

sescam
Servicio de Salud de Castilla-La Mancha



**INFORME TÉCNICO SOBRE EL
TRATAMIENTO DEL CANCER RENAL
METASTÁSICO – *abril de 2013***

ÍNDICE

1) ABREVIATURAS	3
2) INTRODUCCIÓN	4
3) CRITERIOS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:	6
4) EVALUACIÓN DE LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS COMERCIALIZADAS EN NUESTRO PAÍS.....	7
4.1) EVALUACIÓN DE EFICACIA	11
4.2) EVALUACIÓN DE SEGURIDAD	23
5) COMPARACIONES PUBLICADAS DE LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS COMERCIALIZADAS EN NUESTRO PAÍS	28
5.1) COMPARACIONES INDIRECTAS DE EFICACIA.....	28
5.2) COMPARACIONES INDIRECTAS DE SEGURIDAD	29
5.3) COMPARACIONES DEL ÁREA ECONÓMICA	31
6) REVISIONES SISTEMÁTICAS	35
7) GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y RECOMENDACIONES DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS.....	35
8) CONCLUSIONES	39
9) POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.....	40
10) ANEXOS	41
11) AUTORES DEL INFORME	48
12) CONFLICTO DE INTERESES	48
13) BIBLIOGRAFÍA	49

1) ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CCRM	Carcinoma de células renales metastático
DH	Diagnóstico hospitalario
EC	Ensayo Clínico
ESMO	European Society for Medical Oncology
GENESIS	Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos
H	Uso hospitalario
IFN alfa	Interferón alfa
IL-2	Interleukina 2
MTS	Mejor terapia de soporte
MU	Millones de Unidades
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
SG	Supervivencia global
PD	Progresión de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
RC	Respuesta completa
RP	Respuesta parcial
SD	Estabilización de la enfermedad
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
TTP	Tiempo medio hasta la progresión

2) INTRODUCCIÓN

El Carcinoma de Células Renales (CCR) corresponde al 2% de todas las neoplasias en adultos. Se diagnostican cerca de 210.000 nuevos casos cada año alrededor del mundo, y más de 65.000 en Europa. A consecuencia del CCR en Europa mueren cerca de 26.000 personas al año. Aproximadamente el 90% de los tumores del riñón son CCR y el 85% de estos son tumores de células claras.

La incidencia se incrementa con la edad y es mayor entre hombres que en mujeres, con una ratio 1,6:1. Las incidencias publicadas más recientemente de esta enfermedad se sitúan entre 4,4 a 11,7 casos por 100.000 personas-año, teniendo en cuenta las variaciones dependiendo de sexo y raza. Los datos de incidencia indican un incremento interanual en todas las poblaciones analizadas.

El diagnóstico de la enfermedad es tardío, de forma que un 20-30% de los pacientes tienen enfermedad metastásica al diagnóstico y el 40% de los pacientes diagnosticados con enfermedad localizada posteriormente desarrollan metástasis.

Según las cifras oficiales de población (www.ine.es), a 1 de enero de 2011 la población total de Castilla-La Mancha era de 2.115.334 habitantes. Si calculamos con la incidencia publicada de esta enfermedad y nuestros datos poblacionales, estimamos que al año se podrían diagnosticar entre 93 y 247 nuevos casos. En Castilla-La Mancha se han recogido 237 fallecimientos en hombres entre 2002 y 2006, con tasa ajustada de mortalidad por 100.000 habitantes de 3,79. En mujeres, 112 fallecidas y tasa mortalidad de 1,34 entre 2002 y 2006. En resumen, fallecen unas 87 personas en Castilla-La Mancha al año por CCRm.

Clásicamente, la tasa de supervivencia a los 5 años del cáncer renal avanzado era muy pobre (<5%), habiéndose estimado medianas de supervivencia de sólo 12 meses. El tratamiento con inmunoterapia (IL-2, IFN alfa) ha sido hasta la aparición de los inhibidores del VEGF la única modalidad terapéutica que ha demostrado cierta ventaja sobre la supervivencia global. Los resultados de eficacia de pacientes tratados con IFN alfa varían de unos estudios a otros; la supervivencia libre de progresión oscila entre 3,1 y 5 meses y la supervivencia global entre 8,5 y 17 meses. Por otro lado, el tratamiento con IL-2 a dosis altas se asocia a una tasa de respuestas globales del 14% en el carcinoma renal metastático a costa de una toxicidad elevada sin demostrar un claro beneficio en supervivencia respecto al tratamiento con interferón.

La angiogénesis es el evento central para el desarrollo y progresión del Carcinoma de Células Renales, lo cual se ve reflejado en el alto grado de vascularización de estos tumores. Cerca del 70% de los pacientes presentan una inactivación del gen oncosupresor VHL (von Hippel – Lindau), lo cual produce una regulación alterada (aumento) en la expresión de los genes inducibles por la hipoxia, especialmente el gen del factor alfa inducible por hipoxia (hypoxia inducible factor- α – HIF α) y el gen del factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor-VEGF).

Las diferencias entre los inhibidores de tirosina quinasa también se pueden establecer desde su actividad sobre sus diferentes dianas moleculares.

Target	IC50 (nM)*		
	Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib
VEGFR-1	2	–	10
VEGFR-2	10	90	30
VEGFR-3	17	20	47
PDGFR-β	8	80	84
EGFR	880	58	–
c-KIT	10	68	74
FGF-1R	880	58	14
FLT-3	14	–	–
Raf-1	–	6	–
CSF-1R	100	–	–

*IC₅₀ representa la concentración del medicamento requerida para alcanzar un 50% de inhibición de un proceso biológico (e.i.: enzima, receptor celular)

Diferentes inhibidores de tirosina quinasa tienen perfiles diferentes sobre sus dianas. En la siguiente tabla se recogen los diferentes eventos adversos y su relación con la alteración en la vía de señalización:

Evento adverso	Vía de señalización	Fisiopatología
Hipertensión	VEGF, VEGFR	Disminución de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico y la prostaciclina, lo cual lleva a aumento de la resistencia vascular periférica e hipertensión
Disfunción cardíaca	VEGFR, PDGFR, RAF-1, C-KIT	Inhibición de los mecanismos de reparación cardíaca, alteraciones en la mitocondria, apoptosis de los miocitos cardíacos y toxicidad
Mielosupresión	VEGF, Flt-3, C-KIT	Control del VEGF sobre la supervivencia de las células madre (stem cells) hematopoyéticas. c-Kit y Flt-3 parecen ser vías de señalización esenciales para una óptima producción de las células hematopoyéticas maduras a partir de las stem cells
Hipotiroidismo	VEGFR1, VEGFR2, RET	Apoptosis de las células foliculares, reducción en la absorción de yodo y síntesis de la hormona tiroidea
Despigmentación del pelo y la piel	SCF, c-KIT	Vía de señalización importante tanto en la proliferación de los melanocitos como en su diferenciación

3) CRITERIOS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:

A fecha 15 de abril 2012 se realiza una búsqueda bibliográfica en Trip Database con los términos *kidney cancer treatment* y limitado al periodo 2010-2012 y sólo título.

Además de esta búsqueda, se revisa la última edición de las Guías NCCN (versión 1.2013), Guías ASCO, Guías ESMO, Guías NICE, Guías SOGUG, fichas técnicas y los informes de evaluación de los principales medicamentos elaborados por el Grupo GÉNESIS de la SEFH.

Se actualiza revisión en diciembre 2012.

4) EVALUACIÓN DE LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS COMERCIALIZADAS EN NUESTRO PAÍS

Los medicamentos comercializados actualmente en nuestro país para esta indicación son:

GRUPO TERAPÉUTICO	PRINCIPIO ACTIVO
<i>Inmunoterapia</i>	Interleukina-2 Interferón
<i>Inhibidores Tirosin Kinasa</i>	Sunitinib Sorafenib Pazopanib Axitinib pendiente de comercialización
<i>Anticuerpos monoclonales</i>	Bevacizumab
<i>Inhibidores m-TOR</i>	Temsirolimus Everolimus

INMUNOTERAPIA

INTERLEUKINA-2

Indicación

Tratamiento del carcinoma metastático de células renales.

Los factores de riesgo asociados con la disminución de respuesta y la mediana del tiempo de supervivencia son:

- Estado funcional ECOG 1 o mayor
- Más de un órgano con metástasis
- Un período < 24 meses entre la fecha del diagnóstico inicial del tumor primario y la fecha en que el paciente es evaluado para el tratamiento con Proleukin.

Las tasas de respuesta y la mediana del tiempo de supervivencia disminuyen según el número de factores de riesgo presentes. Los pacientes que presenten los tres factores de riesgo no deberían ser tratados con Proleukin.

Mecanismo de acción

Actúa como regulador de la respuesta inmune. Son comparables las actividades biológicas de la aldesleukina e interleukina-2 humana, una linfoquina de origen natural. La administración de aldesleukina en modelos de tumores murinos ha demostrado que reduce tanto el crecimiento como la propagación del tumor. El mecanismo exacto mediante el cual la inmunoestimulación mediada por aldesleukina ejerce su actividad antitumoral aún no se conoce.

INTERFERÓN

Indicación

Tratamiento de tumores carcinoides con afectación linfática o metástasis hepática y con “síndrome carcinoide”.

Mecanismo de acción

Los interferones son una familia de pequeñas moléculas proteicas con unos pesos moleculares de aproximadamente 15.000 a 21.000 daltons. Son producidos y segregados por las células en respuesta a infecciones víricas o a diferentes inductores de origen sintético y biológico. Se han identificado tres clases principales de interferones: alfa, beta y gamma. Estas tres clases principales no son dentro de sí homogéneas, sino que pueden contener diversas especies moleculares de interferón. Se han identificado más de 14 interferones alfa humanos genéticamente distintos. Los interferones ejercen sus actividades celulares mediante su unión a receptores de membrana específicos en la superficie celular. Los receptores de los interferones humanos, aislados a partir de células linfoblastoides humanas (células de Daudi), muestran ser proteínas altamente asimétricas.

Los resultados de diversos estudios sugieren que, una vez que se ha unido a la membrana celular, el interferón inicia una compleja secuencia de eventos intracelulares que incluyen la inducción de ciertas enzimas. Se considera que este proceso es responsable, al menos en parte, de las distintas respuestas celulares al interferón, incluida la inhibición de la replicación vírica en las células infectadas por virus, la supresión de la proliferación celular y el desarrollo de actividades inmunomoduladoras tales como la estimulación de la actividad fagocitaria de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad específica de los linfocitos frente a las células diana. Algunas o todas estas actividades pueden contribuir a los efectos terapéuticos del interferón.

INHIBIDORES DE LA TIROSINA KINASA

SUNITINIB

Indicación

Carcinoma de células renales metastático.

Mecanismo de acción

Sunitinib inhibe múltiples receptores tirosina kinasa (RTKs) que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-kinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R) y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). En los ensayos celulares y bioquímicos el metabolito principal muestra una potencia similar comparado con sunitinib.

PAZOPANIB

Indicación

Tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citocinas.

Mecanismo de acción

Es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y $-\beta$, y el receptor del factor de células madre (c-KIT).

La autorización de comercialización de EMA es condicionada, ya que se espera tener más datos clínicos de pazopanib en comparación con sunitinib en el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales. Esta autorización implica que la Agencia Europea del Medicamento revisará la información nueva disponible al año y actualizará en consecuencia la información de la ficha técnica. Dentro de esta información pendiente se incluyen los datos del ensayo de no-inferioridad vs sunitinib en la indicación en 1ª línea (estudio COMPARZ).

Se designó **medicamento huérfano** el 29 de junio del 2006.

SORAFENIB

Indicación

Carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con IFN alfa o IL-2, o que se consideran inapropiados para dicha terapia.

Mecanismo de acción

Sorafenib es un inhibidor multikinasa que se administra por vía oral e inhibe las vías de señalización intracelulares serina-treonina kinasa y tirosin kinasa en las células y vasos sanguíneos tumorales. Produce una inhibición en las vías de VEGF y TGF- α , ambas implicadas en la génesis y desarrollo del carcinoma renal, fundamentalmente de células claras.

AXITINIB

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

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

AEMPS: pendiente de comercialización

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

ANTICUERPOS MONOCLONALES

BEVACIZUMAB

Indicación

Indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

Mecanismo de acción

Anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular, inhibiendo la unión de éste a sus receptores y neutralizando su actividad biológica, con lo que se reduce la vascularización de los tumores y se inhibe el crecimiento del tumor.

INHIBIDORES m-TOR

TEMSIROLIMUS

Indicación

Tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos.

