

Axitinib

INLYTA® (Pfizer)

RESUMEN

Los **tumores cancerosos renales** suponen el 2% de la incidencia global y de las muertes de origen tumoral a escala mundial. Mayoritariamente (80-85%), se trata de adenocarcinomas del parénquima que recubre los túbulos renales; el resto afectan a la pelvis renal, fundamentalmente carcinomas de células transicionales.

El **axitinib** es un agente antineoplásico, que actúa inhibiendo potente y selectivamente determinadas proteína cinasas implicadas en la proliferación celular tumoral y, en particular, las cinasas que forman parte de los receptores 1, 2 y 3 del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF (VEGFR-1, 2 y 3), que están implicados en los procesos de neovascularización y la progresión de diversos tipos de tumores. El nuevo medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citocinas.

La incorporación de los agentes antiangiogénicos ha mejorado sustancialmente las perspectivas de los pacientes diagnosticados de cáncer metastásico de células renales; particularmente, los nuevos inhibidores de proteína cinasas, como el axitinib, apuntan a una progresiva evolución en este campo. Sin embargo, las leves mejoras conseguidas en la supervivencia libre de progresión tumoral, aunque estadísticamente significativas, no deben ser el único criterio en este tipo de pacientes, sino que deben complementarse con aspectos relativos a la calidad de vida, el balance entre el control de síntomas clínicos, incidencia y gravedad de efectos adversos, y evitar interrupciones o ajustes posológicos innecesarios.

CÁNCER RENAL

Los tumores de riñón suponen apenas el 2% de la incidencia global enfermedades neoplásicas a escala mundial, siendo responsables del 2% de las muertes de origen tumoral. Mayoritariamente (80-85%), se trata de adenocarcinomas del parénquima que recubre los túbulos renales, en tanto que el resto afectan a la pelvis renal, fundamentalmente carcinomas de células transicionales. Anualmente se diagnostican alrededor de 60.000 nuevos casos de carcinoma de células renales en la Unión Europea, produciéndose en torno a 27.000 muertes relacionadas con él. En España se diagnostican unos 4.000 casos nuevos cada año y se estima que en 2015 el cáncer renal afectará a 5.500 personas. Es el tercero en frecuencia entre los cánceres urogenitales, sólo superado por el cáncer de próstata y por

el cáncer de vejiga. Es la décima causa de muerte por cáncer en España y afecta al doble de varones que de mujeres (Chéchile, 2011).

Se suele presentar entre los 50 y 80 años de edad (75% de los casos), con una edad media en el momento del diagnóstico de 65 años, siendo la incidencia doble en hombres que en mujeres. El 60% de los casos son diagnosticados en las etapas primarias (tumor localizado), aunque la incidencia de las formas avanzadas está avanzando, calculándose actualmente un 30% de los nuevos diagnósticos se producen ya en fase metastásica; por otro lado, el 20-40% de los cuadros diagnosticados en fase de tumor localizado acabarán desarrollando metástasis.

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del adenocarcinoma renal son la edad avanzada, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial. Asimismo, determinadas profesio-

nes como la metalurgia, los pintores y los bomberos tienen una mayor asociación con esta forma de cáncer, tal como ocurre con determinadas patologías de origen genético, como el síndrome de Von Hippel-Lindau¹ (Cuéllar, 2011).

El carcinoma renal se clasifica en función del tipo celular y el patrón de crecimiento (acinar, papilar o sarcomatoide). Frecuentemente, el tumor de renal tiene más de un tipo celular, aunque es el tipo predominante el que determina la clasificación de la neoplasia. Un 4% de los casos tienen un origen hereditario y su forma más conocida es la asociada al síndrome de Von Hippel-Lindau, mencionado anteriormente. Entre los cinco tipos principales de carcinoma de células renales el carcinoma de *células claras* es la forma más común (80%), siendo el carcinoma renal *papilar* o *cromofílico* el segundo tipo más común (10-15%). Estos cánceres forman *dedos* pequeños, llamados papilas y que son parecidos a proyecciones, en alguna parte del tumor, si no es que está presente en la mayor parte del tumor. Por su parte, el carcinoma renal de *células cromóforas* es el tercer tipo más común (5%), consistente en células pálidas, como el de células claras, aunque son mucho más grandes y con ciertas particularidades. El cuarto tipo es el carcinoma renal del *túbulo colector*, muy raro, cuya característica principal consiste en que las células cancerosas forman conductos irregulares. Finalmente, el restante 5% de los cánceres renales tienen una apariencia que no corresponde a ninguna de las otras categorías mencionadas.

