Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Facultad de Farmacia

Universidad Complutense de Madrid

# AXITINIB PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER AVANZADO DE CÉLULAS RENALES

## REVISIÓN Y ESTUDIO DE UTILIZACIÓN

---

Trabajo de Fin de Grado

Hospital Puerta de Hierro de Madrid

Autores:

- Cristina García Gassó
- Pablo López Moreno
- Ignacio Lorenzo Huerta

Tutora: Marta Manso Manrique

Convocatoria: Junio

# Contenido

1. Resumen. ..... 1

2. Introducción. ..... 1

2.1 Desarrollo de vasos sanguíneos. ..... 2

2.2 Receptores de VEGF ..... 3

2.3. Tratamiento del carcinoma de células renales ..... 4

2.3.1 Inmunoterapia: ..... 4

2.3.2 Inhibidores de mTOR ..... 4

2.3.3 Bevacizumab. ..... 4

2.3.4 Medicamentos inhibidores de la angiogenia o inhibidores de cinasas. ..... 5

3. Objetivos. ..... 5

4. Material y métodos. ..... 5

5. Resultados. ..... 6

5.1 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación ..... 6

5.2 Posología y ajuste de dosis ..... 6

5.3 Propiedades farmacocinéticas ..... 7

- Absorción ..... 7
- Distribución ..... 7
- Biotransformación ..... 7
- Eliminación: ..... 7

5.4 Mecanismo de acción de Axitinib. ..... 7

5.5 Efectos adversos de Axitinib ..... 8

5.6. Eficacia Clínica. ..... 9

5.6.1 Características del estudio Axis. ..... 10

5.7 Escalado Terapéutico. ..... 13

5.8. Área Económica ..... 13

5.8.1 Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales. ..... 13

5.8.2 Datos Hospital Puerta de Hierro. ..... 13

5.9. Análisis de Utilización de Axitinib en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid. ..... 14

5.10 Comentarios. ..... 15

6. Conclusiones ..... 16

7. Bibliografía ..... 18

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

## 1. Resumen.

**Introducción.** Una de las principales dianas terapéuticas en el tratamiento del Carcinoma de células renales es el receptor del factor del endotelio vascular (VEGFR). Axitinib supone la segunda generación de una serie de fármacos conocidos como antiangiogénicos.

**Objetivos.** Revisión bibliográfica de Axitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales y análisis de la utilización de Axitinib en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.

**Material y métodos.** Desde este trabajo, se ha revisado la ficha técnica de Axitinib, así como varios informes técnicos de distintas comunidades autónomas; todos ellos basan sus resultados y conclusiones en el ensayo AXIS que enfrentaba un grupo de pacientes que recibía Axitinib, con un grupo control al que se le administró Sorafenib. También se analizó la historia clínica de 5 pacientes que recibieron Axitinib en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.

**Resultados.** Los pacientes del ensayo AXIS tratados con Axitinib obtuvieron una mayor Supervivencia Libre de progresión, no hubo diferencias significativas con respecto a la Supervivencia Global y a la Tasa de respuesta objetiva. Las reacciones adversas más frecuentes fueron hipertensión, diarrea y fatiga. La mitad de los pacientes del hospital consiguieron detener la progresión del tumor aunque se tuvo que bajar la dosis a la mitad debido a las reacciones adversas.

**Conclusiones.** A la luz de los resultados que arroja el ensayo, hemos llegado a la conclusión de que Axitinib no supone un avance verdaderamente relevante en el tratamiento que justifique el uso de Axitinib como medicamento de 1ª línea.

## 2. Introducción.

El carcinoma de células renales es el más común de los cánceres de riñón y a nivel global, constituye el 2-3% de todas las neoplasias malignas; esto supone que 200.000 personas son diagnosticadas de CCR al año. La clasificación del tipo de carcinoma se basa en la apariencia del tumor al observar el quiste al microscopio tras la extirpación quirúrgica. Así pues, se distinguen:

- **CCR de tipo células claras**: Es el más común, se da en el 80-90% de los casos y se caracteriza por presentar un citoplasma en las células malignas de color blanco. En estas células además, se ha visto que su material genético ha perdido el cromosoma 3p y/o la mutación en el gen VHL.
- **Carcinoma renal papilar**: Se da en el 10-15%
- **Carcinoma renal de células cromófobas**: Constituye el 4-5% de los CCR

Estos tres son los más comunes, sin embargo existen otros tipos de carcinomas renales que si bien se dan en raras ocasiones, deben al menos ser nombrados: Carcinoma renal del túbulo colector, carcinoma renal quístico multilocular, carcinoma medular, carcinoma renal mucinoso tubular y de células fusiformes, carcinoma renal asociado con neuroblastoma.[1]

### 2.1 Desarrollo de vasos sanguíneos.

Se debe diferenciar dos conceptos en el desarrollo de vasos sanguíneos, la vasculogénesis y la angiogénesis. La primera es una diferenciación de precursores de células endoteliales y ocurre en el crecimiento del embrión, mientras que la angiogénesis es la formación de nuevos vasos bien a partir de vasos antiguos o mediante brotes nuevos. Esta segunda juega un papel fundamental en los procesos cancerígenos, ya que es la responsable del suministro de nutrientes y oxígeno a las células tumorales y de esta forma permitir la expansión del tumor.

En el proceso de angiogénesis intervienen tanto factores de crecimiento como moléculas de adhesión y comienza como una respuesta a la hipoxia e isquemia tisular.

Entre los factores que promueven el crecimiento endotelial encontramos:

- La familia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D).
- El factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).
- Los factores de crecimiento transformantes (TGF-alfa y TGF-beta).
- El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).
- La angiopoyetina 1 y 2.