Mecanismo de acción

El Temsirolimus (TMS) es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero) que controla la división celular. mTOR es una clase de serina-treonina quinasa, cuya actividad es conocida por estar aumentada en algunos tipos de cánceres humanos. La inhibición de la actividad de mTOR da lugar a la detención del ciclo celular en G1 de las células tumorales tratadas, como consecuencia de la interrupción selectiva de la traducción de ciertas proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa. Además mTOR regula la traducción de los factores inducibles por la hipoxia, HIF-1 y HIF-2 alfa. Estos factores regulan la capacidad de los tumores de adaptarse a microentornos hipóxicos y de producir el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Por tanto, el efecto antitumoral del Temsirolimus podría derivar también en parte de su actividad antiangiogénica.

EVEROLIMUS

Indicación

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 (VEFG).

Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos). Se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo-1 mTOR (mTORC1). La inhibición de la vía de señalización mTORC1 interfiere con la traducción y la síntesis de proteínas mediante la reducción

de la actividad de la proteína ribosomal S6 kinasa (S6K1) y la proteína del factor de elongación eucariótico 4E-unión (4EBP-1) que regulan las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Everolimus reduce los niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos tumorales. Es un potente inhibidor del crecimiento y de la proliferación de células tumorales, células endoteliales, fibroblastos y células lisas de los vasos sanguíneos asociados a los músculos y ha demostrado reducir in vitro e in vivo la glicólisis en los tumores sólidos.

4.1) EVALUACIÓN DE EFICACIA

INHIBIDORES DE LA TIROSINA KINASA

SUNITINIB

A. Carcinoma de células renales metastásico (CCRM) no tratado previamente.

Se realizó un ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico, internacional para evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en comparación con IFN- α en pacientes con CCRM no tratado previamente. Setecientos cincuenta pacientes (n=750) fueron aleatorizados en proporción 1:1 a los brazos de tratamiento; recibieron tratamiento o bien con sunitinib en ciclos repetidos de semanas, consistentes en una administración oral diaria de 50 mg durante 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso (régimen 4/2), o bien IFN- α , administrado como una inyección subcutánea de 3 millones de unidades (MU) la primera semana, 6 MU la segunda semana, y 9 MU la tercera semana, y de ahí en adelante en 3 días no consecutivos cada semana. La duración media del tratamiento fue de 11,1 meses (rango: 0,4 – 46,1) para el tratamiento con sunitinib y de 4,1 meses (rango: 0,1 – 45,6) para el tratamiento con IFN- α . La **variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP, en inglés PFS: Progression Free Survival)**. El **resto de variables de eficacia** fueron la **tasa de respuesta objetiva** (ORR: Objective response rate), **supervivencia global** (OS: Overall survival) y seguridad.

El análisis intermedio planificado mostró una **ventaja estadísticamente significativa** para sunitinib con respecto a IFN- α . En este estudio la **SLP** media para el grupo tratado con sunitinib fue de **11 meses en comparación con 5 meses** para el grupo tratado con IFN- α ; el riesgo relativo fue de 0,415 (95% IC: 0,320-0,539, valor p <0,001). En el análisis final, la ORR tal y como determinó la evaluación del investigador fue del 46% (95% IC: 41 - 51) para el grupo de sunitinib y del 12,0% (95% IC: 9 - 16) para el brazo de IFN- α (p<0,001).

El tratamiento con sunitinib se asoció a una supervivencia global más larga comparado con IFN- α . La mediana de SG fue de 26.4 meses para el grupo de sunitinib (95% IC: 100,1 – 142,9 semanas) y de 21.8 meses para el grupo de IFN- α ([HR] = 0.821; 95% IC, 0.673 - 1.001;); p=0,0510, no significativo, por un rango logarítmico no estratificado).

- En el análisis de los pacientes que recibieron únicamente una primera línea de tratamiento y ningún tratamiento subsiguiente, la mediana de SG de los pacientes tratados con sunitinib fue el doble de la observada en pacientes tratados con IFN- α (28.1 vs 14.1 meses; P=0.0033 [log-rank])

La hipertensión arterial (HTA) es un efecto producto de la acción de sunitinib como inhibidor de la vía del VEGF. Rini y colaboradores evaluaron la asociación entre la hipertensión inducida por sunitinib y su eficacia antitumoral en pacientes con carcinoma de células renales. Se trata de un estudio retrospectivo que revisa la información de eficacia (n=544) y seguridad (n = 4917) procedente de cuatro ensayos en pacientes con CCRm que fueron tratados con sunitinib 50 mg/d administrado en el esquema 4-semanas-on 2-semanas-off (esquema 4/2). La presión arterial fue medida en los días 1 y 28 de cada ciclo de 6 semanas. Los resultados mostraron que en pacientes con CCRm tratados con sunitinib la hipertensión inducida, definida como la mediana de Presión Arterial Sistólica máxima ≥ 140 mm Hg (maximum systolic Blood Pressure [SBP] ≥ 140 mm Hg), se presentaron mejores resultados de respuesta clínica que en aquellos que no desarrollaron hipertensión:

- Tasa de respuesta objetiva (objective response rate): 54.8% vs 8.7%;
- Mediana de SLP: 12.5 meses, 95% [IC] = 10.9 a 13.7 vs 2.5 meses, 95% IC = 2.3 a 3.8 meses;
- Mediana de SG: 30.9 meses, 95% IC = 27.9 a 33.7 vs 7.2 meses, 95% IC = 5.6 a 10.7 meses; $P < .001$).

Resultados similares fueron observados cuando se compararon pacientes con o sin hipertensión inducida por sunitinib y definida como una mediana de presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg (Dyastolic Blood Pressure- DBP).

Las tasas de eventos adversos fueron similares entre pacientes con o sin HTA. Sin embargo los pacientes hipertensos presentaron más eventos adversos renales (5% vs 3%; $P = 0.013$).

El autor concluye que en pacientes con CCRm, la HTA asociada con sunitinib puede estar asociada con resultados clínicos de eficacia sin producir incrementos significativos en los eventos adversos asociados a la hipertensión, lo cual soportaría su viabilidad como un marcador de respuesta a tratamiento.

	SUNITINIB	IFN alfa	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
SLP	47,3 semanas 11 meses	22 semanas 5 meses	$P < 0,001$ sí
SG	114,6 semanas 28 meses	94,9 semanas 23 meses	$P = 0,051$ no
Pacientes que recibieron una primera línea y no más líneas subsiguientes	28.1 meses	14.1 meses	$P = 0.0033$

El Sutent Expanded Access Program (EAP) para pacientes con CCRm contiene un grupo diverso de pacientes que tienen condiciones médicas que podrían de otra manera ser excluidas de estudios convencionales (metástasis cerebrales, mal estado general, histologías diferentes a células claras o edad > 65 años).

Un total de 4.564 pacientes de 52 países fueron reclutados entre Junio de 2005 y Diciembre de 2007. Estos incluyeron subgrupos de pacientes con:

- Metástasis cerebrales (321 pacientes)
- Pobre estado general por ECOG (582 pacientes)
- Carcinoma renal de células no claras (588 pacientes) y
- Pacientes con edad de 65 años o mayores (1, 418 pacientes)

La información fue analizada para todos los pacientes, quienes recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio, convirtiéndose así en una población modificada con intención de tratamiento (intention-to-treat, ITT). La mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global (median progression-free y overall survival) fueron de 10.9 y 18.4 meses respectivamente.

La tasa de respuesta global objetiva (overall objective response rate (ORR) fue 17%, con todos los cuatro subgrupos que mostraban una respuesta:

- Metástasis cerebrales (12%)
- CCR no claras (11%)
- Pobre PS (9%)
- Pacientes ancianos (17%)

Los eventos adversos (EAs) más comunes relacionados con el tratamiento fueron:

- Diarrea (44%)
- Fatiga (37%)

En general el tratamiento con sunitinib fue bien tolerado. Los beneficios de sunitinib fueron observados en todos los subgrupos de pacientes.

Recientemente Gore et al han publicado información actualizada del subgrupo de pacientes del EAP de carcinoma de células renales que presentaban metástasis cerebrales. El perfil de seguridad de sunitinib fue comparable al de la población general de CCR metastásico. Además sunitinib demostró evidencia de actividad antitumoral. De 213 pacientes evaluables, 26 (12%) obtuvieron una respuesta objetiva. Las medianas de SLP y SG fueron de 5.6 meses (95% IC, 5.2-6.1) y de 9.2 meses (95% IC, 7.8-10.9) respectivamente.

B. Carcinoma de células renales metastásico (CCRM) resistente a citoquinas

Existen dos estudios fases II que exploran el papel de sunitinib en este marco. Por un lado, el estudio 014, ensayo **fase II** de sunitinib en pacientes refractarios al tratamiento previo basado en citoquinas con interleukina-2 o IFN-alfa 2b. 63 pacientes recibieron una dosis inicial de 50 mg de sunitinib por vía oral, una vez al día durante un periodo de cuatro semanas consecutivas seguido por un periodo de 2 semanas de descanso, para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas (régimen 4/2). **La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). En este estudio la tasa de respuesta objetiva fue del 36,5% (95% IC 24,7% - 49,6%) y el tiempo medio hasta la progresión (TTP) fue de 37,7 semanas (95% IC 24,0 – 46,4 semanas).**

El otro estudio, el ensayo 1006, reclutó a 107 pacientes refractarios a citoquinas y recibieron al menos una dosis de 50 mg de sunitinib en el régimen 4/2. La variable principal de eficacia de este estudio fue la tasa de respuesta objetiva (ORR). Las variables secundarias incluyeron TTP, duración de respuesta (DR) y supervivencia global (SG). En este estudio la ORR fue del 35,8% (95% IC 26,8% - 47,5%). Las medianas de DR y SG no se habían alcanzado todavía (*entendiendo que en el momento de publicación del estudio*).

C. Carcinoma de células renales metastásico otras histologías (CCRM)

El estudio de Gore es el más relevante en cuanto a número de pacientes (Gore M, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: an expanded access trial. Lancet Oncol 2009; 10: 757-63). En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con sunitinib en 4349 pacientes. De ellos, 588 tenían una histología diferente a células claras. La mediana de la supervivencia libre de progresión en este subgrupo de pacientes fue de 7,8 meses IC95% (6,3 – 8,3) y la mediana de la supervivencia global de 13,4 meses, IC95% (10,7 – 14,9) y la tasa de control de la enfermedad obtenida fue del 68% (298 pacientes se beneficiaron del tratamiento con sunitinib).

PAZOPANIB

Se ha encontrado un único **estudio pivotal en fase III**, el estudio VEG105192 (informe EPAR), multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo en pacientes con carcinoma de célula renal (CR) avanzada y/o metastático que habían progresado a una terapia sistémica previa con citoquinas. Posteriormente se enmendó y se incluyeron pacientes naive. A los pacientes que habían progresado y que se encontraban en la rama placebo, se les dio la oportunidad de recibir pazopanib con un estudio abierto VEG107769.

Resultados ensayo pivotal VEG105192

Se realizó un ensayo fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 435 pacientes (290 en el grupo tratamiento, 145 en el grupo control).

Se compararon dos grupos de tratamiento en proporción (2:1):

- grupo activo: pazopanib 800mg/día.
- grupo control: placebo.

Los criterios de inclusión fueron:

1. CR avanzado y/o metastático con enfermedad medible (según RECIST) que han progresado a una línea previa con citoquinas. Posteriormente se modificó el ensayo para incluir pacientes naive.
2. Histología de células claras o predominantemente.
3. Edad ≥ 18 años.
4. ECOG ≤ 1 .

Los criterios de exclusión fueron:

1. Tratamiento previo con fármacos con diana a los receptores VEGF.
2. Metástasis SNC.
3. Lesiones leptomeningeadas.
4. Hipertensión no controlada (PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90) a pesar de tratamiento.
5. Intervalo QTc ≥ 470 milisegundos o seguimiento cardíaco o vascular desde los 6 meses screening: clases III/IV fallo cardíaco congestivo, angioplastia cardíaca, infarto de miocardio, angina inestable o accidente cerebrovascular.
6. Antecedentes de trombosis venosa profunda en los últimos 6 meses
7. Presencia de herida activa, fractura, úlcera o enfermedad vascular periférica
8. Evidencia de diátesis o coagulopatía

Se continuó el tratamiento hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable. En el caso de los pacientes que progresaron y que se encontraron en la rama placebo, se dio la oportunidad de recibir pazopanib en el estudio abierto VEG107769.

La variable principal fue la **SLP** y como variables secundarias se estudiaron la SG, tasa de respuesta, duración de la respuesta, calidad de vida y seguridad.

Los resultados obtenidos en la **SLP media de pazopanib comparada con placebo fue de 9,2 vs 4,2 meses** con un HR=0,46. En el **análisis por subpoblación en los pacientes naive esta aumentada la SLP 11,1 vs 2,8 meses** HR: 0,40, respecto a los pacientes pretratados con citoquinas 7,4 vs 4,2 meses HR: 0,54. **En la SG no hay diferencias estadísticamente significativas a favor de pazopanib** HR: 0,73 p=0,02. 70 pacientes del grupo placebo recibieron posteriormente pazopanib en el estudio de extensión. El análisis de la SG se realizó con 287 muertes. La tasa de respuesta tumoral fue básicamente limitada a la respuesta parcial, que retardó la progresión de la enfermedad con el aumento de la SLP. Se analizó la SLP según la procedencia de los pacientes (región investigada). El 49% de los pacientes eran de Europa del Este y Rusia. Se destacó menor SLP entre estos pacientes vs. pacientes de otras regiones.

