



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
SEGURIDAD Y EFICACIA DEL SORAFENIB EN EL CARCINOMA RENAL
METASTASICO AVANZADO QUE PROGRESA DESPUES DEL
TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA CON SUNITINIB**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Abril, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Román Morillo – Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD.
4. Patricia Pimentel Álvarez – Médico oncóloga – Asesora clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD
5. Manuel Leiva Gálvez – Médico asistente del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

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



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud



CITACIÓN

IETSI-Essalud. Seguridad y eficacia del sorafenib en el carcinoma renal metastásico avanzado que progresa después del tratamiento de primera línea con sunitinib. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 026-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

CCRm Carcinoma de células renales metastásico

RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

PDGF factor de crecimiento derivado de plaquetas

VEGF Factor de crecimiento endotelial vascular

NICE National Institute for Health and Care Excellence

ESMO European Society for Medical Oncology







CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	6
	A. ANTECEDENTES.....	6
	B. ASPECTOS GENERALES	7
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SORAFENIB.....	8
III.	METODOLOGÍA.....	9
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	9
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	9
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	9
IV.	RESULTADOS	10
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	11
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	11
	i. Guías de práctica clínicas.....	11
V.	DISCUSIÓN	13
VI.	CONCLUSIONES	14
VII.	RECOMENDACIONES.....	15
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	16



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El carcinoma de células renales (CCR) es un tipo de cáncer del riñón que se origina en las células de los túbulos renales y es responsable del 85% de las neoplasias renales primarias. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), reportó 245 y 242 nuevos casos de CCR para los años 2012 y 2013 respectivamente. El CCR metastásico (CCRm), es el último estadio de la enfermedad según el sistema TNM, en el cual el tumor se ha extendido más allá de los ganglios linfáticos hacia otras partes del cuerpo. El CCRm es altamente resistente a la quimioterapia, la radioterapia y la hormonoterapia. Su pronóstico es pobre con una sobrevivida a los 5 años de aproximadamente 10%.
- Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que inhibe el desarrollo de los vasos sanguíneos del tumor y la proliferación de las células tumorales. Esta droga tiene una acción dual, inhibiendo la cascada raf y los receptores de los factores de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y de crecimiento endotelial vascular (VEGF), presentes en las células tumorales, en las células endoteliales y en los pericitos.
- No se ha encontrado evidencia respecto al beneficio y riesgo del uso de sorafenib como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm que progresan después del tratamiento con sunitinib, respecto al tratamiento de soporte o placebo.
- Las guías identificadas en esta evaluación recomiendan el uso de sorafenib solo en pacientes que progresan después de recibir tratamiento a base de citoquinas, pero no está incluido en las recomendaciones si el paciente progresa después de recibir medicamentos dirigidos a VEGF.
- Dado que no existe evidencia que responda a la pregunta PICO de esta evaluación, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, no aprueba el uso de sorafenib para el tratamiento de pacientes con CCRm que progresaron después del tratamiento con sunitinib

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento sorafenib respecto a su uso, en pacientes con carcinoma renal metastásico que progresa al tratamiento de primera línea con sunitinib. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Vanessa Bermúdez Alfaro, médica especialista del servicio de Oncología Médica del Hospital Guillermo Almenara, Red Asistencial Almenara, siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, quienes envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso de sorafenib según la siguiente preguntas PICO inicial:



P	Paciente adulto con cáncer renal de células claras metastásico, sometido a nefrectomía y progresión a pesar de sunitinib. De fondo: síndrome de Down, ECOG 1
I	Sorafenib
C	Sin comparador
O	Sobrevida libre de progresión



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO en conversación vía teléfono con la médico tratante y el Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD se valida la pregunta pico en la siguiente



P	Paciente adulto con cáncer renal de células claras metastásico, sometido a nefrectomía y progresión luego del uso de sunitinib, ECOG 0-1
I	Sorafenib 800 mg/día vía oral
C	Tratamiento de soporte
O	Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Eventos adversos



B. ASPECTOS GENERALES

El carcinoma de células renales (CCR) es un tipo de cáncer del riñón que se origina en las células de los túbulos renales y contienen muchos vasos sanguíneos. El CCR es responsable del 80 al 85% de las neoplasias renales primarias. Cerca del 8% del resto de las otras neoplasias provienen de las células transicionales de la pelvis renal.

