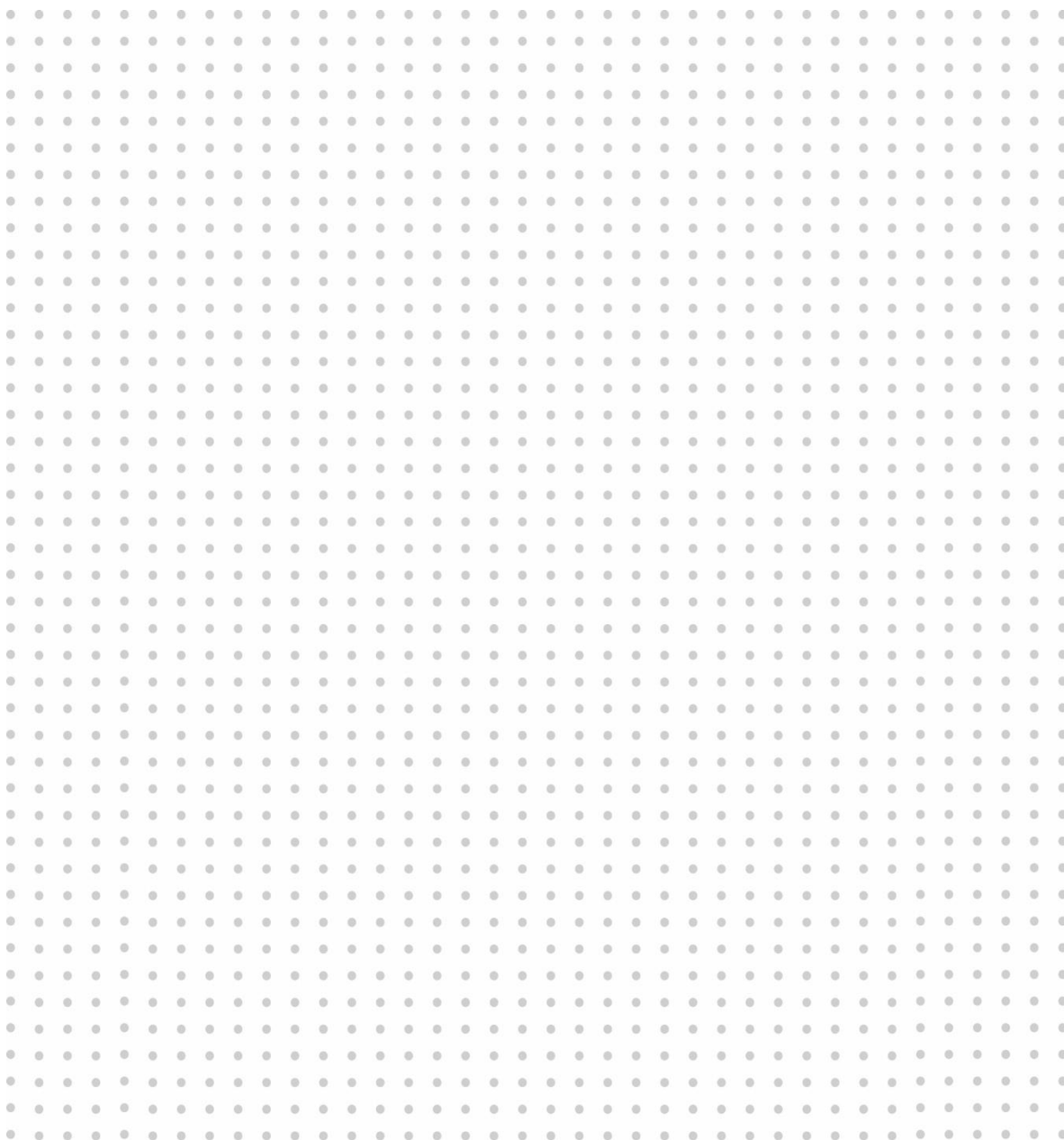




INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Cáncer Renal Metastásico

Tecnología Sanitaria Evaluada: Pazopanib, Sunitinib y Axitinib

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer Renal Metastásico Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
4. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico.....	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos	8
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	10
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	11
Sunitinib	11
Pazopanib.....	11
Axitinib	12
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	13
Pertinencia de la indicación	13
Seguridad	13
Umbral	14
Disponibilidad del Fondo	14
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	15
Resultados de la búsqueda de evidencia	15
Resumen de resultados.....	16
Consideraciones adicionales	19
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	20
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	20
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	26
Acuerdos de riesgo compartido	26
Precio Máximo Industrial	27
Impacto Presupuestario	29
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	30
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	31
Repercusiones Éticas.....	31

Repercusiones Jurídicas	31
Repercusiones Sociales	31
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	35
14. CONCLUSIÓN	36
REFERENCIAS	37
ANEXO DE SEGURIDAD	39
Anexo 1. Seguridad de Pazopanib	39
Anexo 2. Seguridad de Axitinib	53
Anexo 3. Seguridad de Sunitinib	61



CÁNCER RENAL METASTÁSICO

1. SOLICITUD

Sunitinib (SUTENT), Pazopanib (VOTRIENT, VORIFAS, KIPANIB, INOXTAR) y Axitinib (INYTA) para el tratamiento de Cáncer Renal Metastásico.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Cáncer Renal Metastásico.

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Sunitinib (SUTENT®); Pazopanib (VOTRIENT®, VORIFAS®, KIPANIB®, INOXTAR®); Axitinib (INYTA®).

4. RESUMEN EJECUTIVO

El Cáncer Renal (CR) representa el 2-3% de los cánceres del adulto a nivel mundial, presentando la mayor incidencia en los países occidentales. En 2014, se estimó que habría 63.920 casos nuevos de cáncer de riñón en EEUU, con 13.860 muertes estimadas por esta enfermedad y una tasa de sobrevida global a 5 años de aproximadamente el 70%. En Chile, según el Primer Informe de Registros Poblacionales la tasa de incidencia al 2012 fue de 6,9 x 100.000 hab., y la tasa general de mortalidad el año 2011 de 3,8 x 100.000 hab. Según el Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) del MINSAL, el año 2011 se produjeron 657 fallecidos por esta causa, 401 hombres y 256 mujeres, con una relación Hombre: Mujer de 1,57:1. La tasa de mortalidad general va en ascenso: 2,7 x 100.000 el año 1997 v/s 3,8 en el año 2011. En cuanto a su histología, más de 90% de los cánceres de riñón surgen en el parénquima renal (siendo la mayoría carcinomas de células renales), y el resto en la pelvis renal. Antes de 2005, el tratamiento se limitaba a citoquinas terapia con IL-2 o IFN-a, cuya eficacia era limitada y de alta toxicidad.

Este informe evalúa sunitinib, pazopanib y axitinib para pacientes con CR avanzado o metastásico de células claras en pacientes aptos para recibir inmunoterapia.

Eficacia de los tratamientos

Se encontraron seis revisiones sistemáticas relevantes que compararon el uso de pazopanib contra placebo, y que muestran el resultado de 2 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs). Además, se encontraron 2 revisiones sistemáticas con meta-análisis de redes que incluyeron 20 ECAs que comparaban directa o indirectamente axitinib y sunitinib contra placebo.

Pazopanib, en comparación a placebo, probablemente no tiene un efecto importante en la mortalidad de pacientes con cáncer renal metastásico, pero reduce la progresión de la enfermedad.

Sunitinib, en comparación a placebo podría hacer poca o ninguna diferencia respecto de la mortalidad de pacientes con cáncer renal metastásico, mientras que podría reducir la mortalidad de pacientes con cáncer renal metastásico.

Axitinib, en comparación a placebo podría reducir la mortalidad de pacientes con cáncer renal metastásico.

Análisis Económico

Las agencias de distintos países (Canadá, Inglaterra y Australia) recomiendan el uso de Sunitinib, Pazopanib y Axitinib para el tratamiento del cáncer renal metastásico. Algunas agencias (Canadá e Inglaterra) han realizado esta recomendación siempre y cuando se considere un costo razonable

para estos medicamentos. En consideración se tiene también en las distintas líneas que se consideran los tratamientos.

El impacto presupuestario calculado para el primer año es de MM\$ 2.049 (Sunitinib), MM\$2.674 (Pazopanib) y MM\$1.303 (Axitinib).

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe red de atención suficiente para dar respuesta a este problema de salud.

Se especifica que para su implementación se necesitan urólogos y oncólogos, además de la capacidad para realizar exámenes como biopsias, resonancias magnéticas y tomografías axiales computarizadas. Por último, la red de atención potencial es la misma utilizada para tratar este problema de salud como Garantía Explícita de Salud.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Cáncer Renal Metastásico	Sunitinib	Si	Favorable	No se excluye	
Cáncer Renal Metastásico	Pazopanib	Si	Favorable	No se excluye	
Cáncer Renal Metastásico	Axitinib	Si	Favorable	No se excluye	

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El Cáncer Renal (CR) fue el 14º cáncer más común en todo el mundo en el año 2012. El carcinoma de células renales es el tipo más común de lesión sólida que se produce en el riñón, que representan el 90% de todas las neoplasias renales, con el 85% de estos manifestándose como subtipo de células claras tumorales. La vigilancia epidemiológica de la base de datos del programa muestra que la tasa de sobrevida relativa a 5 años para los pacientes diagnosticados con carcinoma de células renales avanzado o metastásico fue del 12,1% (para el período de 2004 a 2010) de acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos (1).