Podemos destacar en las características basales de los pacientes en cuanto a factores de riesgo según los criterios del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), el 39% de los pacientes de los 2 brazos eran de riesgo favorable, el 55% y 53% del brazo pazopanib y placebo respectivamente, de riesgo intermedio, y el 3% de los 2 brazos, de riesgo pobre. Se desconocía el riesgo en el 3% y 4% del brazo de pazopanib y placebo respectivamente.

Se dispone de un ensayo fase II (VEG102616) (con informe FDA.) con un diseño randomizado de discontinuación, pero fue revisado por un Comité de Monitorización Independiente que recomendó continuar el tratamiento en un estudio abierto.

En este estudio diseñado inicialmente como un estudio randomizado de discontinuación, después de 12 semanas de tratamiento los pacientes con estabilización de la enfermedad fueron randomizados a un doble ciego con placebo. A la vista de los datos disponibles de 60 pacientes en el momento de un análisis intermedio planificado, el Comité Independiente de Seguimiento de Datos (IDMC) recomendó que la aleatorización a placebo en pacientes con enfermedad estable no se siguiese realizando y que a partir de entonces el ensayo continuase como un estudio abierto, de un único brazo en el que todos los pacientes recibieran pazopanib.

Se incluyeron 225 pacientes

El grupo activo recibió pazopanib 800mg/día. Los pacientes en tratamiento con pazopanib durante 12 semanas los que presentaban RC/RP continuaban a pazopanib, los SD se aleatorizaban a pazopanib vs placebo y los que progresaban no recibían más tratamiento. Después de la enmienda los pacientes que recibían placebo pasaron a recibir pazopanib.

Los criterios de inclusión fueron:

1. CR avanzado y/o metastático con enfermedad medible (según RECIST).
2. Histología de células claras o predominantemente.
3. Edad ≥ 21 años
4. ECOG ≤ 1 .
5. Pacientes naive o pacientes que habían recibido una terapia previa con citoquinas o un régimen con bevacizumab.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Metástasis SNC
2. Lesiones leptomeningeas

Como variable principal se estudió la tasa de respuesta global según criterio RECIST y como variables secundarias, la duración de la respuesta y la SLP

La tasa de respuesta global (RC/RP) fue del 34.7%, la en pacientes naive del 33.5% y la de pacientes pretratados del 37.1%

La SLP global fue de 52 semanas. Analizando por subgrupos, se obtuvieron mejores resultados en pacientes con ECOG 0 y que habían sido diagnosticados hacía más de 1 año.

Se realizó un análisis del ensayo VEG102616, para demostrar que la eficacia de pazopanib en los pacientes de EEUU era similar al del estudio pivotal. En este estudio se incluyeron 63 pacientes residentes en EEUU. Las variables en este estudio con un solo brazo de tratamiento fue tasa de respuesta. La tasa de respuesta global fue de 34,7% (parecida al estudio controlado con placebo 30%) y similar en los dos grupos, los residentes y no residentes en EEUU.

Resultados del estudio COMPARZ presentados en ESMO 2012

En este estudio se compara directamente pazopanib y sunitinib. El estudio aún no ha sido publicado y los datos se presentaron en septiembre de 2012 en el congreso europeo de Oncología.

En cuanto al diseño del estudio, se randomizaron 1110 pacientes a recibir Pazopanib 800 mg diarios vs Sunitinib 50 mg diarios durante 4 semanas y 2 semanas de descanso. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de Carcinoma renal avanzado con histología de células claras, no haber recibido tratamiento sistémico previo, tener enfermedad medible por criterios RECIST, presentar un índice de Karnofsky >70/100 y tener una buena función medular, hepática y renal.

Se trata de un estudio de no inferioridad y el objetivo primario del estudio fue el intervalo libre de progresión (ILP). En el diseño estadístico, se estimó una Hazard Ratio <1,25. En cuanto a los objetivos secundarios se incluyeron la supervivencia global (SG), la seguridad, la tasa de respuestas objetivas y un análisis de calidad de vida. Los datos fueron analizados por un comité independiente.

El ILP fue de 10,5 meses IC95% (8,3-11,1) para la rama tratada con pazopanib y de 10,2 meses IC 95% (8,3-11,1) para los pacientes tratados con sunitinib, HR 0,99, IC 95% (0,86-1,154). Cuando se analiza el ILP por un comité independiente, el ILP fue de 9,8 meses IC95% (8,3-10,9) para la rama tratada con pazopanib y de 9,5 meses IC 95% (8,3-11,1) para los pacientes tratados con sunitinib con una HR 1,047, IC 95% (0,89-1,22).

La tasa de respuestas objetivas fue del 31% IC95% (26,9-34,5) para los pacientes tratados con pazopanib y del 25% IC95% (21,2-28,4) para los tratados con sunitinib siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0,032).

Respecto a la SG, la rama tratada con Pazopanib obtuvo una SG de 28,4 meses, IC95% (26,2-35,6) y la rama tratada con sunitinib 29,3 meses, IC 95% (25,3-32,5) siendo estas diferencias no significativas p=0,275 (HR: 0,98 IC95% (0,76-1,08)).

Respecto a las toxicidades más relevantes de cualquier grado, el grupo de pacientes tratados con pazopanib comparado con sunitinib presentaron menos astenia (55% vs 63%); menor síndrome mano pié (29% vs 50%) y menos trombocitopenia (10% vs 34%). Por el contrario, los pacientes tratados con pazopanib respecto a los tratados con sunitinib presentaron mayor alteraciones en la bilirrubina (36% vs 27%), mayor alteraciones en la ALT (31% vs 18%) y mayor cambios en la coloración del pelo (30% vs 10%). Cuando nos centramos en las toxicidades grado 3/4, las toxicidades son muy similares en los dos grupos de pacientes salvo la astenia que sigue siendo mayor en el grupo de pacientes tratados con sunitinib (17% presentaron astenia grado 3 y <1% astenia grado 4 vs el 10% grado 3 y <1% grado IV reportados en el grupo tratado con pazopanib) y la elevación de ALT, mayor en el grupo de pacientes tratados con pazopanib (10% presentaron elevación grado 3 y 2% elevación grado 4 vs el 2% grado 3 y <1% grado 4 observadas en el grupo de pacientes tratados con sunitinib). Por otro lado, en la comunicación oral, la tasa de abandonos del fármacos debido a efectos adversos, fue mayor en el grupo tratado con pazopanib (24% vs 19%).

Finalmente, en el análisis de calidad de vida durante los 6 primeros meses de tratamiento se analizaron varios aspectos. Como dato más relevante, en la escala FACIT-Fatigue los pacientes tratados con pazopanib tenían mejor calidad de vida al analizar la astenia respecto a los pacientes tratados con sunitinib.

Los autores finalizan la comunicación concluyendo que:

1. El estudio demuestra que pazopanib no es inferior a sunitinib en términos de ILP.
2. La eficacia de pazopanib medida en tasa de respuestas y supervivencia global es similar a la de sunitinib.
3. El perfil de toxicidad de pazopanib es diferente al de sunitinib incluyendo mayor alteraciones en la función hepática y menor tasa de síndrome mano pie, astenia y mucositis.
4. El análisis de la calidad de vida favorece a pazopanib respecto a sunitinib.

Resultados Del Estudio PISCES de preferencia de los pacientes (J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr CRA45502))

Se han presentado en el último congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO). Un total de 168 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento durante 10 semanas con Pazopanib (800 mg/día) y 10 semanas con Sunitinib (50 mg/día durante 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso con placebo y 50 mg/día durante 4 semanas más) de acuerdo con su dosis recomendada durante un total de 10 semanas. Su objetivo principal fue evaluar si las diferencias en tolerabilidad y seguridad entre Pazopanib y Sunitinib se traducen en preferencia por parte de los pacientes a un determinado tratamiento.

El 70% de los pacientes preferiría continuar el tratamiento de su enfermedad con pazopanib antes que con el referente estándar porque su calidad de vida era mejor y tenían menos fatiga.

Por otro lado, otros objetivos secundarios del estudio eran la eficacia y seguridad. Respecto a la eficacia, la tasa de respuestas obtenidas en el grupo de sunitinib fue del 21% vs al 19% obtenidos en la rama de pazopanib mientras que la tasa de progresiones con sunitinib fue del 11% la reportada en el grupo de pazopanib fue del 20%. Finalmente, la tasa de toxicidades reportadas entre ambos grupos fue muy similar incluso en la fatiga, salvo en:

- Diarrea: el 32% de los pacientes tratados con sunitinib presentaron diarrea (<1% fue grado 3/4) mientras que en el grupo de pacientes tratados con pazopanib la tuvieron el 42% (<1% grado 3/4).
- Síndrome mano pie: menor en el grupo de pacientes tratados con pazopanib (26% vs 16% todos los grados; 4% vs 1% grados 3/4).
- Estomatitis: menor en el grupo de pacientes tratados con pazopanib (16% vs 5% todos los grados; 2% vs 1% grados 3/4).

SORAFENIB

Fue aprobado en CCR metastásico en pacientes previamente tratados con inmunoterapia en base a un estudio fase III (TARGET) en el que se randomizaron 769 pacientes a recibir sorafenib 400 mg/12 horas frente a placebo. Este estudio demostró un **aumento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) a favor de sorafenib (5.5 meses versus 2.8 meses en el grupo placebo, HR: 0.44, p<0.01)**. Los efectos adversos más comunes fueron diarrea, rash, astenia y síndrome mano-pie.

Cuando se estudió sorafenib en primera línea frente a interferón en un estudio fase II aleatorizado no obtuvo datos de superioridad en supervivencia global (SG) ni en SLP. Sin embargo, los pacientes tratados con sorafenib sí obtuvieron una mayor reducción de la masa tumoral y mejor calidad de vida.

Existe información sobre la utilización de sorafenib en primera línea en situaciones especiales (edad avanzada, metástasis cerebrales, comorbilidad asociada), provenientes de estudios de uso expandido así como de otras publicaciones de series de casos y estudios no controlados, con datos de eficacia y toxicidad que favorecen su uso en este tipo de pacientes. No obstante, se necesitan más datos antes de poder recomendar su uso de forma generalizada en estas situaciones.

AXITINIB

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

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

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

Se randomizaron 723 pacientes: (361 axitinib + 362 sorafenib) en un estudio Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico e internacional, comparado con medicación activa.

- **Tratamiento grupo activo:** axitinib 5 mg dos veces al día
- **Tratamiento grupo control:** sorafenib 400 mg dos veces al día.

Los pacientes que toleraron la dosis de inicio de axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas graves durante dos semanas consecutivas, pudieron aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente fuera > 150/90 mm Hg 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, interferón 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 cardíaca 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:

Variable principal

SLP: 6.7 meses vs 4.7 meses ($p < 0,0001$) a favor de grupo experimental

Por subgrupos:

-SLP tras citoquinas (meses): 12.1 vs 6.5 meses ($p < 0,0001$) a favor de grupo experimental

-SLP tras sunitinib (meses): 4.8 vs 3.4 meses ($p < 0,0107$)

Resultados secundarios:

- TRO: Tasa de respuesta objetiva: según criterios RECIST v.1.0 (%): 19.4 vs 9.4 ($p < 0,001$)

- Duración de la respuesta (meses): 11 vs 10.6 meses (diferencia no significativa)

Por subgrupos:

- TRO tras citoquinas (%): 35.7 vs 16.8 ($p < 0,0003$)

- TRO tras sunitinib (%): 12.9 vs 8.7 (diferencia no significativa)

No hubo diferencias significativas en cuanto a SG ni en global ni analizando subgrupos de pacientes.

La mayoría de los pacientes fueron hombres (72%) de raza caucásica (76%). La mediana de edad de 61 (20-82) años (un 34% eran >65 años). El 99% de los pacientes tenían un pronóstico bueno o intermedio. Los pacientes habían sido tratados previamente con sunitinib (54%), citoquinas (35%), bevacizumab (8%) o temsirolimus (3%).

En cuanto al objetivo secundario calidad de vida:

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

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

ANTICUERPOS MONOCLONALES

BEVACIZUMAB

Dos estudios fase III aleatorizados (AVOREN en Europa y CALGB90206 en EE.UU.) demostraron el **beneficio de la combinación de bevacizumab más interferón-alfa (IFN- α) frente a IFN- α solo, en pacientes con CCR metastáticos previamente no tratados, en términos de SLP** que resultó estadísticamente significativa en ambos estudios. **En cuanto a SG, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos estudios.**

No hay datos que demuestren que bevacizumab sea efectivo en pacientes previamente tratados con inhibidores tirosin kinasa.

