

EVEROLIMUS

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 FARMACOLÓGICA.....	5
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	6
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	14
7. AREA ECONÓMICA	16
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	18
9. AREA DE CONCLUSIONES.	18
10. BIBLIOGRAFÍA.....	18

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: Everolimus

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

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 l'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: No existe 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: Everolimus

Nombre comercial: Afinitor®

Laboratorio: Novartis Europharm LTD

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

Código ATC: L01XE10

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Diagnóstico 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
AFINITOR® 5 mg comprimidos	30 comprimidos	663792		87,83 "
AFINITOR® 10 mg comprimidos	30 comprimidos	663793		114,43 "

3.2 Área descriptiva del problema de salud**3.2.a Descripción estructurada del problema de salud****Descripción del problema de salud SEOM¹**

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.</p> <p>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 / Estadiaje	<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 extendido 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 citoreductora 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 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y, más recientemente, de los inhibidores de la m-Tor, 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: Temsirolimus 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
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, eritrodiseptesia palmoplantar, hipotiroidismo	Anemia, fatiga, diarrea, infecciones, estomatitis, hiperglucemia, trombocitopenia, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia,	Reacciones dermatológicas (eritrodiseptesia palmoplantar), náuseas, diarrea, fatiga e hipertensión	Accidente isquémico transitorio accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, insuficiencia cardiaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación

		diabetes mellitus y pneumonitis.		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.

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad se sabe que está desregulada en diferentes cánceres humanos³.

Everolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTOR 1 (mTORC1). La inhibición de la vía de señales mTORC1 interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Se cree que S6K1 fosforila el dominio de activación 1 del receptor estrogénico, que es responsable de la activación del receptor independiente del ligando.

Everolimus reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos del tumor. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células del tumor, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glucólisis en tumores sólidos in vitro e in vivo.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

Se exponen exclusivamente las indicaciones autorizadas relacionadas con la solicitada (tratamiento del CCRa).

EMA (03/08/2009) y AEMPS (17/09/2009):

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).

FDA (30/03/2009):

Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado tras tratamiento con sunitinib o sorafenib.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es de 10 mg de everolimus una vez al día. Deberá continuarse el tratamiento mientras se observe beneficio clínico o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

En caso de efectos adversos graves o no tolerables se puede reducir la dosis de everolimus o interrumpir temporalmente el tratamiento y reiniciarlo posteriormente a la dosis de 5 mg diarios.

4.4 Utilización en poblaciones especiales³.

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de everolimus en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años: No es necesario ajustar la dosis

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis

Insuficiencia hepática: Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) . dosis recomendada: 7,5 mg diarios.

Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) . dosis recomendada: 5 mg diarios.

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) . sólo está recomendado si el beneficio esperado supera el riesgo. En este caso, no debe superarse una dosis de 2,5 mg diarios.

Se deben realizar ajustes de dosis si el estado hepático del paciente (Child-Pugh) cambia durante el tratamiento

4.5 Farmacocinética.

En pacientes con tumores sólidos avanzados se alcanzan las concentraciones máximas de everolimus (Cmax) en una mediana de tiempo de 1 hora después de la administración diaria de 5 y 10 mg de everolimus en condiciones de ayuno o con una comida ligera libre de grasas. La Cmax es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg.

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 74% tanto en individuos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Everolimus es un sustrato de CYP3A4. Además es sustrato e inhibidor moderado de PgP (funciones de absorción).

La vida media de eliminación de everolimus es de aproximadamente 30 horas.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

La EMA concedió la autorización de registro para Afinitor con base en los resultados del estudio pivotal RECORD-1/NCT00410124. Se dispone del informe EPAR de la EMA (02/09/2009).

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Study to Compare the Safety and Efficacy of RAD001 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed on VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor^{4 y 5}.

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	Calidad de vida	Cuestionarios validados: FKSI-DRS EORTC QLQ-30	Variable Intermedia

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Referencia: RECORD-1/NCT00410124 Ensayo pivotal.

Diseño : Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, multicéntrico, internacional.