El CR representa el 2-3% de los cánceres del adulto a nivel mundial, presentando la mayor incidencia en los países occidentales. En 2014, se estimó que habría 63.920 casos nuevos de cáncer de riñón en EEUU, con 13.860 muertes estimadas por esta enfermedad y una tasa de sobrevida global a 5 años de aproximadamente el 70%. En Chile, según el Primer Informe de Registros Poblacionales la tasa de incidencia al 2012 fue de 6,9 x 100.000 hab., y la tasa general de mortalidad el año 2011 de 3,8 x 100.000 hab. Según el Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) del MINSAL, el año 2011 se produjeron 657 fallecidos por esta causa, 401 hombres y 256 mujeres, con una relación Hombre: Mujer de 1,57:1. La tasa de mortalidad general va en ascenso: 2,7 x 100.000 el año 1997 v/s 3,8 año 2011 en Chile. En cuanto a su histología, más de 90% de los cánceres de riñón surgen en el parénquima renal (siendo la mayoría carcinomas de células renales), y el resto en la pelvis renal (2,3).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

En muchos países su diagnóstico es cada vez más en etapas tempranas. Se diagnostica de forma casual en más del 50% de los casos, siendo los CR asintomáticos más pequeños que los sintomáticos y presentan un estadio inferior. Según la American Cancer Society 2014, la mayoría de las personas con CR es de edad avanzada, en promedio de 64 años, siendo muy poco común en personas menores de 45 años. En su evolución clínica natural, los CR permanecen asintomáticos y no palpables hasta una etapa tardía. La tríada clásica de presentación clínica son dolor lumbar, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable (4). Los 3 tipos histológicos más frecuentes son CR de células claras, papilar, y de células cromóforas.

En pacientes sin terapia sistémica previa y que no son candidatos a Interleukina 2 (IL2), el tratamiento de primera línea incluye Pazopanib, Sunitinib y Bevacizumab además del interferón alfa.

En pacientes con inmunoterapia previa, que inicialmente se trataron con IL2 u otra inmunoterapia experimental cuya enfermedad ha progresado y requiere terapia sistémica adicional, se elige Axitinib, ya que es el inhibidor más selectivo de la tirosin quinasa del receptor del Factor de crecimiento endotelial vascular, siendo opciones Pazopanib o Sunitinib.

El subgrupo sería CR avanzado o metastásico de células claras en pacientes aptos para recibir inmunoterapia (4).

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

En general, en el carcinoma de células renales metastásico se utilizan tratamientos sistémicos, siendo recomendadas las nefrectomías citorreductoras previas sólo cuando sea factible. Históricamente, el tratamiento quimioterapéutico se limitó al tratamiento con citoquinas con interferón α (IFN α) e IL2. En los últimos años, un número de terapias dirigidas han sido aprobadas para el tratamiento del carcinoma renal de células claras.

Estos nuevos tratamientos incluyen inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs, es decir Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib y Axitinib), reguladores de la proteína Rapamicina en mamíferos (es decir, Temsirolimus y Everolimus) y un anticuerpo anti-angiogénico (Bevacizumab, usualmente en combinación con IFN α). Sunitinib, Pazopanib, Temsirolimus y Bevacizumab (más IFN α) se recomiendan para el tratamiento de primera línea (y el tratamiento de segunda línea en algunos casos para Sunitinib y Pazopanib), mientras que Sorafenib, Axitinib y Everolimus se recomiendan para el tratamiento de segunda línea. En general, la mayoría de las terapias dirigidas aprobadas para la terapia de primera línea han demostrado una mejor eficacia en comparación con la terapia con citoquinas.

Terapias adjuvantes con agentes orientados al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) no ha demostrado mejoramiento en el promedio de supervivencia, aunque estos agentes podrían prolongar el promedio de supervivencia en pacientes con cáncer renal metastásico.

7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Desde el diagnóstico, el tratamiento de cada paciente debe ser ajustado según sus necesidades y estado de salud. Las etapas de propagación de la enfermedad son descritas por la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Si la clasificación es una metástasis el tratamiento considerado es una Antiangiogénica y terapia dirigida, con las siguientes drogas, sunitinib, pazopanib y axitinib.

Sunitinib

Registro e Indicación

Sunitinib cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Cápsula 12,5 mg (F-15601/16)

Cápsula 25 mg (F-15602/16)

Cápsula 50 mg (F-15603/16)

Laboratorio

SUTENT® PFIZER Chile S.A.

Posología

La dosis recomendada de SUTENT es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

Pazopanib

Registro e Indicación

Pazopanib cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

(Inoxtar) 200 comprimidos recubiertos 200 mg (F-22681/16)

(Inoxtar) 400 comprimidos recubiertos 400 mg (F-22679/16)

(Kipanib) comprimidos recubiertos 200 mg (F-23019/16)

(Kipanib) comprimidos recubiertos 400 mg (F-23020/16)

(Vorifas) comprimidos recubiertos 200 mg (F-22939/16)

(Vorifas) comprimidos recubiertos 400 mg (F-22940/16)

(Votrient) comprimidos recubiertos 200 mg (F-19806/13)

(Votrient) comprimidos recubiertos 400 mg (F-19807/13)

Laboratorio

(Inoxtar®) PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.

(Kipanib®) GADOR LTDA.

(Vorifas®) TECNOFARMA S.A.

(Votrient®) NOVARTIS CHILE S.A.

Posología

La dosis recomendada de pazopanib para el tratamiento de CCR es de 800 mg una vez al día.

Axitinib

Registro e Indicación

Axitinib cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Comprimidos recubiertos 1 mg (F-20244/13)

Comprimidos recubiertos 5 mg (F-20245/13)

Laboratorio

Inlyta® PFIZER CHILE S.A.

Posología

La dosis de axitinib recomendada es de 5 mg dos veces al día.

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

Sunitinib se encuentra registrado e indicado en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales.

Pazopanib se encuentra registrado e indicado en el ISP para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales en estado avanzado y/o metastásico.

Axitinib se encuentra registrado e indicado en el ISP para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales en tras el fracaso de un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

De acuerdo a esto, sunitinib, pazopanib y axitinib cumplen con el criterio de pertinencia de la indicación.

Seguridad

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de las tecnologías en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro de estos tratamientos del mercado.

Con fecha 23 de Febrero de 2017, el ISP notificó por correo electrónico que sunitinib manifiesta la existencia de riesgos dermatológicos graves como síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica. Además, para pazopanib y axitinib, notifica que se han producido casos de reactivación del virus de hepatitis B, en portadores crónicos que estaban siendo tratados con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl.

A pesar de esto, sunitinib, pazopanib y axitinib cumplen con el criterio de seguridad.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

Umbral

Utilizando un precio obtenido de Kairos Chile para sunitinib (\$139.286 por cápsula de 50 mg), se utilizó como posología 50 mg por día durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso durante todo un año. Con esto, el costo por paciente al año es de \$35.011.800, lo que supera el umbral de alto costo.

Usando un precio de Kairos Chile para Pazopanib (\$23.818 por comprimido recubierto de Votrient 400 mg), se consideró como posología 800 mg por día, durante 9 ciclos en un año. Con esto, el costo por paciente al año es de \$12.862.134, lo que supera el umbral de alto costo.

Por último, al ocupar un precio de Kairos Chile para Axitinib (\$61.723 por comprimido recubierto de 5 mg), se utilizó una posología de 5 mg 2 veces por día, durante 6 meses. Con esto, el costo por paciente al año es de \$23.405.614, lo que supera el umbral de alto costo.

De acuerdo a esto, sunitinib, pazopanib y axitinib cumplen con el criterio de umbral.

Disponibilidad del Fondo

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

Sunitinib, Pazopanib y Axitinib cumplen con este criterio ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo, estimada al alza por este Ministerio de Salud. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de Sunitinib, Pazopanib y Axitinib en pacientes adultos con cáncer renal metastásico.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se encontraron seis revisiones sistemáticas relevantes para la pregunta formulada, las que fueron publicadas entre los años 2009 y 2016, utilizando la comparación de Sunitinib, Pazopanib y Axitinib vs placebo. La Tabla 1 describe las características de esta evidencia.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1)	Seis revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2009 y 2016, que incluyen estudios controlados aleatorizados. Se selecciona las revisiones sistemáticas del año 2016, dado que es la más reciente y las demás también utilizan el mismo estudio. Contienen 2 ECAs (5,6) que compara pazopanib versus placebo en pacientes sin tratamiento con carcinoma de células renales metastásico avanzado, el que fue incluido en las revisiones sistemáticas. No se detectaron estudios de la comparación contra placebo de Axitinib y Sunitinib en la misma población.
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Pacientes adultos mayores de 18 años con carcinoma de células renales con metástasis.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Pazopanib 800 mg una vez al día versus placebo. Fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad, muerte o toxicidad inaceptable.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Eficacia: Sobrevida Global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta global. Seguridad Tolerabilidad Calidad de vida
Financiamiento	GlaxoSmithKline (5,6)

Resumen de resultados

En las 6 revisiones sistemáticas utilizadas, se reportó 2 ECAs (descritos en la Tabla 2) del mismo autor (5,6), siendo el último estudio del año 2013 que compara el uso de pazopanib contra placebo en pacientes con carcinoma renal de células claras.

El número de eventos adversos grado 3/4 en aquellos tratados con Pazopanib en el número total de pacientes estudiados fue de 40% para Pazopanib y 20% para los pacientes del grupo placebo. La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos fue de 16%.

No hubo diferencias significativas en la calidad de vida medidos por 3 diferentes encuestas¹ de los dos grupos, en las semanas 6,12, 18, 24 y 48 semanas.

Para la combinación de Sunitinib /Placebo se detecta 1 ECA (7) pero las características de la población no coinciden ya que fueron pacientes nefrectomizados.

Para la combinación Axitinib /Placebo no se detectan estudios primarios ni revisiones sistemáticas. Si aparece la interpretación de metaanálisis tipo network en 2 revisiones sistemáticas con esta metodología.

Se resume el resultado de las 2 Revisiones sistemáticas en los cuales, dado que no existían estudios versus placebo para cada uno de los medicamentos analizados, se efectúan inferencias indirectas. Se resume a continuación en la tabla 2.

No se encontró evidencia de la efectividad de sunitinib en comparación a placebo, en cuanto a la mortalidad de pacientes con cáncer renal metastásico.

¹ EORTC QLQ-C-30 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D, EuroQol questionnaire; EQ-5D VAS, visual analogue scale.

Tabla N° 2: Resumen de Revisiones Sistemáticas con Network Metaanálisis.

