

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. Everolimus 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 glucólisis en los tumores sólidos.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA y AEMyPS: 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). 03/08/2010

FDA: tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con sorafenib o sunitinib. 30/03/2009

4.3 Posología, forma de administración.

Dosis recomendada: 10 mg de everolimus una vez al día.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

Los pacientes que presenten reacciones adversas graves y/o intolerables pueden requerir modificaciones de dosis. En estos casos, se puede reducir la dosis a 5mg diarios o interrumpir temporalmente el tratamiento (por ejemplo, durante una semana), seguido de la reintroducción de 5 mg diarios.

Forma de administración:

Debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua, no se deben masticar ni triturar.

Si se olvida tomar una dosis, el paciente debe esperar a la siguiente dosis y no tomar una dosis adicional.

4.4 Farmacocinética.

Absorción.

En los pacientes con tumores sólidos avanzados, las concentraciones máximas de everolimus (C_{max}) se alcanzan en un tiempo medio de 1 hora después de la administración diaria de 5 y 10 mg de everolimus en ayunas o con un refrigerio ligero sin grasa. C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. Everolimus es un inhibidor de sustrato y moderado de PGP. Efecto de los alimentos: en individuos sanos, comidas ricas en lípidos han reducido la concentración sistémica alcanzada (medida por el AUC) en un 22% y el pico de concentración plasmática $C_{máx}$ en un 54%. Comidas ligeras en lípidos redujeron el AUC en un 32% y la C_{max} en un 42%.

Los alimentos, sin embargo, aparentemente no afectaban en la fase posterior de absorción: tiempo-concentración.

Distribución.

La proporción de everolimus en plasma, que es dependiente de la concentración en el rango de 5 a 5.000 ng/ml, es de 17% a 73%. Aproximadamente el 20% de la concentración de everolimus en sangre total se limita a la del plasma en pacientes con cáncer (10 mg/día). La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 74% tanto en sujetos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En los pacientes con tumores sólidos avanzados, V_d es de 191 L para el compartimento central aparente y 517L para el compartimento periférico aparente.

Metabolismo.

Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y PGP. Tras su administración oral, everolimus es el principal componente en la sangre humana. En sangre humana se han detectado principalmente seis metabolitos de everolimus, entre ellos tres metabolitos monohidroxilados, dos anillos hidrolítica al abrir los productos, y un conjugado fosfatidilcolina de everolimus. Estos metabolitos fueron también identificados en las especies animales utilizadas en los estudios de toxicidad, mostrándo aproximadamente 100 veces menos actividad que everolimus. Por lo tanto, la mayoría de la actividad farmacológica se atribuye a everolimus.

Eliminación.

El CL / F de everolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados con una posología de 10mg/día es de 24,5 l / h. La vida media de eliminación de everolimus es de aproximadamente 30 horas.

No hay estudios específicos de la excreción en pacientes con cáncer, sin embargo, se dispone de los datos de los estudios en pacientes trasplantados. Tras la administración de una dosis única de everolimus radiomarcado en conjunto con la ciclosporina, el 80% de la radiactividad se recuperó en las heces, mientras que el 5% se excretó en la orina. La sustancia original no se detectó en la orina o en las heces.

Farmacocinética en estado estacionario.

Después de la administración de everolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados, AUC₀ estado estacionario-τ fue proporcional a la dosis en el rango de 5 a 10 mg dosis diaria. El estado de equilibrio se logró en dos semanas.

C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. T_{max} se alcanza 1-2 horas después de la administración de la dosis. Se observó una correlación significativa entre la AUC 0-τ y la concentración pre-dosis a través del estado estacionario.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares					
Nombre	Everolimus	Sorafenib	Sunitinib	Pazopanib	Axitinib
Presentación	5mg comprimidos 10mg comprimidos	200mg comprimidos	12,5mg cápsulas	200mg comprimidos	
Posología	10mg/día	400mg/12h	50mg/día	800mg/día	5mg/12h
Características diferenciales	Tras progresión a otra terapia dirigida al VEGF	Fracaso o no indicación adecuada de interferón alfa o interleukina	Tto de carcinoma renal avanzado/metastático	Tto de carcinoma de células renales DISPONIBLE POR USO COMPASIVO	En ensayo

Según indicaciones aprobadas los comparadores más adecuados sería sorafenib y sunitinib. No se ha incluido temsirolimus ya que tiene una indicación muy restrictiva, tratamiento en primera línea en pacientes que presentan carcinoma de células renales (CCR) avanzado con al menos tres de seis factores de riesgo pronósticos.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En septiembre de 2010 se ha realizado una búsqueda bibliográfica mediante PubMed, Cochrane Library, Micromedex, Clinical Evidence y UptoDate. También se han obtenido la ficha

técnica (EMEA) y las revisiones recientes realizadas por agencias de evaluación (Scottish Medicine Consortium, Health Canada y National Institute for Health and Clinical Excellence).

1- **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.** Ensayo clínico en fase III de everolimus que evalúa la eficacia en carcinoma renal avanzado (CRA) que ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF frente a placebo [1] No se ha hallado ningún ensayo clínico que lo compare con otros fármacos.