En el Ensayo Clínico (BO17705) **AVOREN**, fase III aleatorizado, doble ciego, se evaluó la eficacia y la seguridad de bevacizumab en combinación con interferón (IFN) alfa-2a frente a IFN alfa-2a en monoterapia como tratamiento en primera línea del CRm. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) tenían un estado funcional de Karnofsky (KPS) \geq 70%, no tenían metástasis en el sistema nervioso central y tenían una adecuada función orgánica. Los pacientes fueron nefrectomizados por carcinoma primario de células renales. Se administró 10 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad. Se administró IFN alfa-2a durante 52 semanas o hasta progresión de la enfermedad a una dosis inicial recomendada de 9 MUI tres veces por semana, permitiendo una reducción de la dosis a 3 MUI tres veces por semana en 2 etapas. Los pacientes fueron distribuidos según las características demográficas y la puntuación Motzer y los brazos de tratamiento demostraron estar bien equilibrados según los factores pronóstico. **El objetivo principal fue la supervivencia global**, y dentro de los **objetivos secundarios** del ensayo se incluía la **supervivencia libre de progresión**. La adición de bevacizumab al IFN alfa-2a **aumentó significativamente la SLP y la tasa de respuesta tumoral objetiva**. Estos resultados se confirmaron a través de una revisión radiológica independiente. Sin embargo, el **aumento de 2 meses en la supervivencia global (objetivo principal) no fue significativo** (HR: 0,91). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente 63% IFN/placebo y 55% bevacizumab/IFN) recibieron tras el ensayo diferentes

tratamientos anticancerosos no especificados, incluyendo agentes antineoplásicos, y que podrían haber impactado en el análisis de la supervivencia global.

Resultados de eficacia del ensayo BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Número de pacientes	322	327
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	5,4	10,2
Razón de riesgos	0,63	
IC del 95%	0,52; 0,75 (valor de p < 0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva (%) en Pacientes con enfermedad medible		
n	289	306
Tasa de respuesta	12,8%	31,4%
	(valor de p < 0,0001)	

^a Interferón alfa-2a 9 MUI 3 veces por semana

^b Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

INHIBIDORES m-TOR

TEMSIROLIMUS

En el año 2007 se publicaron los resultados del estudio de Hudes G et al, en el que se evaluó temsirolimus e interferón alfa para cáncer renal avanzado.

Este ensayo pivotal es un fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico con 626 pacientes. Se diseñó con tres ramas de tratamiento:

- **Rama 1:** Interferón alfa (IFN) 18MU/3 veces por semana (empezando por 3MU, pasando a 9MU y si toleraba a 18MU)
- **Rama 2 :** temsirolimus 15mg/semanal + IFN 6MU/ 3 veces por semana
- **Rama 3:** temsirolimus 25mg/semanal.

Todos hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Los **criterios de inclusión fueron:** cáncer avanzado de células renales (confirmado histológicamente) estadio IV o recurrente, sin terapia previa (salvo nefrectomía y/o radioterapia); >18 años, Karnofsky de 60 o más, y al menos 3 de 6 factores de mal pronóstico: lactato deshidrogenasa >1.5 Límite Superior de la Normalidad (LSN), hemoglobina por debajo de la normalidad, calcio sérico corregido >10mg/dL, Karnofsky de 60 o 70, tiempo desde el diagnóstico a la aleatorización de menos de 1 año o metástasis en múltiples órganos y los de **exclusión:** neutrófilos <1500/mm³, plaquetas <100.000/mm³, hemoglobina (Hb)<8g/dL, creatinina o bilirrubina total >1.5x LSN o > 3x LSN las transaminasas (x5 si metástasis hepáticas), colesterol total > 350mg/dL y triglicéridos > 400mg/dL; pacientes con metástasis cerebrales si requerían corticoides tras la cirugía o radioterapia o tenían una situación neurológica inestable, pacientes inmunocomprometidos (VIH+, VHB+, VHC+ o portadores salvo que sean Ag negativo)

En este ensayo se estudió como variable principal la SG. La mediana de SG de las tres ramas fue sucesivamente (rama 1, 2 y 3) 7.3, 8.4 y 10.9 meses.

Como variables secundarias se estudiaron la SLP y la tasa de respuesta. La mediana de SLP de las tres ramas fue sucesivamente (rama 1, 2 y 3) 1.9, 3.7 y 3.8 meses en el análisis de los investigadores y 3.1, 4.7 y 5.5 meses en el análisis de los evaluadores independientes. Con respecto a la tasa de respuesta, tanto en los datos evaluados por los investigadores como por los evaluadores independientes fueron superiores en las ramas 2 y 3 y muy similares entre si.

En el análisis de subgrupos, se encontraron diferencias significativas en la eficacia de Temsirolimus en base a los siguientes factores:

- Nivel de LDH (p= 0.008): los pacientes con LDH > 1,5 x LSN tratados con Temsirolimus tuvieron una SG significativamente mayor que los tratados con IFNa. En los pacientes con LDH <1,5xLSN no se observaron diferencias en función del tratamiento.
- Edad (p=0.02): solo se observó beneficio de Temsirolimus en los pacientes de <65 años
- Histología: los pacientes con histología de células claras no parece que se beneficien tanto como los de otras histologías, aunque las diferencias no son significativas.

La aplicabilidad del ensayo a la práctica clínica sugiere que sólo se debería utilizar en pacientes con 3 o más factores de peor pronóstico:

- Lactato deshidrogenasa > 1.5 veces el límite normal superior. Este criterio se considera obligatorio, al ser tan decisivo en los resultados, para conseguir una eficacia superior a la de interferón.
- Hemoglobina < límite normal inferior
- Calcio sérico corregido > 10 mg/dl (2.5 mmol/l)
- Intervalo < 1 año desde el diagnóstico original y el comienzo de la terapia sistémica
- Karnofsky performance score ≤ 70
- ≥ 2 localizaciones metastásicas

EVEROLIMUS

El estudio RECORD-1 es un fase III, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, multicéntrico e internacional con 416 pacientes.

Se compararon dos grupos, uno con tratamiento activo y otro con tratamiento control: everolimus 10mg/d (n=277) y placebo (n=139) junto con los mejores cuidados de soporte para ambos brazos.

La variable principal fue la SLP y las secundarias la SG, tasa de respuesta y calidad de vida.

La mediana de SLP aumentó de 1.9 meses hasta 4.9 meses según la evaluación de un grupo independiente y a 5.5 meses según la evaluación de los investigadores. La SLP tras cross over fue de 5.1 meses. Las tasas de SLP a los seis meses fueron del 36% para el tratamiento con everolimus comparado con el 9% para placebo. Se observaron respuestas objetivas del tumor confirmadas en 5 pacientes (2%) que recibían Everolimus, mientras que no se observó ninguna en pacientes que recibieron placebo. Por lo tanto, la ventaja en la supervivencia libre de progresión refleja principalmente la población con estabilización de la enfermedad (correspondiente al

67% del grupo de tratamiento con Everolimus). El 26% de los pacientes tratados con everolimus habían recibido en líneas anteriores sunitinib y sorafenib presentando una R para el ILP de 0,28 ($p < 0,05$) lo que nos indica que este fármaco es activo en la tercera línea de tratamiento.

Con respecto a las variables secundarias, tanto la tasa de respuesta como la calidad de vida fueron superiores en el grupo control. Las diferencias en la SG no fueron estadísticamente significativas. El cruce de pacientes desde el grupo placebo al tratamiento abierto con Everolimus tras la progresión de la enfermedad, confundió en la detección de cualquier diferencia en la SG relacionada con el tratamiento.

4.2) EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA

SUNITINIB

Los acontecimientos adversos graves más importantes observados hasta la comercialización, relacionados con el tratamiento en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Los más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia de intensidad máxima de Grado 3, fueron más frecuentes, y el aumento de lipasa de intensidad máxima de Grado 4, fue el más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático en $< 1\%$ de los pacientes y prolongación del intervalo QT en $< 0,1\%$. Otros acontecimientos fatales, que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib, incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, rabdomiolisis, accidente cerebrovascular, deshidratación, insuficiencia adrenal, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, neumotórax, shock y muerte súbita.

PAZOPANIB

Las reacciones adversas graves más importantes fueron accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral. Todas las reacciones adversas fueron notificadas en $< 1\%$ de los pacientes tratados.

Entre los eventos mortales que posiblemente tuvieron relación con pazopanib se incluyeron hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/hemoptisis, función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico.

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado se incluyen: diarrea, cambios en el color del pelo, hipertensión, náusea, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Respecto a los resultados de calidad de vida descritos en el ensayo pivotal, no se registraron diferencias clínicamente importantes (relativas a las diferencias mínimas importantes) establecidas en los cuestionarios (EORTC QLQ-C30) y EuroQol (EQ-5D) que se les realizó a los pacientes a las semanas 6, 12, 18, 24 y 48.

El perfil de efectos adversos comparativo con otros fármacos aprobados en cáncer renal se debe realizar también a través de comparaciones indirectas, con los problemas que conlleva. En el informe EPAR de EMA, indica que aunque el perfil de toxicidad es común, parece que determinados efectos adversos se presentan con mayor incidencia con pazopanib, como son elevación de AST/ALT, decoloración del cabello e hipertensión de todos los grados, y por el contrario otros se presentan con menos incidencia (rash, mucositis, síndrome mano-pie)

SORAFENIB

Las reacciones adversas graves más importantes fueron infarto/isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis inducida por medicamentos, hemorragia, crisis hipertensiva/hipertensión. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarreas, exantema, alopecia y síndrome mano-pie (corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA).

Insuficiencia cardíaca congestiva: En los ensayos clínicos patrocinados por la Compañía, la insuficiencia cardíaca congestiva fue notificada como un acontecimiento adverso en 1,9% de los pacientes tratados con sorafenib (N = 2276). En el estudio 11213 (CCR), los acontecimientos adversos como insuficiencia cardíaca congestiva se notificaron en 1,7% de los pacientes tratados con sorafenib y en 0,7% de los que recibieron placebo. En el estudio de 100554 (HCC), el 0,99% de los pacientes tratados con sorafenib y el 1,1% de los que recibieron placebo sufrieron estos acontecimientos. Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa. En el ensayo 1 (CCR) y en el ensayo 3 (CH) se produjeron aumentos de lipasa, CTCAE de grado 3 ó 4 en el 11 % y 9 % de los pacientes del grupo con sorafenib, respectivamente, en comparación con el 7 % y 9 % de los pacientes del grupo placebo. En el ensayo 1 y en el ensayo 3 se notificaron aumentos de la amilasa CTCAE de grado 3 ó 4 en el 1 % y 2 % de los pacientes del grupo con sorafenib, respectivamente, en comparación con el 3 % de los pacientes en ambos grupos placebo. En 2 de los 451 pacientes tratados con Nexavar en el ensayo 1 y en 1 de los 297 pacientes tratados con sorafenib en el ensayo 3, se describió una pancreatitis clínica (CTCAE de grado 4), así como en 1 de los 451 pacientes (CTCAE de grado 2) en el grupo placebo del ensayo 1.

La hipofosfatemia fue un hallazgo de laboratorio muy frecuente, que se pudo observar en el 45 % y 35 % de los pacientes tratados con sorafenib, en comparación con el 12 % y 11 % de los pacientes con placebo en el ensayo 1 y en el ensayo 3, respectivamente. En el ensayo 1, en el 13% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 3 % de los pacientes del grupo placebo se produjo una hipofosfatemia CTCAE de grado 3 (1 - 2 mg/dl), en el ensayo 3, en el 11 % de los pacientes tratados con sorafenib y en el 2 % en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo 1, no se dieron casos de hipofosfatemia CTCAE de grado 4 (< 1 mg/dl) en ninguno de los pacientes ni con sorafenib ni con placebo, en el ensayo 3 se dio 1 caso en el grupo placebo. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada al sorafenib.

En > 5 % de los pacientes tratados con sorafenib ocurrieron alteraciones en los resultados del laboratorio de CTCAE de grado 3 ó 4 incluyendo linfopenia y neutropenia.

AXITINIB

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.

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.

TABLA RESUMEN DE SEGURIDAD

Resultado	Axitinib (n, %) N=359	Sorafenib (n, %) N=355	RAR (IC95%)
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%)	24 (7%)	22,8 (17,4 a 28,2)
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.

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 perfil de seguridad de axitinib es el esperado para un ITK selectivo de VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3.

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

ANTICUERPOS MONOCLONALES

BEVACIZUMAB

Del estudio AVOREN se obtienen los siguientes datos:

- Efectos adversos clasificados graves: 29% en el grupo de bevacizumab + IFN vs 16% en el grupo IFN + placebo.
- Abandono de estudio a causa de reacciones adversas graves: 28% en el grupo de bevacizumab + IFN vs 12% en el grupo IFN + placebo.