Autor	Año	N°ECA	Conclusiones
Rousseau (8)	2016	9 ECA	No hay diferencia significativa en la mejoría de Sobrevida Libre de Progresión en los antiangiogénicos libre de sobrevida en 6 meses de sobrevida, sobrevida Global de 1 año tasa de control de la enfermedad, seguridad relacionada a drogas para hipertensión en todos los grados, diarrea, pérdida de peso, náusea o anorexia. Sin embargo, Pazopanib presenta menor incidencia de fatiga, anemia y reacciones de la piel de manos y pies. Los fármacos analizados fueron Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab, Axitinib, Sorafenid, Interferón y placebo
Chang (9)	2016	11 ECA	Sunitinib presenta mayor Sobrevida Libre de progresión que IFN- α (Diferencia Promedio estandarizada= -5,68; 95%CI:-10,76-0,86; $P < 0,001$) y que para placebo (Diferencia Promedio estandarizada= -6,71; 95%CI:-12,65,-0,79; $P < 0,001$) , mientras que Pazopanib tiene mayor sobrevida libre de progresión que el placebo (SMD=5,13; 95%CI: 0,43, 10,09; $P < 0,001$). La curva del ranking acumulado de probabilidad indica que Sunitinib tiene la mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento en términos de sobrevida libre de progresión y la mayor probabilidad de ser la droga más segura como primera línea de tratamiento considerando los eventos adversos. Las drogas analizadas fueron: Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab, Axitinib, Sorafenid, Interferón, Interleukina, Temsirolimus, Tivozanib y placebo. Por lo tanto, Sunitinib podría ser la mejor opción de tratamiento de primera línea para los pacientes con mRCC porque tiene el equilibrio más favorable entre la eficacia y la seguridad

ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado

Tabla 3. Resumen de Hallazgos de la eficacia de Antiangiogénicos para el tratamiento de Carcinoma de células renales, network metanálisis.

Outcomes	Efectos Absolutos Estimados		Evidencia Directa		Evidencia Indirecta		Evidencia Directa + Indirecta		Qué pasa
	SIN Intervención	Diferencia (95% CI)	Efecto Relativo (95% CI)	Certeza de la evidencia	Efecto Relativo (95% CI)	Certeza de la evidencia	Efecto Relativo (95% CI)	Certeza de la evidencia	
Pazopanib vs Placebo									
Mortalidad	27 por 100 ¹	5 menos (de 12 menos a 4 más)	HR 0.82 (0.57-1.16)	⊕⊕⊕○ MODERADA ²	***	***	HR 0.82 (0.57-1.16)	⊕⊕⊕○ MODERADA ²	Pazopanib, en comparación a placebo probablemente no tiene un efecto importante en la mortalidad de pacientes con cáncer renal metastásico.
Progresión de enfermedad	51 por 100 ¹	27 menos (de 34 a 19 menos)	HR 0.46 (0.34-0.62)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	***	***	HR 0.46 (0.34-0.62)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Pazopanib en comparación a placebo reduce la progresión o muerte de pacientes con cáncer renal metastásico.
Sunitib vs Placebo									
Mortalidad	27 por 100 ¹	3 menos (de 10 menos a 9 más)	***	***	HR 0.90 (0.61-1.34)	⊕⊕⊕○ MODERADA ²	HR 0.90 (0.61-1.34)	⊕⊕○○ BAJA ^{2,4}	Sunitinib, en comparación a placebo podría hacer poca o ninguna diferencia respecto de la mortalidad de pacientes con cáncer renal metastásico.
Progresión de la enfermedad	51 por 1000 ¹	29 menos (de 35 a 20 menos)	***	***	HR 0.44 (0.31-0.61)	⊕⊕⊕○ MODERADA ³	HR 0.44 (0.31-0.61)	⊕⊕○○ BAJA ^{3,4}	Sunitinib, en comparación a placebo podría reducir la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer renal metastásico.
Axitinib vs Placebo									
Progresión de la enfermedad	51 por 100 ¹	34 menos (de 39 a 25 menos)	***	***	HR 0.34 (0.23-0.50)	⊕⊕⊕○ MODERADA ³	HR 0.34 (0.23-0.50)	⊕⊕○○ BAJA ^{3,4}	Axitinib, en comparación a placebo podría reducir la progresión de la enfermedad de pacientes con cáncer renal metastásico.

¹Riesgo basal tomado del grupo placebo en TARGET trial (10)

²Dado imprecisión. El intervalo de confianza alrededor del estimador absoluto no descarta una diferencia importante para los pacientes.

³Dado ausencia de ciego en los estudios (riesgo de sesgo)

⁴Evidencia proveniente de comparaciones indirectas

Consideraciones adicionales

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de esta síntesis. No obstante, se puede contrastar los desenlaces presentados en las tablas de evidencia, con los reportados por las revisiones, y que son descritos en la Tabla 1.

Por último, todos los estudios contemplados en esta síntesis son ECAs. No se encontraron estudios observacionales que fueran reportados en revisiones sistemáticas que abordaran la eficacia de los tratamientos señalados precedentemente. Además, solo se encontraron comparaciones indirectas para axitinib y sunitinib, por lo que la publicación de nueva evidencia de ECAs en estos 2 tratamientos es de articular importancia.

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizó económicamente pazopanib, sunitinib y axitinib para el tratamiento del carcinoma renal metastásico.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se cuenta con una evaluación económica que compara sunitinib, pazopanib y cuidados paliativos realizado por la Universidad Católica de Chile donde se adaptó un modelo de decisión Markov al contexto chileno. Este estudio determina la costo-efectividad de Sunitinib versus Pazopanib y cuidados paliativos como primera línea de tratamiento del carcinoma renal metastásico desde la perspectiva del sistema de salud público Chileno (11).

Debido a la incertidumbre que puede generar utilizar los resultados de evaluaciones económicas realizadas en otros contextos (variación en: tasas de descuento, horizonte temporal, recursos utilizados, costos, comparador clínico relevante etc.) se decide priorizar los estudios locales y reportar los resultados de la evaluación económica realizada en Chile que adapta un modelo económico al contexto local.

Por último, en el caso de Axitinib, se realiza una búsqueda de evidencia de evaluaciones económicas.

Métodos

Modelo de decisión

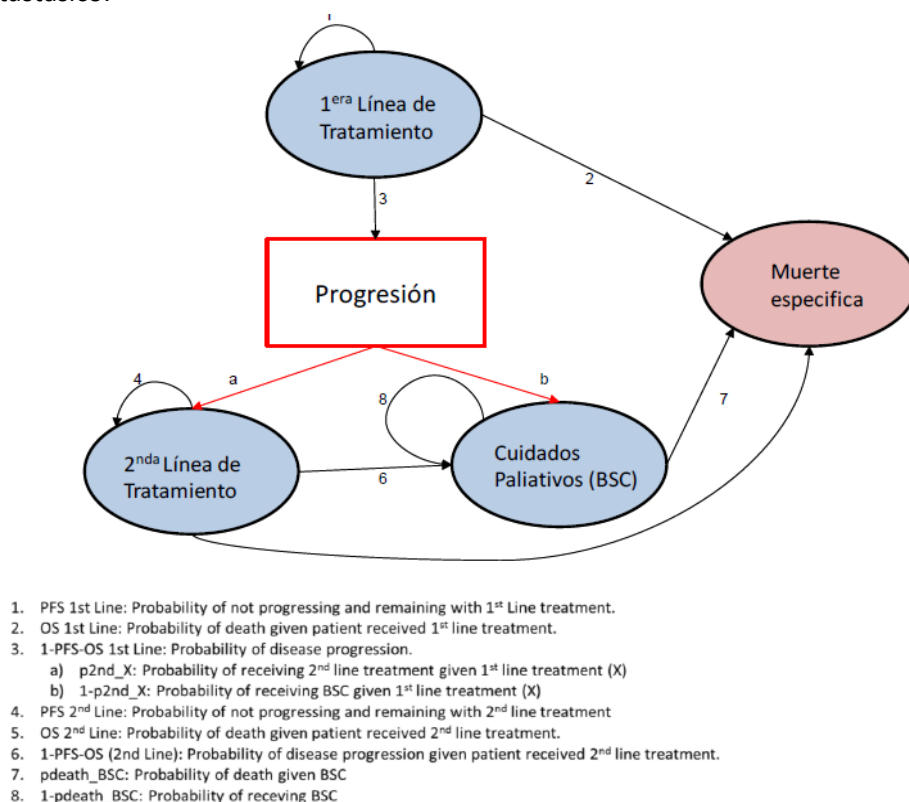
Los modelos de costo efectividad disponibles en la literatura para representar el Carcinoma Renal Metastásico no presentan grandes variaciones. Dos estudios de costo efectividad (12,13) y el reporte de NICE sobre sunitinib (14), presentan un modelo de Markov que considera tres estados mientras que otros (15) presenta un modelo de Markov con cinco estados de salud. En este estudio se utilizó un modelo de Markov que considera cuatro estados de salud de acuerdo al esquema de la Figura 1.

La probabilidad de transitar entre los estados está dada por el efecto del tratamiento evaluado. Este modelo ha sido adaptado localmente para obtener costos esperados, años de vida y QALYs por pacientes. Los pacientes que son diagnosticados con carcinoma renal metastásico son tratados con los comparadores definidos inicialmente: Sunitinib, Pazopanib o Tratamiento estándar (o placebo). Estos pacientes transitan a los diferentes estados del modelo en ciclos de 6 semanas.

El modelo asume que toda la cohorte hipotética de pacientes recibe tratamiento de primera línea hasta que se observe progresión de la enfermedad o el paciente muera. Los pacientes que progresan luego desde la primera línea, recibirán una segunda línea de tratamiento o cuidados paliativos. De la misma manera, los pacientes que reciben segunda línea de tratamiento

permanecerán en ese estado hasta que se observe progresión de la enfermedad o muerte. Los pacientes que progresan recibirán cuidados paliativos (tratamiento estándar). Estos pacientes permanecerán en este estado hasta su fallecimiento.