2- **Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2010; 28 (6):1061-1068.** Estudio de eficacia en CRA previo tratamiento con VEGF para tres fármacos: sunitinib, sorafenib y axitinib, ya que pazopanib ha sido evaluado en monoterapia para pacientes con CRA sin previo tratamiento o pretratados con citoquinas. [2]

3- **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.** Actualmente axitinib se encuentra en estudio en fase III frente a sorafenib. En fase II ha demostrado actividad antitumoral en pacientes con CRA metastásica (CRAm) refractaria a tratamiento previo con VEGF, incluyendo sorafenib. [3]
En un estudio de casos retrospectivos en Francia se ha evaluado la eficacia y la seguridad de la administración secuencial de sorafenib y sunitinib, y viceversa. Los resultados obtenidos no permiten concluir el orden de administración más eficaz, pero si la no existencia de resistencia cruzada entre ambos, aunque se hace necesario confirmar lo observado. [3]

4- **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.** Estudio fase II de sorafenib en pacientes con CRAm refractario a sunitinib los resultados de eficacia obtenidos fueron limitados, 9,6% de pacientes mostraron una respuesta parcial después de 2 ciclos (N= 52 pacientes CI95% (5-17%). [4]

5.2. Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Tabla de resultados de eficacia: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial.

Referencia: RECORD-1. Motzer RJ, Lancet 2008 Aug 9; 372 (9637): 449-56.

-Nº de pacientes: 416

-Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, multicéntrico, internacional.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: everolimus 10mg/d (n=277) y placebo (n=139) junto con los mejores cuidados de soporte para ambos brazos.

-Criterios de inclusión: cáncer de células renales avanzado (células claras), progresión de enfermedad en los últimos 6 meses tras tratamiento o durante tratamiento con sunitinib, sorafenib, o ambos, tratamiento previo con citoquinas (IL2 o IF alfa) o bevacizumab, enfermedad medible por RECIST, Kamofsky>70%.

-Criterios de exclusión: inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia en las 4 semanas previas, pacientes en tratamiento crónico con corticoides o inmunosupresores, pacientes que hayan estado tratados anteriormente con inhibidores mTor, pacientes con intolerancia a everolimus u otras rapamicinas (sirolimus, temsirolimus, etc.) o a sus excipientes, eventos clínicamente incontrolables (diabetes, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca e infarto de miocardio en los últimos 6m), y metástasis cerebrales no tratadas o pacientes neurologicamente inestables a pesar del tratamiento para las metástasis.

-Pérdidas: 5 (3 everolimus, 2 placebo)

-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar (ITT)

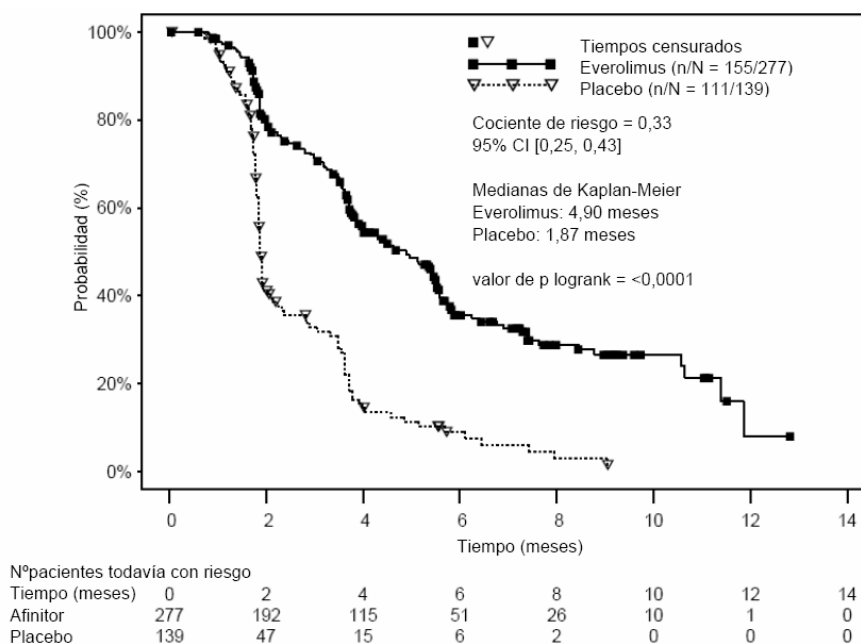
Tabla 1. Tabla de resultados de eficacia: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial.

Referencia: RECORD-1. Motzer RJ, Lancet 2008 Aug 9; 372 (9637): 449-56.

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
<i>Análisis por subgrupos SLP</i>						
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.

Figura 1 Curvas de supervivencia libre de progresión KaplanMeier



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)

Respecto a la supervivencia global no se observó una diferencia estadísticamente significativa relacionada con el tratamiento (cociente de riesgo 0,87; intervalo de confianza: 0,65-1,17; p=0,177). 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 supervivencia global relacionada con el tratamiento.

5.3 Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Validez interna:

En ensayo RECORD por el cual es aprobado everolimus para el tratamiento del CRA tras fracaso a otro fármaco inhibidor del VEGF, es un ensayo bien diseñado desde el punto de vista metodológico, y sus resultados por tanto deben ser tenidos en consideración.

La variable principal, supervivencia libre de progresión, es una variable válida para evaluar la eficacia de un tratamiento oncológico.