Nº de pacientes: 416 pacientes randomizados (277 en grupo tratamiento y 139 en grupo placebo). Los pacientes en el grupo activo recibieron everolimus 10 mg al día. Los pacientes de ambos grupos podían recibir el mejor tratamiento de soporte.

Criterios de inclusión: CCRa (células claras) Progresión de la enfermedad en los últimos 6 meses después o durante el tratamiento con sunitinib, sorafenib o ambos. Tratamiento previo con citoquinas (IL2 o IF alfa) o bevacizumab Enfermedad medible por RECIST y Kamofsky > 70%.

Criterios de exclusión: Inmunoterapia, quimioterapia o radioterapia en las 4 setmanas previas Pacientes a tratamiento

crónico con corticoesteroides o inmunosupresores. Pacientes tratados previamente con inhibidores de la mTOR, pacientes con intolerancia a everolimus o otras rapamicinas (sirolimus, temsirolimus, etc) o a sus excipientes. Eventos clínicamente incontrolables (diabetes, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, e infarto de miocardio en los últimos 6 meses). Pacientes con metástasis en SNC no tratadas o neurológicamente inestables a pesar de tratamiento para las metástasis.

Variable principal: Supervivencia libre de progresión (SLP).

Variabes secundarias:

- Supervivencia global
- Tasa de respuesta objetiva
- Comparación de los síntomas renales específicos y calidad de vida, medido por cuestionarios FKSI-DRS y EORTC QLQ-C30

Pérdidas: 5 pacientes (3 en grupo activo y 2 en grupo control)

Tipo de análisis : por intención de tratar (ITT). En caso de progresión se permitía el cruce de pacientes entre ambos brazos del estudio.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Everolimus N= 277	Placebo N= 139	RAR	HR (IC 95%)	P
Variable principal: SLP (revisión central independiente ciega) (IC 95%)	4,9 meses (4-5,5)	1,9 meses (1,8-1,9)	3 meses	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001
SLP (revisión local por el investigador) (IC 95%)	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
SLP después del cruce (IC 95%)	5,1 meses (3,7-7,6) (n= 106)	--	--	--	
Variabes secundarias: Respuesta objetiva (RC + RP) Respuesta completa (RC) Respuesta parcial (RP) Enfermedad estable (EE)	1,8% 0% 5 (1,8%) 185 (66,8%)	0% 0% 0% 45 (32,4%)			
SG	14,8 meses	14,4 meses	0,4 meses	0,87 (0,65-1,15)	p=0,162
SG (sin cruce)	14,8 meses	10 meses	4,8 meses	--	--
Calidad de vida Tiempo hasta deterioro del KPS en un 10% Tiempo hasta deterioro definitivo de IPCW y DRS	5,7 meses 4,76 meses	3,84 meses 3,84 meses	1,86 meses 0,92 meses	0,66 (0,49-0,90) 0,75 (0,43-1,06)	p=0,004 p=0,053
Análisis por subgrupos SLP					
Sunitinib previo (N=184)	3,9 meses (n=124)	1,8 meses (n=60)	2,1 meses	0,34 (0,23-0,51)	
Sorafenib previo (N= 124)	5,9 meses (n=81)	2,8 meses (n=43)	3,1 meses	0,25 (0,16-0,42)	
Sorafenib y sunitinib previos (N= 108)	4 meses (n=72)	1,8 meses (n=36)	2,2 meses	0,32 (0,19-0,54)	

Referencia: Motzer et al. (RECORD-1)