Figura 1. Modelo de decisión Markov para representar la historia natural del Carcinoma renal metastásico.



Para determinar la sobrevida de los pacientes en los diferentes estados de salud se utilizaron curvas de sobrevida Kaplan-Meier. Estas se obtuvieron a partir de los datos de pacientes de los estudios pivotaes de Sunitinib y Pazopanib que reportan eficacia hasta 36 semanas. Estos estudios reportan la función de razón de riesgo o hazard ratio (HR) bajo el supuesto de riesgos proporcionales. El riesgo (hazard) se interpreta como la probabilidad de que ocurra el evento de interés en la siguiente unidad de tiempo Δt dado que el individuo ha sobrevivido hasta el tiempo t . El HR es la razón entre los riesgos de que un individuo sufra determinado evento en un tiempo determinado bajo el tratamiento A versus otro tratamiento B.

Para proyectar más allá de este periodo de seguimiento, se utilizó la distribución paramétrica de Weibull cuya forma está determinada por 2 parámetros, su parámetro escalar λ y su parámetro ancilar γ (16). Las probabilidades de transitar entre los estados están dadas por las curvas de sobrevida y se resumen en la matriz de probabilidades presentada en la Tabla 4.

Cabe destacar que la probabilidad de progresar desde primera línea de tratamiento se obtuvo a partir de la diferencia entre la probabilidad de no progresar, dada por PFS, y la probabilidad de no morir, dada por la sobrevida global. Las probabilidades de transición entre los estados que se destacan en rojo (ver Figura 1) fueron obtenidas de la literatura y complementada con información de expertos.

Tabla 4. Matriz de probabilidades de transición

Estados de Markov	1era Línea	2da Línea	BSC	Muerte
1st Line	PFS (1st line)	p2nda	1-p2ndb	1 – OS (1st line)
2nd Line		PFS (2nd line)	1-PFS-OS (2nd line)	1 – OS (2nd line)
BSC			1-pdeath (BSC)	pdeath (BSC)
Death				

a,b1-PFS-OS (1era línea) = probabilidad de progresar desde primera línea = $p_{2nd} + (1-p_{2nd})$

Este estudio se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema público y los costos y beneficios fueron descontados a una tasa anual de 3% y este estudio considera un tiempo horizonte de 10 años desde el diagnóstico, donde se estima que la mayoría de los pacientes diagnosticados con CCRM han fallecido luego de transcurrido este tiempo.

Uno de los supuestos principales de los estimadores de riesgo utilizados, que definen el efecto del tratamiento, asume que éstos son proporcionales y se mantienen constantes a lo largo de la extrapolación de la sobrevida de la cohorte. Se asume que los cuidados paliativos no tienen ningún impacto sobre la sobrevida global ni la sobrevida libre de progresión de los pacientes y por lo tanto el tratamiento estándar se asume equivalente a placebo.

Los costos fueron medidos en pesos chilenos en base al año 2014 y ajustado por IPC. Se utilizaron distintas fuentes de información para la identificación de los recursos de cada estado de salud que desarrolla la enfermedad, sin embargo, las principales fuentes fueron la canasta valoradas de prestaciones del estudio de verificación de costo (17) y la última versión Guía de tratamiento para el manejo del CCRM de la ESMO (18). La valoración de las prestaciones se realizó utilizando aranceles FONASA para la modalidad de Atención institucional y los precios de los tratamientos fueron valorados a través de los precios promedios de las licitaciones de la CENABAST del año 2014.

Resultados

Un paciente tratado con sunitinib acumula en un tiempo horizonte de 10 años, en promedio, 1,399 QALY y un paciente tratado con pazopanib 1,37 QALY. Cabe destacar que este resultado es sensible a la fuente del dato de utilidad utilizada. En este escenario el costo total promedio de tratar a un paciente diagnosticado con CCRM con sunitinib es mayor al costo total de tratar con pazopanib y éste es a su vez mayor que el manejo de paciente con tratamiento estándar

(\$28.291.833, \$29.947.438 y \$3.330.506 respectivamente). Esto se traduce en un costo incremental de pazopanib vs tratamiento estándar de \$24.961.327 y de sunitinib vs pazopanib de \$1.655.605 (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis Incremental de Sunitinib vs Pazopanib vs Terapia estándar

	Costo Total	QALY Total	LYs	PFS LYs	Costo Inc.	QALY Inc.	ICER (\$/QALY)	ICER vs BSC (\$/QALY)
BSC	\$3.330.506	0,757	1.35	-				
PA	\$28.291.833	1.370	2.06	1.27	\$24.961.327	0.61	\$40.766.296	
SU	\$29.947.438	1.399	2.09	1.34	\$1.655.605	0.03	\$56.174.945	\$41.473.909

BSC: Cuidados Paliativos, PA: Pazopanib, SU: Sunitinib, QALY: Años de vida ajustados por calidad, LYs: Años de vida, PFS LYs: Años de vida libre de progresión, ICER: Razón de costo efectividad incremental.

Análisis de Sensibilidad

Se realizaron 5.000 simulaciones de Montecarlo cuyos resultados se presentan para los distintos precios en la Tabla 6. Cabe destacar que la probabilidad de costo efectividad al umbral de 1 PIB per cápita es cero para los tres primeros escenarios (caso basal, 75% y 50%). Considerando a sunitinib y a pazopanib la probabilidad alcanza aproximadamente un 30% cuando el precio de ambas estrategias se reduce un 75%. En la Tabla 6 también se presentan las probabilidades de costo efectividad asumiendo un umbral de 3 PIB per cápita.

Tabla 6. Análisis de sensibilidad probabilístico en distintos rangos de precios.

PSA	TX	Costo Total	QALY Total	Costo Inc.	QALY Inc.	ICER (\$/QALY)	Prob. CE 1PIB	Prob. CE 3PIB
Caso basal	BSC	\$3.308.660	0,75				100%	43%
	PA	\$28.269.427	1,37	\$24.960.767	0,62	\$ 40.341.208	0%	32%
	SU	\$30.167.398	1,40	\$1.897.971	0,03	\$ 73.353.656	0%	25%
75%	BSC	\$3.296.553	0,75				100%	17%
	PA	\$22.872.295	1,37	\$19.575.742	0,62	31.573.777	0%	45%
	SU	\$24.237.145	1,40	\$1.364.850	0,03	\$ 40.267.003	0%	38%
50%	BSC	\$3.323.478	0,75				100%	4%
	PA	\$17.620.034	1,36	\$14.296.556	0,61	\$23.436.977	0%	51%
	SU	\$18.703.346	1,40	\$1.083.312	0,04	\$27.082.800	0%	46%
25%	BSC	\$3.345.197	0,75				61%	0%
	PA	12.308.684	1,37	8.963.487	0,62	14.457.237	26%	50%
	SU	\$13.089.626	1,40	\$780.942	0,03	\$26.031.400	13%	50%

PSA: Análisis de sensibilidad probabilístico

Discusión

Sunitinib y Pazopanib tienen efectos importantes sobre la supervivencia libre de progresión de los pacientes con CCRM y, además, sobre su calidad de vida. Sin embargo, cuando se realiza la comparación entre sunitinib o pazopanib vs Placebo, estrategia equivalente a cuidados paliativos (tratamiento estándar), el costo incremental de la nueva estrategia es muy alto, obteniéndose ICERs que están por sobre el umbral de costo-efectividad sugerido. Por otro lado, en la comparación entre sunitinib vs pazopanib el beneficio incremental esperado en salud medido como QALY es de pequeña magnitud, favoreciendo a sunitinib en promedio. Sin embargo, la incertidumbre asociada es de tal magnitud que existe una probabilidad no despreciable que sea lo contrario, es decir, que pazopanib sea más efectivo que sunitinib. En términos clínicos, puede concluirse que la evidencia no permite asegurar que una droga es significativamente más efectiva que la otra. En este contexto, el precio resulta un determinante de la costo-efectividad destinados a financiar esta nueva alternativa terapéutica.

En consecuencia, los resultados de este estudio muestran que ni sunitinib ni pazopanib son alternativas costo-efectivas respecto de la estrategia estándar o tratamiento estándar para el sistema de salud pública chileno. Debido al escaso efecto incremental esperado entre los dos comparadores y la alta incertidumbre, es razonable enfrentar el problema como un ejercicio de costo minimización, el cual está fundamentalmente determinado por el precio de cada una de las alternativas.

El estudio presentado fue realizado por investigadores de la Universidad Católica y financiado por el Laboratorio productor de Sunitinib (Pfizer).

Axitinib

El estudio adaptado a la realidad de Chile realizado por la Universidad Católica solo contaba con información sobre el tratamiento de primera línea para el cáncer renal avanzado. Por esta razón, se buscó información disponible de evaluaciones económicas del tratamiento con Axitinib en pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales tras el fracaso de un tratamiento previo con Sunitinib o citoquinas. La búsqueda arrojó 3 estudios de los cuales 2 reportaban resultados obtenidos con el tratamiento en evaluación en el grupo de pacientes objetivo.

Métodos

Los estudios encontrados utilizaron ambos modelos Markov muy parecidos entre sí con 3 y 4 estados para proyectar los beneficios y costos de la población en estudio durante el transcurso natural de la enfermedad en segunda línea de tratamiento. Se asume que los pacientes entran a ambos modelos, lo hacen en un estado estable de la enfermedad y sin progresión.