De todos ellos, el factor de crecimiento del endotelio vascular A, es el factor que mayor papel juega en los procesos angiogénicos, es específico de las células endoteliales de los vasos. Promueve la angiogénesis, permeabilidad vascular y linfangiogénesis; además, de inhibir la apoptosis.[2]



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Un único gen localizado en la posición 21.3 del brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) es el que transcribe para 5 isoformas del VEGF-A, cuyo número de aminoácidos sirve para identificar al subtipo de VEGF-A. Se han identificado por el momento las siguientes isoformas: VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189 y VEGF206.

La expresión de este factor depende en gran medida de la presión de oxigeno; así pues, en condiciones de normoxia, el factor inducible por hipoxia (HIF-1) se degrada, mientras que a presiones bajas de oxígeno, esta proteína no solo no se degrada, sino que se activa y es capaz de activar la transcripción del gen 6p21.3, que por un proceso de corte y empalme (splicing) da lugar al RNAm que se traducirá en el VEGF-A.

Existen además, otros procesos por los que se puede inducir la expresión de VEGF; algunos de ellos son:

- Mutaciones en el gen ras.
- Inactivación del gen supresor de tumores Von Hippel-Lindau.
- Mutaciones en p53.
- Alteración del gen supresor p16.[3]

## 2.2 Receptores de VEGF

Existen al menos tres receptores con actividad tirosina cinasa a los que se une el factor VEGF: VEGFR1 y VEGFR2 son propios del endotelio mientras que VEGFR3 se encuentra en linfocitos.

Es la interacción entre el VEGF y el VEGFR2 la que mayor respuesta proliferativa desencadena.

Desde el punto de vista molecular, los receptores con actividad tirosina kinasa (como VEGF) son monómeros con los dominios típicos que presentan la mayoría de receptores de membrana, es decir, un dominio extracelular de unión al ligando, uno transmembrana y un tercero citosólico. Es en este último dominio donde el receptor VEGF posee su actividad tirosina quinasa. Así pues, la llegada del factor de crecimiento del endotelio vascular y su unión al receptor induce la unión de los monómeros (dimerización) formando un dímero activo. Cada uno de los monómeros que forma el dímero, transfiere un fosfato (γ-fosfato) desde el ATP que fijan, a un resto de tirosina de su homólogo (proceso conocido como autofosforilación). Es esta fosforilación en aminoácidos de tirosina, la que

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

induce un cambio de conformación, creando una zona de reconocimiento esencial para la transducción de la señal[4].

## 2.3. Tratamiento del carcinoma de células renales

### 2.3.1 Inmunoterapia:

La inmunoterapia constituyó en el pasado el tratamiento estándar del CCR, sin embargo, los avances en terapéutica antineoplásica han ido desbancando poco a poco a estos fármacos hasta una posición casi marginal.

1. **Interferón-α**

   El mecanismo de acción por el cual actúa el interferón-α se piensa que es dual. Por una parte, estimularía al sistema inmune frente al tumor y por otra, interrumpiría la proliferación actuando sinérgicamente con otros inhibidores del crecimiento. De ahí que su única aplicación actual sea en el tratamiento de primera línea en combinación con bevacizumab.

2. **Interleucina-2 (IL-2)**

   Glicoproteína producida y liberada de forma natural por los linfocitos Th (helper) que regula la maduración y replicación de otros linfocitos T.

   Se usa con muy poca frecuencia en el CCR, usándose una molécula recombinante que difiere en dos aminoácidos con respecto a la natural[5]

### 2.3.2 Inhibidores de mTOR

Las proteínas mTOR (mammalian target of rapamycin) son unas serina/treoninacinasas que se encuadran dentro de la vía de señalización de PI3K. Esta vía interviene en la transducción de señales que modulan el crecimiento, metabolismo y apoptosis. Existen mutaciones por las cuales las células tumorales presentan una sobreexpresión de mTOR, perdiéndose el control así del crecimiento celular.

Para que mTOR se active, debe formar un complejo (mTORC1) con la proteína FKBP12; esta constituye la diana para Rapamicina y sus derivados Temsirolimus y Everolimus, que al unirse a esta proteína impiden la activación de mTOR.

### 2.3.3 Bevacizumab.

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado cuya diana es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Tiene afinidad sobre todas sus isoformas e



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

impide su unión al receptor de membrana, impidiendo de esta forma la dimerización, fosforilación y transducción de la señal angiogénica.

El Bevacizumab actúa a un nivel distinto que el de los inhibidores de la tirosina quinasa, por lo que desde el punto de vista técnico, se habla de una inhibición indirecta. Se usa en monoterapia o en combinación con IFN-alfa.

### 2.3.4 Medicamentos inhibidores de la angiogenia o inhibidores de cinasas.

Como hemos visto anteriormente, en el proceso de formación de vasos, es crucial que la señal se transmita a través de la ruta de señalización de las tirosinacinasas que conforman la familia VEGFR, hasta alcanzar el núcleo para incrementar así la transcripción, la síntesis de DNA y la proliferación.

Conocida la importancia que tienen las proteincinasas en el proceso de proliferación, es lógico pensar, que un descontrol en la actividad, los convierte en oncogenes potenciales. Así pues, los inhibidores de estas proteínas buscan controlar el proceso y con ello, la progresión del tumor.

Los siguientes fármacos constituyen un grupo de medicamentos que realizan una inhibición enzimática directa, es decir, alteran el estado funcional de la región activa de la enzima: Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib.[6]

## 3. Objetivos.

- Revisión bibliográfica de Axitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales.
- Análisis de la utilización de Axitinib en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.

## 4. Material y métodos.

Para la revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda en el Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (CIMA), para obtener la ficha técnica del Axitinib y en tripdatabase para consultar artículos relacionados. Además, se ha revisado el informe génesis realizado en 2012 para las Guías Farmacoterapéuticas de Hospitales de Andalucía, el informe génesis del servicio de salud del principado de Asturias de 2014; así como el informe técnico realizado en 2013 por el servicio de salud de Castilla la Mancha.



