



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 048-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE AXITINIB EN PACIENTES CON CÁNCER RENAL
METASTÁSICO CON TRATAMIENTO PREVIO CON SUNITINIB



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Julio, 2016



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
2. Yuani Román – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
3. Antonio Marty Quispe Gutiérrez – Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Alejandra Burela – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Matilde Corante - Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
6. Patricia Pimentel Álvarez – Médica Oncóloga – Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD
7. Manuel Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

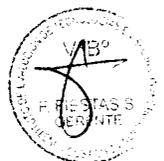
Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de axitinib en pacientes con cáncer renal metastásico con tratamiento previo con sunitinib. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria n° 048–SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustado a la calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LBI-HTA	Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft de Austria
MA	Meta-Análisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCG	National Guideline Clearinghouse de los Estados Unidos
NCI	National Cancer Institute de los Estados Unidos
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research del Reino Unido
RS	Revisión Sistemática
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SMC	Scottish Medicines Consortium
TRIP	Translating Research into Practice
TRO	Tasa de respuesta objetiva



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. GENERALIDADES	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AXITINIB	10
III.	METODOLOGÍA	11
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	11
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
IV.	RESULTADOS	13
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	21
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	22
	i. Guías Clínicas	22
	ii. Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis	25
	iii. Evaluación de tecnologías	27
	iv. Ensayos clínicos	31
V.	DISCUSIÓN	38
VI.	CONCLUSIONES	41
VII.	RECOMENDACIONES	42
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

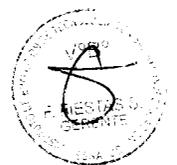


I. RESUMEN EJECUTIVO

- En la actualidad, en el contexto de EsSalud, el manejo terapéutico de primera línea de los pacientes con cáncer renal metastásico se realiza mediante el uso de sunitinib. No obstante, una fracción de estos pacientes progresan a este tratamiento requiriéndose entonces de un tratamiento de segunda línea. Sin embargo, actualmente EsSalud no cuenta en su petitorio farmacológico con una terapia ampliamente aceptada como tratamiento de segunda línea recomendable para lograr mayor sobrevida y calidad de vida en pacientes con este tipo de cáncer. Precisamente, ante este contexto se propone el uso de axitinib como una alternativa terapéutica para el manejo de pacientes con cáncer renal metastásico que han progresado a tratamiento previo con sunitinib.



La presente evaluación de tecnología sanitaria encuentra que a la fecha no se disponen de evidencias suficientes que sustenten el uso de axitinib como una alternativa terapéutica más eficaz y segura que mejor terapia de soporte o placebo para los pacientes con diagnóstico de cáncer de riñón metastásico con tratamiento previo con sunitinib. En un contexto en el que no se encontró evidencia directa para responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen, la búsqueda se extendió a fin de identificar estudios que pudieran brindar evidencia indirecta encontrándose un único ensayo clínico (i.e., AXIS) donde se compara axitinib respecto al sorafenib, el cual había sido evaluado previamente por el IETSI decidiendo no aprobarlo para esta misma condición clínica por no contar con las evidencias científicas suficientes para tener una certidumbre razonable de que proporciona un beneficio neto que favorezca a este tipo de pacientes.



- Así, no se ha encontrado en la presente evaluación de tecnología sanitaria evidencia consistente que establezca cual es el beneficio neto atribuible al uso de axitinib por sobre la mejor terapia de soporte o placebo en pacientes con cáncer renal metastásico que progresaron al tratamiento con sunitinib. Considerando que a la fecha se disponen ya de una gran variedad de alternativas de tratamiento de segunda línea, futuros ensayos clínicos que comparen directamente axitinib versus la más costo efectiva de estas alternativas son altamente recomendables. Con respecto a la seguridad de axitinib, la evidencia disponible sugiere que se asocia con un incremento del riesgo de eritrodisestesia palmo-plantar, hipertensión, hipotiroidismo, disfonía y eventos adversos gastrointestinales (incluyendo náuseas, anorexia y vómitos), respecto al sorafenib, quien a su vez ha sido asociado a diversos efectos adversos serios.



- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI no aprueba el uso de axitinib como una alternativa de tratamiento para pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico con tratamiento previo con sunitinib.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) recibió la solicitud de evaluar la seguridad y eficacia del uso de axitinib en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico con tratamiento previo con sunitinib dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el petitorio farmacológico. Esta acción sigue lo estipulado en la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016 (1) y el objetivo final es determinar la seguridad y eficacia de axitinib en el escenario específico descrito a continuación.

La pregunta PICO originalmente propuesta el Dr. Miguel Ticona Castro de Oncología Médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins fue la siguiente:



P	Pacientes mayores de 18 años con cáncer de riñón de células claras EC IV y metastásico Grupo riesgo intermedio a la clasificación ECOG: 1 de performance status y con tratamiento previo con otros TKIs bevacizumab + interferon, tensirolimus y citocinas
I	Axitinib 5 mg vía oral
C	Recibió Sunitinib, sorafenib 400mg vía oral (2 veces al día) en tratamiento continuo hasta la progresión de enfermedad
O	- Sobrevida libre de progresión 6.7 meses versus 4.7 meses: $p < 0.0001$ y 34% de disminución del riesgo de progresión (HR 0.66) Mützer et al. Lancet Oncol 2013 - Tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada por RECIST: 69.3% Lancet Oncol. 2013 - Sobrevida Global (56): 20.1% vs 19.2% $p: 0.3744$. Mützer et al Lancet Oncol 2013 - Otros (eventos adversos totales, eventos adversos serios, discontinuación del tratamiento).

Esta pregunta PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizó una reunión técnica con los médicos especialistas en oncología Dres. Patricia Pimentel y Manuel Leiva. Como producto de esta reunión de trabajo, la pregunta PICO fue mejorada, refinada y ciertas consideraciones específicas en su formulación fueron destacadas. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

P	Población: Pacientes adultos con cáncer de riñón de células claras metastásico, grupo de riesgo intermedio según la clasificación MSKSS, ECOG 1 de performance status y con tratamiento previo con sunitinib *
I	Intervención: Axitinib **
C	Comparador: Placebo o mejor terapia de soporte ***
O	Desenlaces clínicos primarios: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos • Tasa de respuesta objetiva • Sobrevida libre de progresión

Notas técnicas:

* En el caso de la población de estudio si bien la pregunta PICO se restringirá a la población de interés tal cual ha sido descrita, con el objeto de realizar una búsqueda amplia de evidencias, se incluyó a todos los pacientes con cáncer renal metastásico previamente tratados con cualquier tratamiento de primera línea.

** En el caso de la intervención se decidió analizar axitinib sin especificar la dosis a administrar a fin de ampliar la búsqueda a la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de axitinib en las diferentes dosis disponibles.

*** En el caso del comparador, el uso de sorafenib no está incluido en el Petitorio Farmacológico Institucional ni se tiene un dictamen acerca de su uso como medicamento fuera del petitorio farmacológico de la institución para la condición clínica estudiada en la presente evaluación de tecnología sanitaria, por lo que corresponde poner como comparador mejor terapia de soporte o placebo para que la pregunta PICO se corresponda con la realidad contextual actual de EsSalud.

B. GENERALIDADES

El cáncer de riñón es el noveno cáncer más frecuente a nivel mundial, con un estimado de 213,900 nuevos casos por año. De dichos casos, un 60% son reportados en países desarrollados, donde constituye la sexta causa de cáncer más frecuente y la décima causa de muerte por cáncer (2). Histológicamente el 75-85% de los cánceres renales son del tipo células claras, un 7-15% del tipo papilares, un 5-10% del tipo cromóforo y <1% del tipo tumores de Bellini o del tubo colector (3). Cuando son detectados, una fracción importante de los pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada y con pronóstico pobre. Esto último se debe en gran medida a que los cánceres renales

avanzados son altamente resistentes a radioterapia y quimioterapia. De acuerdo con la literatura, aún en la era de las terapias de citoquinas, la supervivencia media de los pacientes con cáncer de riñón en estadios avanzados es de 16-20 meses con una tasa de supervivencia a los 5 años de <10% (4, 5). De ahí que los pacientes con diagnóstico de cáncer de riñón metastásico que sobreviven más de 5 años sean poco frecuentes, aunque se han reportado remisiones completas duraderas con altas dosis de IL-2 (hasta 15%) en pacientes seleccionados (6).

Antes de los últimos avances en la comprensión del mecanismo molecular de los cánceres renales y el desarrollo de inhibidores de la angiogénesis, la terapia basada en citoquinas tales como la interleuquina-2 (IL-2) e interferón (IFN) eran considerados como la alternativa terapéutica de elección para tratar los cánceres renales (7). Sin embargo, el efecto terapéutico de estos tratamientos es bastante limitado, ya que su tasa de respuesta combinada es de solo un 4-6% (6). Los cánceres renales son tumores hipervascularizados por lo que la señal de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) juega un rol crucial en su patogenia y recientemente también en su terapéutica (8). Esta importante cualidad ha motivado el desarrollo de toda una serie de agentes inmunoterapéuticos, tales como los anticuerpos monoclonales anti-VEGF y los inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) del receptor de VEGF (VEGFR). De ahí que, por ejemplo, poco después de publicado el primer ensayo clínico de fase III que demostrase la superioridad de sunitinib sobre la terapia con citoquinas (9), rápidamente sunitinib fue adoptado como la alternativa de tratamiento de primera línea para los pacientes con cáncer renal metastásico. Desde entonces, una serie de inhibidores de VEGF han sido aprobados por la vía rápida por la FDA de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como alternativas terapéuticas de primera y segunda línea para el manejo del cáncer renal metastásico, entre ellos axitinib (10).

Axitinib, una molécula pequeña derivada de indazol, es un potente inhibidor selectivo de las quinasas de los VEGFR 1, 2 y 3, y de las quinasas del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (incluyendo el receptor del c-kit) (11). Según datos de ensayos in vitro o pre-clínicos, Axitinib ha demostrado que puede inhibir la proliferación de células endoteliales mediada por el VEGF así como inhibir la fosforilación del VEGFR-2 produciendo como consecuencia un retraso del crecimiento tumoral, su regresión y/o la inhibición del desarrollo de metástasis (11). En ensayos clínicos de fase I, cuando axitinib fue utilizado a sus dosis máximas tolerables de 5 mg, dos veces al día, en pacientes con tumores sólidos avanzados se asoció con eventos adversos de tipo hipertensión, estomatitis, fatiga, diarrea, náusea y vómitos, siendo los dos primeros los más frecuentes (12).

A pesar de las diferentes cualidades farmacológicas que sugerirían que axitinib constituye una mejor alternativa que placebo o mejor terapia de soporte, la evidencia respecto a su

eficacia en ensayos clínicos controlados es aún muy limitada. Por el contrario, la evidencia disponible con respecto a su seguridad es mucho más abundante y la misma da cuenta de una gran variedad de eventos adversos que bien merecen por lo menos un seguimiento y un manejo especializado, incluyendo hipertensión (13), eritrodisestesia palmo-plantar(14) y eventos adversos gastrointestinales como diarrea y anorexia (15). En consecuencia, en el presente dictamen analizaremos la mejor evidencia disponible con respecto a la seguridad y eficacia de axitinib en comparación con placebo o mejor terapia de soporte en el manejo de pacientes con cáncer renal metastásico que han progresado al tratamiento con sunitinib.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: AXITINIB



Axitinib (*inlyta*) es un compuesto químico (fórmula molecular: $C_{22}H_{18}N_4OS$), que inhibe la tirosina quinasa actuando selectivamente sobre los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular 1, 2 y 3, del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, y del receptor del c-kit, promoviendo la inhibición de la angiogénesis tumoral. Como tal fue aprobado por la FDA en enero del 2012 para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado (16).