La supervivencia global en cambio puede ser un poco incierta, ya que se apoya en datos obtenidos mediante una modelización estadística tras el cross over realizado tras el fin de la fase ciega, en el que los pacientes del grupo placebo y con progresión de la enfermedad fueron incluidos en el grupo de tratamiento con everolimus.

Aplicabilidad a la práctica clínica y relevancia de los resultados:

Las opciones de tratamiento para pacientes con CRAM en la actualidad son limitadas y everolimus muestra un incremento significativo comparado con placebo en supervivencia libre de progresión y supervivencia global de aproximadamente 3 meses. No obstante se precisan estudios comparativos frente a otras terapias dirigidas al factor de crecimiento del endotelio vascular, para conocer su relevancia real.

En el estudio retrospectivo realizado por Sablin et al [4], cuya variable principal es SLP tras tratamiento secuencial sorafenib-sunitinib (so-su) o sunitinib-sorafenib (su-so), los resultados obtenidos tras la revisión de 90 casos no difieren mucho de los resultados obtenidos en el ensayo RECORD-1.

En el grupo de so-su la mediana de SLP fue de 28 semanas y en su-so de 22 semanas (HR 0,78 IC95% 0,45-1,283 p=0,31)

La mediana de supervivencia global fue de 135 semanas en el grupo so-su y de 82 semanas en el su-so (HR 0,49 IC95% 0,16-0,96 p=0,04).

Concluye que sorafenib seguido de sunitinib parece asociarse a una mayor supervivencia que aquellos pacientes tratados primero con sunitinib y posteriormente con sorafenib.

Sin embargo estos resultados hay que tomarlos con cautela, ya que se trata de una revisión retrospectiva, con un limitado número de pacientes y con una distribución heterogénea de los grupos (68 pacientes en el grupo so-su y 22 en el su-so).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Evaluaciones previas por organismos independientes:

Health Products and Food Branch, Canada: Basado en la revisión de los datos de calidad, seguridad y eficacia, Health Canada, considera que *el perfil de riesgo/beneficio de everolimus es favorable para el tratamiento de pacientes con CRAM de células claras, tras fracaso o tratamiento inicial con fármacos dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG), sunitinib o sorafenib.*

Su aprobación se basa en los datos de SLP. La prolongación en supervivencia global no queda demostrada ya que las diferencias encontradas según el ensayo pivotal en fase III de everolimus vs. placebo, no son estadísticamente significativas. (6)

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): *everolimus no está recomendado en segunda línea de tratamiento de CRA.*

El comité evaluador hace saber que solamente sunitinib está recomendado como primera línea de tratamiento en CRA por NICE y que esta recomendación está basada sobre la asunción de la no existencia de tratamientos disponibles en segunda línea.

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

La población incluida en el ensayo tiene un buen performance status y podría ser similar a los pacientes a tratar en el reino unido con CRA en la práctica clínica.

El ensayo RECORD-1 es de una calidad metodológica adecuada y sus resultados pueden considerarse robustos.

El comité está de acuerdo en que se obtiene un incremento en resultados de supervivencia libre de progresión favorable a everolimus, pero que la estimación de la supervivencia global en el análisis por intención de tratar puede estar sesgada por el cross-over del 81% de los pacientes hacia el grupo everolimus.

Determina que el factor clave en la determinación del coste efectividad es la supervivencia global y esta se ha realizado mediante métodos estimativos y no por una medida objetiva en el ensayo. (Hace alusión a cuál sería el mejor método para hacer la estimación).

Everolimus puede ser considerado como un fármaco que prolonga la supervivencia o como tratamiento final.

Por último, tras un análisis minucioso considera que **everolimus no es coste efectivo.**

(8)

Scottish Medicines Consortium (SMC) (abril 2010): Everolimus junto a los mejores cuidados de soporte incrementa la mediana de supervivencia libre de progresión en 3 meses comparado con placebo más los mejores cuidados de soporte en paciente previamente tratados con carcinoma renal metastásico. Sin embargo *la justificación del tratamiento en relación al coste no es suficiente para conseguir la aceptación por el Scottish Medicines Consortium.*

(Hay que resaltar que tampoco recomiendan el uso de sorafenib y sunitinib en segunda línea de CRA o metastásico). (10)

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Tabla de efectos adversos ensayo RECORD-1.

Efectos adversos	Everolimus + MSC=274			Placebo + MSC=137		
	Incidencia global	Grado 3	Grado 4	Incidencia global	Grado 3	Grado 4
Efectos adversos, %						
Estomatitis	44	4	<1	8	0	0
Infecciones	37	7	3	18	1	0
Astenia	33	3	<1	23	4	0
Fatiga	31	5	0	27	3	<1
Diarrea	30	1	0	7	0	0
Catarro	30	<1	0	16	0	0
Rash	29	1	0	7	0	0
Nauseas	26	1	0	19	0	0
Anorexia	25	1	0	14	<1	0
edema periférico	25	<1	0	8	<1	0
Disnea	24	6	1	15	3	0
Vómitos	20	2	0	12	0	0
Pirexia	20	<1	0	9	0	0
Inflamación de mucosas	19		0	1	0	0
Jaqueca	19	<1	<1	9	<1	0
Epistaxis	18	0	0	0	0	0
Prurito	14	<1	0	7	0	0
neumonitis	14	4	0	0	0	0
Piel seca	13	<1	0	5	0	0
Disgeusia	10	0	0	2	0	0
Dolor en extremidades	10	1	0	7	0	0
Valores de laboratorio %						
Hematológicos						

