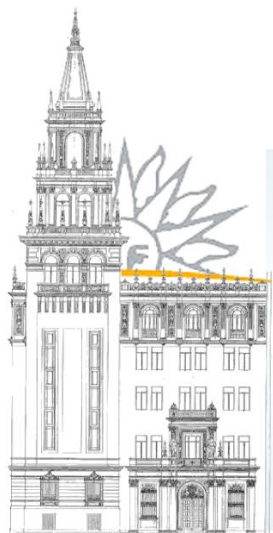


Diciembre 2011

Evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento del cáncer de células renales avanzado con Everolimus



DIVISIÓN EVALUACIÓN SANITARIA
DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
URUGUAY

EVALUACIÓN
TECNOLOGÍAS
SANITARIAS

Informe Público

IP-12-011-014



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Everolimus para el tratamiento del Cáncer Renal Avanzado y/o Metastásico (segunda línea).

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

El siguiente informe se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud con el fin de decidir la incorporación de **Everolimus (Afinitor®)** para el tratamiento del Cáncer Renal Avanzado y/o Metastásico al Formulario Terapéutico de Medicamentos.

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de este medicamento al FTM. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Ana Deminco
Supervisión científica:	Alicia Alemán
Coordinación General:	Ana Pérez Galán
Edición del documento:	Lucía M. Mussio

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.



Tabla de contenido

<i>Resumen</i>	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
<i>Introducción</i>	6
Características de la enfermedad y datos epidemiológicos.....	6
Características y mecanismo de acción.....	6
<i>Descripción de la tecnología a evaluar</i>	7
Fármaco en evaluación	7
Descripción de las tecnologías alternativas.	7
<i>Objetivos</i>	7
Objetivo principal.....	7
Objetivos específicos.....	7
<i>Metodología</i>	8
Estrategia.....	8
Criterios de búsqueda.	8
Selección de estudios.....	8
Criterios de inclusión de estudios.	8
Variables de eficacia y seguridad.	10
Evaluación potenciales sesgos.	10
Extracción de datos.	10
<i>Resultados</i>	10
Revisiones sistemáticas.....	10
Ensayos clínicos incluidos.....	10
Resultados de eficacia.....	11
Resultados de seguridad.....	12
Comparaciones con otras drogas.....	12
Reportes de otras agencias de Evaluación de tecnologías.	12
Consideraciones fármaco-económicas	12
<i>Discusión y conclusiones</i>	13
<i>Bibliografía</i>	14



Resumen

Introducción. El cáncer renal es una patología oncológica que ha ido en aumento en los últimos años. Representa el 2% a 3 % de todos los cánceres, el número de casos nuevos de la enfermedad fue de 1958 casos en el quinquenio 2002-2006. El tratamiento sistémico se basa en la utilización de fármacos dirigidos a inhibir el crecimiento tumoral y las metástasis.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad de Everolimus para el tratamiento de cáncer de riñón avanzado, para así considerar su posible inclusión en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

Métodos. Se buscaron revisiones sistemáticas cuyo objetivo fuera evaluar el tratamiento del cáncer renal avanzadas y que incluyeran como estrategia terapéutica de segunda línea a Everolimus (luego del fracaso del tratamiento con Sunitinib o Sorafenib). Se planificó realizar luego una búsqueda sistemática de ensayos clínicos randomizados y controlados (ECAs) posteriores al último incluido en la revisión. También se evaluaron informes de evaluación de tecnologías de Agencias extranjeras. Todas las publicaciones fueron estudiadas y su calidad evaluada.

Resultados. Los resultados se basan fundamentalmente en una ECA de buena calidad que enroló a 410 pacientes. La Sobrevida Libre de Progresión (SLP) fue significativamente mayor en el grupo con Everolimus, [Hazard Ratio (HR) 0.30, 95% IC 0.22-0.40, $p < 0.0001$]; la mediana de SLP fue 4.0 meses [95% IC 3.7-5.5] vs 1.9 [1.8-1.9] meses. La respuesta al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo tratado con Everolimus (66.8%) en comparación con placebo (32.4%). La mediana de Sobrevida Global fue de 14.8 meses en el grupo tratado con Everolimus y 14.4 en el placebo (NS). La presencia de efectos adversos graves asociados a Everolimus fue de 5%.

Discusión. La evidencia existente demuestra que el Everolimus incrementa significativamente la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta en los pacientes tratados en comparación al placebo con un nivel de seguridad aceptable para los pacientes. No está demostrado que incremente la sobrevida global en forma significativa. No hay estudio que comparen su eficacia con los fármacos de primera línea que son las alternativas terapéuticas en nuestro medio (Sunitinib y Sorafenib)

Conclusiones. No existe suficiente evidencia que justifique recomendar la incorporación del Everolimus al FTM.



EFFICACY AND SAFETY OF EVEROLIMUS FOR THE TREATMENT OF ADVANCED KIDNEY CANCER

Abstract

Introduction. Cancer of the kidney is a neoplastic condition which incidence has increased over recent years, reaching 2% to 3% of all types of cancers. The number of cases in Uruguay reached 1958 cases in the period 2002 to 2006. Systemic treatment is based on the use of drugs aimed at inhibiting tumour growth and metastasis.

Objectives. To assess the efficacy and safety of Everolimus for the treatment of advanced kidney cancer, to consider its possible inclusion in the Uruguayan National Formulary.

Methodology. A search of the scientific literature was performed looking at the treatment of advanced kidney cancer including Everolimus as a second-line of treatment (after failure with Sunitinib or Sorafenib). An assessment of all randomized controlled trials (RCTs) found in the search was done. In addition, assessment reports of international technology agencies were also evaluated. All publications were studied and its quality assessed.

Results. The only good quality RCT obtained included 410 patients. Progression-free survival rate (PFSR) was significantly higher in the group treated with Everolimus, [Hazard Ratio (HR) 0.30, 95%CI 0.22-0.40, $p < 0.0001$], median PFSR 4.0 months [95%CI 3.7-5.5] vs 1.9 months [95%CI 1.8-1.9]. Treatment response was significantly higher in the group treated with Everolimus (66.8%) compared to placebo (32.4%). Median overall survival was 14.8 months in the Everolimus-treated group compared to 14.4 months in the placebo group (NS difference). The presence of serious adverse events associated with Everolimus treatment was 5%.

Discussion. The existing evidence indicates that Everolimus significantly increases progression-free survival rate and response rate in patients, compared to placebo, with an acceptable level of safety. There was no significant difference in overall survival rate. No studies were found comparing Everolimus efficacy against first-line therapeutic alternatives such as Sunitinib and Sorafenib.

Conclusions. There is insufficient evidence to justify the inclusion of Everolimus in the Uruguayan National Formulary.



Introducción

Características de la enfermedad y datos epidemiológicos

El cáncer renal es una patología oncológica que ha ido en aumento en los últimos años. Representa el 2% a 3 % de todos los cánceres, con una incidencia en el Uruguay de 1958 casos en el quinquenio 2002 y 2006 presentándose en un 64% en hombre y 36% en mujeres (Barrios 2010).

Su forma de presentación es a través del dolor, hematuria, tumefacción o como síndrome paraneoplásico. La enfermedad se diagnostica a través de imagenología muy frecuentemente a partir del estudio de otras patologías (PAUTA DE ONCOLOGIA MÉDICA 2009).

Se clasifica en diferentes estadios de acuerdo al sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer del 2002 considerándose el cáncer renal metastásico el correspondiente al estadio IV.

La sobrevida a los 5 años es 23% en el estadio 4 (cáncer avanzado o metastásico)(PAUTA DE ONCOLOGIA MEDICA 2009).

El tratamiento de esta patología en primera línea es básicamente con el uso de Sorafenib, Sunitinib, Bevacizumab combinado con Interferón y Temsirolimus. El tratamiento de las recidivas (segunda línea) no está bien definido y utiliza básicamente las mismas drogas que el de primera línea. La estrategia incluye el uso de una droga que inhiba diferentes vías, la combinación de dos fármacos o el uso de fármacos en investigación (PAUTA DE ONCOLOGIA MEDICA 2009). Dentro de las terapéuticas para segunda línea se encuentra el uso de Everolimus.

En el Uruguay el arsenal terapéutico para el tratamiento del cáncer renal avanzado está representado por el Sorafenib y Sunitinib incluidos en el FTM a mayo del 2011.

Características y mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos). mTOR es una clase de serina-treonina quinasa, cuya actividad puede estar aumentada en algunos tipos de cánceres humanos. Everolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo-1 mTOR (mTORC1). La inhibición de la vía de señalización mTORC1 interfiere con la traducción y la síntesis de proteínas mediante la reducción de la actividad de la proteína ribosomal S6 kinasa (S6K1) y la proteína del factor de elongación eucariótico 4E-unión (4EBP-1) que regulan las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Everolimus reduce los niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos tumorales. Everolimus es un potente inhibidor del crecimiento y de la proliferación de células tumorales, células endoteliales, fibroblastos y células lisas de los vasos sanguíneos asociados a los músculos y ha demostrado reducir in vitro e in vivo la glicólisis en los tumores sólidos.



Descripción de la tecnología a evaluar

Fármaco en evaluación

Nombre comercial:	Afinitor®
Forma farmacéutica:	Comprimidos recubiertos
Vía de administración:	Oral
Laboratorio:	Novartis Uruguay
Indicaciones terapéuticas:	Tratamiento de pacientes con cáncer renal avanzado
Nº de registro MSP:	42657 válido hasta el 13/11/2014

Descripción de las tecnologías alternativas.

Las alternativas terapéuticas al uso de fármacos de 1ª línea cuando estos han fracasado (Sunitinib y Sorafenib) son la utilización de otro fármaco de 1ª línea

Objetivos

Objetivo principal.

Asesorar sobre la inclusión de Everolimus en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

Objetivos específicos.

- Comparar la eficacia y seguridad del Everolimus como tratamiento de segunda línea para el cáncer de células renales.
- Cuando corresponda, realizar una evaluación costo-efectividad de la inclusión del medicamento en el FTM.



Metodología

Estrategia

Para comparar la eficacia y seguridad del fármaco se buscaron revisiones sistemáticas (RS) cuyo objetivo fuera evaluar el tratamiento del cáncer de células renales avanzadas y que incluyeran como estrategia terapéutica de segunda línea el Everolimus comparado contra placebo u otra terapéutica. Se planificó realizar luego una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs) posteriores al último incluido en la revisión. También se evaluaron informes de evaluación de tecnologías de Agencias extranjeras

Criterios de búsqueda.

La búsqueda fue realizada en las siguientes bases electrónicas: PubMed y la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane (vía <http://regional.bvsalud.org>). La última búsqueda fue realizada el 1/12/2011.

En PubMed la búsqueda fue realizada con las siguientes palabras claves y restricciones:

```
("Everolimus"[Supplementary Concept] OR "Everolimus"[All Fields]) AND ("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]))
```

Adicionalmente se realizó búsqueda manual de la bibliografía relevante de los artículos seleccionados.

En la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane, vía BVS, se introdujeron los siguientes términos: “Everolimus AND renal AND cancer”.

Finalmente, también se revisaron informes de evaluación de tecnologías generados por agencias idóneas en la temática y la bibliografía citada por ellos.

Selección de estudios.

Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no corresponden a ensayos controlados y revisiones sistemáticas. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión inicialmente establecidos.

Criterios de inclusión de estudios.

Tipos de estudios. Todos los ECAs con las siguientes ramas de tratamiento: i) Everolimus + otro fármaco versus placebo + otro fármaco; ii) Everolimus vs placebo iii) Everolimus vs otro fármaco.



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Everolimus para el tratamiento del Cáncer Renal Avanzado y/o Metastásico (segunda línea).

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

Población del estudio. Pacientes con cáncer de células renales que recibieron un tratamiento previo de 1ª línea que fracasó y son tratados con Everolimus (segunda línea terapéutica).



Variables de eficacia y seguridad.

Las variables de eficacia y seguridad consideradas son:

- ✓ Sobrevida global
- ✓ Sobrevida libre de progresión
- ✓ Tasa de respuesta
- ✓ Efectos adversos grado 3-4 (Cancer Institute Common terminology Criteria for Adverse Effects -CTEP 2003)

Evaluación potenciales sesgos.

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for Assessing risk of bias, considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento (Higgins JP, 2008).

Extracción de datos.

La extracción de datos se realizó por el revisor realizando tablas de evidencia.

Resultados

De la búsqueda realizada se obtuvieron 7 ECAS y una revisión sistemática publicada en la Biblioteca Cochrane.

Se revisaron también dos informes de evaluación de tecnologías (NICE, INESSS) y Guías de manejo clínico.

Revisiones sistemáticas

Coppin et al realizaron una revisión sistemática sobre el tratamiento con fármacos moleculares en el cáncer renal. Esta actualización se realizó en 2009 presenta la eficacia y seguridad de varios fármacos en primera y segunda línea. Presenta información sobre Everolimus como tratamiento en segunda línea (Coppin 2009). Esta revisión hace referencia a tres RS publicadas en otras revistas con similares conclusiones. La revisión incluye solo un estudio (Motzer 2008) y por tantos los comentarios se ajustan completamente a lo concluido por el estudio.

Ensayos clínicos incluidos

De los ensayos clínicos encontrados fueron: un estudio fase I en pacientes chinos con varios tipos de tumores tratados con Everolimus (Xu 2011). Hainsworth et al realizaron un ensayo no aleatorizado fase II con Everolimus adicionado a Bevacizumab (Hainsworth 2011). Solo se encontró un estudio clínica aleatorizado Fase III que evaluó el efecto de Everolimus vs placebo



EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Everolimus para el tratamiento del Cáncer Renal Avanzado y/o Metastásico (segunda línea).

División Evaluación Sanitaria - Dirección General de la Salud - MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA - des@msp.gub.uy

en pacientes con cáncer renal metastásico que recidivaron luego del tratamiento con Sorafenib o Sunitinib (Motzer2008). Tres estudios encontrados fueron análisis secundarios del estudio de Motzer 2008 (Beaumont JL 2011, Tsukamoto T 2011) y un estudio de seguimiento de sobrevida de esa población (Motzer 2010).

Referencia	Método	Pacientes*	Intervención	Resultado
(Motzer, 2010)	Ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego. Fase III	Se incluyeron 410 pacientes con cáncer avanzado que habían progresado luego de la terapia con Sunitinib o Sorafenib, 273 recibieron tratamiento y 138 recibieron placebo.	1. Everolimus 10 mg V/o 2. placebo	Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Tasa de respuesta Efectos adversos

La calidad metodológica fue evaluada de acuerdo con los criterios de grupo Cochrane.

Referencia	Enmascaramiento	Asignación del tratamiento	Seguimiento	Intención de tratar
(Motzer, 2010)	Ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego.	Refiere que fue al azar con un sistema computarizado en bloques permutados.	completo	si

Resultados de eficacia

El estudio de Motzer y col 2008 fue suspendido en forma temprana (luego que aparecieron 191 eventos de progresión) pero en una publicación posterior (Motzer 2010) se publican los resultados de seguimiento posterior. La sobrevida libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo con Everolimus (hazard ratio 0.30, 95% IC 0.22-0.40, $p < 0.0001$; mediana 4.0 [95% IC 3.7-5.5] vs 1.9 [1.8-1.9] meses). La respuesta al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo tratado con Everolimus (66.8%) en comparación con placebo (32.4%). La mediana de sobrevida global fue de 14.8 meses en el grupo tratado con Everolimus y 14.4 en el placebo. Al momento del análisis final 80% de los pacientes del grupo placebo habían recibido Everolimus (cross-over) lo que hace difícil interpretar estos resultados del estudio de seguimiento. Un análisis estadístico complejo realizado ajustando el fenómeno de cruzamiento mostró una sobrevida global 1.9 (IC 95% 0.5-8.5) mayor en el grupo tratamiento en relación al placebo pero este tipo de estudio pueden presentar frecuentes sesgos.



Resultados de seguridad

Se evaluaron posibles efectos adversos en forma amplia. Los efectos adversos serios vinculados a la medicación (Grado 3-4) se presentaron en 5% de los pacientes. Los efectos adversos más comunes fueron: infecciones de todos los tipos (10%) correspondiendo 8% a neumonías de cualquier grado. Los otros síntomas frecuentes fueron estomatitis, rash y fatiga.

Comparaciones con otras drogas

Comparaciones directas

No se encontraron estudios que comparen directamente diferentes alternativas de tratamiento.

Comparaciones indirectas

Di Lorenzo y colaboradores realizaron un estudio de comparación indirecta entre pacientes tratados en segunda línea con Sorafenib (tomando como base un estudio de una sola rama de tratamiento con este fármaco) y Everolimus (tomando como base la rama tratamiento del estudio de Motzer 2008 con pacientes que fracasaron al tratamiento previo con Sunitinib). Este estudio mostro una mayor sobrevida global en el grupo con Everolimus pero por sus características metodológicas debe ser considerado con el nivel de evidencia de un estudio observacional.

Reportes de otras agencias de Evaluación de tecnologías.

National Institute for Health and Clinical Excellence NICE (2010)

No se recomienda Everolimus como una opción de tratamiento en segunda línea para las personas con carcinoma de células renales que ha recidivado luego del tratamiento con Sorafenib o Sunitinib

Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Servicios Sociales, Canadá. (INESSS 2011)

En resumen, los escenarios considerados, el costo-utilidad incremental de Everolimus se considera demasiado alto. Por lo tanto, INESSS cree que Everolimus no reúne los requerimientos económicos y fármaco-económicos y no recomienda que se inscriba en la lista de medicamentos.

Consideraciones fármaco-económicas

A efectos de aportar insumos para la evaluación fármaco-económica, la empresa que comercializa el producto aporta la siguiente información.

Costo unitario de Everolimus 10 mg: [REDACTED] por mes

Número de pacientes a tratar por año (estimado) – 50



La empresa sostiene que no existirían costos incrementales ya que la terapéutica alternativa actualmente es la administración de Sorafenib o Sunitinib en 2ª línea (costo unitario [REDACTED] y [REDACTED] respectivamente) o tratamiento de soporte.

Discusión y conclusiones

El Everolimus ha demostrado en un estudio aleatorizado de aceptable calidad metodológica aumentar en forma significativa la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión del cáncer de células renales cuando se lo compara con tratamiento de soporte en pacientes que han fracasado en el tratamiento con Sorafenib o Sunitinib. La evidencia actual no permite asegurar que esta medicación aumente la supervivencia global. Se trata además de un fármaco con un buen nivel de seguridad de acuerdo a los eventos adversos que genera.

Las alternativas terapéuticas al Everolimus en Uruguay son el Sorafenib y el Sunitinib. No existen estudios directos de comparación de estas tres drogas.

La evidencia analizada coloca al Everolimus como una opción terapéutica en el tratamiento de segunda línea del cáncer renal avanzado si bien la evidencia analizada no confirma el aumento de la supervivencia global, parámetro de eficacia de mayor valor en los estudios oncológicos. No se puede recomendar el ingreso del fármaco al FTM con la evidencia actualmente disponible.



Bibliografía

Barrios E, Vassallo J, Alonso R, Garau M, Musetti C. III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2010.119p.: ilus. ISBN 978-9974-8157-3-5.

Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, Kay A, Cella D. Patient-reported outcomes in a phase iii study of Everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist*. 2011;16(5):632-40.

Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Tratamiento específico para el carcinoma de células renales avanzado (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Coppin Chris, Le Lyly, Wilt Timothy J, Kollmannsberger Christian. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD006017. DOI: 10.1002/14651858.CD006017.pub2.

CTEP Cancer Therapy Evaluation Program: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Bethesda, MD, DCTD, NCI, NIH, Department of Health and Human Services.

Di Lorenzo G, Casciano R, Malangone E, Buonerba C, Sherman S, Willet J, Wang X, Liu Z, De Placido S. An adjusted indirect comparison of Everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory metastatic renal cell carcinoma patients using repeated matched samples. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Jul;12(10):1491-7.

ECOG. Eastern Cooperative Oncology Group performance status

Higgins JP, Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. In: www.cochrane-handbook.org The Cochrane Collaboration, 2008.

Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, Waterhouse D, Clark BL, Whorf R. Phase II trial of bevacizumab and Everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2131-6.



INESS

2011. http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&user_inessscapsules_pi1%5Buid%5D=1330&user_inessscapsules_pi1%5Bonglet%5D=1&user_inessscapsules_pi1%5BbackUrl%5D=index.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1&cHash=a09802b0f57d7e87549cbeac4571ab24 . Consultado dic 2011.

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of Everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of Everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.

NICE technology appraisal guidance 219. April 2011. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. www.nice.org.uk/guidance/TA219. Consultado dic 2011

Pautas de Oncología Médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Catedra de Oncología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de la Republica de Uruguay. 2009.

Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, Niwakawa M, Uemura H, Usami M, Terai A, Kanayama HO, Sumiyoshi Y, Eto M, Akaza H. Phase III trial of Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Jan;41(1):17-24.

Xu B, Wu Y, Shen L, Ye D, Jappe A, Cherfi A, Wang H, Yuan R. Two-dose-level confirmatory study of the pharmacokinetics and tolerability of Everolimus in Chinese patients with advanced solid tumors. *J Hematol Oncol*. 2011 Jan 13;4:3