


Everolimús (Afinitor®) per al tractament del carcinoma de cèl·lules renals

CT01/2011
INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Dr. Pablo Maroto declara haver participat com a consultor i com a investigador en diversos assaigs clínics amb everolimús. Tanmateix, creu que això no condiciona les seves valoracions objectives sobre el fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Everolimús (Afinitor®) per al tractament del carcinoma de cèl·lules renals. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, gener 2011, Barcelona
Correcció: AIAQS
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B.15315-2011

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Everolimús (Afinitor®) per al tractament del carcinoma de cèl·lules renals

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Cari Almazán


Montse Moharra

Experts clínics

Pablo Maroto, Servei d'Oncologia Mèdica,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Coordinador de l'Hospital de Dia

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

ÍNDEX

Resum.....	5
Resumen.....	7
English abstract.....	9
Introducció.....	11
Objectius.....	14
Metodologia.....	14
Resultats.....	15
Avaluació comparada.....	21
Conclusions.....	24
Annex 1. La tecnologia.....	25
Annex 2. Metodologia.....	34
Annex 3. Taules d'evidència.....	38
Abreviacions.....	40
Bibliografia.....	41

RESUM

Antecedents

El carcinoma de cèl·lules renals (CCR) és un tipus de càncer del ronyó que s'origina en les cèl·lules del túbul renal. El tractament i pronòstic dels pacients depèn de l'estadiatge de la malaltia. Molts pacients són diagnosticats amb formes avançades de CCR, que generalment és refractari al tractament. L'everolimús va rebre l'autorització de comercialització a la Unió Europea l'agost de 2009 per al tractament de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat, en els quals la malaltia ha progressat durant o després del tractament amb una teràpia dirigida al factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF).

Objectius

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència de l'everolimús per al tractament de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat, en els quals la malaltia ha progressat durant o després del tractament amb una teràpia dirigida al factor de creixement del VEGF.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins juny del 2010. S'han seleccionat assaigs clínics de fase III. La validesa interna i el grau de recomanació dels estudis inclosos han estat avaluats per un revisor que ha utilitzat els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). S'ha realitzat una síntesi qualitativa de l'evidència científica.

Resultats

L'eficàcia de l'everolimús en pacients amb CCRa ha estat avaluada en un assaig clínic aleatoritzat (2:1) i doble cegament de fase III (n=410) en pacients en progressió després del tractament amb inhibidors VEGF (principalment sunitinib i/o sorafenib). L'everolimús fou comparat amb placebo. Tots els pacients van rebre tractament de suport.

La supervivència lliure de progressió (SLP) fou la variable principal de l'estudi. Aquesta fou 2,2 mesos superior en el grup everolimús comparat amb placebo segons la segona anàlisi intermèdia predefinida per protocol ($p < 0,001$). L'everolimús no ha demostrat superioritat en la resta de variables analitzades.

Everolimús és un fàrmac generalment ben tolerat amb esdeveniments adversos majoritàriament lleus. S'han descrit casos de pneumonitis no infecciosa en pacients tractats amb everolimús.

Les anàlisis econòmiques, tot i que no disponibles en format original, indiquen que la ràtio cost-efectivitat incremental de l'everolimús comparat amb el millor tractament de suport és superior als 30.000 €/AVAQ (anys de vida ajustats per qualitat) en l'escenari més favorable. La introducció d'everolimús en el tractament de pacients amb CCRa de cèl·lules clares a Catalunya en els propers 3 anys suposarà un cost estimat (només preu adquisició) de 890.000 euros, aproximadament, el primer any fins a 1.450.000 euros, aproximadament, el tercer any.

Conclusions

L'everolimús és un fàrmac generalment ben tolerat que ha demostrat reduir el risc de progressió en pacients amb CCRa de cèl·lules clares i bon estat de salut que han fracassat al tractament previ amb inhibidors de la tirosina cinasa.

RESUMEN

Título

Everolimús (Afinitor®) para el tratamiento del carcinoma de células renales.

Antecedentes

El carcinoma de células renales (CCR) es un tipo de cáncer del riñón que se origina en las células del túbulo renal. El tratamiento y pronóstico de los pacientes depende del estadiaje de la enfermedad. Muchos pacientes son diagnosticados con formas avanzadas de CCR, que generalmente es refractario al tratamiento. El everolimús recibió la autorización de comercialización en la Unión Europea en agosto de 2009 para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Objetivos

Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia del everolimús para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al VEGF.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta junio de 2010. Se han seleccionado ensayos clínicos de fase III. La validez interna y el grado de recomendación de los estudios incluidos han sido evaluados por un revisor que ha utilizado los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

Resultados

La eficacia del everolimús en pacientes con CCR avanzado ha sido evaluada en un ensayo clínico aleatorizado (2:1) y doble ciego de fase III (n=410) en pacientes en progresión después de tratamiento con inhibidores VEGF (principalmente sunitinib y/o sorafenib). Se comparó everolimús con placebo. Todos los pacientes recibieron tratamiento de apoyo.

La supervivencia libre de progresión fue la variable principal del estudio. Ésta fue 2,2 meses superior en el grupo everolimús comparado con placebo según el segundo análisis intermedio predefinido por protocolo ($p < 0,001$). El everolimús no ha demostrado superioridad en el resto de variables analizadas.

El everolimús es un fármaco generalmente bien tolerado con eventos adversos mayoritariamente leves. Se han descrito casos de neumonitis no infecciosa en pacientes tratados con everolimús.

Los análisis económicos, aunque no disponibles en formato original, indican que la ratio coste-efectividad incremental del everolimús comparado con el mejor tratamiento de apoyo es superior a los 30.000 € / AVAC (años de vida ajustados por calidad) en el escenario más favorable. La introducción del everolimús en el tratamiento de pacientes con CCR avanzado

de células claras en Cataluña en los próximos tres años supondrá un coste estimado (sólo precio de adquisición) de 890.000 euros, aproximadamente, el primer año hasta 1.450.000 euros, aproximadamente, el tercer año.

Conclusiones

El everolimús es un fármaco generalmente bien tolerado que ha demostrado reducir el riesgo de progresión en pacientes con CCR avanzado de células claras y buen estado de salud que han fracasado al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina quinasa.

ENGLISH ABSTRACT

Title

Everolimus (Afinitor®) for the treatment of renal cell carcinoma.

Background

Renal Cell Carcinoma (RCC) is a type of kidney cancer that originates in the cells of the renal tubule. Patient treatment and prognosis depend on the stage of the disease. Many patients are diagnosed with advanced stage RCC, which is generally refractory to treatment. Everolimus received marketing approval by the European Union in August 2009 for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma in whom the disease has progressed during or after treatment with a therapy targeting the vascular endothelial growth factor (VEGF).

Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of everolimus for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma, in whom the disease has progressed during or after treatment with a therapy targeting the VEGF.

Methodology

Systematic review of the scientific evidence available up until June 2010. Phase III clinical trials have been selected. Internal validity and the grade of recommendation of the studies included have been assessed by a reviewer who has used the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) criteria. A qualitative synthesis of the scientific evidence has been performed.

Results

The efficacy of everolimus in patients with RCCa has been assessed in a double blind randomized (2:1) phase III clinical trial (n=410) in patients in progression after treatment with VEGF inhibitors (primarily sunitinib and/or sorafenib). Everolimus was compared with placebo. All of the patients received supportive care.

Progression-free survival (PFS) was the primary study variable. PFS was 2.2 months higher in the everolimus group compared to placebo, as determined by the second intermediate analysis predefined according to protocol ($p < 0.001$). Everolimus has not been proven to be superior in the other analysed variables.

Everolimus is a generally well-tolerated drug with mostly mild adverse events. Cases of non-infectious pneumonitis in patients treated with everolimus have been reported.

Economic analyses, in spite of not being available in their original format, indicate that the incremental cost-effectiveness ratio of everolimus compared to the best support treatment is higher than 30,000 €/QALY (quality-adjusted life years) in the best scenario. The introduction of everolimus for the treatment of patients with clear cell RCC in Catalonia in the

next 3 years will entail an estimated cost (just the acquisition price) of approximately 890,000 Euros the first year and up to approximately 1,450,000 Euros the third year.

Conclusions

Everolimus is a generally well-tolerated drug that has been proven to reduce the risk of progression in patients with clear cell RCC and good health status whose prior treatment with tyrosine kinase inhibitors has failed.

INTRODUCCIÓ

El carcinoma de cèl·lules renals (CCR) és el tipus més freqüent (90%) dels càncers de ronyó (també anomenat hipernefoma). En la majoria de casos apareix de manera espontània però s'ha descrit també una síndrome de carcinoma hereditari associat a un major risc de desenvolupar neoplàsies, entre les quals el CCR¹. Els principals factors de risc de la forma espontània són el tabac, l'obesitat i la hipertensió².

El CCR es caracteritza per la manca de signes en estadis precoços, diversitat de manifestacions clíniques i resistència a la radioteràpia i la quimioteràpia. Les proves de diagnòstic inclouen examen físic, hemograma complet, anàlisi metabòlica completa (incloent calci sèric, assaig de la funció hepàtica, lactat deshidrogenasa [LDH] i creatinina sèrica), perfil de coagulació i anàlisi d'orina. La tomografia computada (TC) de l'abdomen i la pelvis, amb o sense contrast, es considera essencial del procés de diagnòstic. La ressonància magnètica (RM) permet fer un estudi de la vena cava inferior si existeixen sospites de tumor. Poden realitzar-se, també, estudis addicionals amb TC o RM d'altres parts de l'organisme quan les proves inicials suggereixen presència de metastasi. En casos seleccionats es pot considerar la possibilitat de realitzar una biòpsia amb agulla fina³.

El CCR afecta principalment a pacients majors de 50 anys i s'observa amb més freqüència en homes que en dones (ràtio 2:1)⁴. El 30% dels pacients són diagnosticats amb malaltia metastàtica i el 25% amb malaltia localment avançada. El 30% d'aquests últims acabaran presentant també malaltia metastàtica⁵.

