

AXITINIB

Carcinoma de células renales (2ª línea)

Informe para la Comisión de Medicamentos de Alto Impacto
Servicio de Salud del Principado de Asturias
Septiembre 2014

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	1
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	2
4.- AREA DE ACCIÓN LÓGICA	5
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	6
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	15
7. AREA ECONÓMICA	17
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	19
9. AREA DE CONCLUSIONES.	19
10. BIBLIOGRAFÍA	20

Glosario:

CCR(a): Carcinoma de células renales (avanzado)
 IFN: Interferón
 VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular
 SG: Supervivencia global
 SLP: Supervivencia libre de progresión
 RO: Respuesta objetiva (RC + RP)
 RC: Respuesta completa
 RP: Respuesta parcial
 EE: Enfermedad estable

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Axitinib

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de los pacientes con carcinoma avanzado de células renales tras fracaso al tratamiento previo con un inhibidor de la tirosin quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular.

Autores / Revisores: Isabel Zapico García*, Ana Lozano Blázquez#, basado en el informe Axitinib Everolimus sorafenib Tractament de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat després de fracàs a tractament amb un inhibidor de la tirosina cinasa del receptor del VEGF. CFT de Institut Català d'Oncologia/CFT Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (traducción Lucia Cortiñas Villazón+)

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias

#Servicio de Farmacia. Hospital de Cabueñes

+Servicio de Farmacia. Atención Primaria Área VIII

Tipo de informe: Actualizado

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: se realiza este informe a solicitud de la Comisión de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto (CEMAI).

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD**3.1 Área descriptiva del medicamento**

Nombre genérico: Axitinib

Nombre comercial: Inlyta®

Laboratorio: Pfizer LTD

Grupo terapéutico. Denominación: Inhibidores directos de la protein-quinasa

Código ATC: L01XE17

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Información de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA	Coste por unidad PVL + IVA
INLYTA ® 1 mg comprimidos recubiertos	56 comprimidos	693755		884 "
INLYTA ® 5 mg comprimidos recubiertos	56 comprimidos	693753		4420 "

Se exponen los precios notificados, ya que los financiados para el Sistema Nacional de salud son confidenciales.

3.2 Área descriptiva del problema de salud**3.2.a Descripción estructurada del problema de salud**

Descripción del problema de salud SEOM ¹	
Definición	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 ductos colectores).
Principales manifestaciones clínicas	El carcinoma de células renales (CCR) se asocia con una gran variedad de signos y síntomas, lo cual hace más difícil su diagnóstico. Muchos pacientes no experimentan síntoma alguno hasta que la enfermedad se ha extendido a otros órganos (la localización más frecuente de metástasis es a nivel pulmonar, mediastínico, óseo, hepático y cerebral). Se ha descrito como típica la asociación de hematuria, masa y dolor en costado, anemia, fiebre y pérdida de peso.
Incidencia y prevalencia	El 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).

Evolución / Pronóstico	<p>Aproximadamente un 30% de los pacientes se presentarán como enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución. El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen básicamente de dos factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El estadio de la enfermedad - La edad del paciente y su estado general de salud. <p>En la enfermedad avanzada o metastásica los niveles de hemoglobina, lactato deshidrogenasa (LDH) y calcio en sangre, conjuntamente con el estado general y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico.</p> <p>De acuerdo con la presencia de estos factores, el pronóstico de los pacientes con CCRa se puede clasificar en favorable (0 factores de riesgo y supervivencia media de 30 meses), intermedio (1-2 factores de riesgo y supervivencia media de 14 meses) y pobre (~3 factores de riesgo y supervivencia media de 6 meses).</p> <p>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 el 20% dependiendo de los factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento.</p>
Grados de gravedad / Estadaje	<p>~ Estadio I: el tumor mide 7 centímetros o menos y se encuentra limitado al riñón.</p> <p>~ Estadio II: el tumor mide más de 7 centímetros y se encuentra limitado al riñón.</p> <p>~ Estadio III: el tumor invade la glándula suprarrenal situada justo encima del riñón o la capa de tejido graso que rodea al riñón o los vasos sanguíneos principales del riñón (como la vena cava) y puede invadir los ganglios linfáticos abdominales.</p> <p>~ Estadio IV: el cáncer se extiende a otros órganos como los intestinos, el páncreas, los pulmones, el hígado o los huesos, provocando metástasis a distancia.</p>

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El tratamiento actual del CCRa/m depende del estadio de la enfermedad. La nefrectomía total o parcial en estadios iniciales y la cirugía citorréductora en casos de enfermedad avanzada con primario y metástasis potencialmente resecables están recomendados en las guías internacionales (acompañados de tratamiento farmacológico posterior)².

Actualmente existen en el mercado 9 medicamentos aprobados para el tratamiento del CCRa: interleucina 2 (IL-2), interferón alfa (IFN- α), sorafenib, sunitinib, everolimus, temsirolimus, bevacizumab en combinación con IFN- α , pazopanib y axitinib.

La aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa (sunitinib, sorafenib, pazopanib y axitinib) del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y, más recientemente, de los inhibidores de la m-Tor (temsirolimus, everolimus), ha modificado el abordaje del cáncer renal avanzado o metastático. Así, en la práctica clínica de nuestro entorno, las citoquinas (IL-2, IFN- α) 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 (guías NCCN²)

Primera línea	Segunda línea	
	Pretratados con tirosina quinasa	Pretratados con citocinas
Sunitinib Temsirrolimus en pacientes con mal pronóstico Bevacizumab + IFN Pazopanib	Everolimus Axitinib	Axitinib Sorafenib Sunitinib Pazopanib

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

En esta evaluación se aborda únicamente la segunda línea de tratamiento del CCRa/m después de una primera línea con un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del VEGF.

