea:** *Pretratados con tirosina quinasa:* everolimus, axitinib  
*Pretratados con citocinas:* axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib.

En el caso del CCR de células no claras: temsirolimus en pacientes con mal pronóstico (categoría 1), sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, everolimus, bevacizumab, erlotinib (categoría 2A).

### **PROPUESTA DE INCLUSIÓN:**

#### **Everolimus (Afinitor®) y axitinib (Inlyta®) para tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales tras fracaso al tratamiento previo**

#### **Indicación formalmente aprobada:**

- **everolimus** está indicado en 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). Fecha de autorización: 17/09/2009.
- **axitinib** está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCRa) tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas. Fecha de autorización: 16/10/2012.



## INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **EVEROLIMUS Y AXITINIB EN CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES TRAS FRACASO AL TRATAMIENTO PREVIO**

### Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

#### Everolimus

La evaluación se basa en los resultados del estudio pivotal RECORD-1/NCT00410124.

La metodología empleada en el estudio pivotal RECORD es adecuada. La variable empleada, supervivencia libre de progresión (SLP), si bien no se trata de una variable final, sí aporta una medida objetiva sobre la eficacia de un tratamiento oncológico. La supervivencia global (SG) fue una variable secundaria en el estudio; dado que se permitió el cruce de pacientes entre los grupos placebo y activo, los resultados obtenidos en el análisis por intención de tratar para esta variable pueden estar alterados.

El tratamiento con everolimus muestra un incremento significativo en la SLP de aproximadamente 3 meses respecto a placebo en pacientes que hubieran progresado a un inhibidor de la tirosin quinasa previo. Los resultados obtenidos parecen prometedores en una población de pacientes con opciones de tratamiento limitadas, sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos comparativos de everolimus frente a otros fármacos activos en CCRa que avalen una mayor eficacia relativa. Los resultados de un estudio retrospectivo cuya variable principal es SLP tras tratamiento secuencial sorafenib-sunitinib o sunitinib-sorafenib, no difieren mucho de los obtenidos en el ensayo RECORD-1.

Everolimus demostró un incremento en la mediana de SLP de tres meses, con unas tasas de SLP a los seis meses del 36% para el grupo activo *versus* 9% para placebo. Sin embargo, este beneficio respecto a placebo no pudo ser demostrado para la SG; el cruce de pacientes tras progresión desde el grupo placebo al grupo activo puede estar relacionado con este resultado. Al tratarse de un ensayo con placebo como grupo control y actualmente disponer de alternativas terapéuticas, los resultados tienen una relevancia limitada.

#### Axitinib

Para la evaluación de eficacia en la indicación solicitada se dispone del ensayo clínico pivotal *Axis Trial*.

Se trata de un estudio no ciego; aunque todos los objetivos de eficacia fueron evaluados por un radiólogo independiente enmascarado para la medicación, el diseño abierto del estudio pudo constituir un sesgo en cuanto a la toxicidad. Los tamaños de los subgrupos son reducidos; en concreto, los de los grupos pretratados con bevacizumab-IFN (n=59) o temsirolimus (n=25) son muy pequeños, por lo que no pueden extraerse conclusiones en estos subgrupos. La variable más adecuada sería SG y no SLP; aunque, al menos, aparece como secundaria en el diseño del estudio.

La elección de sorafenib como comparador puede ser criticable ya que éste no presenta indicación aprobada como segunda línea tras progresión a inhibidores de tirosin quinasa. No existen estudios directos que comparen la eficacia de axitinib frente a everolimus (con mecanismo de acción diferente: inhibidor de mTOR) en este ámbito de aplicación.

En pacientes pretratados con sunitinib, la diferencia de SLP es de 1,4 meses, y pese a que la diferencia es estadísticamente significativa, podría cuestionarse su significación clínica. En cuanto a SG, los resultados en este subgrupo de pacientes son inferiores a los obtenidos con sorafenib, si bien las diferencias observadas no alcanzan la significación estadística.



## INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **EVEROLIMUS Y AXITINIB EN CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES TRAS FRACASO AL TRATAMIENTO PREVIO**

### Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

#### - Criterio primario de **eficacia**

- **Everolimus:** ha demostrado un incremento en la mediana de SLP de aproximadamente 3 meses frente a placebo. Respecto a la SG no se observó una diferencia estadísticamente significativa relacionada con el tratamiento (cociente de riesgo 0,87; intervalo de confianza: 0,65-1,15;  $p=0,162$ ). Estos resultados pueden haberse visto alterados por el elevado porcentaje de pacientes del grupo control que recibieron everolimus tras la progresión de su enfermedad.
- **Axitinib:** comparado con sorafenib, muestra un aumento de SLP de 2 meses y una tasa de respuesta global del doble en el brazo de axitinib, si bien la diferencia es menor en el grupo de pretratados con sunitinib, que es el considerado actualmente como estándar de primera línea. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SG.

Varios organismos internacionales recomiendan ambos fármacos como posibles opciones para el tratamiento en segunda línea de pacientes con carcinoma renal avanzado que hubieran progresado a un tratamiento anti-VEGF; ninguna de las guías consultadas establece prioridad de uno sobre otro. 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).