Datos finales. Análisis según tratamiento previo							
Fármaco	Comparador	Tratamiento 1ª línea	Tasa de respuesta global (%)	SLP (meses) [95 % IC]	HR	SG (meses)	HR
Everolimus (n=277)	Placebo (n=139)	Inhibidor VEGFR (Sunitinib o sorafenib)	TRO: 1,8% vs 0% (todo RP)	4,9 (4.0-5.5) vs 1,9 (1.8-1.9)	HR 0,33 (0.25-0.43) p<0,001	14,8 vs 14,4	HR 0,87 (0.65-1.15) p=0.162
			EE: 66,8% vs 32,4%			Sin crossover 14,8 vs 10	
Everolimus (n=124)	Placebo (n=60)	Sunitinib previo	--	3,9 vs 1,8	HR 0,34 (0.23-0.51)	--	--
Everolimus (n=81)	Placebo (n=43)	Sorafenib previo	--	5,9 vs 2,8	HR 0,25 (0.16-0.42)	--	--
Everolimus (n=72)	Placebo (n=36)	Sunitinib y sorafenib previos	--	4,0 vs 1,8	HR 0,32 (0.19-0.54)	--	--

Referencia: Motzer et al. (RECORD-1)						
Datos finales. Análisis según grupo pronóstico						
Fármaco	Tratamientos previos	Criterios inclusión	Criterios exclusión	Riesgo pronóstico MSKCC basal		Calidad de vida
Everolimus	Inhibidor VEGFR	ECOG 0-1 CCR con componente de células claras. Progresión en los 6 meses tras finalizar tratamiento con ITK (sunitinib y/o sorafenib) Podían haber recibido citoquinas y/o anti-VEGF (beva) previos. Al menos una lesión medible por RECIST	Tratamiento previo con inhibidores de mTOR Metástasis en SNC no tratadas o neurológicamente inestables a pesar de tratamiento de metástasis en SNC.	Everolimus	Placebo	FKSI-DRS EORTC QLQ-30 Sin diferencias
				Favorable 29% Intermedio 56% Pobre 14%	Favorable 28% Intermedio 57% Pobre 15%	

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

A continuación se expone la representación gráfica de los resultados de los análisis de supervivencia en forma de curvas de Kaplan Meier.

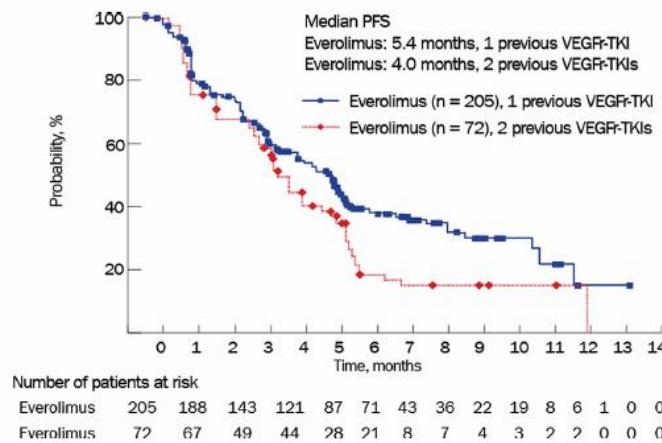


Fig. 1. RECORD-1: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (PFS) in patients treated with everolimus after progressing on treatment with one or two previous vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitors (VEGFR-TKIs) [28] Reprinted from, Eur J Cancer, 48, Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, et al., Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study, 333-9 (2012), with permission from Elsevier.

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

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

La metodología empleada en el estudio pivotal RECORD es adecuada, por tanto, sus resultados deben ser tenidos en consideración.

La variable empleada (SLP), si bien no se trata de una variable final, sí aporta una medida objetiva sobre la eficacia de un tratamiento oncológico.

La 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.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El tratamiento con everolimus muestra un incremento significativo en la SLP y SG 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.

Se dispone de un estudio retrospectivo realizado por Sablin et al⁶, cuya variable principal es SLP tras tratamiento secuencial sorafenib-sunitinib o sunitinib-sorafenib, los resultados obtenidos tras la revisión de 90 casos no difieren mucho de los resultados obtenidos en el ensayo RECORD-1. La secuencia sorafenib-sunitinib con 28 semanas y 135 semanas de medianas de SLP y SG respectivamente, parece la opción preferida. Aun así, se trata de un estudio retrospectivo, no equiparable metodológicamente ni comparable al estudio RECORD-1.