En cas de no administració de tractament, els pacients amb CCR avançat i/o metastàtic (CCRa/m) tenen una mediana de la supervivència de 6 a 12 mesos i una taxa de supervivència a 5 anys d'entre el 0% i el 20%¹ depenent dels factors de risc abans d'iniciar el tractament: puntuació baixa en l'escala de Karnofski, concentracions elevades de l'LDH, concentracions baixes d'hemoglobina, nivells elevats de calci corregit i inici del tractament abans d'un any des del diagnòstic (o nefrectomia prèvia)⁶. D'acord amb la presència d'aquests factors, el pronòstic dels pacients amb CCRa/m pot classificar-se en: favorable (0 factors de risc i supervivència mediana de 30 mesos), intermedi (1-2 factors de risc i supervivència mediana de 14 mesos) i pobre (≥ 3 factors de risc i supervivència mediana de 6 mesos)⁷.

Existeixen 5 tipus principals de CCR: el carcinoma de cèl·lules clares (75-85%), el carcinoma papil·lar (10%-15%), el carcinoma de cèl·lules cromòfobes (5%), el carcinoma del túbul col·lector (molt poc freqüent) i carcinoma no classificat (5%)¹.

Tractament del carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic

El tractament actual del CCR depèn de l'estadiatge de la malaltia. En estadiatges inicials es recomana la nefrectomia parcial o radical. En pacients amb carcinomes en estadiatges avançats es recomana l'ús de tractament farmacològic com a única alternativa o a més de cirurgia⁸.

Tractament farmacològic del CCRm

Agents citotòxics

El CCRa/m és molt resistent al tractament quimioteràpic. Diversos estudis han avaluat el paper del 5-fluorouracil, la capecitabina, la gemcitabina i el cisplatí, entre d'altres agents, i en combinació o no amb immunoteràpia amb taxes de resposta que oscil·len entre el 5% i el 15% sense observar-se millores de la supervivència¹.

Citocines

La immunoteràpia amb interleucina-2 (IL-2) i/o interferó alfa (IFN- α) han estat el tractament estàndard del CCRa/m des dels anys 80 fins a l'aparició dels tractaments dirigits amb una mediana de la supervivència de 10-13 mesos⁹.

No hi ha assaigs clínics aleatoritzats de fase III que demostrin millores de la supervivència global o la mediana de la supervivència lliure de progressió (SLP) després de l'administració d'IL-2 a dosis elevades o en combinació amb IFN- α ¹⁰ però segons una metanàlisi de la Cochrane¹¹, l'IFN- α seria lleugerament millor en comparació d'altres alternatives de tractament (immunoteràpia en diferents règims que incloguin o no tractament amb agents citotòxics) i que els millors resultats de la immunoteràpia s'observarien en pacients amb CCRa/m amb bon estat de salut i mínima simptomatologia tractats amb IFN- α en adjuvència.

Teràpies dirigits

Els tractaments actualment aprovats per l'Agència Europea del Medicament (EMA) per a pacients amb CCRa/m es descriuen a la Taula 1.

Taula 1. Teràpia dirigida aprovada per CCRa/m per l'EMA

Grup terapèutic	Principi actiu	Indicació EMA	Comparador (Fase III)	SLP (mesos)	Via i pauta d'administració
VEGF-TKI	Sunitib (Sutent®)	CCRa/m (2006)	IFN- α	Sunitinib: 11* Placebo: 5	Oral Única dosi diària
	Sorafenib (Nexavar®)	CCRa que hagi fracassat al tractament amb IFN- α o IL-2 o en pacients en què aquests no es consideren adequats	Placebo	Sorafenib: 5,5* Placebo: 2,8	Oral Dues vegades dia
Inhibidor mTOR	Temsirolimus (Torisel®)	CCRa en primera línia en pacients que presentin 3 de 6 factors de risc pronòstic	IFN- α	Temsirolimús: 5,5* IFN- α :3,1	Intravenosa Una vegada cada setmana
Anticòs monoclonal anti-VEGFR	Bevacizumab (Avastin®)	CCRa/m de primera línia	Placebo + IFN- α	Bevacizumab + IFN- α : 10,2* Placebo + IFN- α : 5,4	Intravenosa Una vegada cada 2 setmanes

* p<0,01

CCRa: carcinoma de cèl·lules renals avançat; CCRa/m: carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic; IFN- α : Interferó alfa; IL-2: interleucina 2; ITK: inhibidor tirosina cinasa; mTOR: blanc de la rapamicina en els mamífers; SLP: supervivència lliure de progressió; VEGF: factor de creixement de l'endoteli vascular

Les principals guies de tractament nacionals i internacionals^{3,12,13} recomanen sunitinib en primera línia en pacients amb pronòstic favorable o intermedi. Una altra opció per a aquest grup de pacients és l'administració de bevacizumab combinat amb IFN- α . En pacients amb

mal pronòstic es recomana el tractament de primera línia amb temsirolimús. El sorafenib és l'alternativa de tractament en segona línia en pacients que hagin rebut citocines prèviament (Taula 2).

Taula 2. Recomanacions de tractament

Tipus de pacient		Fàrmac recomanat
Pacients sense tractament previ	Pronòstic favorable o intermedi	Sunitinib Bevacizumab + IFN- α
	Mal pronòstic	Temsirolimús
Pacients amb tractament previ	Tractament previ amb citocines	Sorafenib
	Tractament previ amb inhibidor mTOR	Alternativa no disponible

mTOR: blanc de la rapamicina en els mamífers; IFN- α : interferó alfa

Les guies actuals ja inclouen l'administració d'everolimús recomanen en pacients amb tractament previ amb inhibidors del receptor o lligand VEGF (sunitinib, bevacizumab + IFN- α , sorafenib).

Everolimús

L'everolimús (Afinitor®), és un inhibidor selectiu de la proteïna cinasa mTOR. Actua inhibint de manera selectiva la proteïna mTOR, component d'una via de senyalització intracel·lular reguladora de la proliferació i l'angiogènesi.

Va rebre autorització de comercialització a Europa el mes d'agost del 2009. Està indicat per al tractament de pacients adults amb CCRa en progressió durant o després del tractament dirigit amb el factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF)^a. Prèviament havia rebut la designació de medicament orfe per a aquesta indicació. L'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris l'ha classificat com a medicament de diagnòstic hospitalari.

Es presenta en forma de comprimits de 5 mg i 10 mg . La dosi recomanada és de 10 mg/dia per via oral un cop al dia. El PVL de la capsula de 30 comprimits de 5 i 10 mg (amb tractament suficient per a 30 dies) és de 2.533,55 € i 3.300,97€, respectivament

La descripció detallada de les característiques de l'everolimús es poden consultar a l'**Annex 1**.

^a A més de la indicació estudiada en el present document, everolimús està aprovat també en combinació amb ciclosporina per microemulsió i corticosteroides, per a la profilaxi del rebuig d'òrgans en pacients adults amb risc immunològic baix i/o moderat amb transplantament renal o cardíac al·logènic. L'everolimús per a aquesta indicació es comercialitza amb el nom de Certican®.

OBJECTIUS

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència de l'everolimús en monoteràpia per al tractament de pacients adults amb carcinoma de cèl·lules renals avançat, en els quals la malaltia ha progressat durant o després del tractament dirigit amb VEGF.

METODOLOGIA

La descripció detallada de mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se a l'**Annex 2**.

RESULTATS

L'everolimús en monoteràpia ha estat estudiat en un assaig clínic aleatoritzat de fase III (estudi pivotal). Els resultats d'anàlisis intermèdies han estat publicats en revistes amb revisió per parells¹⁴. S'han presentat resultats addicionals en fòrums científics que no s'han inclòs en la revisió.

Resum de l'evidència clínica

Disseny

L'everolimús s'ha estudiat en un assaig clínic aleatoritzat encreuat, multicèntric i doble cegament comparat amb placebo (estudi RECORD-1) (**Annex 3**).

Població

L'estudi va incloure pacients adults amb CCRm de cèl·lules clares que havien progressat durant o abans de 6 mesos de finalitzar el tractament amb sunitinib, sorafenib o ambdós, presència de tumor mesurable (criteris RECIST), puntuació ≥ 70 en l'índex de rendiment Karnofski i funció renal, hepàtica i de la medul·la òssia adequada. Es va permetre el tractament previ amb bevacizumab, IL-2 o IFN- α . Es van excloure pacients amb tractament previ amb temsirolimús, metàstasis al sistema nerviós central (SNC), o pacients amb malalties no tractades (angina inestable, insuficiència cardíaca congestiva, infart de miocardi o diabetis).

Intervenció

Els pacients van ser assignats (2:1) a everolimús 10 mg/dia per via oral (n= 272) o placebo (n=138), en tots dos casos en combinació amb tractament de suport. El tractament es va administrar fins a la progressió de la malaltia, toxicitat inacceptable, mort, o abandonament del tractament per qualsevol altra causa. Els pacients en progressió radiològicament confirmada i tractats amb placebo van poder rebre tractament obert amb everolimús.

L'assignació de pacients es va fer de manera estratificada segons els criteris de risc del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorable, intermedi i pobre) i el nombre de tractaments previs amb inhibidors VEFG (1 o 2).

Objectiu i variables de resultat

L'objectiu de l'estudi va ser avaluar l'eficàcia i la seguretat de l'everolimús. La variable principal de l'estudi va ser l'SLP, definida com el temps des de l'aleatorització fins a la progressió o mort per qualsevol causa segons avaluacions radiològiques cegues centralitzades.

Les variables secundàries van incloure la seguretat, la taxa resposta objectiva (resposta completa + resposta parcial), la supervivència global, simptomatologia relacionada amb la

malaltia i la qualitat de vida (mesurada amb els instruments FKSI-DRS i EORTC QLQ-30). La resposta es va mesurar amb criteris RECIST^b.

Anàlisi estadística

L'estudi fou dissenyat per finalitzar en el moment de registrar 290 esdeveniments segons anàlisis per intenció de tractar. Es van definir 2 anàlisis intermèdies (en registrar-se 30% i 60% dels esdeveniments) per permetre la finalització de l'estudi segons criteris d'eficàcia i seguretat. L'octubre de 2007 (2a anàlisi intermèdia) es va obrir el cegament de l'estudi una vegada assolits els requeriments d'eficàcia establerts per protocol. En aquest moment s'havien registrat el 66% dels esdeveniments previstos i el 51% i el 22% dels pacients del grup everolimús i placebo, respectivament, seguien en l'estudi.