- 3 casos de muerte atribuibles a bevacizumab: 2 episodios de hemorragia y 1 de perforación gastrointestinal.
- Bevacizumab contribuye a potenciar la toxicidad de INF en un 10%.
- Puede que el incremento de reacciones adversas en el grupo de bevacizumab esté relacionado con la mayor duración del tratamiento debido al aumento del tiempo a la progresión.

INHIBIDORES m-TOR

TEMSIROLIMUS

En el estudio pivotal que estudia temsirolimus frente a INF-a, los **efectos adversos más frecuentes** asociados a temsirolimus fueron la astenia (51%), rash (47%) anemia (45%), náuseas (37%) hiperglicemia e hiperlipemia (26-7%) ,destacando la mayor presencia de efectos adversos metabólicos en el grupo del tesmirolimus (diabetes melitus 1.4% & 0%), hiperfosfatemia (5.3% & 0.5%), hipocalemia (3.5% & 0%), en general todos manejables. Otros efectos adversos graves más frecuentes en el grupo del temsirolimus fueron (todos grados 3/4) la estomatitis: 20%/7% y el edema periférico 27%/1.4%. En el grupo de pacientes tratados con interferón, fue mayor la incidencia de neutropenia, leucopenia, fiebre, escalofríos, anemia y astenia.

Es el único de los últimos fármacos incorporados cuyo perfil de seguridad mejora al interferón.

En cuanto a los efectos adversos con grado 3-4 para temsirolimus, principalmente son **metabólicos** junto con **anemia y astenia** (esta última en menor grado que con interferon). A pesar de que **la neumonitis** fue excepcional, los autores recomiendan hacer una especial vigilancia. Las **reacciones cutáneas** fueron mucho mayores en el grupo de temsirolimus, aunque no llegaron a grado 3-4 más que en un pequeño porcentaje, similar al del grupo de interferón.

EVEROLIMUS

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes (incidencia $\geq 2\%$ en al menos un ensayo pivotal) fueron anemia, fatiga, diarrea, infecciones, estomatitis, hiperglucemia, 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 $\geq 2\%$) 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).

4.3) ÁREA ECONÓMICA

Costes directos:

Tipo	Medicamento	Coste (€)/tratamiento completo
<i>Inmunoterapia</i>	Interleukina – 2	2.633
	Interferon	1.742
<i>Inhibidores Tirocin Kinasa</i>	Sunitinib	4.556€ /ciclo 31.752€ hasta progresión (1ª línea) 22.680€ hasta progresión (2ª línea)
	Pazopanib	4.045 € / ciclo 28.318,1 € hasta progresión (1ª línea) 20.227 € hasta progresión (2ª línea)
	Sorafenib	5.318 € / ciclo 21.273 € hasta progresión (2ª línea)
	Axitinib	Desconocido (10 dic 2012)
<i>Anticuerpos monoclonales</i>	Bevacizumab	8.171 € / ciclo 45.001,1 € hasta progresión (1ª línea)
<i>Inhibidores m-TOR</i>	Temsirolimus	5.242 € / ciclo 20.966,4 € hasta progresión (1ª línea)
	Everolimus	4.614 € / ciclo 13.842 € hasta progresión (2ª línea)
Datos obtenidos del informe de evaluación GENESIS-SEFH de pazopanib a fecha 4/4/2011. Acuerdos adoptados por la comisión interministerial de precios de los medicamentos de 15 de febrero de 2011 en relación con el PVL máximo.		

5) COMPARACIONES PUBLICADAS DE LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS COMERCIALIZADAS EN NUESTRO PAÍS

5.1) COMPARACIONES INDIRECTAS DE EFICACIA

Comparación de eficacia del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	Medicamento				
	Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus	Bevacizumab	Pazopanib
Tipo ensayo	Randomizado, doble ciego comparado con IFN en pacientes naive en CR avanzado y/o metastático	Randomizado, doble ciego comparado con placebo después de una terapia sistémica en CR avanzado y/o metastático	Randomizado, abierto , comparado con IFN en pacientes naive con CR avanzado y/o metastático con ≥ 3 de 6 factores de riesgo pronostico.	Randomizado, doble ciego, BEV +IFN comparado con IFN en pacientes con CR avanzado y/o metastático post nefrectomía.	Randomizado, doble ciego, comparado con placebo en pacientes después de una terapia sistémica y naive en CR avanzado y/o metastático.
n (pacientes)	735	769	626	641	435
Variable principal	SLP	SG	SG	SLP	SLP
Resultados SLP	HR : 0,42 (0,32-0,54) Media SLP 11 meses vs 5 meses IFN	HR: 0,44 (0,35-0,55) Media SLP 5,6 meses vs 2,8 meses placebo	HR: 0,74 (0,6-0,91) Media SLP 5,6 meses vs 3,2 meses con IFN	HR: 0,60 (0,49-0,72) Media SLP 10,2 meses vs 5,4 meses IFN	HR: 0,46 (0,34-0,62) Media SLP 9,2 meses vs 4,2 meses placebo

Estudios en primera línea	N de pacientes incluidos	Tasa respuestas (%)	Tiempo a progresión (meses)	Supervivencia global (meses)	Coste incremental € frente a placebo hasta la progresión
Sunitinib vs IFN (Motzer)	750	47 vs 12	11 vs 5 P< 0,001	26,4 vs 21,8 P=0,051 NS	32.000
Bevacizumab+INF vs INF (Escudier)	649	31 vs 12	10,4 vs 5,5 P<0,0001	23,3 vs 21,3 P=0,12 NS	45.000
Pazopanib vs placebo(Sternberg)	233 (QT naive)	32 vs 4	11,1 vs 2,8 P<0,0001	NS	28.300
Temsirolimus vs IFN (Hudes)	626 (mal pronóstico)	8,6 vs 4,8	5,5 vs 3,1 P<0,001	10,9 vs 7,3 P=0,0069	21.000

Estudios en segunda línea	N de pacientes incluidos	Tasa respuestas (%)	Tiempo a progresión (meses)	Supervivencia global (meses)	Coste incremental €
SORAFENIB vs placebo (Escudier)	903	10 vs 2	5,5 vs 2,8 P< 0,02	17,8 vs 15,2 P=0,146 NS	21.300
Everolimus vs placebo (Motzer)	410	2 vs 0	4 vs 1,9 P<0,0001	14,8 vs 14,4 P=0,162 NS	13.850
Axitinib vs sorafenib (Axis)	723	19.4 vs 9.4 P<0,0001	6.7 vs 4.7 P<0,0001	20.1 vs 19.2 NS	Desconocido

5.2) COMPARACIONES INDIRECTAS DE SEGURIDAD

Efecto Adverso	Ac monoclonal	ITK	Inhibidor m-TOR
Astenia	+	+	+
Rash	-	-	+
Síndrome mano-pie	-	+	-
HTA	+	+	-
Diarrea	-	+	+
Estomatitis	-	+	+
Mielosupresión	-	+	+
Síndrome metabólico	-	+	+
Sangrado/Epistaxis	+	-	-
Proteinuria	+	-	-

Perfil de toxicidad para los fármacos empleados en el tratamiento del cáncer renal

Toxicidad grado III-IV (%) de los tratamientos antiangiogénicos				
Efecto Adverso	Bevacizumab + IFN	Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib
Cardiovascular				
HTA	3	12	4	4
Insuficiencia Cardíaca	1	2	-	-
TVP	1	-	-	-
Trombosis arterial	2	-	-	-
Síndrome constitucional				
Astenia	22	19	5	5
Tiroides				
Hipertiroidismo	-	-	-	1
Hipotiroidismo	-	1	1	1
Hepática				
Incremento	-	-	-	1

AST/ALT				
Aumento de la Bilirrubina	-	-	-	1
Síndrome mano-pie	-	6	6	1
Diarrea	-	5	2	5
Hematológica				
Anemia	4	4	3	3
Leucopenia	9	6	-	1
Trombopenia	3	8	-	1
Hemorragia	3	-	-	-

Toxicidad grado III-IV (%) de los tratamientos inhibidores de m-TOR

Efecto Adverso	Temsirolimus	Everolimus
Estomatitis	1	3
Astenia	11	3
Rash	4	1
Diarrea	1	<1
Nauseas	2	1
Mucositis	0	0
Tos	1	1
Infecciones	2	0
Neumonitis	-	2
Disnea	9	3
Anemia	20	13
Leucopenia	1	18
Trombopenia	1	1

5.3) COMPARACIONES DEL ÁREA ECONÓMICA

5.3.1 Comparación de costes directos entre las distintas opciones terapéuticas

Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a sus alternativas									
	IFN	IL-2	Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus	Bevacizumab	Everolimus	Pazopanib	
Precio unitario (PVL+IVA)	348,33 € (pluma 60 MUI)	128,4 € (vial 18MUI/1ml sc)	4860 € (30 cáps 50mg)	3545,48 € (112 comp 200mg)	873,6 € (vial 30mg)	328,73 € (vial 100mg) 1224,52 (vial 400mg)	3295,688 (30 compr 10mg)	2.889,74 (60 compr 400mg)**	
Posología	Sem 1: 3MUI 3x/sem; Sem 2: 9MUI 3x/sem; A partir sem 3: 18MUI 3x/sem.	Sem 1: 18MUI/d x5días; Sem 2-4: 18MUI/d _{1,2} + 9MUI/d ₃₋₅ /sem Sem 5: descanso	50mg/día x 4 sem + 2 sem descanso	400mg/12h	25mg/sem	10mg/kg c/2 sem	10mg/día	800mg /día	
Coste tratamiento 6 semanas (Peso 70 Kg)	(252 MUI x 6 setm / 60 MUI)= 5 plumas x 348,33 = 1.742 €	(128,4€ x5 + (128,4€ x2 + 64,2€ x3) x3 sem + 128,4€ x5) = 2.633 €	4.536€	5.318€	5.242 €	6.429 €* IFN: 252MUI (6 sem)/60 MUI= 5 plumas x 348,33= 1742€	4.614€	4.045€	
Costes asociados a									
Coste global del ciclo de tratamiento	1.742 €	2.633 €	4.536€	5.318€	5.242 €	8.171	4.614€	4.045€	

* Acuerdos adoptados por la comisión interministerial de Precios de los medicamentos de 15 de febrero de 2011 en relación con el PVL máximo.

En esta comparación económica sólo se tiene en cuenta el coste en los medicamentos, y no está incluidos otros costes como serían los asociados a la administración en el Hospital de Día por parte de los fármacos temsirolimus y bevacizumab, y los de dispensación (hospitalaria o comunitaria según aprobación) en la situación de los fármacos orales.

Comparativa indirecta de las opciones en primera línea:
Datos informe pazopanib de grupo GENESIS

	Sunitinib	Temsirolimus	Bevacizumab	Pazopanib	Placebo
Precio/ciclo* (PVL)	4.536€	5.242 €	6.429 €	4.045€	0€
SLP (meses)	11	5,6	10,2	11,1**	2,8
Coste hasta a progresión	31.752€	20.966,4€	45.001,1€	28.318,1€	0€
Coste incremental vs placebo (hasta progresión)	31.752€	20.966,4€	45.001,1€	28.318,1€	
Coste/mes adicional libre de progresión vs placebo	3.872€	7.488€	6.081€	3.411,8€	
Coste incremental sunitib vs pazopanib	3.433,9€				
Coste incremental temsirolimus vs pazopanib		-7.351,7€			
Coste incremental bevacizumab vs pazopanib			16.683€		

*Ciclo= 6 semanas de tratamiento

**Datos del e.c. pivotal pazopanib en el sub-grupo de pacientes naive

Datos actualizados 1ª línea con ITKs

	Sunitinib	Pazopanib
Precio/envase* (PVF)	4.860€	2.673€
Precio/ciclo* (PVF)	4.536€	3.742€
SLP (meses)	11	11,1**
Coste hasta a progresión	31.752€	26.195€
Coste incremental vs placebo (hasta progresión)	31.752€	26.195€
Coste incremental sunitib vs pazopanib hasta progresión	5.556€	

*PVF 22/05/2013

**Datos del e.c. pivotal pazopanib en el sub-grupo de pacientes naive

A continuación presentamos los datos obtenidos con distintas alternativas en segunda línea de tratamiento. Como en el caso anterior (primera línea), al no partir de datos ajustado entre estudios similares, la comparación de los datos entre sí carecería de rigor metodológico.