#### - Criterio primario de **seguridad**

- **Everolimus:** en el estudio RECORD-1, dos de las muertes fueron asociadas directamente con el tratamiento por lo que se hace necesario un estrecho seguimiento de los pacientes; además, se requiere especial monitorización de la aparición de infecciones por patógenos oportunistas en relación con su actividad inmunosupresora. El perfil de efectos adversos no difiere del de otros fármacos similares como sunitinib y sorafenib, destacando neumonitis, susceptibilidad a infecciones y estomatitis. La seguridad en pacientes con comorbilidad (diabetes, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca e infarto de miocardio) es desconocida porque estas poblaciones fueron excluidas del ensayo.
- **Axitinib:** en general, el tratamiento es bien tolerado, siendo las reacciones adversas más destacadas hipertensión, diarrea, fatiga, disfonía, náuseas. Se producen menos efectos adversos a nivel dermatológico y más hipertensión con axitinib.

#### - Criterio secundario de **conveniencia**

- **Everolimus:** la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. En caso de efectos adversos graves o no tolerables hay que reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento y reiniciarlo posteriormente a dosis de 5 mg diarios. Everolimus es sustrato del CYP3A4 y también sustrato e inhibidor de p-glicoproteína, por tanto deben vigilarse las potenciales interacciones en caso de tratamientos concomitantes.
- **Axitinib:** la dosis de inicio recomendada es de 5 mg dos veces al día. Son recomendables modificaciones de dosis en función de la seguridad y tolerabilidad del paciente. Los pacientes que toleran la dosis de inicio pueden aumentarla, a menos que la tensión arterial del paciente sea  $>150/90$  mmHg o que el paciente esté recibiendo tratamiento antihipertensivo. El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o reducción de la dosis.

#### - Criterio secundario de **coste**

El coste real de adquisición es favorable para los dos fármacos evaluados respecto a sorafenib, siendo everolimus la opción más eficiente en segunda línea de tratamiento de CCR.

Las estimaciones se realizan con precios financiados para el Sistema Nacional de Salud, que son confidenciales y no deben ser publicados.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **EVEROLIMUS Y AXITINIB EN CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES TRAS FRACASO AL TRATAMIENTO PREVIO**

**DECISIÓN ADOPTADA:**

**EVEROLIMUS (AFINITOR®) Y AXITINIB (INLYTA®) EN CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES TRAS FRACASO AL TRATAMIENTO PREVIO**

**Categoría D-1:** SE INCLUYEN en la GFT CON RECOMENDACIONES ESPECIFICAS.

Exclusivamente para tratamiento de **segunda línea** de CCRm con histología de células claras.

**Se proponen las características de los pacientes candidatos a tratamiento:**

- con evidencia de enfermedad medible según criterios RECIST,
- con ECOG 0 – 1; si deterioro del estado general (ECOG  $\geq$ 2), considerar EC o tratamiento de soporte,
- con esperanza de vida > 12 semanas,
- sin metástasis cerebrales,
- sin infarto de miocardio, angina no controlada o insuficiencia cardíaca congestiva (últimos 12 meses),
- sin diabetes, en caso de everolimus,
- sin hipertensión no controlada o accidente cerebro-vascular (últimos 12 meses), y sin TVP o embolia pulmonar (últimos 6 meses), en caso de axitinib.

Mientras no exista evidencia comparativa de las distintas vías disponibles en segunda línea de tratamiento de CCRm o predictores de respuesta (clínicos, radiológicos o biomarcadores), la elección se basará en comorbilidades y perfil de toxicidad, además del coste económico. Se sugieren algunas pautas:

**Será de elección el tratamiento con everolimus en pacientes:**

- pretratados con pazopanib, ya que axitinib no tiene indicación.
- que han experimentado toxicidad grave con un inhibidor del VEGF en primera línea.
- con hipertensión refractaria o morbilidad cardiovascular grave, por el riesgo de hipertensión y eventos cardiovasculares asociado a inhibidores del VEGF.

**Será de elección el tratamiento con axitinib en pacientes:**

- pretratados con citoquinas, ya que everolimus no tiene indicación.
- con enfermedad pulmonar significativa, por el riesgo de neumonitis asociado a inhibidores mTOR.
- con diabetes mal controlada, por el riesgo de hiperglucemia asociado a inhibidores mTOR.

*Esta decisión de inclusión implica la exclusión de la GFT de sorafenib para segunda línea de tratamiento de CCR.*

*Comisión de Uso Racional de Medicamentos de Asturias:*

José María Fernández Rodríguez, Ana Isabel Iglesias Carbajo, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, José Fernández Díaz, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia M<sup>a</sup> Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Manuel Valledor Méndez, Lucía Velasco Rocas.

**Basado en los Informes:**

EVEROLIMUS: Zapico García I, Lozano Blázquez A. Carcinoma de células renales (2<sup>a</sup> línea) (informe para la CEMAI). Fecha: Septiembre 2014.

AXITINIB: Zapico García I, Lozano Blázquez A. Carcinoma de células renales (2<sup>a</sup> línea) (informe para la CEMAI). Fecha: Septiembre 2014.