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Por otro lado, se consultó el libro: Farmacología Humana 6ª. Edición de Jesús Flórez.

Para el análisis de utilización de Axitinib en nuestro hospital donde realizamos las prácticas tuteladas (Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid), se revisó en la base de datos del Hospital (Selene) la historia clínica de 5 pacientes que toman o han tomado en algún momento este medicamento. Así pues, se registró la siguiente información que consideramos más relevante: Sexo, edad, estadio del cáncer, tratamientos previos, fecha de inicio, ciclos, reacciones adversas, respuesta del tratamiento y suspensión del tratamiento si lo hubo.

## 5. Resultados.

### 5.1 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

El Axitinib está autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la Agencia Española del medicamento (AEMPS) para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales (CCR) tras el fracaso a un tratamiento previo con Sunitinib o citoquinas. Fue autorizado en Septiembre del 2012.

### 5.2 Posología y ajuste de dosis.

La dosis de inicio recomendada de Axitinib es de 5 mg dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos. El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable que no pueda ser controlada con medicación concomitante o mediante el ajuste de la dosis.

Se recomienda aumentar o reducir la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individual. Los pacientes que toleran la dosis de inicio sin reacciones adversas graves, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 mmHg o que el paciente esté recibiendo tratamiento antihipertensivo. Así mismo, los pacientes que toleran una dosis de Axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día.

El control de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal o permanente o la reducción de la dosis del tratamiento con Axitinib hasta 3 o 2 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de dosis en relación a la edad, raza, sexo o peso corporal del paciente.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

## 5.3 Propiedades farmacocinéticas.

Tras la administración oral de Axitinib, la media de la biodisponibilidad absoluta es del 58% en comparación con la administración intravenosa. Presenta una semivida plasmática de 2,5-6 horas y se estima que se alcanza el estado estacionario a los 2 o 3 días tras la dosis inicial, debido a su corta semivida plasmática.

- Absorción

Las concentraciones máximas de Axitinib en plasma se alcanzan generalmente dentro de las 4 horas siguientes a su administración oral, con una mediana de Tmáx que abarca desde las 2,5 a las 4,1 horas. Una comida rica en grasas y altamente calórica origina una exposición superior en comparación con el ayuno nocturno.

- Distribución

La unión *in vitro* de Axitinib a proteínas plasmáticas humanas es > 99% con una preferencia de unión a albúmina y una unión moderada al ácido α1-glicoproteíco.

- Biotransformación

Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4/5 y en menor medida por CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1.

- Eliminación:

El Axitinib se elimina mayoritariamente en:

  - Heces (30-60%) inalterado en un 12%
  - Orina (23%) en forma de ácido carboxílico y los metabolitos sulfóxidos

En plasma, el metabolito N-glucurónido representa el componente mayoritario (50%), por encima de axitinib inalterado y el metabolito sulfóxido (20% cada uno). Los metabolitos sulfóxido y N-glucurónido muestran menos potencia in vitro, aproximadamente de 400 a 8.000 veces, respectivamente, frente a VEGFR-2 comparado con axitinib.[7]

## 5.4 Mecanismo de acción de Axitinib.

A fin de bloquear estos receptores e impedir la proliferación, se han ido desarrollando una serie de fármacos, llamados comúnmente antiangiogénicos o inhibidores de tirosina cinasa, que ejercen bloqueo sobre estos receptores con afinidad variable.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Tabla 1 de concentraciones (IC50 en nmol) inhibitorias de fármacos antiangiogénicos.

| Fármaco | VEGFR1 | VEGFR2 | VEGFR3 | PDGFRα | PDGFRβ | c-Kit | RET | RAF | FLT3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Axitinib** | 0,1 | 0,2 | 0,1-0,3 | 5 | 1,6 | 1,7 | >1000 | NO | >1000 |
| **Pazopanib** | 10 | 30 | 47 | 71 | 84 | 74 | >1000 | NO | >1000 |
| **Sunitinib** | 10 | 10 | 10 | 5--10 | 10 | 13 | 100-200 | NO | 1--10 |
| **Sorafenib** | NO | 90 | 20 | 50-60 | 50-60 | 68 | 100-150 | 5-10 | 46 |

Nota: Fuente: Gross-Goupil M, François L, Quivy A y Ravaud A, (2013) *Axitinib:* A Review of its Safety and Efficacy in the Treatment of Adults with Advanced Renal Cell Carcinoma *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2013:7, p269-p277

Axitinib constituye la segunda generación de este tipo de fármacos que como se aprecia en la tabla, presenta una afinidad muy superior sobre el receptor VEGF2 (una concentración del 0,2 nmolar es capaz de producir una inhibición del 50%) si se compara con la de sus medicamentos hermanos.[8]

El mecanismo de acción por el cual inhibe a los receptores se conoce gracias a estudios in vivo en los que Axitinib ha demostrado gran eficacia impidiendo la fosforilación y por lo tanto la transducción de la señal del receptor VEGF2.

El Axitinib al unirse de forma competitiva al dominio intracelular de ATP en el VEGFR, da como resultado una estabilización y por lo tanto una inactivación de la tirosina quinasa, impidiendo de esta forma la transducción de la señal inducida por VEGF.

No obstante, Axitinib no solo inhibe a la familia de receptores VEGFR, sino que también ha demostrado que es capaz de actuar frente al factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR α y β) y contra c-Kit a concentraciones nanomolares.

Sin embargo, no produce la inhibición de la serinatreonina quinasa raf que sí que es capaz de inhibir Sorafenib.