El producto farmacéutico axitinib es elaborado, patentado y comercializado por el laboratorio Pfizer como Inlyta®. Como inlyta, axitinib está disponible en tabletas en concentraciones de 1 mg y 5 mg. La dosis recomendada en el caso de los pacientes con cáncer renal metastásico es de 5 mg dos veces al día. Sin embargo, la dosis puede incrementarse a 7 mg y luego a 10 mg o disminuirse a 3 mg y luego a 2 mg dependiendo de la seguridad y tolerabilidad del paciente.



Según DIGEMID, si bien axitinib cuenta con un registro sanitario vigente en el Perú (expedido el 11 de Octubre del 2013 y vigente hasta 27 de enero del 2017), la misma no lista inlyta en el Observatorio de Productos Farmacéuticos de DIGEMID como un medicamento que se pueda adquirir en las diferentes boticas y farmacias registradas. Sin embargo, según Kairos Perú la caja con 180 tabletas de Inlyta de 1 mg tiene un precio de venta sugerido de venta en el Perú de 15,542.52 mientras que la caja con 180 tabletas de Inlyta de 5 mg tiene un precio sugerido de venta en el Perú de 25,908.46 soles (17). El costo por un mes de tratamiento, considerando una dosis de 10mg por día, se estima sería de 52,000 soles. Dado que un 50% o más de los pacientes fallan al tratamiento con sunitinib, ya sea por enfermedad progresiva o toxicidad a sunitinib, y que axitinib también se asocia con eventos adversos serios es difícil que estos pacientes sean tributarios de axitinib.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El protocolo de esta revisión sistemática fue preparado y revisado con el equipo técnico de IETSI. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas con la intención de buscar la mejor evidencia disponible que directamente responda a la pregunta PICO de esta evaluación:

- 
- 
- 
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - Cochrane Library
 - Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)
 - Embase
 - European Association of Urology (EAU) de Europa
 - European Society Medical Oncology (ESMO) de Europa
 - Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft (LBI-HTA) de Austria
 - Medline/Pubmed
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos
 - National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
 - National Institute for Health Research (NIHR) del Reino Unido
 - Scopus
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia
 - Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) de España
 - Translating Research into Practice (TRIP Database)
 - Web of Science

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales con sus distintas variantes o palabras clave:

- Renal cancer
 - Kidney Neoplasm
 - Neoplasm, Kidney
 - Renal Neoplasms
 - Neoplasm, Renal

- Neoplasms, Renal
 - Renal Neoplasm
 - Neoplasms, Kidney
 - Cancer of Kidney
 - Kidney Cancers
 - Renal Cancer
 - Cancer, Renal
 - Cancers, Renal
 - Renal Cancers
 - Cancer of the Kidney
 - Kidney Cancer
 - Cancer, Kidney
 - Cancers, Kidney
 - Axitinib
 - Axitinib
 - Inlyta
 - AG 013736
- AG013736
 - AG-013736
 - Placebo
 - Placebo
 - Placebos
 - Best supportive care
 - Best supportive care
 - Randomized Controlled Trial
 - Controlled Clinical Trial
 - Controlled Trial
 - Randomized Controlled Trial
 - Randomized Trial
 - Clinical Trial, Phase III
 - Phase III Clinical Trial
 - Clinical Trial, Phase IV
 - Phase IV Clinical Trial



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

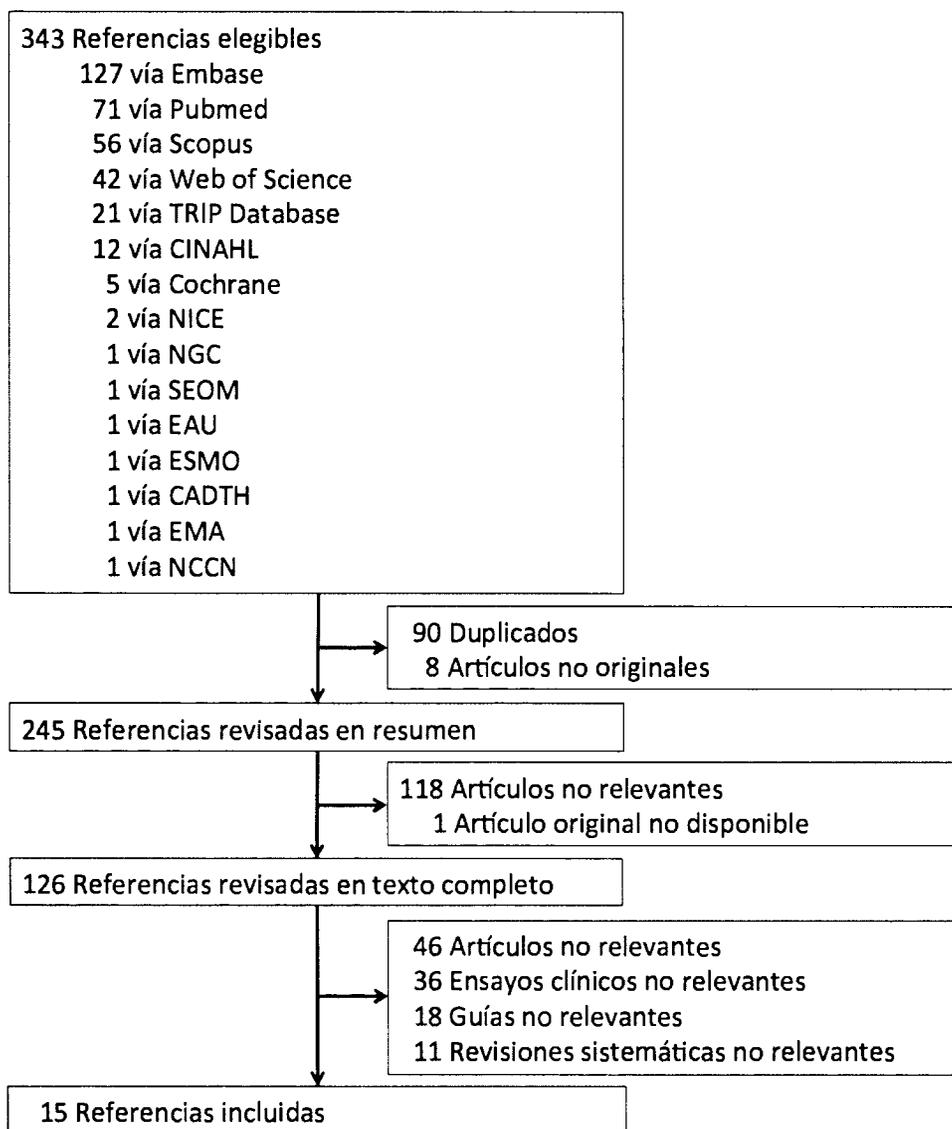
La selección estuvo primariamente orientada a identificar ensayos clínicos en pacientes con cáncer renal metastásico con tratamiento previo con sunitinib que hayan sido aleatorizados a recibir tratamiento con axitinib, placebo o mejor cuidado de soporte. Adicionalmente, se buscaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) y evaluaciones de tecnología que evaluaran axitinib en el marco similar al de nuestra pregunta PICO de interés. Y por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo, considerándose elegibles aquellos registrados por el gobierno de los Estados Unidos, específicamente en la página web www.clinicaltrials.gov.



La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando éste estuvo disponible). Posteriormente, si el artículo era relevante, se identificó el texto completo para su posterior evaluación y extracción de datos. La evaluación de cada artículo seleccionado permitió la respectiva extracción de datos según lo mostrado en las matrices correspondientes.

IV. RESULTADOS

El siguiente flujograma muestra el proceso de selección de las referencias incluidas en este dictamen



En resumen, luego de revisar un total de 343 referencias resultados de la búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 126 referencias relevantes para la pregunta PICO de interés (Tabla 1), de los cuales solo 15 referencias fueron finalmente seleccionadas para nuestro análisis toda vez que constituían referencias de estudios que respondían a la pregunta PICO de interés de este dictamen, incluyendo cuatro guías de práctica clínica, tres meta-análisis, tres evaluaciones de tecnología y cinco referencias, todas de un único ensayo clínico de fase III (Tabla 2).

Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de bases de datos

Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
Embase	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	127	46	2	44 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
Pubmed	Ensayo clínicos, revisiones sistemáticas o guías de práctica clínica	71	36	5	31 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
Scopus	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	56	11	0	11 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
Web of Science	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	42	11	0	11 referencia excluida por no relevante.
TRIP Database	Artículos originales o revisiones sistemáticas	21	6	0	6 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.
CINAHL	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	12	4	0	4 referencia excluida por no relevante.
Cochrane Library	Ensayo clínicos, revisiones sistemáticas o evaluaciones de tecnología	5	3	3	
NICE	Guía de práctica clínica o evaluación de tecnologías de salud	2	2	1 Evaluación de tecnología de salud	1 referencia excluida por no relevante.



Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
NGC	Guía de práctica clínica	1	1		1 referencia excluida por no relevante.
SEOM	Guía de práctica clínica	1	1	1 Guía	
EAU	Guía de práctica clínica	1	1	1 Guía	
ESMO	Guía de práctica clínica	1	1	1 Guía	
CADTH	Guía de práctica clínica o evaluación de tecnologías de salud	1	1	1 Evaluación de tecnología de salud	
EMA	Evaluación de tecnologías de salud	1	1	1 Evaluación de tecnología de salud	
NCCN	Guía de práctica clínica	1	1	1 Guía	



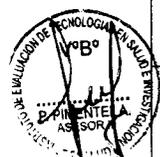
A continuación describimos brevemente cada uno de los documentos encontrados y seleccionados finalmente.