Globalmente, la incidencia del CCR varía ampliamente de región a región (1), con las tasas más altas en Estados Unidos. En los Estados Unidos, existen aproximadamente 63,000 nuevos casos y cerca de 14,000 muertes por CCR cada año (2). En la Unión Europea hubo aproximadamente 84,000 casos de CCR y 35,000 muertes por cáncer renal en el 2012 (3). En el Perú, no existe un registro nacional de cáncer y solo se cuentan con datos provenientes de centros referenciales. Tal es el caso del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el cual reportó 245 y 242 nuevos casos de cáncer renal para los años 2012 y 2013 respectivamente (4).

El cáncer renal se caracteriza por ausencia de signos tempranos, manifestaciones clínicas diversas y resistencia a la radiación y a la quimioterapia. El carcinoma de células renales (CCR) es la forma más común de cáncer renal. Existen varios tipos de CCR descritos en base a la histología. El cáncer de células claras es el subtipo más común. Otros tipos como el papilar, cromóforo, oncocítico y el de conductos colectores son menos comunes (5).

El CCR puede permanecer clínicamente oculto por la gran parte de su curso clínico; solo el 10% de los pacientes presentan los síntomas clásicos de dolor en los flancos, hematuria, y masa abdominal. El tabaco es el factor de riesgo prevenible más importante, con un incremento del riesgo cerca del 50% en los fumadores. Otros factores de riesgo incluyen la obesidad, historia de hipertensión, e historia familiar de cáncer renal.

El Sistema TNM de las metástasis de los nódulos tumorales de la American *Joint Committee on Cancer* (AJCC) es utilizado para graduar el CCR en estadios del I al IV. El CCR avanzado, el cual puede ser localmente avanzado y/o diseminado a los ganglios linfáticos regionales, es generalmente definido como estadio III. El CCRm, en el cual el tumor se ha extendido más allá de los ganglios linfáticos hacia otras partes del cuerpo, es definido como estadio IV. El pronóstico del CCR avanzado o metastásico es pobre. La sobrevivencia a los 5 años para el CCRm es aproximadamente del 10%.

Actualmente, no existen tratamientos que curen el CCR avanzado o metastásico. Los objetivos principales de la intervención médica son el alivio de los síntomas físicos y el mantenimiento de las funciones. El CCRm es altamente resistente a la quimioterapia, la radioterapia y la hormonoterapia. Las personas con CCRm son usualmente tratadas con interferón alfa-2a (IFN- α) o interleuquina-2, o la combinación de ambas. La



respuesta con estos tratamientos es cerca al 5 y 20%, con una media de supervivencia global de 12 meses (6).

El objetivo de esta evaluación es examinar la evidencia respecto a la eficacia y seguridad del uso de sorafenib como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm que progresaron después de recibir sunitinib como primera línea.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SORAFENIB

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que inhibe el desarrollo de los vasos sanguíneos del tumor y la proliferación de las células tumorales. Esta droga tiene una acción dual, inhibiendo la cascada raf y los receptores de los factores de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y de crecimiento endotelial vascular (VEGF), presentes en las células tumorales, en las células endoteliales y en los pericitos. El Sorafenib está autorizado para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado en quienes el tratamiento con Interferón alfa o interleuquina-2 han fallado o está contraindicado. Sorafenib se administra oralmente con dosis recomendadas para el CCR avanzado de 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe interrumpirse cuando aparezcan eventos adversos inaceptables para el paciente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del sorafenib como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm o avanzado progresivo a un tratamiento de primera línea con sunitinib, en las bases de datos de OVID MEDLINE y TRIPDATABASE. También se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos en desarrollo. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y la European Society for Medical Oncology (ESMO).



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: “clear cell metastatic renal cell carcinoma”, “Carcinoma, Renal Cell”, “advanced renal carcinoma”, “sorafenib”, “progressive”.