El comportamiento y la evolución del adenocarcinoma de riñón son

¹ Un síndrome hereditario de carácter autosómico dominante en el que los individuos afectados tienen riesgo de desarrollar tumores en diferentes órganos, entre los que se incluyen riñones, cerebelo, espina dorsal, oído interno, glándulas suprarrenales y páncreas. El gen implicado está localizado en la región 3p26 y se trata de un gen supresor.

poco predecibles e incluso se han descrito remisiones espontáneas; asimismo, el tumor no llega a expresarse clínicamente y pasa desapercibido en algunas ocasiones. No obstante, en la mayoría de los casos, el tumor acaba con la vida del paciente en un periodo relativamente corto de tiempo. Alrededor del 25-30% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico y otro 50% son portadores de micrometástasis que se manifestarán en un intervalo de tiempo variable tras la nefrectomía radical. El tumor crece de forma local, invadiendo las estructuras renales y los tejidos de alrededor. La diseminación a distancia suele producirse por vía sanguínea, haciendo metástasis fundamentalmente en pulmón, hígado, cápsula suprarrenal, hueso y cerebro.

El pronóstico empeora conforme aumenta el tamaño tumoral, se produce infiltración de los órganos vecinos y aparecen metástasis a distancia. Los tumores confinados al riñón tienen un buen pronóstico, con una supervivencia a los cinco años que alcanza el 75% en los pacientes con tumores de un tamaño inferior a 5 cm. Este porcentaje desciende al 50-57% en aquellos con mayor tamaño. Si hay afectación extrarrenal próxima, hacia la vena cava o los ganglios linfáticos locales, la supervivencia a los cinco años es del 40-50%, pero desciende a menos del 20% (8-23%) en los pacientes con metástasis distales. En ocasiones, la evolución puede llegar a ser muy lenta, con estabilizaciones dilatadas, que se traducen en supervivencias prolongadas.

En el caso de pacientes con enfermedad diseminada se considera como factores de buen pronóstico un largo intervalo libre de enfermedad desde la cirugía, la afectación metastásica única pulmonar, la nefrectomía previa y un buen estado general. Mejores resultados se han obtenido con la inmunoterapia (citocinas) y, específicamente con interferón alfa e interleucina-2 (IL-2), actualmente considerado como el único tratamiento sistémico de primera línea. El uso de estos agentes se ha basado en la observación de la existencia de recaídas tardías tras la nefrectomía, así como de estabi-

lizaciones prolongadas de la enfermedad en ausencia de tratamientos sistémicos, y de remisiones ocasionales, sugiriendo la existencia potencial de mecanismos inmunitarios en la regulación del crecimiento celular en este tipo tumoral.

Actualmente, se estima que probabilidad general de remisión parcial o total de tan sólo 12,9% con inmunoterapia, una tasa realmente baja, aunque no tanto si se compara con el 2,5% de los grupos control sin inmunoterapia, y 4,3% en dos grupos de placebo. El 28% de estas remisiones se denominaron remisiones totales, con una mediana de supervivencia promedio los 13,3 meses (6 a más de 27 meses).

El tratamiento del cáncer renal depende de la extensión de la enfermedad. En los estadios localizados (T1 y T2) o con afectación de vena renal o grasa perirrenal (T3), la cirugía, ya sea radical (extirpación completa del riñón, la grasa perirrenal, la suprarrenal homolateral y los ganglios regionales) o parcial (en tumores menores de 4 cm), continúa siendo el único tratamiento curativo. La posibilidad de realizar la cirugía con técnica laparoscópica aporta una disminución del dolor postoperatorio, un tiempo de hospitalización menor y una recuperación más rápida. La radioterapia no es efectiva en ninguno de los estadios del cáncer renal y sólo se puede plantear con finalidad paliativa (control del dolor por el tumor primario o las metástasis óseas o del sangrado).

La utilidad de la farmacoterapia se centra en los pacientes con tumores que presentan metástasis en el momento del diagnóstico y en los pacientes en los que el tumor reaparece incluso años después de haber sido tratados con cirugía. La quimioterapia convencional es completamente inefectiva en el cáncer renal, por lo que este tumor es considerado como quimiorresistente. Pueden seguirse dos estrategias: la **inmunoterapia** o la **terapia dirigida**. En el caso de enfermedad avanzada o metastásica, el cáncer de riñón es el único tumor en el que está indicada la realización de cirugía para reducir masa tumoral antes de realizar tratamiento con fármacos, siempre que el estado general del paciente lo permita.

La **inmunoterapia** es un tipo de terapia biológica que estimula el sistema inmunitario del paciente para que actúe contra las células tumorales. Se emplean sustancias elaboradas por el propio organismo o administradas por vía parenteral. La inmunoterapia con interferón alfa y/o interleucina 2 (IL-2), iniciada hace más de 20 años, despertó muchas esperanzas, con respuestas objetivas en alrededor del 20% de los casos con cáncer metastásico, sin embargo se observaron respuestas completas prolongadas solamente en el 5-7% de los pacientes.