Tabla 2: Información selecta sobre los documentos finamente seleccionados

Documento identificado	Muestra	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
Ref. 22	NA	No	NA	Sobrevida global Eventos adversos Sobrevida libre de progresión	NA
Ref. 19	NA	No	NA	Sobrevida global Eventos adversos Sobrevida libre de progresión	NA
Ref. 20	NA	No	NA	Sobrevida global Eventos adversos Sobrevida libre de progresión	NA
Ref. 25	NA	No	NA	Sobrevida global Eventos adversos Sobrevida libre de progresión	NA
Ref. 14	NA	No	NA	Eventos adversos	La incidencia de eritrodisestesia palmo-plantar de cualquier grado de severidad en pacientes tratados con sunitinib asciende a un 18.9% (n, 4,436), mientras que las de alto grado de severidad del



Documento identificado	Muestra	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
					5.5% (n, 4,281)
Ref. 13	NA	No	NA	Eventos adversos	El uso de axitinib se asoció con un aumento significativo del riesgo de hipertensión de cualquier grado de severidad (RR, 3.00; IC al 95%, 1.29 a 6.97; valor p, 0.011; I ² , 88%; valor p de heterogeneidad, <0.001) así como del riesgo de hipertensión de alto grado de severidad (RR, 1.71; IC al 95%, 1.21 a 2.43; valor p, 0.003; I ² , 93%; valor p de heterogeneidad, <0.001).
Ref. 15	NA	No	NA	Eventos adversos	Este estudio encontró un aumento significativo del riesgo solo en el caso de los siguientes eventos adversos: anorexia de cualquier grado de severidad (RR, 1.26; IC al 95%, 1.02 a 1.55; valor p, 0.031), náuseas de cualquier grado de severidad (RR, 1.55; IC al 95%, 1.22 a 1.97; valor p, <0.001) y anorexia de alto grado de severidad





Documento identificado	Muestra	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
					(RR, 2.50; IC al 95%, 1.4 a 6.3; valor <i>p</i> , 0.041). Adicionalmente, en su análisis diferenciado según drogas comparadas por los estudios analizados estos investigadores encontraron que axitinib comparado con sunitinib incrementaba sustancialmente el riesgo de vómitos de cualquier grado de severidad (RR, 1.67; IC al 95%, 1.04 a 2.70; valor <i>p</i> , 0.041) así como el riesgo de anorexia tanto de cualquier grado de severidad (RR, 1.28; IC al 95%, 1.14 a 1.43; valor <i>p</i> , <0.001) como de alto grado de severidad (RR, 1.93; IC al 95%, 1.22 a 3.08; valor <i>p</i> , 0.004)
Ref. 35	NA	No	NA	Sobrevida global Eventos adversos Sobrevida libre de progresión	NA
Ref. 37	NA	No	NA	Sobrevida global Eventos adversos	NA

Documento identificado	Muestra	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
				Sobrevida libre de progresión	
Ref. 36	NA	No	NA	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos Tasa de respuesta objetiva Sobrevida libre de progresión	NA
Ref. 23, 24, 43, 44, 45	NA	Sí	37 meses	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos Tasa de respuesta objetiva Sobrevida libre de progresión	al comparar los grupos axitinib y sorafenib no se encontraron diferencias en la incidencia de los siguientes eventos adversos: diarrea (de cualquier grado de severidad, 54% vs 52%; de alto grado de severidad, 11% vs. 8%), fatiga (37% vs. 28%; 10% vs. 4%), anorexia (31% vs. 26%; 4% vs. 2%), pérdida de peso (19% vs. 18%; 3% vs. 3%), astenia (18% vs. 13%; 4% vs. 2%), vómitos (18% vs. 13%; 1% vs. 0%), inflamación de las mucosas (16% vs. 12%; 1% vs. 1%), estomatitis (15% vs 12%; 1% vs. <1%), estreñimiento



Documento identificado	Muestra	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
					(13% vs. 13%; <1% vs. <1%), proteinuria (13% vs. 8%; 3% vs. 1%), disgeusia (11% vs 8%; 0% vs. 0%), cefalea (11% vs. 7%; 0% vs. 0%), artralgia (10% vs. 5%, 1% vs. <1%), piel seca (10% vs 10%; 0% vs. 0%), prurito (6% vs 13%; 0% vs. 0%), dolor en extremidades (9% vs. 10%; <1% vs. 1%) y eritema (3% vs. 10%; 0% vs. <1%)

Legenda: NA, No aplica; *, el estudio fue financiado por el laboratorio dueño de la patente de axitinib.



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación presentamos un extracto de los aspectos más importantes y relevantes de cada uno de los documentos seleccionados.

Al realizar una amplia búsqueda de guías de práctica clínica en Google Académico así como en las bases de datos revisadas, se encontraron cuatro guías de práctica clínica (GPC) en las que se incorporan recomendaciones específicas con respecto al uso de axitinib, una publicada por ESMO de Europa en el año 2012 (18), otra por la SEOM de España el año 2014 (19), otra por la EAU de Europa el año 2014 (20) y otra por la NCCN de los Estados Unidos el año 2016 (21). Estas representan los más recientes consensos de expertos en cáncer renal a nivel mundial, por lo que se resume lo que plantea estas guías y lo que es específicamente relevante para la pregunta PICO de interés.



La revisión de las bases de datos seleccionadas permitió identificar un total de 11 revisiones sistemáticas o meta-análisis (13-15, 25-32) en los que se analizó la eficacia y seguridad de axitinib en el manejo de las pacientes con cáncer renal metastásico. Sin embargo, de estas 11 revisiones sistemáticas o meta-análisis, ocho (25-32) fueron excluidos porque solo analizaban la eficacia y seguridad la axitinib de manera indirecta dentro de otras pregunta PICO más generales como una línea de tratamiento o una clase de drogas entre las que axitinib era una de muchas otras. Por otro lado, de los tres meta-análisis que sí respondían indirectamente a la pregunta PICO de interés de este dictamen, los tres se enfocaron en analizar aspectos específicos de la seguridad del uso de axitinib en pacientes con cáncer renal y otros tipos de cáncer, específicamente en lo referente al riesgo de los siguientes eventos adversos: hipertensión (13), eritrodisestesia palmo-plantar (14) y eventos adversos gastrointestinales como diarrea y anorexia (15). Dado que estos tres meta-análisis responden indirectamente a la pregunta PICO de interés de este dictamen se describirán los principales hallazgos de estos estudios.



Al realizar la búsqueda amplia de evaluaciones de tecnologías se encontraron cuatro ETSs potencialmente relevantes para la pregunta PICO de interés de este dictamen. De estas, la segunda ETS desarrollada por NICE que es una evaluación múltiple en la que prevé comparar axitinib con otras alternativas de tratamientos para el manejo de pacientes con cáncer renal avanzado, la misma aún se encuentra en desarrollo. Debido a lo anterior, se resumieron los hallazgos más relevantes solo de las tres ETS restantes, incluyendo la ETS publicada el año 2013 por CADTH de Canadá (34), la ETS publicada el año 2015 por la EMA de Europa (35) y la ETS publicada el año 2015 por NICE del Reino Unido (36).

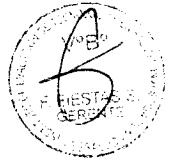
Luego de una amplia búsqueda de ensayos clínicos controlados, se encontraron referencias correspondientes a un total de cinco ensayos clínicos en los cuales se comparó la eficacia y seguridad de axitinib en pacientes con cáncer renal metastásico con tratamiento previo con sunitinib (23, 24, 33, 40-44). Sin embargo, de estos estudios como bien resaltan las GPC, MA y ETS previamente revisados, la principal evidencia respecto de la eficacia y seguridad atribuible a axitinib en el tratamiento de pacientes con cáncer renal metastásico que progresaron luego del tratamiento de primera línea con sunitinib proviene del ensayo clínico de Fase III AXIS (23, 24, 42-44), por lo que los resultados del mismo en extenso serán analizadas en detalle en la siguiente sección.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías Clínicas



Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) – Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y manejo del cáncer de células renales, 2012 (22).



Según esta guía, axitinib constituye una de las dos alternativas de tratamiento más recomendables como terapia de segunda línea en el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico que fallaron al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (nivel de evidencia I ¹, grado de recomendación A ²). Para sustentar dicha recomendación los autores de esta guía utilizaron como evidencia los hallazgos del estudio AXIS (23, 24), estudio pivot con el que el fabricante ha tramitado la licencia de comercialización de axitinib tanto en Europa como en los Estados Unidos. Debido a su relevancia como evidencia para este dictamen, el mismo será analizado en detalle en la sección ensayos clínicos de este dictamen.



Con respecto a la relevancia de esta guía para la pregunta PICO de interés de este dictamen vale destacar lo siguiente: 1) que esta guía es la primera de cuatro guías en las que, basándose solo en los resultados del estudio AXIS (que compara axitinib con sorafenib, y no contra placebo o mejor terapia de soporte como sería lo óptimo según la pregunta PICO de interés) llega a la conclusión de que axitinib puede considerarse como una alternativa terapéutica de segunda línea eficaz y segura en pacientes con cáncer renal metastásico que fallaron a la terapia con un inhibidor de tirosina quinasa como

¹ Nivel de evidencia I: Evidencia de al menos un ensayo amplio aleatorizado y controlado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.

² Fuerza de recomendación A: Evidencia fuerte de la eficacia con un beneficio clínico importante, muy recomendable.

sunitinib (en su conclusión no menciona a los que fallaron a tratamiento con citoquinas); 2) que esta guía plantea recomendaciones diferenciadas para dos grupos de pacientes entendiendo que los pacientes con cáncer renal metastásico pueden progresar a dos tipos de terapias de primera línea distintos, llámese citoquinas o un inhibidor de tirosina quinasa, y que axitinib solo es una alternativa de terapia de segunda línea para aquellos que progresaron a la terapia con un inhibidor de tirosina quinasa; 3) que esta guía pone al mismo nivel a axitinib con otras dos alternativas de tratamiento distintas, reconociendo que no existe evidencia suficiente para recomendar una sobre la otra.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) – Guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de células renales, 2014 (19).

Está guía, también basada en los resultados del estudio AXIS (23), recomienda el uso axitinib como una alternativa terapéutica de segunda línea, considerando sus elaboradores que este medicamento es superior a sorafenib en el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico que fallaron al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa como sunitinib (nivel de evidencia I , grado de recomendación B ³).

Respecto a la relevancia de esta guía para la pregunta PICO de interés de este dictamen bien vale destacar lo siguiente: 1) que esta guía, al igual que la guía ESMO, basa su recomendación únicamente en los resultados del estudio AXIS, pero con la salvedad que sus elaboradores reconocen que la evidencia generada por el estudio AXIS como de grado de recomendación B y no A como lo hizo la guía ESMO; 2) que los elaboradores de esta guía también resaltan la importancia de plantear recomendaciones diferenciadas según el tratamiento de primera línea administrado al paciente, incluyendo axitinib como una alternativa de segunda línea solo en el caso de los pacientes que progresaron al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa, más no cuando estos progresaron al tratamiento con citoquinas o inhibidores del complejo mTor; 3) que esta guía pone al mismo nivel a axitinib en relación a otras alternativas terapéuticas de segunda línea, reconociendo que no existe evidencia aún para preferir una sobre la otra.

Asociación Europea de Urología (EAU) - Guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de células renales, 2014 (20).

Según esta guía, contrario a las dos guías anteriores, los resultados del estudio AXIS (23) no aportan evidencia suficiente para recomendar axitinib como una alternativa terapéutica de segunda línea en el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico que fallaron al tratamiento con otro inhibidor del VEGFR (sinónimo de inhibidor de tirosina

³ Grado de recomendación B o basada en evidencias fuertes o moderadas para la eficacia pero con un beneficio clínico limitado, por ende generalmente recomendable.

quinasa), pero sí para recomendar axitinib, junto con otras alternativas terapéuticas, como alternativa de tratamiento de segunda línea para el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico que fallaron específicamente al tratamiento con citoquinas. Cabe precisar que dentro de los criterios de selección del estudio AXIS, se incluyeron pacientes previamente tratados con uno de diferentes tratamientos de primera línea, incluyendo citoquinas e inhibidores del VEGFR.