Tabla 7. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Perrin A, 2015. (19)	EEUU, dólar, 2014	Cáncer Renal avanzado refractario a sunitinib	Axitinib vs everolimus	Pagador de Salud	10.6 años	Everolimus: \$104.226 Axitinib: \$117.211	Estudio de costo minimización. Pr comparación indirecta, similar eficacia entre Axitinib y Everolimus. El tto con Everolimus es menor que Axitinib en 11% (\$12.985) en el tiempo estudiado.	Análisis de sensibilidad probabilístico y determinístico que mostró robustez de los resultados.	Novartis	NR	Everolimus probablemente conduce a menores costos de por vida que axitinib para los ptes refractarios a sunitinib con cáncer renal avanzado los EE.UU.
Petrou P. 2015. (20)	Chipre, euro, NR	Cáncer Renal avanzado refractario a terapia primera línea.	Axitinib vs sorafenib	Pagador de salud	10 años	No reportan los costos totales por intervención.	87.936 euro/QALY	Análisis de sensibilidad determinístico donde cambiaron arbitrariamente las variables del estudio. El precio de Axitinib y las utilidades fueron las variables que más influyeron los resultados.	Se declara sin conflicto de intereses el autor.	60.000 euro	Axitinib puede considerarse como una opción terapéutica costo-efectiva para el tratamiento de segunda línea del carcinoma de células renales.

NR: No reportado. Tto: Tratamiento. RCEI: Razón de costo-efectividad incremental.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Canadá, CADTH: El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) recomienda axitinib, sunitinib y pazopanib para pacientes con cáncer renal metastásico o avanzado. Pazopanib es recomendado como un tratamiento en primera línea. Axitinib y sunitinib son recomendados como tratamientos en segunda línea.

Australia, PBAC: Recomienda sunitinib, pazopanib y axitinib para el tratamiento del cáncer renal metastásico, sobre la base de que pazopanib no es inferior a sunitinib en términos de efectividad y tienen un perfil de efectos secundarios diferentes y de que para la efectividad de axitinib un comparador apropiado es everolimus.

Inglaterra, NICE: Recomienda axitinib, sunitinib y pazopanib como una opción a los tratamientos anteriores para adultos con un cáncer renal avanzado. Axitinib es recomendado después de un fracaso de tratamiento en primera línea con inhibidor tyrosine kinase o cytokine. Sunitinib es recomendado para quienes no son adecuados para una inmunoterapia. Por último, pazopanib es recomendado como una opción de tratamiento en primera línea.

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos de riesgo compartidos en agencias internacionales de tecnologías sanitarias. Se encontró evidencia en agencias sanitarias como el NICE, quienes recomiendan el uso de pazopanib si el fabricante reduce el precio en 12,5%. Además, con el productor de sunitinib tienen un acuerdo de riesgo compartido clínico donde el productor financia el primer ciclo (6 semanas) a todos los pacientes (21). Para el tratamiento de segunda línea con axitinib, también se acordó con el productor un acuerdo cuyo descuento para el comprador público se mantiene en confidencialidad (23).

En Italia, se aprobó sunitinib con una reducción del 50% del precio en los primeros 3 meses de tratamiento, lo que les permite reducir el impacto presupuestario, financiar completamente sólo a aquellos pacientes que responden y generar información valiosa del tratamiento en pacientes a condiciones reales (22).

No se encontraron acuerdos de riesgo compartido en otras agencias internacionales, ni tampoco en las ofertas enviadas por laboratorios para sunitinib y pazopanib. En axitinib, el laboratorio productos propone que por cada 50 unidades de Inlyta® adquirido, se bonificarán 10 unidades.

De esta forma, considerando los acuerdos obtenidos por Inglaterra e Italia, se recomienda considerar la posibilidad de realizar un acuerdo con laboratorios para conseguir descuentos en los precios de sunitinib, pazopanib y axitinib.

Precio Máximo Industrial

Sunitinib

Los precios de referencia internacional considerados para el tratamiento del cáncer renal asistido con sunitinib, fueron hallados en las bases reportadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 50 miligramos en cápsula de sunitinib son \$117.671 y \$51.739 respectivamente, con estos precios se obtiene un precio de referencia internacional de \$84.705.

El precio mínimo encontrado en los últimos 3 años de licitaciones en Mercado Público fue de \$40.557 por cápsula de 50 mg de Sutent® (ID 636-486-L117), la cual fue realizada durante el año 2017.

Considerando la oferta recibida por el Ministerio de Salud de parte del laboratorio de este tratamiento, el Precio Máximo Industrial para cada cápsula de Sunitinib 50 mg es de \$40.557.

Pazopanib

Los precios considerados para el tratamiento del Cáncer Renal asistido con pazopanib, fueron hallados en las bases reportadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 400 miligramos en cápsula de pazopanib son \$55.538 y \$25.188 respectivamente, con estos precios se obtienen un precio de referencia internacional de \$40.363.

Se encontraron tres proveedores con ventas en mercado público. De esta forma, se consideró el promedio de las licitaciones encontradas durante 2017 (\$9.200 para Vorifas²® de Tecnofarma, \$11.000 para Kipanib® de Gador³, y \$17.864 para Votrient® de Novartis). De esta forma, el precio de compra en el sector público se calcula promediando estos 3 valores, obteniendo un precio de \$12.688.

Por su parte, la única oferta recibida por el Ministerio de Salud fue de Novartis por Votrient® a \$17.864 por cápsula de 400 mg), mismo precio que el ofertado en Mercado Público.

En consideración a lo anterior, se establece que el Precio Máximo Industrial de una cápsula de pazopanib 400 mg es el mínimo valor de \$12.688, el que promedia el precio de la oferta recibida y los precios de los competidores que han ofertado en mercado público.

Axitinib

Los precios considerados para el tratamiento del Cáncer Renal asistido con axitinib, fueron hallados en las bases reportadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 5 miligramos en cápsula de axitinib son \$47.963 y \$49.285 respectivamente, con estos precios se obtienen un PMI de \$48.610.

² ID 1380-230-LE17

³ Id 2080-352-LE17

El precio mínimo encontrado en los últimos 3 años de licitaciones en Mercado Público fue de \$49.379 por comprimido de 5 mg de Inlyta, la cual fue realizada durante el año 2016.

Considerando la oferta recibida por el Ministerio de Salud, de parte del laboratorio, el Precio Máximo Industrial de una cápsula de axitinib 5 mg es de \$43.534, sin perjuicio del acuerdo de riesgo compartido ofrecido por el proveedor.

Impacto Presupuestario

La población estimada a recibir el tratamiento para carcinoma renal metastásico fue estimada a partir de los datos de Globocan que reportan incidencia de cáncer renal de 7,8 y 4,4 por 100.00 habitantes para hombres y mujeres respectivamente (24). De estos pacientes, la proporción de carcinoma celular es de un 90% y de ellos, la proporción de pacientes en estado metastásico reportada en la literatura varía entre un 20 y 30% (se utiliza 25%) (25). De estos, el 68% de los pacientes se encuentran en estado ECOG 0 o 1 y por lo tanto, son susceptibles a recibir la terapia (26). Teniendo en cuenta las estimaciones del INE para el 2018 (18.552.218 de personas), la población susceptible al tratamiento de primera línea para el primer año es de 173 pacientes. Con el fin de proyectar los costos asociados por 5 años, se asume un aumento de población estimada del 2% y una inflación anual del 3%. En el caso de los pacientes elegibles para axitinib, se consideraron los pacientes resistentes a la primera línea de tratamiento con sunitinib o pazopanib.

Para sunitinib se asume una posología de 50mg diarios en ciclos de 6 semanas con 2 semanas de reposo (esquema 4/2) (ver Tabla 8).

En cada tratamiento, se utilizó el precio neto recibido en ofertas de laboratorios, el cual fue de \$1.135.588 (28 cápsulas de Sutent® 50 mg) para sunitinib, \$535.922 (30 cápsulas de Votrient® 400 mg) para pazopanib, lo cual se entregó como cotización para el nuevo decreto GES 2019-2021, y \$2.612.045 (60 cápsulas de Inlyta® 5 mg) para axitinib.

Tabla 8. Impacto presupuestario para cada tratamiento (MM\$)

Alternativa terapéutica	2018	2019	2020	2021	2022
Sunitinib	2.049	2.110	2.174	2.259	2.320
Pazopanib	2.674	2.843	2.934	3.028	3.125
Axitinib	1.303	1.342	1.383	1.424	1.467

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Especialidades requeridas: Urólogo, Oncólogo, comité oncológico

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermería

Exámenes Asociados: Biopsia, RNM, TAC

Red de atención Potencial: Red de Atención GES, expresada en Libro de REDES 2017.

Tabla 9. Red de atención pública que potencialmente podría atender a esta población.

Nombre Servicio de Salud	Tasa 20/100.000
ARICA	9
IQUIQUE	14
ANTOFAGASTA	22
ATACAMA	13
COQUIMBO	34
VALPARAISO - SAN ANTONIO	23
VIÑA DEL MAR - QUILLOTA	42
ACONCAGUA	12
METROPOLITANO NORTE	38
METROPOLITANO OCCIDENTE	55
METROPOLITANO CENTRAL	42
METROPOLITANO ORIENTE	32
METROPOLITANO SUR	51
METROPOLITANO SUR ORIENTE	61
O'HIGGINS	41
MAULE	49
ÑUBLE	23
CONCEPCION	28
TALCAHUANO	17
BIO-BIO	19
ARAUCO	9
ARAUCANIA NORTE	10
ARAUCANIA SUR	35
VALDIVIA	17
OSORNO	12
RELONCAVÍ	19
CHILOÉ	9
AYSEN	5
MAGALLANES	7
Total general	747

Conclusión: Se recomienda, existe Red de atención suficiente para dar respuesta a este problema de Salud.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones Éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de sunitinib, pazopanib y axitinib, 2 ensayos controlados aleatorizados de pazopanib versus placebo fueron financiados por GlaxoSmithKline.

En cuanto a los estudios considerados en el análisis económico en un estudio realizado por la Pontificia Universidad Católica de Chile para sunitinib y pazopanib, no se reporta la presencia o ausencia de conflicto de interés. Asimismo, en axitinib un estudio fue financiado por Novartis y en otro estudio los autores declararon no tener conflictos de intereses.

