

Everolimus

para el cáncer renal avanzado

Informe basado en el de la Guía Farmacoterapéutica de referencia para hospitales del SSPA

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Afinitor®
Presentaciones: E/30 comp 5 y 10mg
Laboratorio: Novartis
Precio adquisición: PVL= 2533,55 € y 3300,97€.
Grupo Terapéutico: L01XE10: Antineoplásicos inhibidores de la proteinquinasa

2.- Solicitud:

Dra. M^a José Méndez. UGC Oncología Médica. Fecha solicitud: 13 julio 2011

3.- Justificación y Resumen del informe:

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

- Se trata de la primera y única terapia que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los pacientes con carcinoma de células renales metastásico en los que la enfermedad ha progresado tras recibir antiangiogénicos inhibidores de la tirosinquinasa (VEGF-TKI).
- Es el único tratamiento estudiado en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado con placebo con pacientes en los que hay progresión tras recibir VEGF-TKI. El ensayo clínico RECORD-1 ha mostrado que Afinitor® aumenta la supervivencia libre de progresión de 1.9 a 49 meses y reduce el riesgo de progresión del cáncer un 67%.
- Es bien tolerado con una baja tasa de acontecimientos adversos de grado 3-4.

3.2. Resumen del informe

Las opciones de tratamiento para pacientes con carcinoma de células renales metastásicas 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.

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. No obstante, tanto las infecciones como las 2 muertes descritas asociadas al fármaco, como la interacción con medicamentos que afectan CYP3A4 y p-glicoproteína, hace necesario un estrecho seguimiento de los pacientes debiendo reducir o interrumpir el tratamiento en aquellos casos que lo requieran.

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

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

La CFT acuerda inclusión como tratamiento de 2^a línea en pacientes con carcinoma de células renales avanzado tras fracaso a inhibidores de TK.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA 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

Mecanismo de acción.

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos). mTOR es una clase de serina-treonina quinasa, cuya actividad es conocida por estar aumentada en algunos tipos de cánceres humanos. Everolimus 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. 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 glicólisis en los tumores sólidos.

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 con 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.

Farmacocinética.

Absorción. En los pacientes con tumores sólidos avanzados, las concentraciones máximas de everolimus (Cmax) 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. Comidas ligeras en lípidos redujeron el AUC en un 32% y la Cmax en un 42%. Los alimentos, sin embargo, aparentemente no afectaban en la fase posterior de absorción: tiempo-concentración.

Metabolismo. Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y PGP. Tras su administración oral, la actividad de sus metabolitos es de una actividad 100 veces menor.

Eliminación. 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 datos 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 orina o en 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.

Cmax es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. Tmax 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.

Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación (Sólo disponibles en el Hospital Sorafenib y Sunitinib)

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 de IFN- alfa o IL	Cáncer renal avanzado/meta estático	Cáncer renal (USO COMPASIVO)	En ensayo

Según las indicaciones aprobadas, los comparadores más adecuados serían 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:

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. No se ha hallado ningún ensayo clínico que lo compare con otros fármacos.

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)

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	---	---	---		
Variabes secundarias						
Respuesta Objetiva (RC + RP)	1,8%	0%				
Respuesta Completa (RC)	0%	0%				
Respuesta parcial (RP)	5 (1,8%)	0%				
Enfermedad estable (ES)	185 (66,8%)	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)		

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.

-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.

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.

-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.**

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.*

(Tampoco recomiendan el uso de sorafenib y sunitinib en segunda línea de CRA o metastásico).

- **Recomendaciones según The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Disponible en: <http://www.nccn.org/index.asp>.**

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 8categoría 3): gemcitabina o capecitabina o floxouridina o 5-FU o doxorrubicina (solamente en sarcomatoide) y
- ❖ Los mejores cuidados de soporte: Ver NCCN Guía de cuidados paliativos.

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>.

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
	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

6.- Evaluación de la seguridad

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).

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

Estomatitis (aftas orales), ulceraciones de lengua y boca

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

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

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

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	RECOMENDACIONES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN CONJUNTA
Inhibidores potentes de CYP3A4/PgP		
Ketoconazol	AUC ↑15,3 veces (11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 veces (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 (2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 veces (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 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.
Verapamilo	AUC ↑3,5 veces (2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 veces (1,3-3,8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑2,7 veces (1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 veces (1,3-2,6)	
Fluconazol		
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.	

7.- Evaluación del coste

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: 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.

La solicitante estima entre 5-6 pacientes/año.

8.- Conclusiones

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, 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.

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 alter 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].