Descenso de hemoglobina	92	12	1	79	5	<1
Descenso de linfocitos	51	16	2	28	5	0
Descenso de plaquetas	23	1	0	2	0	<1
Descenso de neutrófilos	14	0	<1	4	0	0
Bioquímicos						
Incremento de colesterol	77	4	0	35	0	0
Incremento de triglicéridos	73	<1	0	34	0	0
Aumento de glucosa	57	15	<1	25	1	0
Aumento de creatinina	50	1	0	34	0	0
Descenso de fosfatos	37	6	0	8	0	0
Incremento de ASAT	25	<1	<1	7	0	0
Incremento de ALAT	21	1	0	4	0	0
Aumento de bilirrubina	3	<1	<1	2	0	0

MCS indica mejores cuidados de soporte

Estomatitis (aftas orales), ulceraciones de lengua y boca

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

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

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

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. [1]

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

6.2. Precauciones de empleo en casos especiales

Pacientes pediátricos: everolimus no está recomendado par su uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada: no es necesario ajustar dosis.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) debe reducirse la dosis a 5mg/día. No se recomienda su uso en insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Embarazo: no existen datos o estos son insuficientes sobre el uso de everolimus en mujeres embarazadas.

Mujeres en edad fértil: deben tomar un método de anticoncepción efectivo mientras tomen everolimus.

Lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Vacunas: durante el tratamiento con everolimus deberá evitarse el uso de vacunas vivas.

La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada durante el tratamiento con everolimus y por lo tanto, la vacuna puede ser menos efectiva. Deberá evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con everolimus como influenza intranasal, sarampión, parotiditis, rubéola, polio oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), fiebre amarilla, varicela y la vacuna antitifoidea TY21a.

Complicaciones en la cicatrización de heridas: la alteración en la cicatrización de heridas en un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluyendo everolimus. Por lo tanto, deberá tenerse precaución con el uso de everolimus en el periodo peri-quirúrgico.

Interacciones

Deberá evitarse la administración conjunta con inhibidores e inductores de CYP3A4 y/o de la bomba de flujo de varios fármacos, la glicoproteína P (PgP). Si no puede evitarse la administración conjunta de un inhibidor o un inductor **moderado** de CYP3A4 y/o de PgP, pueden considerarse ajustes de dosis de everolimus, en base a la AUC prevista.

El tratamiento concomitante con inhibidores **potentes** de CYP3A4 supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de everolimus. En la actualidad no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis en esta situación. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de everolimus y de inhibidores **potentes**.

PRINCIPIO ACTIVO POR INTERACCIÓN	INTERACCIÓN – CAMBIO EN LA AUC/ C _{max} DE EVEROLIMUS PROPORCIÓN DE MEDIA GEOMÉTRICA (INTERVALO OBSERVADO)	RECOMENDACIONES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN CONJUNTA
Inhibidores potentes de CYP3A4/PgP		
Ketoconazol	AUC ↑15,3 veces (intervalo 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 veces (intervalo 2,6-7,0)	No se recomienda el tratamiento concomitante de everolimus y de inhibidores potentes
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	No estudiados. Se espera un aumento importante en la concentración de everolimus	
Telitromicina, claritromicina		
Nefazodona		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibidores moderados de CYP3A4/PgP		
Eritromicina	AUC ↑4,4 veces (intervalo 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 veces (intervalo 0,9-3,5)	Deberá tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados del CYP3A4 o de PgP. Si los pacientes necesitan la administración de un inhibidor moderado puede considerarse la reducción de dosis a 5mg/día o cada 2 días. Sin embargo no hay datos clínicos con este ajuste de dosis: Debido a la
Verapamilo	AUC ↑3,5 veces (intervalo 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 veces (intervalo 1,3-3,8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑2,7 veces (intervalo 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 veces (intervalo 1,3-2,6)	

Fluconazol		variabilidad entre sujetos los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos en todos los individuos, por tanto se recomienda un estrecho control de las reacciones adversas.
Diltiazem		
Amprenavir, fosamprenavir	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Zumo de pomelo u otros alimentos que afecten a CYP3A4/PgP	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente)	Deberá evitarse la combinación.
Inductores potentes de CYP3A4/PgP		
Rifampicina	AUC ↓63% (intervalo 0-80%) C _{max} ↓58% (intervalo 10-70%)	Evitar el uso conjunto el CYP3A4. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inductor potente de CYP3A4 debe considerarse un aumento de la dosis de everolimus de 10mg a 20mg al día utilizando aumento de dosis de 5mg aplicados el día 4 y 8 tras el inicio del inductor. Esta dosis se predice para ajustar el AUC al intervalo observado sin inductores. Sin embargo no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento con un inductor, la dosis de everolimus debe volver a la dosis utilizada antes de iniciar la administración conjunta.
Corticosteroides (p.ej. dexametasona, prednisona, prednisolona)	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Efavirenz, nevirapina	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Hierba de San Juan (<i>Hypericum Perforatum</i>)	No estudiado. Se espera una disminución importante en la exposición.	

6.3. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse, deben tragarse enteros, con un vaso de agua.