Repercusiones Sociales

Dado que los pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico tratados con los medicamentos evaluados responden de buena manera, teniendo mejorías en mortalidad y en algunos casos en progresión de la enfermedad, esto tendría impacto en el desarrollo de los pacientes en las distintas etapas de la vida. Debido a que la enfermedad se presenta en población adulta, el tratamiento podría permitir que puedan insertarse de mejor manera en el mercado laboral. Sin embargo, algunos efectos adversos (por ejemplo, infecciones, trastornos endocrinos, de la sangre, nutricionales, entre otros) pueden ser frecuentes o muy frecuentes, lo que podría complicar igualmente los beneficios sociales mencionados.

Por otra parte, debido a que podría aumentar la autonomía de algunos pacientes, el apoyo requerido por familiares u otras redes de apoyo podría disminuirse, lo que tendría un impacto en su entorno social.

En ese contexto, dado que la evidencia científica muestra que existen algunos subgrupos donde la eficacia de los tratamientos sería mayor, dichos pacientes podrían ver estos beneficios sociales en mayor magnitud.

Repercusiones Jurídicas

Para la evaluación de las repercusiones jurídicas se distingue:

1. Sunitinib

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Sunitinib, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento

que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”*

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho.

En otro orden de ideas, es dable indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, cabe señalar que, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública con distintas presentaciones, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto, en caso que éste sea incorporado al sistema de protección financiera de la ley N°20.850. Sin perjuicio de lo anterior y al ser un medicamento de síntesis química, los criterios de evaluación de las ofertas en la eventual licitación, deberían considerar un puntaje igual para los medicamentos referentes y aquellos que han demostrado bioequivalencia terapéutica en países del área de vigilancia sanitaria.

Por último, la CENABAST debiera considerar acuerdos de riesgo compartidos en su eventual licitación, conforme a la experiencia internacional y la recomendación efectuada en esta evaluación.

2. Pazopanib

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Pazopanib, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Respecto a la oferta económica, ésta se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia*

del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”

Por otra parte, corresponde destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho.

En otro orden de ideas, cabe indicar que el medicamento de la especie no cuenta con patente vigente en Chile.

Respecto a la eventual compra que realice la CENABAST, considerando que existen 4 laboratorios con registro del mismo producto en el Instituto de Salud Pública, es importante que la CENABAST considere en sus bases, al ser un medicamento de síntesis química, dentro de los criterios de evaluación de las ofertas un puntaje igual para los medicamentos referentes y aquellos que han demostrado bioequivalencia terapéutica en países del área de vigilancia sanitaria.

Por último, la CENABAST debiera considerar acuerdos de riesgo compartidos en su eventual licitación, conforme a la experiencia internacional y la recomendación efectuada en esta evaluación.

3. Axinitinib

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Axinitinib, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley.”*

Por otra parte, corresponde destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho.

En otro orden de ideas, es dable indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, cabe señalar que, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública con distintas presentaciones, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto, en caso que éste sea incorporado al sistema de protección financiera de la ley N°20.850. Sin perjuicio de lo anterior y al ser un medicamento de síntesis química, los criterios de evaluación de las ofertas en la eventual licitación, deberían considerar un puntaje igual para los medicamentos referentes y aquellos que han demostrado bioequivalencia terapéutica en países del área de vigilancia sanitaria.

Por último, la oferta presentada por el proveedor considera acuerdo de riesgo compartido, lo que se condice con la recomendación de esta evaluación. Por lo anterior, CENABAST debiera contemplar acuerdos de riesgo compartidos en su eventual licitación.

En consecuencia, conforme a lo anteriormente, cumple con manifestar que la evaluación se ha ajustado a derecho.

13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable para los 3 tratamientos considerados, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

REFERENCIAS

1. Takyar S, Diaz J, Sehgal M, Sapunar F, Pandha H. First-line therapy for treatment-naive patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: a systematic review of published randomized controlled trials. *Anticancer Drugs*. 2016 Jun;27(5):383–97.
2. Cho E, Adami H-O, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25(4):651–65.
3. ESTUDIOS UDVDENTY, EPIDEMIOLOGÍA D DE, SANITARIA DP, PÚBLICA SDS. PRIMER INFORME DE REGISTROS POBLACIONALES DE CANCER DE CHILE QUINQUENIO 2003-2007. 2012.
4. American Cancer Society. Kidney Cancer Signs and Symptoms. 2014 [cited 2017 Oct 25]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>
5. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061–8.
6. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013 Apr;49(6):1287–96.
7. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016 08;375(23):2246–54.
8. Rousseau B, Kempf E, Desamericq G, Boissier E, Chaubet-Houdu M, Joly C, et al. First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Nov;107:44–53.
9. Chang X, Zhang F, Liu T, Yang R, Ji C, Zhao X, et al. Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-analysis based on phase 3 RCTs. *Oncotarget*. 2016 Mar 29;7(13):15801–10
10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125–34.
11. Vargas C, Espinoza M, Giglio A. Cost Effectiveness of Sunitinib Versus Pazopanib and Best Supportive Care for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in Chile. *Value Heal*. 2016 Nov;19(7):A736.
12. T. E. Delea, J. Amdahl, J. Diaz, H. R. Nakhaipour, y M. D. Hackshaw, “Cost-Effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib for Renal Cancer in the United States”, *J. Manag. Care Spec. Pharm.*, vol. 21, n° 1, pp. 46–54, ene. 2015
13. B. Wu, B. Dong, Y. Xu, Q. Zhang, J. Shen, H. Chen, y W. Xue, “Economic Evaluation of First-Line Treatments for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis in A Health Resource–Limited Setting”, *PLoS One*, vol. 7, n° 3, p. e32530, mar. 2012.
14. “Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma | Guidance and guidelines | NICE.

15. E. Remák, C. Charbonneau, S. Négrier, S. T. Kim, y R. J. Motzer, “Economic Evaluation of Sunitinib Malate for the First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma”, *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 24, pp. 3995–4000, ago. 2008.
16. Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research*, Third Edition. CRC Press; 2014.
17. MINSAL, “Anexo de Canastas Valoradas: Estudio de Verificación de Costos. In: salud Edl, editor. Santiago, Chile.”, 2013.
18. B. Escudier, C. Porta, M. Schmidinger, F. Algaba, J. J. Patard, V. Khoo, T. Eisen, A. Horwich, y ESMO Guidelines Working Group, “Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Ann. Oncol.*, vol. 25, n° suppl 3, pp. iii49–iii56, sep. 2014.
19. A. Perrin, S. Sherman, S. Pal, A. Chua, M. Gorritiz, Z. Liu, X. Wang, K. Culver, R. Casciano, y L. P. Garrison, “Lifetime cost of everolimus vs axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma who failed prior sunitinib therapy in the US”, *J. Med. Econ.*, vol. 18, n° 3, pp. 200–209, mar. 2015
20. P. Petrou, “Cost-effectiveness analysis of axitinib through a probabilistic decision model.”, *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 16, n° 8, pp. 1233–43, jun. 2015.
21. “Renal cancer | Guidance and guideline topic | NICE.”
22. J. Espin, J. Rovira, y L. Garcia, “Experiences and Impact of European Risk-Sharing Schemes Focusing on Oncology Medicines.”, *Eur. Comm.*, 2011.
23. G. and guidelines NICE, “Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment”, NICE, 2015.
24. Globocan, “Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.”, 2012.
25. B. Ljungberg, S. C. Campbell, H. Y. Cho, D. Jacqmin, J. E. Lee, S. Weikert, L. A. Kiemeny, y L. A. Kiemeny, “The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma”, *Eur. Urol.*, vol. 60, n° 4, pp. 615–621, oct. 2011.
26. P. J. Elson, R. S. Witte, y D. L. Trump, “Prognostic Factors for Survival in Patients with Recurrent or Metastatic Renal Cell Carcinoma”, *Cancer Res.*, vol. 48, n° 24 Part 1, 1988.

ANEXO DE SEGURIDAD

Anexo 1. Seguridad de Pazopanib

Resumen del perfil de seguridad

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en CCR (VEG105192, n=290), el estudio de extensión (VEG107769, n=71), el estudio complementario de Fase II (VEG102616, n=225) y el estudio Fase III de no inferioridad, randomizado, abierto, de grupos paralelos (VEG108844, n=557), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (total n=1.149) en pacientes con CCR.

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en STB (VEG110727, n = 369) y el estudio complementario Fase II (VEG20002, n = 142) fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (población total de seguridad n = 382) en sujetos con STB.

Las reacciones adversas graves más importantes identificadas en los estudios de CCR y STB fueron: accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral. Todas las reacciones adversas fueron notificadas en < 1 % de los pacientes tratados. Entre las otras importantes reacciones adversas graves identificadas en los estudios en STB se incluyen, acontecimientos tromboembólicos venosos, disfunción del ventrículo izquierdo y neumotórax.

Entre los eventos mortales que posiblemente tuvieron relación con pazopanib se incluyeron la hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/hemoptisis, función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico.

