



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 004-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUNITINIB EN COMPARACION CON
INTERFERON ALFA 2a EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS METASTÁSICO SIN
TRATAMIENTO PREVIO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACION DE TECNOLOGIA EN SALUD E INVESTIGACION-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Noviembre, 2015



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
3. Patricia Pimentel Álvarez – Médica Oncóloga, Jefa del Servicio de Especialidades Médica, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD
4. Manuel Leiva Gálvez– Médico Oncólogo, del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD
5. Mariana Isabel Ramos Rodríguez- Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
6. Elena de las Nieves Tapia López - Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud

CITACIÓN

IETSI-ESSALUD. Eficacia y Seguridad de Sunitinib en comparación con Interferón alfa-2a en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2015. Lima, Perú. 2015

CONTENIDO

I.	RESUMEN	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	5
A.	ANTECEDENTES	5
B.	ASPECTOS GENERALES	5
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SUNITINIB.....	6
III.	METODOLOGÍA	7
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	7
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	7
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	7
IV.	RESULTADOS	9
A.	GUÍAS CLÍNICAS:.....	9
B.	REVISIONES SISTEMÁTICAS:	10
C.	META-ANÁLISIS:	12
D.	ENSAYOS CLÍNICOS QUE EVALUARON LA CALIDAD DE VIDA:	12
E.	ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO O NO PUBLICADOS	15
F.	OTRAS EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS	15
V.	DISCUSION	17
VI.	CONCLUSIONES.....	19
VII.	RECOMENDACIONES.....	20
VIII.	ABREVIATURAS.....	21
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
X.	ANEXOS	25
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso	25



I. RESUMEN

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se ha encontrado evidencia consistente que el fármaco sunitinib administrado en dosis de 50mg por día, en ciclos de 6 semanas (4 semanas de fármaco seguidas de 2 semanas de descanso) es una intervención recomendada sobre el INF- α 2a, para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma renal de células claras sin tratamiento sistémico previo, de pronóstico bueno o intermedio.
- El beneficio de sunitinib en el tratamiento de este tipo de cáncer esta fundamentalmente basado en que como primera línea de tratamiento muestra un aumento consistente y significativo de la sobrevida libre de enfermedad y la tasa de respuesta objetiva.
- Sunitinib mejora significativamente la calidad de vida relacionada a salud en estos pacientes, en comparación con INF- α , el cual se encuentra en el Petitorio Farmacoterapéutico de Essalud
- El perfil de eventos adversos de sunitinib es similar al de INF- α , aunque debe prestarse atención a la ocurrencia de eventos cardiovasculares recientemente reportados en la literatura científica. .
- El uso de sunitinib para pacientes de mal pronóstico no está recomendado.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-LETSI, aprueba uso de sunitinib en cáncer renal de células claras metastásico sin tratamiento previo, según lo establecido en el Anexo 1.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento sunitinib respecto a su uso en pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico que no hayan recibido tratamiento previo. Se realiza esta evaluación a solicitud de las redes de EsSALUD de Arequipa, Sabogal y Rebagliati siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, quienes enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del sunitinib según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo.
I	Sunitinib 50mg por día vía oral por 4 semanas, cada 6 semanas
C	Interferón alfa 2a
O	Sobrevida global Calidad de Vida Sobrevida libre de enfermedad Tasa de respuesta objetiva Eventos adversos



B. ASPECTOS GENERALES



El carcinoma de células renales (CCR) representa el 2-3% de todas las neoplasias malignas a nivel mundial(1), siendo la séptima causa más común de cáncer en varones y la novena causa más común en mujeres(2). En el Perú, el 1.7% de todos los casos de cáncer reportados entre el 2006 y el 2011 fueron de origen renal(3). El carcinoma renal de células claras representa el 65-90% de todos los CCR (4-6) por lo que la mayor parte de estudios en CCR se hacen tomando como referencia a esta población.

La aparición de CCR se ha asociado a factores como el tabaquismo, obesidad, insuficiencia renal crónica terminal, enfermedad quística renal adquirida, esclerosis tuberosa y la edad avanzada(7,8). Entre el 2-3% de CCR tiene origen hereditario, como aquellos cánceres asociados a la enfermedad de Von Hippel Lindau (7,9,10).

A pesar de haberse observado aumento sostenido en la incidencia de los CCR en los últimos años (7,11) la tasa de sobrevida a 5 años ha aumentado de acuerdo al análisis de los datos del sistema de vigilancia de cáncer de EE.UU (SEER), tanto para el cáncer localizado (de 88.4% entre 1992 - 1995 a 91.8% entre el 2004 - 2010) como para el cáncer avanzado (de 7.3% entre 1992 - 95 al 12.3% entre el 2004 - 2010). Al momento

del diagnóstico, entre el 25 - 30% de pacientes con CCR se presenta con metástasis(12). Después de la nefrectomía entre el 20 - 30% de pacientes con enfermedad localizada desarrollaran recaídas o progresión(13). Aquellos pacientes que desarrollan metástasis tienen una sobrevida a 5 años menor al 10%(14).

Existe evidencia que respalda que el desarrollo de CCR está relacionado con el sistema inmune, por eso en los últimos años la terapia con INF- α e IL-2 han sido investigada ampliamente y aplicada en la práctica clínica. Sin embargo, se ha observado que algunos pacientes no tienen una buena respuesta o no pueden tolerar los eventos adversos(15).

Alrededor del 60% de pacientes con CCR de células claras tienen el gen supresor de tumores VHL inactivado, generándose como consecuencia la sobre - expresión del factor inducido por hipoxia (HIF, por sus siglas en inglés). Esta situación aumenta la transcripción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)(16,17) que favorece la angiogénesis.