Si el paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino tomar la próxima dosis según la pauta prescrita.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-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 otra/s alternativa/s medicamento			
	EVEROLIMUS Afinitor® 10mg comprimidos	SUNITINIB Sutent® 50mg cápsulas	SORAFENIB Nexavar® 200mg comprimidos
Precio unitario (PVL+IVA)	110,03 €	177,08 €	33,4 €
Posología	10mg/día	50mg/día (ciclo=4 semanas y 2 de descanso=6 semanas)	200mg/12h
Coste día	110,03€	177,08€	133,9
Coste tratamiento /ciclo	3300,97€	5312,42€	3750,15 €
Costes asociados a	No procede	No procede	No procede
Coste global o coste global tratamiento para conseguir 3 meses de supervivencia añadida	16.504,85 €	18.592,2 €	18.750,75 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia		2087,35 €	2245,9 €

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

Respecto a sunitinib everolimus resulta ventajoso en 2087,35 euros y 2245,9 euros respecto a sorafenib, convirtiéndose de este modo en la alternativa más económica frente los fármacos dirigidos contra el VEGF vía oral.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos: Eficacia. Seguridad. Coste

No existe ningún tratamiento actualmente recomendado para el tratamiento de CRA y/o metastásico tras fracaso o progresión a una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG). Los fármacos actualmente utilizados son sunitinib y sorafenib.

Everolimus ha demostrado eficacia en cuanto a un incremento en la mediana de supervivencia libre de progresión (aprox. de 3 meses) frente a placebo y en cuanto a supervivencia global (tema controvertido por el cross-over realizado en el ensayo pivotal de pacientes en progresión al grupo tratamiento activo).

En cuanto a la seguridad, hay que tener en cuenta que en el estudio RECORD-1 [1], dos de las muertes fueron asociadas directamente con el tratamiento con everolimus por lo que se hace necesario un estrecho seguimiento de los pacientes debiendo reducir o interrumpir el tratamiento en aquellos casos que lo requieran. Hay que tener en cuenta, que everolimus presenta actividad inmunosupresora, por lo que los pacientes son más susceptibles de padecer infecciones por patógenos oportunistas.

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

La seguridad en pacientes con comorbilidades (diabetes, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca e infarto de miocardio) es desconocida porque fueron excluidos del RECORD-1.

Everolimus es sustrato del CYP3A4 y también sustrato e inhibidor de p-glicoproteína, se requiere precaución cuando se administra con medicamentos que afectan CYP3A4 y p-glicoproteína.

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

En resumen:

Everolimus se perfila como una opción de tratamiento en pacientes seleccionados, afectados de carcinoma renal (con histología de células claras), tras fracaso a sunitinib, sorafenib o ambos y con un buen performance estatus. (Queda por establecer cual es el orden secuencial de más eficacia, si SU-EV o SO-EV o SU-SO-EV o SO-SU-EV).

Everolimus ha demostrado eficacia en cuanto a un incremento en la mediana de supervivencia libre de progresión (aprox. de 3 meses) frente a placebo. Respecto a la supervivencia global no se observó una diferencia estadísticamente significativa relacionada con el tratamiento (cociente de riesgo 0,87; intervalo de confianza: 0,65-1,17; p=0,177). 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 supervivencia global relacionada con el tratamiento.

Se concluye que el everolimus se incluya como tratamiento de 2ª línea e pacientes con carcinoma de células renales avanzado tras fracaso a inhibidores de TK.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

- Lugar en terapéutica: carcinoma de células renales avanzado.
- Indicaciones para las que se aprueba. Carcinoma de células renales avanzado tras fracaso a inhibidores de TK.
- Condiciones de uso: Descripción
- Condicionidad a un protocolo. Condicionado a un protocolo de uso en los hospitales.
- Método de seguimiento de las condiciones de uso. Analizar la evidencia disponible pasado 1 año.

EVALUACION: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 13/12/2010

Decisión adoptada por el Comité: D. Se incluye con recomendaciones específicas: como tratamiento de 2ª línea en pacientes con carcinoma de células renales avanzado tras fracaso a inhibidores de TK.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Servicio de Oncología médica.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No procede.

ALGORITMOS

Herrmann E, Bierer S, Wülfing C. Update on systemic therapies of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* (2010) 28:303–309. (12)

World J Urol (2010) 28:303–309

307

Table 2 Treatment algorithm

First-line setting (ccRCC)	Good risk	Sunitinib Bevacizumab and INF- α High-dose IL-2 (selected patients) Sorafenib (for patients not eligible for cytokines)
	Intermediate risk	Sunitinib Bevacizumab and INF- α Sorafenib (for patients not eligible for cytokines)
	Poor risk	Temsirolimus Sunitinib
Second-line setting (ccRCC)	Prior immunotherapy	Sorafenib Sunitinib
	Prior bevacizumab and INF- α	Sunitinib Sorafenib
	Prior TKI	Everolimus TKI-Switch
First-line setting (non-ccRCC)	Prior temsirolimus	Investigational
	All risk groups	Temsirolimus Sunitinib Sorafenib
Second-line setting (non-ccRCC)	All treatments	Investigational

Recomendaciones según la Guía de cáncer renal de la European Association of Urology.
Disponible en: <http://www.uroweb.org/?id=217&tyid=1>. Consulta [Noviembre 2010]. (13)

Table 10: 2010 EAU evidence-based recommendations for first- and second-line systemic therapy in mRCC.