El CCR se considera un tumor altamente resistente a la terapia citotóxica, la radioterapia y la hormonoterapia. La finalidad del tratamiento es conseguir remisión de la enfermedad o, en los estadios avanzados, impedir la progresión de la misma y prolongar la supervivencia global. Los tratamientos inmunomoduladores han logrado retrasos notables en la proliferación e incrementos de los tiempos hasta progresión.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Fármaco	Axitinib	Everolimus	Sorafenib	Pazopanib
Presentación	Comprimidos de 1 y 5 mg	Comprimidos 5 y 10 mg	Comprimidos 200 mg	Comprimidos 200 y 400 mg
Posología	5 mg/12h	10 mg/24h	400 mg/12h	800 mg/24h.
Administración	Oral	Oral	Oral	Oral
Indicación EMA (año)	Tratamiento de los pacientes con CCRa tras fracaso al tratamiento previo con un inhibidor de la tirosin quinasa (ITK) de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (2012)	Tratamiento de pacientes con CCRa, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF (2009)	Está indicado en el tratamiento de pacientes con CCRa en los que ha fracasado la terapia previa con IFN- o IL2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia (2007)	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 (2010)
Vía señalización	ITK VEGF	mTOR	ITK VEGF, PDGFR	ITK VEGF, PDGFR
Ensayo pivotal	EC fase III aleatorizado vs sorafenib en pacientes que SI han recibido ITK y han progresado Variable resultado: SLP Pacientes principalmente con pronóstico intermedio	EC fase III aleatorizado vs placebo en pacientes que SI han recibido ITK y han progresado. Variable resultado: SLP Pacientes principalmente con pronóstico favorable e intermedio.	EC fase III aleatorizado vs placebo en enfermos que SI han recibido tratamiento previo Variable resultado: SG Pacientes con pronóstico favorable e intermedio. No pacientes con pronóstico pobre. Se dispone de datos de eficacia y seguridad tras el tratamiento con ITK del receptor del VEGF, procedentes de un estudio de fase III (AXIS)	EC fase III aleatorizado vs placebo en pacientes que SI han recibido citoquinas y han progresado y pacientes naive. Variable resultado: SLP Pacientes principalmente con pronóstico favorable e intermedio. Se dispone de datos de un estudio abierto, de no inferioridad, que compara pazopanib con sunitinib
Perfil efectos adversos	Diarrea, hipertensión, fatiga, disminución apetito, náuseas, disfonía, eritrodisestesia	Anemia, fatiga, diarrea, infecciones, estomatitis, hiperglucemia, trombocitopenia, limfopenia,	Reacciones dermatológicas (eritrodisestesia palmoplantar), náuseas, diarrea, fatiga e	Accidente isquémico transitorio accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, insuficiencia

	palmoplantar, hipotiroidismo	neutropenia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y pneumonitis.	hipertensión	cardiaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral.
Interacciones	Inductores e inhibidores del CYP3A4/5	Inhibidores e inductores del CYP3A4 i P-gp	Sustratos de UGT1A1 o UGT1A9 Inductores del CYP3A4	Se metaboliza por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP1A2 y CYP2C8.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Es un inhibidor de la tirosin quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores están implicados en la angiogénesis, en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer. Axitinib actúa inhibiendo la proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediada por VEGF.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA (13/09/2012) y AEMPS (16/10/2012):

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.

FDA (27/01/2012):

Axitinib indicado para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales (CCR) tras fracaso a una terapia sistémica previa.

4.3 Posología, forma de preparación y administración³.

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

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de axitinib en niños y adolescentes por debajo de 18 años de edad.

Mayores de 65 años: No se requiere ajuste de dosis

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis. No hay datos suficientes disponibles del tratamiento con axitinib en pacientes con un aclaramiento de creatinina de < 15 ml/min.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Cuando se administra axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) se recomienda una reducción de la dosis. No se ha estudiado axitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en esta población.

4.5 Farmacocinética.

Absorción

La media de la biodisponibilidad absoluta oral es del 58% en comparación con la administración intravenosa. Las concentraciones máximas de axitinib en plasma se alcanzan generalmente dentro de las 4 horas siguientes a la administración oral 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

Axitinib se une a proteínas plasmáticas en una proporción superior al 99%, con una preferencia de unión a albúmina y una unión moderada al ácido 1- glicoproteína.

Biotransformación

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

Eliminación:

La semivida plasmática de axitinib se encuentra en el rango de 2,5 a 6,1 horas. Axitinib se elimina mayoritariamente por heces (30-60%).

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR⁴ de la EMA (03/09/2012) y del informe CDER⁵ de la FDA (27/01/12).

Para la evaluación de eficacia en la indicación solicitada se dispone del ensayo clínico pivotal Axitinib (AG 013736) As Second Line Therapy For Metastatic Renal Cell Cancer: Axis Trial⁶ 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 CCRa tras fracaso a un tratamiento previo.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline y EMBASE el 30 de agosto de 2014 con los términos [%Axitinib+ and %Kidney Neoplasms+{Mesh} and %Randomized controlled trial+{limits)]. No se detectó ningún ensayo clínico fase III diferente del AXIS, sí se encontraron análisis de resultados tras estudio por subgrupos y actualizaciones de AXIS.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Variables empleadas en el ensayo clínico			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia libre de progresión	Intervalo de tiempo entre la fecha de randomización progresión o muerte	Variable Intermedia
Variable secundaria a	Supervivencia global	Intervalo de tiempo entre la fecha de randomización y muerte	Variable Final
Variable secundaria b	Tasa de respuesta objetiva	Proporción de pacientes que han experimentado regresión tumoral	Variable Intermedia
Variable secundaria	Tiempo hasta deterioro	Tiempo hasta muerte, progresión de la enfermedad o deterioro en la calidad de vida (lo que ocurriese antes). Cuestionarios específicos de calidad de vida para el CCRa	Variable Intermedia

(FKSI-15 y FKSI-DRS)

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

A continuación se muestran los resultados obtenidos en el ensayo pivotal

Referencia: Rini BI et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011; 378: 1931-1939

-Diseño: Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), controlado con sorafenib, abierto pero con evaluación por comité centralizado ciego. Se plantea hipótesis de superioridad.

-Cálculo del tamaño de la muestra: el estudio se diseñó para probar la hipótesis de que el tratamiento podía producir una mejora en la media de la SLP de 5 meses con sorafenib a 7 meses con axitinib. La medida inicial de la muestra se calculó basándose en un 90% de poder para mostrar la mejora de la SLP con un nivel de significación estadística de 0,025 con el test de log-rank unilateral. Se estimó que era necesario reclutar 650 pacientes para observar 409 con progresión de la enfermedad o muerte.

-Nº de pacientes: 723 pacientes

-Tratamiento:

- Grupo activo (n=361): Axitinib 5 mg/12h, administrado con comida
- Grupo control (n=362): Sorafenib 400mg/12h, administrado en ayunas

Administración continua, en ciclos de 4 semanas. Se permitía el empleo de tratamiento paliativo o de soporte para los síntomas relacionados con la enfermedad.