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado en los estudios en CCR y STB se incluyeron: diarrea, cambios en el color del pelo, hipopigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en sujetos con CCR y STB o durante el periodo postcomercialización, se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000 a <1/100

Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$
No conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos. Los datos sobre la seguridad y tolerabilidad postcomercialización también han sido evaluados en todos los ensayos clínicos de pazopanib y en las notificaciones espontáneas. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia)†	desconocida	desconocida	desconocida
	Poco frecuentes	Infección gingival	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis infecciosa	1 (< 1 %)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Dolor tumoral	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	Frecuentes	Neutropenia	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
	Frecuentes	Leucopenia	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Policitemia	6 (0,03%)	1	0
	Raras	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico)†	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Deshidratación	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	10 (< 1 %)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	30 (3 %)	0	0
	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Cefalea	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mareo	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	17 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Ictus isquémico	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Raras	Encefalopatía posterior reversible/ síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Desprendimiento de retina [†]	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Desgarro retiniano [†]	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	4 (< 1 %)	0	0
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Bradicardia	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Disfunción cardíaca ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Sofoco	16 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Eventos tromboembólicos venosos ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	Frecuentes	Rubefacción	12 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)

	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Disfonía	48 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Disnea	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Hemoptisis	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Neumotórax	1 (< 1 %)	0	0
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis†	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Náusea	386 (34 %)	14 (1%)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Frecuentes	Estomatitis	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dispepsia	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Flatulencia	43 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Ulceración de la boca	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Sequedad bucal	27 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Pancreatitis	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hematoquecia	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Melenas	4 (< 1 %)	1(< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia anal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestine grueso	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

	Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de íleon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Función hepática anormal	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Hepatotoxicidad	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Daño hepático inducido por fármacos	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Fallo hepático	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	206 (18 %)	39 (3 %)	0
	Muy frecuentes	Alopecia	130 (11 %)	0	0
	Muy frecuentes	Erupción	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	50 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	29 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	25 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Despigmentación de la piel	20 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	17 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos en las uñas	11 (< 1 %)	0	0

	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	10 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción eritematosa	6 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos de la piel	5 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción macular	4 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción prurítica	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Prurito generalizado	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Erupción generalizada	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mialgia	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	25 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Dolor musculoesquelético	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos renales y urinarios	Muy Frecuentes	Proteinuria	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en el tracto urinario	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Menorragia	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Astenia	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Edema ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dolor torácico	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0

	Poco frecuentes	Escalofríos	4 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Trastorno en la membrana mucosa	1 (< 1 %)	0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Incremento de alanina aminotransferasa	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
	Muy frecuentes	Incremento de aspartato aminotransferasa	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Frecuentes	Pérdida de peso	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Incremento de creatinina en sangre	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de lipasa	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	36 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Incremento de amilasa	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de Gamma-glutamyltransferasa	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Frecuentes	Incremento de la presión arterial	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Incremento de urea en sangre	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Prueba de función hepática anormal	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Incremento de las enzimas hepáticas	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Descenso de glucosa en sangre	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Incremento de transaminasas	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	3 (< 1 %)	0	0

	Poco frecuentes	Incremento de la presión arterial diastólica	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Incremento de la presión arterial sistólica	1 (< 1 %)	0	0
† Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el periodo postcomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los ensayos clínicos con pazopanib). Los siguientes términos se han combinado: ^a Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen ^b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara ^c Disgeusia, ageusia e hipogeusia ^d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos ^e Disminución del apetito y anorexia ^f Disfunción cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía restrictiva ^g Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis					

En pacientes con ascendencia del Este Asiático, se observaron con mayor frecuencia casos de neutropenia, trombocitopenia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Tabla de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en STB (n = 382)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección gingival	4 (1 %)	0	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Dolor tumoral	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático^f	Muy frecuentes	Leucopenia	106 (44 %)	3 (1 %)	0
	Muy frecuentes	Trombocitopenia	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Neutropenia	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Poco frecuentes	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	18 (5 %)	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Muy frecuentes	Hipoalbuminemia ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Deshidratación	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	79 (21 %)	0	0
	Muy frecuentes	Cefalea	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mareo	15 (4 %)	0	0

	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Parestesia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto cerebral	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4 %)	0	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Disfunción del ventrículo izquierdo	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Bradicardia	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Frecuentes	Sofoco	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Rubefacción	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	22 (6 %)	0	0
	Frecuentes	Disfonia	20 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Disnea	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Tos	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Neumotórax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Hipo	4 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia pulmonar	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Dolor orofaríngeo	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bronquial	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemoptisis	1 (< 1 %)	0	0
	Raras	Enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis [†]	desconocida	desconocida	desconocida
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	174 (46 %)	17 (4 %)	0

	Muy frecuentes	Náusea	167 (44 %)	8 (2 %)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	96 (25 %)	7 (2 %)	0
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
	Muy frecuentes	Estomatitis	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	16 (4 %)	2 (1 %)	0
	Frecuentes	Sequedad bucal	14 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Dispepsia	12 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia bucal	5 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	5 (1 %)	0	0
	Frecuentes	Hemorragia anal	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gástrica	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Melenas	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal superior	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Perforación del ileón	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24 %)	0	0
	Muy frecuentes	Hipopigmentación de la piel	80 (21 %)	0	0
	Muy frecuentes	Erupción exfoliativa	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Alopecia	30 (8 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de la piel ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Piel seca	21 (5 %)	0	0

	Frecuentes	Hiperhidrosis	18 (5 %)	0	0
	Frecuentes	Trastornos de las uñas	13 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	11 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	4 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Úlcera de la piel	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Erupción cutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	2 (<1 %)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor musculoesquelético	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Mialgia	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	8 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Artralgia	2 (< 1 %)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Proteinuria	2 (<1 %)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Menorragia	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Edema ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Dolor en el pecho	12 (3 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Escalofríos	10 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Inflamación de las mucosas ^e	1 (<1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Astenia	1 (< 1 %)	0	0
Exploraciones complementarias^h	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta ^e	29 (8 %)	4 (1 %)	0
	Frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)

Frecuentes	Colesterol en sangre anormal	6 (2 %)	0	0
Frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Frecuentes	Elevación de gamma glutamyltransferasa	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
Poco frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	2 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poco frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
† Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el periodo postcomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los ensayos clínicos con pazopanib). Los siguientes términos han sido combinados: ^a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal ^b Edema, edema periférico y edema palpebral ^c La mayoría de los casos fueron síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ^d Acontecimientos tromboembólicos venosos – incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis ^e La mayoría de estos casos se describieron como mucositis ^f La frecuencia está basada en las tablas de valores del laboratorio procedentes de VEG110727 (N = 240). Estos fueron notificados por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio. ^g Acontecimientos de disfunción cardíaca – incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y cardiomiopatía restrictiva ^h La frecuencia está basada en los acontecimientos adversos notificados por los investigadores. Las anomalías del laboratorio fueron notificadas por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.				

En pacientes con ascendencia del Este Asiático, se observaron con mayor frecuencia casos de neutropenia, trombocitopenia síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Anexo 2. Seguridad de Axitinib

Resumen del perfil de seguridad

Los siguientes riesgos, incluyendo las acciones adecuadas que se deben emprender, se contemplan con mayor detalle en: acontecimientos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, alteración tiroidea, acontecimientos tromboembólicos arteriales, acontecimientos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o del hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fístulas, complicaciones en la cicatrización de heridas, PRES, proteinuria y enzimas hepáticas aumentadas.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 20\%$) en el tratamiento con axitinib fueron diarrea, hipertensión, fatiga, apetito disminuido, náuseas, peso disminuido, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie), hemorragia, hipotiroidismo, vómitos, proteinuria, tos y estreñimiento.

Listado tabulado de las reacciones adversas

La Tabla siguiente presenta las reacciones adversas notificadas en un conjunto de datos agrupados de 672 pacientes a los que se administró axitinib en estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con CCR.

Las reacciones adversas se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos, frecuencia y gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La actual base de datos de seguridad de axitinib es demasiado pequeña para detectar reacciones adversas raras y muy raras.

Las categorías se han asignado de acuerdo a las frecuencias absolutas de los datos de estudios clínicos agrupados. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas de una misma frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a	Todos los grados ^b %	Grado 3 ^b %	Grado 4 ^b %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenia	1,6	0,1	0
		Policitemia ^c	1,5	0,1	0
	Poco frecuentes	Neutropenia	0,3	0,1	0
		Leucopenia	0,4	0	0
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo ^c	24,6	0,3	0
	Frecuentes	Hipertiroidismo ^c	1,6	0,1	0,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	39,0	3,6	0,3
	Frecuentes	Deshidratación	6,7	3,1	0,3
		Hiperpotasemia	2,7	1,2	0,1
		Hipercalcemia	2,2	0,1	0,3
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	16,2	0,7	0
		Disgeusia	11,5	0	0
	Frecuentes	Mareos	9,1	0,6	0
	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^e	0,3	0,1	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos	3,1	0	0
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Acontecimientos de insuficiencia cardiaca ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión ^g	51,2	22,0	1,0
		Hemorragia ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Frecuentes	Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea ^d	17,1	3,6	0,6
		Tos	20,4	0,6	0
		Disfonía	32,7	0	0,1
	Frecuentes	Dolor bucofaríngeo	7,4	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	55,4	10,1	0,1
		Vómitos	23,7	2,7	0,1
		Náuseas	33,0	2,2	0,1
		Dolor abdominal	14,7	2,5	0,3
		Estreñimiento	20,2	1,0	0

		Estomatitis	15,5	1,8	0
		Dispepsia	11,2	0,1	0
	Frecuentes	Dolor en el abdomen superior	9,4	0,9	0
		Flatulencia	4,5	0	0
		Hemorroides	3,3	0	0
		Glosodinia	2,8	0	0
		Perforación gastrointestinal y fístula ^{c,k}	1,9	0,9	0,3
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	1,3	0,1	0,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)	32,1	7,6	0
		Erupción	14,3	0,1	0
		Sequedad en la piel	10,1	0,1	0
	Frecuentes	Prurito	6,0	0	0
		Eritema	3,7	0	0
		Alopecia	5,7	0	0

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a	Todos los grados ^b %	Grado 3 ^b %	Grado 4 ^b %
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	17,7	1,9	0,3
		Dolor en las extremidades	14,1	1,0	0,3
	Frecuentes	Mialgia	8,2	0,6	0,1
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria ^l	21,1	4,8	0,1
	Frecuentes	Fallo renal ^m	1,6	0,9	0,1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	45,1	10,6	0,3
		Astenia ^d	13,8	2,8	0,3
		Inflamación de las mucosas	13,7	1,0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución en el peso	32,7	4,9	0
	Frecuentes	Aumento de la lipasa	3,7	0,7	0,7
		Aumento de la alanina aminotransferasa	6,5	1,2	0
		Aumento de la amilasa	3,4	0,6	0,4
		Aumento de la aspartato aminotransferasa	6,1	1,0	0
		Aumento de la fosfatasa alcalina	4,8	0,3	0
		Aumento de la creatinina	5,7	0,4	0
		Aumento de la hormona estimulante de tiroides	7,9	0	0

^a Las reacciones adversas se describen en función de la frecuencia de aparición durante el tratamiento para todas las causalidades.

^b Terminología común del *National Cancer Institute* para reacciones adversas, versión 3.0

^c Ver la sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

^d Se notificaron casos mortales (Grado 5).

^e Incluida la leucoencefalopatía.

^f Incluida la insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disminución de la fracción de eyección, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia ventricular derecha.

^g Incluida la hipertensión acelerada, aumento de la tensión arterial, hipertensión y crisis hipertensiva.

- ^h Incluido el tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, hemorragia anal, hemorragia arterial, presencia de hematuria, hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, hemorragia por disfunción uterina, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, hematocrito disminuido, hematoma, hematuria, hemoglobina disminuida, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de una arteria coronaria, hemorragia del tracto urinario, hemorragia hemorroidal, hemostasia, mayor propensión a los cardenales, razón normalizada internacional aumentada, hemorragia gastrointestinal baja, melenas, petequias, hemorragia faríngea, tiempo prolongado de protrombina, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, recuento disminuido de hematíes, hemorragia renal, hemorragia de la esclerótica, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia en astilla, hemorragia subaracnoidea, hemorragia de la lengua, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia vaginal.
- ⁱ Incluido el síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena yugular, trombosis venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusión retinal venosa, trombosis retinal venosa, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa en extremidades.
- ^j Incluido el infarto de miocardio agudo, embolia, infarto de miocardio, oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.
- ^k La perforación gastrointestinal y la fístula incluyen los siguientes términos preferentes: absceso abdominal, absceso anal, fístula anal, fístula, goteo de anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, perforación de intestino grueso, fístula Esofagobraquial y peritonitis.
- ^l La proteinuria incluye los siguientes términos preferentes: proteínas en orina, presencia de proteína en orina y proteinuria.
- ^m Incluida la insuficiencia renal aguda.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos de insuficiencia cardíaca

En un estudio clínico controlado con axitinib (N = 359) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardíaca en el 1,7% de los pacientes que recibieron axitinib, entre los que se incluyeron insuficiencia cardíaca (0,6%), insuficiencia cardiorrespiratoria (0,6%), disfunción del ventrículo izquierdo (0,3%) e insuficiencia ventricular derecha (0,3%). Se notificaron reacciones adversas de insuficiencia cardíaca de grado 4 en el 0,6% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificó insuficiencia cardíaca mortal en el 0,6% de los pacientes que recibieron axitinib.

En los estudios en monoterapia con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardíaca (entre los que se incluyeron insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha) en el 1,8% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardíaca de grado 3/4 en el 1,0% de los pacientes que recibieron axitinib y acontecimientos de insuficiencia cardíaca mortal en el 0,3% de los pacientes que recibieron axitinib.

Alteración tiroidea

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 20,9% de pacientes e hipertiroidismo en el 1,1% de pacientes. Se notificó el aumento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) como una reacción adversa en el 5,3% de pacientes que recibieron axitinib. Durante los controles analíticos rutinarios, se observó que en un 32,2% de los pacientes que recibieron axitinib, la TSH aumentó a ≥ 10 $\mu\text{U/ml}$ en pacientes que tenían la TSH en < 5 $\mu\text{U/ml}$ antes del tratamiento.

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 24,6% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificó hipertiroidismo en el 1,6% de los pacientes que recibieron axitinib.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas venosas en el 3,9% de pacientes que recibieron axitinib, incluyendo embolismo pulmonar (2,2%), trombosis/oclusión retinal venosa (0,6) y trombosis venosa profunda (0,6%). Se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas venosas de grado 3/4 en el 1,7% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificó embolismo pulmonar mortal en un paciente (0,3%) que recibió axitinib.

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos en el 2,8% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos de grado 3 en el 0,9% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos de grado 4 en el 1,2% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos mortales en el 0,1% de los pacientes que recibieron axitinib.

Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales en el 4,7% de los pacientes que recibieron axitinib, incluyendo infarto de miocardio (1,4%), ataque isquémico transitorio (0,8%) y accidente cerebrovascular (0,6%). Se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales de grado 3/4 en el 3,3% de pacientes que recibieron axitinib. Se notificaron un infarto de miocardio agudo mortal y un accidente cerebrovascular mortal en un paciente cada uno (0,3%). En los estudios en monoterapia con axitinib (N = 850), se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en un 5,3% de los pacientes que recibieron axitinib.

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales en el 2,8% de los pacientes que

recibieron axitinib. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales de grado 3 en el 1,2% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales de grado 4 en el 1,3% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales mortales en el 0,3% de los pacientes que recibieron axitinib.

Policitemia

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia en el 1,4% de los pacientes que recibieron axitinib. Los controles analíticos rutinarios detectaron un aumento de la hemoglobina por encima del LSN en el 9,7% de los pacientes que recibieron axitinib. En cuatro estudios clínicos con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR (N = 537), se observó aumento de la hemoglobina por encima del LSN en el 13,6% de los que recibían axitinib.

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia en el 1,5% de los pacientes que recibieron axitinib.

Hemorragia

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR que excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, se notificaron reacciones adversas hemorrágicas en un 21,4% de los pacientes que recibieron axitinib. Las reacciones adversas hemorrágicas en pacientes tratados con axitinib incluyeron epistaxis (7,8%), hematuria (3,6%), hemoptisis (2,5%), hemorragia rectal (2,2%), sangrado gingival (1,1%), hemorragia gástrica (0,6%), hemorragia cerebral (0,3%) y hemorragia del tracto gastrointestinal inferior (0,3%). Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado ≥ 3 en el 3,1% de los pacientes que recibieron axitinib (incluyendo hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior y hemoptisis). Se notificó hemorragia mortal en un paciente (0,3%) que recibía axitinib (hemorragia gástrica). En los estudios en monoterapia con axitinib (N = 850), se notificó hemoptisis en el 3,9% de pacientes; se notificó hemoptisis de grado ≥ 3 en el 0,5% de los pacientes.

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 25,7% de los pacientes que recibieron axitinib. Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado 3 en el 3% de los pacientes. Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado 4 en el 1% de los pacientes y se notificaron hemorragias mortales en el 0,4% de los pacientes que recibieron axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas

En un estudio clínico controlado con axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos gastrointestinales de tipo perforación en el 1,7% de los pacientes que recibieron axitinib, incluyendo fístula anal (0,6%), fístula (0,3%) y perforación gastrointestinal

(0,3%). En los estudios en monoterapia con axitinib (N = 850), se notificaron acontecimientos gastrointestinales de tipo perforación en el 1,9% de los pacientes y se notificó perforación gastrointestinal mortal en un paciente (0,1%).

En estudios clínicos agrupados con axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron perforaciones gastrointestinales y fístulas en el 1,9% de los pacientes que recibieron axitinib.

Anexo 3. Seguridad de Sunitinib

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos de los relacionados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas ^a Infecciones respiratorias ^{b,*} Abscesos ^{c,*} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones cutáneas ^e Sepsis ^{f,*}	Fascitis necrotizante* Infecciones bacterianas ^g	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,*}
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ^j	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular* Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo		

Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio ^{k,*} Disminución de la fracción de eyección ^l	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,*} Insuficiencia cardiaca [*] Cardiomiopatía [*] Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda [*] <i>Torsade de pointes</i>
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral [*]	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar [*] Derrame pleural [*] Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar [*] Insuficiencia respiratoria [*]	
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea Dyspepsia Náuseas Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal [*] Esofagitis [*] Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos	Perforación gastrointestinal ^{q,*} Pancreatitis Fístula anal	

Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis ^r * Función hepática anormal	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel ^s Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción ^t Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea ^u Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastornos en las uñas ^v		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrosis epidérmica tóxica*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Trastornos renales y urinarios	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Osteonecrosis mandibular Fístula* Hemorragia del tracto urinario	Rabdomiolisis* Miopatía Síndrome nefrótico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^w Edema ^x Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización	

Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^y Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	
--------------------------------------	--	---	--	--

Se han combinado los siguientes términos:

- ^a Nasofaringitis y herpes oral
- ^b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio
- ^c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental
- ^d Candidiasis esofágica y candidiasis oral
- ^e Celulitis e infección cutánea
- ^f Sepsis y choque séptico
- ^g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis
- ^h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico
- ⁱ Apetito disminuido y anorexia
- ^j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto
- ^k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica
- ^l Fracción de eyección disminuida/anormal
- ^m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso
- ⁿ Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo
- ^o Estomatitis y estomatitis aftosa
- ^p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen
- ^q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal
- ^r Colecistitis y colecistitis acalculosa
- ^s Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación
- ^t Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica

- u Reacción cutánea y trastorno de la piel
- v Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas
- w Fatiga y astenia
- x Edema facial, edema y edema periférico
- y Amilasa y aumento de amilasa
- * Incluyendo acontecimientos mortales.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica, en algunos casos con desenlace mortal.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Se han notificado pocos casos, algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones adversas observadas en ensayos clínicos no se consideraron relacionadas con el tratamiento en estudio.

Trastornos hepatobiliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con SUTENT, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Población pediátrica

Se realizó un estudio fase I de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes pediátricos y adultos jóvenes (de 2 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas, y en aquellos pacientes previamente tratados con antraciclinas o radiación cardíaca, la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad ≥ 3) e incluyeron cardiotoxicidad. El riesgo de reacciones adversas cardíacas parece mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca y antraciclinas, en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. No se ha identificado una dosis máxima tolerada de sunitinib para esta población de pacientes debido a las toxicidades limitantes de la dosis. En los pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca, las reacciones adversas más frecuentes fueron la toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

Según un análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) y farmacocinético (PK) poblacional, sunitinib en dosis de 25 mg/m^2 al día en el régimen 4/2 en pacientes pediátricos (de 6 a 11 años de edad y de 12 a 17 años de edad) con GIST podría proporcionar exposiciones plasmáticas de sunitinib y, en consecuencia, perfiles de seguridad y eficacia, comparables a los de los pacientes adultos con GIST tratados con 50 mg al día en el régimen 4/2.