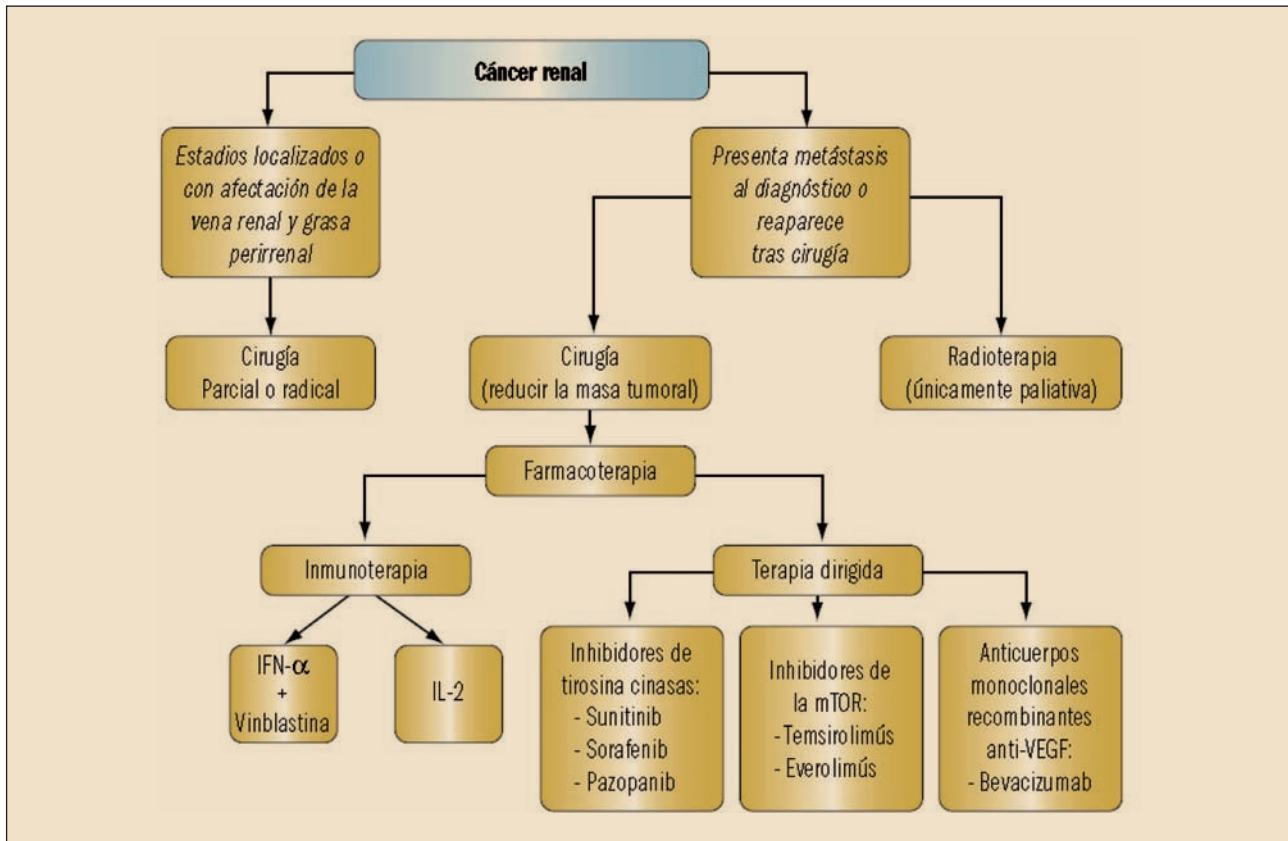
El **interferón alfa** induce la producción de citocinas que estimulan la actividad antitumoral de las células citotóxicas. Su combinación con vinblastina parece mejorar la supervivencia media (68 semanas) frente a la vinblastina sola (38 semanas).

La **interleucina 2 (aldesleucina)** es un factor de crecimiento y diferenciación para los linfocitos T y las células NK (*natural killers*) que inducen y mantienen la citotoxicidad no específica contra las células tumorales (inmunidad inespecífica). Reduce el volumen tumoral en el 15-20% de los casos, siendo la mitad respuestas completas de larga duración (alrededor de 19 meses).

El incremento en la sobrevida media de los pacientes tratados con interferón alfa frente al grupo control es de unos 4 meses, sin relación evidente entre la respuesta y la dosis del fármaco ni correlación entre el índice de respuesta y la sobrevida global.

