

AXITINIB

para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales

INFORME CFT- HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

| | |
|----------------------------|--|
| <i>Nombre Genérico:</i> | Axitinib |
| <i>Nombre Comercial:</i> | Inlyta [®] |
| <i>Presentaciones:</i> | E/56 comp 5mg y 1 mg |
| <i>Laboratorio:</i> | Pfizer |
| <i>Precio adquisición:</i> | Precio final: 2741,7€ (5mg) y 548,3 € (1mg) |
| <i>Grupo Terapéutico:</i> | L01XE17: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteinquinasa |

2.- Solicitud:

Dra. Méndez. FEA Oncología Médica. Abril 2015

3.- Justificación y Resumen del informe:

3.1.-Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:

Epidemiología

El carcinoma de células renales (CCR) corresponde al 2-3% de las neoplasias en adultos, siendo el séptimo cáncer más común en hombres y el noveno en mujeres. Actualmente, se diagnostican aproximadamente 210.000 nuevos casos cada año en el mundo, de ellos más de 65.000 en Europa, con una mortalidad de 26.000 personas al año.

En España el CCR representa la décima causa de muerte por cáncer, con una incidencia alrededor de 4.000 nuevos casos al año que ha ido aumentando por la mejora de técnicas diagnósticas. En cuanto a los datos de mortalidad, supone la novena causa de muerte por cáncer en el varón y la decimotercera en la mujer, con una relación de 2:1, siendo la mediana de edad en el momento del diagnóstico de 60-70 años.

La historia natural del CCR es muy variable. Los tumores de células claras son el tipo histológico más común (75-85% de todos los CCR). En el momento del diagnóstico el 40-50% de pacientes se presentan asintomáticos, mientras que aproximadamente el 20-30% de los pacientes manifiestan en el momento del diagnóstico enfermedad metastásica. Por otra parte, cerca de un 25-40% de los pacientes que se diagnosticaron con enfermedad localizada van a desarrollar metástasis durante el seguimiento. En los pacientes con enfermedad metastásica la supervivencia a 5 años es inferior al 10%.

Historia del Tratamiento del CCRm

El tratamiento de la enfermedad avanzada se basa en la resección quirúrgica del tumor primario y de algunas metástasis para la citorreducción, la mediana de la supervivencia aumenta un 60% tras la nefrectomía. Hasta la aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), la única opción de tratamiento farmacológico era la inmunoterapia sistémica basada en citoquinas (interleukina-2 e interferon alfa).

La angiogénesis es clave para el desarrollo y la progresión del CCR, dado el alto grado de vascularización de estos tumores. Cerca del 70% de los pacientes presentan una inactivación del gen supresor de Von Hippel-Lindau (VHL), lo que produce una sobreexpresión de los genes inducibles por la hipoxia, especialmente el gen del factor alfa inducible por hipoxia (hipoxia inducible factor α -HIF α) y el gen del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Actualmente, el estándar de tratamiento del CCRm ha pasado de los fármacos inmunomoduladores, como interferon α -2^a (IFN α) e Interleukina-2, a los inhibidores de tirosina quinasa (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib), anticuerpos monoclonales (Bevacizumab) e inhibidores de mTOR (Temsitrolimus, Everolimus).

El tratamiento del cáncer renal ha cambiado radicalmente desde la aprobación de las terapias dirigidas, con un aumento importante en la mediana de supervivencia global de estos pacientes.

3.2.-Resumen del informe

Axitinib es un nuevo inhibidor de la tirosin quinasa (ITK) indicado como tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) tras fracaso a tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

En la práctica habitual, hay pocos pacientes que sean tratados con citoquinas. En este pequeño grupo axitinib sería ineficiente frente a sunitinib o pazopanib.

Como tratamiento de segunda línea tras un ITK (sunitinib o pazopanib), se plantea si la secuencia debe ser cambiar a un segundo ITK o a un inhibidor de mTor (everolimus). Frente a everolimus, si cambiar a un inhibidor del mTor fuese la secuencia de elección, sería ineficiente, y podría emplearse alternativamente a éste si el perfil de seguridad así lo indicase. Como segundo ITK, frente a sorafenib, axitinib presenta un mejor perfil de eficacia y seguridad, aumentando la SLP en 1,4 meses, aunque no la supervivencia global. El coste por año de vida sin progresión frente a sorafenib estaría en torno a 15.000 euros, empleando como dosis 5mg/12h. Esta posología parece que consigue los mismo resultados de eficacia que intentar un ascenso de dosis si es tolerada, con mejores resultados de seguridad y en definitiva más eficiente y segura.