Modificaciones de dosis de axitinib: si se toleraba el tratamiento sin reacciones adversas durante al menos 2 semanas consecutivas, se permitía un incremento a 7 mg/12h (excepto si la presión arterial >150/90 mmHg o si el paciente recibía tratamiento antihipertensivo). Siguiendo los mismos criterios se podía aumentar a un máximo de 10 mg/12h. Si los pacientes presentaban toxicidad no hematológica grado 3 relacionada con axitinib, se podía reducir la dosis de axitinib a 3 mg/12h y, a continuación a 2 mg/12h.

Modificaciones de dosis de sorafenib: en caso de ser necesario se permitía disminuir la dosis a 400 mg/24h y, a continuación a 400 mg/48h.

No estaba permitido cruzar el tratamiento.

Estratificación según ECOG (0 vs 1) y tratamiento previo (régimen que contuviese sunitinib, bevacizumab, temsirolimus o citocinas).

-Criterios de suspensión de tratamiento:

Los pacientes fueron tratados hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No obstante, después de la progresión de la enfermedad definida por criterios RECIST v.1.0, los pacientes podían continuar con el tratamiento asignado a la aleatorización según criterio del investigador.

-Criterios de inclusión

- ECOG 0 o 1
- Diagnóstico histológico de carcinoma de células renales con componente de células claras. Con progresión a una línea de tratamiento basada en sunitinib, bevacizumab más interferón, temsirolimus o regímenes basados en citocinas.
- El tratamiento sistémico previo, la radioterapia, o cirugía, tenían que haber finalizado al menos 2 semanas antes del reclutamiento (4 semanas antes si el tratamiento era bevacizumab + INF).
- Esperanza de vida \geq 12 semanas.
- Función renal, hepática y hematológica adecuada.

-Criterios de exclusión:

- Historia previa de otra neoplasia
- Tratamiento previo del CCR avanzado con más de una línea de tratamiento sistémico, tratamiento con alguna terapia sistémica neoadyuvante o adyuvante, cirugía mayor <4 semanas o radioterapia <2 semanas antes del inicio del tratamiento del estudio.
- Tratamiento con fármacos inhibidores e inductores del CYP3A4 o fármacos inductores del CYP1A2
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida o VIH
- Metastasis a nivel de SNC
- Hipertensión no controlada
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Accidente cerebrovascular durante los 12 meses previos.
- Trombosis o embolismo pulmonar durante los 6 meses previos.

Variable principal: Supervivencia libre de progresión.

Variables secundarias:

- Supervivencia global
- Tasa de respuesta global
- Duración de la respuesta
- Comparación de los síntomas renales específicos y estado de salud de los pacientes, medido por los cuestionarios FKSI y EuroQol EQ-5D

Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

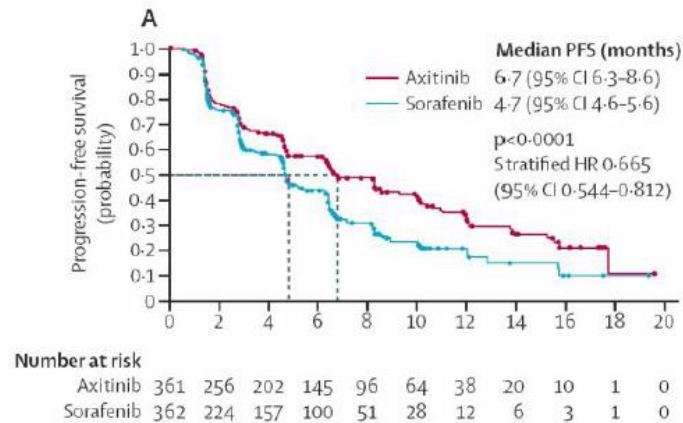
Datos Comité Independiente

Resultados (fecha de corte 31 de agosto de 2010)

Variable evaluada en el estudio	Axitinib	Sorafenib	HR (IC 95%)	p
---------------------------------	----------	-----------	-------------	---

	N 361	N 362		
Media SLP (meses) (IC 95%)	6,7 (6,3-8,6)	4,7 (4,6-5,6)	0,665 (0,544-0,812)	
Eventos primarios (muerte o progresión de la enfermedad)	192 (53,2%)	210 (58%)	-	-
Respuesta objetiva tumoral				
Respuesta RECIST observada, n (%)	0	0	-	-
Respuesta completa	70 (19,4%)	34 (9,4%)	-	-
Respuesta parcial	96 (26,6%)	77 (21,3%)	-	-
Estabilidad \geq 20 semanas	84 (23,3%)	120 (33,1%)	-	-
Estabilidad <20 semanas	78 (21,6%)	76 (21%)	-	-
Progresión	22 (6%)	42 (12%)	-	-
Indeterminado			-	-
Tasa de respuesta global objetiva confirmada, n (%)	70 (19,4%)	34 (9,4%)		0,0001
IC 95%	15,4-23,9	6,6-12,9		
Tasa de respuesta global objetiva confirmada, n (%):				
Régimen sunitinib	25/194 (12,9%)	17/195 (8,7%)		0,0921
Régimen citocinas	45/126 (35,7%)	21/125 (16,8%)		0,0003
Resultados actualizados (fecha de corte 3 junio 2011)				
Media SLP (meses) (IC95%)	6,8 (6,4-8,3)	4,7 (4,6-6,3)	0,670 (0,558-0,937)	<0,0001
Eventos primarios (muerte o progresión de la enfermedad)	239 (66,2%)	241 (66,6%)		
Media SLP estratificada según tratamiento previo (meses) (IC95%):				
Régimen citocinas	12,0 (10,1-13,9)	6,6 (6,4-8,3)	0,519 (0,375-0,720)	<0,0001
Régimen sunitinib	4,8 (4,5-6,5)	3,4 (2,8-4,7)	0,736 (0,578-0,937)	0,0063
Régimen bevacizumab	4,2 (2,8-6,6)	4,5 (2,8-6,5)	1,047 (0,550-1,993)	0,5340
Régimen temsirolimus	10,1 (10,1-19)	5,3 (1,5-10,1)	0,446 (0,127-1,565)	0,0922
Datos investigador				
Resultados de corte 31 de agosto de 2010				
Mediana SLP (meses) (IC95%)	8,3 (6,6-9,0)	5,6 (4,7-6,5)	0,658 (0,543-0,798)	<0,0001
Media SLP estratificada según tratamiento previo (meses):				
Régimen citocinas	12 (10,1-13,8)	8,3 (6,6-9,9)	0,636 (0,449-0,900)	0,0049
Régimen sunitinib	6,5 (4,8-7,6)	4,5 (3,0-4,7)	0,636 (0,494-0,818)	0,0002
Régimen bevacizumab	6,5 (2,8-8,3)	4,5 (3,0-6,6)	0,753 (0,365-1,553)	0,2126
Régimen temsirolimus	2,6 (1,5-17,1)	5,7 (2,6-8,3)	1,210 (0,433-3,382)	0,6342
Respuesta objetiva tumoral				
Respuesta RECIST observada, n (%)				
Respuesta completa	0	1 (<1%)		
Respuesta parcial	70 (19%)	39 (11%)		
Estabilidad \geq 20 semanas	122 (34%)	96 (27%)		
Estabilidad <20 semanas	85 (24%)	117(32%)		
Progresión	60 (17%)	66(18%)		
No evaluado	13 (4%)	32 (9%)		
Indeterminado	11 (3%)	8 (2%)		
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	70 (19%)	40 (11%)		0,0007
IC 95%	15,4-23,9	8,0-14,7		
Análisis final SG (fecha de corte 1 noviembre 2011)				
Mediana SG estratificada	20,1 (16,7-23,4)	19,2 (17,5-22,3)	0,800-1,174	0,3744
Muertes	211 (58,4%)	214 (59,1%)		
Probabilidad de supervivencia en mes 12 (IC95%)	67,1% (62-71,7)	68,2% (63,1-72,7)		
Media SG estratificada según tratamiento previo (meses):				
Régimen citocinas	29,4 (24,5-NE)	27,8 (23,1-34,5)	0,813 (0,555-1,191)	0,1435
Régimen sunitinib	15,2 (12,8-18,3)	16,5 (13,7-19,2)	0,997 (0,782-1,270)	0,4902