Por su parte, la denominada **terapia dirigida** se realiza con fármacos diseñados para actuar específicamente sobre puntos concretos del ciclo celular tumoral, limitando sus efectos adversos sobre las células normales. Se pueden dividir en 3 grupos:

- **Inhibidores de proteína cinasas:** actúan sobre las tirosina cinasas relacionadas con el crecimiento y la proliferación celular.
- El **sorafenib** es un inhibidor de las *raf* cinasas, que bloquea las señales de los oncogenes *Ras*, *c-KIT* y *RET* y bloquea asimismo la activación de otros receptores con actividad tirosina cinasa implicados en la



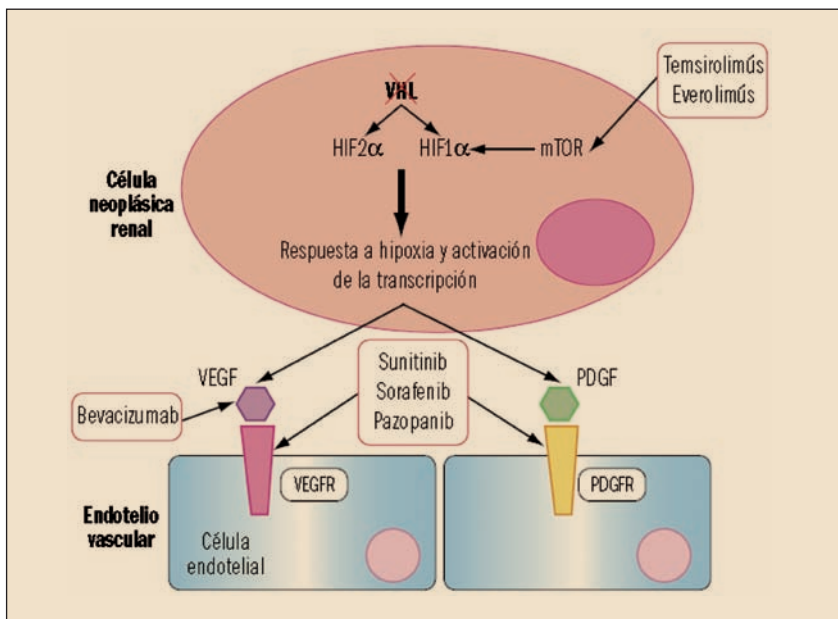
neovascularización y la progresión del tumor (entre otros, VEGFR-2, VEGFR-3 o los del factor de crecimiento derivado de plaquetas –PDGF–). La supervivencia libre de progresión es de 5,5 meses con sorafenib frente a 2,8 meses con pla-

cebo. El índice de respuesta objetiva fue del 10% con sorafenib y del 2% con placebo.

- El **sunitinib** es igualmente un inhibidor de los receptores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular; *Vascular Endothelial Growth Factor*) y

PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas; *platelet derived growth factor*). La sobrevida libre de progresión está en torno a 11 meses con sunitinib frente a 5 meses con interferón alfa ($p < 0,001$). La expectativa de vida de los pacientes con cáncer renal metastásico tratados con sunitinib alcanza los 2 años.

- El **pazopanib** es un inhibidor multicinasa de la angiogénesis a través de la inhibición de los receptores *VEGFR* y *PDGFR* y *c-KIT*. También tiene una discreta acción sobre el receptor del *FGF* (*fibroblast growth factor*) y otras diversas cinasas. Los estudios clínicos realizados muestran respuestas objetivas en el 32% de los pacientes tratados con pazopanib como primera línea y en el 29% de los pacientes que habían sido tratados previamente con citocinas. Comparado con placebo, pazopanib da lugar a sobrevida libre de progresión de 9,2 meses



frente a 4,2 meses. En los pacientes sin tratamiento previo, pazopanib mostró sobrevida libre de progresión de 11,1 meses frente a 2,8 meses en los tratados con placebo.

- **Inhibidores de la mTOR:** actúan sobre este receptor, implicado en los procesos de regulación y crecimiento de las células tumorales.
 - El **temsirolimús** se une a la proteína intracelular FKBP-12, uniéndose el complejo resultante de forma selectiva a mTOR, una serina/treonina cinasa implicada en la traducción de proteínas reguladoras del ciclo celular, interrumpiendo así la división celular en G1. En cáncer renal avanzado, la mediana de sobrevida libre de progresión es de 3,8 meses con temsirolimús solo, 1,9 meses con interferón alfa y 3,7 meses con la combinación.
 - El **everolimús** se ha empleado primariamente como inmunosupresor para prevenir el rechazo de órganos trasplantados; pero, dado que posee, al igual que temsirolimús, capacidad para inhibir mTOR, también se utiliza en cáncer renal metastásico que hayan