Característiques dels pacients inclosos

Les característiques dels pacients van ser similars en tots dos grups. La majoria van ser homes (77,3%) i l'edat mitjana fou de 60,5 anys (rang 27-85 anys). El 75% dels pacients havien progressat durant el tractament amb sunitinib, sorafenib o ambdós. La resta havien progressat dins els primers 6 mesos després d'haver finalitzat els tractaments. Més de tres quartes parts dels pacients inclosos tenien puntuació de Karnofski entre 90 i 100%.

La majoria havien rebut tractament previ només amb sunitinib (45%), seguit de sorafenib (29%) o els dos (26%).

En el moment de la segona anàlisi intermèdia la mitjana de dies de tractament fou de 95 dies (rang 12-315 dies) en el grup everolimús i 57 dies (rang 21-237 dies) en el grup placebo.

Qualitat metodològica

L'estudi pivotal de l'everolimús és un assaig clínic aleatoritzat de fase III comparat amb placebo. Es considera que el mètode d'aleatorització (centralitzat en blocs permutats i estratificada) i l'encobriment de la seqüència d'aleatorització són adequats. Es va proveir medicació oral d'aspecte idèntic. L'avaluació de la variable principal va ser cegada i independent amb criteris estandarditzats (criteris RECIST). El cegament es va poder trencar en cas que l'investigador avalués la progressió de la malaltia. En el cas que la progressió afectés a un pacient del grup placebo es va oferir la possibilitat de rebre tractament obert amb everolimús. Un total de 88 centres de 10 països van reclutar els pacients. Es descriu el càlcul de la mostra per identificar diferències en la variable principal. Es descriuen els abandonaments i les retirades i les anàlisis es realitzen per intenció de tractar. Es considera que el risc de biaix amb relació a la variable principal d'estudi és baix amb un grau d'evidència SIGN 1⁺.

^b Resposta completa: absència de lesions, confirmada a les 4 setmanes; resposta parcial: reducció mínima de 30% en la suma dels diàmetres de major longitud de les lesions de referència, confirmada a les 4 setmanes, i sense aparició de lesions noves; malaltia estable: quan no pot classificar-se com a resposta completa o parcial; progressió: augment mínim del 20% de la suma dels diàmetres de major longitud de les lesions de referència, o aparició de noves lesions.

Eficàcia de l'everolimús

Supervivència lliure de progressió

Els resultats cecs de la segona anàlisi intermèdia mostren que l'SLP fou significativament superior en el grup everolimús comparat amb placebo (HR 0,30, IC95% 0,2-0,4) (Taula 2). Resultats similars es van observar en anàlisis de subgrups segons la classificació del risc MSKCC (predefinida per protocol) i el nombre de tractaments previs amb inhibidors del VEGFR, edat, sexe i regió geogràfica (anàlisis exploratòries) (dades no mostrades).

Taula 2. Resultats principals d'eficàcia (segons avaluació independent)

	Everolimús (n=272)	Placebo (n=138)	HR (IC95%)
SLP			
Nombre d'esdeveniments, n (%)	101 (37%)	90 (65%)	--
Progressió, n (%)	85 (31%)	82 (59%)	--
Mort, n (%)	16 (6%)	8 (6%)	--
Censurats, n (%)	171 (63%)	48 (35%)	--
Mediana (mesos, IC95%)	4,0 (3,7-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,30 (0,2-0,4)

SLP: supervivència lliure de progressió

Resultats secundaris

No es van observar diferències significatives entre everolimús i placebo en la resta de variables analitzades:

- Taxa de resposta objectiva: Tres pacients del grup everolimús van presentar resposta parcial (1%) comparat amb 0 (0%) del grup placebo. No es va registrar cap resposta completa en cap grup.
- Supervivència global: En el moment de l'anàlisi intermèdia no s'havia assolit la mediana de supervivència en el grup everolimús. Aquesta fou de 13 mesos en el grup placebo (HR 0,82; IC95% 0,57-1,17).
- Simptomatologia relacionada amb la malaltia i qualitat de vida: el temps fins al deteriorament expressat pels pacients i la qualitat de vida va ser similar en totes dues branques de tractament.

Seguretat de l'everolimús

- Els esdeveniments adversos van ser més freqüents en els pacients tractats amb everolimús comparat amb placebo.
- Els esdeveniments adversos més freqüents descrits a l'estudi pivotal van ser de grau 1-2.
- Els esdeveniments adversos més freqüents (qualsevol grau) amb el tractament amb everolimús són estomatitis (40%), urticària (25%), fatiga (20%), astènia (18%), anèmia (91%), hipercolesterolèmia (76%), hipertriglicèridèmia (71%) i hiperglucèmia (50%).
- Els esdeveniments adversos greus van ser superiors en el grup everolimús. Els pacients del grup everolimús van presentar major incidència d'estomatitis, infeccions i pneumonitis no infecciosa de grau 3-4 que els pacients del grup placebo.

- Els únics esdeveniments adversos descrits possiblement relacionats amb l'administració d'everolimús que van afectar $\geq 2\%$ dels pacients van ser pneumònia, dispnea i pneumonitis.
- Es va observar un major percentatge de pacients amb infecció en el grup everolimús (37%) comparat amb placebo (18%). El percentatge d'infeccions de grau 3 i 4 va ser considerablement superior en el grup everolimús.
- El percentatge de pacients que va abandonar l'estudi per esdeveniments adversos va ser superior en el grup everolimús (10%) comparat amb placebo (4%) (Nota: l'exposició va ser també més llarga).
- Va ser necessària la reducció de dosis en el 5% dels pacients tractats amb everolimús.
- Totes les morts tret d'1 en el grup everolimús (sepsis per candida) i 1 en el grup placebo (infart de miocardi) es van atribuir a la malaltia de base.
- L'everolimús és inhibidor del citocrom CYP3A4 i CYP2D6 i existeix el risc d'interaccions fàrmac-fàrmac clínicament rellevants.

Avaluacions econòmiques

No s'han identificat avaluacions econòmiques originals de l'everolimús en la indicació aprovada.

S'ha publicat un resum de l'anàlisi cost-utilitat elaborat pel laboratori titular presentat al Regne Unit (National Institute of Clinical Excellence -NICE; i l'Scottish Medicines Consortium -SMC) a Austràlia (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC), les característiques del qual es descriuen a la Taula 3.

Taula 3. Característiques de l'estudi cost-utilitat

Variable	NICE/SMC	PBAC
Tipus d'estudi	Avaluació cost-utilitat	Avaluació cost-utilitat
Font de les dades	Assaigs clínics, bibliografia, dades NHS	No es descriu
Perspectiva	NHS	No es descriu
Costos	Directes: preu adquisició, visites i proves de seguiment, esdeveniments adversos, tractament pal·liatiu associat a la mort	No es descriu
Model	Markov	Markov
Horitzó temporal	Esperança de vida (144 setmanes)	3 anys
Taxa de descompte	3,5%	No es descriu
Comparador	Millor tractament de suport	placebo
Anàlisi de sensibilitat	Sí	Sí

NICE: National Institute of Clinical Excellence; SMC: Scottish Medicines Consortium; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

A la Taula 4 es presenten les estimacions del laboratori titular presentades tant a Regne Unit com a Austràlia i els càlculs elaborats pels revisors del Regne Unit modificant algunes de les assumpcions sobre mortalitat del model que no es van considerar adequades.

Taula 4. Resultats principals de l'anàlisi cost-utilitat

	Everolimús + Millor tractament de suport	Millor tractament de suport	Incremental
Dades Novartis Regne Unit			
Costos totals	28.178 £	9.517 £	18.661 £
AVAQ	0,607	0,302	0,304
RCEI			61.330 £/AVAQ
Dades Novartis Austràlia			
Costos totals	No descrits	No descrits	No descrits
AVAQ	No descrits	No descrits	No descrits
RCEI (rang)			\$45.000-\$200.000/AVAQ
Model revisors NICE/SMC			
Costos totals	26.796 £	12.091 £	14.705
AVAQ	0,595	0,402	0,193
RCEI			76.070 £/AVAQ

AVAQ: anys de vida ajustats per qualitat; RCEI: ràtio cost-efectivitat incremental

Paral·lelament s'ha estimat el cost-efectivitat incremental de l'administració d'everolimús en pacients amb CCRa que no han respòs al tractament previ amb inhibidors del VEGFR (Taula 5).

Taula 5. Cost-efectivitat de l'everolimús en pacients amb CCRa

	Everolimús	Placebo
Eficàcia (SLP)	4,0 mesos	1,8 mesos
Cost del tractament (10mg/d)*	13.200 €	0€
Ràtio cost-efectivitat incremental	6.000 €/mes lliure de progressió	

RCEI: ràtio cost-efectivitat incremental ; SLP: supervivència lliure de progressió

* PVP (IVA no inclòs) caps de 10 mg (30 comprimits): 3.300€

Cost del tractament

El laboratori titular ha facilitat dades del percentatge estimat de pacients que rebran tractament amb everolimús en els 3 primers anys després de la seva introducció al mercat (Taula 6) assumint:

- una incidència de CCR de 8 per cada 100.000 habitants
- el 85% dels CCR són de cèl·lules clares
- el 50% dels pacients amb CCR de cèl·lules clares presenten metàstasi
- població a l'Estat espanyol segons Institut nacional d'estadística (INE)

Taula 6. Estimació de pacients que rebran everolimús a l'Estat espanyol

	Any 1	Any 2	Any 3
Pacients amb CCR m tributaris	1.573	1.584	1.596
Pacients que reben tractament sistèmic			
1a línia	1.227	1.267	1.293
2a línia	847	925	970
3a línia	364	462	504
% de pacients que rebran everolimús			
1a línia	0%	0%	0%
2a línia	28%	42%	49%
3a línia	24%	27%	31%

Agafant de base les dades anteriors s'ha calculat el nombre de pacients^c que rebran tractament amb everolimús a Catalunya i el cost del tractament.