### 5.5 Efectos adversos de Axitinib.

En general, Axitinib parece ser tolerado de manera aceptable en monoterapia en pacientes con CCR avanzado. Aunque pueden ocurrir eventos serios e incluso fatales, la incidencia es baja y la mayoría son bien conocidos y fácilmente manejables con reducciones de dosis o retrasos en el tratamiento.

A continuación, se muestra una tabla de los efectos adversos más importantes del tratamiento con Axitinib, comparándolo con el de Sorafenib en un ensayo aleatorizado de fase III llamado estudio Axis.



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Tabla 2: Incidencia comparada de efectos adversos

| Resultados de seguridad | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Variable de seguridad evaluada en el estudio | Cualquier grado | | | Grave (grado 3-4)* | | |
| | Axitinib N (359) | Sorafenib N (355) | RAR (IC 95%) | Axitinib N (359) | Sorafenib N (355) | RAR (IC 95%) |
| -Cualquier evento | 342 | 347 | -2,5% (-5,2 a 0,2%) | 236 | 242 | -2,4%(-9,3 a 4,5%) |
| -Diarrea | 197 | 189 | 1,6%(-5,7 a 8,9%) | 38 | 26 | 3,3% (-0,9 a 7,4%) |
| -Hipertensión | 145 | 103 | 11,4%(4,4 a 18,3%) | 56 | 39 | 4,6%(-0,4 a 9,6%) |
| -Fatiga | 140 | 112 | 7,4%(0,5 a 14,4%) | 41 | 18 | 6,4%(2,3 a 10,4%) |
| -Falta de apetito | 122 | 101 | 5,5%(-1,3 a 12,3%) | 18 | 13 | 1,4% (-1,6 a 4,3%) |
| -Nauseas | 116 | 77 | 10,6%(4,2 a 17,1%) | 9 | 4 | 1,4%(-0,6 a 3,3%) |
| -Disfonía | 111 | 48 | 17,4%(11,4 a 23,4%) | 0 | 0 | 0 |
| -Síndrome mano-pie | 98 | 181 | -23,7%(-30,6 a -16,7%) | 18 | 57 | -11%(-15,5% a -6,6%) |
| -Pérdida de peso | 89 | 74 | 3,9%(-2,2 a 10,1%) | 8 | 5 | 0,8%(-1,1 a 2,8%) |
| -Vómitos | 85 | 61 | 6,5%(0,6 a 12,4%) | 12 | 3 | 2,5%(0,4 a 4,6%) |
| -Astenia | 74 | 50 | 6,5%(1 a 12,1%) | 19 | 9 | 2,8%(-0,1 a 5,6%) |
| -Estreñimiento | 73 | 72 | 0,1%(-5,8 a 6%) | 4 | 3 | 0,3%(-1,2 a 1,7%) |
| -Hipotiroidismo | 69 | 29 | 11,1%(6,1 a 16%) | 1 | 0 | 0,3%(-0,3 a 0,8%) |
| -Tos | 55 | 59 | -1,3%(-6,7 a 4,1%) | 3 | 2 | 0,3%(-0,9 a 1,5%) |
| -Mucositis | 55 | 44 | 2,9%(-2,1 a 8%) | 5 | 2 | 0,8%(-0,6 a 2,3%) |
| -Artralgia | 54 | 39 | 4,1%(-0,9 a 9%) | 7 | 5 | 0,5% (-1,3 a 2,4%) |
| -Estomatitis | 54 | 44 | 2,6%(-2,4 a 7,7%) | 5 | 1 | 1,1%(-0,2 a 2,4%) |
| -Rash | 45 | 112 | -19%(-24,9 a -13,1%) | 1 | 14 | -3,7%(-5,8 a -1,6%) |
| -Alopecia | 14 | 115 | -28,5%(-33,8 a -23,2%) | 0 | 0 | 0 |
| **Alteraciones de los valores del laboratorio** | | | | | | |
| Anemia | 113/320 | 165/316 | -16,9%(-24,5 a -9,3%) | 1/320 | 12/316 | -3,5%(-5,7 a -1,3%) |
| Elevación Hemoglobina | 31/320 | 3/316 | 8,7%(5,3 a 12,2%) | NA | NA | NA |
| Neutropenia | 19/316 | 26/308 | -2,4%(-6,5 a 1,6%) | 2/316 | 2/308 | 0% |
| Trombocitopenia | 48/312 | 44/310 | 1,2%(-4,4 a 6,8%) | 1/312 | 0 | 0,3%(-0,3 a 0,9%) |
| Linfopenia | 106/317 | 111/309 | -2,5%(-9,9 a 5%) | 10/317 | 11/309 | -0,4%(-3,2 a 2,4%) |
| Elevación Creatinina | 185/336 | 131/318 | 13,9%(6,3 a 21,5%) | 0 | 1/308 | -0,3%(-0,9 a 0,3%) |
| Hipofosfatemia | 43/336 | 158/318 | -36,9%(-43,4 a -30,3%) | 6/336 | 51/318 | -14,3%(-18,5 a -10%) |
| Hipercalcemia | 19/336 | 5/319 | 4,1%(1,3 a 6,9%) | 0 | 0 | 0 |
| Hipocalcemia | 132/336 | 188/319 | -19,6%(-27,2 a -12,1%) | 4/336 | 5/319 | -0,4%(-2,2 a 1,4%) |
| Elevación Lipasa | 91/338 | 148/319 | -19,5%(-26,7 a –12,21%) | 16/338 | 47/319 | -10%(-14,5 a -5,5%) |

Nota: Fuente: Génesis – Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2012) AXITINIB. Segunda línea Carcinoma Células Renales metastásico. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 12/11/2012. Recuperado de: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/