Las recomendaciones actuales señalan que el segundo tratamiento debería ser un ITK, especialmente si ha habido respuesta a un primer ITK, ya que la vía de la angiogénesis está presente siempre en historia y evolución del cáncer renal.

La CFT acuerda aprobar axitinib 5mg/12h como tratamiento de segunda línea del cáncer renal avanzado tras sunitinib o pazopanib.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMPS y EMA. Axitinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

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

Mecanismo de acción

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

Posología

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.

Farmacocinética.

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

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.

Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4/5 y se elimina mayoritariamente por heces (30-60%) –inalterado en un 12%- y por orina (23%).

5.- Evaluación de la eficacia:

Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Rini BI et al. Lancet 2011; 378: 1931–39

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

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

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** axitinib 5 mg/12h vs. sorafenib 400 mg/12h.

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

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

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

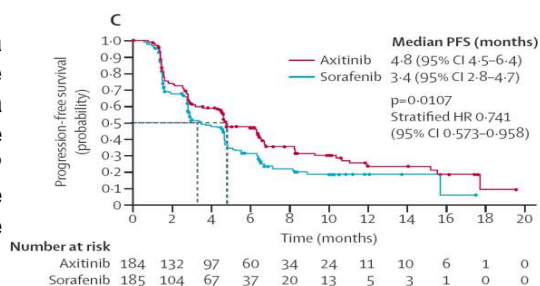
- **Pérdidas:** 2 en el grupo de axitinib y 7 en el grupo de sorafenib.

-**Tipo de análisis:** Intención de tratar

| RESULTADOS | | | | |
|---|--------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| Variables evaluadas en el estudio (indicar) | Resultado grupo Axitinib | Resultado grupo Sorafenib | Diferencia Absoluta | p |
| Variable principal de eficacia | 6,8 | 4,7 | 2,1 | 0,0001 |
| Supervivencia Libre de Progresión (SLP) meses | | | | |
| Subgrupo tto previo citoquinas | 12,0 | 6,6 | 5,4 | 0,0001 HR; IC95%: 0,52; (0,38-0,72) |
| Subgrupo tto previo Sunitinib | 4,8 | 3,4 | 1,4 | < 0,0063 HR: 0,74 (0,58 – 0,94) |
| Otras variables de eficacia | 20,1 | 19,2 | 0,9 | 0,3744 |
| Supervivencia Global (SG) meses | | | | |
| Tasa de Respuestas radiológicas Objetivas (ORR) | 19% | 9% | 10 | 0,0001 |
| Duración de la Respuesta | 11,0 | 10,6 | 0,4 | |
| Variable principal de seguridad | | | | |
| Calidad de vida FSKI-15 | 3,1 (2,8-4,6) | 2,8 (2,7-3,0) | 0,3 | 0,014 |
| Calidad de vida FSKI-DRS | 3,7 (2,8-4,6) | 2,9 (2,8-3,5) | 0,8 | 0,0203 |

Los pacientes habían sido tratados previamente con sunitinib (54%), citoquinas (35%), bevacizumab (8%) o temsirolimus (3%).

Los subgrupos de pacientes que mejor reflejan la realidad en la práctica clínica son aquellos en los que los paciente habían sido tratados en primera línea con sunitinib, ya que las citoquinas prácticamente están en desuso a día de hoy. La diferencia en SLP entre estos subgrupos es de 1,4 meses. No se observaron diferencias en la SG en ningún grupo de pacientes.



Esta diferencia de 1,4 meses se traduce en un HR=0,74 con un intervalo de confianza cercano a 1 (95% IC 0,57-0,95), no reflejándose este aumento en la SG donde no hay diferencias estadísticamente significativas.

Evaluación de la validez y utilidad práctica de los resultados

Validez interna

Se trata de un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado y abierto. La falta de ciego puede constituir un sesgo en cuanto a la toxicidad, aunque los objetivos de eficacia fueron evaluados por un radiólogo independiente. Este diseño se justificó con los incrementos de dosis en el brazo de axitinib, si bien esto podría haberse solventado.