Taula 7. Estimació de pacients que rebran everolimús a Catalunya

	Any 1	Any 2	Any 3
Pacients amb CCR m tributaris	254	254	254
Pacients que reben tractament sistèmic			
1a línia	198	198	198
2a línia	136	136	136
3ª línia	59	59	59
Nombre de pacients que rebran everolimús			
1a línia	0	0	0
2a línia	38	57	67
3a línia	14	16	18
Cost total del tractament (4,0 mesos)* **	728.424€	1.022.596€	1.190.693€
Cost total del tractament (4,9 mesos)*, ***	892.320€	1.252.680€	1.458.600€

* Calculat a partir del PVP (IVA no inclòs) i sense considerar la inflació

** Segons dades de la segona anàlisi intermèdia

*** Segons dades finals (només disponibles en format resum. Vegeu avaluació comparada)

^c El nombre de pacients s'ha calculat a partir de les estimacions del laboratori titular de l'everolimús i assumint que la població a Catalunya es manté constant durant els propers 3 anys (7.475.420 habitants).

AVALUACIÓ COMPARADA

Població

L'EMA ha aprovat l'ús d'everolimús per al tractament de pacients amb CCRa en progressió durant o després del tractament amb tractament dirigit contra el factor de creixement del VEGF.

L'estudi pivotal en què es basa l'aprovació va incloure pacients adults amb CCRa de cèl·lules clares que havien progressat durant o abans de 6 mesos de suspendre el tractament amb inhibidors del receptor VEGF (sunitinib i/o sorafenib). Es va permetre també la inclusió de pacients atès que s'havia administrat prèviament citoquines i/o inhibidors del lligand VEGF. En general, tot i el tractament previ intens els pacients tenien un bon estat de salut. No es van incloure pacients amb altres malalties greus o no controlades (per exemple, insuficiència cardíaca congestiva, angina inestable, infart de miocardi recent o arítmia)

No s'han realitzat estudis en població pediàtrica ni en pacients amb insuficiència renal o hepàtica.

Comparador

No hi ha cap tractament estàndard aprovat per al tractament de pacients amb CCRm pronòstic favorable o intermedi, que han progressat després dels tractaments de primera línia amb sunitinib i bevacizumab + IFN- α , o en pacients amb mal pronòstic tractats amb temsirolimús, com tampoc d'aquells que han progressat després del tractament amb sorafenib en segona línia.

L'elecció de placebo (més millor tractament de suport) com a comparador en els estudis es considera adequada per conèixer el seu paper en tercera línia de tractament. En cas que s'administri en segona línia es podria haver considerat el sorafenib com a comparador. Tanmateix, el nombre de pacients que reben sorafenib en primera línia és molt reduït.

Eficàcia

Les dades d'eficàcia de l'everolimús provenen d'un únic assaig clínic encreuat de fase III, amb doble cegament i comparat amb placebo en un total de 410 pacients amb CCRm de cèl·lules clares, intensament tractats. Quant a la qualitat metodològica de l'estudi, es considera que des del punt de vista de la variable principal el risc de biaix és baix.

Els resultats de la segona anàlisi intermèdia realitzada pel comitè independent, mostren que l'everolimús millora de manera estadísticament significativa l'SLP (variable principal d'estudi) en una mica més de dos mesos comparat amb placebo i redueix un 70% el risc de progressió de la malaltia.

Els resultats foren lleugerament superiors en les anàlisis finals de l'estudi disponibles en format de resum. En el moment de finalització de l'estiu s'havien registrat 266 esdeveniments i reclutat un total de 416 (5 en el grup everolimús i 1 en el grup placebo). Segons aquestes, la mediana de la SLP fou de 4,9 mesos i 1,87 mesos en el grup

everolimús i placebo, respectivament (HR=0,33; IC95%: 0,25-0,43) amb una diferència de 3,03 mesos ($p<0,001$) i la probabilitat de romandre lliure de progressió als 10 mesos del 25% en el grup everolimús i 2% en el grup placebo.

Atès el disseny encreuat de l'estudi, la supervivència global no va poder ser la variable principal de l'estudi. Tanmateix, en el context de malaltia metastàtica no es disposa d'evidència que relacioni la millora de la SLP amb l'obtenció de benefici clínic. La SLP ha estat la base de l'aprovació de diversos tractaments (inclosos tractaments per a pacients amb CCRa) però la seva interpretació requereix una anàlisi conjunta amb la taxa de resposta objectiva. Les dades de la segona anàlisi intermèdia de l'estudi pivotal mostren que no es va observar cap resposta parcial i que la taxa de resposta parcial en el grup d'everolimús fou només de l'1% mesurada segons els criteris convencionals RECIST. El benefici més important del tractament és, doncs, l'estabilització de la malaltia segons es desprendria del percentatge de pacients amb malaltia estable (63% everolimús vs. 32% placebo, p no disponible) durant l'estudi.

No s'han observat diferències en el temps de deteriorament de la qualitat de vida en la publicació original però anàlisis addicionals suggereixen algunes millores en pacients tractats amb everolimús, essent el temps de disminució de l'estat de salut de 5,8 front a 3,8 mesos en el grup everolimús i placebo, respectivament (HR 0,66, $p=0,004$).

Cal destacar, també, que l'estudi va incloure pacients que havien fracassat al tractament amb inhibidors de la tirosina cinasa (sunitinib) i pacients que havien estat exposats a tractament de primera línia amb un altre inhibidor de la tirosina cinasa que no ha demostrat eficàcia en primera línia (sorafenib). Caldria valorar de quina manera aquest fet podria afectar els resultats obtinguts amb everolimús.

Seguretat

L'everolimús és generalment ben tolerat. El efectes adversos més freqüents són lleus, però s'han descrit esdeveniments adversos greus, alguns dels quals són potencialment greus com la pneumonitis no infecciosa en pacients tractats amb everolimús (3% front a 0%) (efecte de classe). Aquesta pot ser més freqüent del clínicament identificat. Per exemple, en una revisió retrospectiva de l'estudi de fase III del temsirolimús es va posar de manifest que el 29% dels pacients tenien pneumonitis radiològica comparat amb el 9% dels pacients amb pneumonitis clínic amb dispnea o tos i només un 1% va interrompre el tractament. Només és necessari reduir la dosi o interrompre el tractament en pacients amb pneumonitis clínic o de grau 3. En la resta de pacients es pot administrar tractament simptomatològic. En aquests és necessari fer-ne un seguiment. No s'ha observat pneumonitis de grau 4.

Posteriorment a la presentació dels resultats de l'estudi pivotal, el juliol de 2008, i fins l'abril de 2009, un estudi en ús compassiu va reclutar fins a 342 pacients en 22 països tractats amb sunitinib o sorafenib. Els criteris d'inclusió no requerien malaltia mesurable. El perfil de seguretat és similar al de l'estudi de fase III i no s'han identificat nous esdeveniments adversos. Tanmateix, el 71% dels 168 pacients de qui es disposa dades va experimentar un esdeveniment advers de grau 3-4.

Eficiència

Les úniques dades disponibles provenen d'estudis cost-utilitat elaborats pel laboratori titular. Aquests han estat analitzats críticament per revisors del NICE , l'SMC i el PBAC .

D'acord amb el descrit, el cost per any de vida ajustat per qualitat (AVAQ) seria de £61.330 al Regne Unit i oscil·laria entre els \$45.000-\$200.000/AVAQ en el model australià. En cap de les anàlisis de sensibilitat la ràtio cost-efectivitat incremental no va ser inferior a £50.000.

S'ha estimat el cost de la introducció de l'everolimús en 2a i 3a a Catalunya assumint una SLP de 4,0 i 4,9 mesos i l'extrapolació de les projeccions de pacients a tractar elaborades pel laboratori titular a Espanya.

CONCLUSIONS

- L'everolimús és un inhibidor selectiu de la proteïna cinasa mTOR d'administració oral indicat per a pacients amb CCR avançat que han fracassat al tractament previ amb tractament dirigit amb VEGF.
- L'aprovació de comercialització de l'everolimús es basa en un únic estudi aleatoritzat de fase III amb disseny encreuat la variable principal del qual fou la supervivència lliure de progressió.
- L'everolimús s'ha estudiat en pacients adults amb CCRa de cèl·lules renals i bon estat de salut en progressió durant o dins dels 6 primers mesos després de finalitzar el tractament amb inhibidors de la tirosina cinasa (sunitinib i/o sorafenib).
- La mediana de l'SLP fou significativament superior en pacients tractats amb everolimús (10 mg/dia) comparat amb placebo tant en les anàlisis intermèdies que foren la base de l'opinió positiva de l'EMA (4,0 mesos enfront d'1,9 mesos) com en les anàlisis finals (4,9 mesos front 1,9 mesos).
- No es van observar diferències estadísticament significatives en cap de les variables secundàries analitzades, incloses la supervivència global, la taxa de resposta objectiva i la qualitat de vida.
- El benefici de l'everolimús és, principalment, l'estabilització de la malaltia.
- Els esdeveniments adversos amb everolimús són freqüents, però en la majoria de casos són lleus o moderats (estomatitis, urticària, astènia i fatiga).
- S'han descrit casos de pneumonitis no infecciosa que fan pensar en un efecte de classe i afectació medul·lar.
- S'estima que el cost per AVAQ del tractament amb everolimús comparat amb el millor tractament de suport és, segons els revisors del NICE, d'aproximadament 76.000 lliures.
- La introducció d'everolimús en el tractament de pacients amb CCRa de cèl·lules clares a Catalunya en els propers 3 anys suposarà un cost estimat (només preu adquisició) de 890.000 euros aproximadament el primer any fins a 1.450.000 euros aproximadament el tercer any.

ANNEX 1. LA TECNOLOGIA

Ficha técnica everolimus (AFINITOR®)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Afinitor 5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de everolimus.

Excipientes

Cada comprimido contiene 149 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos alargados, blancos a ligeramente amarillos, con un borde biselado y sin ranura, con la inscripción «5» en una cara y «NVR» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Afinitor está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Afinitor deberá iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos contra el cáncer.