Diarrea, hipertensión, fatiga, pérdida de apetito, nauseas, disfonía, anemia, linfopenia y elevación del valor de creatinina son los efectos adversos más frecuentes en el tratamiento con Axitinib como podemos observar en la tabla. Este fármaco no parece suponer una ventaja significativa en cuanto al número de pacientes que sufrieron algún efecto adverso (95,3% de los pacientes tratados con Axitinib, frente el 97,7% de aquellos tratados con Sorafenib)

Aunque la mayoría de pacientes sufrieron algún efecto adverso, estos fueron de grado 1-2. Además, un menor número de pacientes se vio obligado a suspender el tratamiento con Axitinib (3,9 vs. 8,2%), a pesar de que de las reducciones e interrupciones fueron permitidas en ambos grupos. Esto se debe a que los pacientes en tratamiento con Axitinib sufrieron menos reacciones adversas de grado 4 que aquellos tratados con Sorafenib (6% frente a 10%).[9]

## 5.6. Eficacia Clínica.

Para evaluar la eficacia de Axitinib, disponemos de un estudio en fase III (estudio AXIS) que se incluye en la ficha técnica del medicamento.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

### 5.6.1 Características del estudio Axis.

El ensayo Axis fue un estudio aleatorizado en el que un grupo de pacientes (N=723), tras comprobar que cumplían los criterios de inclusión (pacientes mayores de 18 años, con CCR en progresión que han fracasado a un tratamiento previo, calidad de vida de 0 o 1 según la escala ECOG, presión arterial de 140/90 mmHg o inferior, adecuada función renal, hepática y hematológica) y firmaban el consentimiento informado, eran separados mediante una técnica de aleatorización en dos grupos, uno de ellos era el grupo control que recibiría el fármaco Sorafenib (400mg dos veces al día), un antagonista del receptor de VEGF hermano mayor de Axitinib y cuya eficacia ya estaba demostrada. Mientras que el grupo con Axitinib (con una posología de 5mg. dos veces al día) era el experimental. Puesto que se trata de un ensayo de superioridad (queremos saber si Axitinib supone alguna mejoría con respecto a Sorafenib), es necesario que sea un análisis por intención de tratar, es decir, que los resultados tengan en cuenta tanto a las pérdidas (que fueron 2 en el experimental y 7 en el control) como el incumplimiento o el abandono del tratamiento.

Tras 15 días del estudio, a aquellos pacientes que no desarrollaban HTA, se les subió la dosis a 10mg. cada 12 horas.

Se trataba de un ensayo aleatorizado abierto, es decir, tanto paciente, investigador y el analista de los datos conocen el tipo de tratamiento que toma, administra o analiza; esto puede constituir una limitación a la hora de dar validez al ensayo, ya que puede motivar a la aparición de sesgos.

Las variables que se medían en el estudio fueron:

- Supervivencia libre de progresión (PFS); fue la variable primaria y consistía en el tiempo desde el inicio del estudio hasta la progresión del tumor o muerte.
- Variables secundarias:
    - Tasa de respuesta objetiva: Se entiende por respuesta objetiva como regresión del tumor.
    - Supervivencia Global: tiempo desde el comienzo del ensayo hasta la muerte del paciente por cualquier causa.

Así pues, obtendríamos tres Riesgos Relativos, uno por cada variable que queremos medir; sin embargo, el estudio AXIS buscaba además conocer qué tratamiento previo a Axitinib predisponía a una mejor respuesta al nuevo fármaco; finalmente solo se pudieron establecer los subgrupos con tratamiento previo a Sunitinib y a citoquinas mientras que no pudieron



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

valorarse otros subgrupos al ser demasiado pequeños para obtener un resultado lo suficientemente fiable (fueron el caso de Bevacizumab y Temsirolimus).

De tal forma se establecen dos subgrupos, además del grupo principal o población por intención de tratar, uno con tratamiento previo a Sunitinib y otro con tratamiento previo de citoquinas y se determinan los tres RR por cada variable; siendo en total 9 los RR que ofrece este estudio.[10]

**Tabla 3: Resultados de eficacia**

| Variable de eficacia / Población de estudio | Axitinib | Sorafenib | RR (95% IC) | p-valor |
|---|---|---|---|---|
| **Población por intención de tratar (ITT) global** | **N = 361** | **N = 362** | | |
| Mediana, PFS [a,b] en meses (95% IC) | 6,8 (6,4; 8,3) | 4,7 (4,6; 6,3) | 0,67 (0,56; 0,81) | < 0,0001[c] |
| Mediana OS[d] en meses (95% IC) | 20,1 (16,7; 23,4) | 19,2 (17,5; 22,3) | 0,97 (0,80; 1,17) | NS |
| ORR [b,e] % (95% IC) | 19,4 (15,4; 23,9) | 9,4 (6,6; 12,9) | 2,06[f] (1,41; 3,00) | 0,0001[g] |
| **Tratamiento previo con sunitinib** | **N = 194** | **N = 195** | | |
| Mediana, PFS [a,b] en meses (95% IC) | 4,8 (4,5; 6,5) | 3,4 (2,8; 4,7) | 0,74 (0,58; 0,94) | 0,0063[h] |
| Mediana OS[d] en meses (95% IC) | 15,2 (12,8; 18,3) | 16,5 (13,7; 19,2) | 1,00 (0,78; 1,27) | NS |
| ORR [b,e] % (95% IC) | 11,3 (7,2; 16,7) | 7,7 (4,4; 12,4) | 1,48[f] (0,79; 2,75) | NS |
| **Tratamiento previo con citoquinas** | **N = 126** | **N = 125** | | |
| Mediana, PFS [a,b] en meses (95% IC) | 12,0 (10,1; 13,9) | 6,6 (6,4; 8,3) | 0,52 (0,38; 0,72) | < 0,0001[h] |
| Mediana OS[d] en meses (95% IC) | 29,4 (24,5; NE) | 27,8 (23,1; 34,5) | 0,81 (0,56; 1,19) | NS |
| ORR [b,e] % (95% IC) | 32,5 (24,5; 41,5) | 13,6 (8,1; 20,9) | 2,39[f] (1,43; 3,99) | 0,0002[i] |

IC = Intervalo de confianza, RR = Riesgo relativo (axitinib/sorafenib); ITT: población por intención de tratar; NE: no estimable; NS: estadísticamente no significativo; ORR: Tasa de respuesta objetiva; OS: supervivencia global; PFS: Supervivencia libre de progresión.