Respecto a la relevancia de esta guía para la pregunta PICO de interés de este dictamen bien vale destacar lo siguiente: 1) que esta guía, contrario a las guías ESMO y SEOM, basándose también en los resultados del estudio AXIS no recomienda axitinib como una alternativa terapéutica de segunda línea en el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico que fallaron al tratamiento con un inhibidor de tirosina quinasa (e.g., sunitinib), más sí en el caso de aquellos que progresaron luego del tratamiento a base de citoquinas; 2) que esta guía si bien no clasifica sus recomendaciones según el nivel de evidencias sí es más rigurosa con la interpretación de los resultados del estudio AXIS, no saltando a conclusiones como lo hicieron las guías ESMO y SEOM; 3) que esta guía al igual que las guías ESMO y SEOM ponen al mismo nivel axitinib con las otras dos alternativas de tratamiento, reconociendo que no existe evidencia aún para preferir una sobre la otra.

Red Nacional Comprehensiva del Cancer (NCCN) – Guía de práctica clínica para el manejo del cáncer renal, v3.2016 (21)

Según esta guía, basados en los resultados del estudio AXIS (23), axitinib constituye una de las ocho alternativas terapéuticas de segunda línea disponibles para el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico que progresaron luego del tratamiento con a cualquiera de los cuatro inhibidores de tirosina quinasa disponibles, incluyendo axitinib (Categoría 1⁴); y, basados también en los resultados del estudio AXIS (23), axitinib constituye una de diez alternativas terapéuticas de segunda línea disponibles para el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico que progresaron luego del tratamiento con citoquinas (Categoría 1).

Respecto a la relevancia de esta guía para la pregunta PICO de interés de este dictamen bien vale destacar lo siguiente: 1) esta guía incluye una recomendación categoría 1 favorable a axitinib lo cual significa que los evaluadores de la NCCN llegaron a un consenso y que la evidencia disponible es del más alto nivel; 2) sin embargo, es importante aclarar que en la misma guía se incluyen recomendaciones categoría 1 para otras tres alternativas terapéuticas diferentes a axitinib y que la misma no establece

⁴ Categoría 1: recomendación planteada sobre la base de evidencia de alto nivel y un consenso uniforme por parte del NCCN que la intervención es apropiada.

ninguna preferencia por cualquiera de estas tres alternativas de tratamiento con respecto a axitinib; 2) que llama la atención que esta guía interprete los resultados del estudio AXIS como concluyente con respecto a la utilidad de axitinib como una alternativa terapéutica de segunda línea tanto para pacientes previamente tratadas con citoquinas o inhibidores de tirosina quinasa, cuando ; 2) que esta guía si bien si identifica el nivel de evidencia de sus recomendaciones, es muy poco rigurosa al momento de listar diferentes alternativas terapéuticas al mismo nivel de recomendación solo basado en opinión de expertos.

ii. Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis

Fisher et al – “The risk of hand-foot skin reaction to axitinib, a novel VEGF inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis”, 2013 (14).

En este estudio los investigadores reportaron un meta-análisis de los resultados de seis ensayos clínicos, incluyendo ensayos clínicos de fase II y III (n, 984), en los que pacientes con cáncer fueron expuestos a axitinib a fin de analizar el riesgo de eritrodisestesia palmo-plantar ⁵. En el mismo, los investigadores reportaron haber encontrado que la incidencia de eritrodisestesia palmo-plantar de cualquier grado de severidad en pacientes tratados con axitinib es de 29.2% (IC al 95%, 14.0 a 51.1%) y de alto grado de severidad (grado 3 de severidad) del 9.6% (n, 577; IC al 95%, 4.2 a 20.7%). De manera similar, en este estudio se reportó que la incidencia de eritrodisestesia palmo-plantar de cualquier grado de severidad en pacientes tratados con sunitinib asciende a un 18.9% (n, 4,436), mientras que las de alto grado de severidad del 5.5% (n, 4,281).

Con respecto a la relevancia de este meta-análisis para la pregunta PICO de interés de este dictamen, cabe resaltar que la misma resume la mejor evidencia disponible sobre el riesgo de eritrodisestesia palmo-plantar asociado a axitinib. Asimismo, de acuerdo con los hallazgos de este meta-análisis no queda mayor duda con respecto a que Axitinib se encuentra asociado con un incremento sustancial del riesgo de eritrodisestesia palmo-plantar en general.

⁵ La eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie es un efecto adverso comunmente asociado a algunos tratamientos anticancerígenos caracterizado por el enrojecimiento, hinchazón y dolor de las palmas de las manos y/o las plantas de los pies, que dependiendo de su severidad puede deteriorar sustancialmente la calidad del paciente, a la interrupción del tratamiento e incluso a la muerte del paciente.

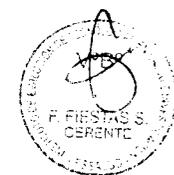
Qi et al – “*Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis*”, 2013 (13).

En este estudio los investigadores reportaron un metaanálisis de los resultados de 10 ensayos clínicos de fase II y III (n, 1908) en los que pacientes con cáncer renal u otros tipos de cáncer fueron expuestos a diferentes agentes inmunoterápicos incluyendo axitinib a fin de analizar el riesgo de hipertensión como un evento adverso. De acuerdo con este estudio la incidencia de hipertensión de cualquier grado de severidad se estima en alrededor de un 40.1% (IC al 95%, 30.9 a 50.2%) mientras que la incidencia de hipertensión de alto grado de severidad (grado 3 ó 4 de severidad) alrededor de un 13.1% (IC al 95%, 6.7% a 24%). Asimismo, estos investigadores estimaron que el uso de axitinib se asoció con un aumento significativo del riesgo de hipertensión de cualquier grado de severidad (RR, 3.00; IC al 95%, 1.29 a 6.97; valor *p*, 0.011; *I*², 88%; valor *p* de heterogeneidad, <0.001) así como del riesgo de hipertensión de alto grado de severidad (RR, 1.71; IC al 95%, 1.21 a 2.43; valor *p*, 0.003; *I*², 93%; valor *p* de heterogeneidad, <0.001). Adicionalmente, como un dato aún más relevante para la pregunta PICO de interés de este dictamen, estos investigadores encontraron que más de la mitad de pacientes con carcinoma de células renales que usaron axitinib presentaron hipertensión de cualquier grado de severidad (57.6%; IC al 95%, 38.3% a 74.9%) y que la hipertensión de alto grado de severidad estuvo presente en uno de cada cuatro estos pacientes (26.1%; IC al 95%; 8.9% a 56%). Cabe precisar que la incidencia de hipertensión de cualquier grado de severidad (28.4%; IC al 95%, 24.8% a 32.4%) y riesgo de hipertensión de alto grado de severidad (7.2%; IC al 95%, 5.3% a 9.5%) observada en pacientes con cánceres no renales tratados con axitinib resultó ser cuantitativamente menor.

Con respecto a la relevancia de este meta-análisis para la pregunta PICO de interés de este dictamen, si bien solo puede ser considerado evidencia indirecta, el mismo resume la mejor evidencia disponible sobre el riesgo de hipertensión asociado a axitinib. Asimismo, de acuerdo con los hallazgos de este meta-análisis no queda mayor duda de que Axitinib se encuentra asociado con un incremento sustancial del riesgo de hipertensión en general, siendo este mayor en pacientes diagnosticados con cáncer renal, donde uno de cada cuatro pacientes desarrolla hipertensión severa.

Li et al – “*Risk of gastrointestinal events with axitinib in cancer patients: A systematic review and meta-analysis*”, 2013 (15).

En este estudio los investigadores reportaron un metaanálisis de los resultados de 17 ensayos clínicos de fase II y III (n, 2,890) en los que pacientes con cáncer renal u otros tipos de cáncer fueron expuestos a axitinib a fin de analizar el riesgo de eventos adversos gastrointestinales. En el mismo los investigadores reportaron haber encontrado que, en



pacientes con cáncer renal u otros tipos de cáncer tratados con axitinib, estimaron que la incidencia de eventos adversos gastrointestinales de cualquier grado es del 51.4% (IC al 95%, 45.7 a 57.1%), náuseas de cualquier grado del 39.8% (IC al 95%, 33.8 a 46.2%), anorexia de cualquier grado del 36.3% (IC al 95%, 32.4 a 40.3%) y vómitos de cualquier grado del 28.2% (IC al 95%, 22.8 a 34.2%). Adicionalmente, en su análisis diferenciado según drogas comparadas estos investigadores encontraron que axitinib comparado con sunitinib incrementaba sustancialmente el riesgo de vómitos de cualquier grado de severidad (RR, 1.67; IC al 95%, 1.04 a 2.70; valor p , 0.041) así como el riesgo de anorexia tanto de cualquier grado de severidad (RR, 1.28; IC al 95%, 1.14 a 1.43; valor p , <0.001) como de alto grado de severidad (RR, 1.93; IC al 95%, 1.22 a 3.08; valor p , 0.004).



Resultados quizás más relevantes para la pregunta PICO de interés de este dictamen, provienen del metaanálisis diferenciado para los pacientes con cáncer renal metastásico vs. otros cánceres. De acuerdo con este análisis, tomando en cuenta los resultados de los únicos dos ensayos clínicos fase III en los que la fecha se ha comparado la eficacia y seguridad de axitinib vs sorafenib en pacientes con cáncer renal metastásico (23, 33), este estudio encontró un aumento significativo del riesgo solo en el caso de los siguientes eventos adversos: anorexia de cualquier grado de severidad (RR, 1.26; IC al 95%, 1.02 a 1.55; valor p , 0.031), náuseas de cualquier grado de severidad (RR, 1.55; IC al 95%, 1.22 a 1.97; valor p , <0.001) y anorexia de alto grado de severidad (RR, 2.50; IC al 95%, 1.4 a 6.3; valor p , 0.041).



Con respecto a la relevancia de este meta-análisis para la pregunta PICO de interés de este dictamen, si bien solo puede ser considerado evidencia indirecta, el mismo resume la mejor evidencia disponible sobre el riesgo de eventos adversos gastrointestinales asociados a axitinib. Asimismo, de acuerdo con los hallazgos de este metaanálisis da cuenta que axitinib se encuentra asociado a un incremento sustancial del riesgo de eventos adversos gastrointestinales, incluyendo anorexia, náuseas y vómitos.

iii. Evaluación de tecnologías

Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH) - “Axitinib (Inlyta) para carcinoma de células renales metastásico”, 2013 (34).



Según esta ETS llevada a cabo por CADTH, la mejor evidencia disponible, tal cual fue presentada por el fabricante de axitinib, incluyó el estudio AXIS como evidencia directa y los estudios INTORSEC (37) y RECORD-1 (38) como evidencia indirecta (ambos relacionadas a la terapia estándar de segunda línea comparada con sorafenib). Luego de revisar este cuerpo de evidencias de manera integral, CADTH decidió “recomendar

axitinib como una alternativa de segunda línea de tratamiento adicional a la disponible en Canadá para el tratamiento de pacientes con cáncer renal avanzado que progresan a una primera línea con sunitinib u otros inhibidor de tirosina quinasa”. Al respecto es importante precisar que entre sus conclusiones complementarias los evaluadores de CADTH concluyeron que no se dispone de evidencias para preferir axitinib a la terapia estándar de segunda línea adoptada en Canadá.