C. Relevancia clínica de los resultados**C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.**

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 (Hazard ratio 0,87; intervalo de confianza: 0,65-1,17; p=0,177). 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.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No aplicable

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones**5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas****Larkin et al. Metaanálisis⁷**

En los últimos años se han aprobado por la EMA y la FDA 7 terapias dirigidas para el CCRa (sorafenib, sunitinib, bevacizumab+IFN- γ , 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.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 21/08/14 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline sobre estudios comparativos de everolimus respecto a otras alternativas como segunda línea en el tratamiento del carcinoma de células renales. A continuación se exponen los resultados de las dos publicaciones que se consideran de mayor relevancia.

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

Park et al⁸. 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.⁹ 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.

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)¹⁰:

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 • Temsirolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Cytokines • Sorafenib
	Poor	None	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Sorafenib 	<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)¹¹:

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- α 9 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)

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)

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)¹²:**

No existe ninguna recomendación sobre tratamiento en segunda línea en pacientes que no hayan respondido a sunitinib y que por tanto everolimus podría ofrecer una oportunidad de tratamiento en segunda línea tras progresión al mismo.

El ensayo RECORD-1 es de una calidad metodológica adecuada y sus resultados pueden considerarse robustos. La población incluida en el ensayo tiene un buen performance status y podría ser similar a los pacientes a tratar en el reino unido con CRA en la práctica clínica.

El comité está de acuerdo en que se obtiene un incremento en resultados de supervivencia libre de progresión favorable a everolimus, pero que la estimación de la supervivencia global en el

análisis por intención de tratar puede estar sesgada por el cross-over del 81% de los pacientes hacia el grupo everolimus. Determina que el factor clave en la determinación del coste efectividad es la supervivencia global y esta se ha realizado mediante métodos estimativos y no por una medida objetiva en el ensayo. (Hace alusión a cuál sería el mejor método para hacer la estimación).

Tras la consideración de lo expuesto anteriormente, el comité evaluador concluye finalmente que *everolimus no es un tratamiento coste-efectivo como tratamiento de segunda línea del CCRa*.

Scottish Medicines Consortium (SMC)¹³:

Everolimus no está recomendado en el ámbito del NHS Scotland en pacientes con carcinoma de células renales avanzado que ha progresado durante o después del tratamiento con fármacos dirigidos al VEGF.

La justificación del fabricante del coste de tratamiento en relación con los beneficios en salud, no fue suficiente para aceptarlo por parte del SMC. El fabricante indicó su intención de volver a presentar la solicitud.

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía¹⁵

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

Las reacciones más frecuentemente observadas en el grupo de tratamiento con everolimus fueron: infecciones, alteraciones hematológicas, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, astenia, disgeusia, estomatitis, cefalea, insomnio, conjuntivitis, edema palpebral, hipertensión, neumonitis, disnea, alteraciones dermatológicas, aumento de AST y ALT, edema periférico, pérdida de peso, alteración de función renal.

Las reacciones adversas de mayor gravedad (grado 3 y 4) identificadas en el ensayo RECORD-1 fueron: reactivación hepatitis B, insuficiencia renal y proteinuria. Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes fueron: anemia, fatiga, diarrea, infecciones, estomatitis, hiperglicemia, trombocitopenia, linfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y neumonitis.

Según resultados del estudio RECORD-1, la mediana de duración del tratamiento ciego en el estudio fue de 141 días (intervalo 19-451) para pacientes que recibieron tratamiento con everolimus a dosis de 10mg/día y de 60 días (intervalo 21-295) para los que recibieron placebo. Las tasas de reacciones adversas que conllevaron una interrupción permanente del tratamiento fueron 7% y 0% para los grupos de tratamiento con everolimus y con placebo, respectivamente. La mayoría de reacciones adversas tuvieron una gravedad de grado 1 ó 2.

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes (incidencia ~2%) fueron disminución de linfocitos, aumento de glucosa, disminución de hemoglobina, disminución de fosfato, aumento de colesterol, infecciones, estomatitis, fatiga y neumonitis.