A continuación se expone la representación gráfica de los resultados de los análisis de supervivencia estimada en pacientes que reciben axitinib o sorafenib como tratamiento de segunda línea para CCR avanzado (PFS= Progression Free Survival =SLP).



La calidad de vida fue evaluada en este ensayo a través de la variable compuesta %Tiempo hasta deterioro+objetivo compuesto por: 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).

Calidad de vida	Axitinib N (361)	Control N (362)	Diferencia de Medianas (IC95%)	HR (IC95%) Hazard ratio	p
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)	0,020

Los resultados obtenidos fueron favorables al grupo de pacientes a tratamiento con axitinib, con diferencias estadísticamente significativas, si bien la magnitud de dichas diferencias no parece ser tan acusada desde la perspectiva de la clínica.

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

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Se trata de un estudio **no ciego**. Aunque todos los objetivos de eficacia fueron evaluados por un radiólogo independiente (que sí estaba 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 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 (sorafenib) puede ser criticable ya que éste no presenta indicación aprobada como segunda línea tras progresión a inhibidores de tirosin quinasa. El comparador ideal en este caso hubiera sido everolimus. Sin embargo, el único agente autorizado para el tratamiento del CCRa, además de sunitinib, en el momento del inicio de AXIS era sorafenib y la elección de placebo para el grupo control no hubiera sido aceptable desde el punto de vista ético.

En este tipo de ensayos de carcinoma avanzado o metastásico la variable más adecuada sería la variable final SG y no su subrogada, SLP. Al menos, la variable SG aparece como secundaria en el diseño del estudio.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Actualmente existen varias opciones en el tratamiento en segunda línea del CCRa, axitinib se encuentra dentro de esas alternativas con un nivel de evidencia similar. 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. Sorafenib, el comparador elegido en este estudio, no es un fármaco empleado como tratamiento de segunda línea tras progresión a inhibidores de tirosin quinasa.

C. 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, los resultados en este subgrupo de pacientes son inferiores a los obtenidos con sorafenib, si bien las diferencias observadas no alcanzan la significación estadística.

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

El incremento de la SLP respecto a su comparador no presenta elevada relevancia clínica, más aún cuando este beneficio no se traduce en una prolongación de la supervivencia global (variable final, objetivo secundario en el estudio).

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

El diseño del estudio no está encaminado a establecer equivalencias entre axitinib y sorafenib

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones**5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas****Larkin et al. Metaanálisis⁸**

En los últimos años se han aprobado por la EMA y la FDA 7 terapias dirigidas para el CCRa (sorafenib, sunitinib, bevacizumab+IFN- α , temsirolimus, everolimus, pazopanib y axitinib), lo que hace necesaria la comparación entre las diferentes opciones. La mayor parte de los ensayos pivotaes han coincidido en el tiempo, por lo que todos estos estudios emplean placebo como comparador, en lugar de enfrentar las diferentes opciones entre sí.

En esta revisión sistemática sobre el tratamiento en segunda línea para el CCRa se comparó la actividad de everolimus, pazopanib, sorafenib y axitinib frente a placebo mediante cuatro ensayos (TARGET, RECORD-1, VEG105192 y AXIS). Se realizaron comparaciones indirectas utilizando un modelo bayesiano para evaluar la efectividad relativa de los tratamientos y se reportaron en términos de hazard-ratio e IC 95%. El análisis de la SG no se realizó debido a que, en el caso de sorafenib y everolimus, los datos de los ensayos TARGET y el RECORD-1 no estaban disponibles.

En el metaanálisis restringido al subgrupo pretratado con citoquinas, en términos de SLP, axitinib era superior a placebo (HR=0,25 [0,17-0,38]) con sorafenib (HR=0,46 [0,32-0,68]) y con pazopanib (HR=0,47 [0,26-0,85]). Este análisis tiene la limitación de que las citoquinas no son el estándar de tratamiento actual. No se realizó la comparación con el subgrupo de pacientes previamente tratado con anti-VEGF.

Un análisis incluyendo todos los pacientes, sin tener en cuenta el tratamiento de primera línea, presentó resultados equivalentes a los obtenidos con el subgrupo de pretratados con citoquinas. No hubo diferencias significativas entre sorafenib y pazopanib.

Como conflicto de intereses los autores declaran que el estudio está patrocinado por Pfizer.

Leung et al. Metaanálisis⁹

Se llevó a cabo una revisión de la eficacia y seguridad de 7 nuevos agentes empleados en el tratamiento de CCRa en diferentes líneas: sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, everolimus, temsirolimus y cediranib.