Nota: Recuperado de: Ficha técnica de Inlyta®. Disponible en www.aemps.es

Estos resultados fueron publicados en Noviembre de 2011 cuando el ensayo AXIS aún no había finalizado. La variable primaria o supervivencia libre de progresión fue superior en los tres grupos que recibieron Axitinib que en los grupos que recibieron como tratamiento Sorafenib (2,1 meses más en ITT, 1,4 meses más en el subgrupo con Sunitinib y 5,4 meses más en el subgrupo con citoquinas); y puesto que el índice de confianza al 95 % no llegaba al valor de 1, se considera que Axitinib supone un factor de protección. La variable secundaria supervivencia global no fue superior con el grupo de Axitinib que en el de Sorafenib. Tampoco se obtuvieron resultados significativos en cuanto a la otra variable secundaria, la tasa de respuesta objetiva

Las conclusiones obtenidas del estudio aún inacabado sirvieron para aprobar el medicamento en Europa, Estados Unidos y Japón.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

No obstante, el ensayo se ha ido actualizando y desde el 1 de Noviembre de 2011, los resultados se han ido recopilando para finalmente ser publicados en una revisión del ensayo AXIS en 2013. Los resultados fueron similares con respecto a la Supervivencia Libre de Progresión donde Axitinib demostró lograr una PFS mayor en todos los grupos de población (excepto en los subgrupos previamente tratados con Bevacizumab y Temsirolimus). La actualización del estudio AXIS también reportó valores parecidos en cuanto a los objetivos secundarios (Supervivencia Global y Tasa de Respuesta Objetiva), es decir, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos. [11]

**Tabla 4: Resultados de Supervivencia Libre de Progresión en los distintos grupos de pacientes**

| | Axitinib | Sorafenib | RR | p-valor |
|---|---|---|---|---|
| **ITT** | N=361 | N=362 | | |
| **PFS (95% IC)** | 8,3 (6,7-9,2) | 5,7 (4,7-6,5) | 0,656 (0,552-0,779) | P<0,0001 |
| **Tratamiento previo con sunitinib** | N=194 | N=195 | | |
| **PFS (95% IC)** | 6,5 (5,7-7,9) | 4,4 (2,9-4,7) | 0,719 (0,572-0,903) | P=0,0022 |
| **Tratamiento previo con citoquinas** | N=126 | N=125 | | |
| **PFS (95% IC)** | 12,2 (10,2-15,5) | 8,2 (6,6-9,5) | 0,505 (0,373-0,684) | P<0,0001 |

Fuente: Recuperado de: Motzer R. J, Escudier B, Tomczak P, Hutson T. E, Michaelson M. D, Negrier S, Oudard S, Gore M. E, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S y Rini B. I. (2013) Axitinib versus Sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14, 552-562 páginas

**Los Resultados más prometedores del estudio,** fueron la variable principal, es decir, la supervivencia libre de progresión, que fue superior en todos los grupos del estudio, siendo la diferencia aún más significativa en el subgrupo que había recibido un tratamiento previo con citoquinas en el que se llegaba a casi doblar los meses sin progresión del tumor.

**Por su contra**, otros resultados sin embargo se han mostrado decepcionantes como los referidos a la Supervivencia global (OS) y la respuesta objetiva, que no han demostrado ninguna diferencia significativamente estadística en ninguno de los grupos.

En las discusiones del estudio AXIS, se justifica no haber usado Everolimus como comparador, alegando que al comienzo del ensayo, no estaba aprobado. Otras puntualizaciones sobre los resultados fueron:

- El estudio AXIS defiende que los pacientes tratados previamente con citoquinas alcanzan una mayor PFS debido a que no desarrollan resistencia a fármacos inhibidores del receptor VEGF.

*Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.*

- En el ensayo no se esperaban mejores resultados en los cuestionarios con Axitinib ya que los pacientes de este grupo, al alcanzar una mayor Supervivencia Libre de Progresión, el tratamiento duraba más que en el grupo control, donde el cáncer renal tardaba menos en progresar y se abandonaba el estudio antes.
- AXIS hace alusión a la controversia existente de que no está clara la pauta terapéutica y reconocen que este estudio no es útil para determinar cuál es el mejor protocolo, por lo que afirman que es necesario comparar inhibidores de mTOR con Axitinib, así como de identificar biomarcadores en cada individuo para establecer una pauta de tratamiento que más se ajuste a las necesidades del individuo.[12]

### 5.7 Escalado Terapéutico.

El algoritmo terapéutico en el tratamiento del CCR es según las guías NCCN, ESMA y SOGUG el siguiente:

- **1ª Línea:** Sunitinib, Bevacizumab +IFN-α, Pazopanib o Temsirolimus (cuando el pronóstico es peor).
- **2ª Línea:** Sorafenib o Pazopanib si son pre-tratados con citoquinas, o bien Axitinib o Everolimus cuando son pacientes pre-tratados con VEGFR-TKI.[13]

### 5.8. Área Económica

#### 5.8.1 Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

En esta tabla podemos observar una comparación económica entre el Axitinib y sus alternativas terapéuticas más utilizadas y con un mayor recorrido en su aplicación hospitalaria, no apreciándose diferencias sustanciales en su precio.