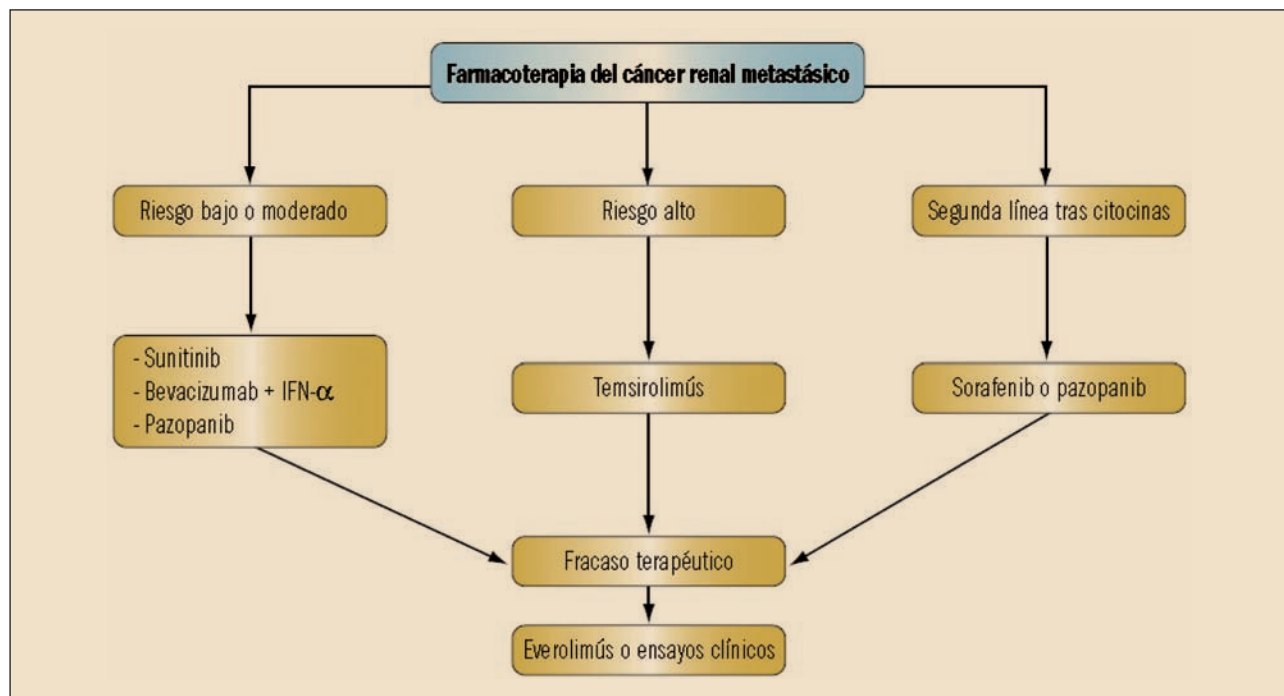
fracasado al tratamiento inicial con otros fármacos antiangiogénicos (sorafenib, sunitinib, bevacizumab). En un estudio se observó un aumento en la sobrevida libre de progresión desde 1,9 meses con placebo a 3,9 meses con everolimús y un mayor número de estabilización de la enfermedad (63 frente a 32%). Sin embargo, no se observaron diferencias en la sobrevida global. Everolimús es el único medicamento que ha probado ser activo en pacientes con cáncer renal con otras histologías que no sean de células claras (sarcomatoide, cromófoa).

- **Anticuerpos monoclonales anti-VEGF:** bevacizumab que, al unirse de forma específica al VEGF, impide la unión de éste a su receptor, inhibiendo así la formación de nuevos vasos sanguíneos (acción antiangiogénica) que son imprescindibles para el crecimiento tumoral. En pacientes que no habían respondido a citocinas, la sobrevida libre de progresión registrada es de 4,8 meses con bevacizumab frente a 2,5 con placebo. En pacientes sin tratamiento previo (primera línea) la asociación con interferón

alfa logró resultados objetivos en 26-31% frente a 13% con interferón solo, con una mediana de sobrevida libre de progresión de 8,5- 10,2 meses frente a 5,2-5,4 meses.

ACCIÓN Y MECANISMO

El axitinib es un agente antineoplásico, que actúa inhibiendo potente y selectivamente determinadas *proteína cinasas* implicadas en la proliferación celular tumoral. En concreto, se trata de un potente y selectivo inhibidor de las cinasas que forman parte de los receptores 1, 2 y 3 del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF (VEGFR-1, 2 y 3), tanto en sus formas fosforiladas como no fosforiladas (en particular, estas últimas), que están implicados en los procesos de neovascularización y la progresión tumoral. También es un potente inhibidor de la cinasa del receptor del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PFGDR). Todos esos efectos moleculares se traducen en una inhibición de la formación de microtúbulos en las células endoteliales, e impiden la adhesión de éstas y su migración sobre las proteínas de la matriz extracelular,



induciendo además la apoptosis de las células endoteliales. El axitinib ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citocinas.