En el estudio se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados que involucraban a estas nuevas terapias, bien comparando dos de ellas entre sí o bien frente a placebo. Tanto la selección de los estudios a incluir como la extracción y análisis de los datos y la evaluación de la calidad de los mismos se llevaron a cabo por dos revisores independientes.

Se analizaron resultados relacionados con la eficacia (incremento en la mediana de supervivencia libre de progresión) y con la toxicidad de los tratamientos (número de abandonos motivados por efectos adversos). La calidad de los estudios se evaluó empleando el método GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*). Se identificaron un total de 7 artículos que cumplían criterios para su inclusión en el metaanálisis.

Las comparaciones indirectas mostraron que axitinib era significativamente más eficaz comparado con pazopanib; sunitinib era superior a sorafenib y temsirolimus en el apartado de eficacia pero no se encontraron diferencias relevantes en términos de toxicidad.

Las puntuaciones obtenidas en la evaluación de la calidad de los estudios por el método GRADE resultaron moderadas, lo que hace que los resultados obtenidos deban ser interpretados con precaución.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 31/08/14 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline y se encontraron tres estudios de comparación indirecta, dos de ellos analizando los resultados de los ensayos pivotaes para axitinib (AXIS) y everolimus (RECORD-1).

¹⁰. llevaron a cabo una revisión retrospectiva de 83 pacientes que habían recibido como segunda línea de tratamiento para el CCRa: un inhibidor del VEGF (sunitinib n=16 y sorafenib n=25) o un inhibidor mTOR (temsirolimus n=11 y everolimus n=31). La mediana de SLP para ambos grupos fue de 3 meses, sin diferencias estadísticamente significativas. Las diferencias detectadas en cuanto a SG tampoco tuvieron significación estadística (HR: 0,98 p=0,94) con valores de 10,6 meses para iVEGF y 8,2 meses para imTOR.

Los autores concluyen que, tras progresión a un iVEGF, una segunda línea de tratamiento con un nuevo iVEGF es al menos tan efectiva como un imTOR.

Se debe tener en cuenta que las condiciones del estudio no reproducen la práctica habitual en nuestro entorno, sunitinib no es el tratamiento estándar en segunda línea y temsirolimus queda restringido para el grupo de pacientes con pronóstico desfavorable.

Controversies in renal cell carcinoma: Treatment choice after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy

Calvo et al.¹¹ llevaron a cabo una revisión, estableciendo comparaciones indirectas entre los resultados de los ensayos fase III de los tratamientos empleados en segunda línea de CCRa tras progresión a iVEGF, centrándose especialmente en los estudios RECORD-1 (everolimus *versus* placebo) y AXIS (axitinib *versus* sorafenib).

Si bien es cierto que los estudios incluyen poblaciones de individuos pre-tratados con diferentes líneas previas y los fármacos se evalúan frente a diferentes comparadores, los autores establecen

comparaciones mediante un análisis de los subgrupos equiparables. De esta manera, las medianas de SLP obtenidas son prácticamente idénticas (difieren en 6 días) y la ventaja respecto al comparador en términos de SG no pudo ser demostrada para ninguno de ellos.

Los resultados obtenidos respecto a la tolerabilidad de los tratamientos sí mostraron alguna diferencia, favoreciendo en este caso a everolimus (38% reducciones de dosis y 7% interrupciones de tratamiento) sobre axitinib (77% reducciones y 31% interrupciones).

Los pacientes concluyen que, ante la falta de terapias curativas en CCRa y ante la falta de evidencia de superioridad respecto a la eficacia, la calidad de vida de los pacientes debe ser el objetivo principal, eligiendo aquel tratamiento con menores efectos adversos.

A weighted-adjusted indirect comparison of everolimus (EVE) versus axitinib (AXI) in second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients who previously failed sunitinib therapy

Sherman et al.¹² Se realizó un análisis comparativo ponderado de los resultados respecto a la mediana de SLP en el subgrupo de pacientes tratados con sunitinib en primera línea en los ensayos AXIS y RECORD-1.

Se detectó una mayor proporción de pacientes con peor pronóstico en el ensayo de everolimus. En el análisis ponderado, la eficacia observada para ambos fármacos fue similar.

A pesar de ello, los autores señalan que los resultados de esta comparación deben ser interpretados con el mismo nivel de evidencia que el de un estudio observacional.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- European Society of Medical Oncology (ESMO)¹³:

Existe evidencia de que los inhibidores de la tirosina quinasa son activos tras citoquinas, sorafenib (I, A), pazopanib (II, A) y recientemente axitinib (I, A). Sunitinib también ha demostrado actividad (III, A). No obstante, desde que el tratamiento dirigido a VEGF se ha convertido en el estándar de tratamiento de primera línea, el número de pacientes tratados previamente con citoquinas está disminuyendo.

Tras el tratamiento de primera línea con medicamentos dirigidos frente a VEGF, everolimus y axitinib son activos y pueden recomendarse (II, A y I, B, respectivamente).

El estándar de tratamiento de segunda línea en el CCRm es:

- Tras primera línea con citoquinas: sorafenib, pazopanib o axitinib
- Tras primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa: everolimus o axitinib.

ESMO recommendations for systemic treatment in clear-cell metastatic renal cell carcinoma (mRCC)

Treatment line	Risk group	Previous therapy	Standard treatment	Alternative treatment
First	Good/intermediate	None	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Bevacizumab + IFN • Pazopanib • Temeirolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Cytokines • Sorafenib
	Poor	None		<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Sorafenib
Second	All	Vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy Cytokines	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Axitinib • Sorafenib • Pazopanib • Axitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib • Sunitinib
Third	All	Two VEGF-targeted therapies VEGF-targeted therapy and mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORI)	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Tyrosine kinase inhibitor (TKI) 	

Adapted from Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl. 7:vii65-71.

-European Association of Urology (EAU)¹⁴:

Según esta revisión, en la actualidad no se dispone de datos robustos para recomendar una secuencia óptima de tratamiento para el CCR avanzado.

La actividad de los inhibidores mTOR e ITKs tras una primera línea con inhibidores del VEGF parece similar. Por tanto, ambos son estrategias viables como tratamiento de segunda línea. Es decir, una secuencia de ITK → ITK, o una secuencia ITK → inhibidor mTOR pueden ser razonables. La decisión se tiene que basar en comorbilidades, preferencias del paciente, y perfil de toxicidad. Los datos de las investigaciones en curso y el desarrollo de factores predictivos facilitan una mejor selección de pacientes para secuencias óptimas.