En los últimos años, los fármacos dirigidos a la anti-angiogénesis han demostrado ser una alternativa prometedora. Entre ellos se encuentran los inhibidores de los receptores de VEGF como el sunitinib.

La presente evaluación tiene por objetivo determinar el efecto sobre la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, calidad de vida, perfil de eventos adversos y tasa de respuesta objetiva de sunitinib en comparación con INF- α en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SUNITINIB

- Sunitinib es un inhibidor de un grupo de receptores de tirosina quinasa altamente relacionados. El sunitinib inhibe los receptores del VEGF y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés) en las células cancerígenas, células endoteliales vasculares y pericitos, inhibiendo la proliferación de células tumorales y el desarrollo de vasos sanguíneos tumorales.
- Sunitinib tiene autorización de uso en Perú desde el año 2008.
- Sunitinib está contraindicado en personas con hipersensibilidad al sunitinib maleato o alguno de sus excipientes. Algunos de los efectos adversos asociados a sunitinib son: problemas de piel y mucosas, náusea, vómitos, hemorragia, hipertensión e hipotiroidismo(18).
- Sunitinib se administra vía oral. La dosis recomendada es de 50mg una vez por día durante cuatro semanas consecutivas, con un periodo de descanso de 2 semanas (cada ciclo dura en total 6 semanas). La dosis puede ser ajustada de acuerdo a la tolerabilidad del paciente, desde 12.5mg por día (19).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto al efecto de sunitinib sobre la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida, perfil de eventos adversos y tasa de respuesta objetiva de pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo, en comparación con interferón alfa 2a, en las bases de datos MEDLINE. Se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos aun en elaboración o que no hayan sido publicados. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Guideline for Clearinghouse y The National Comprehensive Cancer Network (NCCN).



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

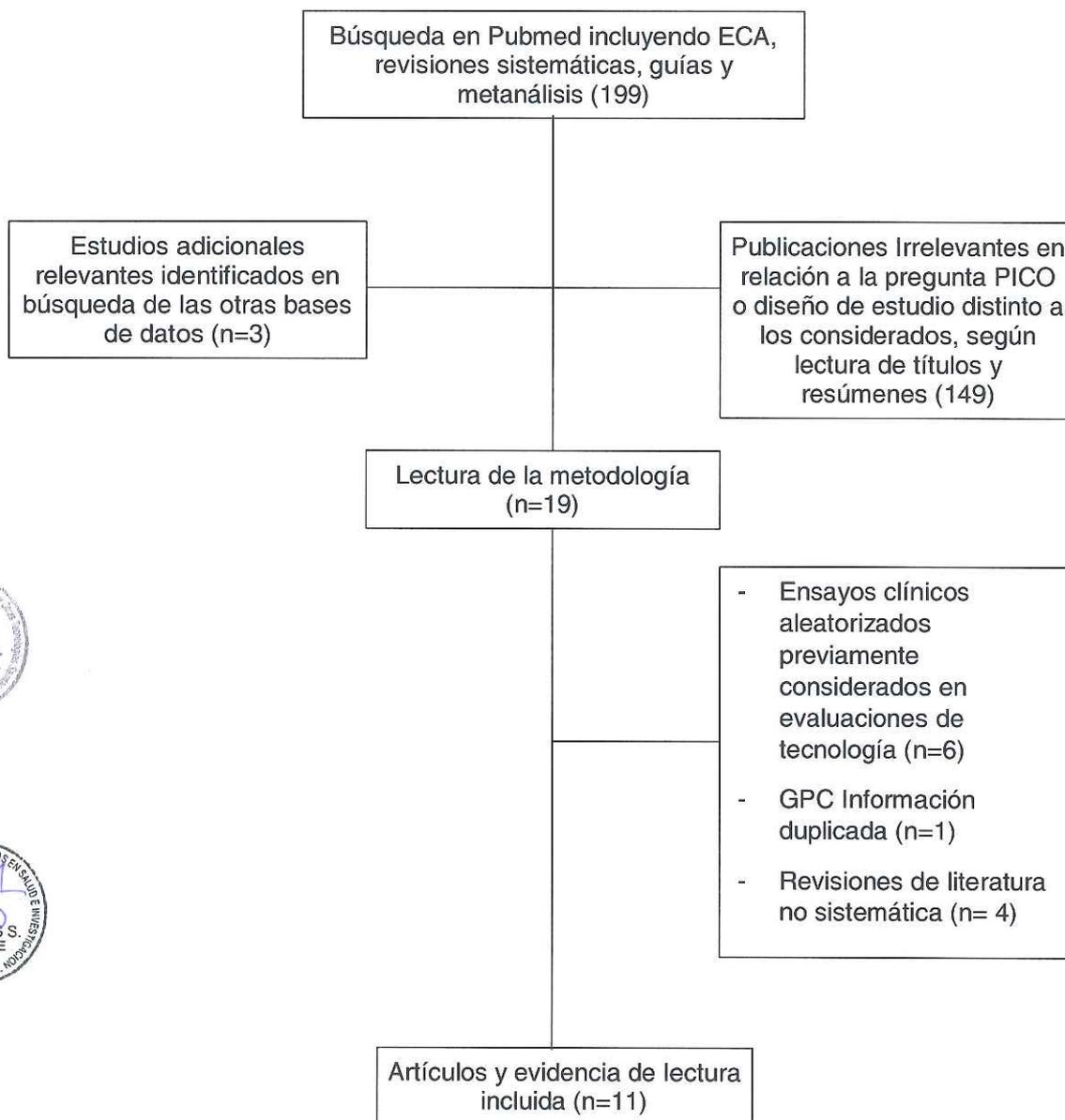
Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: “carcinoma, renal cell”, “clear-cell metastatic renal cell carcinoma”, “sunitinib”, “therapeutics”, “adverse events”, “health-related quality of life”.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos que permitieran responder a la pregunta PICO. Ensayos clínicos publicados después del cierre de búsqueda en las revisiones sistemáticas de NICE y NCCN (2014 y finales del 2015 respectivamente).

Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada:



IV. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de sunitinib como tratamiento de primera línea para pacientes con diagnóstico de CCR de células claras metastásico sin tratamiento previo. Se presenta la evidencia identificada y correspondiente a guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y meta-análisis de los últimos 5 años; y ensayos clínicos aleatorizados de 2 años de antigüedad de acuerdo a los criterios de elegibilidad expuestos, excepto para el desenlace de calidad de vida en el que se amplió la búsqueda hasta el 2007 por no haber estudios recientes.

Guías Clínicas: Se incluyeron las recomendaciones generales de las guías de la European Society of Medical Oncology (ESMO), de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y de la Japanese Urological Association (JUA).

Evaluación de tecnología: se incluyó la revisión de sunitinib realizada por NICE.

Revisiones Sistemáticas: La única revisión sistemática encontrada fue la biblioteca Cochrane

Meta-análisis: se incluyó un meta-análisis.

Ensayos Clínicos: se incluyó dos ensayos clínicos que evaluaron la calidad de vida en los pacientes con CCR metastásico, incluyendo el tipo histológico de células claras

Estudios observacionales: se incluyó un estudio observacional que evaluó la calidad de vida relacionada a salud.

Ensayos clínicos en curso registrados en clinicaltrials.gov: Se encontró 2 ECAs relevantes para la pregunta PICO en periodo de enrolamiento.

A. GUÍAS CLÍNICAS:

La guía de práctica clínica elaborada por ESMO (2014)(7), en relación a la terapia sistémica del carcinoma renal de células claras metastásico, divide sus recomendaciones para el tratamiento de primera línea en función del pronóstico del paciente de acuerdo al score MSKCC(20). Para aquellos pacientes con pronóstico bueno o intermedio recomienda el uso de cualquiera de estos tres inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa: incluyendo sunitinib, con el mismo nivel de evidencia y grado de recomendación IA (IA corresponde al grado de recomendación más alto, basado en evidencia científica fuerte). Sin embargo, es importante destacar que para pacientes de mal pronóstico de acuerdo a MSKCC, sunitinib puede ser una alternativa a usar pero con poco nivel de evidencia (nivel de recomendación II B). Para pacientes de mal pronóstico existen otras alternativas con nivel de recomendación limitado que no



cuentan aún con aprobación por parte de la Dirección General de Medicamentos (DIGEMID) y no están disponibles en el mercado peruano.

La guía de práctica clínica elaborada por el NCCN (v1.2016)(8), en relación a la terapia sistémica del carcinoma renal de células claras metastásico también recomienda sunitinib, entre otros inhibidores de los receptores de tirosina quinasa, como terapia de primera línea con categoría 1 de recomendación (basada en alto nivel de evidencia y clasificada como apropiada por consenso del panel revisor del NCCN).

La guía de práctica clínica elaborada por la asociación urológica japonesa (JUA) (2012) (21), en relación a la terapia sistémica del carcinoma renal de células claras metastásico recomienda sunitinib como terapia de primera línea (nivel de recomendación B; es decir que la tecnología es recomendada para el uso clínico a pesar de que la evidencia es limitada) tanto para pacientes de buen o mal pronóstico de acuerdo al score MSKCC.

B. REVISIONES SISTEMÁTICAS:



Coppin et al (2011); The Cochrane Library (23): Revisión sistemática realizada para la biblioteca Cochrane con el objetivo de estimar el efecto de los fármacos con blancos moleculares, entre ellos sunitinib, en pacientes con carcinoma renal avanzado (CCR). La revisión incluyó solo ensayos clínicos aleatorizados publicados en inglés hasta junio del 2011 (este documento es una actualización de un documento previo cuya búsqueda incluyó estudios hasta el 2008) que incluyeran un inhibidor de la tirosina quinasa en al menos un brazo. La búsqueda se realizó en MEDLINE, EMBASE y la biblioteca Cochrane, suplementados por resúmenes publicados en las conferencias más importantes de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, Organización Europea del Cáncer, la Sociedad Europea de Oncología Médica y de la AUA. El desenlace clínico primario fue sobrevida libre de enfermedad (PFS). Los desenlaces clínicos claves de efectividad secundarios incluyeron sobrevida global (OS) y tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada con los criterios RECIST. Veintiocho (28) ensayos clínicos aleatorizados fueron identificados pero 2 fueron excluidos por tener una muestra muy pequeña. De los 26 estudios restantes, 15 evaluaron directamente un inhibidor del VEGF, entre ellos sunitinib. Dentro de las características comunes más importantes entre los estudios estuvo la estratificación por estatus de actividad, nefrectomía previa, y categoría pronóstica. La mayoría de estudios tuvo como unidad de análisis individuos con CCR de células claras por lo que los resultados de la revisión aplica directamente a estos pacientes.