Posología

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

Ajuste de dosis debida a reacciones adversas

El tratamiento de las reacciones adversas sospechadas graves y/o no tolerables puede precisar una modificación de la dosis. Puede reducirse la dosis de Afinitor o bien interrumpir el tratamiento de forma temporal (p.ej. durante una semana) y reiniciarlo posteriormente a la dosis de 5 mg diarios. Si se necesita una reducción de la dosis, la dosis recomendada es de 5 mg al día (ver también sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Afinitor en niños de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), debe reducirse la dosis a 5 mg al día. No se ha evaluado el uso de everolimus en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y no se recomienda su uso en esta población de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Afinitor debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con comida o bien sin comida (ver sección 5.2). Los comprimidos de Afinitor deben tragarse enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de rapamicina o a alguno de los excipientes

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluido Afinitor. En un 12% de pacientes tratados con Afinitor se ha descrito neumonitis no infecciosa (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial) (ver sección 4.8). Algunos casos fueron graves y, en raras ocasiones, con desenlace mortal. Debe considerarse un diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios inespecíficos como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en aquellos en que se han descartado

causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no médicas mediante las pruebas adecuadas. Deberá advertirse a los pacientes que comuniquen de inmediato cualquier nuevo síntoma respiratorio o un empeoramiento del mismo.

Los pacientes que presenten cambios radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa y que tengan pocos o ningún síntoma pueden continuar el tratamiento con Afinitor sin ajustar la dosis. Si los síntomas son moderados, se debe considerar la interrupción del tratamiento hasta la mejoría de los síntomas. Puede estar indicado el uso de corticosteroides. Puede reiniciarse el tratamiento con Afinitor a la dosis de 5 mg al día.

Para los casos con síntomas graves de neumonitis no infecciosa, deberá interrumpirse el tratamiento con Afinitor y puede estar indicado el uso de corticosteroides hasta que desaparezcan los síntomas clínicos. El tratamiento con Afinitor puede reiniciarse a la dosis de 5 mg al día, dependiendo de la situación clínica individual.

Infecciones

Afinitor tiene propiedades inmunosupresoras y puede predisponer los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, víricas o por protozoos, incluyendo infecciones causadas por patógenos oportunistas (ver sección 4.8). En pacientes tratados con Afinitor se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas, tales como aspergilosis o candidiasis, e infecciones víricas incluyendo reactivación del virus de la hepatitis B. Algunas de estas infecciones han sido graves (p.ej. provocando insuficiencia respiratoria o hepática) y ocasionalmente con desenlace mortal.

Los médicos y los pacientes deberán ser conscientes del aumento de riesgo de infección con Afinitor. Las infecciones previas deberán tratarse adecuadamente y haberse curado completamente antes de iniciar el tratamiento con Afinitor. Durante el tratamiento con Afinitor, deberán estar alerta para detectar los signos y síntomas de infección: si se diagnostica una infección, establecer el tratamiento adecuado rápidamente y considerar la interrupción del tratamiento con Afinitor.

interrumpirse de inmediato y permanentemente y el paciente deberá recibir el tratamiento antifúngico adecuado.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con everolimus (ver sección 4.3), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, anafilaxis, disnea, sofocos, dolor en el pecho o angioedema (p.ej. hinchazón en las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

Úlceras bucales

En pacientes tratados con Afinitor se han observado úlceras en la boca, estomatitis y mucositis bucal (ver sección 4.8). En estos casos se recomiendan tratamientos tópicos, pero deberán evitarse enjuagues bucales que contengan alcohol o peróxido, ya que pueden exacerbar la condición. No deberán utilizarse agentes antifúngicos a menos que se haya diagnosticado una infección fúngica (ver sección 4.5).

Pruebas de laboratorio y controles

Función renal

En los ensayos clínicos se han notificado casos de elevaciones de creatinina sérica, normalmente leves (ver sección 4.8). Se recomienda controlar la función renal, incluyendo la determinación de nitrógeno ureico en sangre (BUN) o de creatinina sérica antes de empezar el tratamiento con Afinitor y periódicamente después.

Glucosa y lípidos en sangre

En los ensayos clínicos se han notificado hiperglucemia, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia (ver sección 4.8). Se recomienda el control de la glucosa sérica en ayunas antes de empezar el tratamiento con Afinitor y periódicamente después. Si es posible, deberá conseguirse un control glucémico óptimo del paciente antes de empezar el tratamiento con Afinitor.

Parámetros hematológicos

En los ensayos clínicos se ha notificado disminución de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas (ver sección 4.8). Se recomienda el control del hemograma completo antes de empezar el tratamiento con Afinitor y periódicamente después.

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 Afinitor, en base a la AUC prevista (ver sección 4.5).

El tratamiento concomitante con inhibidores **potentes** de CYP3A4 supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de everolimus (ver sección 4.5). 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 Afinitor y de inhibidores **potentes**.

Insuficiencia hepática

No deberá utilizarse Afinitor en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.2 y 5.2).

Vacunas

Durante el tratamiento con Afinitor deberá evitarse el uso de vacunas vivas (ver sección 4.5).

Lactosa

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

Complicaciones en la cicatrización de heridas

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Everolimus es un sustrato de CYP3A4, y también es un sustrato y un inhibidor moderado de la PgP. Por lo tanto, la absorción y la consiguiente eliminación de everolimus puede verse influenciada por productos que afectan a CYP3A4 y/o a PgP. *In vitro*, everolimus es un inhibidor competitivo de CYP3A4 y un inhibidor mixto de CYP2D6. En la Tabla 1 que se adjunta a continuación se detallan las interacciones conocidas y teóricas con inhibidores e inductores seleccionados de CYP3A4 y de PgP.

Inhibidores de CYP3A4 y de PgP que aumentan las concentraciones de everolimus

Las sustancias que son inhibidores de CYP3A4 o de PgP pueden aumentar las concentraciones de everolimus en la sangre disminuyendo el metabolismo o el flujo de everolimus desde las células intestinales.

Inductores de CYP3A4 y de PgP que disminuyen las concentraciones de everolimus

Las sustancias que son inductores de CYP3A4 o de PgP pueden disminuir las concentraciones de everolimus en la sangre aumentando el metabolismo o el flujo de everolimus desde las células intestinales.

Tabla 1 Efectos de otros principios activos sobre everolimus

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/ Cmax 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) Cmax ↑4,1 veces (intervalo 2,6-7,0)	No se recomienda el tratamiento concomitante de Afinitor 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) Cmax ↑2,0 veces (intervalo 0,9-3,5)	Deberá tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inhibidor moderado de CYP3A4 o de PgP, puede considerarse la reducción de dosis a 5 mg diarios o 5 mg cada dos 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. Deberá evitarse la combinación.
Verapamilo	AUC ↑3,5 veces (intervalo 2,2-6,3) Cmax ↑2,3 veces (intervalo 1,3-3,8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑2,7 veces (intervalo 1,5-4,7) Cmax ↑1,8 veces (intervalo 1,3-2,6)	
Fluconazol	No estudiado. Se espera un aumento en la exposición.	
Diltiazem	No estudiado. Se espera un aumento en la exposición.	
Amprenavir, fosamprenavir	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Zumo de pomelo u otros alimentos que afecten a CYP3A4/PgP	aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente)	
Inductores potentes de CYP3A4/PgP		
Rifampicina	AUC ↓63% (intervalo 0-80%) Cmax ↓58% (intervalo 10-70%)	Evitar el uso conjunto de inductores potentes de CYP3A4. Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inductor potente de CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Afinitor de 10 mg al día a 20 mg al día utilizando aumentos de dosis de 5 mg aplicados en el Día 4 y 8 tras el inicio del inductor. Esta dosis de Afinitor se predice para
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 estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	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 Afinitor debe volver a la dosis utilizada antes de iniciar la administración conjunta.
--	--	--

Agentes a los que everolimus puede alterar su concentración plasmática

En base a los resultados *in vitro*, las concentraciones sistémicas obtenidas después de dosis orales de 10 mg hacen poco probable la inhibición de PgP, CYP3A4 y CYP2D6. Sin embargo, no puede descartarse la inhibición de CYP3A4 y de PgP en el intestino; por tanto, everolimus puede afectar la biodisponibilidad de los fármacos administrados conjuntamente, que son sustratos de CYP3A4 y/o de PgP.

Vacunas

La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada durante el tratamiento con Afinitor y por lo tanto, la vacuna puede ser menos efectiva. Deberá evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con Afinitor (ver sección 4.4). Algunos ejemplos de vacunas vivas son: influenza intranasal, sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), fiebre amarilla, varicela y la vacuna antitifoidea TY21a.

4.6 Embarazo y lactancia

Fertilidad

En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con everolimus (ver sección 5.3).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método de anticoncepción efectivo mientras reciben tratamiento con everolimus.

Embarazo

No existen datos suficientes o éstos son limitados sobre la utilización de everolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos de toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No se recomienda el uso de everolimus durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si everolimus se excreta en la leche materna. Sin embargo, en ratas, everolimus y/o sus metabolitos se excretan rápidamente a la leche. Por tanto, las mujeres que toman everolimus no deberán dar lactancia materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debe advertirse a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas si experimentan fatiga durante el tratamiento con Afinitor.

4.8 Reacciones adversas

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a everolimus (n=274) y a placebo (n=137) en un estudio aleatorizado fase III para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico. En total, 165 pacientes recibieron tratamiento con everolimus a la dosis de 10 mg/día durante ≥ 4 meses. La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (intervalo 27-85).

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.

La mediana de duración del tratamiento ciego en el estudio fue de 141 días (intervalo 19-451) para pacientes que recibieron tratamiento con Afinitor 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 Afinitor y con placebo, respectivamente. La mayoría de reacciones adversas tuvieron una gravedad de grado 1 ó 2.