El comparador parece correcto, concordante con la secuencia de tratamiento propuesta por Lacovelli, J.

La variable principal es la SLP. La justificación se basa en que se trata de una enfermedad con una mediana de supervivencia aproximada de cuatro años y estar evaluando una 2ª línea de tratamiento, con posibilidad de líneas posteriores.

El análisis de la variable de eficacia primaria fue realizado por intención de tratar.

Algunos subgrupos, aunque no muy importantes, tenían un número reducido de pacientes.

Relevancia clínica

Han demostrado una estimación de aumento de SLP que no ha quedado reflejado en el dato de diferencias de medianas de SG.

Fuentes independientes NICE

El NICE recomienda Axitinib como segundop ITK. La recomendación se basa en un coste eficacia incremental favorable debido a un descuento previsto por el laboratorio que es confidencial. El coste del envase de axitinib 5mg en Reino Unido es de 3517 libras=4879 euros, por 2850 euros en España (un 41% menos en nuestro país).

Posicionamiento del fármaco

Axitinib es ya el cuarto ITK aprobado en cáncer renal y sería importante establecer qué fármacos podrían usarse de forma más eficiente. Lacovelli, J sugieren que la secuencia "ITK-ITK-inhb mTOR" es más eficaz que la secuencia "ITK-inhb mTOR-ITK". De acuerdo con esta secuencia los pacientes tratados en primera línea con sunitinib podrían tratarse con sorafenib o axitinib en segunda línea. Esta secuencia daría un aumento en SLP y SG, estadísticamente significativo y clínicamente relevante en SG.

En otra revisión sistemática recientemente publicada Sun y col. concluyen que la secuencia óptima parece ser sunitinib seguido de axitinib y posteriormente everolimus, basándose para la segunda línea en el estudio AXIS en el se compara axitinib frente a sorafenib.

Realmente estas recomendaciones proceden de analizar los resultados de los ensayos de forma retrospectiva. Lo ideal sería poder contar con un análisis prospectivo, pero se carece del mismo.

Los mejores resultados de axitinib se obtienen en el subgrupo de pacientes donde el tratamiento previo fue citoquinas.

Desde que aparecieron los ITKs, estos pacientes son minoritarios, y en cualquier caso, un análisis de eficiencia mediante una comparación indirecta de resultados dejaría como más ineficiente a axitinib, según el informe realizado de este fármaco por la Comunidad de Valencia (ver tabla adjunta).

| | Axitinib 5mg | Sorafenib 200mg | Pazopanib 400mg |
|--|---|--------------------|----------------------|
| PVF unidad | 48,96 € (comp 1 mg: 9,79 €) | 30,39 € | 43,66 € |
| Posología | 5mg/12h (+37% a 10mg/12h)* | 400mg/12h | 800 mg/día |
| SLP (meses) | 12,0 (10,1-13,9)** | 6,6 (6,4-8,3)** | 7,4 (5,6-12,9)*** |
| Costes asociados | Similares | Similares | Similares |
| Coste día tratamiento | 5mg/12h = 97,92 € 7 mg/12h = 137,08 € 10mg/12h = 195,84 € | 121,56 € | 87,32 € |
| Coste tratamiento**** | 48.082,24 € (35.740,02 €)***** | 24.403,07 € | 19.654 € |
| C axitinib-C sorafenib/SLP axitinib-SLP sorafenib = 4.385,03 €/mes de SLP (52.620,38 € año SLP) | | | |
| C axitinib-C pazopanib/SLP axitinib-SLP pazopanib = 6.180,07 €/mes de SLP (74.160,78 € año SLP) | | | |

*Coste según posología Ficha técnica y AXIS= 15 días el 100% de los pacientes llevan dosis de 5mg/12h, 15 días siguientes al menos el 37% llevan 7 mg/12h. Desde el segundo mes hasta progresión el 37% de los pacientes llevan 10mg/12h.