Los resultados indican que:

- Sunitinib fue introducido en los ensayos de fase I/II usando el esquema recomendado hasta hoy (4/2 de 6 semanas)

- Dada la alta tasa de respuesta de sunitinib como tratamiento de segunda línea (24) se pasó directamente a estudios de fase III en pacientes sin tratamiento previo, pero con medición basal de progresión de la enfermedad para futuras comparaciones. Estos resultados exitosos de los estudios de fase II quedaron demostrados en los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo de fase III (ORR de 46.9% en sunitinib vs 12.3% con INF- α , evaluados de forma independiente).
- El desenlace clínico primario (PFS) evaluado independientemente fue sustancialmente más prolongado en aquellos tratados con sunitinib que en aquellos tratados con INF- α (mediana 11 vs 5 meses, HR 0.54, $P < 0.001$) y fue consistente en diferentes grupos de pacientes; sin embargo, cabe mencionar que de ellos solo 7% eran de mal pronóstico. La OS fue marginalmente significativa al comparar ambos tratamientos (mediana 26.4 vs 21.8 meses, HR 0.82, P estratificado = 0.049).
- El desenlace clínico primario (PFS) tendió a elevarse al comparar 2 esquemas distintos de administración de sunitinib, el de 50mg por 4 semanas más 2 de descanso (esquema evaluado en este documento) y el de 35mg diarios continuos (median PFS 8.5 vs 7.0 meses, HR 0.77, $P = 0.07$).



De acuerdo a lo mencionado arriba, quedan algunos cuestionamientos por parte del grupo evaluador en dos aspectos: el primero es la interpretación de los resultados de algunos estudios por parte de los autores, específicamente aquellos relacionados a la OS. El valor p presentado como “marginalmente significativo” resulta ser no significativo si revisamos los valores originales descritos por Liu et al líneas abajo ($p=0.051$). Asimismo, el hecho que los autores hayan decidido no presentar los intervalos de confianza para el HR hallado no permite interpretar con solvencia la diferencia en la OS entre sunitinib e INF- α . Por otro lado, la estratificación del valor p resulta confusa y no se explica en el informe a qué nivel se hizo la misma ni qué variables se tomaron en cuenta para realizarla. Esto puede introducir un sesgo importante a los resultados pues la aleatorización del ensayo clínico al que se hace referencia puede haberse visto comprometida.



En segundo lugar, llama la atención por qué la OS fue usada como desenlace clínico secundario y no primario. Los autores mencionan que existe cierto consenso en usar PFS como reemplazo del OS y la calidad de vida asociada a salud en ausencia de una mejor alternativa; sin embargo, esta opción aún no se ha sido consensuada ni probada por lo que no podemos asumir que al existir diferencia en la PFS también la habrá en la OS.

C. META-ANÁLISIS:

Liu et al (2011)(25); Revisión sistemática realizada con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de tres inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa, incluyendo sunitinib, en el tratamiento de CCR metastásico.

La revisión incluyó solo ensayos clínicos aleatorizados publicados en inglés hasta el 2011. La población objetivo fueron adultos mayores de 18 años diagnosticados con CCR de células claras avanzado, sin tratamiento previo. Los regímenes incluyeron sorafenib, sunitinib y bevacizumab, usando INF- α o placebo como comparadores. Las comparaciones fueron realizadas de forma independiente. Los desenlaces clínicos evaluados fueron PFS, ORR con respuesta parcial o completa, tasa de beneficio clínico (ORR mas tasa de enfermedad estable) y eventos adversos (AE).

La extracción de información de datos y respuesta clínica fue extraída de manera independiente por dos evaluadores. Las discrepancias se resolvían por consenso entre los investigadores. Asimismo, la calidad de los estudios fue evaluada por duplicado por dos revisores de acuerdo al método Jadad, el cual se basa en la cuantificación de la aleatorización, ciego y descripción de abandonos y exclusiones de participantes. El nivel de evidencia de cada estudio se evaluó usando el método GRADE. En cuanto a los métodos estadísticos usados, la variabilidad clínica se determinó evaluando las diferencias de intervención entre los estudios. El meta-análisis se usó para hacer una síntesis cuantitativa de los datos de los estudios comparables. Se usó dos enfoques para ello: el modelo de efecto fijo (fixed-effect model) y el modelo de efecto de aleatorización (random-effect model), bajo el supuesto de homogeneidad y heterogeneidad entre estudios, respectivamente. La heterogeneidad fue evaluada con la prueba Q. Los análisis se realizaron con 95% de nivel de confianza.



Con respecto al análisis de sunitinib se encontró que la mediana de la PFS fue significativamente mayor en comparación con el INF- α (11 vs 5 meses, respectivamente), correspondiendo a un HR de 0.42 (IC95% 0.32 a 0.54, $p < 0.001$). Por otro lado, la mediana del OS en pacientes tratados con sunitinib vs INF- α fue de 26.4 meses vs 21.8 meses ($p = 0.051$) respectivamente. El OOR para sunitinib fue de 47% vs 12% para INF- α ($p < 0.0001$).



Nuevamente, es importante destacar la diferencia de valores p presentados entre este estudio y la revisión Cochrane líneas arriba con respecto a la mediana de la OS. Según esto, no habría evidencia suficiente para decir que sunitinib mejora la OS de los pacientes en comparación con INF- α .