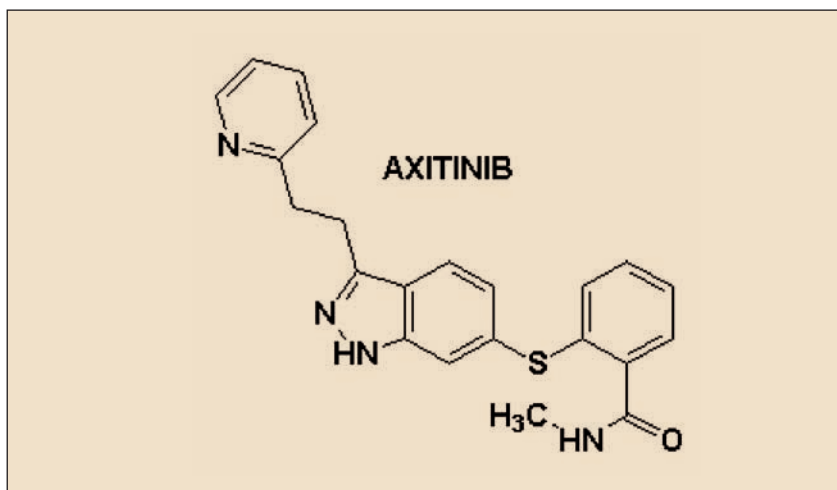
ASPECTOS MOLECULARES

El axitinib está estrechamente relacionado farmacológicamente con otros miembros de la serie de inhibidores de *proteína cinasas*. El axitinib es, en términos químicos, la *N-metil-2-[[3-(1E)-2-(2-piridinil)etenil]-1H-indazol-6-il]tio]-benzamida*. Como otros miembros modernos de la serie de inhibidores de proteína cinasas, es el resultado de la optimización estructural mediante modelización molecular.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad del axitinib han sido adecuadamente contrastadas mediante un amplio ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico (175 hospitales y clínicas) y multinacional (22 países, de varios continentes; 50% de los pacientes europeos, 25% norteamericanos y 21% asiáticos), que fue realizado sobre un total de 723 pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma de células renales claras, que había progresado tras un primer tratamiento con bevacizumab, citocinas (interferón alfa o aldesleucina [IL-2]), sunitinib o temsorolímús (Rini, 2011; Motzer, 2013). Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a un grupo de tratamiento oral con axitinib (5 mg/12 h, con posibilidad de aumentar a 7 e incluso a 10 mg/12 h en pacientes sin signos de toxicidad grave [nivel ≤ 2]) o con sorafenib (400 mg/12 h), de forma continua, en ciclos de cuatro semanas.

La mediana de edad de los pacientes era de 60 años (20-82), siendo un 66% menores de 65 años; un 72% eran varones, un 75% caucásicos,



con una mediana de peso de 77 kg (27-180). El tiempo medio desde el diagnóstico histopatológico era de 101 semanas y desde la detección de metástasis de 60; un 11% de los pacientes se encontraba en estadio III y el 89% en estadio IV. El tratamiento antineoplásico previo consistió en sunitinib en el 54%, citocinas en el 35%, bevacizumab en el 8% y temsorolímús en el 3%. Un 38% había sido sometido a resección tumoral y un 20% había recibido previamente radioterapia.

Como variable primaria de eficacia se determinó la **supervivencia libre de progresión tumoral** (tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la documentación de progresión tumoral o la muerte del paciente, lo que suceda primero), estimándose como variable secundaria de eficacia la **supervivencia global** (tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte del paciente, por cualquier motivo), así como la **tasa de respuesta objetiva** (suma de porcentajes de pacientes con respuestas completas y parciales), etc.

Los resultados mostraron globalmente una supervivencia libre de progresión tumoral de 6,7 meses ($IC_{95\%}$ 6,3 a 8,6) con axitinib vs. 4,7 meses ($IC_{95\%}$ 4,6 a 5,6) con sorafenib, con una reducción de la tasa de riesgo del 37% ($HR=0,665$; $IC_{95\%}$ 0,544 a 0,812; $p<0,0001$) con axitinib (Rini, 2011). Considerando el tratamiento previo, cuando éste fue con sunitinib la supervivencia libre de progresión tumoral fue de 4,8 meses

($IC_{95\%}$ 4,5 a 6,4) vs. 3,4 meses ($IC_{95\%}$ 2,8 a 4,7), con una reducción de la tasa de riesgo del 26% ($HR=0,741$; $IC_{95\%}$ 0,573 a 0,958; $p=0,0107$); en el caso del uso previo de citocinas, la supervivencia libre de progresión tumoral fue de 12,1 meses ($IC_{95\%}$ 10,1 a 13,9) vs. 6,5 meses ($IC_{95\%}$ 6,3 a 8,3), con una reducción de la tasa de riesgo del 54% ($HR=0,464$; $IC_{95\%}$ 0,318 a 0,676; $p<0,0001$).