Treatment	Risk or prior treatment	Recommended agent
• 1st-line therapy	Low- or intermediate-risk	Sunitinib
		Bevacizumab + IFN-alpha
		Pazopanib
• 2nd-line therapy	High risk	Temsirolimus
	Prior cytokine	Sorafenib
		Pazopanib
		Everolimus
Prior VEGFR	Everolimus	
	Prior mTOR(-)	Clinical trials

7.3.6 Conclusions	LE
• Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) increase progression-free survival and or overall survival as both first- and second-line treatment of mRCC	1b
• Sorafenib has proven efficacy as second-line treatment after failure of cytokine therapy or in patients unfit for cytokines	1b
• Sunitinib is more effective than IFN-alpha in treatment-naïve, low- and intermediate-risk tumours	1b
• The association between bevacizumab and IFN-alpha is more effective than IFN-alpha in treatment-naïve, low- and intermediate-risk tumours	1b
• Pazopanib is superior to placebo in both naïve mRCC patients as post-cytokine patients	1b
• Temsirolimus monotherapy in poor-risk mRCC patients is more effective than IFN-alpha or temsirolimus + IFN-alpha	1b
• Everolimus prolongs progression-free survival in patients who have failed treatment with TKIs	
• The role of the new drugs is still under development and combination studies are ongoing. To date, no data are available indicating the new agents have a curative effect. These agents appear to promise to stabilise mRCC for a prolonged period of time. However, their promise has to be balanced against their toxicity profile and the patient's quality of life	4

7.3.7 Recommendations for systemic therapy for mRCC	GR
• Sunitinib is recommended as first-line therapy in low- and intermediate-risk patients	A
• Bevacizumab + IFN-alpha is recommended as first-line therapy in low- and intermediate-risk patients	A
• Sorafenib is recommended as a second-line treatment for mRCC after cytokine failure	A
• Pazopanib is recommended as first-line and after cytokine failure	A
• Temsirolimus is recommended as first-line treatment in high-risk patients	A
• Everolimus can be recommended as second-line treatment after failure of tyrosine kinase inhibitors	A

LE→ NIVEL DE EVIDENCIA
GR→ GRADO DE RECOMEDACIÓN

Recomendaciones según The National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
Disponible en: <http://www.nccn.org/index.asp>. Consulta [Noviembre 2010]. (14)

A) Cáncer “clear cell histology” predominantemente

Primera línea→

- ❖ Ensayo clínico o
- ❖ Sunitinib (categoría 1) o
- ❖ Temsirolimus (categoría 1 para pacientes con peor pronóstico, categoría 2B para pacientes determinados de otros grupos de riesgo) o
- ❖ Bevacizumab+IFN (categoría 1) o
- ❖ Pazopanib (categoría 1) o
- ❖ Altas dosis de IL-2 para pacientes seleccionados o
- ❖ Sorafenib para pacientes seleccionados y
- ❖ Los mejores cuidados de soporte: Ver NCCN Guía de cuidados paliativos

Segunda línea→

- ❖ Ensayo clínico o
- ❖ **Everolimus (categoría 1 para pacientes que han recibido previamente inhibidores de TK) o**
- ❖ Sorafenib (categoría 1 para pacientes con tratamiento previo con citoquinas y categoría 2A para pacientes que han recibido previamente inhibidores de TK) o
- ❖ Sunitinib (categoría 1 para pacientes con tratamiento previo con citoquinas y categoría 2A para pacientes que han recibido previamente inhibidores de TK) o
- ❖ Pazopanib (categoría 1 para pacientes con tratamiento previo con citoquinas y categoría 3 para pacientes que han recibido previamente inhibidores de TK) o
- ❖ Bevacizumab (categoría 2B) O
- ❖ IFN o IL-2 (categoría 2B) y
- ❖ Los mejores cuidados de soporte: Ver NCCN Guía de cuidados paliativos

B) Cáncer “non clear cell histology”

Primera línea→

- ❖ Ensayo clínico (preferentemente) o
- ❖ Temsirolimus (categoría 1 para pacientes con peor pronóstico, categoría 2A para pacientes determinados de otros grupos de riesgo) o
- ❖ Sorafenib o
- ❖ Sunitinib o
- ❖ Pazopanib o
- ❖ Quimioterapia (categoría 3): gemcitabina o capecitabina o floxouridina o 5-FU o doxorubicina (solamente en sarcomatoide) y
- ❖ Los mejores cuidados de soporte: Ver NCCN Guía de cuidados paliativos.

- Las recomendaciones de la categoría 1 están listadas en orden de aprobación de la FDA.
- Los pacientes con peor pronóstico se definen como aquellos con ≥ 3 predictores de corta supervivencia.
- Los mejores cuidados de soporte incluyen: radioterapia paliativa, metastasectomía o bifosfonatos para metástasis de los huesos.