D. ENSAYOS CLÍNICOS QUE EVALUARON LA CALIDAD DE VIDA:

Motzer et al (2007) (26) en el ensayo clínico multicéntrico de fase III titulado “Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma” midió como desenlace clínico

secundario la calidad de vida relacionada a salud de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico en tratamiento con sunitinib o INF- α . La aleatorización de los pacientes se basó en 3 parámetros: los niveles de DHL (>1.5 vs ≤ 1.5 veces el límite superior del rango normal), ECOG (0 vs 1) y nefrectomía previa. El esquema de administración de sunitinib fue de 50mg vía oral una vez al día, en ciclos de 6 semanas (4 de administración y 2 de descanso). El medicamento fue proporcionado por Pfizer (patrocinador del ensayo clínico). Por otro lado, el esquema de administración de INF- α fue vía subcutánea 3 veces por semana en esquema escalonado (3MU la primera semana, 6MU la segunda y 9MU a partir de la tercera semana en adelante). El tratamiento en ambos grupos continuó hasta que ocurriera progresión de la enfermedad, eventos adversos inaceptables o retiro voluntario del estudio. La evaluación de calidad de vida asociada a salud se realizó usando los cuestionarios Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) y el FACT-Kidney Symptom Index (FKSI), aplicados antes de la aleatorización, en los días 1 y 28 de cada ciclo de tratamiento y al final del tratamiento.

De acuerdo al estudio, la calidad de vida relacionada a salud fue significativamente mejor en el grupo que recibió sunitinib en comparación con el que recibió INF- α ($p<0.001$) en la evaluación de datos post-basales. Así, para el cuestionario FACT-G, los resultados de sunitinib e INF- α fueron respectivamente: score total 82.34 vs 76.76 ($p<0.001$), dimensión de bienestar físico 21.28 vs 18.87 ($p<0.001$), bienestar social y familiar 23.54 vs 22.34 ($p<0.001$), bienestar emocional 18.32 vs 17.54 ($p<0.001$) y bienestar funcional 18.98 vs 17 ($p<0.001$). Para el cuestionario FKSI el score total fue 45.34 vs 42.07 ($p<0.001$) y lo obtenido para la sub-escala de síntomas relacionados a enfermedad fue 29.36 vs 27.37 ($p<0.001$) para sunitinib e INF- α respectivamente. De estos datos, el equipo evaluador concluye que sunitinib mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes con CCR de células claras metastásico sin tratamiento previo, en comparación con INF- α . Sin embargo, se debe tener en cuenta que el beneficio asociado a sunitinib comparado a INF- α es pequeño a juzgar por las diferencias en los puntajes de las escalas medidas de calidad de vida, a pesar de mostrar un valor p robusto.

Cella et al (2010)(27) en el ensayo clínico multicéntrico de fase III titulado “Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs INF- α in a phase III trial; final results and geographical analysis” presenta los resultados actualizados del estudio de Motzer et al (2007) descrito arriba (26) con los datos completos al final del ensayo. Los métodos son los mismos descritos por Motzer con la diferencia de que para medir calidad de vida relacionada a salud, se añaden los resultados del cuestionario autoadministrado del grupo EuroQoL (EQ-5D). Los autores establecen 9 desenlaces en calidad de vida: 1. puntaje total del FKSI-15; 2. la sub-escala del FSKI-15 relacionada a síntomas de enfermedad (FSKI-DRS); 3. El puntaje total del FACT-G; 4-7. Los puntajes obtenidos en las 4 dimensiones del FACT-G que son bienestar físico, bienestar social familiar, bienestar emocional y bienestar funcional; 8.



Los resultados de EQ-5D y; 9. Los resultados de la escala visual análoga EQ-VAS. El desenlace primario considerado en este estudio fue el del FSKI-DRS.

De 780 pacientes aleatorizados para el estudio, 692 (92%) completaron al menos una evaluación post-basal de los cuestionarios. La tasa de respuesta fue ligeramente menor en el grupo asignado a INF- α pero los autores no mencionan si esta diferencia fue estadísticamente significativa. Los resultados para FSKI-DRS (desenlace primario) favorecen significativamente a sunitinib en comparación con INF- α ($p < 0.001$). A continuación se muestra los resultados de los puntajes totales para todos los cuestionarios:

Cuestionario	Sunitinib	INF- α	Valor p
FSKI-15	45.47	41.41	<0.001
FSKI-DRS	29.90	27.53	<0.001
FACT-G total	80.49	73.88	<0.001
FACT-físico	21.61	19.72	<0.001
FACT-social/familiar	22.46	21.51	0.012
FACT-emocional	18.17	17.18	0.002
FACT-funcional	18.18	15.45	<0.001
EQ-5D	0.75	0.69	0.007
EQ-VAS	73.95	66.25	<0.001

Si bien el estudio no fue ciego (cada grupo de pacientes conocía el fármaco que estaba recibiendo), el grupo evaluador considera válidas las técnicas usadas por los autores para concluir que esto no tuvo mayor impacto en los resultados. Es importante resaltar que los resultados obtenidos con el cuestionario FSKI-DRS son clave pues muestran que la calidad de vida de los pacientes mejoró con sunitinib al haber menos síntomas severos propios de la enfermedad (falta de energía, fatiga, tos, falta de aire, pérdida de peso y fiebre) en comparación con INF- α . De estos datos, el equipo evaluador concluye que sunitinib mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes con CCR de células claras metastásico sin tratamiento previo, en comparación con INF- α .