Durante el período de doble ciego, 4 pacientes murieron por causas diferentes a la progresión de la enfermedad. Tres fueron causadas por infección: *Candida pneumonia*/sepsis con síndrome de distrés respiratorio agudo, sepsis bacteriana, aspergilosis broncopulmonar. La cuarta se debió a fallo respiratorio agudo (enfermedad pulmonar intersticial).

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Cuadro resumen con las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas en ensayo RECORD-1:

Efectos adversos	Everolimus + MSC=274			Placebo + MSC=137		
	Incidencia global	Grado 3	Grado 4	Incidencia global	Grado 3	Grado 4
Efectos adversos, %						
Estomatitis	44	4	<1	8	0	0
Infecciones	37	7	3	18	1	0
Astenia	33	3	<1	23	4	0
Fatiga	31	5	0	27	3	<1
Diarrea	30	1	0	7	0	0
Catarro	30	<1	0	16	0	0
Rash	29	1	0	7	0	0
Nauseas	26	1	0	19	0	0
Anorexia	25	1	0	14	<1	0
Edema periférico	25	<1	0	8	<1	0
Disnea	24	6	1	15	3	0
Vómitos	20	2	0	12	0	0
Pirexia	20	<1	0	9	0	0
Inflamación de mucosas	19		0	1	0	0
Jaqueca	19	<1	<1	9	<1	0
Epistaxis	18	0	0	0	0	0
Prurito	14	<1	0	7	0	0
neumonitis	14	4	0	0	0	0
Piel seca	13	<1	0	5	0	0
Disgeusia	10	0	0	2	0	0
Dolor en extremidades	10	1	0	7	0	0
Valores de laboratorio %						
Hematológicos						
Descenso de hemoglobina	92	12	1	79	5	<1
Descenso de linfocitos	51	16	2	28	5	0
Descenso de plaquetas	23	1	0	2	0	<1
Descenso de neutrófilos	14	0	<1	4	0	0
Bioquímicos						
Incremento de colesterol	77	4	0	35	0	0
Incremento de triglicéridos	73	<1	0	34	0	0
Aumento de glucosa	57	15	<1	25	1	0
Aumento de creatinina	50	1	0	34	0	0
Descenso de fosfatos	37	6	0	8	0	0
Incremento de ASAT	25	<1	<1	7	0	0
Incremento de ALAT	21	1	0	4	0	0
Aumento de bilirrubina	3	<1	<1	2	0	0

MCS Mejores Cuidados de Soporte

Estomatitis (aftas orales), ulceraciones de lengua y boca

Infecciones: se incluyen, neumonía, aspergillosis, candidiasis, y sepsis.

Neumonitis: se incluyen enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, hemorragia pulmonar alveolar, alveolitis y toxicidad pulmonar

Alteraciones hematológicas: se incluyen: anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, pancitopenia y trombopenia

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad**European Association of Urology (EAU)**

	Mucositis	Citopenia	Rash	Fatiga	Cambios metabólicos (hiperlipemia)	Neumonitis
Everolimus	++	+	+	+	++	+

+ Toxicidad de bajo grado

++ Toxicidad de grado moderado

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Hay que monitorizar especialmente el tratamiento con everolimus, tanto antes del inicio, como a lo largo del mismo, en los pacientes que presentan:

- Pneumonitis no infecciosa
- Infecciones
- Úlceras bucales
- Insuficiencia renal
- Hiperglucemia
- Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia
- Insuficiencia hepática
- Complicaciones en la cicatrización de heridas

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 *			
	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	7.292,88 "	Referencia	2.042,68 "

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

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

SMC evaluó el análisis coste-utilidad remitido por el laboratorio, similar al presentado previamente para evaluación por NICE, incorporando los resultados relacionados con la toxicidad para el

análisis de la calidad de vida. Se obtuvo una ratio de coste por AVAC de £61.330 (77.047 "), tomando el incremento de costes de £18.661 (23.443 ") para obtener 0,304 AVAC adicional.