	Sunitinib	Sorafenib	Everolimus	Pazopanib	Placebo
Precio/ciclo* (PVL)	4.536€	5.318€	4.614€	4.045€	0€
SLP (meses)	8,2 (7,8-10,4)	5,6	4,9 (4,0-5,5)	8,3 (6,1-11,4)	1,9** (1,8-1,9)
Coste hasta a progresión	22680€	21273€	13842€	20227€	0€
Coste incremental vs placebo	22.680€	21.273€	13.842€	20.227€	
Coste/mes adicional libre de progresión vs placebo	3.600€	5.749€	4.614€	3.160€	
Coste incremental sunitib vs pazopanib	2.453€				
Coste incremental sorafenib vs pazopanib		1.046€			
Coste incremental everolimus vs pazopanib			-6.385€		

Datos informe pazopanib de grupo GENESIS

*Ciclo= 6 semanas de tratamiento

** Datos del e.c. pivotal aprobación everolimus en 2ª línea, fase III (everolimus vs. placebo)

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

Según las cifras oficiales de población (www.ine.es), a 1 de enero de 2011 la **población total de Castilla-La Mancha era de 2.115.334 habitantes.**

Las incidencias publicadas más recientemente de esta enfermedad se sitúan entre 4,4 a 11,7 casos por 100.000 personas-año. **(Entre 93 y 247 nuevos diagnósticos al año)**

El diagnóstico de la enfermedad es tardío, de forma que un 20-30% de los pacientes tienen enfermedad metastásica al diagnóstico y el 40% de los pacientes diagnosticados con enfermedad localizada posteriormente desarrollan metástasis.

Serán candidatos de recibir el tratamiento analizado el 70% de los pacientes calculados según incidencia. **(Entre 66 y 163 nuevos tratamientos al año)**

Número de pacientes/año candidatos a tratamiento con cada alternativa en Castilla La Mancha y estimación de impacto económico anual

Indicación	Nº pacientes/año	Fármaco	Progresión	Incremento Coste/progresión/paciente	Coste/año
Carcinoma renal metastásico (Primera línea)	66-163	Sunitinib	11 meses	5.556	366.735,6
		Pazopanib			794.593,8

5.3.2 Coste eficacia incremental publicados

SUNITINIB

Informe GENESIS de la Clínica Universitaria de Navarra:

Según los datos de eficacia del EC pivotal, los pacientes recibirían tratamiento hasta progresión, es decir, 47 semanas sunitinib, coste 38.366€, e interferón 25 semanas, 6000€ aprox. La diferencia 32.000€ y se conseguiría prorrogar la supervivencia libre de progresión 22 semanas y no aumentar la supervivencia global. Utilizar sunitinib en lugar de interferón nos supone un coste de 76.000€ por prorrogar la supervivencia libre de progresión 1 año a los pacientes sin efecto demostrado sobre la supervivencia global.

PAZOPANIB

El laboratorio farmacéutico solicitante (GSK) presentó un modelo económico de evaluación de coste-efectividad de pazopanib vs sunitinib, interferón y el mejor de los soportes, que fue sometido a análisis por NICE.

En dicho modelo se asume:

- Utilidad: los valores de utilidad de 0,7 para pacientes sin progresión de enfermedad y que la progresión se asocia con un decremento en utilidad de 15%. Los decrementos de la utilidad por efectos adversos se utilizan en el análisis de sensibilidad.
- Costes. Se definen de partida dos líneas de "access scheme"
 - descuento de 12,5% en el precio de pazopanib
 - la descripción de que se comercializa "in-confidence" basado en la publicación de los datos del estudio COMPARZ

Considerando a) se indican los datos indicados en la tabla.

El Comité de evaluación del NICE evaluó los datos y considerando y analizando el efecto de cruzamiento en los ensayos y el análisis de sensibilidad correspondiente, redefine los datos de ICER, indicados en la tabla.

Pazopanib vs	Coste-incremental	QUALY incremental	ICER	
	Datos GSK	Datos GSK	Datos GSK	Datos NICE
Sunitinib	122£	0,068	1.790£	1.790-5.330£
Interferon	27.921£	0,717	38.925£	21.600-72.300£
Mejor soporte	32.216£	0,979	32.898£	

El NICE considera que la evidencia de soporte no es ideal al no haber la comparación directa pazopanib vs sunitinib.

Se trata de un fármaco “me-too” con similares resultados de eficacia y seguridad. Por lo que las consideraciones respecto al coste directo y sobre todo a coste-efectividad han de tener impacto en la toma de decisiones.

Se dispone del antecedente del NICE en Reino Unido, en que el laboratorio GSK ha sido consecuente con la decisión de financiación basada en criterios de coste-efectividad. La consecuencia ha sido que la financiación de pazopanib es con una reducción del 12,5% y esperar los resultados del estudio fase III comparativo frente a sunitinib, que se publicará próximamente.

BEVACIZUMAB

El informe de evaluación de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Vall d'Hebrón concluyó que el coste incremental de bevacizumab + IFN vs las alternativas disponibles es:

- + 13.650€ vs sunitinib
- + 45.800€ vs IFN

TEMSIROLIMUS

NICE en una revisión sistemática y evaluación económica concluye que ninguna de las opciones novedosas de tratamiento del cáncer renal (sorafenib, sunitinib, bevacizumab y temsirolimus) es coste-efectiva, asignando al temsirolimus un coste por QALY de 81.700 libras.

EVEROLIMUS

Informe GENESIS para la GFT de Hospitales de Andalucía:

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: se ha referenciado a los 3 meses de supervivencia libre de progresión resultados del estudio pivotal.

Respecto a sunitinib, everolimus resulta más económico en 8.838 euros, 7.431 euros respecto a sorafenib y 6.385 frente a pazopanib. Es la alternativa más económica frente los fármacos dirigidos contra el VEGF vía oral.

6) REVISIONES SISTEMÁTICAS

En la revisión de Bukowski se concluye que pazopanib tiene actividad en el CR, que podría ser similar a sunitinib. El perfil de toxicidad es el que parece diferenciar pazopanib a las terapias alternativas (incluyendo bevacizumab, sunitinib, sorafenib). Comparado con sunitinib, pazopanib disminuye la fatiga crónica y los acontecimientos cardíacos, aunque aumenta la toxicidad hepática y la hipertensión. Los resultados del estudio que compara pazopanib con sunitinib nos reportarán más información.

Una revisión de la Cochrane (Enero-2008) concluye que el único fármaco que ha demostrado mejor supervivencia general en pacientes con pronósticos deficiente/intermedio en la escala de Motzer es temsirolimus.

La agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía ha emitido un informe sobre nuevas terapias en cáncer renal y concluye que temsirolimus es el único nuevo fármaco que demuestra una mejoría en la supervivencia global respecto al tratamiento habitual (Interferón alfa), si bien estos resultados se han visto limitados por la calidad mediana del estudio y porque las diferencias solo se encontraron en uno de los dos análisis estadísticos realizados.

Revision Cochrane: Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int.* 2011 Nov; 108(10): 1556-63.

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

7) GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y RECOMENDACIONES DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Actualmente, el algoritmo de tratamiento para el cáncer renal según las guías NCCN, ESMO y SOGUG es:

Línea	Pronóstico	Tratamiento	Opciones
1ª Línea	Buen pronóstico y pronóstico intermedio	Sunitinib Bevacizumab+IFN-a Pazopanib	IL-2 Citokinas
	Mal pronóstico	Temsirolimus	Sunitinib
2ª Línea	Post citoquinas	Sorafenib Pazopanib	Sunitinib
	Post VEGFR-TKI	Everolimus Axitinib	

Las Guías NCCN: versión 1. 2013

Categoría 1: recomendación basada en evidencia de alto nivel + consenso uniforme de la NCCN.

Categoría 2A: recomendación basada en evidencia de alto más bajo + consenso uniforme de la NCCN.

Categoría 2B: recomendación basada en evidencia de alto más bajo + no existe consenso uniforme de la NCCN.

Categoría 3: recomendación basada en cualquier nivel de evidencia + desacuerdo importante de la NCCN.

Todas las recomendaciones son nivel 2A a menos que se especifique lo contrario.

Posicionan en primera línea de CCRM con predominio de células claras a sunitinib, bevacizumab y pazopanib como categoría 1. También a temsirolimus en pacientes de mal pronóstico. Sorafenib e IL-2 tienen clasificación 2A para pacientes seleccionados. En la primera línea también se contemplan las opciones de ensayo clínico o mejor terapia de soporte.

Como segunda línea diferencia dos escenarios:

- Tras ITK: posiciona en la categoría 1 a everolimus y axitinib. Sorafenib y sunitinib tienen categoría 2A, temsirolimus y bevacizumab categoría 2B y pazopanib tiene clasificación 3.
- Tras citocinas: axitinib, sorafenib, sunitinib y pazopanib tienen categoría 1 y temsirolimus y bevacizumab tienen categoría 2A
- Terapia con citocinas: IL-2 categoría 2B

Otra vez se contemplan las opciones de ensayo clínico o mejor terapia de soporte.

Cuando la histología es de no células claras, la clasificación de sunitinib y sorafenib pasa a categoría 2A y pazopanib y axitinib pasan a categoría 3, temsirolimus sigue siendo categoría 1 en pacientes de pobre pronóstico y 2A en otros grupos de riesgo. Aparecen como una opción más de categoría 3 erlotinib (sin indicación en nuestro país para CRM) y gemcitabina + doxorubicina en el caso de histología sarcomatoide. Se contemplan las opciones de ensayo clínico o mejor terapia de soporte.

NICE

Sólo recomienda el uso de sunitinib y pazopanib en primera línea para pacientes que no hayan recibido terapia con citoquinas y con PS 0-1.

Explica que habrá que esperar a los resultados del estudio COMPARZ para determinar cual de los dos medicamentos tiene mejor balance beneficio/riesgo.

El resto de medicamentos autorizados para esta indicación tanto en primera como en segunda línea los considera no cose-efectivos y no recomienda su uso.

European Association of Urology (EAU).

Sonpavde G et al. Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy Eur Urol. 2012 Feb;61(2):307-16

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

Este es el algoritmo que propone la EAU para el tratamiento de CCR avanzado:

Algorithm for management of advanced renal cell carcinoma

Setting	Patients	Primary therapy (level1 evidence*)	Other options (level ≥2 evidence)
First line	Good or intermediate risk	Trial Sunitinib Bevacizumab plus IFN Pazopanib	HD IL-2 Sorafenib Observation
	Poor risk	Trial Temsirolimus	Sunitinib Pazopanib
Second line	Post cytokine	Trial Sorafenib Pazopanib Axitinib	Sunitinib Bevacizumab Temsirolimus
	Post VEGF inhibitor	Trial Everolimus Axitinib	Other VEGF inhibitors Temsirolimus
	Post mTOR inhibitor	Trial	VEGF inhibitors
Third line	Post TKI then TKI	Trial Everolimus	Temsirolimus
	Post mTOR then TKI or post TKI then mTOR	Trial	Different TKI Rechallenge TKI

HD = high dose; IL = interleukin; IFN = interferon; VEGF = vascular endothelial growth factor; mTOR = mammalian target of rapamycin; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

* Based on improved outcomes in phase 3 trial.

FDA

Informe de evaluación de Votrient® por la FDA: no se recomienda la utilización de pazopanib tras el fracaso a cualquier otro tratamiento inhibidor de VEGF (sunitinib, sorafenib o bevacizumab):

La indicación propuesta es similar a los otros cinco productos aprobados para la enfermedad. Sin embargo, everolimus está indicado en pacientes que han recibido previamente sunitinib o sorafenib. El mecanismo de acción de pazopanib contra la RCC es similar a sunitinib, sorafenib y bevacizumab, pues el uso de pazopanib u otros productos vía anti-VEGF tras el fracaso del tratamiento con alguno de ellos no se ha demostrado ser clínicamente beneficioso. Por lo tanto, **no se recomienda el uso de pazopanib tras el fracaso del tratamiento con los otros inhibidores de la vía de señalización del VEGF. Del mismo modo, no se recomienda el uso de otros inhibidores de la señalización del VEGF tras el fracaso del tratamiento con pazopanib.**

8) CONCLUSIONES

- El carcinoma de células renales es un tumor que ha experimentado un aumento en su incidencia en los últimos años.
- La única opción curativa para esta neoplasia sigue siendo la cirugía.
- En enfermedad avanzada el tratamiento se ha centrado en la inmunoterapia (interleukina, interferón, a diferentes dosis), con escasas respuestas e importante toxicidad.
- En los últimos años, y debido al progresivo conocimiento de los mecanismos moleculares fundamentalmente a nivel de la proliferación y angiogénesis, ha habido un desarrollo de nuevos fármacos.

EFICACIA

Primera línea de tratamiento

- **Sunitinib:** estudió su eficacia frente a IFN alfa en pacientes con cáncer de células claras renales sin tratamiento sistémico previo y con pronóstico bueno o intermedio, demostrando beneficios en la mediana de SLP (11 meses vs 5 meses)
- **Pazopanib:** ha demostrado un aumento de la SLP vs placebo en pacientes naive (11 meses vs 2,8 meses) y en pacientes previamente tratados con citoquinas (9,2 meses vs 4,2 meses) con CCRm de células claras o con histología predominante de células claras. Su aprobación inicial ha sido condicional ya que se realizó sin un comparador ideal. La publicación de los resultados del ensayo clínico solicitado por la EMA de no inferioridad pazopanib vs sunitinib (COMPARZ) nos determinará más datos sobre su equivalencia terapéutica.
- **Bevacizumab + interferón:** aumentó la mediana de SLP vs IFN alfa (10,2 vs 5,4 meses)
- **Sorafenib,** analizó sus beneficios en pacientes que ya habían recibido tratamiento previo, demostrando aumento de la SLP vs placebo a favor de sorafenib (5,5 meses versus 2,8 meses)
- **Temsirolimus:** es el único fármaco que ha demostrado mejor supervivencia general en pacientes con pronósticos deficiente/intermedio en la escala de Motzer.