Categorías de consenso de NCCN

Categoría 1: Hay consenso uniforme de NCCN, basado en el alto nivel de evidencia, de que la recomendación es apropiada

Categoría 2A: Hay consenso uniforme de NCCN, basado en el bajo nivel de evidencia incluyendo experiencia clínica, de que la recomendación es apropiada

Categoría 2B: Hay consenso no uniforme de NCCN (pero sin desacuerdo mayor), basado en el bajo nivel de evidencia incluyendo experiencia clínica, de que la recomendación es apropiada

Categoría 3: Hay desacuerdo mayor en NCCN de que la recomendación sea apropiada

Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique otra cosa

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- (1) 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.
- (2) Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (6):1061-1068.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini 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.
- (6) Summary Basis of Decision (SBD) Afinitor® Everolimus 5mg and 10mg tablets. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Submission Control Number: 125809. Health Canada
- (7) Micromedex “Renal cell carcinoma, Advanced disease after failure of treatment with sunitinib or sorafenib”
- (8) Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. National Institute for Health And Clinical Excellence. Jun 2010-10-14
- (9) Sun M, Lughezzani G, Perrote P and Karakiewicz P. Treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Nat Rev. Urol.* 2010; 7(6): 327-338.
- (10) Everolimus 5 and 10mg tablets (Afinitor®) Novartis Pharmaceuticals UK Limited. No (595/10). Scottish Medicines Consortium. Abr 2010
- (11) The European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) for everolimus (Afinitor®), EMA/H/C1038. Disponible en: www.emea.europa.eu.
- (12) Herrmann E, Bierer S, Wülfing C. Update on systemic therapies of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* (2010) 28:303–309.
- (13) Recomendaciones según la Guía de cáncer renal de la European Association of Urology. Disponible en: <http://www.uroweb.org/?id=217&tyid=1>. Consulta [Noviembre 2010].
- (14) Recomendaciones según The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Disponible en: <http://www.nccn.org/index.asp>. Consulta [Noviembre 2010].

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

Margarita Ladrón de Guevara García

Noviembre 2010

M^a Eugenia Rodríguez Mateos

Noviembre 2010

Rocío Asensi Díez

Noviembre 2010

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

ANEXO
APARTADO 5.2.b

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)		PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)		SI
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)		SI
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)		SI
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)		SI
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)		SI
TOTAL		5 PTOS
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 / no consta= 0 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3		

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?		
-¿El comparador es adecuado?		
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?		
-¿El seguimiento ha sido completo?		
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?		
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?		
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?		No, el comparador es placebo.
¿Son importantes clínicamente los resultados?		
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		Si ya que se mide supervivencia libre de progresión
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		No, ya que no sé cual es el tiempo óptimo de tratamiento con sunitinib o sorafenib para que un paciente sea tratado con everolimus en segunda línea, en el ensayo son 6 meses.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Randomización 2:1

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE
TUTOR: ROCIO ASENSI DIEZ

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Paloma Delgado. Oncology Market Access. Novartis Farmacéutica SA.	<p>1. Mecanismo de acción: Los fármacos TKI-VEGF, que bloquean la angiogénesis a nivel del receptor, se han convertido en el estándar de tratamiento en primera línea del CRm. Sin embargo, la mayoría de los pacientes finalmente progresan y la resistencia a estos inhibidores es cada vez más frecuente¹⁻³. Por ello, el cambio de un TKI-VEGF a un inhibidor de mTOR, proporciona un nuevo enfoque para superar la resistencia TKI-VEGF. La inhibición de mTOR tiene un efecto integral, previniendo la angiogénesis al inhibir la acumulación de VEGF, y actuando sobre la división celular, la proliferación y el metabolismo.¹</p> <p>2. Mejor perfil de seguridad: Everolimus es bien tolerado en pacientes con CRm, con una baja incidencia de eventos grado 3/4, y demuestra un beneficio-riesgo favorable.⁴ A diferencia de los TKI-VEGF, los inhibidores de mTOR tienen un perfil de tolerancia más favorable en el cáncer renal metastásico, en concreto, una menor incidencia de toxicidad cardíaca y de síndrome mano-pie⁵. Los eventos adversos con Everolimus son predecibles, manejables, y en consonancia con los de la clase inhibidores de mTOR.⁶⁻⁸</p> <p>3. Calidad de vida de los pacientes: A diferencia de otras terapias, Afinitor® reduce significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad sin afectar a la calidad de vida del paciente. Afinitor® prolongó el tiempo hasta el deterioro de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$) según la escala FKSI-DRS. Las escalas de función física, estado general de salud, rol físico, rol emocional, función cognitiva, función social y síntomas del cuestionario EORTC QLQ-C30, mostraron que la calidad de vida se mantuvo similar en el grupo con Afinitor® y con placebo, sin diferencias evidentes en las puntuaciones medias de ambos tratamientos⁴</p> <p>4. Vía de administración oral: Los tratamientos intravenosos crean un impacto adicional sobre los pacientes y los cuidadores, y aumentan el riesgo de sufrir infecciones y otras complicaciones, en cambio, los tratamientos orales han demostrado ser eficaces en la reducción del riesgo de progresión del cáncer sin comprometer la calidad de vida de los pacientes. Afinitor® aporta una conveniencia esencial en los pacientes que han sido pre-tratados excesivamente y reduce los costes asociados al número de visitas y costes de administración, enfermería, medicamentos concomitantes, tiempo y coste de los cuidadores.</p> <p>1. Brugarolas J. <i>N Engl J Med</i>. 2007;356:185-187. 2. Rini BI. <i>J Clin Oncol</i>. 2009;27:3225-3234. 3. Sternberg CN, et al. <i>J Clin Oncol</i>. 2010;28:1061-1068. 4. Motzer RJ, et al. <i>Cancer</i>. 2010;116:4256-4265. 5. Motzer RJ, et al. Presented at ASCO-GU 2009. 6. Hutson TE, et al. <i>Oncologist</i>. 2008;13:1084-1096. 7. Amato et al. <i>Cancer</i>. 2009;115:2438-2446. 8. Figlin RA, et al. <i>J Natl Compr Canc Netw</i>. 2008;6:S1-S20. de Reijke TM, Eur J Cancer. 2009 Mar;45(5):765-73. Epub 2009 Jan 20. Review.</p>	<p>Se ha incluido el everolimus tras fracaso a inhibidores de TK.</p> <p>Reflejado en el informe. El perfil de efectos adversos no difiere de otros acontecidos con otros fármacos similares como sunitinib y sorafenib, destacando la neumonitis, susceptibilidad a las infecciones y la estomatitis. La seguridad en pacientes con comorbilidades (diabetes, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca e infarto de miocardio) es desconocida porque fueron excluidos del RECORD-1.</p> <p>Se compara con placebo. Las diferencias de calidad de vida son entre pacientes con fármaco y pacientes con placebo.</p> <p>En el informe se compara everolimus con tratamientos orales.</p>
Paloma Delgado. Oncology Market Access. Novartis Farmacéutica	<p>5. Diferenciación frente a otras alternativas</p> <p>□ Afinitor® (Everolimus) es un nuevo medicamento perteneciente al grupo farmacoterapéutico "inhibidores de la proteína quinasa" (código ATC L01XE). Es el único agente aprobado por las autoridades sanitarias para su uso en pacientes con CRm tras el fracaso de una primera línea de tratamiento con un inhibidor del VEGF. Es el primer</p>	<p>Reflejado en el informe. No existe ningún tratamiento actualmente recomendado para el tratamiento de CRA y/o metastásico tras fracaso</p>