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

Table 7.3: European Association of Urology 2014 evidence-based recommendations for systemic therapy in patients with mRCC

RCC type	MSKCC risk group (3)	First-line	LE [^]	Second-line*	LE [^]	Third-line*	LE [^]	Later lines	LE
Clear cell*	Favourable, Intermediate and poor	sunitinib pazopanib bevacizumab + IFN favourable-intermediate only)	1b 1b 1b	after VEGFR: axitinib sorafenib [#] everolimus after cytokines: sorafenib [#] axitinib pazopanib	 2a 2a 2a 1b 2a 2a	after VEGFR: everolimus after mTOR: sorafenib	 2a 1b	any targeted agent	4
Clear cell*	poor †	Temsirolimus	1b	any targeted agent					
Non-clear cell §	any	sunitinib everolimus temsirolimus	2a 2b 2b	any targeted agent	4				

IFN-α = interferon alpha; LE = level of evidence; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR = mammalian target of rapamycin inhibitor; RCC = renal cell carcinoma; TKI= tyrosine kinase inhibitor.

* Doses: IFN-α9 MU three times per week subcutaneously, bevacizumab 10 mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for a period of 4 weeks, followed by 2 weeks of rest (37.5 mg continuous dosing did not show significant differences); temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally. Axitinib 5 mg twice daily, to be increased to 7 mg twice daily, unless greater than grade 2 toxicity, blood pressure higher than 150/90 mmHg, or the patient is receiving antihypertensive medication. Everolimus, 10mg daily orally.

§ No standard treatment available. Patients should be treated in the framework of clinical trials. If a trial is not available, a decision can be made in consultation with the patient to perform treatment in line with clear-cell renal cell carcinoma.

† Poor risk criteria in the NCT00065468 trial consisted of MSKCC (3) risk plus metastases in multiple organs.

Sorafenib was inferior to axitinib in a RCT in terms of PFS but not OS (34).

^ Level of evidence was downgraded in instances when data was obtained from subgroup analysis within an RCT.

-National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²

Tratamiento de segunda línea del cáncer renal avanzado con histología con predominio de células claras en pacientes que hubieran recibido previamente un inhibidor de la tirosina-quinasa:

Everolimus (categoría 1)

Axitinib (categoría 1)

Sunitinib (categoría 2A)

Sorafenib (categoría 2A)

Pazopanib (categoría 2A)

Este organismo no establece criterios para priorizar la elección de everolimus sobre axitinib o viceversa.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁵:

El NICE concluye en su informe de evaluación que axitinib para el tratamiento del CCR tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o una citoquina no es coste-efectivo (ver apartado monográfico sobre coste-efectividad).

El Comité Evaluador consideró que los resultados obtenidos en la comparación simulada con sorafenib presentada por el promotor, así como los beneficios obtenidos en el modelo post-progresión, si bien favorecían a axitinib, debían ser interpretados con precaución ya que adolecían de plausibilidad clínica.

El Comité indicó que axitinib potencialmente incrementaría la supervivencia respecto a lo esperado con los mejores tratamientos de soporte en la segunda línea del CCRa, pero no se observaron ganancias adicionales con axitinib en términos de años de vida ajustados por la calidad.

El Comité concluyó que axitinib presentaba un perfil de efectos adversos manejable, en comparación con otros tratamientos empleados en el CCRa.

Scottish Medicines Consortium (SMC)¹⁶:

El SMC decidió recomendar la financiación de axitinib para el tratamiento del CCRa en pacientes que hubieran progresado a sunitinib, dentro de las condiciones definidas por un Patient Access Scheme.

El fabricante presentó los resultados del estudio AXIS, en el que la mayor SLP demostrada en el grupo de axitinib versus el de sorafenib, no se traducía en incremento de la SG.

El comité evaluador señala una serie de limitaciones que pueden afectar a la generalización de los resultados obtenidos. En primer lugar, la elección de sorafenib como comparador no es representativa de la práctica clínica habitual, aunque se debe reconocer que en el momento del estudio sí era un comparador adecuado. En segundo lugar el diseño abierto del estudio puede estar asociado con algunos sesgos, la revisión de los resultados de la variable principal de forma independiente (y ciega) puede haber atenuado esta limitación en el diseño. La exclusión de ciertos subgrupos de pacientes, como aquéllos con histología de células no claras, los de peor estado funcional y los que presentarán metástasis en Sistema Nervioso Central, hace que los resultados no sean aplicables a estas poblaciones.

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía¹⁸

En el informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía proponen que la elección del fármaco de segunda línea se haga en función de comorbilidades y perfil de toxicidad además del coste económico. Sugieren las siguientes pautas:

- Pacientes que han experimentado una toxicidad grave o potencialmente mortal por un inhibidor de la vía del VEGF en primera línea de tratamiento: puede ser adecuado un inhibidor mTOR en segunda línea.
- Pacientes con enfermedad pulmonar significativa que reciban oxígeno o con diabetes mellitus mal controlada puede no ser adecuado el tratamiento con un inhibidor mTOR, debido al riesgo de neumonitis e hiperglucemia con este tipo de fármaco.
- Pacientes con hipertensión refractaria a diferentes antihipertensivos o morbilidad cardiovascular grave puede no ser adecuado el tratamiento con inhibidores del VEGF, ya que éstos producen un incremento del riesgo de hipertensión y eventos cardiovasculares.
- Pacientes con tres o más factores de riesgo o mal pronóstico: no hay evidencia del tratamiento de segunda línea en este subgrupo de pacientes.
- Pacientes pretratados con pazopanib: no existe evidencia sobre ningún tratamiento en segunda línea para pacientes tratados previamente con pazopanib, uno de los fármacos utilizados actualmente en primera línea.

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

5.4.3 Opiniones de expertos

American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹⁷:

Heng et al. presentaron un documento presentado en sesión formativa del congreso de la ASCO de 2012. En él se hace un análisis de las posibilidades de tratamiento del cáncer renal metastático en primera, segunda y tercera línea. Actualmente hay 7 terapias dirigidas para el tratamiento del CCRm aprobadas por la FDA. 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 unos polimorfismos genéticos determinados pueden predecir mejores resultados. No obstante, el uso de estos marcadores requiere todavía de una validación prospectiva. Se adjunta 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.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

A continuación se expone un cuadro resumen con las reacciones adversas más frecuentes comunicadas en ensayo el ensayo pivotal AXIS:

Rini et al (AXIS)		Grado 3 y 4
Diarrea	55	11
Estreñimiento	20	1
Náuseas	32	3
Vómitos	24	3

Hipertensión	40	16
Mucositis	15	1
Eritrodisestesia palmoplantar	27	5
Alopecia	4	0
Hipertiroidismo		<1
Hipofosfatemia		2
Aumento de la lipasa		5
Anemia		<1

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 20\%$) durante el tratamiento con axitinib fueron: diarrea, hipertensión, fatiga, disfonía, náuseas, disminución del apetito, y eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie).