Tabla 5: Coste del tratamiento comparado con otros fármacos. "Elaboración propia".

| | **Axitinib** Inlyta® 5 mg comp | **Sorafenib** Nexavar® 200 mg comp | **Everolimus** Afinitor® 10 mg comp | **Pazopanib** Votrient® 400 mg comp |
|---|---|---|---|---|
| **Precio unitario (PVL+IVA)** | 48,95 € | 30,38 € | 92,62 € | 46,65 € |
| **Posología** | 5 mg /12h | 400 mg/12h | 10 mg/24h | 800 mg/24h |
| **Coste día** | 97,90 € | 121,52 € | 92,62 € | 93,30 € |
| **Coste mes** | 2937,00 € | 3409,12 € | 2888,43 € | 2723,03 € |

#### 5.8.2 Datos Hospital Puerta de Hierro.

Axitinib se administró en el hospital como uso compasivo hasta el 31 de diciembre de 2012. Aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento antes del 31 de diciembre de 2012 continuaron recibiendo el fármaco de forma gratuita por parte de Pfitzer mientras existiese



Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

un beneficio. A continuación se ha establecido un coste mensual aproximado de 2937 € para la dosis inicial de 5mg/12h vía oral.

Existen variaciones en el coste del tratamiento debido a la disminución de dosis relacionados con la tolerabilidad de Axitinib por parte de cada paciente. La disminución de dosis puede alcanzar, como ya hemos visto, los 2mg/12h alterando por tanto el coste del tratamiento. Esto explica las diferencias en el importe total dispensado de cada paciente en éste informe elaborado en el Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda.

Tabla 6: Coste del tratamiento completo por paciente. "Elaboración propia".

| | Nº Dispensaciones | Cantidad total dispensada (Mg) | Importe |
|---|---|---|---|
| **Paciente 1** | 2 | 112 | 5482,68 € |
| **Paciente 2** | 6 | 348 | 8224,02 € |
| **Paciente 3** | 6 | 279 | 13657,74 € |
| **Paciente 4** | 3 | 93 | 4552,58 € |
| **Paciente 5** | 1 | 60 | 0,00 € |

## 5.9. Análisis de Utilización de Axitinib en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid.

El tratamiento de la información recogida de la Historia Clínica de los pacientes o la información derivada del proyecto se realizó de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de Datos de Carácter Personal. Los datos recogidos han sido mantenidos en el anonimato, en ningún momento se pudo identificar a los pacientes.

A continuación se muestra una tabla con los datos recogidos de las cinco historias clínicas del Hospital Puerta de Hierro de Madrid.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Tabla 7: Información Historias clínicas. "Elaboración Propia".

| **Sexo** | Hombre | Hombre | Hombre | Hombre | Hombre |
|---|---|---|---|---|---|
| **Edad** | 48 | 74 | 59 | 70 | 65 |
| **Estado CCR** | CCR Furham 2/4<br>Estadio pT3aNx | CCR estadio IV | CCR con metástasis pulmonar.<br>Mutación en VHL | Adenocarcinoma de células renales.<br>Estadio IV | CCR estadio IV<br>Nefrectomía radical izq.<br>Con metástasis en calota, cerebelo y ganglionar. |
| **Tratamientos previos/ Líneas de Tto.** | 1º Sorafenib<br>2ºSunitinib<br>3ºAxitinib | 1ºSunitinib<br>2º Sorafenib<br>3ºEverolimús<br>4ºAxitinib | 1º IL-2 e Interferón-α<br>2ºSunitinib y después Sorafenib<br>3ºAxitinib | 1. Sunitinib<br>2. Axitinib | 1. Sorafenib<br>2. Everolimus<br>3. Axitinib |
| **Inicio con Axitinib** | 30/12/2014<br>Pauta: 5 mg cada 12 horas | 05/02/2014 que suspende y vuelve a reiniciar el 07/05/2014 | 16/10/2014<br>Pauta: 5 mg cada 12 horas | 01/08/2014<br>Pauta: 5 mg cada 12 horas | 14/4/2014<br>5mg/12 horas. |
| **Reacciones Adversas** | Pérdida de peso, Hipertrigliceridemia, HTA grado 1, mucositis grado 2, síndrome mano-pie. | Nauseas, dolor abdominal, astenia, anorexia vómitos. | Bien tolerado, dolor al mover el hombro. | Edemas en MM III, Incontinencia urinaria, ↑ de la TA, ↑ de TSH | Tos<br>Hemorragias<br>Cefalea<br>Dolor costal |
| **Progresión** | NO | SI (y sin tratamiento actual). | Pendiente de revisión | NO | SI |
| **Suspensión** | NO pero se reduce la dosis al 50% por su toxicidad. | SI (27/08/2014)<br>Por lo mal tolerado. | NO | NO pero requirió bajar dosis a 2-3 mg/12 horas | SI (No recoge medicación en el hospital desde septiembre de 2014) |

## 5.10 Comentarios.

Todos los casos tratados en el hospital fueron varones con edades comprendidas entre 48-74 años con CCR metastásico en estado avanzado y con varias líneas de tratamientos previos. En cuatro de los pacientes, la primera línea de tratamiento fue un inhibidor de tirosin-cinasa (TKI) (Sorafenib o Sunitinib) y en solo un caso, la primera línea de tratamiento consistió en IL-2 e IFNα. Esto resulta llamativo pues el estudio AXIS mostraba que los pacientes que recibían un tratamiento previo con citoquinas antes de ser tratados con Axitinib, eran los que mayor supervivencia libre de progresión alcanzaban.