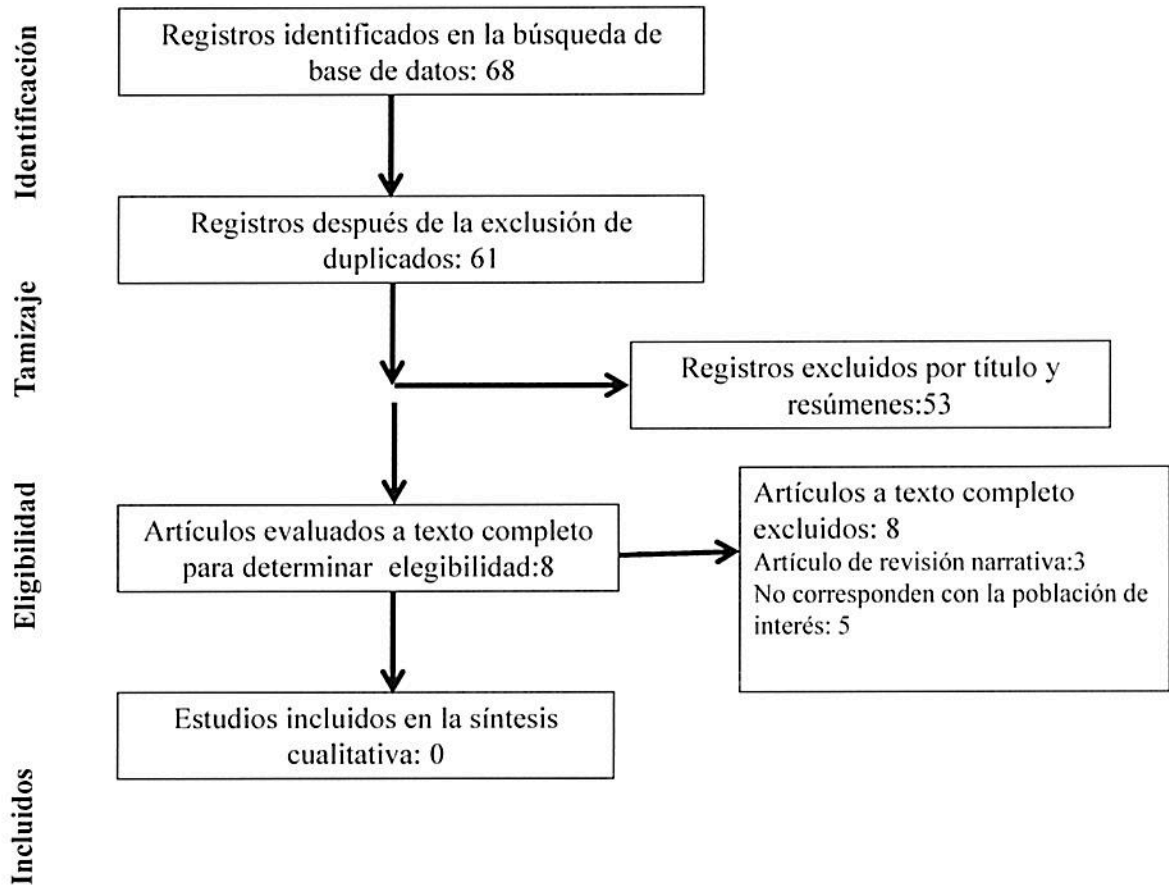
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron guías de práctica clínica que contengan recomendaciones acerca del tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm y que progresaron después del tratamiento de primera línea con sunitinib. Los criterios de elegibilidad para el resto de estudios fueron los siguientes: pacientes con CCRm que progresaron a pesar del tratamiento de primera línea con sunitinib, en los que se haya evaluado los efectos de sorafenib como tratamiento de segunda línea.



IV. RESULTADOS

Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de sorafenib como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRM que progresaron a pesar del tratamiento de primera línea con sunitinib. Solo se identificaron dos GPC que cumplieran los criterios de elegibilidad.