Carmichael et al (2013)(28) en el ensayo titulado "Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma: assessment of long term survivors" caracterizó la calidad de vida relacionada a salud de pacientes sobrevivientes de largo plazo al CCR (definiendo largo plazo como al menos 3 años después del diagnóstico de metástasis) que hayan recibido tratamiento con varios VEGF incluyendo sunitinib. La calidad de vida asociada a salud se evaluó con tres instrumentos: 1) El cuestionario de calidad de vida de la European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC-QLQ C30); 2) the Functional assessment of Cancer Therapy-Kidney symptoms Index (FSKI-15) y; 3) preguntas relacionadas a co-morbilidad no incluidas en los instrumentos anteriores como presencia de hipertensión arterial asociada a la enfermedad, colesterol alto antes y después del diagnóstico, y malestar en manos y pies antes y después del diagnóstico de CCR. Treinta y ocho (38) pacientes cumplieron con los criterios de



inclusión, pero 10 fueron excluidos (8 no pudieron ser contactados y 2 se negaron a participar). De los 28 restantes el 75% tuvieron el tipo histológico de células claras y 46.4% había recibido sunitinib como tratamiento de primera línea. De todos los resultados presentados, el único relacionado a sunitinib es el obtenido del FSKI-15, en que mostró una media de 45.1 (DS 8.8). Al no tener datos basales, los autores usan los datos del estudio de Cella et al (2010)(29) descrito anteriormente como comparador, donde se obtuvo resultados similares al del presente estudio (46.5, DS 8.5) con $p=0.41$. Este estudio tiene una metodología pobre, un tamaño de muestra pequeño y no permite concluir que sunitinib mejora la calidad de vida asociada a salud por no tener mediciones basales propias que sirvan de comparador.

E. ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO O NO PUBLICADOS¹

Guo et al (2015) en el ensayo titulado “A randomized phase II Trial of sunitinib four-weeks on/two weeks off versus two-weeks on/one-week off as first line therapy in metastatic renal cell carcinoma, identificado con la serie NCT02398552 tiene por objetivo evaluar la eficacia de un régimen 2/1 de sunitinib en comparación con el actual 4/2 en función de PFS, ORR y OS, mientras reducen la toxicidad causada por el fármaco. No se han reportado resultados preliminares pues el estudio se encuentra aún en etapa de enrolamiento.

Laboratorios Pfizer (2015) en el ensayo titulado “Sunitinib scheduling in metastatic renal cell carcinoma (mCCR)” identificado con la serie NCT02060370 tiene por objetivo también evaluar la eficacia de un régimen 2/1 de sunitinib en comparación con el actual 4/2 con la finalidad de reducir la toxicidad del fármaco. No se han reportado resultados preliminares pues el estudio se encuentra aún en etapa de enrolamiento.

F. OTRAS EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS

Evaluación de Tecnología de NICE (2009, revisada el 2014)(19):

NICE realizó una evaluación sobre la evidencia acerca de efectividad clínica y el costo efectividad de sunitinib como terapia de primera línea para CCR avanzado y/o metastásico. Se presentan a continuación los hallazgos de la evaluación de la efectividad clínica. Se investigó cuatro potenciales esquemas de tratamiento, como sigue:

- Comparación de sunitinib con INF- α en personas elegibles para inmunoterapia.
- Comparación de sunitinib con INF- α en personas elegibles para inmunoterapia, pero con mal pronóstico.

¹ www.clinicaltrials.gov



- Comparación de sunitinib con el mejor tratamiento de soporte, en personas no elegibles para inmunoterapia.
- Comparación de sunitinib con el mejor tratamiento de soporte, en personas no elegibles para inmunoterapia, y de mal pronóstico.

Esta evaluación se basó en la evidencia relacionada a sunitinib usada para la evaluación “bevacizumab, sorafenib, sunitinib and temsirolimus for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma” también realizada por NICE(22). El grupo evaluador solo encontró un ensayo clínico que respaldara la evaluación de las dos primeras comparaciones. No se encontró evidencia para las dos últimas. Adicionalmente, los desarrolladores de sunitinib proporcionaron un modelo simple de transición de estado que comparaba sunitinib con INF- α como tratamiento para pacientes elegibles para inmunoterapia. Los desenlaces clínicos del modelo fueron PFS, enfermedad progresiva (PD) y muerte.

En base a esta revisión, NICE resalta los siguientes comentarios:

- Sunitinib es recomendado como tratamiento de primera línea para pacientes con carcinoma renal avanzado y/o metastásico elegibles para inmunoterapia, con ECOG 0 o 1.
- Con respecto al ECOG, NICE recomienda a los clínicos una evaluación concienzuda del status del paciente para evitar inequidades en el acceso al tratamiento. Debería considerarse para tratamiento a pacientes con discapacidad no relacionada al pronóstico del carcinoma.
- NICE recomienda que aquellos pacientes que vienen siendo tratados con sunitinib pero que no cumplan con los criterios arriba mencionados, deben tener la opción de continuar su tratamiento hasta que los clínicos decidan que deben discontinuarlo.

El grupo evaluador concluye que sunitinib ofrece beneficios en la sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad y respuesta tumoral, en comparación con INF- α , en aquellos pacientes elegibles para inmunoterapia, y está recomendado como terapia de primera línea en pacientes con CCR metastásico.

Por otro lado, concluyen que el perfil de efectos adversos de sunitinib y INF- α es parecido, e incluye hipertensión, fatiga, diarrea y síndrome de manos y pies; sin embargo, el grupo evaluador puntualizó que existe preocupación acerca de la frecuencia de eventos cardiovasculares asociados a sunitinib reportados en la literatura.

La calidad de vida asociada a salud evaluada tanto con la herramienta “Evaluación funcional del tratamiento de cáncer-general” (FACT-G) y la herramienta “Evaluación funcional del tratamiento de cáncer - índice de síntomas renales” (FKSI), fue significativamente superior con sunitinib que con INF- α .