Con respecto a la relevancia de esta ETS para la pregunta PICO de interés de este dictamen, podemos resaltar lo siguiente: 1) que se trata de la primera ETS solicitada por el fabricante luego se publicaran los resultados del estudio AXIS (estudio que como veremos más adelante en detalle encontró que axitinib se asocia con una ganancia de solo ~2.0 meses en las medianas de sobrevida libre de progresión encontrada), considerando esta evidencia como suficiente para llegar a la conclusión que axitinib representa una alternativa terapéutica de segunda línea recomendable; 2) que los evaluadores de CADTH justificaron su decisión argumentando la necesidad de contar con una segunda alternativa a la ya disponible en Canadá debido a que ésta no era efectiva en todos los pacientes y que axitinib, según el estudio AXIS, representaba una alternativa terapéutica con un perfil de seguridad aceptable; 3) que contrario a lo recomendado por los propios evaluadores de CADTH en esta ETS no se realizó ninguna evaluación de costo efectividad como evidencia para las conclusiones de esta ETS; 4) los estudios INTORSEC y RECORD por su parte no aportan mayor evidencia para la pregunta PICO de interés de este dictamen dado que en ninguno de estos estudios se utilizó axitinib como intervención y fueron utilizados en esta evaluación como evidencia de otras terapias de segunda línea comparadas con sorafenib.

Agencia Europea de Medicamentos (EMA) – “Aprobación de axitinib (Inlyta) por parte de la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado tras fracasar al tratamiento previo con citoquinas o sunitinib”, 2015 (35).

Según esta evaluación de tecnología llevada a cabo por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su siglas en inglés), la mejor evidencia disponible para la evaluación de axitinib como una alternativa terapéutica de segunda línea para pacientes con cáncer renal metastásico que fracasan al tratamiento de primera línea con citoquinas o sunitinib proviene del estudio AXIS. Terminada la evaluación de los hallazgos de este estudio la EMA decidió, sin un consenso pleno de sus miembros, que el beneficio axitinib supera sus riesgos y que por lo tanto, puede ser recomendado como una “alternativa terapéutica eficaz y segura para los pacientes con cáncer renal avanzado que progresan luego del tratamiento con citoquinas o sunitinib”.



Con respecto a la relevancia de esta ETS para la pregunta PICO de interés de este dictamen, podemos resaltar lo siguiente: 1) que la aprobación de la EMA al igual que la aprobación de la FDA permite que el fabricante pueda comercializar axitinib en todos los países de la Comunidad Europea; 2) que si bien la EMA ha emitido una recomendación favorable a axitinib lo cierto es que la misma no es vinculante por lo que cada país de la Comunidad Europea es libre de realizar su propia ETS y de adoptar la recomendación de la EMA tal como lo hace regularmente NICE; 3) que dicha recomendación se basa en los resultados del estudio AXIS, el cual encontró un beneficio bastante modesto atribuible a axitinib en términos de SLP y ninguno en términos de sobrevida global (dos meses extra de SLP en general y 1.4 meses en pacientes que fallaron a sunitinib).

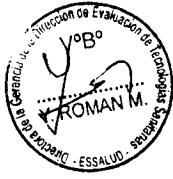
**Instituto Nacional para la Excelencia de la Salud y el Cuidado (NICE), Evaluación de Tecnología TA333 – “Axitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado tras fracasar a tratamiento sistémico previo”, 2015 (36).**

Según NICE esta ETS fue publicada en febrero del 2015 cuando axitinib ya contaba con la licencia para ser comercializado en el Reino Unido como una alternativa terapéutica para pacientes cáncer renal avanzado que progresaron a tratamiento con citoquinas o sunitinib, por lo que la ETS se planteó como objetivo evaluar si tal recomendación tenía suficiente evidencia para ser adoptada por NICE.

Dado que la evidencia directa presentada por el fabricante de axitinib solo incluyó los hallazgos del estudio AXIS – estudio que será analizado en detalle en la sección de ensayos clínicos–, a continuación sólo destacaremos lo siguiente: 1) que los evaluadores de NICE notaron que en el estudio AXIS no se encontró mayor beneficio atribuible a axitinib comparado con sorafenib en términos de sobrevida global o calidad de vida; 2) que en términos de seguridad este estudio sugiere un mayor riesgo de eventos adversos de grado 4 en los pacientes tratados con axitinib que con sorafenib (10.1% vs. 5.8%, valor p no reportado); 3) que según los hallazgos de este estudio los principales beneficiarios del tratamiento con axitinib en comparación con sorafenib son los pacientes que progresaron al tratamiento con citoquinas; 4) que el método que utilizaron los investigadores para ajustar sus hallazgos según el cruce de pacientes de un grupo a otro no era estadísticamente satisfactorio, sobre todo en comparación con el utilizado en el estudio RECORD-1, por lo que los resultados de este estudio en el que no se encontraron diferencias es mucho más confiable; 5) que el comparador sorafenib utilizado en este estudio no es comparable a mejor cuidado de soporte.

Con respecto a la evidencia indirecta de eficacia presentada por el fabricante, la misma incluyó los estudios RECORD-1 (38) y TARGET (39), estudios que no evaluaron axitinib como su intervención o su comparador por lo que solo fueron utilizados por el fabricante para establecer comparaciones indirectas. Con respecto a las comparaciones indirectas

presentadas por el fabricante, utilizando un modelo Bayesiano en cadena de Markov Monte Carlo, estos estimaron una reducción del 75% de la tasa de progresión de la enfermedad atribuible a axitinib en comparación con placebo (que se supone aquí que es equivalente a mejor terapia de soporte). Según este análisis la SLP para el grupo axitinib fue de 11 meses en comparación con los 3.5 meses estimados para mejor terapia de soporte (HR promedio, 0.25; IC al 95%, 0.17 a 0.38). De la misma manera en el caso de la SG este análisis estimó una HR promedio para muerte censurada por cruce de un grupo a otro de 0.63 (IC al 95%, 0.41 a 0.99), con una SG de 33.5 meses para axitinib en comparación con una SG de 23,5 meses para mejor terapia de soporte.



Con respecto al análisis de costo efectividad los evaluadores de NICE concluyeron que la razón de costo efectividad incremental (RCEI) atribuible a axitinib como alternativa terapéutica para pacientes con cáncer renal que progresaron luego del tratamiento con sunitinib se encuentra entre los £33,500 y £52,900 por cada año ajustado a la calidad (AVAC) ganado. Este RCEI se encontraba por encima del límite aceptable por NICE como tratamiento para el final de la vida ⁶, por lo que a petición de NICE el fabricante aceptó realizar un descuento de tipo confidencial a fin de que el RCEI disminuyera por debajo de los £30,000.



Con respecto al análisis integral de las evidencias, el comité evaluador de NICE no aceptó que axitinib fuera superior a ninguno de los dos inhibidores de tirosina quinasa disponibles en el Reino Unido, incluyendo sunitinib, en la población que progresó al tratamiento con citoquinas. Por lo tanto el comité evaluador no aceptó que axitinib cumpliera con los criterios de un tratamiento para el fin de la vida para esta población, sobre todo tomando en consideración que axitinib representaba una de las tres alternativas de tratamiento de segunda línea que comúnmente son utilizadas indistintamente en el manejo de pacientes que progresan al tratamiento de primera línea en el Reino Unido. En base a las evidencias disponibles el Comité concluyó que axitinib representaba una alternativa terapéutica comparable a los otros tratamientos alternativos recomendados por NICE que sí cumplían con los criterios de tratamientos para el fin de la vida, y que dado que en la actualidad sólo una fracción muy pequeña de los pacientes son tratados con citoquinas se podía aceptar más incertidumbre al momento de recomendar o no axitinib. Por lo tanto, el comité concluyó que una RCEI en comparación con mejor cuidado de soporte se



⁶ Consideraciones NICE para considerar un tratamiento como un tratamiento para el final de la vida: i) Que la expectativa de vida sea menor de 24 meses; ii) que el tratamiento ofrezca un ganancia de al menos 3 meses de supervivencia global; 3) que existan menos de 1,000 pacientes que requieran en todo el Reino Unido que requieran dicho tratamiento; 4) que la RCEI atribuible a la tecnología bajo evaluación no supere los £30,000 o si lo hace se disponga de argumentos fuertes suficientes para recomendar se acepte dicha tecnología como un uso efectivo de los recursos del NHS

encontraría por encima pero muy cerca del límite superior del rango normal aceptable para el grupo de pacientes con tratamiento previo con citoquinas.

Finalmente, con respecto a la relevancia de esta ETS para la pregunta PICO de interés de este dictamen, podemos resaltar lo siguiente: 1) que siendo la ETS más rigurosa y actualizada disponible, la misma da cuenta de que efectivamente la mejor evidencia disponible la sigue constituyendo el estudio AXIS; 2) que si bien este estudio sugiere que axitinib vs sorafenib ofrece cierto beneficio en términos de SLP, no presente evidencia de que axitinib ofrezca mayor beneficio en términos de SG, calidad de vida o disminución de la toxicidad del tratamiento; 3) que dicho estudio tiene una serie de limitaciones metodológicas que difícilmente permiten inferir algún beneficio atribuible a axitinib en comparación con mejor terapia de soporte; 4) que la RCEI atribuible a axitinib como alternativa terapéutica para pacientes con cáncer renal que progresaron luego del tratamiento con sunitinib se encuentra entre los £33,500 y £52,900 por cada AVAC, es decir, por encima de la RCEI aceptable para considerar a axitinib como una alternativa terapéutica al final de la vida a menos que el fabricante acceda a realizar un descuento sustancial al precio de venta de axitinib (el cual fue acordado de manera confidencial); 5) considerando todo lo anterior el comité evaluador de NICE decidió recomendar axitinib como una alternativa terapéutica de segunda línea para pacientes con cáncer renal que progresen al tratamiento de primera línea con una tirosina quinasa o citoquinas, siempre y cuando el fabricante acceda a realizar el descuento ofrecido de manera confidencial a NICE.

iv. Ensayos clínicos

Estudio AXIS – “Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial”, 2013 (23, 24, 42-44).

Este estudio responde de forma indirecta a la pregunta PICO de interés de este dictamen dado que en el mismo se comparó axitinib versus sorafenib y no contra placebo o mejor terapia de soporte. El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de axitinib versus sorafenib en pacientes con carcinoma renal avanzado que ha progresado luego de un tratamiento sistémico inicial. Según su diseño, este estudio clasifica como un ensayo clínico de fase III, aleatorizado (1:1), controlado, en paralelo, a etiqueta abierta. Dado que en su análisis se utilizan valores p de una cola, este estudio también podría ser clasificado como un ensayo clínico de superioridad pero dado que en su protocolo no se establecieron los márgenes de superioridad como corresponde a un ensayo clínico bien diseñado, el mismo sólo puede ser clasificado como un ensayo clínico de superioridad

mal diseñado. Los desenlaces primarios a ser evaluados incluyeron SLP, SG, respuesta al tratamiento, calidad de vida y eventos adversos.