Guías Clínicas: la búsqueda identificó sólo dos guías sobre el manejo de pacientes con CCRm que progresaron a un tratamiento de primera línea previa.

Evaluaciones de tecnología sanitaria: no se identificó una evaluación de tecnología sanitaria que evaluara sorafenib como segunda línea en pacientes con CCRm o avanzado que progresaron al tratamiento con sunitinib.

Revisiones sistemáticas: no se identificó alguna revisión sistemática que haya respondido a la pregunta PICO de esta evaluación.

Ensayos clínicos: no se identificaron ensayos aleatorizados y controlados que hayan evaluado los efectos de beneficio y de daño del uso de sorafenib como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm y que progresaron después del tratamiento de primera línea con sunitinib.

Estudios observacionales: no se identificó algún estudio observacional que haya evaluado los efectos de beneficio y de daño del uso de sorafenib como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm y que progresaron después del tratamiento de primera línea con sunitinib.

Ensayos Clínicos registrados en www.clinicaltrials.gov: no se identificaron estudios registrados que tengan como objetivo comparar los efectos de sorafenib respecto a placebo como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm y que progresaron después del tratamiento de primera línea con sunitinib.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

La GPC de la European Society for Medical Oncology (ESMO) para el diagnóstico tratamiento y seguimiento del carcinoma renal 2014 (7)

Respecto al tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm y que fracasaron a un primer tratamiento sistémico, esta guía hace recomendaciones según el tratamiento previo administrado.



Después del tratamiento de primera línea con citoquinas, se recomienda el uso de sorafenib. Esta recomendación se basa en los resultados de un ensayo aleatorizado y controlado de fase III que mostró prolongación de la SLP con el uso de sorafenib respecto a placebo en pacientes que recibieron previamente citoquinas, pero sin cambios en la sobrevida global (8). En cambio, si el tratamiento previo fue en base a medicamentos dirigidos a los VEGF, esta guía no incluye a sorafenib en sus recomendaciones (9,10).

Las recomendaciones de la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) se corresponden con la evidencia identificada. Un aspecto importante de la evaluación de la evidencia es su naturaleza directa. El sorafenib comparado con placebo no se ha evaluado como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm que progresaron al tratamiento con sunitinib. Por lo tanto, esta guía no formula ninguna recomendación que incluya el uso de sorafenib como tratamiento de segunda línea sobre placebo en este grupo de pacientes.

La GPC del sistema nacional de salud de Alberta. Canadá 2013 (11)

Para el tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm, esta guía también hace recomendaciones en función al tipo de tratamiento de primera línea administrado.

Si el tratamiento fue en base a citoquinas se recomienda el uso de sorafenib. Esta recomendación se sustenta en el único ensayo realizado por Escudier et al., que comparó sorafenib con placebo en pacientes con CCRm y que ya habían fallado previamente a un tratamiento sistémico en base a citoquinas. El uso de sorafenib, prolongó la SLP pero sin cambios significativos en la sobrevida general (8). En cambio, si el paciente progresó después del tratamiento con medicamentos dirigidos a los VEGF como sunitinib, esta guía no incluye a sorafenib dentro de los medicamentos recomendados.

Aunque el beneficio observado del tratamiento de segunda línea se traduce solo en la prolongación modesta de la SLP, sin cambios en la sobrevida global, las recomendaciones que formula esta guía concuerdan con la guía de ESMO y se corresponden con una evidencia directa.



V. DISCUSIÓN

No se ha encontrado evidencia respecto a la seguridad y eficacia de sorafenib comparado con placebo o tratamiento de soporte, en pacientes con CCRm que progresaron después del tratamiento con sunitinib. Sorafenib ha sido evaluado clínicamente en comparación al placebo o tratamiento de soporte en pacientes con CCRm que recibieron citoquinas como tratamiento de primera línea, pero no en pacientes que recibieron sunitinib. De hecho, en estos últimos pacientes, las guías de práctica clínica revisadas no incluyen sorafenib entre los tratamientos recomendados.