V. DISCUSION

La presente evaluación de tecnología recoge la evidencia existente tanto en guías de práctica clínica (apoyadas en revisiones sistemáticas basadas en ensayos clínicos y meta-análisis), revisiones sistemáticas y evaluaciones de tecnologías respecto al efecto sobre la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, tasa de respuesta objetiva y calidad de vida de sunitinib en comparación con INF- α en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo (es decir, el uso de sunitinib como primera línea de tratamiento).

Así, se ha encontrado que las guías de práctica clínica consultadas en general concuerdan en que sunitinib está recomendado como tratamiento de primera línea en carcinoma renal de células claras metastásico. Esta recomendación está basada en evidencia consistente que demuestra que sunitinib mejora significativamente los desenlaces clínicos como sobrevida libre de progresión casi en un 50% (HR 0.54, $p < 0.001$) y la tasa de respuesta al tratamiento hasta en 38% (46.9% vs 12.3%). Esta recomendación está sustentada en ensayos clínicos individuales y en meta-análisis de comparación directa entre sunitinib e INF- α . Por otro lado, no habría evidencia suficiente para decir que sunitinib mejora la OS de los pacientes en comparación con INF- α , aunque algunos estudios han reportado diferencias estadísticas marginales a favor del sunitinib, como es el caso de la revisión sistemática Cochrane realizada por Coppin et al (2011).

En cuanto al perfil de eventos adversos, se ha encontrado que no existen diferencias significativas entre sunitinib y el INF- α . Entre los eventos adversos descritos como más importantes se encuentran fatiga, hipertensión arterial, diarrea y síndrome de manos y pies. Sin embargo, literatura reciente ha llamado la atención en cuanto a la frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes que reciben sunitinib, y que debe ser tomado en cuenta por los proveedores de salud. En relación a esto, los ensayos clínicos en curso se encuentran enfocados en probar nuevos esquemas de tratamiento con sunitinib (4/2 en comparación con 2/1) para mejorar el perfil de eventos adversos.

Respecto al efecto que tiene sunitinib en la calidad de vida relacionada a salud en comparación con el INF- α es claro que sunitinib mejora la calidad de vida de acuerdo a dos ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, se debe tener en cuenta que las diferencias estipuladas en las escalas utilizadas para medir calidad de vida son pequeñas entre el grupo que recibió sunitinib comparado con el grupo que recibió INF- α a pesar que las mismas alcanzaron una sólida significancia estadística. Además, se debe tener en cuenta que esta potencial mejor calidad de vida atribuible a sunitinib es consistente con los hallazgos respecto a la sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva. Tomando toda esta evidencia disponible, es claro que sunitinib representa una alternativa de tratamiento superior al INF- α , aunque no signifique un beneficio neto tangible respecto a prolongar la vida de las personas con cáncer de células renales de células claras.



Además, hay que tener en cuenta que, si bien la evidencia es fuerte en cuanto a recomendar sunitinib como tratamiento de primera línea para CCR de células claras metastásico sin tratamiento previo, esta se halla circunscrita a pacientes de buen pronóstico o pronóstico intermedio. Así, sunitinib no está recomendado como primera línea para aquellos pacientes de mal pronóstico.

El uso de sunitinib en cáncer renal ha sido también evaluado por la autoridad nacional de medicamentos en el Perú (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID) con el propósito de considerar su inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales - PNUME (http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/EURacMed/SelRacMed/INFORME-28_SUNITINIB.pdf). En esta evaluación realizada por el equipo técnico de DIGEMID se hace referencia a los ensayos clínicos primarios en los que se compara a sunitinib e INF- α , que luego son incluidos en las revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica que han sido consideradas en la presente evaluación de tecnología. Así, la evaluación técnica realizada por DIGEMID describe las diferencias que favorecen al grupo que recibió sunitinib comparado al grupo de recibió INF- α respecto a desenlaces clínicos como sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, y aún su ventaja, aunque controversial, en lo referente a sobrevida global. Sin embargo, en su conclusión no considera apropiada la inclusión de dicho fármaco en la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, argumentando que no hay evidencia suficiente. Debido a que no hace una discusión de los resultados de su evaluación, no queda claro los aspectos en que se fundamenta dicha recomendación de no inclusión del sunitinib para el tratamiento de cáncer de células renales.



VI. CONCLUSIONES

- De acuerdo a la revisión de la información científica existente, se concluye que el fármaco sunitinib administrado en dosis de 50mg por día, en ciclos de 6 semanas (4 semanas de fármaco seguidas de 2 semanas de descanso) es una intervención recomendada sobre el INF- α 2a, para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma renal de células claras sin tratamiento previo, de pronóstico bueno o intermedio.
- Los estudios muestran un aumento consistente y significativo tanto de la sobrevida libre de enfermedad y la tasa de respuesta objetiva, así como el mismo perfil de eventos adversos.
- Sunitinib mejora significativamente la calidad de vida relacionada a salud en estos pacientes, en comparación con INF- α , el cual se encuentra en el Petitorio Farmacoterapéutico de Essalud.
- El uso de sunitinib para pacientes de mal pronóstico no está recomendado.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba uso de sunitinib en cáncer renal de células claras metastásico sin tratamiento previo, según lo establecido en el Anexo 1.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el medicamento, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESSALUD, según lo establecido en dicha directiva.