En el mismo, la población de estudio fue seleccionada según los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años; con diagnóstico confirmado de cáncer renal de células claras con tratamiento previo con sunitinib crónica, con enfermedad medible según los criterios RECIST (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos) y que según los criterios RECIST progresaron después de haber recibido tratamiento de primera línea sistémica basada en citoquinas (interferón-alfa), o inhibidores de la tirosina quinasa (como sunitinib), bevacizumab o temsirolimus (es decir cualquiera de los regímenes de tratamiento con aprobaciones regulatorias al momento del diseño del estudio); con al menos dos o más semanas de haber terminado el tratamiento sistémico previo (4 semanas o más para bevacizumab más interferón-alfa); estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 ó 1; con una esperanza de vida de 12 o más semanas; función renal, hepática o hematológica adecuada. Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de tumores malignos distintos de carcinoma de células renales; uso actual o necesidad previa de tratamiento con inhibidores de la citocromo P450(CYP)3A4; fármacos inductores de la CYP3A4 o de la CYP1A2; antecedente conocido de infección por el VIH o del síndrome de inmunodeficiencia adquirida relacionado; metástasis del SNC; hipertensión no controlada; infarto de miocardio, angina de pecho no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, o accidente cerebrovascular en los 12 meses previos; y trombosis venosa profunda o embolia pulmonar en los seis meses previos.

En este estudio se enrolaron a 723 participantes, los cuales fueron aleatorizados para recibir axitinib (Intención a tratar [ITT], 361) o sorafenib (ITT, 362) por 37 meses, hasta la muerte, abandonar o terminar el estudio. Si bien la asignación del estudio fue aleatoria, el estudio se realizó a etiqueta abierta por lo que tanto los pacientes como los investigadores estuvieron consientes a cual tratamiento fueron asignados, quedando así el estudio susceptible a sesgos relacionados con el investigador, financiador del estudio. Adicionalmente, es importante destacar que la aleatorización se realizó mediante el método de bloques permutados por lo que ambos grupos se encontraron balanceados en cuanto a sus principales características demográficas y clínicas de interés. Dicho esto, del total de pacientes enrolados en el grupo axitinib y sorafenib la mayoría recibió como tratamiento de primera línea sunitinib (54% y 54%, respectivamente), y los menos recibieron citoquinas (35% y 35%), bevacizumab (8% y 8%) o temsirolimus (3% y 3%).

Los resultados de este estudio han sido reportados en diversos manuscritos de los cuales el primero en ser publicado, conteniendo el análisis interino, es el manuscrito de Rini et al publicado el año 2011 (23), mientras que el análisis con los resultados finales fueron publicados por Motzer et al el año 2013 (24). Adicionalmente, se dispone de un sub-análisis específico para la subpoblación de participantes procedentes del Japón reportado



por Ueda et al año 2013 (42). A ello habría que agregar dos resúmenes presentados en congresos con dos sub-análisis, ambos referidos a aspectos específicos de cambios en la calidad de vida de los participantes del estudio, publicados el año 2011 por Celia et al (43, 44).

Con respecto a la comparabilidad de los grupos axitinib y sorafenib, ambos resultaron comparables con respecto al tiempo de seguimiento (medianas, 6.4 vs. 5.0 meses; rango, 0.03 a 22 meses vs. 0.03 a 20 meses; valor $p > 0.05$) y tasas de pérdidas en el seguimiento (61% vs. 71%; valor $p > 0.05$). Entre las principales razones para pérdidas en el seguimiento se incluyeron la progresión de la enfermedad y los eventos adversos relacionados con el tratamiento (14/359 vs. 29/355; 4% vs. 8%). Entre estos últimos, los eventos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento más frecuentemente en el grupo axitinib fueron fatiga (n, 4; 1%) y ataque isquémico transitorio (n, 3; <1%), mientras que en el grupo sorafenib fueron eritrodisestesia palmo-plantar (n, 4; 1%), diarrea (n, 3; <1%) y astenia (n, 3; <1%).

Con respecto a la eficacia del tratamiento, las primeras publicaciones se hicieron con análisis interinos enfocados en desenlaces clínicos intermedios como la SLP, la respuesta completa y la respuesta parcial, dejando para cuando se completara el estudio las publicaciones enfocadas en los desenlaces clínicos finales, que tienen alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como es la supervivencia global y la calidad de vida. Así, tomando en cuenta los resultados interinos reportados por Rini et al publicado el año 2011 (23), al comparar los grupos axitinib vs. sorafenib se encontró una diferencia estadísticamente significativa de una ganancia de dos meses de SLP en promedio en el grupo de axitinib en relación a sorafenib (mediana de SLP, 6.7 vs. 4.7 meses; HR, 0.67; Intervalo de confianza [IC] al 95%, 0.54 a 0.81; valor p , <0.0001). Sin embargo, dicho beneficio varió sustancialmente dependiendo del tratamiento al cual fracasó el paciente, aumentando a 5.4 meses en los pacientes que fracasaron al tratamiento con citoquinas (mediana de SLP, 12.1 vs. 6.5 meses; IC al 95%, 10.1 a 13.9 meses vs. 6.3 a 8.3 meses; HR, 0.464; IC al 95%, 0.318 a 0.676; valor p , <0.0001) pero reduciéndose a 1.4 meses en los pacientes que fracasaron a sunitinib (mediana de SLP, 4.8 vs. 3.4 meses; IC al 95%, 4.5 a 6.4 meses vs. 2.8 a 4.7 meses; HR 0.741; IC al 95%, 0.573 a 0.958; valor p , 0.0107) y dejando de ser significativo en el caso de bevacizumab (mediana de SLP, 4.2 vs. 4.7 meses; IC al 95%, 2.8 a 6.5 meses vs. 2.8 a 6.7 meses; HR, 1.147; IC al 95%, 0.568 a 2.317; valor p , >0.05) y tensirolimus (mediana de SLP, 10.1 vs. 5.3 meses; IC al 95%, 1.5 a 10.2 meses vs. 1.5 a 10.1 meses; HR, 0.511; IC al 95%, 0.140 a 1.865; valor p , >0.05). Con respecto a las tasas de respuesta objetiva según la evaluación del comité de revisión radiológica independiente (análisis enmascarado) en ningún grupo se registraron casos de respuesta objetiva completa; sin embargo, al comparar las tasas de respuesta parcial sí se encontraron diferencias favorables a axitinib (19% vs. 9%; valor p , 0.0001), pero con duraciones media de respuesta similares (11 vs. 10.6 meses; IC al 95%, 7.4 a un valor no



estimable vs. 8.8 a 11.5). Es importante precisar que cuando se publicó este análisis interino sólo se habían registrado 223 eventos fatales de los 417 estimados como necesarios para el análisis de sobrevida global (SG), por lo que en este manuscrito los investigadores no analizan la SG.

Con respecto a la eficacia del tratamiento en términos de SG, es importante tomar en cuenta que los resultados finales reportados por Motzer et al el año 2013 (24) fueron estimados cuando los participantes de los grupos axitinib y sorafenib tenían un tiempo de seguimiento similar (medianas, 8.2 vs. 5.2 meses; rango, 0.1 a 33.4 meses vs. 0.2 a 34.1 meses; valor p , >0.05). A pesar de ello, no se encontraron diferencias entre ambos grupos (número de eventos muerte, 211/359 vs. 214/355, mediana de SG, 20.1 vs. 19.2 meses; IC al 95%, 16.6 a 23.4 meses vs 17.5 a 22.3 meses; HR, 0.969; IC al 95%, 0.800 a 1.174; valor p , 0.3744). Tampoco se detectaron diferencias cuando se replicó dicho análisis estratificando según el tratamiento previo, incluyendo el tratamiento previo con sunitinib (mediana de SG, 15.2 vs. 16.5 meses; IC al 95%, 12.8 a 18.3 meses vs 13.7 a 19.2 meses; HR, 0.997; IC al 95%, 0.782 a 1.270; valor p , 0.4902) o citoquinas (mediana de SG, 29.4 vs. 27.8 meses; IC al 95%, 24.5 a un valor no estimable meses vs 23.1 a 34.5 meses; HR, 0.813; IC al 95%, 0.555 a 1.191; valor p , 0.1435). Ahora cuando los investigadores actualizaron el análisis de SLP encontraron que la ganancia estimada originalmente se incrementó de 2.0 a 2.6 meses en promedio (mediana de SLP, 8.3 vs. 5.7 meses; IC al 95%, 6.7 a 9.2 meses vs. 4.7 a 6.5 meses; HR, 0.656; IC al 95%, 0.552 a 0.779; valor p de una cola, <0.0001). De la misma manera que en el análisis interino, dicho beneficio varió sustancialmente dependiendo del tratamiento al cual fracasó el paciente, aumentando a 4.0 meses en los pacientes fracasaron al tratamiento con citoquinas (mediana de SLP, 12.2 vs. 8.2 meses; IC al 95%, 10.2 a 15.5 meses vs. 6.6 a 9.5 meses; HR, 0.505; IC al 95%, 0.373 a 0.684; valor p de una cola, 0.0022) pero de 2.1 meses en los pacientes que fracasaron a sunitinib (mediana de SLP, 6.5 vs. 4.4 meses; IC al 95%, 5.7 a 7.9 meses vs. 2.9 a 4.7 meses; HR, 0.719; IC al 95%, 0.572 a 0.903; valor p de una cola, <0.0001) y dejando de ser significativo en el caso de bevacizumab (mediana de SLP, 8.3 vs. 4.5 meses; IC al 95%, 2.8 a 10.5 meses vs. 3.0 a 6.5 meses; HR, 0.815; IC al 95%, 0.429 a 1.550; valor p de una cola, 0.2656) y temsirolimus (mediana de SLP, 2.6 vs. 5.7 meses; IC al 95%, 1.5 a 17.1 meses vs. 2.6 a 8.3 meses; HR, 1.210; IC al 95%, 0.433 a 3.382; valor p de una cola, 0.6342). Adicionalmente, en este análisis final se reportó haber encontrado diferencias en las tasas de respuesta observadas (99%, respuestas parciales) por el investigador (a diferencia de las observadas por un comité externo reportadas en el análisis interino) favorables a axitinib en comparación con sorafenib (23% vs. 12%; valor p , 0.0001).

Con respecto a la seguridad del tratamiento, al comparar los grupos axitinib y sorafenib, en el análisis por intención a tratar con los resultados finales del estudio, los investigadores reportaron que los siguientes eventos adversos fueron encontrados con

una frecuencia significativamente (valor p , <0.05) mayor en el grupo axitinib: hipertensión (de cualquier grado de severidad, 42% vs 30%; de alto grado de severidad, 17% vs. 12%), náuseas (30% vs. 19%; 2% vs. 1%), disfonía (28% vs. 12%; 0% vs. 0%) e hipotiroidismo (20% vs. 8%; $<1\%$ vs. 0%). Por el contrario, al comparar los grupos axitinib y sorafenib, los investigadores reportaron que los siguientes eventos adversos fueron encontrados con una frecuencia significativamente (valor p <0.05) mayor en el grupo sorafenib: rash (de cualquier grado de severidad, 13% vs. 31%; de alto grado de severidad, $<1\%$ vs. 4%), eritrodisestesia palmo-plantar (28% vs 51%; 6% vs. 17%) y alopecia (4% vs. 33%; 0% vs. 0%). Finalmente, al comparar los grupos axitinib y sorafenib no se encontraron diferencias en la incidencia de los siguientes eventos adversos: diarrea (de cualquier grado de severidad, 54% vs 52%; de alto grado de severidad, 11% vs. 8%), fatiga (37% vs. 28%; 10% vs. 4%), anorexia (31% vs. 26%; 4% vs. 2%), pérdida de peso (19% vs. 18%; 3% vs. 3%), astenia (18% vs. 13%; 4% vs. 2%), vómitos (18% vs. 13%; 1% vs. 0%), inflamación de las mucosas (16% vs. 12%; 1% vs. 1%), estomatitis (15% vs 12%; 1% vs. $<1\%$), estreñimiento (13% vs. 13%; $<1\%$ vs. $<1\%$), proteinuria (13% vs. 8%; 3% vs. 1%), disgeusia (11% vs 8%; 0% vs. 0%), cefalea (11% vs. 7%; 0% vs. 0%), artralgia (10% vs. 5%, 1% vs. $<1\%$), piel seca (10% vs 10%; 0% vs. 0%), prurito (6% vs 13%; 0% vs. 0%), dolor en extremidades (9% vs. 10%; $<1\%$ vs. 1%) y eritema (3% vs. 10%; 0% vs. $<1\%$).