<p>SA.</p>	<p>inhibidor oral de mTOR. 1-4.</p> <p><input type="checkbox"/> El estudio RECORD-1 es el primer y único ensayo fase III que demuestra eficacia en pacientes con cáncer renal metastásico tras el fracaso inicial a un inhibidor del VEGF.5-6</p> <p><input type="checkbox"/> A diferencia de Afinitor®, las terapias dirigidas VEGFR-TKI, como sorafenib y pazopanib, sólo se han investigado en estudios de fase III en segunda línea de tratamiento, tras el fracaso de citoquinas:</p> <p>o En el ensayo pivotal fase III de sorafenib; los pacientes con CRm fueron tratados previamente con citoquinas y posteriormente randomizados a sorafenib o placebo.7</p> <p>o El ensayo pivotal fase III de pazopanib, incluía pacientes que no habían sido tratados previamente o aquellos tratados con citoquinas. Posteriormente se aleatorizados a pazopanib o placebo.8</p> <p><input type="checkbox"/> Hay también estudios fase II prospectivos que muestran sólo una eficacia limitada para sorafenib como terapia de segunda línea tras fracaso a una terapia inicial con VEGF ,9-10 y no hay datos que apoyen el uso de pazopanib en este contexto.</p> <p><input type="checkbox"/> Afinitor® es el único tratamiento que dispone de evidencia de categoría 1 para ser utilizado después del fracaso de los inhibidores del VEGF. Las principales guías de práctica clínica recomiendan su uso como estándar de tratamiento en este grupo de pacientes. Adjunto guías no incluidas en el informe 11-13</p> <p>6. Impacto presupuestario mínimo: Presenta un impacto presupuestario limitado debido a la relativamente baja prevalencia de la enfermedad y a la población diana de pacientes que presenta una baja supervivencia global. Afinitor® cubre el vacío terapéutico existente en la actualidad y reemplaza a las terapias actuales en segunda línea de tratamiento que no presentan evidencias clínicas de categoría 1 y tiene un coste similar. Por todo ello, supone un impacto presupuestario mínimo.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. de Reijke TM, et al. <i>Eur J Cancer</i>. 2009;45:765-773. 2. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma. (2009). Available at: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf. Accessed 9/24/10. 3. Escudier B, et al. <i>Ann Oncol</i>. 2009;20(S4):iv81-iv82. 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer—v.2.2010. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf. Accessed 9/24/10. 5. Motzer RJ, et al. <i>Lancet</i>. 2008;372: 449-456. 6. Motzer RJ, et al. <i>Cancer</i>. 2010;116:4256-4265. 7. Escudier B, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2007;356:124-134. 8. Sternberg C, et al. <i>J Clin Oncol</i>. 2010;28(6):1061-1068. 9. Di Lorenzo G, et al. <i>J Clin Oncol</i>. 2009;27:4469-4474. 10. Shepard DR, et al. <i>J Clin Oncol</i>. 2008;26:ab5123. 11. European Society for Medical Oncology (ESMO). 12. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) group 13. El Grupo Español de Tratamiento de Tumores Urológicos (SOGUG) 	<p>o progresión a una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG</p> <p>Reflejado en el informe en el anexo guías de practica clínica.</p> <p>Reflejado en el informe. El coste de adquisición es favorable para everolimus, frente a los comparadores de referencia establecidos, sorafenib y sunitinib.</p>
------------	--	---