Cada informe debe contener principalmente y de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces Clínicos Primarios

- Sobrevida global medida desde el diagnóstico.
- Sobrevida medida desde el inicio del tratamiento con sunitinib.
- Sobrevida libre de progresión medida desde el inicio del tratamiento con sunitinib (con evidencia clínica o imagenológica)
- Eventos adversos con severidad según el CTCAE: diarrea, mucositis, rash, fatiga, eventos hematológicos, hipotiroidismo e hipertensión arterial. Otros eventos adversos clínicamente significativos pueden ser reportados según criterio del médico tratante.
- Estado general según el ECOG



VIII. ABREVIATURAS

CCR	Carcinoma de células renales
VEFG	Factor de crecimiento vascular endotelial
PDFG	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
NICE	The National Institute for Health and Care excellence
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
GCP	Guías de práctica clínica
ESMO	European Society of Medical Oncology
JUA	Japanese Urological Association
Score MSKCC	Score del Memorial Sloan Kettering Cancer Center
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos
OS	Sobrevida global
PFS	Sobrevida libre de enfermedad
ORR	Tasa de respuesta objetiva
AE	Eventos adversos



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 May 10;24(14):2137–50.
2. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 2009 Mar 28;373(9669):1119–32.
3. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú [Internet]. Available from: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
4. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2763–71.
5. Minardi D, Lucarini G, Santoni M, Mazzucchelli R, Burattini L, Pistelli M, et al. VEGF expression and response to sunitinib in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2013 Nov;33(11):5017–22.
6. Jonasch E, Futreal PA, Davis IJ, Bailey ST, Kim WY, Brugarolas J, et al. State of the science: an update on renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res MCR*. 2012 Jul;10(7):859–80.
7. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii49–56.
8. NCCN guidelines. Kidney cancer. 2015 [Internet]. :50. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf
9. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jun 1;24(16):2505–12.
10. Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, Szczylik C, Négrier S, Ravaud A, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941. *J Urol*. 2007 Nov;178(5):1901–5.
11. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol*. 2010 May;7(5):277–85.
12. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. *Eur Urol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Nov 20];58(3):398–406. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283810005919>
13. Rouvière O, Bouvier R, Négrier S, Badet L, Lyonnet D. Nonmetastatic renal-cell carcinoma: is it really possible to define rational guidelines for post-treatment follow-up? *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Apr;3(4):200–13.



14. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 1996 Sep 19 [cited 2015 Nov 20];335(12):865–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199609193351207>
15. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2000 Aug;18(16):2972–80.
16. Wiesener MS, Münchenhagen PM, Berger I, Morgan NV, Roigas J, Schwiertz A, et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. Cancer Res. 2001 Jul 1;61(13):5215–22.
17. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 Feb 10;23(5):1028–43.
18. FDA. Highlights of prescribing information: SUSTENT (Pfizer) [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021938s13s17s18lbl.pdf
19. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2015 Nov 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta169>
20. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
21. Fujioka T, Obara W, Committee for Establishment of the Clinical Practice Guideline for the Management of Renal Cell Carcinoma and the Japanese Urological Association. Evidence-based clinical practice guideline for renal cell carcinoma: the Japanese Urological Association 2011 update. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. 2012 Jun;19(6):496–503.
22. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2015 Dec 3]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta178>
23. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD001425.
24. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584–90.
25. Liu F, Chen X, Peng E, Guan W, Li Y, Hu Z, et al. VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials.



J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci Hua Zhong Ke Ji Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban. 2011 Dec;31(6):799–806.

26. Robert J. Motzer, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Piotr Tomczak, M.D., M. Dror Michaelson, M.D., Ph.D., Ronald M. Bukowski, M.D., Olivier Rixe, M.D., Ph.D., Stéphane Oudard, M.D., Ph.D., Sylvie Negrier, M.D., Ph.D., Cezary Szczylik, M.D., Ph.D., Sindy T. Kim, B.S., Isan Chen, M.D., Paul W. Bycott, Dr.P.H., Charles M. Baum, M.D., Ph.D., and Robert A. Figlin, M.D. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jan 11;356:115–24. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa065044>
27. Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon- α in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 Feb 16 [cited 2015 Dec 17];102(4):658–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837567/>
28. Carmichael C, Yuh BE, Sun V, Lau C, Hsu J, Saikia J, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma: assessment of long-term survivors. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Jun;11(2):149–54.
29. Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon- α in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 Feb 16 [cited 2015 Dec 15];102(4):658–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837567/>



X. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir sunitinib vía oral debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	Carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento sistémico previo
Grupo Etario	Pacientes de 18 años o mas
Estado general del paciente	ECOG 0-2 (verificado por el Comité Farmacoterapéutico Local)
Datos clínicos	Sin alteraciones orgánicas o metabólicas clínicamente significativas respecto a los exámenes auxiliares de función hepática, función renal, hematológica. Adicionalmente, el Comité Farmacoterapéutico a cargo de la evaluación de cada expediente puede solicitar los exámenes auxiliares que considere pertinentes para cada caso específico de pacientes con condiciones particulares.
Otros exámenes auxiliares	1. Función tiroidea 2. Monitoreo de la presión arterial
Resultados a reportar	1. Sobrevida global medida desde el diagnostico. 2. Sobrevida medida desde el inicio del tratamiento con sunitinib. 3. Sobrevida libre de progresión medida desde el inicio del tratamiento con sunitinib (con evidencia clínica o imagenológica) 4. Eventos adversos con severidad según el CTCAE: diarrea, mucositis, rash, fatiga, eventos hematológicos, hipotiroidismo e hipertensión arterial. Otros eventos adversos clínicamente significativos pueden ser reportados según criterio del médico tratante. 5. Estado general según el ECOG