Los datos agrupados sobre supervivencia global (Motzer, 2013) arrojaron los siguientes resultados: 20,1 meses ($IC_{95\%}$ 16,7 a 23,4) con axitinib vs. 19,2 meses ($IC_{95\%}$ 17,5 a 22,3) con sorafenib, sin que la diferencia fuese estadísticamente significativa ($p=0,3744$). Considerando la utilización previa de sunitinib, la supervivencia global fue de 15,2 meses ($IC_{95\%}$ 12,8 a 18,3) vs. 16,5 meses ($IC_{95\%}$ 13,7 a 19,2), cuya diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ($p=0,4902$); con la utilización previa de citocinas, la supervivencia global fue de 29,4 meses ($IC_{95\%}$ 24,5 a indeterminada) vs. 27,8 ($IC_{95\%}$ 23,1 a 34,5), sin que la diferencia tampoco fuese estadísticamente significativa ($p=0,1435$). En un análisis *post hoc*, la supervivencia global fue mayor entre aquellos pacientes con presión diastólica mayor de 90 mm Hg que en aquellos con valores inferiores a 90: 20,7 vs. 12,9 ($p=0,0116$) meses con axitinib y 20,2 vs. 14,8 ($p=0,0020$) meses con sorafenib.

El perfil toxicológico del axitinib es complejo, aunque superponible básicamente con otros inhibidores de

la angiogénesis empleados en esta indicación. Todos los eventos adversos observados eran conocidos y, en mayor o menor medida, fueron clínicamente manejables, obligando a la suspensión del tratamiento en el 4% de los pacientes tratados con axitinib y al 8% con sorafenib. El porcentaje de muertes relacionadas con el tratamiento fue de un 10% con axitinib y de un 7% con sorafenib, aunque la mayor parte de los casos se debieron a la progresión de la enfermedad y solo un 1% en ambos casos fueron atribuidos directamente a los fármacos.

La incidencia global de eventos adversos graves (grado ≥ 3) relacionados con el tratamiento en el ensayo clínico pivotal fue del 49,3% con axitinib y del 53,2% con sorafenib; en concreto, se describieron hipertensión (15,6 vs. 11,0%), fatiga (9,7 vs. 3,7%), síndrome mano-pie² (5,0 vs. 16,1%), astenia (4,2 vs. 2,3%), proteinuria (3,1 vs. 1,1%), náusea (1,4 vs. 0,8%), vómitos (1,4 vs. 0,0%), náusea (1,4 vs. 0,8%), reducción de peso (1,4 vs. 1,1%), inflamación de mucosas (1,4 vs. 0,6%), estomatitis (1,4 vs. 0,3%), anemia (0,3 vs. 1,4%), erupción exantemática (0,3 vs. 3,7%) y aumento de los niveles de lipasa (0,6 vs. 3,1%).

ASPECTOS INNOVADORES

El axitinib es un agente antineoplásico, que actúa inhibiendo potente y selectivamente determinadas *proteína cinasas* implicadas en la proliferación celular tumoral y, en particular, las cinasas que forman parte de los receptores 1, 2 y 3 del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF (VEGFR-1, 2 y 3), que están implicados en los procesos de neovascularización y la progresión tumoral. Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos

con carcinoma avanzado de células renales tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citocinas.

La eficacia del axitinib en la indicación autorizada ha sido confirmada por un amplio ensayo clínico, en comparación con sorafenib. En términos globales de supervivencia libre de progresión tumoral, el axitinib mostró ser superior a sorafenib, con 8,3 meses vs. 5,7, una diferencia estadísticamente significativa de 2,6 meses; sin embargo, en términos de supervivencia global, tal diferencia prácticamente desaparece y, en cualquier caso, se hace estadísticamente insignificante (20,1 vs. 19,2 meses). Asimismo, cuando se consideran exclusivamente los pacientes previamente tratados con sunitinib (supervivencia libre de progresión tumoral de 4,8 vs 3,4 meses, con diferencia estadísticamente significativa de 1,4 meses), los resultados clínicos son notablemente peores que los obtenidos tras usar citocinas (12,1 vs. 6,5 meses, con diferencia estadísticamente significativa de 5,6 meses). También la supervivencia global es inferior en los pacientes tratados previamente con sunitinib que en aquellos tratados con citocinas (15,2 vs. 29,4 meses con axitinib y 16,5 vs. 27,8 meses con sorafenib).

Se ha cuestionado la pertinencia de utilizar al sorafenib como comparador del axitinib en esta indicación, como tratamiento de segunda línea tras fracaso con TKI (inhibidores de la tirosina cinasa). De hecho, el sorafenib, ni ningún otro TKI indicado en cáncer renal (como el pazopanib) tienen reconocida oficialmente esta indicación; solo el everolímús la tiene reconocida, fruto la eficacia demostrada en este tipo de pacientes, en los que se obtienen supervivencias libres de progresión tumoral de 5,4 meses vs. 1,9 con placebo (Calvo, 2012). El everolímús es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos), una serina-treonina cinasa cuyo bloqueo interfiere con la regulación de las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Por todo ello, posiblemente hubiera sido más pertinente la comparación

directa de axitinib con everolímús, mejor que con sorafenib.