Las reacciones adversas graves más importantes notificadas en pacientes a tratamiento con axitinib son hipertensión, disfunción tiroidea, eventos tromboembólicos venosos y arteriales, hemorragia (incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebral y hemoptisis), perforación gastrointestinal y formación de fístula, complicaciones en la cicatrización de heridas, anemia, trombocitopenia, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, proteinuria, trastornos hepáticos, astenia, exantema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar y diarrea.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

A partir de los resultados obtenidos en el ensayo AXIS se puede establecer una comparación entre el perfil de seguridad de axitinib y sorafenib en los pacientes incluidos en el ensayo. **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.

A continuación se expone una tabla resumen comparativa de la frecuencia de efectos adversos registrados en ambos grupos en el ensayo AXIS, así como la reducción absoluta del riesgo (RAR) de una alternativa frente a otra.

TABLA RESUMEN DE SEGURIDAD

Resultado	Axitinib (n, %)	Sorafenib (n, %)	RAR (IC95%)
	N=359	N=355	
<i>Efectos adversos (EA)</i>	342 (95%)	347 (98%)	-2,5 (-5,2 a 0,2)
<i>Grado 3</i>	181 (50%)	182 (51%)	-0,8 (-8,2 a 6,5)
<i>Grado 4</i>	21 (6%)	36 (10%)	-4,3 (-8,3 a -0,3)
<i>Suspensiones debidas a EA</i>	33 (9%)	46 (13%)	-3,8 (-8,4 a 0,8)
<i>EA serios*</i>	106 (30%)	110 (31%)	-1)
<i>Muertes</i>	113 (31%)	109 (31%)	0,8 (-6,0 a 7,6)
<i>Muertes durante el tratamiento o en los 28 días siguientes a la última dosis</i>	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)
<i>Muertes relacionadas con el tratamiento</i>	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.

Fuente: Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía¹⁸

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 fístula, los niveles de hemoglobina y hematocrito (por el riesgo de eventos tromboembólicos), proteinuria y función hepática.

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. El balance beneficio-riesgo en este grupo de pacientes se considera positivo.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

European Association of Urology (EAU)

A continuación se expone una tabla resumen elaborada por la EAU sobre los efectos adversos más frecuentes observados con axitinib. Se diferencian las toxicidades de bajo grado (+) o moderadas (++)

	Hipertensión	Eventos tromboembólicos arteriales	Síndrome mano - pie	Diarrea	Distonía	Fatiga	Cambio color pelo	Hipotiroidismo	Toxicidad renal
Axitinib	++	+	+	+	+	+	+	+	+

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Se tiene que monitorizar especialmente el tratamiento con axitinib, tanto antes de iniciar como durante el tratamiento, a los pacientes que presenten:

- Hipertensión
- Alteración tiroidea
- Eventos embólicos y trombóticos venosos.
- Elevación de la hemoglobina y del hematocrito
- Hemorragia
- Perforación gastrointestinal y formación de fístulas
- Complicaciones en la cicatrización de heridas
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
- Proteinuria
- Insuficiencia hepática

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Se hace una estimación aproximada de costes comparando las diferentes alternativas de tratamiento disponibles. No se tienen en cuenta los costes indirectos relacionados con la enfermedad.

La dosis de axitinib utilizada para el cálculo económico es de 5 mg/12 h, a pesar de que ésta se puede aumentar hasta 10 mg/12 h. Se ha consultado a los expertos y ésta ha sido la pauta más utilizada, según su experiencia.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s *			
	Medicamento		
	Axitinib	Everolimus	Sorafenib
Precio unitario (PVL+IVA) *	78,92 "	114,43 "	31,65 "
Posología	5 mg/12 h	10 mg/día	400 mg/12 h
Coste día	157,84 "	114,43 "	126,59 "
Coste ciclo (28 días)	4419,52 "	3204,04 "	3545,48 "
Costes tratamiento (6 meses)	26.617,12 "	19.224,24 "	21.272,88 "
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	7292,88 "	referencia	2042,68 "

*Los costes pueden variar con los precios financiados para el Sistema Nacional de Salud.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁵:

La evaluación económica realizada consideró dos subgrupos mencionados en la indicación autorizada en la ficha técnica del medicamento: los pacientes con CCRa que hubieran progresado a citoquinas y los pacientes con CCRa que hubieran progresado a sunitinib. Se elaboró un modelo de Markov con tres estados basado en la modelización previa existente para CCR.

El Comité concluyó que el ICER de aproximadamente £55,300 por año de vida ganado ajustado por calidad de vida (habiendo ya aplicado el Patient Access Scheme propuesto por el fabricante) podría estar sobreestimado basándose en los improbables beneficios obtenidos en el modelo para la SG en el grupo con cuidados de soporte. A pesar de ello, existirían otras incertidumbres que contribuirían a incrementar per se el valor del ICER.

Tras el análisis de toda la información remitida por el fabricante, el Comité concluyó que axitinib no podía ser recomendado para su financiación por el National Health System ya que no se consideraba coste-efectivo, aun aplicando los criterios adicionales para tratamientos al final de la vida (End-of-life treatments).

Scottish Medicines Consortium (SMC)¹⁶:

El fabricante presentó un estudio de coste-utilidad comparando axitinib con los mejores cuidados de soporte en la segunda línea de CCRa en pacientes cuya enfermedad hubiera progresado a citoquinas o sunitinib. Se eligió como comparador los mejores cuidados de soporte ya que el SMC no recomienda ningún fármaco en segunda línea del CCRa, por tanto, representa la práctica clínica habitual.

Se aplicó un modelo con tres estados de salud (SLP, progresión de enfermedad y muerte) con un horizonte temporal de 10 años. Los datos relativos a eficacia y seguridad fueron obtenidos a partir del ensayo AXIS.