La propuesta del uso de sorafenib como tratamiento de segunda línea en los pacientes con CCRm que progresaron después de sunitinib, puede haberse basado en estudios observacionales que describen los resultados de pacientes que usaron sunitinib seguido de sorafenib, o viceversa. Sin embargo, estos estudios aportan información exploratoria de la tolerancia a sorafenib después de haber usado otro TKI, pero no tienen capacidad para establecer comparaciones debido a la no aleatorización de los grupos; además que, en estos estudios no se incluye información de un grupo que solo haya recibido placebo o tratamiento de soporte. Así, en el estudio de Sablin et al 2009, los autores observaron que el grupo con la secuencia Sorafenib-Sunitinib, la SLP fue de 28 semanas, y en el grupo con Sunitinib-Sorafenib fue de 17 semanas (12). Por su parte, Porta et al 2011 en un análisis retrospectivo, observaron que los pacientes del grupo con la secuencia Sunitinib-Sorafenib obtuvieron una SLP de 4.2 meses, mientras que el grupo que recibió la secuencia Sorafenib-Sunitinib fue de 7.9 meses (13). Asimismo, en un análisis retrospectivo realizado por Kontovinis et al., 2012 en 35 pacientes que recibieron previamente sunitinib, observaron que la SLP fue de 4.9 meses después del uso de sorafenib (14). Todos estos estudios contienen información de los resultados usando las dos secuencias posibles de sunitinib y sorafenib, pero no existe información de los resultados usando solo tratamiento de soporte o placebo, después de la progresión con sunitinib. Debido a que a pregunta PICO de esta evaluación incluye como comparador el uso de tratamiento de soporte, y estos estudios no contienen tal información, no fueron incluidos en esta evaluación.



VI. CONCLUSIONES

- No se ha encontrado evidencia respecto al beneficio y riesgo del uso de sorafenib como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCRm que progresan después del tratamiento con sunitinib, respecto al tratamiento de soporte o placebo.
- Las guías identificadas en esta evaluación recomiendan el uso de sorafenib solo en pacientes que progresan después de recibir tratamiento a base de citoquinas, pero no está incluido en las recomendaciones si el paciente progresa después de recibir medicamentos dirigidos a VEGF.
- Otros medicamentos diferentes a sorafenib vienen siendo evaluados en pacientes con CCRm que progresaron después de recibir medicamentos dirigidos a los VEGF.
- Dado que no existe evidencia que responda a la pregunta PICO de esta evaluación, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, no aprueba el uso de sorafenib para el tratamiento de pacientes con CCRm que progresaron después del tratamiento con sunitinib



VII. RECOMENDACIONES

En base a las recomendaciones de las guías de práctica clínica incluidas en esta evaluación, se sugiere a los médicos especialistas tomar en cuenta la información para considerar la pertinencia de evaluar otras tecnologías en pacientes con CCRm que progresan después del tratamiento con sunitinib.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol* 2015; 67:519.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49:1374.
4. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Datos epidemiológicos. Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/estadisticas.html>
5. Cancer Research UK. Types of kidney cancer. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/kidney-cancer/about/types-of-kidney-cancer>
6. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma —an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1535-47.
7. Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, Mulders P, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 Suppl 7:vii65-71.
8. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009 Jul 10; 27(20): 3312-3318.
9. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 Aug 9; 372(9637):449-456.
10. 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 3; 378(9807):1931-9.
11. Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team. Renal cell carcinoma. Edmonton (Alberta) Alberta Health Services, Cancer Care; 2012 May. 14 p. (Clinical practice guideline; no. GU-003)



12. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, Balleyguier C, Gautier J et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. J Urol. 2009 Jul; 182(1):29-34
13. Porta C, Procopio G, Carteni G, Sabbatini R, Bearz A, Chiappino I, et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal-cell carcinoma (RCC): an Italian multicentre retrospective analysis of 189 patient cases. BJU Int. 2011 Oct; 108(8 Pt 2):E250-7.
14. Kontovinis L, Laschos K, Karadimou A, Andreadis C, Bamias A, Paraskevopoulos P, et al. Sequential treatment with sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: clinical outcomes from a retrospective clinical study. Med Oncol. 2012 Jun; 29(2):750-4.



□