Segunda línea

- El tratamiento actualmente recomendado por las principales guías clínicas post VEGFR-TKI para el tratamiento de CCRm tras fracaso o progresión a una terapia VEGF-TKI (bevacizumab, sunitinib, sorafenib y pazopanib) es everolimus y recientemente axitinib.
- Everolimus ha demostrado un incremento en la mediana de SLP frente a placebo (4,9 meses vs 1,9 meses) en pacientes previamente tratados con ITK o bevacizumab.
- Axitinib en 2ª línea ha demostrado aumentar la mediana de SLP vs sorafenib en 1,4 meses (4,8 meses vs 3,4 meses) en pacientes tratados previamente con sunitinib.

SEGURIDAD

- La mayoría de los efectos adversos son similares entre los fármacos establecidos en la patología.
- La diferencia entre las toxicidades de los diferentes fármacos será uno de los factores determinantes de la elección del tratamiento.
- Pazopanib en comparación con sunitinib produce una disminución en la frecuencia de eventos cardíacos y fatiga crónica, pero un aumento en hipertensión y hepatotoxicidad.

COSTE

- La opción más eficiente en primera línea (vs placebo y sin considerar temsirolimus por su indicación restringida a mal pronóstico) es pazopanib.
- La opción más eficiente en segunda línea es everolimus (tras fracaso a terapia VEFG-TKI).

9) POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

A.- Tratamiento de primera línea de CCRm células claras:

- 1.- Pacientes con criterios de buen pronóstico: Sunitinib, Pazopanib, Interferón Bevacizumab, ensayo clínico o tratamiento de soporte en caso de presentar mal estado general (ECOG ≥ 2). Se puede contemplar el uso de sorafenib o IL2 a dosis elevadas en pacientes seleccionados.
- 2.- Pacientes de mal pronóstico: Temsirolimus, ensayo clínico o tratamiento de soporte en caso de presentar mal estado general (ECOG ≥ 2).

B. - Tratamiento de CCRm otras histologías: Las principales guías clínicas consideran la primera opción de tratamiento en estas histologías la inclusión en un ensayo clínico. Con bajo nivel de evidencia (2B) contemplan sunitinib o sorafenib en pacientes que no sean de pobre pronóstico y temsirolimus para pacientes de pobre pronóstico con nivel de evidencia 1.

C.- Tratamiento de segunda línea de CCRm células claras:

- 1,- Si han recibido tratamiento con citocinas previas: Sunitinib, Pazopanib, Sorafenib o axitinib, Considerar ensayo clínico o mejor tratamiento de soporte en caso de presentar mal estado general (ECOG ≥ 2).
- 2,- Si han recibido tratamiento con ITK previos: axitinib o everólimus. Considerar ensayo clínico o mejor tratamiento de soporte en caso de presentar deterioro del estado general. (ECOG ≥ 2).

10) ANEXOS

PVL + IVA en España a fecha actual (4 junio de 2012)

INTERLEUKINA-2

Nombre genérico: IL-2
Nombre comercial: Proleukin®
Laboratorio: Novartis
Grupo terapéutico: L03AC01
Vía de administración: SC
Tipo de dispensación: H
PVL + IVA: vial 18 millones UI/1 ml: 123.49€

INTERFERÓN

Nombre genérico: Interferón alfa 2b
Nombre comercial: Intrón®
Laboratorio: Merck Sharp
Grupo terapéutico: L03AB05
Vía de administración: SC
Tipo de dispensación: DH
PVL + IVA: pluma 60 millones UI: 315.44€

SUNITINIB: SUTENT

Nombre genérico: Sunitinib
Nombre comercial: Sutent®
Laboratorio: Pfizer
Grupo terapéutico: agentes Antineoplásicos: inhibidor de tirosin kinasa proteica
Código ATC: LO1XE04
Vía de administración: oral
Tipo de dispensación: diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria
(resolución 15 de mayo 2009 del SESCAM)
Vía de registro: EMEA
Presentaciones y precio

Dosis	Forma farmacéutica	Envase	Código	PVL con IVA (€)
12.5 mg	cápsula	30 cap	6547090	1.273,01
25 mg	cápsula	30 cap	6547106	2.540,43
50 mg	cápsula	30 cap	6547113	5.052,19

PAZOPANIB: VOTRIENT®

Nombre genérico: Pazopanib
Nombre comercial: Votrient®
Laboratorio: GlaxoSmithKline
Grupo terapéutico. Denominación: Inhibidores directos de la protein-quinasa. Código ATC: L01XE11
Vía de administración: Oral
Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto.

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Votrient 200 mg comprimidos	30	665806.2	783,98€
Votrient 400 mg comprimidos	60	665807.9	2.778,60€

SORAFENIB: NEXAVAR®

Nombre genérico: sorafenib

Nombre comercial: Nexavar®

Laboratorio: Bayer

Grupo terapéutico: agentes Antineoplásicos: inhibidor de tirosin kinasa proteica
Código ATC: LO1XE04

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria (resolución 15 de mayo 2009 del SESCAM)

Vía de registro: EMEA

Presentaciones y precio

Dosis	Forma farmacéutica	Envase	PVL + IVA envase
200 mg	Comprimidos	112 UNIDADES	3.409,12€

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

Nombre genérico: Bevacizumab

Nombre comercial: Avastin®

Laboratorio: Roche Farma

Grupo terapéutico. Denominación: L1X3 Código ATC: L01XC07

Vía de administración: perfusión intravenosa

Tipo de dispensación: H (uso hospitalario)

Vía de registro: EMEA procedimiento centralizado

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Solución para perfusión	400 mg/16 mL	650603.5	1.272,89 €
Solución para perfusión	100 mg/4 mL	650602.8	341,71 €

TEMSIROLIMUS: TORISEL

Nombre Comercial: Torisel®

Presentaciones: Vial 25mg/ml E/1

Laboratorio: Wyeth Europa

Precio adquisición: PVL+IVA: 875€

Tipo de dispensación: H (uso hospitalario)

Grupo Terapéutico: L01XE09: Inhibidores de la tirosinquinasa

EVEROLIMUS: AFINITOR®

Nombre genérico: EVEROLIMUS

Nombre comercial: AFINITOR®

Laboratorio: NOVARTIS FARMACEUTICA SA

Grupo terapéutico. Denominación: Inhibidores de la proteínquinasa.

Código ATC: L01XE10

Vía de administración: ORAL

Tipo de dispensación: DH sin cupón precinto (dispensación hospitalaria).

Vía de registro: PROCESO CENTRALIZADO

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Coste por unidad PVL con IVA
Afinitor® 5mg	30	2.533,55€
Afinitor® 10mg	30	3.300,97€

AXITINIB

Nombre genérico: AXITINIB

Nombre comercial: Inlyta®

Laboratorio: Pfizer

Grupo terapéutico. Inhibidores directos de la protein-kinasa

Código ATC: L01XE17

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: hospitalaria

Vía de registro: procedimiento centralizado EMEA

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Axitinib 5 mg comp.	60	No	
Axitinib 1 mg comp.	60	No	

Pfizer se comprometió a suministrar el medicamento para los usos compasivos hasta la comercialización efectiva sin coste alguno hasta 31 de diciembre de 2012 y a mantener de forma gratuita los iniciados antes de esa fecha hasta progresión.

Resultados estudio AXIS

Resultados: a fecha 31/08/2010

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (361)	Trat control N (362)	RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto	HR (IC95%) Hazard ratio	p
Resultado principal: - SLP: tiempo desde la aleatorización hasta progresión (criterios RECIST) o muerte por cualquier causa (meses)	6,7 (6,3-8,6)	4,7 (4,6-5,6)	RAR=2	HR=0,67 (0,544-0,812)	< 0,0001
Por subgrupos: -SLP tras citoquinas (meses)	12,1(10,1-13,9)	6,5 (6,3-8,3)	RAR=5,6	HR=0,46 (0,32-0,68)	<0,0001
- SLP tras sunitinib (meses)	4,8 (4,5-6,4)	3,4 (2,8-4,7)		HR=0,74	<0,0107

			RAR=1,4	(0,57-0,96)	
Resultados secundarios: - TRO: Tasa de respuesta objetiva: según criterios RECIST v.1.0 (%).	19,4% (15,4-23,9)	9,4% (6,6-12,9)	RAR=10 (4,9-15,1)	RR=2,06 (1,41-3,0)	0,001
- Duración de la respuesta (meses):	11 (7,4-no estimable)	10,6 (8,8-11,5)	RAR=0,4		NS
Por subgrupos: - TRO tras citoquinas (%)	35,7% (27,4-44,7)	16,8% (10,7-24,5)	RAR=18,9	RR=2,13 (1,35-3,35)	<0,0003
- TRO tras sunitinib (%)	12,9% (8,5-18,4)	8,7% (5,2-13,6)	RAR=4,7	RR=1,48 (0,83-2,65)	NS
- SG: tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa (meses)*	20,1 (16,7-23,4)	19,2 (17,5-22,3)	RAR=1,1	HR=0,969 (0,8-1,17)	NS
Por subgrupos: - SG tras citoquinas(meses)	29,4 (24,5-no estimable)	27,8 (23,1-34,5)	RAR=1,6	HR=0,813 (0,56-1,19)	NS
- SG tras sunitinib (meses)	15,2 (12,8-18,3)	16,5 (13,7-19,2)	RAR=-1,3	HR=0,997 (0,78-1,27)	NS

Tablas resumen de los EC

Resultados ensayo pivotal VEG105192

Análisis por intención de tratar

VARIABLE PRINCIPAL					
Variable	Pazopanib N=290	Placebo N=145	HR (IC 95%)	p	RRR
Supervivencia libre de progresión SLP (meses)*	9,2 (7,4-12,9)	4,2 (2,8-4,2)	0,46 (IC 95: 0,34-0,62)	<0,001	54% (34-66%)
VARIABLES SECUNDARIAS					
Variable	Pazopanib N=290	Placebo N=145	HR	Log-rank p	
Supervivencia global SG (meses)	21,1 (19,3-NC)	18,7 (14,6-20,1)	0,73 (0,53-1)	0,02**	
Tasa de respuesta objetiva (RC+ RP)	30% (25,1-35,6)	3% (1-6%)	-		
Duración de la respuesta	13,5 (12-15,7)	--	-		
Análisis de subgrupo					
Subgrupo naíve	Pazopanib N=155	Control N=78	HR	Log-rank p	
Supervivencia libre de progresión (meses)	11,1	2,8	0,40 (IC 95: 0,27-0,60)	<0,0000001	
Supervivencia global SG (meses)	19,8 (15,8-NC)	20,0 (10,5-NC)	0,74 (IC 95: 0,47-1,15)	0,079	

Subgrupo pretratados con citoquinas	Pazopanib N=135	Control N=67	HR	Log-rank p
Supervivencia libre de progresión (meses)*	7,4	4,2	0,54 (IC 95: 0,35-0,84)	<0,001
Supervivencia global SG (meses)	NC (17,6-NC)	18,3 (14,2-20,1)	0,72 (IC95: 0,46-1,14)	0,067

*Se definió como el tiempo entre la randomización y la fecha de progresión o muerte

**Nivel de significación en el análisis interno 0,004; 28% de los pacientes en el grupo pazopanib recibieron otro fármaco posteriormente, 61% de pacientes en grupo placebo recibieron otro fármaco, 48% pasaron a pazopanib

#Los pacientes naïve podían ser incluidos si seguían una de las siguientes circunstancias:

- Sujetos que viven en países en que no está establecido la primera línea de manera estándar o que hay barreras de acceso a las terapias establecidas (IFN, IL, sunitinib o sorafenib)
- Sujetos que viven en países donde IL y IFN están aprobados pero, sin embargo, no son fármacos generalmente establecidos por la comunidad científica local o el médico y el sujeto no la han considerado una opción terapéutica aceptable
- Sujetos que ha recaído a tratamiento adyuvante o neo-adyuvante con citoquinas, sin recibir ninguna línea para la enfermedad metastásica.

Resultados ensayo VEG102616

Tipo de análisis por intención de tratar.