Por último, en un tercer manuscrito en el que solo se analizaron los participantes del estudio AXIS enrolados en el Japón, Ueda et al el año 2013 (42) reportaron que comparando los grupos axitinib (n, 25/361) y sorafenib (n, 29/362) ellos también encontraron diferencias en términos de SLP (mediana de SLP, 12.1 vs. 4.9 meses; IC al 95%, 8.6 a un valor no estimable de meses vs. 2.8 a 6.6 meses; HR, 0.390; IC al 95%, 0.130 a 1.173; valor p estratificado, 0.0401). Sin embargo, de igual manera que en el estudio pivó, no encontraron mayores diferencias en términos de SG (mediana de SG, 0 vs. 2.8 meses; IC al 95%, 1.5 a 4.7 meses vs. 1.4 a 4.7 meses; HR, 0.811; IC al 95%, 0.429 a 1.533; valor p estratificado, 0.2613). Adicionalmente, estos investigadores reportaron haber encontrado diferencias significativas al comparar las tasas de respuesta parcial al tratamiento de los grupos axitinib y sorafenib (52.0% vs 3.4%, valor p <0.0001). En el caso de la sub-población de participantes japoneses tratados con axitinib los investigadores observaron tasas de eventos adversos más altas (valor p no reportado), comparadas con el estudio pivó, en el caso de los siguientes eventos adversos: disfonía (68% vs. 31%), hipertensión (64% vs 40%), eritrodisestesia palmo-plantar (64% vs 27%), hipotiroidismo (44% vs 19%) y estomatitis (36% vs. 15%).

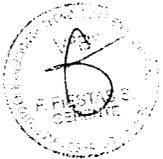
Con respecto a la calidad de vida en este estudio los investigadores no encontraron mayores diferencias entre los grupos axitinib y sorafenib utilizando los instrumentos FKSI-15 y FKSI-DSR. En el caso de los puntajes FKSI-15 disminuyeron de manera similar en los grupos axitinib (basal vs. final del tratamiento, 43.2 ± 8.4 vs. 38.9 ± 9.5) y sorafenib (basal vs. final del tratamiento, 43.3 ± 8.2 vs. 39.1 ± 8.9), no encontrándose diferencias

significativas al comparar los promedios de los puntajes cuadrados mínimos post tratamiento entre ambos grupos (42.2 vs. 41.8, valor p , 0.4922). En el caso de los puntajes FKSI-DSR también disminuyeron de manera similar en los grupos axitinib (basal vs. final del tratamiento, 28.9 ± 5.2 vs. 26.6 ± 5.8) y sorafenib (basal vs. final del tratamiento, 29.0 ± 5.2 vs. 26.9 ± 5.9), no encontrándose diferencias significativas al comparar los promedios de los puntajes cuadrados mínimos post tratamiento entre ambos grupos (28.6 vs. 28.4, valor p , 0.6741).

Con respecto a la relevancia de esta evidencia para la pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que el estudio AXIS efectivamente constituye la mejor evidencia disponible para responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen, aunque solo de manera indirecta por cuanto en el mismo se utilizó sorafenib como el comparador y no placebo o mejor terapia de soporte, y solo el 54% de los pacientes enrolados en dicho estudio progresaron al tratamiento de primera línea con sunitinib; 2) que dicho estudio pese a que fue diseñado planteando pruebas de hipótesis con un valor p de una cola al no prefiar los márgenes de superioridad solo puede ser clasificado como un ensayo clínico de superioridad mal diseñado; 3) que dicho estudio fue diseñado sobre la base de tres supuestos bastante controversiales, incluyendo asumir que sorafenib constituía un buen proxy al mejor tratamiento disponible de segunda línea de elección, que la SLP constituye una variable desenlace tan o más aceptable que la SG, y que para evaluar la seguridad de axitinib basta con comparar la incidencia de los eventos adversos por separado por lo que no es necesario analizarlos de manera agregada; 4) que este estudio ha encontrado que axitinib ofrece un beneficio atribuible solo en términos de desenlaces clínicos intermedios, como la SLP, en la que se halló que axitinib, en comparación con sorafenib, la incrementa en solo dos meses en promedio (mediana de SLP, 6.7 vs. 4.7 meses; HR, 0.67; Intervalo de confianza [IC] al 95%, 0.54 a 0.81; valor p , <0.0001) y que, en el caso específico de los pacientes que fracasaron a sunitinib, dicho beneficio es de solo 1.4 meses en promedio (mediana de SLP, 4.8 vs. 3.4 meses; HR, 0.741; IC al 95%, 0.573 a 0.958; valor p , 0.0107); 5) de la misma manera, en este estudio encontró evidencia que sugiere que axitinib puede mejorar otros desenlaces clínicos intermedios, como la tasa de respuesta al tratamiento, aunque el beneficio en este desenlace se restringe a las tasas de respuesta parcial aumentado la misma en un 10% en promedio (19% vs. 9%; valor p , 0.0001), no habiéndose encontrado ni un solo caso que haya respondido de manera completa; 6) que los beneficios atribuibles al axitinib en estas variables intermedias, no llegaron a traducirse en beneficios en variables finales, de alta relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como es la supervivencia global y calidad de vida; 7) que axitinib incrementa significativamente (valor p <0.05) la incidencia de eventos adversos clínicamente relevantes como mayor prevalencia de hipertensión (de cualquier grado de severidad, 42% vs 30%; de alto grado de severidad, 17% vs. 12%), náuseas (30% vs. 19%; 2% vs. 1%), disfonía (28% vs. 12%; 0% vs. 0%) e hipotiroidismo (20% vs. 8%; <1% vs. 0%); 8) finalmente, es importante destacar el rol modificador de la



procedencia de los participantes sugerida por el sub-análisis de los participantes japoneses del estudio (aspecto importante a considerar por la predisposición genética de tiene algunas poblaciones a determinados tipos de cáncer), el cual da cuenta de un cambio importante del beneficio como de los eventos adversos asociados atribuibles a axitinib.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología recoge evidencia generada hasta julio 2016, la cual incluye recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnología, así como evidencias de un ensayo clínico de fase III (AXIS) respecto al beneficio atribuible a axitinib en comparación con placebo o mejor terapia de soporte en términos de sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, tasa de respuesta objetiva, eventos adversos y de calidad de vida en el tratamiento de pacientes con cáncer renal metastásico que progresaron al tratamiento con sunitinib.



Previo a discutir la evidencia encontrada en la presente evaluación, se debe tener en cuenta que EsSalud no cuenta en su petitorio farmacológico con una terapia ampliamente aceptada como tratamiento de segunda línea recomendable para el manejo de pacientes con cáncer renal que progresaron al tratamiento de primera línea con sunitinib para lograr objetivos clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como alargar el tiempo de vida o para mejorar la calidad de vida. En dicho contexto se propone axitinib para cubrir dicho nicho farmacológico. Axitinib idealmente requeriría demostrar que ofrece un mayor beneficio clínico que mejor terapia de soporte o placebo. Es por ello que la presente evaluación se enfocó primariamente en encontrar aquellas evidencias que de manera directa comparan axitinib comparada con la mejor terapia de soporte o placebo pero que, al no encontrar estas evidencias, se extendió la búsqueda a evidencias que de manera indirecta realicen tal comparación, como lo hace el estudio AXIS.



El estudio AXIS es un ensayo clínico de fase III cuyos resultados interinos fueron reportados por Rini et al el año 2011 (23) y los resultados finales por Motzer et al el año 2013 (24). En el mismo se comparó axitinib versus sorafenib, encontrándose como principal hallazgo relevante para este dictamen que, axitinib en comparación con sorafenib ofrece un beneficio solo en variables de desenlace clínico intermedios, como la sobrevida libre de progresión y la respuesta parcial. Específicamente, respecto a la sobrevida libre de progresión se encontró una diferencia de 1.4 meses de sobrevida libre de progresión a favor del grupo en axitinib en comparación al grupo recibiendo sorafenib (mediana de SLP, 4.8 vs. 3.4 meses; HR, 0.741; IC al 95%, 0.573 a 0.958; valor p , 0.0107) en pacientes con cáncer renal metastásico que progresaron al tratamiento de primera línea con sunitinib. Asimismo, en términos de tasa de respuesta parcial al tratamiento, la diferencia entre los grupos axitinib y sorafenib fue de un 10% en el análisis interino realizado por un comité externo (19% vs. 9%; valor p , 0.0001) y de un 11% en el análisis final realizado por los investigadores (23% vs. 12%; valor p , 0.0001), con la gran diferencia de que en el análisis final los investigadores reportaron este indicador como tasa de respuesta objetiva al tratamiento sin precisar si en dicho análisis se encontró algún caso que alcanzara respuesta completa al tratamiento como sí fue el caso del

análisis interino. Sin embargo, estos resultados en desenlaces clínicos intermedios no se traducen en beneficios en desenlaces clínicos finales de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como son la sobrevida global y la calidad de vida. Así, el ensayo clínico AXIS no encontró diferencias entre ambos medicamentos ya sea en términos de mejora de la sobrevida global, incidencia de eventos adversos o calidad de vida de los pacientes con cáncer renal metastásico que progresaron al tratamiento con sunitinib u otro tratamiento de primera línea.

Con respecto a la relevancia del estudio AXIS como la mejor evidencia disponible para responder a la pregunta PICO de este dictamen es importante considerar que esta es indirecta y no concluyente, especialmente debido a que dicho estudio utilizó sorafenib como comparador, asumiéndolo como el tratamiento alternativo para cáncer renal que ha progresado a tratamiento previo con sunitinib. Sin embargo, el uso de sorafenib en esta condición clínica fue evaluado previamente por el IETSI (Dictamen Preliminar 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016), encontrando que éste medicamento no contaba con evidencia científica que sustente dicho uso y por ende no fue aprobado su uso en EsSalud. Así, la comparación entre axitinib y sorafenib no responde al contexto actual de EsSalud, y por ello en la pregunta PICO que guió la presente evaluación de tecnología sanitaria elige como comparador placebo o mejor terapia de soporte, no encontrando estudios que hayan estudiado potenciales beneficios de axitinib respecto a mejor terapia de soporte o placebo.