**AXIS

*** VEG105192

****Se supone que se mantiene el tratamiento hasta progresión.

***** Coste si se mantiene la posología inicial de 5mg/12h hasta progresión.

Respecto al subgrupo de pacientes que inicia tratamiento con un ITK, la segunda línea podría ser axitinib,

sorafenib o everolimus. Estos serían sus resultados en segunda línea:

| | Mediana SLP (meses) | Estudio | Comparador |
|----------------------------|---------------------|-------------------|----------------------------------|
| Axitinib (tras Sunitinib) | 4,8 (4,5 – 6,5) | AXIS | Sorafenib HR: 0,74(0,58-0,94) |
| Sorafenib (tras Sunitinib) | 3,4 (2,8 – 4,7) | AXIS | Axitinib |
| Everolimus | 4,6 (4,0-5,5) | Calvo et al. 2012 | Placebo HR: 0,22 (0,09-0,55) |

Tabla extraída del informe de la Comunidad de Valencia

El análisis de los mismos muestra un aumento de SLP de 1,4 meses frente a sorafenib en una comparación directa, sin diferencias en SG.

Frente a everolimus, los resultados numéricamente son similares, y en una comparación indirecta, Dranistarís no encuentra diferencias.

Por tanto, para el posicionamiento se tendría que considerar si la secuencia óptima es ITK-ITK-Inh mTor o ITK- Inh m Tor-ITK. En el caso de ser ITK-ITK, analizar junto a seguridad y coste, el fármaco más eficaz, seguro y eficiente. En los siguientes apartados se completa el análisis.

6.- Evaluación de la seguridad

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

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Axitinib presentó más hipertensión, hipotirodismo 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.

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

Resumen de seguridad (Tabla extraída del Informe de la Comunidad de Valencia)

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

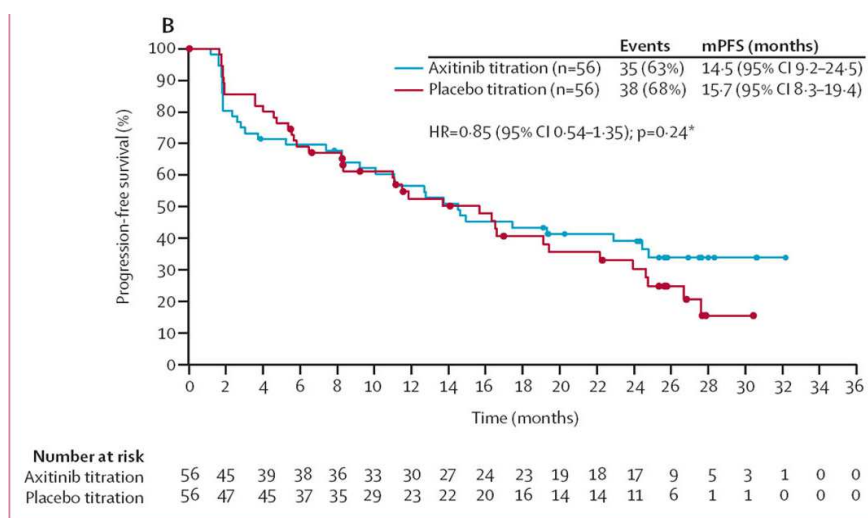
*EA serios : progresión de la enfermedad, deshidratación, diarrea, pirexia, neumonía, disnea, embolismo pulmonar, vómitos, neumotórax, infección, fatiga, derrame pleural, dolor, deterioro físico generalizado, infarto de miocardio, hemorragia gastrointestinal, hipotensión, anemia, infección del tracto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

7.- Evaluación del coste

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

| | AXITINIB Comprimidos 5mg | SORAFENIB Comprimidos 200mg | EVEROLIMUS Comp 10mg) |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Precio unitario HURS (PVL+IVA) | 48,96 € | 30,38 € | 72,27 € |
| Posología | 5 mg/12h (37% 10mg/12h) | 400mg/12h | 10mg/24h |
| SLP (meses) | 4,8 (4,5-6,4) | 3,4 (2,8-4,7) | 4,6 (4,0-5,5) |
| Coste/día tto | 5mg/12h= 97,92 € | 121,52 € | 72,27 € |
| | 7mg/12h=137,09 € | | |
| | 10mg/12h=195,84 € | | |
| Coste/tto (hasta progresión) | 18.077,40 € | 12.395,04 € | 9.973,26 € |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia | +8.104,18 € +5.682,36 € | REFERENCIA SI ITK->ITK-->mTor | REFERENCIA SI ITK->mTor->ITK |

Un ensayo en fase II (Rini et al, Lancet Oncol 2013) que comparó la titulación de dosis por encima de 5mg frente a no titularlo, encontró que había diferencias de respuesta a favor de la titulación, sin que hubiese diferencias en supervivencia libre de progresión. Además, se encontró más efectos adversos.