Cabe comentar que, si bien los modelos están contruidos a partir de datos reales, el cruce del 76% de pacientes asignados inicialmente al grupo placebo hacia el grupo de everolimus pudo haber confundido los resultados relacionados con la supervivencia. Para tratar de ajustar este efecto mediante la aplicación del método de *Inverse Probability of Censoring Weight* en un análisis *post hoc*. Se obtuvo un valor medio de supervivencia global de 10,1 meses para el grupo con everolimus respecto de 5,1 meses en el grupo control.

Además, el modelo incluyó los costes de los tratamientos empleados tras la progresión al tratamiento de ensayo, lo que no necesariamente reproduce la práctica habitual en Escocia.

Se detectó el incremento en supervivencia como la variable sujeta a mayor incertidumbre. Un análisis de sensibilidad sobre los resultados obtenidos en esta variable arrojó valores de ICER que en ningún caso fueron inferiores a £50.000 (IC 95%: £92,074-£51,375). La variación en la intensidad de dosis empleada elevó el cálculo de ICER hasta £66,321.

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 (everolimus).

Coste anual autonómico:

El coste adicional, suponiendo una duración del tratamiento de 6 meses, sería de 480.606"

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**

Varios organismos internacionales (ESMO, NCCN, EAU) recomiendan everolimus como una posible opción 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 everolimus frente a otros tratamientos en segunda línea como axitinib (ambos con nivel de recomendación categoría 1).

Everolimus ha demostrado eficacia en cuanto a un incremento en la mediana de supervivencia libre de progresión (aprox. de 3 meses) frente a placebo. 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; $p=0,177$). Estos resultados se consideran controvertidos, debido al elevado porcentaje de pacientes del grupo control que recibieron everolimus tras la progresión de su enfermedad.

En cuanto a la seguridad, hay que tener en cuenta que en el estudio RECORD-1, dos de las muertes fueron asociadas directamente con el tratamiento con everolimus por lo que se hace necesario un estrecho seguimiento de los pacientes debiendo reducir o interrumpir el tratamiento en aquellos casos que lo requieran. Además, se requiere especial monitorización de la aparición de infecciones por patógenos oportunistas en relación con la actividad inmunosupresora de everolimus.

El perfil de efectos adversos no difiere de otros acontecidos con otros fármacos similares como sunitinib y sorafenib, destacando la neumonitis, susceptibilidad a las infecciones y la estomatitis.

La seguridad en pacientes con comorbilidades (diabetes, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca e infarto de miocardio) es desconocida porque ya que estas poblaciones de pacientes fueron excluidas del ensayo pivotal RECORD-1.

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.

B) Aspectos económicos

El coste de adquisición es favorable para everolimus, frente a los comparadores de referencia establecidos: axitinib y sorafenib.

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

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Informe Base	Versión:	4.0
		Fecha:	25-09-2014
		Página:	19

- 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/001038/WC500022814.pdf. Accedido 18-08-2014
- 4.- Motzer et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-56
- 5.- Motzer RJ, et al. *Cancer*. 2010;116: 4256-4265.
- 6.- Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Balleyguier C. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *Journal of Urology* 2009; 182(1): 29-34.
- 7.- 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.
- 8.- 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.
- 9.- 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
- 10.- 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)
- 11.- 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.
- 12.- Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. NICE technology appraisals [TA219] April 2011. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA219>. Accedido: 20-08-2014
- 13.- Everolimus 5 and 10 mg tablets. Scottish Medicines Consortium. No. 525/10. March 2010. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/EverolimusAfinitor_Amended_Mar2010.pdf. Accedido: 20-08-2014
- 14.- Heng DYC et al. The evolving landscape of metastatic renal cell carcinoma. 2012 American Society of Clinical Oncology.
- 15.- 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
- 16.- 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.
- 17.- 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

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Informe Base	Versión: 4.0 Fecha: 25-09-2014 Página: 20
--------------	--	---

18.- 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^aIsabel Zapico García^b**È Institución en la que trabaja:**Hospital de Cabueñes^aHospital 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