Adicionalmente, se debe tomar en cuenta que el tratamiento con axitinib constituye un costo mensual de aproximadamente S/. 52,000 (esto es, S/. 312,000 por un tratamiento de 6 meses), lo que lo coloca como un tratamiento de alto costo por lo que es necesario tener una certidumbre aceptable de su eficacia y seguridad ya sea frente a un tratamiento aceptado en el contexto de EsSalud o frente a placebo o mejor tratamiento de soporte. Una inversión de los recursos institucionales en tecnologías con alta incertidumbre del beneficio neto que significan para los pacientes aún luego de haber sido estudiados en ensayos de fase III, no constituiría una inversión eficiente de los recursos económicos. Así, siendo que axitinib no cuenta con evidencia consistente que tiene un efecto beneficioso en desenlaces clínicos clave con alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como es la sobrevida global y la calidad de vida, en el contexto de cáncer renal que ha progresado a un inhibidor de la tirosina quinasa como el sunitinib, la inversión en axitinib en esta condición clínica se hace controversial. De hecho, la costo-efectividad del uso de axitinib ha sido cuestionada aún en países de alto poder adquisitivo como el Reino Unido donde se encontró que el discreto potencial beneficio de este tratamiento en desenlaces clínicos intermedios como la sobrevida libre de progresión se hace a expensas de un alto costo del tratamiento (RCEI entre £33,500 y £52,900 por cada AVAC ganado), lo que llevó al fabricante a negociar un descuento confidencial para que NICE emita una recomendación favorable.



Una mención aparte merece la seguridad del uso de axitinib, sobretodo porque de acuerdo a las evidencias revisadas axitinib ha sido asociado con un incremento del riesgo de una serie de eventos adversos. Así, el estudio AXIS dio cuenta que axitinib, comparado con sorafenib, se asocia con un incremento de la incidencia de hipertensión, hipotiroidismo, náuseas y disfonía; mientras que por otro los meta-análisis publicados por Fisher et al (14) Qi et al (13) y Li et al 2013 (15) que axitinib ha sido asociado con un aumento del riesgo de eritrodisestesia palmo-plantar, hipertensión y eventos adversos gastrointestinales (incluyendo náuseas, anorexia y vómitos), respectivamente. Se debe tomar en cuenta que el comparador utilizado en el estudio AXIS, el sorafenib, ha sido asociado a su vez con un alto riesgo de efectos adversos serios (46), por lo que resulta interesante que axitinib encuentra comparabilidad respecto a la seguridad y efectos en la calidad de vida que el tratamiento con sorafenib, e incluso en algunos casos mayor riesgo de eventos adversos que éste.



No obstante lo encontrado por la presente evaluación de tecnología sanitaria respecto a la limitada evidencia científica que sustenta el uso de axitinib en cáncer renal metastásico que ha progresado a sunitinib, es interesante constatar que las cuatro GPC seleccionadas (18-20, 45) coincidieron en incluir axitinib como una alternativa de tratamiento recomendable para el manejo de este tipo de pacientes junto con otras alternativas terapéuticas. Es de notar que las recomendaciones en estas GPC no realizan análisis de costo-efectividad para sustentar sus recomendaciones, además de referirse a contextos de sistemas de servicios de salud diferentes al contexto de EsSalud desde la perspectiva económica y de misión institucional. Así, al ser EsSalud un sistema de seguro social, debe priorizar sus recursos e invertirlos de tal manera que le permita hacer el uso más eficiente posible de los mismos, priorizando el acceso de la población asegurada a las tecnologías sanitarias que proporcionen los mayores beneficios postergando aquellas en las que su utilidad aún es incierta a pesar de su alto costo.



Por todo lo anterior, podemos concluir que, de manera integral que a la fecha no se disponen de evidencias suficientes para sustentar el uso de axitinib como una alternativa terapéutica más eficaz segura que mejor terapia de soporte o placebo para los pacientes con diagnóstico de cáncer de riñón metastásico con tratamiento previo con sunitinib.

VI. CONCLUSIONES

- A la fecha no se disponen de evidencias suficientes que sustenten el uso de axitinib como una alternativa terapéutica más eficaz, segura y costo efectiva que mejor terapia de soporte o placebo para los pacientes con diagnóstico de cáncer de riñón metastásico con tratamiento previo con sunitinib.

- En un contexto en el que no se encontró evidencia directa para responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen, la búsqueda se extendió a fin de identificar estudios que pudieran brindar evidencia indirecta encontrándose un único ensayo clínico (i.e., AXIS) donde se compara axitinib respecto al sorafenib, el cual había sido evaluado previamente por el IETSI decidiendo no aprobarlo para esta misma condición clínica por no contar con las evidencias científicas suficientes para tener una certidumbre razonable de que proporciona un beneficio neto que favorezca a este tipo de pacientes.

Con respecto a la seguridad de axitinib, la evidencia disponible sugiere que se asocia con un incremento del riesgo de eritrodisestesia palmo-plantar, hipertensión, hipotiroidismo, disfonía y eventos adversos gastrointestinales (incluyendo náuseas, anorexia y vómitos), respecto al sorafenib, quien a su vez ha sido asociado a diversos efectos adversos serios.

Así, no se ha encontrado en la presente evaluación de tecnología sanitaria evidencia consistente que establezca cual es el beneficio neto atribuible al uso de axitinib por sobre la mejor terapia de soporte o placebo en pacientes con cáncer renal metastásico que progresaron al tratamiento con sunitinib. Considerando que a la fecha se disponen ya de una gran variedad de alternativas de tratamiento de segunda línea, futuros ensayos clínicos que comparen directamente axitinib versus la más costo efectiva de estas alternativas son altamente recomendables.

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de axitinib como una alternativa de tratamiento para pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico con tratamiento previo con sunitinib.



VII. RECOMENDACIONES

Otras alternativas de tratamiento pueden ser de beneficio para el tratamiento de pacientes con cáncer renal metastásico que progresaron al tratamiento con sunitinib. Entre estas, tal como lo recomiendan las guías EAU y NCCN, se incluyen otros regímenes de tratamiento. Los médicos especialistas de institución bien pueden reconocer cuál de estas alternativas podría constituirse como la terapia ideal para el mercado peruano y enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. IETSI. Normativa para la autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el petitorio farmacológico de EsSalud. In: (IETSI) IdEdTeSel, editor. Lima, Perú 2016.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
3. Algaba F, Akaza H, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Moch H, Montironi R, et al. Current pathology keys of renal cell carcinoma. *European urology.* 2011;60(4):634-43.
4.  Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1999;17(8):2530-40.
5.  Mekhail TM, Abou-Jawde RM, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(4):832-41.
6.  Yang JC, Childs R. Immunotherapy for renal cell cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(35):5576-83.
7. Van Veldhuizen PJ, Hussey M, Lara PN, Jr., Mack PC, Gandour-Edwards R, Clark JI, et al. A phase ii study of gemcitabine and capecitabine in patients with advanced renal cell cancer: Southwest Oncology Group Study S0312. *American journal of clinical oncology.* 2009;32(5):453-9.
8. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(5):1028-43.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-24.

10. Axitinib. Silver Spring, Maryland, U.S.: U. S. Food and Drug Administration; 2012.
11. Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, Hallin ME, Wickman GR, Amundson K, et al. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(22):7272-83.
12. Rugo HS, Herbst RS, Liu G, Park JW, Kies MS, Steinfeldt HM, et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5474-83.
13. Qi WX, He AN, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(3):348-57.
14. Fischer A, Wu S, Ho AL, Lacouture ME. The risk of hand-foot skin reaction to axitinib, a novel VEGF inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis. *Invest New Drugs*. 2013;31(3):787-97.
15. Li P, Zhang X, Ran YG. Risk of gastrointestinal events with axitinib in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;9(2):3380-8.
16. FDA approves inlyta (axitinib) for advanced kidney cancer. *Oncology Times*. 2012;34(4):18- 1p.
17. Revista para la ciencia y la tecnología para la farmacia del siglo XXI [Internet]. K@iros. Available from: <http://pe.kairosweb.com/resultado-busqueda.php?prodname=inlyta&x=19&y=11>.
18. Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 7:vii65-71.
19. Bellmunt J, Puente J, Garcia de Muro J, Lainez N, Rodriguez C, Duran I, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2014;16(12):1043-50.



20. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2014.
21. NCCN. Kidney Cancer version 3.2016. Fort Washington, U. S.: National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2016.
22. NCCN. Melanoma. Fort Washington, U. S.: National Comprehensive Cancer Network; 2016.



Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2011;378(9807):1931-9.



24. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(6):552-62.

25. Kang SK, Volodarskiy A, Ohmann EL, Balar AV, Bangalore S. Efficacy and Safety of Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Compared with Sorafenib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: a Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28(5):334-41.

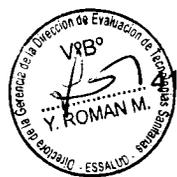


26. Tan Q, Wang W, Long Y, Chen G. Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(6):2275-80.
27. Larkin J, Paine A, Foley G, Mitchell S, Chen C. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2015;16(13):1915-27.
28. Ghatalia P, Morgan CJ, Choueiri TK, Rocha P, Naik G, Sonpavde G. Pancreatitis with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;94(1):136-45.
29. Ghatalia P, Je Y, Nguyen PL, Trinh QD, Choueiri TK, Sonpavde G. Fatigue with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and mammalian target of rapamycin inhibitors in patients with renal cell carcinoma (RCC) and other malignancies: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;95(2):251-63.

30. Signorovitch JE, Vogelzang NJ, Pal SK, Lin PL, George DJ, Wong MK, et al. Comparative effectiveness of second-line targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: synthesis of findings from two multi-practice chart reviews in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(11):2343-53.
31. Larkin J, Paine A, Tumor I, Cappelleri JC, Healey PJ, Sr., Foley G, et al. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2013;14(1):27-39.
-  32. Brennan M, Williams JA, Chen Y, Tortorici M, Pithavala Y, Liu YC. Meta-analysis of contribution of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes or transporters to axitinib pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):645-55.
33. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14(13):1287-94.
-  34. Inlyta for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). In: Review Cp-COD, editor. Ottawa, Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2013.
-  35. Tzogani K, Skibeli V, Westgaard I, Dalhus M, Thoresen H, Slot KB, et al. The European Medicines Agency approval of axitinib (Inlyta) for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist.* 2015;20(2):196-201.
36. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment. London, United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.
37. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(8):760-7.
38. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010;116(18):4256-65.

39. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(20):3312-8.

40. Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4462-8.



Rini BI, Melichar B, Ueda T, Grunwald V, Fishman MN, Arranz JA, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):1233-42.

42. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Japanese journal of clinical oncology*. 2013;43(6):616-28.



43. Cella D, Escudier B, Rini BI, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi JC, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Journal of clinical oncology* [Internet]. 2011; 29(15 suppl. 1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/247/CN-01034247/frame.html>.

44. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Time to deterioration (TTD) in patient-reported outcomes in phase 3 axis trial of axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *European journal of cancer* [Internet]. 2011; 47:[S224 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/209/CN-01021209/frame.html>.

45. Chronic heart failure: the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care (NICE Clinical Guideline 108). London, U.K.: National Institute for Health and Care Excellence; 2011.

46. Yang XW, Pan X, Cheng XS, Cheng YZ, Kuang YK. Risk of treatment-related mortality with sorafenib in cancer patients: a meta-analysis of 20 randomly controlled trials. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2015;37(6):1047-56.