Dos pacientes reciben una terapia secuencial con inhibidores de VEGF mientras que otros dos intercambian inhibidores de VEGF con un inhibidor mTOR. Esto se debe a que no existe una pauta concreta del escalado terapéutico y solamente con un estudio en el que se

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

compare Axitinib con Everolimús, se podrá determinar cuál es la mejor secuencia de tratamiento.

Resulta difícil establecer las reacciones adversas más frecuentes a partir de solamente 5 historias clínicas; por ello, es más práctico revisar cuales de aquellas observadas en el hospital, se daban con mayor o menor frecuencia en el estudio AXIS.

- Reacciones Adversas que han surgido en los pacientes del Hospital y que se clasificaron como "**Muy frecuentes**" en el estudio AXIS: Hipertensión, pérdida de peso, vómitos, dolor abdominal, nauseas, tos, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie), astenia, hemorragia, mucositis, dolor de extremidades.

- Reacciones Adversas que han surgido en los pacientes del Hospital y que fueron clasificadas como "**Frecuentes"** en el estudio AXIS: Aumento de la hormona estimulante de tiroides.

- Los pacientes no refirieron ninguna reacción adversa calificada en el estudio AXIS como "**Poco frecuente"**

- Otras acontecimientos adversos que no están recogidos en el estudio AXIS pero sí se han observado en los pacientes del hospital son: Hipertrigliceridemia, edemas e incontinencia urinaria.

La posología inicial en todos los pacientes fue de 5mg cada 12 horas, de los cuales, dos tuvieron que reducir la dosis a 2-3 mg cada 12 horas por su toxicidad y otros dos terminaron suspendiendo el tratamiento, bien por la falta de tolerancia o porque la enfermedad progresaba. Además, ninguno de ellos aumentó la dosis a 7mg o 10mg cada 12 horas como contempla dicha posibilidad la ficha técnica en caso de que los pacientes toleren bien el medicamento.

## 6. Conclusiones.

Axitinib ha demostrado en el ensayo AXIS una SLP mayor que Sorafenib, siendo la SLP superior en el grupo pre-tratado con citoquinas que en el de Sunitinib. Esto podría deberse a una tolerancia del tumor al tratamiento con dos ITKs seguidos.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Sería necesario un estudio en el que se use Everolimus como comparador para así poder establecer correctamente la pauta de tratamiento.

Axitinib supone una ventaja por presentar menor incidencia de algunas reacciones adversas como el síndrome mano-pie, rash y alopecia pero presenta una mayor incidencia de otras como hipertensión, hipotiroidismo y fatiga. Aunque un menor número de pacientes abandonó el tratamiento comparándolo con el de Sorafenib y hubo menos reacciones adversas de tipo 4, casi la totalidad de los pacientes sufrió algún efecto adverso (95% tratados con Axitinib frente 98% en tratamiento con Sorafenib). Por lo tanto, Axitinib no supone una mejora importante desde el punto de vista de las reacciones adversas.

En cuanto al análisis de utilización en el hospital, Axitinib ha sido usado en la mayoría de las veces en pacientes con varias líneas de tratamiento previo, no ha sido bien tolerado, y se ha logrado detener la progresión del tumor al menos en la mitad de los pacientes observados.

*Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.*

## 7. Bibliografía


[1] Cancer de Riñón (del adulto) – Carcinoma de células renales (2014). American Cancer Society®. http://www.cancer.org

[2] Morcillo E., Sanz M.J, Cortijo J., (2014) *Capitulo 22: Mediadores celulares III. Angiotensinas, cininas, citosinas y otros mediadores peptídicos* Flórez, J., (p344-p346) *Farmacología Human,* Barcelona, España, Elsevier Masson.

[3] González-Pacheco F.R, Castilla M. A, Álvarez-Arroyo M. V, Deudrero J. J. P, Neria F, de Solis A. J, Yagüe S y Caramelo C. (2004). *Papel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en la protección de las células endoteliales. NEFROLOGÍA. Vol XXIV* (I), p6-p7

[4] Sallés, J., Flórez, J., (2014) *Capitulo 3: Acciones de los fármacos II. Dianas y mecanismos moleculares* Flórez, J., (p16-p45) *Farmacología Human,* Barcelona, España, Elsevier Masson

[5] De Cos M.A., Merino J., (2014) *Capitulo 24: Farmacología de la respuesta inmunitaria* Flórez, J., (p375-p404) *Farmacología Human,* Barcelona, España, Elsevier Masson.

[6] López-Vega J.M., Flórez J., (2014) *Capitulo 59: Quimioterapia antineoplásica* Flórez, J., (p907-p941) *Farmacología Human,* Barcelona, España, Elsevier Masson.

[7] Ficha técnica de Inlyta®. Disponible en www.aemps.es

[8] Gross-Goupil M, François L, Quivy A y Ravaud A, (2013) *Axitinib:* A Review of its Safety and Efficacy in the Treatment of Adults with Advanced Renal Cell Carcinoma *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2013:7, p269-p277

[9] Genesis – Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2012) AXITINIB Segunda línea Carcinoma Células Renales metastásico. Informe para la Guía Farmacoterapeutica de Hospitales de Andalucía 12/11/2012. Recuperado de: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/

[10] Ficha técnica de Inlyta®. Disponible en www.aemps.es

[11] Motzer R. J, Escudier B, Tomczak P, Hutson T. E, Michaelson M. D, Negrier S, Oudard S, Gore M. E, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S y Rini B. I. (2013) Axitinib versus Sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14, 552-562 páginas

[12]Motzer R. J, Escudier B, Tomczak P, Hutson T. E, Michaelson M. D, Negrier S, Oudard S, Gore M. E, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S y Rini B. I. (2013) Axitinib versus Sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14, 552-562 páginas

[13] Servicio de salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). (2013). Informe técnico sobre el tratamiento del cáncer renal metastásico-abril 2013. Recuperado de: http://sescam.castillalamancha.es/


*Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.*