La Tabla 2 muestra la incidencia de reacciones adversas notificadas para pacientes que recibieron tratamiento con everolimus a la dosis de 10 mg/día. Las reacciones adversas de la Tabla 2 se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infecciones ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Disminución de linfocitos ^b , disminución de hemoglobina ^b , disminución de plaquetas ^b , disminución de neutrófilos ^b
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Aumento de glucosa ^b , aumento de colesterol ^b , aumento de triglicéridos ^b , disminución de fosfatos ^b , anorexia
Frecuentes	Deshidratación
Poco frecuentes	Aparición de diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Alteración en el gusto
Frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	
Frecuentes	Conjuntivitis, edema palpebral
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Frecuencia no conocida	Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Neumonitis ^c , disnea, epistaxis, tos
Frecuentes	Hemoptisis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis ^d , diarrea, inflamación de las mucosas, vómitos, náusea
Frecuentes	Sequedad en la boca, dolor abdominal, disfagia, dispepsia
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa ^b , aumento de aspartato aminotransferasa ^b
Frecuentes	Aumento de bilirrubina ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Erupción, sequedad de la piel, prurito
Frecuentes	Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, eritema, exfoliación de la piel, alteración de las uñas, dermatitis acneiforme, onicoclasia
Poco frecuentes	Angioedema
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Aumento de creatinina ^b
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, astenia, edema periférico
Frecuentes	Dolor en el pecho, pirexia
Poco frecuentes	Alteración en la cicatrización de heridas
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Disminución del peso
^a Incluye todos los acontecimientos dentro de la clasificación de sistemas órganos «infecciones e infestaciones» (tales como neumonía, sepsis, e infecciones oportunistas [p.ej. aspergilosis y candidiasis (ver también sección 4.4)]) ^b Frecuencia basada en la determinación de valores de laboratorio anormales (como parte de la valoración de laboratorio rutinaria) ^c Incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, hemorragia alveolar pulmonar, toxicidad pulmonar y alveolitis ^d Incluye estomatitis y estomatitis aftosa, y úlceras en la boca y en la lengua	

Información adicional de ensayos clínicos

En ensayos clínicos, everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de hepatitis B, incluyendo casos con desenlace fatal. La reactivación de infección es un efecto esperado durante periodos de inmunosupresión.

4.9 Sobredosis

La experiencia con sobredosis notificada en humanos es muy limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. En todos los casos de sobredosis deberán iniciarse medidas de soporte generales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la proteinquinasa, código ATC: L01XE10

Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad se sabe que está desregulada en diferentes cánceres humanos. Everolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTOR 1 (mTORC1). La inhibición de la vía de señales mTORC1 interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Everolimus reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos del tumor. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células del tumor, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glicólisis en tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*.

Eficacia clínica y seguridad

Se llevó a cabo un estudio fase III, doble ciego, internacional, multicéntrico, aleatorizado, comparando 10 mg/día de everolimus con placebo, ambos junto al mejor cuidado de apoyo, en pacientes con carcinoma de células renales metastático, con progresión durante o después del tratamiento previo con terapia VEGFR-TKI (inhibidor de la tirosina cinasa y del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular) (sunitinib, sorafenib, o ambos sunitinib y sorafenib). También se permitió el tratamiento previo con bevacizumab e interferón- α . Los pacientes se estratificaron según la clasificación del pronóstico del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (grupos de riesgo favorable-intermedio-bajo) y el tratamiento anticanceroso previo (1 ó 2 tratamientos previos con VEGFR-TKI).

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión, documentada en base a los criterios de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) y valorado mediante una revisión central, independiente y ciega. Las variables secundarias incluyeron la seguridad, la tasa de respuesta objetiva del tumor, la supervivencia global, los síntomas relacionados con la enfermedad, y la calidad de vida. Después de la progresión, documentada radiológicamente, el investigador pudo abrir el código de aleatorización: los pacientes en el grupo de placebo pudieron recibir tratamiento abierto con 10 mg/día de everolimus. El Comité de Monitorización de Datos Independiente (Independent Data Monitoring Committee) recomendó la finalización de este ensayo en el momento del segundo análisis intermedio, pues se había alcanzado el objetivo primario.

En total, se aleatorizaron 416 pacientes con la relación 2:1 para ser tratados con Afinitor (n=277) ó placebo (n=139). Las características demográficas estuvieron bien equilibradas (edad mediana agrupada [61 años; intervalo 27-85], 78% hombres, 88% caucásicos, número de tratamientos previos con VEGFR-TKI [1-74%, 2-26%]).

Afinitor fue superior a placebo en la variable principal de supervivencia libre de progresión, con una reducción estadísticamente significativa del 67% en el riesgo de progresión o muerte (ver Tabla 3 y Figura 1).

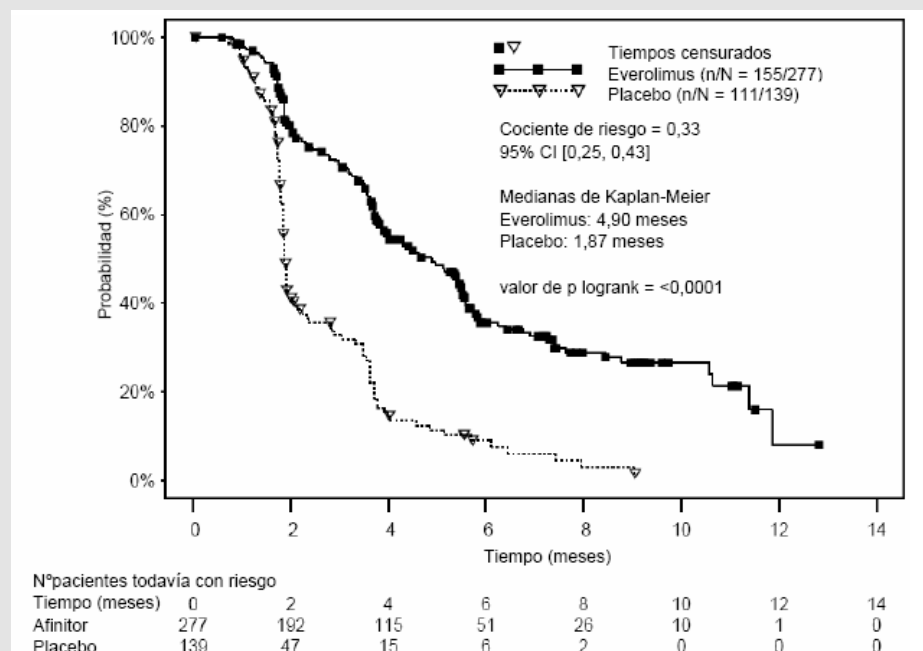
Tabla 3 Resultados de supervivencia libre de progresión

Población	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Cociente de riesgo (IC 95%)	Valor de p
		Supervivencia libre de progresión mediana (meses) (IC 95%)			
Análisis primario					
Total (revisión central independiente ciega)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Análisis de apoyo/sensibilidad					
Total (revisión local por investigador)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>Puntuación MSKCC sobre el pronóstico(revisión centralizada independiente y ciega)</i>					
Riesgo favorable	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001

Riesgo intermedio	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Riesgo bajo	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a Ensayo log-rank estratificado

Figura 1 Curvas de supervivencia libre de progresión KaplanMeier



Las tasas de SLP a los seis meses fueron del 36% para el tratamiento con Afinitor comparado con el 9% para placebo.

Se observaron respuestas objetivas del tumor confirmadas en 5 pacientes (2%) que recibían Afinitor, 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 Afinitor).

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 Afinitor tras la progresión de la enfermedad confundió en la detección de cualquier diferencia en la supervivencia global relacionada con el tratamiento.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Afinitor en los diferentes grupos de la población pediátrica en carcinoma de células renales (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En pacientes con tumores sólidos avanzados se alcanzan las concentraciones máximas de everolimus (C_{max}) en una mediana de tiempo de 1 hora después de la administración diaria de 5 y 10 mg de everolimus en condiciones de ayuno o con una comida ligera libre de grasas. La C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. Everolimus es un sustrato y un inhibidor moderado de PgP.

Efecto de la comida:

En individuos sanos, las comidas con un alto contenido en grasa redujeron la exposición sistémica a Afinitor 10 mg (medido como AUC) en un 22% y la concentración plasmática máxima C_{max} en un 54%. Las comidas ligeras en grasa redujeron el AUC en un 32% y la C_{max} en un 42%. Sin embargo, la comida no tuvo un efecto evidente sobre el perfil concentración-tiempo de la fase posterior a la absorción.

Distribución

La relación sangre-plasma de everolimus, que es dependiente de la concentración en el intervalo de 5 a 5.000 ng/ml es de 17% a 73%. En pacientes con cáncer tratados con 10 mg/día de Afinitor, aproximadamente el 20% de la concentración de everolimus en sangre total está retenida en el plasma. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 74% tanto en individuos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

En pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (Vd) fue de 191 l para el compartimento central y de 517 l para el compartimento periférico.

Metabolismo

Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y de PgP. Después de la administración oral, everolimus es el principal componente circulante en la sangre humana. Se han detectado en el plasma humano seis metabolitos principales de everolimus, incluyendo tres metabolitos monohidroxilados, dos productos de anillo abierto hidrolíticos, y un conjugado fosfatidilcolina de everolimus. También se identificaron estos metabolitos en especies animales utilizadas en los estudios de toxicidad, y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que el propio everolimus. Por tanto, everolimus se considera que es la que contribuye de forma mayoritaria a la actividad farmacológica general.

Eliminación

La media del valor CL/F de everolimus después de la administración de 10 mg diarios en pacientes con tumores sólidos avanzados fue de 24,5 l/h. La vida media de eliminación de everolimus es de aproximadamente 30 horas. No se han llevado a cabo estudios específicos de excreción en pacientes con cáncer; sin embargo, se dispone de datos de los estudios realizados en pacientes trasplantados. Después de la administración de una dosis única de everolimus marcado radiactivamente junto con ciclosporina, el 80% de la radiactividad se recuperó en las heces, mientras el 5% se excretó en la orina. La sustancia original no se detectó en la orina ni en las heces.