Por tanto se seleccionará la dosis de 5mg/12h como pauta a emplear. Con esta pauta, el coste sería el siguiente:

| | AXITINIB Comprimidos 5mg | SORAFENIB Comprimidos 200mg | EVEROLIMUS Comp 10mg) |
|--|---------------------------------------|--|---------------------------------|
| Precio unitario HURS (PVL+IVA) | 48,96 € | 30,38 € | 72,27 € |
| Posología | 5 mg/12h (37% 10mg/12h) | 400mg/12h | 10mg/24h |
| SLP (meses) | 4,8 (4,5-6,4) | 3,4 (2,8-4,7) | 4,6 (4,0-5,5) |
| Coste/día tto | 97,92 € | 121,52 € | 72,27 € |
| Coste/tto (hasta progresión) | 14.100,48 € | 12.395,04 € | 9.973,26 € |
| Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia | +1.705 € +5.682,36 € | REFERENCIA SI ITK->ITK-->mTor | REFERENCIA SI ITK->mTor->ITK |

7.2 Coste-eficacia incremental

| Tipo de resultado | VARIABLE evaluada | Eficacia de Axitinib | Eficacia de Sorafenib | Diferencia de eficacia | Coste incremental | CEI |
|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Principal | SLP | 4,8 meses | 3,4 meses | 1,4 meses | 1.705,00 € | 14.609,82 €/Año libre de progresión |

Frente a Everolimus, no hay diferencias de eficacia, por lo que el análisis sería de minimización de costes, y por tanto sería directamente la diferencia de costes.

7.3 Impacto

Según la solicitante, cada año podría haber unos 6 pacientes candidatos a tratamiento con axitinib como segunda línea.

8.- Conclusiones

▪ **Eficacia:**

Axitinib ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión como tratamiento de segunda línea en el cáncer avanzado de células renales. La diferencia es mayor si el tratamiento de primera línea fue citoquinas, que hoy representa a muy pocos pacientes, Tras un ITK, el resultado frente a sorafenib proporciona un aumento de SLP de 1,4 meses, sin diferencias en supervivencia global,

No hay estudios frente a everolimus, aunque la comparación indirecta no señala diferencias. La secuencia de tratamiento del cáncer renal avanzado más adecuada parece ser ITK->ITK->Inh mTor, aunque está basada en análisis de estudios de forma retrospectiva.

▪ **Seguridad**

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

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.

▪ **Coste**

El coste del tratamiento es superior a las alternativas. Frente a sorafenib supone un coste por año de libre de progresión de unos 15.000 euros, sin diferencia en supervivencia global, si bien la SLP era la variable principal en el estudio.

8.- Bibliografía.

- Busch J, Seidel C, Kempkensteffen C, Johannsen M, Wolff I, et al. Sequence therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of common targeted treatment options following failure of receptor tyrosine kinase inhibitors. *European urology* 2011; 60: 1163-1170
- 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. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):333-9
- Calvo E, Grunwald V, Bellmunt J. Controversies in renal cell carcinoma: treatment choice after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Eur J Cancer*. 2014; 50:1321-1329.
- Dranistaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013. 139; 1917-1926
- Ficha técnica Inlyta. Disponible en www.aemps.es (acceso Abril 2015)
- European Medicines Agency. InlytaR 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
- Ficha nº68. Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Axitinib en carcinoma de células renales. Generalitat Valenciana 2014.
- Informe del Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de axitinib como segunda línea en carcinoma de células renales metastático. http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/axitinib_ca_renal_GFTHA_11_12.pdf
- Motzer et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 552-62.
- Motzer R, Escudier B, Oudard S, Hutson T, Porta C. Phase III trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010, sep 15: 4256-4265
- Motzer RJ et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. RECORD-1. *Lancet* 2008 Aug 9; 372 (9637): 449-56
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Kidney cancer version 2.2014. NCCN.org.

- Rini B, de La Motte Rouge T, Harzstark AL, et al. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11 (2): 107-14
- Rini B, Escuder B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson T, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931-1939
- Rini B, Melichar B, Ueda T, Grünwald V, Fishman MN, Arranz JA et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013 November ; 14(12): 1233–1242