Sea como fuere, el axitinib muestra una respuesta clínica en pacientes previamente tratados con TKI que, aunque modesta, es significativamente mejor que la del sorafenib (4,8 vs. 3,4), bastante similar a la obtenida con everolímús (5,4 meses) en este tipo de pacientes y, aunque las comparaciones indirectas de datos clínicos deben valorarse siempre con mucha prudencia, parece sugerir una cierta similitud en la respuesta clínica.

En cuanto al perfil de seguridad del axitinib, puede considerarse como superponible al de otros inhibidores de la angiogénesis de tipo TKI empleados en esta indicación. Todos los eventos adversos observados eran conocidos y, en mayor o menor medida, fueron clínicamente manejables. Comparado con sorafenib, el axitinib se asocia a una mayor incidencia de hipertensión arterial, pero menos toxicidad cutánea, síndrome mano-pie y anemia.

No cabe duda de que la incorporación de los agentes antiangiogénicos ha mejorado sustancialmente las perspectivas de los pacientes diagnosticados de cáncer metastásico de células renales (Lee-Ying, 2014) y que los nuevos TKI incorporados, como el axitinib, apuntan a una progresiva evolución en este campo, en relación con los anteriores, como el sorafenib (Verzoni, 2014). Sin embargo, las mejoras leves, aunque estadísticamente significativas, en las variables clínicas utilizadas más habitualmente (como la supervivencia libre de progresión tumoral) no deben ser el único criterio en este tipo de pacientes, sino que deben complementarse con aspectos relativos a la calidad de vida, el balance entre el control de síntomas clínicos, incidencia y gravedad de efectos adversos, y evitar interrupciones o ajustes posológicos innecesarios. En este sentido, en ausencia de terapias curativas (como es el caso del cáncer metastásico renal), el mantenimiento de la calidad de vida es un objetivo fundamental del tratamiento y elegir un fármaco como segunda línea de tratamiento que sea capaz de ello es, sin duda, una prioridad en la investigación clínica (Calvo, 2014).

² El síndrome mano-pie o **eritrodisestesia palmoplantar** es un efecto adverso asociado a algunos agentes antineoplásicos. Se caracteriza por enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de las manos o las plantas de los pies; en ocasiones, aparecen ampollas. Puede afectar a otras áreas de la piel, como las rodillas y los codos.

BIBLIOGRAFIA

- Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Ravaud A, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Figlin RA. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*. 2012; 48(3):333-9. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.027.
- Calvo E, Grünwald V, Bellmunt J. Controversies in renal cell carcinoma: treatment choice after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Eur J Cancer*. 2014; 50(7):1321-9. doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.007.
- Chéchile Toniolo GE. Tratamiento farmacológico de los tumores urogenitales. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 265-94.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Pazopanib (Votrient®) en carcinoma de células renales. *Panorama Actual Med* 2011; 35(342): 259-66.
- European Medicines Agency. Inlyta. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/436901/2013; EMA/H/C/002406. <http://www.ema.europa.eu/>.
- Lee-Ying R, Lester R, Heng DY. Current management and future perspectives of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2014 May 27. doi: 10.1111/iju.12502.
- Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(6): 552-62. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9807): 1931-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
- Verzoni E, Grassi P, Testa I, Iacovelli R, Biondani P, Garanzini E, De Braud F, Procopio G. Targeted treatments in advanced renal cell carcinoma: focus on axitinib. *Pharmgenomics Pers Med*. 2014; 7: 107-116.

VALORACIÓN

AXITINIB

► INLYTA® (Pfizer)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XE. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Citostáticos: inhibidores directos de la proteína cinasa.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citocinas.

Condiciones de conservación y dispensación:

- H: Medicamento hospitalario
- R: Requiere receta médica
- C: Caducidad inferior a cinco años.

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Imatinib	Glivec	Novartis	2002
Erlotinib	Tarceva	Roche	2006
Sunitinib	Sutent	Pfizer	2007
Dasatinib	Sprycel	Bristol Myers Squibb	2007
Sorafenib	Nexavar	Bayer	2007
Lapatinib	Tyverb	Glaxo	2008
Nilotinib	Tasigna	Novartis	2008
Gefitinib	Iressa	AstraZeneca	2010
Pazopanib	Votrient	Glaxo	2011
Crizotinib	Xalkori	Pfizer	2014
Vemurafenib	Zelboraf	Roche	2014
Dabrafenib	Tafinlar	GlaxoSmithKline	2014
Axitinib	Inlyta	Pfizer	2014

COSTE DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis	Coste mensual*
Axitinib	5 mg/12 h	4.478,15 €
Sorafenib	400 mg/12 h	3.603,63 €
Everolimus	10 mg/24 h	3.491,16 €

* Referido a 28 días para axitinib (Inlyta®) y sorafenib (Nexavar®), y 30 días para everolimus (Afinitor®).