Farmacocinética en el estado estacionario

Después de la administración de everolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados, el AUC_{0-τ} en el estado estacionario fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 5 a 10 mg diarios. Se alcanzó el estado estacionario a las dos semanas. La C_{max} es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. La t_{max} se alcanza 1-2 horas después de la dosis. Se observó una correlación significativa entre la AUC_{0-τ} y la concentración valle pre-dosis en el estado estacionario.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La media del AUC de everolimus en 8 individuos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) fue dos veces la encontrada en 8 individuos con función hepática normal. El AUC se correlacionó positivamente con la concentración de bilirrubina sérica y con la prolongación del tiempo de protrombina y se correlacionó negativamente con la concentración de albúmina. No se ha evaluado el impacto de la insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de everolimus (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético en una población de 170 pacientes con tumores sólidos avanzados, no se detectó una influencia significativa del aclaramiento de creatinina (25-178 ml/min) sobre el cociente CL/F de everolimus. La insuficiencia renal post-trasplante (intervalo de aclaramiento de creatinina: 11-107 ml/min) no afectó la farmacocinética de everolimus en pacientes trasplantados.

Pacientes de edad avanzada

En una evaluación farmacocinética en una población de pacientes con cáncer, no se detectó una influencia significativa de la edad (27-85 años) sobre el aclaramiento oral de everolimus.

Características étnicas

El aclaramiento oral (CL/F) es similar en pacientes con cáncer japoneses y caucásicos con funciones hepáticas similares. En base a un análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento oral (CL/F) es una media del 20% superior en pacientes trasplantados negros.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica de everolimus se estudió en ratones, ratas, cerdos minipigs, monos y conejos. Los principales órganos diana fueron los sistemas reproductores femenino y masculino de diversas especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de esperma en los epidídimos y atrofia uterina) en varias especies; los pulmones (aumento de macrófagos alveolares) en ratas y ratones; páncreas (degranulación y vacuolación de células exocrinas en monos y minicerdos, respectivamente, y degeneración de las células de los islotes en monos), y los ojos (opacidades lenticulares en la línea de sutura anterior) sólo en ratas. En ratas se observaron cambios menores en los riñones (exacerbación de la lipofuscina relacionada con la edad en el epitelio tubular, aumentos en hidronefrosis) y en ratones (exacerbación de lesiones de base). No se observaron indicaciones de toxicidad en los riñones en monos o minipigs.

Everolimus pareció exacerbar espontáneamente las enfermedades subyacentes (miocarditis crónica en ratas, infección en el plasma y el corazón por el virus de Coxsackie en monos, infección del tracto gastrointestinal por coccidios en minipigs, lesiones de la piel en ratones y monos). Estos efectos se observaron generalmente a unos niveles de exposición sistémica dentro del intervalo de la exposición terapéutica o superior, con la excepción de los efectos en ratas, que aparecieron por debajo de la exposición terapéutica debido a una elevada distribución a tejidos.

En un estudio de fertilidad en ratas machos, se vio afectada la morfología testicular con dosis de 0,5 mg/kg y superiores, así como la motilidad espermática, el recuento de cabezas de espermatozoides y los niveles de testosterona plasmática disminuyeron a 5 mg/kg, valor que se encuentra en el intervalo terapéutico y que causó una reducción de la fertilidad masculina. Se observó evidencia de reversibilidad. La fertilidad femenina no se vio afectada, pero everolimus cruzó la placenta y causó toxicidad al feto. En ratas, everolimus causó embrio/fototoxicidad a la exposición sistémica por debajo del nivel terapéutico. Esto se manifestó como

mortalidad y reducción en el peso fetal. La incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas (p.ej. fisura esternal) aumentó a 0,3 y 0,9 mg/kg. En conejos, fue evidente la embriotoxicidad en un aumento de resorciones tardías.

Los estudios de genotoxicidad que cubrieron los objetivos genotóxicos relevantes no mostraron evidencia de actividad clastogénica o mutogénica. La administración de everolimus durante un periodo de hasta 2 años no indicó ningún potencial oncogénico en ratones y ratas hasta las dosis más altas, correspondientes respectivamente a 4,3 y 0,2 veces la exposición clínica estimada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidroxitolueno butilado (E321)
Estearato de magnesio
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Crospovidona tipo A
Lactosa anhidra

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/poliamida/aluminio/PVC que contiene 10 comprimidos.
Envases que contienen 10, 30, 60 ó 90 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/538/001
EU/1/09/538/002
EU/1/09/538/003
EU/1/09/538/007

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

03.08.2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEX 2. METODOLOGIA

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins a l'abril de 2010 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en español, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu pàg. 32).

També s'han consultat llocs web i recursos com: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), PBAC d'Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per recuperar la literatura més rellevant s'han utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules clau o descriptors), tot adaptant aquests al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que oferien cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca han estat interseccionats amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques amb relació als descriptors d'interès.

S'ha contactat també amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- Disseny d'estudi: assaigs clínics pivotals, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici
- Tipus de participants: pacients adults amb carcinoma de cèl·lules renals

- Tipus d'intervenció: administració everolimus en monoteràpia comparat amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs placebo.

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis preclínic
- Estudis de suport
- Revisions bibliogràfiques, editorials i articles d'opinió
- Presentacions a congressos (resums i pòsters)
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis clínics inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades també per la SIGN (Taula A1).

Taula A1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivell d'evidència	Tipus d'evidència
1 ⁺⁺	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat molt baixa de biaix
1 ⁺	Metanàlisis realitzades adequadament, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat baixa de biaix
1 ⁻	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'ACA, o ACA amb una probabilitat molt alta de biaix
2 ⁺⁺	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de casos i controls o de cohorts. Estudis de casos i controls o de cohorts d'alta qualitat amb una probabilitat de confusió, biaix o atzar molt baixa, i una alta probabilitat que l'associació sigui causal
2 ⁺	Estudis de casos i controls o de cohorts realitzats adequadament amb una probabilitat baixa de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat moderada que l'associació sigui causal
2 ⁻	Estudis de casos i controls o de cohorts amb alt risc de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat important que l'associació no sigui causal
3	Estudis no analítics (per exemple, estudis de casos, sèries de casos)
4	Opinió d'experts, conferència de consens

ACA: assaig clínic aleatoritzat

Estratègies de cerca

PUBMED

#40 Search #37 OR #38 OR #39	06:56:41	87
#39 Search #33 AND #36	06:56:04	1
#38 Search #33 AND #35	06:55:54	13
#37 Search #33 AND #34	06:55:40	83
#36 Search costs and cost analysis[MESH] OR cost-benefit analysis[MESH] OR cost allocation[MESH] OR cost control[MESH] OR cost of illness[MESH] OR cost savings[MESH] OR cost sharing[mesh] OR health expenditures[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR fees and charges[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti]	06:55:14	351817
#35 Search systematic[sb]	06:54:57	134464
#34 Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR follow up studies[mesh] OR multicenter study[pt] OR OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti]	06:54:35	2088132
#33 Search #31 AND #32	06:54:21	196
#32 Search #27 OR #28 OR #30	06:53:54	20754
#31 Search #21 OR #22 OR #23	06:45:14	5521
#30 Search Carcinoma[ti] AND kidney[ti]	06:37:12	1220
#28 Search Carcinoma[ti] AND renal[ti]	06:36:45	13131
#27 Search "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	06:22:54	16591
#23 Search mTOR	06:14:01	4827
#22 Search Afinitor OR afinitor[ti]	06:13:39	2
#21 Search everolimus [Substance Name] OR everolimus OR everolimus[ti]	06:13:08	989

SCOPUS

((TITLE(everolimus)) AND (((TITLE(everolimus OR afinitor) OR KEY(everolimus OR afinitor))) AND ((TITLE(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multigent* OR observational) OR TITLE(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*)) OR (TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price* OR pricing OR pharmaco-economic* OR finan*))) AND ((TITLE("carcinoma") OR KEY("carcinoma")))) OR ((TITLE(everolimus OR afinitor)) AND (((TITLE(everolimus OR afinitor) OR KEY(everolimus OR afinitor))) AND ((TITLE(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multigent* OR observational) OR TITLE(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*)) OR (TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price* OR pricing OR pharmaco-economic* OR finan*))) AND ((TITLE("renal OR kidney") OR KEY("renal OR kidney")))))

COCHRANE LIBRARY

#1 (everolimus OR afinitor):ti or (everolimus OR afinitor):kw 139 edit delete
#2 MeSH descriptor Carcinoma, Renal Cell explode all trees 311 edit delete
#3 (#1 AND #2) 1 edit delete

Clinical Trials [1]

CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION (CRD) DATABASE

# 1	everolimus OR afinitor	13
# 4	renal OR kidney	1963
# 5	#1 AND #4	9

ALTRES FONTS D'INFORMACIÓ

(Everolimus OR afinitor) AND (renal OR kidney) AND carcinoma

ANNEX 3. TAULES D'EVIDÈNCIA

[NCT00410124 (RECORD-1 Study)] – Everolimús en pacients amb carcinoma renal metastàtic que progressen després d'un tractament amb anti-VEGF

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9637):449-56. [PMID: 18653228].