El fabricante propuso un descuento confidencial dentro de un Patient Access Scheme. Aplicando dicho descuento, el ICER para axitinib respecto al mejor tratamiento de soporte en la población refractaria a sunitinib fue de £33,837 por año de vida ajustado por calidad ganado.

El SMC decidió recomendar la financiación de axitinib para el tratamiento del CCRa en pacientes que hubieran progresado a sunitinib, dentro de las condiciones definidas por un Patient Access Scheme.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en la Comunidad Autónoma

El carcinoma de células renales es el tipo más frecuente de cáncer de riñón, representando aproximadamente el 3% de todos los cánceres en adultos. Aproximadamente un 30% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, y una proporción significativa de pacientes con enfermedad localizada tratados con nefrectomía curativa, recaen posteriormente con enfermedad metastásica.

Un 65% de los pacientes podrían presentar fracaso a una primera línea de tratamiento con sunitinib o citoquinas y de éstos, un 80% podrían ser candidatos a una segunda línea de tratamiento.

Las proyecciones indican que el cáncer renal en España sigue una tendencia de aumento en la incidencia, mortalidad y prevalencia¹⁹. El envejecimiento de la población y las mayores tasas de obesidad tienen un papel importante en este incremento.

Teniendo en cuenta estos datos, se hace un cálculo de pacientes candidatos a tratamiento de segunda línea:

La incidencia de carcinoma renal de células claras en España es de 8,2/100.000 habitantes, por lo que en el Principado de Asturias, con una población de 1.058.976²¹, se diagnosticarían anualmente 87 casos nuevos.

- De éstos, 26 pacientes (30%) presentarían enfermedad metastásica.
- De los anteriores, 17 (65%) presentarían fracaso a una primera línea de tratamiento con inhibidores de la tirosin quinasa.
- Dentro de los que progresan a una primera línea, el 80%, 14 pacientes serían candidatos a una segunda línea de tratamiento.
- A estos habría que añadir los pacientes que no presentan enfermedad metastásica al diagnóstico pero que progresan tras nefrectomía, que serían un 25% (11 pacientes), en total 14+11=25 pacientes.

Se calcula el impacto presupuestario considerando que todos los pacientes se tratarían con el mismo fármaco (axitinib).

Coste anual autonómico:

El coste adicional, suponiendo una duración del tratamiento de 6 meses, sería de 665.428"

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

No procede

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

No procede

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

- Axitinib, comparado con sorafenib (ensayo AXIS) muestra un aumento de SLP de progresión de 2 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 pretratados con

sunitinib, que es el considerado actualmente como estándar de primera línea. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global.

- En general, el tratamiento con axitinib es bien tolerado, siendo las reacciones adversas más destacadas hipertensión, diarrea, fatiga, disfonía, náuseas. En el estudio AXIS se producen menos efectos adversos a nivel dermatológico y más hipertensión para axitinib que para sorafenib.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

- El coste es mayor que para everolimus y sorafenib, aunque puede variar según el precio de financiación y las ofertas.

9.2 Decisión

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: Ver GUIA GINF
Identificar si la propuesta incluye la retirada de la GFT de otros fármacos

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

9.4 Plan de seguimiento

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/renal#content> Accedido 18-08-2014
- 2.- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (v.1.2015) Accedido 26-09-2014
- 3.- Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Afinitor. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf. Accedido 28-08-2014
- 4.- 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 (Accedido 28/08/2014).
- 5.- U.S.Food and Drug Administration (FDA). Medication Guides. Inlyta®. 2012. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202324lbl.pdf (Accedido 28/08/2014).
- 6.- 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
- 7.- Hutson TE1, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Dec;14(13):1287-94.

- 8.- Larkin J et al. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Expert Opin. Pharmacother.* (2013) 14(1):27-39.
- 9.- Leung H, Chan A, Shun-Jen L. Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *Molecular and Clinical Oncology*, 2014; 2: 858-64.
- 10.- Park K, Lee JL, Park I, Park S, Ahn Y, Ahn JH, et al. Comparative efficacy of vascular endothelial growth factor (VEGF) tyrosine kinase inhibitor (TKI) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor as second-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma after the failure of first-line VEGF TKI. *Med Oncol* 2012;29:3291. 7.
- 11.- Calvo E, Grünwald V, Ellmunt J. Controversies in renal cell carcinoma: Treatment choice after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *European Journal of Cancer* 2014, 50, 1321. 1329.
- 12.- Sherman SA, Wang X, Amzal B, Casciano R, Gao H, Sotirios G et al. A weighted-adjusted indirect comparison of everolimus (EVE) versus axitinib (AXI) in second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients who previously failed sunitinib therapy, 2014. *Journal of Clinical Oncology* 32, (suppl 4; abstr 491).
- 13.- Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23 (Suppl 7): vii65. vii71)
- 14.- European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma. (2014). Disponible: http://www.uroweb.org/gls/pdf/10%20Renal%20Cell%20Carcinoma_LR.pdf. Accedido: 27/08/2014.
- 15.- Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment. NICE Final appraisal determination May 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag305/resources/renal-cell-carcinoma-advanced-axitinib-final-appraisal-determination-document2>. Accedido: 31-08-2014
- 16.- Axitinib, 1mg and 5mg, film-coated tablets. Scottish Medicines Consortium. No. 855/13. October 2013. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/axitinib_Inlyta_Resubmission_FINAL_October_2013_Amended_01.11.13.pdf Accedido: 31-08-2014
- 17.- Heng DY et al. The evolving landscape of metastatic renal cell carcinoma. 2012 American Society of Clinical Oncology.
- 18.- Ladrón de Guevara M, Rodríguez Mateos ME, Asensi Díez R. 2010. Everolimus en Carcinoma de células renales avanzado. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#E. Accedido: 27/08/2014
- 19.- Souza DLB, Bernal MM. Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer renal en España: estimaciones y proyecciones para el período 1998-2022. *Actas Urológicas Españolas*. 2012;36(9):521-6.
- 20.- GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide: IARC CancerBase. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2012. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accedido: 27-08-2014
- 21.- Instituto Nacional de Estadística. Estadística del Padrón Continuo. Datos provisionales a 1 de enero de 2014. Revisados a 30/junio/2014. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm. Accedido: 27-08-2014

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

È Nombre y apellidos:

Ana Lozano Blázquez^a
Isabel Zapico García^b

È Institución en la que trabaja:

Hospital de Cabueñes^a
Hospital Universitario Central de Asturias^b

È Institución que le vincula al informe: idem

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autoras

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

FIRMA