VARIABLE PRINCIPAL			
Variable	Pazopanib		
Tasa respuesta global (RC/RP) n, % (IC 95%)	78, 34,7% (28-41)		
Tasa respuesta completa n, (%)	3 (1,3%)		
Tasa respuesta parcial n, (%)	75 (33,3%)		
Tasa respuesta pacientes naïve (RC/RP) n, %	52, 33,5		
Tasa respuesta completa n, (%)	2 (1,3)		
Tasa respuesta parcial n, (%)	50 (32,5)		
Tasa respuesta pacientes pre-tratados con citoquinas (RC/RP) n, (%)	26 (37,1%)		
Tasa respuesta completa n, (%)	1 (1,4)		
Tasa respuesta parcial n, (%)	25 (35,7)		
VARIABLES SECUNDARIAS			
Variable	Pazopanib		
Supervivencia libre progresión (semanas) (IC 95%)	52 (44-60)		
Análisis de subgrupo			
Subgrupo ECOG	Pazopanib N=155	HR	p
Supervivencia libre de progresión (semanas) ECOG 0	59 (44-64)	0.55 (0-36-0.85)	0.002
Supervivencia libre de progresión (semanas) ECOG 1	28 (21-52)		
Subgrupo año del diagnóstico	Pazopanib N=135	HR	p

Supervivencia libre de progresión (semanas) > 1 año del diagnóstico	56 (44-68)	0.55 (0.36-0.82)	0.001
Supervivencia libre de progresión (semanas) < 1 año del diagnóstico	28 (20-44)		

Estudio de Hudes G et al

Tipo de análisis por intención de tratar. Estratificado por zona geográfica y nefrectomía previa)

Seguridad : ITT modificado (recibieron al menos una dosis (208/208/200))

Resultados					
Variable evaluada	Interferón alfa n(207)	Temsirolimus 25 mg n(209)	Temsirolimus 15 mg+ IFN α n(210)	Hazard ratio IC 95%	P
<u>Principal:</u> -Supervivencia global (mediana) en meses (IC 95%)	7.3 (6.1-8.8)	10.9 (8.6-12.7)	8.4 (6.6-10.3)	0.78 [*] (0.63-0.97) 0.96 ^{**} (0.76-1.20)	0.0252 [*] 0.6965 [*] [*]
<u>Secundarios:</u> -Supervivencia libre de progresión (meses IC 95%) ▪ Según investigadores	1.9(1.9-2.2)	3.8 (3.6-5.2)	3.7 (2.9-4.4)	0.75(0.6-0.9) 0.78(0.63-0.95)	0.0028 [*] 0.0129 [*] [*]
▪ Según evaluadores independientes:	3.1(2.2-3.8)	5.5 (3.9-7.0)	4,7(3,9-5.8)	0.66 (0.53-0.81) [*] 0.73(0.55-0.9) ^{**}	0.0001 [*] 0.043 ^{**}
-Tasa de Respuesta (n, %) ▪ Según investigadores:		0 (0)	0 (0)		
Respuesta completa	3 (1.4)	18 (8.6)	25 (11.9)		
Respuesta parcial	14 (6.8)	121 (57.9)	94 (44.8)		
Enfermedad estable	64 (30.9)	18 (8.6)	25 (11.9)		
Respuesta objetiva(RC +RP) IC 95% p respecto a IFN solo	17 (8.2) (4.5- 12.0)	(4.8-12.4) 0.8881	(7.5-16.3) 0.2273		
▪ Según evaluadores independientes:	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Respuesta completa	11 (5.3)	19 (9.1)	20 (9.5)		
Respuesta parcial	80(38.6)	133 3.6)	109(51.9)		
Enfermedad estable	11 (5.3)	19 (9.1)	20 (9.5)		
Respuesta objetiva(RC +RP) IC 95% p respecto a IFN solo	(2.3-8.4)	(5.2-13.0) 0.1361	(5.6-13.5) 0.1062		

- ♦ Del grupo de temsirolimus vs. Interferón alfa monoterapia
- ♦♦ Del grupo combinado vs. Interferón alfa monoterapia

Estudio de Hudes G et al

-**Tipo de análisis** por intención de tratar

Resultados						
Variable evaluada en el estudio	Everolimus N= 277 (IC 95%)	Placebo N= 139 (IC 95%)	RAR	Riesgo relativo HR (IC 95%)	p	
Variable principal: Supervivencia libre de progresión meses (revisión central independiente ciega) Tiempo desde la aleatorización hasta progresión o muerte	4,9 meses (4-5,5)	1,9 meses (1,8-1,9)	3 meses	0,33* (0,25-0,43)	<0,0001	S
Supervivencia libre de progresión meses (SLP) (revisión local por investigador)	5,5 meses (4,6-5,8)	1,9 meses (1,8-2,2)	3,6 meses	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001	S
Supervivencia libre de progresión tras cross over	5,1 meses (3,7-7,6) N= 106	---	---	---		
Variables secundarias Respuesta Objetiva (RC + RP) Respuesta Completa (RC) Respuesta parcial (RP) Enfermedad estable (ES)	1,8% 0% 5 (1,8%) 185 (66,8%)	0% 0% 0% 45 (32,45)				
Calidad de vida Tiempo hasta deterioro de KPS en 10%	5,7 meses	3,84 meses	1,86 meses	0,66 (0,49-0,90)	P=0,004	S
Tiempo hasta deterioro definitivo de IPCW y DRS	4,76 meses	3,84 meses	0,92 meses	0,75 (0,43-1,06)	P=0,053	S
Supervivencia global	14,8 meses	14,4 meses	0,4 meses	0,87 (0,65-1,15)	P=0,162	NS
Análisis por subgrupos SLP						
Previo sunitinib (N=184)	3,9 meses	1,8 meses	2,1 meses	0,34 (0,23-0,51)		
Previo sorafenib (N=124)	5,9 meses	2,8 meses	3,1 meses	0,25 (0,16-0,42)		

Previo sorafenib y sunitinib (N= 108)	4 meses	1,8 meses	2,2 meses	0,32 (0,19-0,54)		
---------------------------------------	---------	-----------	-----------	------------------	--	--

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

11) AUTORES DEL INFORME

Hospital General Universitario de Ciudad Real

S^o. Farmacia: Marta Rodríguez Martínez

S^o. Oncología: Javier Espinosa Arranz

REVISORES:

S^o. Farmacia: Carmen Encinas Barrios

S^o. Oncología: José Carlos Villa Guzmán

12) CONFLICTO DE INTERESES

Los autores y revisores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses

13) BIBLIOGRAFÍA

- NICE. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. London: National Institute for Health, 2011. Disponible en <http://www.nice.org.uk/guidance/TA219>
- NICE. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. London: National Institute for Health, 2011. Disponible en <http://www.nice.org.uk/guidance/TA215>
- Benedict A, Figlin RA, Sandström P, Harmenberg U, Ullén A, Charbonneau C et al. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2011 Sep;108(5):665-72.
- Hoyle, M., Green, C., Thompson-Coon, J., Liu, Z., Welch, K., Moxham, T. and Stein, K. (2010), Cost-Effectiveness of Sorafenib for Second-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Value in Health*, 13: 55–60. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00616.x
- Hoyle, M., Green, C., Thompson-Coon, J., Liu, Z., Welch, K., Moxham, T. and Stein, K. (2010), Cost-Effectiveness of Temsirolimus for First Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Value in Health*, 13: 61–68. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00617.x
- Scottish Medicines Consortium. Pazopanib (Votrient) - First-line treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) and for patients who have received prior cytokine therapy for advanced disease. Glasgow, 2011. Disponible en:
- Health Technology Assessment. Everolimus for the second-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell cancer: a critique of the submission from Novartis. 2010; Vol. 14: Suppl. 2. Disponible en <http://www.hta.ac.uk/erg/supplements/supplement1402.pdf#nameddest=article06>
- Health Technology Assessment Pazopanib (Votrient) for the treatment of locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. *Horizon Scanning in Oncology* Nr. 013. Viena, 2010. Disponible en http://eprints.hta.lbg.ac.at/902/1/DSD_HSO_Nr.13.pdf
- Ficha técnica de Proleukin (IL-2). <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58653&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- Ficha técnica de Roferon (IFN)
- Ficha técnica de Sutent (Sunitinib)
- Ficha técnica de Votrient (Pazopanib)
- Ficha técnica de Nexavar (Sorafenib)
- Ficha técnica de Avastin (Bevacizumab)
- Ficha técnica de Torisel (temsirolimus)
- Ficha técnica de Afinitor (everolimus)
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584-90
- Escudier B. Sunitinib for the management of advanced renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Mar;10(3):305-17.
- Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. Gore ME, Hariharan S, Porta C, Bracarda S, Hawkins R, Bjarnason GA, Oudard S, Lee SH, Carteni G, Nieto A, Yuan J, Szczylik C. *Cancer.* 2011 Feb 1;117(3):501-9
- Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P,

- Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(8):757-63.
- (Abstract #7134) Poster Session: Updated Safety and Efficacy Results for Sunitinib from a Global, Expanded-Access Trial in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). Martin Gore. ESMO congress 2011.
 - Pazopanib versus Sunitinib in the Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COMPARZ).
 - Informes de evaluación elaborados por el Grupo GÉNESIS de la SEFH (consulta a DIC 2012) <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>: informes de hospitales.
 - <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00387764?term=VEG107769&rank=1>
 - Hutson T, Davis I, Machiels J et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 475-480
 - Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-134
 - Szczylik C, Demkow T, Staehler M, et al. Randomized phase II trial of first-time treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5025). [ASCO]
 - Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P for the AVOREN trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-2111
 - Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon alpha versus interferon alpha monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *ASCO GU Meeting Proceedings 2008: Abs 350* (;2008 Genitourinary Cancers Symposium)
 - Hudes G et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22): 2271-2281.
 - Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 Aug 9;32 (9637): 449-56.
 - Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.
 - Escudier B et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370:2103-2111.
 - Sternberg et al. *Annals Oncol* 2010; 21(Suppl 8): Abstract LBA22 and oral presentation
 - Escudier B, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-134.
 - Schmidinger M, Bellmunt J. Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(5):416-24
 - (Abstract #1139) Poster Session: Asthenia and Fatigue as Potential Biomarkers of Sunitinib Efficacy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Mellar P. Davis. ESMO congress 2011.

- (Abstract #1141) Poster Session: Neutropenia and Thrombocytopenia during Treatment as Biomarkers of Sunitinib Efficacy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). Frede Donskov. ESMO congress 2011.
- (Abstract #1444) Poster Session: Evaluation of Hand-Foot Syndrome (HFS) as a Potential Biomarker of Sunitinib Efficacy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) and Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Igor Puzanov. ESMO congress 2011.
- Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, Figlin RA, Baum MS, Motzer RJ. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):763-73.
- Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int.* 2011;27.
- Bukowski RM. Critical appraisal of pazopanib as treatment for patients with advanced metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2011;3:273-85. Epub 2011 Aug 10.
- R Kumar, M-C Crouthamel, D H Rominger, R R Gontarek, P J Tummino, R A Levin, A G King. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. *Br J Cancer.* 2009; 101(10): 1717–1723
- *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v137–v139, 2010 clinical practice guidelines doi:10.1093/annonc/mdq206 Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- Guías NCCN (versión 1.2013) (consulta a 10 DICIEMBRE 2012)
- Guías ASCO (consulta a DIC 2012)
- Guías ESMO (consulta a DIC 2012)
- Guías NICE (consulta a DIC 2012)
- Guías europeas de urología (consulta a DIC 2012)
- Bukowski RM, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 10;25(29):4536-41. Epub 2007 Sep 17.
- Yang JC, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):427-34.
- Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J et al. Phase II Study of Axitinib in Sorafenib-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4462-4468.
- Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Balleyguier C, Gautier J et al. Sequential Sorafenib and Sunitinib for Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2009;182: 29-34.
- Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tadini M, Rizzo M et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:4469.
- Micromedex “Renal cell carcinoma, Advanced disease alter failure of treatment with sunitinib or sorafenib”
- Sun M, Lughezzani G, Perrote P and Karakiewicz P. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Nat Rev. Urol.* 2010; 7(6): 327-338.
- Herrmann E, Bierer S, WüWng C. Update on systemic therapies of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* (2010) 28:303–309.
- Parasuraman S, Hudes G, Levy D, et al. Comparison of quality adjusted survival in patients with advanced renal cell carcinoma receiving first-line treatment with temsirolimus (TEMSR) or interferon(IFN) or the combination of

- IFN+TEMSR [abstract no. 5049 plus poster and oral presentation]. J Clin Oncol 2007 Jun 20; 25 (Suppl. 18 Pt 1): 247.
- Dutcher JP, Szczylik C, Tannir N, et al. Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma receiving temsirolimus or interferon-alpha. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2007; Vol. 25(18S):A5033.
 - Bellmunt J, Szczylik C et al. Annals of Oncology, 2008; 19: 1387-1392. "Temsrolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features".
 - Motzer RJ, Bacik J, Schwartz H, Reuter V, Russo P, Marion S, Mazumdar M. "Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma". J Clin Oncol, 2004; 22:454- 463.
 - Motzer RJ, Basch E. "Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma". Lancet, 2007.370; 2071.
 - Thompson Coon J et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation.
 - Randomized Phase II Trial of First-Line Treatment With Sorafenib Versus Interferon Alfa-2a in patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 27:1280-1289.