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p>Autor i any RECORD-1 Study (Motzer 2008)</p> <p>País EUA, França, Itàlia, Alemanya, Austràlia, Canadà i Japó</p> <p>Objectiu Eficàcia de l'everolimús en pacients amb carcinoma renal metastàtic que progressen després d'un tractament amb anti-VEGF (sunitinib, sorafenib, o ambdós)</p> <p>Finançament Novartis Oncology.</p> <p>Disseny Assaig clínic aleatoritzat, grups paral·lels, multicèntric, fase III, doble cec, controlat amb placebo.</p> <p>Qualitat global +/- (vegeu fonts de biaix de l'estudi i discussió sobre</p>	<p>Intervenció Grup intervenció Everolimús (RAD001) 10 mg/dia, en dues dosis diàries de 5mg administrades en dejú</p> <p>En casos de toxicitat hematològica o altres adversos greus es reduïa la dosi a 5mg/dia</p> <p>Grup control Placebo</p> <p>Ambdós grups rebien un tractament mèdic de suport integral (<i>best supportive care</i>)</p> <p>Cicles de tractament de 28 dies, amb avaluació de la seguretat cada 14 dies en els primers 3 cicles, i cada 4 setmanes posteriorment</p> <p>Es va continuar el tractament fins a la progressió de la malaltia, toxicitat inacceptable, mort, o abandonament de la medicació per qualsevol altra causa</p> <p>Mesura del tumor a l'entrada de l'estudi i cada 8 setmanes (encara que s'aturés la medicació)</p> <p>Comparació Everolimús vs. placebo</p> <p>Duració del tractament 95 dies (12-135)</p> <p>En el moment d'interrompre l'estudi el 51% de pacients en el grup d'everolimús continuaven en</p>	<p>Criteris d'inclusió Pacients adults amb carcinoma renal metastàtic amb mostres de cèl·lules clares que haguessin progressat al cap de 6 mesos de tractament amb sunitinib, sorafenib, o ambdós</p> <p>Presència de tumor mesurable (criteris RECIST)</p> <p>Karnofski status ≥ 70</p> <p>Funció adequada de la medul·la òssia</p> <p>Tractament previ amb bevacizumab, interleucina 2, o interferó alfa acceptat</p> <p>Criteris d'exclusió Tractament previ amb temsirolimús</p> <p>Metàstasis a l'SNC, o pacients amb malalties no tractades (angina inestable, insuficiència cardíaca congestiva, infart de miocardi o diabetes)</p> <p>Nre. pacients aleatoritzats 410</p> <p>Nre. pacients inclusió Anàlisis per intenció de tractar Everolimús: 272 pacients Placebo: 138 pacients</p> <p>Sexe (ràtio home:dona) Everolimús: 78%:22% Placebo: 76%:24%</p>	<p>Principal – Supervivència lliure de progressió (temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa).</p> <p>Secundaris – Seguretat (classificació NCI v3.0) – Resposta tumoral objectiva – Supervivència global – Simptomatologia relacionada amb la malaltia Qualitat de vida (EORTC QLQ-30 i FKSI-DRS)</p>	<p>Autors El tractament amb everolimús prolonga la supervivència lliure de progressió en comparació amb placebo, essent una alternativa en pacients amb carcinoma renal metastàtic que han progressat després d'un tractament amb un altre anti-VEGF.</p> <p>El tractament es mostra segur, amb una incidència d'efectes adversos baixa, que no afecten a la qualitat de vida.</p> <p>Revisors Estudi finançat per Novartis Oncology, que va participar en el desenvolupament i la redacció dels resultats de l'estudi.</p> <p>L'aturada prematura de l'estudi i els resultats de la supervivència global pel creuament de pacients de placebo a everolimús poden tenir un paper en la fiabilitat dels resultats.</p>
RISC DE BIAIX				
<p>Mètode d'aleatorització Adequat: generat en blocs permutats de 6 participants.</p> <p>Encobriment de la seqüència d'aleatorització Adequat. Aleatorització centralitzada a través d'un sistema de resposta de veu interactiu a partir d'un sistema informàtic</p> <p>Cegament Estudi doble cegament, amb medicació oral d'aspecte idèntic proveït pel patrocinador de l'estudi. El cegament es podia trencar en cas que l'investigador avalués la progressió de la malaltia (en els pacients del grup placebo es permetia el creuament al grup d'everolimús, decisió presa en discutir aspectes ètics i de reclutament segons els autors).</p> <p>Avaluació cegada i independent de la variable principal amb criteris estandarditzats (RECIST)</p> <p>Seguiment 3 pacients en cada grup no van rebre el tractament. Van deixar el tractament el 48% de pacients en el grup d'everolimús i el 78% en el grup de placebo per les següents raons (RAD001:placebo): Progressió de la malaltia (85:100); mort (7:3); efectes adversos (26:2); rebuig del consentiment (9:0)</p> <p>Estudi aturat prematurament per benefici: Es van establir dues anàlisis a mig termini (30% i 60% dels</p>				

els creuaments de pacients de placebo a everolimús)	tractament	<p>Edat Everolimús 61 (27-85) Placebo 60 (29-79)</p> <p>Anti-VEGF previ (RAD001:PL) Sunitinib: 46%:43% Sorafenib:28%:30% Ambdós:26%:26%</p> <p>Més del 70% de pacients havien progressat mentre rebien tractament</p>	<p>esdeveniments esperats). Després de la segona anàlisi l'estudi es va aturar per haver creuat el límit de l'eficàcia. La data en què s'hauria assolit el 60% dels esdeveniments esperats (regla d'aturada per la segona anàlisi) es va haver d'estimar amb un model de predicció, amb un nombre total d'esdeveniments inclosos a l'anàlisi de 191 (el 66% de l'esperat).</p> <p>Comentaris: Estratificació de l'aleatorització segons el pronòstic de la malaltia (MSKCC encara favorable vs. moderat vs. pobre) i el anti-VEGF previ (1 vs. 2 anti-VEGF). Ràtio d'aleatorització 2:1 amb l'ús de blocs permutats de sis (4 pacients everolimús: 2 pacients placebo) Càlcul de mostra per mostrar una reducció del risc del 33% (equivalent a un 50% en la prolongació del temps lliure de malaltia). Es va calcular que l'estudi havia d'observar 290 esdeveniments de la variable principal (equivalent al reclutament de 362 pacients).</p>
---	------------	---	---

RESULTATS

Supervivència lliure de progressió (temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa): en el moment de l'anàlisi l'everolimús mostrava una prolongació de la supervivència lliure de progressió (HR 0,30 (IC95% 0,22 a 0,40; p<0,0001; everolimús: 101 esdeveniments (37%) vs. placebo: 90 esdeveniments (65%)). La mediana del temps de progressió va ser de 4,0 mesos (IC95% 3,7 a 5,5) vs. 1,9 (IC95% 1,8 a 1,9) mesos en favor de l'everolimús. La probabilitat d'estar lliure de progressió als 6 mesos va ser del 26% (IC95% 14 a 37) pels pacients d'everolimús, en contra del 2% dels pacients que rebien placebo (IC95% 0 a 6). Els resultats van ser consistents en totes les anàlisis de sensibilitat i de subgrups realitzats (pronòstic en l'escala MSKCC, tipus de tractament previ, edat, sexe i origen dels pacients).

Resposta global: van registrar-se 3 respostes parcials (1%) en el grup d'everolimús, i cap en el grup de placebo

Supervivència global: No es van observar diferències en aquesta variable (HR 0,83 (IC95% 0,50 a 1,37; p=0,23). Els autors argumenten aquest resultat pel factor de confusió del creuament del grup de placebo al d'everolimús: dels 98 pacients que van progressar a criteri clínic, 79 (80%) van rebre everolimús.

Qualitat de vida: Les puntuacions en les escales EORTC QLQ-30 i FKSI-DRS no van mostrar diferències. L'anàlisi longitudinal de les puntuacions en les escales va mostrar que les puntuacions dels pacients que rebien everolimús es mantenien en relació amb els de placebo, tot i el major grau de toxicitat del tractament actiu. Les dades de qualitat de vida no es mostren desagregades.

Seguretat: els pacients d'everolimús van tenir més efectes adversos que els de placebo, fonamentalment de grau 1 i 2 (criteris NCI), dels quals van destacar l'estomatitis, erupcions, diarrea, fatiga o diarrea. Els efectes adversos greus van ser poc freqüents, destacant l'estomatitis (9:0), infecció (9:0), i pneumonitis no infecciosa (8:0, 6 d'aquests pacients van deixar el tractament amb everolimús). També destacaren la limfopènia (42:7), hiperglicèmia (31:2), hipofosfatèmia (12:0) i hipercolesterolèmia (9:0).

Els autors destaquen que dels 14 (5%) pacients del grup d'everolimús que van morir, 1 ho hagués pogut fer (no es fa una afirmació categòrica) per una candidiasis sèptica complicada en una insuficiència respiratòria aguda.

FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease-Related Symptoms; MSKCC score: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center score; NCI: National Cancer Institute; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SNC: sistema nerviós central; VEGF: Vascular Entortelli-la Growth Factor

ABREVIACIONS

AIAQS:	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
CCRa:	Carcinoma de cèl·lules renals avançat
CCRa/m:	Carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic
CCRm:	Carcinoma de cèl·lules renals metastàtic
EMA:	Agència Europea del Medicament
IFN-α:	Interferó alfa
IL-2:	Interleucina 2
mTOR:	Blanc de la rapamicina en els mamífers
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute of Clinical Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
RM	Ressonància magnètica
SLP	Supervivència lliure de progressió
SMC	Scottish Medicines Consortium
TC	Tomografia computeritzada
VEGF:	Factor de creixement de l'endoteli vascular
VEGFR:	Receptor del factor de creixement de l'endoteli vascular

BIBLIOGRAFIA

1. Cooney MM, Remick SC, Vogelzang NJ. Promising systemic therapy for renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6(5):357-65.
2. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006;176(6):2353-8.
3. Kidney Cancer. Version 1.2011. NCC Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA (US): National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2010.
4. Schöffski P, Dumez H, Clement P, Hoeben A, Prenen H, Wolter P, et al. Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. *Ann Oncol*. 2006;17(8):1185-96.
5. Patel PH, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2006;94(5):614-9.
6. Mekhail T, Abou-Jawde R, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):832-41.
7. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(35):5601-8.
8. Cáncer de células renales: tratamiento (PDQ®). Versión paciente. Bethesda, MD (US): National Cancer Institute; 2010 [citat agost 2010]. Disponible a: www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/celulasrenales/Patient
9. McDermott DF. Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(2):716s-20s.
10. Goodman VL, Rock EP, Dagher R, Ramchandani RP, Abraham S, Gobburu JV, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1367-73.
11. Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001425. DOI: 10.1002/14651858.CD001425.pub2. (darrera modificació 18 maig 2006).
12. Bellmunt J, Calvo E, Castellano D, Climent MA, Esteban E, Garcia del Muro X, et al. Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of metastatic renal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63 Suppl 1:S1-13.
13. De Reijke T, Bellmunt J, Van Poppel H, Marreaud S, Aapro M. EORT-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. *Eur J Cancer*. 2009;45(5):765-73.
14. 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;372(9637):449-56.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu