

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

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Cáncer Renal

Tecnología Sanitaria Evaluada: Sunitinib, Pazopanib, Temsirolimus y Axitinib

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer Renal.
Santiago, MINSAL 2018.

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

Fecha 2ª Edición: Agosto 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN	6
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	6
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	6
5. RESUMEN EJECUTIVO	7
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	10
▪ Diagnóstico e identificación de subgrupos.....	10
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	11
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	12
▪ Sunitinib	12
▪ Pazopanib	12
▪ Temsirolimus	13
▪ Axitinib	14
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	15
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	16
10.A. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	16
▪ Sunitinib	16
▪ Pazopanib	20
▪ Temsirolimus versus interferón	25
▪ Temsirolimus versus pazopanib	30
▪ Temsirolimus versus sunitinib	34
▪ Axitinib	39
10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....	44
▪ Sunitinib	44
▪ Pazopanib	48
▪ Temsirolimus	55
▪ Axitinib	59
11. ANÁLISIS ECONÓMICO	62
▪ Resultados y descripción de la evidencia encontrada.....	62
▪ Recomendaciones de otras agencias	65
▪ Acuerdos de riesgo compartido	67

▪ Precio máximo industrial.....	67
▪ Costo por paciente	68
▪ Impacto presupuestario	68
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	70
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	71
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	74
15. CONCLUSIÓN	75
16. REFERENCIAS	76
17. ANEXO 1	82
18. AGRADECIMIENTOS.....	87

CÁNCER RENAL

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al 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. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

- Sunitinib
- Pazopanib
- Temozolomida
- Axitinib

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Carcinoma de células renales avanzado.

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Sunitinib y Pazopanib para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado.

Temozolomida para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado, en pacientes con mal pronóstico.

Axitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado, en pacientes con respuesta inadecuada a sunitinib o pazopanib.

5. RESUMEN EJECUTIVO

El Carcinoma de Células Renales (CCR) representa el 90% de los cánceres renales que, a su vez, es el 14º cáncer más común. Se observa predominantemente en hombres mayores de 60 años, y su incidencia ha sido estimada en 6,9 x 100.000 habitantes, mientras que la tasa de mortalidad es de 3,8 x 100.000 habitantes en Chile.

El CCR metastásico o avanzado (CCRm) tiene un pronóstico sustancialmente peor que los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, no obstante, los síntomas están generalmente asociados a una enfermedad avanzada.

Este informe evalúa sunitinib, pazopanib y temsirolimus para pacientes con CCRm en primera línea, y axitinib para pacientes con CCRm en segunda línea.

Esta condición de salud no cuenta con ningún tipo de cobertura financiera en la actualidad.

Eficacia de los tratamientos

Sunitinib

Se identificó un ensayo aleatorizado que evaluaba los efectos de sunitinib en comparación a interferón alfa, en personas con CCRm sin tratamiento previo. De acuerdo a esta evidencia, el uso de sunitinib podría disminuir la mortalidad, pero se asocia a mayores efectos adversos.

Pazopanib

No se identificó evidencia directa que evaluaba el efecto de pazopanib en comparación con interferón alfa en personas con CCRm sin tratamiento previo, por lo que se recurrió a comparaciones indirectas, seleccionándose una revisión sistemática que utilizó la técnica metaanálisis en red para comparar ambos fármacos. De acuerdo a esta evidencia, el uso de pazopanib podría aumentar la sobrevida libre de progresión, pero probablemente se asocia a más efectos adversos severos.

Temsirolimus

Para evaluar el efecto del temsirolimus en personas adultas con CCRm se utilizaron tres comparadores interferón alfa, pazopanib y sunitinib:

- Se identificó un ensayo aleatorizado que evaluaba el efecto de temsirolimus en comparación a interferón alfa. De acuerdo a esta evidencia el uso de temsirolimus probablemente disminuye la mortalidad y probablemente se asocia a menos efectos adversos severos.

- Se identificó un ensayo aleatorizado que evaluaba el efecto de temsirolimus en comparación a pazopanib. De acuerdo a esta evidencia, el uso de temsirolimus podría ser menos efectivo en prolongar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad. No se reporta información concluyente sobre eventos adversos severos.
- No se identificó evidencia directa que evaluara el efecto del sunitinib en comparación a temsirolimus, por lo que se recurrió a comparaciones indirectas, seleccionándose una revisión sistemática que utilizó la técnica del metaanálisis en red para comparar ambos fármacos. De acuerdo a esta evidencia el uso de temsirolimus aumentaría la sobrevida libre de progresión y podría asociarse a más efectos adversos severos.

Axitinib

Se identificó dos ensayos aleatorizados que evaluaban el efecto de axitinib en comparación a sorafenib en personas con CCRm como segunda línea. De acuerdo a esta evidencia, probablemente no existen diferencias en mortalidad entre ambos fármacos, pero axitinib se asocia a una mayor tasa de eventos adversos severos.

Análisis Económico

Las agencias internacionales generalmente recomiendan el uso de sunitinib en primera línea para pacientes con CCRm. En cuanto a pazopanib, la mayoría de estas lo considera como una alternativa terapéutica a sunitinib. Axitinib es generalmente recomendado como tratamiento de segunda línea para pacientes con CCRm previamente tratados con sunitinib o pazopanib.

Un estudio de costo-efectividad realizado en Chile para pacientes con CCRm mostró que sunitinib y pazopanib no son costo-efectivos respecto a la mejor alternativa disponible, mencionando también que no existen diferencias sustanciales en el efecto de estas dos terapias, por lo que el costo sería el factor clave para la decisión. Las evaluaciones económicas de axitinib muestran que este puede considerarse como una opción costo-efectiva en comparación a sorafenib, pero que everolimus es una alternativa con eficacia similar y menor costo.

El impacto presupuestario para el año 2019 asciende a \$MM1.022 para sunitinib, \$MM1.164 para pazopanib, y \$MM171 para axitinib.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe red de atención suficiente para dar respuesta a este problema de salud. No se identificaron brechas relevantes.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable/ No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Cáncer renal	Sunitinib	Favorable	No se excluye	
Cáncer renal	Pazopanib	Favorable	No se excluye	
Cáncer renal	Temsirolimus	No favorable	Eficacia	Tratamiento no muestra eficacia en primera línea
Cáncer renal	Axitinib	Favorable	No se excluye	

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El cáncer renal fue el 14º cáncer más común en 2012, representando el 2-3% de todos los cánceres a nivel mundial (1). Más del 90% de las neoplasias renales surgen en la parénquima renal (el resto en la pelvis renal), siendo el tipo más común el Carcinoma de Células Renales (CCR) (2).

El CCR se observa predominantemente en hombres (un 50% más frecuente que en mujeres (3)), con una mediana de diagnóstico de 64 años (4), siendo muy infrecuente el diagnóstico en pacientes menores de 40 años.

En estadios tempranos de la enfermedad, el CCR frecuentemente se presenta de forma asintomática y con buen pronóstico, hasta la invasión de nodos linfáticos, venas adyacentes, o el sistema urinario recolector. Los síntomas de esta enfermedad generalmente aparecen con la presencia de enfermedad metastásica (CCRm), que usualmente se inicia en la glándula suprarrenal. Los pacientes con CCRm empeoran sustancialmente su pronóstico. El Instituto Nacional de Cáncer en EEUU reporta en su vigilancia epidemiológica que la tasa de supervivencia global a 5 años del diagnóstico para pacientes con CCR fue de 74.5%, lo que se reduce a 16% para pacientes con enfermedad metastásica (4).

En cuanto a su epidemiología, EEUU reporta unos 65.000 nuevos casos anuales de cáncer renal (5), mientras que la estimación para la Unión Europea fue de 84.000 pacientes incidentes anuales en 2012 (6). En Chile, según los registros poblacionales de cáncer, 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. (7).

▪ **Diagnóstico e identificación de subgrupos**

Por la naturaleza asintomática del CCR en estadios tempranos, la mayoría de los pacientes son diagnosticados de forma incidental, con la manifestación de síntomas que comúnmente ha sido reportada es la tríada de dolor lumbar, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable (8,9), lo que puede ser signo de un cáncer renal en estadio avanzado. Para la confirmación diagnóstica de una metástasis, se debe realizar una tomografía computada (TAC) (9–12). En caso de una masa renal no identificable, la ecografía permitiría identificar las características de éste, de manera de poder identificar un tumor sólido (9). Por último, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) permitiría entregar información adicional en caso de que el TAC entregue resultados indeterminados (9,11).

Generalmente, al realizar una biopsia a los sitios de metástasis, o al tejido obtenido a partir de una nefrectomía (9,11,12), se permitiría identificar la histología para el diagnóstico de un CCR y su histología específica (de células claras, papilar y cromóforo) (13).

Con esta información, se caracteriza al paciente de acuerdo al avance de su enfermedad en base al tamaño del tumor, la metástasis en nodos regionales y la presencia de metástasis distantes (9).

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

En general, en pacientes que ya han sido diagnosticados con CCRm se utilizan tratamientos sistémicos, siendo recomendadas las nefrectomías citorreductoras previas sólo cuando los sitios de metástasis sean resecables (9,12).

Históricamente, el tratamiento quimioterapéutico se limitó al tratamiento con citoquinas con interferón α (IFN α) e IL2. Sin embargo, en los últimos años, un número de terapias dirigidas han sido aprobadas para el tratamiento del de estos pacientes.

Estos nuevos tratamientos incluyen inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs), tales como sorafenib, sunitinib, pazopanib y axitinib, reguladores de la proteína rapamicina en mamíferos, tales como temsirolimus y everolimus) y un anticuerpo anti-angiogénico bevacizumab, usualmente en combinación con IFN α (9,12,11).

De esta forma, en pacientes con CCR avanzado/metastásico que no hayan recibido una terapia previa, las alternativas disponibles son sunitinib, pazopanib, bevacizumab, IFN α y temsirolimus (este último en pacientes de mal pronóstico). De manera adicional, recientemente se está utilizando la combinación nivolumab + ipilimumab, lo que ya fue aprobado en la FDA, pero no aún en EMA ni en ISP. Por último, se está utilizando frecuentemente everolimus (en vez de temsirolimus) como terapia de primera línea para pacientes de mal pronóstico, no obstante, el ISP no ha aprobado esta indicación.

Para pacientes en segunda línea de tratamiento, que ya han recibido tratamiento previo, y su enfermedad ha progresado, las alternativas disponibles son axitinib, sorafenib, everolimus y nivolumab.

Actualmente, no existe cobertura para pacientes con CR, como tampoco hay financiamiento de ninguna de las alternativas disponibles mencionadas.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Sunitinib, pazopanib y axitinib son inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) que inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), lo cual reduce la proliferación de células tumorales generando un efecto anti angiogénico.

Temsirolimus es un inhibidor de la proteína mTOR (mammalian Target of Rapamycin). Su efecto es anti angiogénico, ayudando a detener o hacer más lento el crecimiento del cáncer.

- **Sunitinib**

Registro e Indicación

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

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-15601/16	SUTENT CÁPSULAS 12,5 mg	10-07-2006	PFIZER CHILE S.A.
F-15602/16	SUTENT CÁPSULAS 25 mg	10-07-2006	PFIZER CHILE S.A.
F-15603/16	SUTENT CÁPSULAS 50 mg	10-07-2006	PFIZER CHILE S.A.

Laboratorio

Sutent® (Pfizer).

Posología

La dosis recomendada por la EMA de sunitinib 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 el ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-22681/16	INOXTAR 200 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg	12-05-2016	PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.
F-22679/16	INOXTAR 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	12-05-2016	PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.
F-23019/16	KIPANIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg	28-08-2016	GADOR LTDA.
F-23020/16	KIPANIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	28-08-2016	GADOR LTDA.
F-22939/16	VORIFAS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg	18-08-2016	TECNOFARMA S.A.
F-22940/16	VORIFAS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	18-08-2016	TECNOFARMA S.A.
F-19806/18	VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg	14-03-2013	NOVARTIS CHILE S.A.
F-19807/18	VOTRIENT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg	14-03-2013	NOVARTIS CHILE S.A.

Laboratorio

Inoxtar® (Pharma Investi)

Kipanib® (Gador)

Vorifas® (Tecnofarma)

Votrient® (Novartis)

Posología

La dosis recomendada por la EMA de pazopanib es de 800 mg una vez al día.

▪ **Temsirolimus**

Registro e Indicación

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

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-17001/13	TORISEL SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg CONCENTRADA, CON DILUYENTE	19-08-2008	LABORATORIOS WYETH LLC.

Laboratorio

Torisel (Wyeth)

Posología

La dosis recomendada por la EMA de temsirolimus es de 25 mg administrados por perfusión intravenosa a lo largo de un período de 30 a 60 minutos una vez a la semana.

▪ **Axitinib**

Registro e Indicación

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

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-20244/13	INLYTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg	25-08-2013	PFIZER CHILE S.A.
F-20245/13	INLYTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg	25-08-2013	PFIZER CHILE S.A.

Laboratorio

Inlyta® (Pfizer)

Posología

La dosis recomendada por la EMA de axitinib recomendada es de 5 mg dos veces al día, hasta observar beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable que no pueda manejarse con tratamiento concomitante o ajuste de dosis.

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 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 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.A. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

En esta etapa se evaluó la eficacia de:

- Sunitinib y pazopanib para el tratamiento del CCRm, en pacientes que no han recibido tratamiento previo
- Temeolimus para el tratamiento en primera línea de pacientes con CCRm de mal pronóstico.
- Axitinib para el tratamiento del CCRm, en pacientes con respuesta inadecuada a pazopanib o sunitinib.

▪ Sunitinib

En personas con carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado, que no hayan recibido tratamiento previo ¿se debe usar sunitinib en comparación a Interferón alfa?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	Personas con cáncer renal avanzado sin tratamiento previo.
Intervención	Sunitinib.
Comparación	Interferón alfa.
Desenlaces (outcomes)	Sobrevida global. Sobrevida libre de progresión Efectos adversos 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

El único estudio identificado (14) proviene de la evidencia contenida en la matriz de Epistemonikos.

No se identificaron estudios adicionales no incluidos en revisiones sistemáticas mediante la búsqueda complementaria.

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 27 revisiones sistemáticas (6–32) que incluyeron 14 ensayos aleatorizados, de los cuáles sólo uno corresponde a la pregunta de interés, Motzer et al (14). Los datos sobre mortalidad fueron obtenidos de un reporte posterior (5).</p> <p>Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia.¹</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Criterios de inclusión: Adultos >18 años con cáncer renal avanzado, confirmado histológicamente, con un componente de células claras, estado funcional ECOG 0-1 y función adecuada de órganos (función hematológica, coagulación, función hepática, renal, y cardíaca).</p> <p>Características basales: Mediana de edad 61 años; 71% hombres; 62% con ECOG 0 y 38% con ECOG 1; 94% con nefrectomía previa, 6% calificaba como de riesgo alto, 58% intermedio y 36% bajo según clasificación del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC); 90% con nefrectomía previa.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Rama Sunitinib: 50 mg al día, vía oral, en ciclos de 6 semanas, (4 semanas de tratamiento, seguidas por 2 semanas de descanso).</p> <p>Rama interferón alfa: Administración tres veces por semana, SC. Dosis inicial de 3 millones UI SC en la primera semana; Aumentaban a 6 millones UI en la segunda y 9 millones UI a partir de la tercera semana.</p> <p>El tratamiento en ambos grupos se mantenía hasta la progresión, eventos adversos inaceptables o interrupción por decisión del paciente.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión</p> <p>Desenlaces secundarios: Sobrevida global, respuesta objetiva, desenlaces reportados por los pacientes (patient-reported outcomes), efectos adversos.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Pfizer</p>

¹ Sunitinib para el cáncer renal avanzado <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b472b866ec0d625cf2b2738>

Resumen de resultados

Tabla 2. Resumen de evidencia para Sunitinib

Sunitinib versus interferón para cáncer renal avanzado						
Pacientes	Carcinoma de células renales avanzado, primera línea					
Intervención	Sunitinib					
Comparación	Interferón alfa					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON interferón	CON sunitinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad A 1 año	RR 0,76 (0,59 a 0,97) (1 ensayo/ 750 pacientes) (4,5)	288 por 1000	219 por 1000	68 menos (ME: 9 a 118 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Sunitinib podría disminuir la mortalidad en comparación con interferón, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos severos** A 1 año	RR 1,73 (1,08 a 2,76) (1 ensayo/ 735 pacientes) (4,5)	69 por 1000	120 por 1000	51 más (ME: 6 a 122 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Alta	Sunitinib se asocia a mayores efectos adversos grado 3 y 4 que interferón.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON interferón** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON sunitinib** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** Los eventos adversos grado 3-4 que fueron más frecuentes en el grupo sunitinib fueron: diarrea (5% vs 0), vómitos (4 vs 1%), hipertensión (8 vs 1%), síndrome mano-boca (5% vs 0), leucopenia, neutropenia (12 vs 7%), trombocitopenia y linfopenia. El único evento adverso grado 3-4 que fue más frecuentes en el grupo interferón fue la fatiga (12 vs 7%).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, derivado de la ausencia de ciego para participantes y tratantes, pérdidas en el seguimiento que no están balanceadas entre los grupos, y varios aspectos cuyo reporte es insuficiente. En el caso de los efectos adversos, no se disminuyó por este factor, ya que, de no haber existido sesgo, la conclusión se habría visto reforzada.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un efecto clínicamente irrelevante.

Otras consideraciones para la toma de decisión**▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con cáncer renal avanzado (irreseccable o metastásico, ya sea al debut o en recurrencia), histología células claras, sin tratamiento sistémico previo, con buena función de órganos.

Los pacientes de riesgo alto o mal pronóstico al diagnóstico de su enfermedad avanzada no están adecuadamente representados en este ensayo, pero los resultados de este resumen podrían extrapolarse a ellos.

Esta evidencia no se aplica a tumores de la pelvis renal, uroteliales (se considera una enfermedad totalmente distinta, aunque no fueron explícitamente excluidos en los estudios).

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Se seleccionó el desenlace mortalidad total porque en esta patología, con tantas alternativas disponibles del punto de vista del tratamiento paliativo sistémico, la sobrevida libre de progresión no constituye un desenlace adecuado para la toma de decisiones y no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de sobrevida global (43).

Para una mejor comprensión de los resultados del desenlace relacionado con sobrevida global, se consideró la mortalidad.

Si bien sunitinib podría disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes de alto riesgo, en comparación con interferón, se debe destacar que este último destaca por su toxicidad constitucional (astenia, anorexia, fiebre, etc.), siendo un fármaco reconocidamente mal tolerado y poco efectivo, por lo cual hoy en día prácticamente no se utiliza y no se considera un comparador válido para la toma de decisiones.

En resumen, para pacientes con cáncer renal avanzado con histología células claras, sunitinib podría ser mejor que un tratamiento actualmente en desuso.

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este informe coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas que analizan la misma pregunta, en cuanto sunitinib es superior a interferón en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado, destacando que todas ellas se centran en el análisis del mismo ensayo, ya sea de manera directa (19,20) o agregando comparaciones indirectas (18,21,26,27,31).

Las conclusiones son parcialmente concordantes con las revisiones más contemporáneas que evalúan diferentes alternativas para el tratamiento de primera línea, que concluyen que cabozantinib, tivozanib, o la combinación de nivolumab más ipilimumab serían la alternativa a preferir en primera línea (22,24,28,33,38).

▪ **Pazopanib**

En personas con carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado, que no hayan recibido tratamiento previo ¿se debe usar Pazopanib en comparación a Interferón?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	Personas con cáncer renal avanzado sin tratamiento previo.
Intervención	Pazopanib.
Comparación	Interferón.
Desenlaces (outcomes)	Sobrevida global. Sobrevida libre de progresión. Efectos adversos grado 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando pazopanib en cáncer renal, sin embargo, ninguna de ellas identificó ningún ensayo que abordara la comparación de interés.

Tampoco se identificaron ensayos relevantes en la búsqueda adicional, por lo tanto se llevó a cabo una estimación del efecto mediante evidencia indirecta, a partir de la mejor revisión sistemática disponible con metaanálisis en red (38).

Tabla 3. Características de la evidencia seleccionada

Cuál es la evidencia seleccionada	<p>Se identificaron 18 revisiones sistemáticas (4-21), sin embargo, ninguna de ellas identificó ensayos relevantes a la pregunta de interés.</p> <p>En la búsqueda adicional tampoco se identificaron ensayos relevantes.</p> <p>Se recurrió a comparaciones indirectas, para lo cual se analizaron las 8 revisiones que utilizaron la técnica de metaanálisis en red (18,24,26,28,31,38,40,44) seleccionando aquella que conjugaba el menor riesgo de sesgo, mayor completitud, mayor claridad en el reporte de los resultados y menor tiempo desde su publicación, y a su vez entregaba un estimador del efecto para la comparación de interés (18).</p>
-----------------------------------	--

	<p>Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia²</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando tratamientos de primera línea para cáncer renal avanzado. Todos requerían buena función de órganos; difieren en las histologías incluidas y el pronóstico de los pacientes al diagnóstico, entre otros factores. Los estudios que usaron pazopanib incluyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Ensayo COMPARZ: 1110 pacientes con histología de células claras, independiente del pronóstico de su enfermedad al diagnóstico según criterios del MSKCC (no se reporta el porcentaje para cada categoría de riesgo, se afirma que estaban balanceados en este factor) (49) b. Ensayo VEG105192: 435 pacientes con histología de células claras, independiente del pronóstico de su enfermedad al diagnóstico según criterios del MSKCC (se reporta que 39% tenían riesgo bajo, 54% intermedio y el resto alto o desconocido) (50). <p>Los estudios que usaron interferón (como monoterapia) incluyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 750 pacientes, histología con algún componente de células claras, independiente del pronóstico al diagnóstico. (Reclutaron 57% de riesgo intermedio, 36% riesgo favorable, 7% riesgo alto) (42) b. Ensayo CALGB 90206: 732 pacientes, histología de células claras, independiente del pronóstico al diagnóstico (Reclutaron 26% riesgo bajo, 64% riesgo intermedio, 10% riesgo alto) (51). c. Ensayo ARCC: 416 pacientes, con cualquier etiología (78% células claras), con criterios de mal pronóstico (74% calificaba como de alto riesgo según clasificación del MSKCC, y el 26% restante riesgo intermedio) (52).
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>De los 11 ensayos que se utilizaron para integrar la red:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Dos ensayos utilizaron pazopanib en una dosis de 800 mg al día, vía oral, uso continuo; uno comparó con sunitinib (49), y el otro con placebo (50). b. Tres ensayos usaron interferón; uno lo administró por vía subcutánea (SC), 3 veces por semana, comenzando con 3 MU la semana 1, 6 MU la semana 2, y 9 MU de ahí en adelante (42), otro 9 MU SC 3 veces por semana (51) y el otro lo administró por vía SC, 3 veces por semana, comenzando con 3 MU la semana 1, 9 MU la semana 2, y 18 MU de ahí en adelante (52). Los comparadores en estos estudios fueron: sunitinib (42), bevacizumab más interferón (51), y temsirolimus o temsirolimus más interferón (52).

² Pazopanib para el cáncer renal avanzado <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b466c5d6ec0d625d02b6a04>

<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Si bien ninguna de las revisiones utilizando metaanálisis en red presentó el desenlace mortalidad/sobrevida global, los ensayos midieron múltiples desenlaces, entre ellos:</p> <p>Desenlace primario: sobrevida global (51,52) Sobrevida libre de progresión (42,49,50).</p> <p>Otros desenlaces: Respuesta objetiva, seguridad, calidad de vida, beneficio clínico (respuesta objetiva más enfermedad estable en control imagenológico), desenlaces reportados por pacientes, utilización de recursos médicos.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>La revisión declara no haber contado con ningún tipo de financiamiento, ni otro conflicto de intereses.</p>

Resumen de resultados

Tabla 4. Resumen de evidencia para pazopanib

Pazopanib versus interferón para cáncer renal avanzado				
Pacientes	Carcinoma de células renales avanzado, primera línea			
Intervención	Pazopanib			
Comparación	Interferón			
Desenlaces	Estudios	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Sobrevida libre de progresión	11 ensayos incluidos en una revisión sistemática (38)	DME: -4,14 (IC 95% -10,45 a 1,59)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Pazopanib podría aumentar la supervivencia libre de progresión en comparación con interferón, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos severos	11 ensayos incluidos en una revisión sistemática (38)	DME:0,71 (IC 95% 0,19 a 2,74)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Pazopanib probablemente se asocia a más efectos adversos que interferón

DME: Diferencia de medias estandarizada.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta (proveniente de comparaciones indirectas).

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de que exista una diferencia clínicamente importante como que exista mínima o nula diferencia.

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Esta evidencia se aplica a pacientes con cáncer renal avanzado (irreseccable o metastásico, ya sea al debut o en recurrencia), sin tratamiento sistémico previo, con buena función de órganos; los pacientes con histologías no células claras y de riesgo alto o mal pronóstico al diagnóstico de su enfermedad avanzada están subrepresentados en los estudios, pero los resultados de este resumen podrían

extrapolarse a ellos. Esta evidencia no se aplica a tumores de la pelvis renal, uroteliales (se considera una enfermedad totalmente distinta, aunque no fueron explícitamente excluidos en los estudios).

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

El desenlace mortalidad total (sobrevida) es considerado el crítico para la toma de decisiones en esta patología, en especial porque con tantas alternativas disponibles del punto de vista del tratamiento paliativo sistémico, la supervivencia libre de progresión no constituye un desenlace adecuado para la toma de decisiones, y no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de supervivencia global (53). Sin embargo, debido a la ausencia de información sobre este desenlace, se prefirió incorporar la supervivencia libre de enfermedad de todas formas en la tabla de resumen de resultados.

Tras un estudio de no inferioridad que lo comparó con sunitinib (49), considerado un estándar en ese entonces, pazopanib quedó dentro de las opciones recomendadas para la primera línea de tratamiento de esta patología; sin embargo, no mejoró la supervivencia en el estudio que lo comparó con placebo (50). Asimismo, han aparecido dos ensayos que mostraron mejores resultados que los logrados con sunitinib; uno usando cabozantinib, otro inhibidor de tirosina kinasa antiangiogénico (en pacientes de riesgo intermedio o alto) (54) y otro con inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales, con nivolumab más ipilimumab (usados en pacientes independiente del riesgo de la enfermedad al diagnóstico) (55). Ambos estudios podrían cambiar las recomendaciones para la primera línea de esta enfermedad, a corto plazo.

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe son concordantes con las revisiones sistemáticas que evalúan comparaciones múltiples para el tratamiento de primera línea del CCR avanzado, incluyendo interferón (el cual es excluido a priori en algunas revisiones), en cuanto a que pazopanib sería superior a interferón (18,19,25,45), aunque no coinciden en relación a la intervención que probablemente constituye la mejor opción.

Es importante destacar que una de las revisiones sistemáticas cumplía de mejor manera que la seleccionada con los criterios de menor riesgo de sesgo, mayor completitud, mayor claridad en el reporte de los resultados (incluyendo supervivencia global) y menor tiempo desde su publicación. Sin embargo, esta decidió explícitamente omitir los datos correspondientes a interferón, por considerarlo un tratamiento no contemporáneo para el cáncer renal metastásico (38).

Las conclusiones de este resumen también concuerdan parcialmente con el ensayo COMPARZ (49,56), en el cual pazopanib fue similar a sunitinib. Es importante destacar que el efecto sobre la supervivencia global en este ensayo head-to-head fue similar (sunitinib contra pazopanib, supervivencia global: HR 0,91; IC 95% 0,76 a 1,08), algo que complementa lo presentado en este informe, ya que desafortunadamente, ninguna de las revisiones disponibles que presentan metaanálisis en red presentó este desenlace.

▪ **Temsirolimus versus interferón**

En personas con carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado, que no hayan recibido tratamiento previo ¿se debe usar Temsirolimus en comparación a Interferón alfa?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	Adultos con carcinoma de células renales avanzado sin tratamiento previo.
Intervención	Temsirolimus
Comparación	Interferón alfa.
Desenlaces (outcomes)	Sobrevivencia global Sobrevivencia libre de progresión Efectos adversos grados 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

El único estudio identificado (52) proviene de la evidencia contenida en la matriz de Epistemonikos.

No se identificaron estudios adicionales no incluidos en revisiones sistemáticas mediante la búsqueda complementaria.

Tabla 5. Características de la evidencia seleccionada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 12 revisiones sistemáticas (4-15), que incluyeron 3 ensayos aleatorizados, de los cuáles sólo uno corresponde a la pregunta de interés, el ensayo ARCC (52).</p> <p>Para mayores detalles consultar: Matriz de Evidencia ³</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Criterios de inclusión Cáncer renal avanzado, confirmado histológicamente (sin limitarse a células claras), con estado funcional ≥ 60 de Karnofsky (KPS), sin tratamiento previo, con enfermedad medible de acuerdo a criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), y función adecuada de órganos (plaquetas $\geq 100.000/uL$, recuento neutrófilos $\geq 1500/uL$, Hemoglobina ≥ 8 gr/dL, creatinina y bilirrubina $\leq 1,5$ veces el valor normal); Además colesterol total ≤ 350 mg/dL y triglicéridos ≤ 400 mg/dL. Permitían ingreso a pacientes con metástasis cerebrales, neurológicamente estables y tratados ya sea con cirugía o radioterapia. Se requerían al menos 3 de los siguientes criterios de mal pronóstico: LDH $>1,5$ veces el valor normal, anemia, calcemia >10 mg/dL, tiempo entre el diagnóstico de cáncer renal y la aleatorización <1 año, KPS de 60-70 o metástasis en múltiples órganos.</p> <p>Características basales Mediana de edad 59 años, 69% hombres, 84% con KPS ≤ 70, 67% con nefrectomía previa, 78% células claras; 94% tenía ≥ 3 criterios de mal pronóstico; 74% calificaba como de alto riesgo según clasificación del MSKCC (26% restante riesgo intermedio).</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Rama interferón alfa: Administración tres veces por semana, SC. Dosis inicial de 3 millones UI SC en la primera semana; Aumentaban a 9 millones UI en la segunda y 18 millones UI en la tercera; Se entregaba la dosis máxima tolerada, que podía ser intermedia (por ejemplo, 4,5 millones a 6 millones).</p> <p>Rama Temsirolimus: 25 mg semanales, IV, en infusión de 30 minutos.</p> <p>El estudio también contempló una rama de combinación de ambos tratamientos, la cual no fue empleada en la elaboración de este informe. Se presenta en esta tabla sólo con fines referenciales.</p> <p>Rama ambos tratamientos: 15 mg semanales IV de temsirolimus, en infusión de 30 minutos, más interferón, tres veces por semana, 3 millones UI SC en la primera semana y 6 millones UI SC de ahí en adelante.</p>

³ Temsirolimus para el cáncer renal metastásico <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b34a2e77aac8222cf659d4>

	<p>Los tratamientos se mantenían hasta la progresión, deterioro sintomático o efectos adversos intolerables.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Desenlace primario: Sobrevida global. Desenlaces secundarios: Sobrevida libre de progresión, respuesta objetiva, beneficio clínico (proporción de pacientes con enfermedad estable por al menos 24 semanas o con respuesta objetiva), efectos adversos.</p> <p>El ensayo fue interrumpido por beneficio, durante el segundo análisis interino, a los 12 meses.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Wyeth research</p>

Resumen de resultados

Tabla 6. Resumen de evidencia para Tamsirolimus

Tamsirolimus versus interferón para cáncer renal avanzado						
Pacientes	Carcinoma de células renales avanzado, primera línea					
Intervención	Tamsirolimus					
Comparación	Interferón alfa					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON interferón	CON tamsirolimus	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad A 1 año	RR 0,78 (0,67 a 0,91) (1 ensayo/ 416 pacientes) (52)	696 por 1000	543 por 1000	153 menos (ME: 63 a 233 menos)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	Tamsirolimus probablemente disminuye la mortalidad en comparación con interferón.
Efectos adversos severos** A 1 año	RR 0,80 (0,64 a 0,99) (1 ensayo/ 408 pacientes) (52)	495 por 1000	396 por 1000	99 menos (ME: 5 a 178 menos)	⊕⊕⊕○ ^{1,2,3} Moderada	Tamsirolimus probablemente se asocia a menos efectos adversos severos que interferón.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON interferón** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON tamsirolimus** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** Los principales efectos adversos fueron astenia, anemia, neutropenia y trombocitopenia en el grupo interferón. La hiperglicemia, hipercolesterolemia e hiperlipidemia fueron más comunes en el grupo tamsirolimus.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que el ensayo no describe el método de aleatorización ni de ocultamiento de la secuencia, y no es ciego.

² Si bien la población de este ensayo es diferente a la población habitual que recibe tratamiento (población de mal pronóstico), no se disminuyó la certeza de la evidencia por este factor, ya que es poco probable que este factor repercute sobre el efecto relativo. Si podría influir sobre el efecto absoluto, lo cual debe tenerse presente al extrapolar a pacientes con un riesgo menor de presentar estos desenlaces.

³ No se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, a pesar que el extremo del intervalo de confianza incluye la posibilidad de que la diferencia entre las dos opciones sea mínimamente relevante desde el punto de vista clínico. Se estimó que lo más probable es que se trate de error tipo 2.

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con cáncer renal avanzado (irresecable o metastásico, ya sea al debut o en recurrencia), independiente de su histología (células claras versus otras, pero no urotelial de la pelvis renal), en especial a aquellos que reúnen criterios de mal pronóstico al diagnóstico de su enfermedad avanzada, en estado funcional ECOG 0-2 (KP 60 o superior), con buena función de órganos. Los criterios de mal pronóstico fueron descritos inicialmente para el tratamiento con interferón (53), y algunos de ellos pueden extrapolarse al tratamiento con antiangiogénicos (58), más extendido en la actualidad. En términos generales se acepta que tanto los pacientes de alto riesgo como las histologías no células claras están subrepresentados en los estudios de terapia sistémica para el cáncer renal avanzado y este es el principal aporte de este estudio (59); no obstante, hay datos observacionales que muestran actividad de los antiangiogénicos en los grupos de alto riesgo (60).

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Para una mejor comprensión de los resultados del desenlace relacionado con sobrevida global, se consideró la mortalidad. Se seleccionó el desenlace mortalidad total porque en esta patología, con tantas alternativas disponibles del punto de vista del tratamiento paliativo sistémico, la sobrevida libre de progresión no constituye un desenlace adecuado para la toma de decisiones y no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de sobrevida global (43). Si bien temsirolimus podría disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes de alto riesgo, en comparación con interferón, se debe destacar que este último destaca por su toxicidad constitucional (astenia, anorexia, fiebre, etc.), siendo un fármaco reconocidamente mal tolerado, lo cual es una de las razones por las cuales hoy en día prácticamente no se utiliza y no se considera un comparador válido para la toma de decisiones.

Dentro de la misma línea, temsirolimus es un fármaco relativamente mal tolerado al comparar con inhibidores de tirosina kinasa antiangiogénicos, que la mayoría consideraría el comparador más adecuado en la actualidad para el tratamiento de primera línea (por ejemplo, sunitinib) (61). En resumen, para pacientes con cáncer renal avanzado de mal pronóstico o con histología distinta de células claras, temsirolimus podría ser mejor que un tratamiento actualmente en desuso.

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas que analizan la misma pregunta, destacando que todas ellas se centran en

el análisis del mismo ensayo. En general, todas concluyen que temsirolimus es superior a interferón en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado (19,30,33,35,57). Es interesante destacar que algunas revisiones también agregan que la tasa de respuesta de temsirolimus, si bien fue superior a interferón, fue relativamente baja (19). Esto último también coincide con la opinión de los autores del ensayo TemPa, que fue interrumpido precozmente por futilidad, dado que ambos agentes que se estaban evaluando (temsirolimus y pazopanib) tuvieron baja efectividad en pacientes con cáncer renal avanzado de mal pronóstico (62).

▪ **Temsirolimus versus pazopanib**

En personas con carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado, que no hayan recibido tratamiento previo ¿se debe usar Temsirolimus en comparación a Pazopanib?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	Adultos con carcinoma de células renales avanzado sin tratamiento previo
Intervención	Temsirolimus
Comparación	Pazopanib
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Efectos adversos grado 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando temsirolimus en cáncer renal, sin embargo, ninguna de ellas identificó ningún ensayo que abordara la comparación de interés.

Mediante la búsqueda adicional se identificaron tres referencias pertinentes a un mismo ensayo controlado aleatorizado, que fue reportado en forma de abstract (62–64).

Tabla 7. Características de la evidencia seleccionada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 12 revisiones sistemáticas (6-17) sin embargo ninguna de ellas identificó ensayos relevantes a la pregunta de interés.</p> <p>En la búsqueda adicional se identificó un ensayo que responde a la comparación de interés, el ensayo TemPa (62–64)</p> <p>Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia⁴</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Criterios de inclusión Cáncer renal avanzado (metastásico o irreseccable), tipo células claras, sin tratamiento sistémico previo. Se requerían al menos 3 de los siguientes criterios de mal pronóstico: LDH >1,5 veces el valor normal, anemia, hipercalcemia, tiempo entre el diagnóstico de cáncer renal y la aleatorización <1 año, estado funcional de la ECOG ≤ 2, o metástasis en más de un órgano.</p> <p>Características basales Mediana de edad 61 años, 75% hombres, 36% tenía riesgo intermedio y 64% riesgo alto según criterios IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), 43% tenía nefrectomía previa. Ninguno de los reportes identificados describe el estado funcional de los pacientes, ni la histología.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Rama Temsirolimus: 25 mg vía intravenosa, una vez por semana. Rama Pazopanib: 800 mg vía oral, una vez al día. Se ofrecía cambio a la rama alternativa en caso de progresión.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión. Desenlaces secundarios: Sobrevida global, respuesta objetiva, seguridad.</p> <p>El ensayo fue interrumpido por resultados de otros ensayos que restaban relevancia clínica a las comparaciones en evaluación (CheckMate 214 (20) y CABOSUN (58)).</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>El financiamiento fue mixto: M.D. Anderson Cancer Center con colaboración de Novartis.</p>

⁴ Temsirolimus para el cáncer renal metastásico <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b34a2e77aac8222cf659d4>

Resumen de resultados

Tabla 8. Resumen de evidencia para Temsirolimus

Temsirolimus versus pazopanib para cáncer renal avanzado					
Pacientes	Carcinoma de células renales avanzado, con criterios de mal pronóstico, sin tratamiento previo				
Intervención	Temsirolimus				
Comparación	Pazopanib				
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado		Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON pazopanib	CON temsirolimus		
Sobrevida* Tiempo de seguimiento no reportado	HR no reportado (p =0,61) 1 ensayo/ 69 pacientes (62)	12 meses en el grupo pazopanib (IC 95% 8,3 a 20,1) y de 7,4 meses en el grupo temsirolimus (IC 5,3 a 17,4)		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Temsirolimus podría ser menos efectivo en prolongar la sobrevida que pazopanib, pero la certeza de la evidencia es baja.
Sobrevida libre de progresión* Tiempo de seguimiento no reportado	HR no reportado (p =0,70) 1 ensayo/ 69 pacientes (62)	5,2 meses en el grupo pazopanib (IC 95% 3,6 a 7,4) y de 2,6 meses en el grupo temsirolimus (IC 1,9 a 4,2)		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Temsirolimus podría ser menos efectivo en aumentar la sobrevida libre de enfermedad que pazopanib, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos severos 4 semanas	1 ensayo/ 69 pacientes (62)	Solo se reporta que los eventos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de temsirolimus y pazopanib, y que dos pacientes en cada rama discontinuaron el tratamiento por efectos adversos severos.		---	No se reportaron los efectos adversos severos.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

* No fue posible calcular una medida de efecto desde los reportes identificados, por lo que se presentan los resultados tal cual se reportan por los autores.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que se trata de un ensayo no ciego, y con riesgo de sesgo no claro para el resto de los criterios.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión.

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con cáncer renal avanzado (irreseccable o metastásico, ya sea al debut o en recurrencia), con histología células claras, que reúnen criterios de mal pronóstico al diagnóstico de su enfermedad avanzada. Los criterios de mal pronóstico fueron descritos inicialmente para el tratamiento con interferón (53), y algunos de ellos pueden extrapolarse al tratamiento con antiangiogénicos (58), más extendido en la actualidad.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

El desenlace mortalidad total (sobrevida) es considerado el crítico para la toma de decisiones en esta patología, en especial porque con tantas alternativas disponibles del punto de vista del tratamiento paliativo sistémico, la supervivencia libre de progresión no constituye un desenlace adecuado para la toma de decisiones y no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de supervivencia global (53). Sin embargo, debido a la escasa información presentada en este ensayo, y la incertidumbre asociada al desenlace de supervivencia global, se prefirió incorporar la supervivencia libre de progresión de todas formas en la tabla de resumen de resultados.

Además de que la escasa evidencia sugiere que temsirolimus podría ser menos efectivo que pazopanib, hay que tener presente que temsirolimus es un fármaco relativamente mal tolerado al comparar con inhibidores de tirosina kinasa antiangiogénicos (ej. Sunitinib) (61) o que la inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales, que también ha demostrado efectividad en este escenario (55).

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Ninguna de las revisiones identificadas incorpora el ensayo analizado en este informe. Las conclusiones son concordantes con las revisiones sistemáticas que evalúan diferentes alternativas para el tratamiento de primera línea, las cuales no ponen a temsirolimus como la alternativa a preferir (21,27). Es particularmente relevante que las revisiones que llevan a cabo comparaciones múltiples mediante la técnica de metaanálisis en red, no ponen a temsirolimus como la mejor alternativa para la primera línea de terapia para el cáncer renal avanzado (18,40).

▪ **Temsirolimus versus sunitinib**

En personas con carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado, que no hayan recibido tratamiento previo ¿se debe usar Temsirolimus en comparación a Sunitinib?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	Adultos con carcinoma de células renales avanzado sin tratamiento previo.
Intervención	Temsirolimus
Comparación	Sunitinib
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Efectos adversos grados 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando temsirolimus en cáncer renal, sin embargo, ninguna de ellas identificó ningún ensayo que abordara la comparación de interés.

Tampoco se identificaron ensayos relevantes en la búsqueda adicional, por lo tanto se llevó a cabo una estimación del efecto mediante evidencia indirecta, a partir de la mejor revisión sistemática disponible con metaanálisis en red (18).

Tabla 9. Características de la evidencia seleccionada

Cuál es la evidencia seleccionada	<p>Se identificaron 12 revisiones sistemáticas (3-14) sin embargo ninguna de ellas identificó ensayos relevantes a la pregunta de interés.</p> <p>En la búsqueda adicional tampoco se identificaron ensayos relevantes.</p> <p>Se recurrió a comparaciones indirectas, para lo cual se analizaron las dos revisiones que utilizaron la técnica de metaanálisis en red (18,40) seleccionando la primera, por constituir una revisión con menor riesgo de sesgo y mayor claridad en el reporte de los resultados.</p> <p>Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia⁵</p>
-----------------------------------	--

⁵ Temsirolimus para el cáncer renal metastásico <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b34a2e77aac8222cf659d4>

<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando tratamientos de primera línea para cáncer renal avanzado. Todos requerían buena función de órganos; difieren en las histologías incluidas y el pronóstico de los pacientes al diagnóstico, entre otros factores.</p> <p>Los estudios que usaron temsirolimus incluyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 791 pacientes con histología predominantemente células claras, independiente del pronóstico de su enfermedad al diagnóstico según criterios del MSKCC (Reclutaron 60% de riesgo intermedio, 30 % riesgo favorable, 10% riesgo alto) (65). b. 626 pacientes, con cualquier tipo histológico (20% era no células claras), de riesgo alto según criterios definidos por los autores (al menos 3 de los siguientes): LDH >1,5 veces el valor normal, anemia, calcemia >10 mg/dL, tiempo entre el diagnóstico de cáncer renal y la aleatorización <1 año, KPS de 60-70 o metástasis en múltiples órganos (52). <p>Los estudios que usaron sunitinib incluyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. 750 pacientes, histología con algún componente de células claras, independiente del pronóstico al diagnóstico. (Reclutaron 57% de riesgo intermedio, 36% riesgo favorable, 7% riesgo alto) (42). b. 1110 pacientes, histología con algún componente de células claras, independiente del pronóstico al diagnóstico (Reclutaron 58% riesgo intermedio, 27% riesgo favorable, 12% riesgo alto, resto desconocido) (49).
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>De los 11 ensayos que se utilizaron para integrar la red:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Dos estudios usaron temsirolimus, uno en dosis de 25 mg vía intravenosa semanal, asociado a bevacizumab 10 mg/kg vía intravenosa cada 2 semanas (Compararon con interferón más bevacizumab) (65), y el otro 25 mg vía intravenosa semanal en una rama, y en otra rama la misma dosis acompañada de interferón alfa (había una tercera rama con interferón solo) (52). b. Dos estudios usaron sunitinib, uno 50 mg al día vía oral por 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso (compararon con interferón) (42), y el otro el mismo esquema, pero con otro comparador (pazopanib) (49).
<p>Qué tipo de desenlaces se</p>	<p>Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión (42,49,65) y sobrevida global (52).</p>

<p>midieron</p>	<p>Desenlaces secundarios: Sobrevida global (42,49,65) sobrevida libre de progresión (52), respuesta objetiva (42,49,52,65) seguridad (42,49,65) calidad de vida (49,65) beneficio clínico (respuesta objetiva más enfermedad estable en control imagenológico) (52), desenlaces reportados por pacientes (42), utilización de recursos médicos (49).</p> <p>Ninguna de las revisiones utilizando metaanálisis en red presentó el desenlace mortalidad/sobrevida global.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>La revisión fue financiada parcialmente por: Central Universities and Jiangsu Graduate Student Innovation Grant (No. KYZZ15_0066) and Excellent Doctoral Dissertations Cultivation Fund from Southeast University.</p> <p>Los estudios primarios utilizados que tuvieron temsirolimus o sunitinib como intervención fueron financiados por Wyeth research y Genetech/Roche (65), Wyeth research (52), Pfizer (42) y GlaxoSmithKline Pharmaceuticals (49).</p>

Resumen de resultados

Tabla 10. Resumen de evidencia para Temsirolimus

Temsirolimus versus sunitinib para cáncer renal avanzado					
Pacientes	Carcinoma de células renales avanzado, primera línea				
Intervención	Temsirolimus				
Comparación	Sunitinib				
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*		Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Sunitinib	CON temsirolimus		
Mortalidad	No disponible en las revisiones identificados			--	No se cuenta con información
Sobrevida libre de progresión	11 ensayos incluidos en una revisión sistemática (18)	DME -4,60 (IC 95% -11,10 a 1,52)		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Temsirolimus podría disminuir la supervivencia libre de progresión en comparación con sunitinib, pero la certeza de la evidencia es baja
Efectos adversos severos	11 ensayos incluidos en una revisión sistemática (18)	RR 1,22 (IC 95% 0,22 a 6,35)		⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Temsirolimus podría asociarse a más efectos adversos que sunitinib, pero la certeza de la evidencia es baja.

DME: Diferencia de medias estandarizada.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta (proveniente de comparaciones indirectas).

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de que exista una diferencia clínicamente importante como que exista mínima o nula diferencia.

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con cáncer renal avanzado (irreseccable o metastásico, ya sea al debut o en recurrencia), sin tratamiento sistémico previo, con buena función de órganos; los pacientes con histologías no células claras y de riesgo alto o mal pronóstico al diagnóstico de su enfermedad avanzada están subrepresentados en los estudios, pero los resultados de este resumen podrían extrapolarse a ellos. Esta evidencia no se aplica a tumores de la pelvis renal, uroteliales (se considera una enfermedad totalmente distinta, aunque no fueron explícitamente excluidos en los estudios).

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

El desenlace mortalidad total (sobrevida) es considerado el crítico para la toma de decisiones en esta patología, en especial porque con tantas alternativas disponibles del punto de vista del tratamiento paliativo sistémico, la supervivencia libre de progresión no constituye un desenlace adecuado para la toma de decisiones y no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de supervivencia global (53). Sin embargo, debido a la ausencia de información sobre este desenlace, se prefirió incorporar la supervivencia libre de enfermedad de todas formas en la tabla de resumen de resultados.

Además de que la escasa evidencia sugiere que temsirolimus podría ser menos efectivo que sunitinib, este último está dejando de ser considerado un estándar de tratamiento en primera línea, tras la aparición de dos ensayos que mostraron mejores resultados usando cabozantinib, otro inhibidor de tirosina kinasa antiangiogénico (en pacientes de riesgo intermedio o alto) (54) e inmunoterapia basada en anticuerpos monoclonales, con nivolumab más ipilimumab (usados en pacientes independiente del riesgo de la enfermedad al diagnóstico) (55).

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe son concordantes con las revisiones sistemáticas que evalúan diferentes alternativas para el tratamiento de primera línea del CCR avanzado, en cuanto a que no ponen a temsirolimus como la alternativa a preferir (18,40), aunque no coinciden en relación a la intervención que probablemente constituye la mejor opción (una de ellas pone a sunitinib (18) como la primera del ranking, mientras que la otra pone a axitinib primero (40)).

En conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, temsirolimus no demostró eficacia en mortalidad, en comparación a las alternativas de tratamiento.

▪ **Axitinib**

En personas con carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado, que no hayan recibido tratamiento previo ¿se debe usar Axitinib en comparación a Sorafenib?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población	Personas con cáncer renal avanzado metastásico en 2ª línea.
Intervención	Axitinib
Comparación	Sorafenib.
Desenlaces (outcomes)	Sobrevida global. Sobrevida Libre de Progresión. Efectos adversos grados 3 y 4.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Un ensayo identificado (66) proviene de la evidencia contenida en la matriz de Epistemonikos.

Se identificó un segundo ensayo, no incluido en revisiones sistemáticas, mediante la búsqueda complementaria (67), además de un reporte más tardío del ensayo identificado en las revisiones (68).

Tabla 11. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 16 revisiones sistemáticas (8-22) que incluyeron 3 ensayos aleatorizados, de los cuáles sólo uno corresponde a la pregunta de interés, el ensayo AXIS (66). Mediante la búsqueda adicional se identificó un segundo ensayo relevante, Qin et al (67). Un segundo reporte del ensayo AXIS, con mayor seguimiento, también fue utilizado para el presente informe (68).
-----------------------------------	---

	<p>Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia⁶</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Criterios de inclusión AXIS: Adultos (>18 años) con cáncer renal avanzado (metastásico o irresecable), con un componente de células claras, estado funcional de la Eastern Cooperative Oncology Group- ECOG ≤ 1, con falla a tratamiento sistémico previo (sunitinib, bevacizumab más interferón alfa, temsirolimus, o citoquinas). Se excluyeron a pacientes con presión arterial >140/90 (sí se permitían fármacos hipotensores).</p> <p>Se requería además al menos una lesión medible por Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) y enfermedad progresiva, también definida por RECIST. Expectativa de vida de 12 semanas o más, y adecuada función hematológica, renal y hepática.</p> <p>Criterios de inclusión Qin et al: Adultos (>18 años) con cáncer renal avanzado (metastásico o irresecable), con un componente de células claras, estado funcional de la ECOG ≤ 1, con falla a tratamiento sistémico previo (sunitinib o citoquinas). Se excluyeron a pacientes con presión arterial >140/90 (sí se permitían fármacos hipotensores). Se requería además al menos una lesión medible por RECIST y enfermedad progresiva, también definida por RECIST. Expectativa de vida de 12 semanas o más.</p> <p>Características basales AXIS: Mediana de edad 61 años; 72% hombres; 29% tenía riesgo bajo, 37% intermedio y 34% riesgo alto según categoría de riesgo del MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); 91% tenía nefrectomía previa. El tratamiento de primera línea fue sunitinib en 54%, citoquinas en 35%, bevacizumab más interferón alfa en 8% o temsirolimus en 3%.</p> <p>Características basales Qin et al: Mediana de edad 56 años; 70% hombres; 34% tenía riesgo bajo, 42%</p>

⁶ Axitinib para el cáncer renal avanzado <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b4782e76ec0d625d02bb31e>

	<p>intermedio y 24% riesgo alto según categoría de riesgo del MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); 87% tenía nefrectomía previa.</p> <p>El tratamiento de primera línea fue sunitinib en 50% y citoquinas en 50%.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Axitinib</p> <p>En el ensayo AXIS (66) axitinib fue administrado por vía oral, en dosis de 5 mg, dos veces al día. Si lo toleraban, a las dos semanas se permitía el aumento de dosis, a criterio del tratante, hasta llegar a 7 mg dos veces al día, siempre que la presión arterial no sobrepase 150/90 o el paciente recibiera hipotensores. Posteriormente, los pacientes que toleraron la dosis de 7 mg podrían aumentarla a 10 mg dos veces al día. En caso de necesidad, también podía reducirse la dosis a 3 mg dos veces al día, y luego a 2 mg dos veces al día, en caso de necesidad.</p> <p>En el segundo ensayo (67) axitinib fue administrado también en dosis de 5 mg, dos veces al día, por vía oral. No se describieron mayores detalles del esquema de aumento o disminución de dosis.</p> <p>Sorafenib</p> <p>En el ensayo AXIS (66) sorafenib fue administrado por vía oral, con una dosis de inicio de 400 mg, dos veces al día, la cual podía ser disminuida a 400 mg, una vez al día, y luego a 400 mg día por medio, en caso de aparición de toxicidad.</p> <p>En el segundo ensayo (67) sorafenib fue administrado también en dosis de 400 mg, dos veces al día, por vía oral. No se describieron mayores detalles del esquema de aumento o disminución de dosis.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión (66,67).</p> <p>Desenlaces secundarios: Sobrevida global, respuesta objetiva, duración de la respuesta, tiempo hasta el deterioro, empeoramiento de los síntomas, seguridad.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Ambos ensayos fueron financiados por Pfizer Inc.</p>

Resumen de resultados

Tabla 12. Resumen de evidencia para Axitinib

Axitinib versus sorafenib para cáncer renal avanzado						
Pacientes	Personas con cáncer renal avanzado metastásico en 2° línea					
Intervención	Axitinib					
Comparación	Sorafenib					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON sorafenib	CON axitinib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Medido a 1 año	RR 0,97 (0,86 a 1,08) (2 ensayos/ 918 pacientes) (66,67)	566 por 1000	549 por 1000	17 menos (ME: 79 menos a 45 más)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	Probablemente no existen diferencias en mortalidad entre axitinib y sorafenib.
Efectos adversos severos** Medidos a 1 año	RR 1,17 (0,98 a 1,39) (2 ensayos/ 918 pacientes) (66,67)	333 por 1000	389 por 1000	56 más (ME: 7 menos a 130 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Alta	Axitinib se asocia a una mayor tasa de eventos adversos severos que sorafenib.

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **CON sorafenib** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON axitinib** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

** Los efectos adversos grado 3 y 4 más importantes fueron: diarrea (11 vs 8%), hipertensión (17 vs 12%) y fatiga (10 vs 4%) en el grupo axitinib, y síndrome mano-boca (17 vs 6%) en el grupo sorafenib.

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, derivado de la ausencia de ciego para participantes y tratantes. En el caso de los efectos adversos, no se disminuyó por este factor, ya que de no haber existido sesgo, la conclusión se habría visto reforzada.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de no diferencia, o de diferencias clínicamente relevantes.

Otras consideraciones para la toma de decisión**▪ A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con cáncer renal avanzado (irreseccable o metastásico) que progresa a pesar de tratamiento con agentes considerados dentro del tratamiento estándar aceptable en primera línea (sunitinib, bevacizumab más interferón alfa, temsirolimus, o citoquinas).

Los pacientes de riesgo alto o mal pronóstico al diagnóstico de su enfermedad avanzada no están adecuadamente representados en estos ensayos, pero los resultados de este resumen podrían extrapolarse a ellos.

Esta evidencia no se aplica a tumores de la pelvis renal, uroteliales (se considera una enfermedad totalmente distinta, aunque no fueron explícitamente excluidos en los estudios).

▪ Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

El desenlace mortalidad total es considerado el crítico para la toma de decisiones en esta patología, en especial porque con tantas alternativas disponibles del punto de vista del tratamiento paliativo sistémico, la sobrevida libre de progresión no constituye un desenlace adecuado para la toma de decisiones y no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de sobrevida global (53). Se seleccionó el punto de corte de mortalidad a 1 año en base a criterios clínicos. Sin embargo, ni los resultados en seguimientos más prolongados, ni otro tipo de análisis relacionado con la sobrevida, lleva a diferencias relevantes en el resultado.

▪ Diferencia entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este informe coinciden con las de las revisiones sistemáticas identificadas que analizan la misma pregunta, en cuanto a que no existirían diferencias entre axitinib y sorafenib en el tratamiento de segunda línea, destacando que todas ellas se centran en el análisis del mismo ensayo, ya sea de manera directa (48) o agregando comparaciones indirectas (69). Una de las revisiones llega a una conclusión similar, pero por motivos diferentes, es decir que axitinib es superior a sorafenib (en base a sobrevida libre de progresión), pero que este último tiene mayores efectos adversos (47).

Las conclusiones son parcialmente concordantes con una de las revisiones más contemporáneas, que evalúa diferentes alternativas para el tratamiento de segunda línea, y concluye que cabozantinib sería la alternativa a preferir (22).

10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

▪ **Sunitinib**

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA

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 ^l	
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 Dispepsia 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 Necrólisis 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 del 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	
<p>Se han combinado los siguientes términos:</p> <p><i>a Nasofaringitis y herpes oral</i></p> <p><i>b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio</i></p> <p><i>c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental</i></p> <p><i>d Candidiasis esofágica y candidiasis oral</i></p> <p><i>e Celulitis e infección cutánea</i></p> <p><i>f Sepsis y choque septicémico</i></p> <p><i>g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis</i></p> <p><i>h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico</i></p> <p><i>i Apetito disminuido y anorexia</i></p> <p><i>j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto</i></p> <p><i>k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica</i></p> <p><i>l Fracción de eyección disminuida/anormal</i></p> <p><i>m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silente</i></p> <p><i>n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo</i></p> <p><i>o Estomatitis y estomatitis aftosa</i></p> <p><i>p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen</i></p> <p><i>q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal</i></p> <p><i>r Colecistitis y colecistitis acalculosa</i></p>				

<i>s</i>	<i>Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación</i>
<i>t</i>	<i>Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica</i>
<i>u</i>	<i>Reacción cutánea y trastorno de la piel</i>
<i>v</i>	<i>Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas</i>
<i>w</i>	<i>Fatiga y astenia</i>
<i>x</i>	<i>Edema facial, edema y edema periférico</i>
<i>y</i>	<i>Amilasa y aumento de amilasa</i>
<i>*</i>	<i>Incluyendo acontecimientos mortales.</i>

El ISP notifica que 33 reacciones adversas a sunitinib entre 2015 y 2016, de las cuales 2 son evaluadas de alta gravedad (muerte y embolismo pulmonar). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

▪ **Pazopanib**

Tabla 14. Reacciones adversas reportada por la EMA

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
Trastornos del sistema nervioso	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
	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	desconocida	desconocida	desconocida

		posterior reversible			
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 intestino 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 %)
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

El ISP reporta 7 reacciones adversas a pazopanib entre 2015 y 2016, de las cuales 1 fue evaluada de alta gravedad (muerte), en paciente de 70 años con neumonía y estado físico de deterioro general, tomando una dosis de 800 mg. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

▪ **Temsirolimus**

Tabla 15. Reacciones adversas de ensayos clínicos para CCR y linfoma de células del manto reportada por la EMA

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grados 3 y 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones bacterianas y víricas (incluyendo infección, infección viral, celulitis, herpes zóster, herpes oral, gripe, herpes simplex, herpes zóster oftálmico, infección por herpes virus, infección bacteriana, bronquitis*, absceso, infección de las cicatrices, infecciones en las cicatrices post-cirugía)	91 (28,3)	18 (5,6)
		Neumonía ^a (incluyendo neumonía intersticial)	35 (10,9)	16 (5,0)
	Frecuentes	Sepsis* (incluyendo shock séptico)	5 (1,5)	5 (1,5)
		Candidiasis (incluyendo candidiasis oral y anal) e infecciones fúngicas/infecciones fúngicas de la piel	16 (5,0)	0 (0,0)
		Infección del tracto urinario (incluyendo cistitis)	29 (9,0)	6 (1,9)
		Infección del tracto respiratorio superior	26 (8,1)	0 (0,0)
		Faringitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Sinusitis	10 (3,1)	0 (0,0)

		Rinitis	7 (2,2)	0 (0,0)
		Foliculitis	4 (1,2)	0 (0,0)
	Poco frecuentes	Laringitis	1 (0,3)	0 (0,0)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia	46 (14,3)	30 (9,3)
		Trombocitopenia**	97 (30,2)	56 (17,4)
		Anemia	132 (41,1)	48 (15)
	Frecuentes	Leucopenia**	29 (9,0)	10 (3,1)
		Linfopenia	25 (7,8)	16 (5,0)
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones alérgicas/de hipersensibilidad al medicamento	24 (7,5)	1 (0,3)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperglucemia	63 (19,6)	31 (9,7)
		Hipercolesterolemia	60 (18,8)	1 (0,3)
		Hipertrigliceridemia	56 (17,4)	8 (2,5)
		Disminución del apetito	107 (33,3)	9 (2,8)
		Hipopotasemia	44 (13,7)	13 (4,0)
	Frecuentes	Diabetes mellitus	10 (3,1)	2 (0,6)
		Deshidratación	17 (5,3)	8 (2,5)
		Hipocalcemia	21 (6,5)	5 (1,6)
		Hipofosfatemia	26 (8,1)	14 (4,4)
		Hiperlipemia	4 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio	45 (14,0)	1 (0,3)
	Frecuentes	Depresión	16 (5,0)	0 (0,0)
		Ansiedad	28 (8,7)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia	55 (17,1)	0 (0,0)
		Dolor de cabeza	55 (17,1)	2 (0,6)
	Frecuentes	Mareo	30 (9,3)	1 (0,3)
		Parestesias	21 (6,5)	1 (0,3)
		Somnolencia	8 (2,5)	1 (0,3)
		Ageusia	6 (1,9)	0 (0,0)
	Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal	1 (0,3)	1 (0,3)
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis (incluyendo conjuntivitis, problemas de lagrimeo)	16 (5,0)	1 (0,3)
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular***	3 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Derrame pericárdico	3 (0,9)	1 (0,3)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Tromboembolismo venoso (incluyendo trombosis venosa profunda, trombosis venosa)	7 (2,2)	4 (1,2)
		Tromboflebitis	4 (1,2)	0 (0,0)
		Hipertensión	20 (6,2)	3 (0,9)
Trastornos	Muy	Disnea ^a	79 (24,6)	27 (8,4)

respiratorios, torácicos y mediastínicos	frecuentes	Epistaxis**	69 (21,5)	1 (0,3)
		Tos	93 (29)	3 (0,9)
	Frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial ^{a,****}	16 (5,0)	6 (1,9)
		Derrame pleural ^{a,b}	19 (5,9)	9 (2,8)
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar ^a	2 (0,6)	1 (0,3)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas	109 (34,0)	5 (1,6)
		Diarrea	109(34,0)	16 (5,0)
		Estomatitis	67 (20,9)	3 (0,9)
		Vómitos	57 (17,8)	4 (1,2)
		Estreñimiento	56 (17,4)	0 (0,0)
		Dolor abdominal	56 (17,4)	10 (3,1)
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluidas anales, rectales, hemorroidales, del labio, hemorragias bucales y sangrado gingival)	16 (5,0)	4 (1,2)
		Gastritis **	7 (2,1)	2 (0,6)
		Disfagia	13 (4,0)	0 (0,0)
		Distensión abdominal	14 (4,4)	1 (0,3)
		Estomatitis aftosa	15 (4,7)	1 (0,3)
		Dolor oral	9 (2,8)	1 (0,3)
		Gingivitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Poco frecuentes	Perforación intestinal ^a /duodenal	2 (0,6)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema (incluido exantema, exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular)	138 (43,0)
Prurito (incluido prurito generalizado)			69 (21,5)	4 (1,2)
Piel seca			32 (10,0)	1 (0,3)
Frecuentes		Dermatitis	6 (1,9)	0 (0,0)
		Erupción exfoliativa	5 (1,6)	0 (0,0)
		Acné	15 (4,7)	0(0,0)
		Trastornos en las uñas	26 (8,1)	0 (0,0)
		Equimosis***	5 (1,6)	0 (0,0)
		Petequias***	4 (1,2)	0 (0,0)
Trastornos musculoesquelé- ticos y del tejido conjuntivo		Muy frecuentes	Artralgias	50 (15,6)
	Dolor lumbar		53 (16,5)	8 (2,5)
	Frecuentes	Mialgia	19 (5,9)	0 (0,0)
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Fallo renal ^a	5 (1,6)	0 (0,0)
Trastornos	Muy	Fatiga	133 (41,4)	31 (9,7)

generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	Edema (incluidos edemas generalizados, edema facial, edema periférico, edema escrotal, edema genital)	122 (38,0)	11 (3,4)
		Astenia ^a	67 (20,9)	16 (5,0)
		Mucositis	66 (20,6)	7 (2,2)
		Pirexia	91 (28,3)	5 (1,6)
		Dolor	36 (11,2)	7 (2,2)
		Escalofríos	32 (10,0)	1 (0,3)
		Dolor torácico	32 (10,0)	1 (0,3)
	Poco frecuentes	Alteración de la cicatrización de heridas	2 (0,6)	0 (0,0)
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Elevación de creatinina sérica	35 (10,9)	4 (1,2)
	Frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	27 (8,4)	5 (1,6)
	Frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	17 (5,3)	2 (0,6)
<p>a: Un caso mortal</p> <p>b: Ocurrió un caso de derrame pleural mortal en el brazo de dosis baja (175/25 mg) del estudio en LCM</p> <p>* La mayoría de reacciones NCI-CTC de Grado 3 y superiores se observaron en ensayos clínicos de temsirolimus en LCM</p> <p>** La mayoría de reacciones NCI-CTC de todos los grados se observaron en ensayos clínicos de temsirolimus en LCM</p> <p>*** Todas las reacciones NCI-CTC de Grado 1 y 2 se observaron en ensayos clínicos de temsirolimus en LCM</p> <p>****La enfermedad pulmonar intersticial se define como un conjunto de términos preferentes relacionados: enfermedad pulmonar intersticial (n = 6), neumonitis^a (n = 7), alveolitis (n = 1), alveolitis alérgica (n = 1), fibrosis pulmonar (n = 1) y neumonía eosinofílica (n = 0).</p>				

Tabla 16. Reacciones adversas reportadas en la EMA post comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Raras	Neumonía causada por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Reacciones del tipo edema angioneurótico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida	Rabdomiolisis

El ISP no reporta RAM notificadas en el período entre 2015 y junio de 2017.

▪ **Axitinib**

Tabla 17. Reacciones adversas reportada por la EMA en estudios de pacientes con CCR

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 bucofaringeo	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

^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.

El ISP reporta 13 reacciones adversas a axitinib entre 2015 y 2016, de las cuales 1 fue evaluada de alta gravedad (resultado desconocido), en paciente con hipertensión. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizó económicamente sunitinib, pazopanib y axitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico.

En el caso de temsirolimus no se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables 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, ya que no demostró eficacia en mortalidad, en comparación a las alternativas de tratamiento.

- **Resultados y descripción de la evidencia encontrada**

Para sunitinib y pazopanib se cuenta con una evaluación económica realizada por la Pontificia Universidad Católica de Chile. Este estudio determina la costo-efectividad de sunitinib versus pazopanib y cuidados paliativos como primera línea de tratamiento del CCRm (73).

Este estudio utiliza un modelo de Markov para representar la historia natural de la enfermedad. Para determinar la sobrevivencia de los pacientes en los diferentes estados de salud se utilizaron curvas de sobrevivencia Kaplan-Meier, las que se obtuvieron a partir de los datos de pacientes de los estudios pivotaes de sunitinib y pazopanib que reportan eficacia hasta 36 semanas. Además, la perspectiva fue del sistema público y los costos y beneficios fueron descontados a una tasa anual de 3%. El Anexo 1 muestra en detalle este estudio.

En el caso de axitinib, se realiza una búsqueda de evidencia de evaluaciones económicas. Se identificaron 2 estudios que reportaban la costo-efectividad de este tratamiento.

Los resultados de la evaluación económica de sunitinib y pazopanib, además de la literatura encontrada para axitinib son presentadas en la Tabla 18.

El estudio de sunitinib y pazopanib muestra que ninguno de los dos tratamientos son alternativas costo efectivas respecto a la mejor alternativa disponible en el sistema de salud pública chileno. Considerando el escaso efecto incremental entre los dos comparadores, es razonable enfrentar el problema como un ejercicio de costo minimización.

Respecto de axitinib, dependiendo de su costo podría ser una alternativa costo-efectiva en comparación a sorafenib, mientras que sería más costoso que everolimus.

Tabla 18. 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
SUNITIB											
Vargas et al 2016 (73)	Chile CLP 2014	Pacientes con CCR metastásico en primera línea	SU vs MAD (cuidados paliativos)	Sistema público de salud	10 años	Costo total por paciente con SU: \$29.947.438	\$41.473.909 por QALY	El RCEI fue sensible a los precios de los tratamientos, así como también a los resultados de eficacia contra la MAD.	Pfizer	No definido	SU no sería costo-efectivo en comparación a la MAD
Vargas et al 2016 (73)	Chile CLP 2014	Pacientes con CCR metastásico en primera línea	SU vs PA	Sistema público de salud	10 años	Costo total por paciente con SU: \$29.947.438	\$56.174.945 por QALY	El RCEI fue sensible a los precios de los tratamientos, así como también a los resultados de eficacia contra la MAD.	Pfizer	No definido	Ninguno de los 2 tratamientos es más costo-efectivo que el otro
PAZOPANIB											
Vargas et al 2016 (73)	Chile CLP 2014	Pacientes con CCR metastásico en primera línea	PA vs MAD (cuidados paliativos)	Sistema público de salud	10 años	Costo total por paciente con PA: \$28.291.833	\$40.766.296 por QALY	El RCEI fue sensible a los precios de los tratamientos, así como	Pfizer	No definido	PA no sería costo-efectivo en comparación a MAD

								también a los resultados de eficacia contra la MAD.			
AXITINIB											
Petrou 2015 (74)	Chipre Euro NR	Pacientes con CCR avanzado en segunda línea	AX vs SO	Pagador de salud	10 años	NR	87.936 Euros por QALY	El RCEI es sensible al precio, utilidades y a la SLP.	Autores declaran no tener conflictos de interés	60.000 Euros	AX puede considerarse como una opción costo-efectiva
Perrin et al 2015 (75)	EEUU USD 2014	Pacientes con CCR avanzado en segunda línea	AX vs EMS	Pagador de salud	10 años	Costos totales por paciente: AX: \$117.211 EMS: \$104.226	Costo minimización: EMS es \$12.985 (11%) más barato que AX, con eficacia similar	El RCEI es poco sensible a intensidades de dosis, tasas de descuento y costos de efectos adversos.	Novartis	NR	EMS conduce a menores costos que AX

AX: Axitinib; CCR: Carcinoma de células renales; EMS: Everolimus; IFN- α : Interferón alfa; MAD: Mejor Alternativa Disponible; NA: No aplica; NICE: National Institute of Clinical Excellence; NR: No reportado; PA: Pazopanib; RCEI: Razón de costo-efectividad incremental; SO: Sorafenib; SU: Sunitinib

▪ **Recomendaciones de otras agencias**

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

Sunitinib

Inglaterra, NICE: Sunitinib se recomienda como tratamiento de primera línea para pacientes con CCR avanzado y/o metastásico que son elegibles para inmunoterapia y tienen un status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 o 1.

Canadá, CADTH: no se encontraron recomendaciones. Se encontró una recomendación en contra para el uso de Sunitinib en segunda línea de CCR avanzado.

Australia, PBAC: Sunitinib se recomienda como tratamiento de primera línea para pacientes con CCR avanzado/metastásico en pacientes con CCR de células claras en estadio IV, sobre la base de una costo-efectividad aceptable en comparación con la mejor alternativa disponible al precio propuesto.

Brasil, ANVISA: no se encontraron recomendaciones.

Uruguay, FNR: Sunitinib se recomienda para cáncer renal.

Colombia, IETS: no se encontraron recomendaciones.

Perú, IETSI: Sunitinib se recomienda sobre IFN- α para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR claras de pronóstico bueno o intermedio (ECOG de 0 a 2), basado en los resultados de eficacia en supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, así como también en la calidad de vida y los eventos adversos. De manera similar, no se recomienda el uso de sunitinib en pacientes con CCR cromóforas con enfermedad metastásica irresecable.

Pazopanib

Inglaterra, NICE: Pazopanib se recomienda como una opción de tratamiento de primera línea para pacientes con CCR avanzado que no han recibido terapia previa con citoquinas y que tienen un status ECOG de 0 a 1, sujeto a un descuento específico en su precio.

Canadá, CADTH: Pazopanib se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes con CCR claras metastásico o avanzado, teniendo como base que cuenta con

efectividad similar que sunitinib, y que algunos pacientes se podrían beneficiar de pazopanib al presentar algunos efectos adversos con la terapia con sunitinib.

Australia, PBAC: Pazopanib se recomienda como tratamiento de primera línea para pacientes con CCR claras en estadio IV, sobre la base de una costo-minimización en comparación a sunitinib.

Brasil, ANVISA: no se encontraron recomendaciones.

Uruguay, FNR: Pazopanib se recomienda para cáncer renal.

Colombia, IETS: no se encontraron recomendaciones.

Perú, IETSI: No se recomienda el uso de pazopanib como primera línea de tratamiento en CCR claras, considerando que es una intervención equivalente a sunitinib en eficacia y en los efectos adversos de ambas terapias. Esto se basa en que ya se encuentra cubierto sunitinib para este tipo de pacientes.

Axitinib

Inglaterra, NICE: Axitinib se recomienda como una opción de tratamiento de segunda línea para pacientes con CCR avanzado que hayan recibido un tratamiento previo con algún inhibidor de la tirosin quinasa o una citoquina, sujeto a un descuento específico en su precio

Canadá, CADTH: Axitinib se recomienda como terapia de segunda línea en pacientes con CCR claras metastásico, después de la falla a una terapia sistémica previa con una citoquina o algún TKI. Esta recomendación se basa en que no existiría diferencia en beneficio clínico entre axitinib y everolimus, por lo que sería una terapia alternativa adecuada.

Australia, PBAC: Axitinib se recomienda como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCR claras de estadio IV, sobre la base de una costo-minimización con everolimus.

Brasil, ANVISA: no se encontraron recomendaciones.

Uruguay, FNR: no se encontraron recomendaciones.

Colombia, IETS: no se encontraron recomendaciones.

Perú, IETSI: Axitinib no se recomienda como una alternativa de tratamiento para pacientes con CCRm con tratamiento previo con sunitinib. Esta decisión se basa en que no se cuenta con evidencia de comparaciones directas con el mejor tratamiento disponible (definido

como distinto a sorafenib), o con placebo. La evidencia reportada contra sorafenib no se considera válida, dado que este tratamiento tampoco es recomendado por esta agencia.

▪ **Acuerdos de riesgo compartido**

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en los países que se referencian en la sección de recomendaciones de agencias internacionales, pero no se encontraron.

Los laboratorios proveedores de los tratamientos evaluados tampoco ofrecieron acuerdos de riesgo compartido.

▪ **Precio máximo industrial**

Para calcular el precio de compras públicas, se presenta el costo mínimo de adjudicación en 2017 para sunitinib (Sutent®) 50 mg, pazopanib 400 mg, y axitinib (Inlyta®) 5 mg. En el caso de pazopanib, se encontraron licitaciones de 3 proveedores distintos (Gador, Tecnofarma y Novartis), eligiendo el precio mínimo encontrado. No se encontraron licitaciones de CENABAST para los tratamientos evaluados. Estos precios fueron reajustados por IPC de 2017.

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD. En el caso de sunitinib 50 mg, se ocupó el promedio de los precios de Argentina, Brasil y Colombia. En el caso de pazopanib 400 mg se utilizó el promedio de Brasil, Colombia y México. Por último, para axitinib 5 mg se calculó el promedio en base a los precios de Brasil, Colombia y Perú. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649.9 \$/dolar).

Por último, el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizaron las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores. En el caso de Pazopanib, se utilizó el promedio de las 3 ofertas recibidas (Novartis, Tecnofarma y Gador).

Tabla 19. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Sunitinib 50 mg cápsula	\$41.489	\$84.178	\$41.449	\$41.449
Pazopanib 400 mg comprimido	\$9.411	\$19.565	\$10.703	\$9.411
Axitinib 5 mg comprimido	\$63.142	\$45.059	\$21.443	\$21.443

- **Costo por paciente**

Sunitinib

Se considera la posología recomendada por la EMA (50 mg diarios una vez al día durante 4 semanas, y 2 semanas de descanso), y que el tratamiento se entregará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (se estima que un paciente recibirá 7 ciclos por año, considerando que la mediana de la duración del tratamiento es de 11,1 meses en estudio pivotal presentado en EMA). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$143.952 (IVA incluido) por cápsula de Sutent® 50 mg. De esta forma, el costo anual es de \$28.214.550 por paciente.

Pazopanib

Se considera la posología recomendada por la EMA (800 mg diarios), y que el tratamiento se entregará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (considerando que la mediana de la supervivencia libre de progresión es de 11,1 meses en estudio pivotal presentado en EMA). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$24.053 (IVA incluido) por cápsula de Vorifas® y Votrient® 400 mg. De esta forma, el costo anual es de \$16.019.133 por paciente.

Axitinib

Se considera la posología recomendada por la EMA (5 mg dos veces por día hasta beneficio clínico o toxicidad inaceptable). Se considera la mediana de la duración del tratamiento de acuerdo a los datos reportados por Motzer et al 2013 (68) (9,5 meses). El precio promedio de venta reportado en Kairos Chile por comprimido de Inlyta® 5 mg es de \$61.724 (IVA incluido). De esta forma, el costo anual es de \$35.182.490 por paciente.

- **Impacto presupuestario**

Considerando la población del país según la estimación del último censo (17.373.831), se estima que la incidencia anual de cáncer renal es 6 x 100.000 habitantes (76) (1.042 pacientes). De estos pacientes, se estima que un 80% presentará CCR (NICE TA 498), mientras que un 38% de éstos serían diagnosticados con enfermedad avanzada o metastásica (NICE TA 498), lo que da un total de 317 pacientes. Por otro lado, se establece que un 68% de los pacientes con CCRm se encontrarían en estado ECOG 0-1 (77). Por último, se establece que un 30,5% de los pacientes en primera línea, necesitará segunda línea de tratamiento (expertos señalan entre un 30-40%, mientras que la información de los estudios pivotaes muestran respuesta clínica en el 30% de los pacientes con sunitinib (14), y 31% con pazopanib (78)).

De acuerdo a la mediana de la duración de los tratamientos en los estudios pivotaes, se considera que los tratamientos durarán 6 meses con sunitinib (14), 7,4 meses con pazopanib (78), y 6,7 meses con axitinib (66). Se asume el caso de un paciente que no

recibirá ajuste de dosis, y que (como la duración de los tratamientos es menor a un año) un paciente que es tratado 1 año, no se contabilizará el año siguiente.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1,06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

Tabla 20. Ofertas recibidas por parte de laboratorios.

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado
Sunitinib	Cápsula 50 mg	\$41.449
Pazopanib	Comprimido 400 mg	\$9.200
Axitinib	Comprimido 5 mg	\$21.443

No se contempló que exista un diagnóstico que signifique una barrera de entrada a alguno de estos tratamientos, por lo que no se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Con esto, la proyección presupuestaria de estos tratamientos es la siguiente:

Tabla 21. Proyección presupuestaria

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Sunitinib	\$ 1.022	\$ 1.064	\$ 1.107	\$ 1.153	\$ 1.200
Pazopanib	\$ 899	\$ 936	\$ 974	\$ 1.014	\$ 1.056
Axitinib	\$ 171	\$ 139	\$ 145	\$ 151	\$ 157

Millones de pesos chilenos

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Cáncer renal metastásico

Garantía: Tratamiento Farmacológico oral con Sunitinib, Pazopanib, axitinib

Población Potencial Objetivo: 180 casos para primera línea , axitinib 100 casos.

Especialidades requeridas: Oncología, urólogo, Imagenología, Anatomía Patológica, Nefrología, comité oncológico.

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermera, Químico Farmacéutico

Exámenes Asociados: Biopsia, RNM, TAC.

Otros Requerimientos: Cirugía Tumoral previo a terapia.

Red de atención Potencial:

Red de Atención GES, expresada en Libro de REDES 2017

Brechas:

- Brecha oferta de oncología médica
- Existe brecha de Imagenología compleja (TAC o RNM.)

Conclusión: Se recomienda con observación. Existe Red de atención para dar respuesta a este problema de Salud con terapia Oral, sin embargo, debe considerarse limitaciones en el proceso diagnóstico dada la brecha existente en imagenología compleja.

Nota: El axitinib tiene indicación ante falla de tratamiento con sunitinib o citoquinas.

13. 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, axitinib y temsirolimus, el estudio incluido para sunitinib fue financiado por Pfizer, los estudios usados para temsirolimus fueron financiados por Wyeth, Pfizer, GlaxoSmithKline y Novartis, mientras que los de axitinib fueron financiados por Pfizer.

En cuanto a las evaluaciones económicas reportadas Pfizer financió la evaluación que involucra a pazopanib y sunitinib, mientras que Novartis financió uno de los estudios de costo-efectividad de axitinib contra everolimus.

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

Sunitinib

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	No existen litigios ni acuerdos extracontractuales de acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Sí, el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Sí, la oferta es presentada en pesos y la vigencia es mayor a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí

Pazopanib

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por parte de Isapres, Fonasa o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	No existen litigios ni acuerdos extracontractuales de acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Sí, el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Todas las ofertas son presentadas en pesos. La oferta presentada por Tecnofarma no cumple con la vigencia requerida, por lo que no se considera viable desde el punto de vista jurídico. Las ofertas presentadas por Gador sí cumplen con la vigencia requerida, por lo que sí se consideran viables desde el punto de vista jurídico.

Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí
-----------------------------	--	----

Axitinib

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	No existen litigios ni acuerdos extracontractuales de acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Sí, el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Sí, la oferta es viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí

Temsirolimus

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	No existen litigios ni acuerdos extracontractuales de acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Sí, el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Sí, la oferta es viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí

14. 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.

15. 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 sunitinib**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

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 pazopanib**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

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 **no favorable para temsirolimus**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

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 axitinib**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

16. REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. World Health Organization. 2012 [cited 2018 Jun 28]. Available from: <https://www.iarc.fr>
2. National Comprehensive Cancer Network. 2014.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 61(4):212–36.
4. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer [Internet]. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 2014 [cited 2018 Jun 28]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):7–30.
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
7. Ministerio de Salud. Primer informe de registros poblacionales de cáncer en Chile Quinquenio 2003-2007 [Internet]. Santiago; 2012. Available from: <http://maquetas.ciinet.cl/elgg/file/download/5596>
8. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*. 1971 Nov;28(5):1165–77.
9. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl_5):v58–68.
10. Johnson CD, Dunnick NR, Cohan RH, Illescas FF. Renal adenocarcinoma: CT staging of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Jan;148(1):59–63.
11. Quiroga Matamoros W, Fernandez F, Citarella Otero D, Rangel J, Estrada Guerrero A, Patiño ID. Guía de manejo del carcinoma de células renales. *Urol Colomb*. 2016 May;25(2):169–89.
12. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Renal en el Adulto [Internet]. GPC (Guía de Práctica Clínica). [cited 2018 Jul 4]. Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/607GRR.pdf>
13. World Health Organization. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs [Internet]. Classification of Tumours. 2004 [cited 2018 Jul 4]. Available from: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/BB7.pdf>
14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115–24.
15. Abdel-Rahman O, Fouad M. Efficacy and toxicity of sunitinib for non clear cell renal cell carcinoma (RCC): A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 May;94(2):238–50.
16. Adams VR, Leggas M. Sunitinib Malate for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma and Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Ther*. 2007 Jul;29(7):1338–53.
17. Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, et al. A Systematic Review of Sequencing and Combinations of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer. *Eur Urol*. 2015 Jan;67(1):100–10.
18. 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;7(13):15801–10.
19. Coppin C, Le L, Wilt TJ, Kollmannsberger C. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr;(2):CD006017.
 20. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*. 2011 Nov;108(10):1556–63.
 21. Duran M, Matheus W, Ferreira U, Clark O, Duran M, Matheus W, et al. Systematic review and meta-analysis of target therapies for the treatment of metastatic renal cancer. *Int braz j urol*. 2013 Dec;39(6):768–78.
 22. Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, Karner C, Kew K, Bacelar M, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2018 Jan;22(6):1–278.
 23. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, Marconi L, Lam TB, Albiges L, et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2017 Mar;71(3):426–36.
 24. He H-L, Yao W-X. A network meta-analysis of short-term efficacy of different single-drug targeted therapies in the treatment of renal cell carcinoma. *Biosci Rep*. 2017 Dec;37(6):BSR20170827.
 25. Iacovelli R, Alesini D, Palazzo A, Trenta P, Santoni M, De Marchis L, et al. Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials. *Cancer Treat Rev*. 2014 Mar;40(2):271–5.
 26. Larkin J, Paine A, Foley G, Mitchell S, Chen C. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Sep;16(13):1915–27.
 27. Le Saux O, Freyer G, Négrier S. First-Line Treatments for Poor-Prognosis Metastatic Renal Cell Carcinoma: Experts' Prescribing Practices and Systematic Literature Review. *Clin Drug Investig*. 2016 May;36(5):389–99.
 28. Leung HWC, Chan ALF, Lin S-J. Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *Mol Clin Oncol*. 2014 Sep;2(5):858–64.
 29. Liu F, Chen X, Peng E, Guan W, Li Y, Hu Z, et al. VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2011 Dec;31(6):799–806.
 30. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: An indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer*. 2009 Dec;9(1):34.
 31. 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.
 32. Stenner F, Chastonay R, Liewen H, Haile SR, Cathomas R, Rothermundt C, et al. A Pooled Analysis of Sequential Therapies with Sorafenib and Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Oncology*. 2012;82(6):333–40.
 33. Takyar S, Diaz J, Sehgal M, Sapunar F, Pandha H. First-line therapy for treatment-naive patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs*. 2016 Jun;27(5):383–97.
 34. TAN Q, WANG W, LONG Y, CHEN G. Therapeutic effects and associated adverse events of

- multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015 Jun;9(6):2275–80.
35. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2010;14(2):1–184.
 36. Thompson Coon JS, Liu Z, Hoyle M, Rogers G, Green C, Moxham T, et al. Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. *Br J Cancer*. 2009 Jul;101(2):238–43.
 37. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, Ocana A, de Gouveia P, Aneja P, et al. Systemic Therapy for Non-clear Cell Renal Cell Carcinomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 Apr;67(4):740–9.
 38. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018 Apr;
 39. Wang L, Ma L, Wang X, Li B, Guo S, Qiao Q. Therapeutic effects and associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2015 Apr;47(4):617–24.
 40. Wei C, Wang S, Ye Z, Chen Z. Efficacy of targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Braz J Urol*. 44(2):219–37.
 41. Wen T, Xiao H, Luo C, Huang L, Xiong M. Efficacy of sequential therapies with sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Mar;8(12):20441–51.
 42. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug;27(22):3584–90.
 43. Michiels S, Saad ED, Buyse M. Progression-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Clinical Trials of Targeted Therapy in Advanced Solid Tumors. *Drugs*. 2017 May;77(7):713–9.
 44. Leung HWC, Chan ALF. Multikinase Inhibitors in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Indirect Comparison Meta-Analysis. *Clin Ther*. 2011 Jun;33(6):708–16.
 45. Pick AM, Nystrom KK. Pazopanib for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Ther*. 2012 Mar;34(3):511–20.
 46. Climent MA, Muñoz-Langa J, Basterretxea-Badiola L, Santander-Lobera C. Systematic review and survival meta-analysis of real world evidence on first-line pazopanib for metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Jan;121:45–50.
 47. Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Nov;139(11):1917–26.
 48. Larkin J, Paine A, Tumor I, Cappelleri JC, Healey PJ, Foley G, et al. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jan;14(1):27–39.
 49. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug;369(8):722–31.
 50. 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*. 2013

- Apr;49(6):1287–96.
51. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May;28(13):2137–43.
 52. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271–81.
 53. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):289–96.
 54. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb;35(6):591–7.
 55. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr;378(14):1277–90.
 56. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. *N Engl J Med*. 2014 May;370(18):1769–70.
 57. Sage DM and J. Will targeted therapy hold its promise? An evidence-based review. *Curr Opin Oncol*. 2008;2(1):41–8.
 58. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and Extension of the Memorial Sloan-Kettering Prognostic Factors Model for Survival in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Feb;23(4):832–41.
 59. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2017 Jan;376(4):354–66.
 60. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec;27(34):5794–9.
 61. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 Mar;3:17009.
 62. Zurita A, Ross J, Devine C, Chandramohan C, Wang X LZ. A randomized phase II trial of pazopanib (PAZ) vs. temsirolimus (TEM) in patients (pts) with advanced clear-cell renal cell carcinoma (accRCC) with intermediate or poor-risk disease (the TemPa trial). *J Clin Oncol*. 2018;4563–4563.
 63. Anderson MD. Pazopanib Versus Temsirolimus in Poor-Risk Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. 2012.
 64. Tannir NM, Ross JA, Devine CE, Chandramohan A, Wang X, Lim ZD, et al. A randomized phase II trial of pazopanib (PAZ) versus temsirolimus (TEM) in patients (pts) with advanced clear-cell renal cell carcinoma (aCCRCC) of intermediate and poor-risk (the TemPa trial). *J Clin Oncol*. 2018 Feb;36(6_suppl):583–583.
 65. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer AG, Hariharan S, et al. Randomized Phase III Trial of Temsirolimus and Bevacizumab Versus Interferon Alfa and Bevacizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: INTORACT Trial. *J Clin Oncol*. 2014 Mar;32(8):752–9.

66. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec;378(9807):1931–9.
67. Dror V, Qin S, Bi F, Jin J, Cheng Y, Guo J, et al. Axitinib versus sorafenib as a second-line therapy in Asian patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a randomized registrational study. *Onco Targets Ther*. 2015 Jun;8:1363.
68. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):552–62.
69. Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, Karcher H. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. Bottaro DP, editor. *PLoS One*. 2017 Sep;12(9):e0184423.
70. Guo M, Cao Y, Yang J, Zhang J. A comparison of drug resistances of targeted drugs for advanced renal cell cancer approved by the Food and Drug Administration: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cancer Res Ther*. 2016 Oct;12(Supplement):109–15.
71. Kang SK, Volodarskiy A, Ohmann EL, Balar AV, Bangalore S. Efficacy and Safety of Selective Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Compared with Sorafenib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: a Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol*. 2016 May;28(5):334–41.
72. Wang H, Li G, Huang G, Wang J, Man L. Comparative efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016 Jun;9:3423.
73. 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.
74. Petrou P. Cost-effectiveness analysis of axitinib through a probabilistic decision model. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Jun;16(8):1233–43.
75. Perrin A, Sherman S, Pal S, Chua A, Gorritz M, Liu Z, et al. Lifetime cost of everolimus vs axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma who failed prior sunitinib therapy in the US. *J Med Econ*. 2015 Mar;18(3):200–9.
76. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. GLOBOCAN 2012 v1.0. 2013.
77. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1988;48(24 Part 1):7310–3.
78. 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*. 2010 Feb 20;28(6):1061–8.
79. Delea TE, Amdahl J, Diaz J, Nakhaipour HR, Hackshaw MD. Cost-Effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib for Renal Cancer in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 Jan;21(1):46–54.
80. Wu B, Dong B, Xu Y, Zhang Q, Shen J, Chen H, et al. Economic Evaluation of First-Line Treatments for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis in A Health Resource-Limited Setting. Hoheisel JD, editor. *PLoS One*. 2012 Mar;7(3):e32530.
81. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma | Guidance and guidelines | NICE.

82. Remák E, Charbonneau C, Négrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic Evaluation of Sunitinib Malate for the First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Aug;26(24):3995–4000.
83. Collett D. Modelling survival data in medical research.
84. MINSAL. Anexo de Canastas Valoradas: Estudio de Verificación de Costos. In: salud Edl, editor. Santiago, Chile. 2013.
85. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25(suppl 3):iii49-iii56.

17. ANEXO 1

Métodos

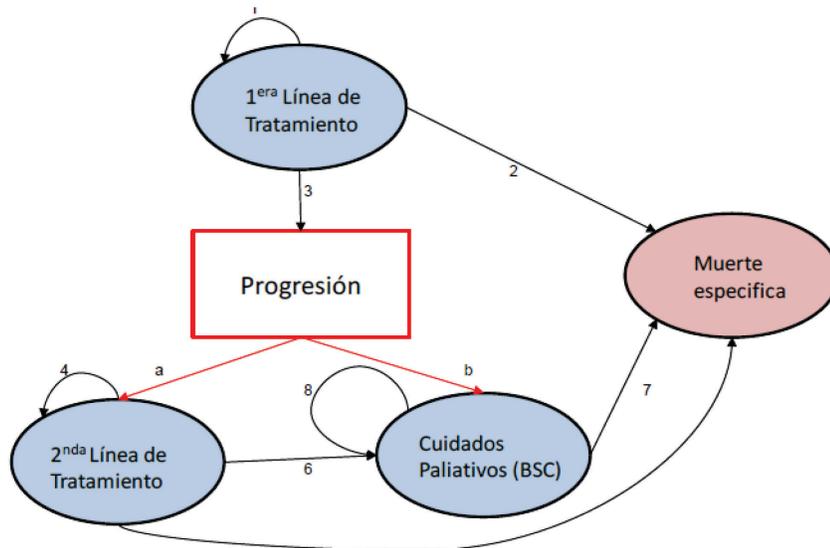
Modelo de decisión

Los modelos de costo efectividad disponibles en la literatura para representar el Carcinoma Renal Metastásico no presentan grandes variaciones. Dos estudios de costo efectividad (79,80) y el reporte de NICE sobre sunitinib (81), presentan un modelo de Markov que considera tres estados mientras que otros (82) 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.



1. PFS 1st Line: Probability of not progressing and remaining with 1st Line treatment.
2. OS 1st Line: Probability of death given patient received 1st line treatment.
3. 1-PFS-OS 1st Line: Probability of disease progression.
 - a) p2nd_X: Probability of receiving 2nd line treatment given 1st line treatment (X)
 - b) 1-p2nd_X: Probability of receiving BSC given 1st line treatment (X)
4. PFS 2nd Line: Probability of not progressing and remaining with 2nd line treatment
5. OS 2nd Line: Probability of death given patient received 2nd line treatment.
6. 1-PFS-OS (2nd Line): Probability of disease progression given patient received 2nd line treatment.
7. pdeath_BSC: Probability of death given BSC
8. 1-pdeath_BSC: Probability of receiving BSC

Para determinar la supervivencia de los pacientes en los diferentes estados de salud se utilizaron curvas de supervivencia 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 (83). Las probabilidades de transitar entre los estados están dadas por las curvas de supervivencia y se resumen en la matriz de probabilidades presentada en la Tabla 22. 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 supervivencia 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 22. Matriz de probabilidades de transición

Estados de Markov	1era Línea	2nda 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 supervivencia de la cohorte. Se asume que los cuidados paliativos no tienen ningún impacto sobre la supervivencia global ni la supervivencia 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 (84) y la última versión Guía de tratamiento para el manejo del CCRM de la ESMO (85). 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 23).

Tabla 23. 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 24. 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 24 también se presentan las probabilidades de costo efectividad asumiendo un umbral de 3 PIB per cápita.

Tabla 24. 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.

18. AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr Marcelo Garrido y la Dra Carolina Ibañez por su apoyo a la definición de las preguntas de investigación para evaluar la eficacia, así como también a la entrega de estimaciones de población elegible.