



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE EVEROLIMUS PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER RENAL METASTÁSICO DE
CÉLULAS CLARAS QUE HAN PROGRESADO AL TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Enero, 2017



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 de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - EsSalud.
3. Patricia Rosario Pimentel Álvarez – Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI – EsSalud.
4. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – EsSalud.
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico oncólogo 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. Eficacia y seguridad de Everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

	AVAC	Año de vida ajustado por calidad
	CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud
	CCR	Carcinoma de células renales
	EA	Eventos adversos
	EMA	<i>European Medicines Agency</i>
	ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
	EORTC QLQ-C30	Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer
	FDA	<i>USA Food and Drug Administration</i>
	FKSI-DRS	Escala de Síntomas Relacionados con la Enfermedad de la Evaluación Funcional de la Terapia Del Cáncer –Índice de los Síntomas Del Cáncer Renal Avanzado
	GPC	Guías de práctica clínica
	IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
	mTOR	Diana de rapamicina en células de mamífero
	NCCN	Red Nacional Integral de Cáncer
	NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia
	RICE	Razón incremental de costo efectividad
	TKI	Inhibidores de la tirosina quinasa
	VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: EVEROLIMUS.....	9
III. METODOLOGÍA	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	11
IV. RESULTADOS	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	13
i. GUÍAS CLÍNICAS	13
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	15
iii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	16
V. DISCUSIÓN	19
VI. CONCLUSIONES	22
VII. RECOMENDACIONES	24
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El carcinoma de células renales (CCR) metastásico es un cáncer con pronóstico muy pobre (sobrevida promedio de 13 meses) y con limitadas opciones de tratamiento. Las terapias dirigidas contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y los inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs), han mostrado tener efectos clínicos en el tratamiento de primera línea en este tipo de pacientes. No obstante, en la actualidad existe una necesidad médica insatisfecha para los pacientes que han progresado a los TKIs.
- Everolimus es un inhibidor selectivo del mTOR. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo del crecimiento y proliferación de las células neoplásicas, la reducción de la angiogénesis (formación de vasos que suministran sangre al tumor) y la modificación del metabolismo celular llevando a la interrupción de la división celular y la autodestrucción de la misma.
- La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidor de la tirosina quinasa.
- Se encontraron dos guías de práctica clínica (GPCs) elaboradas por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) elaborada por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés) y un ensayo clínico de fase 3: el estudio RECORD-1.
- Las GPCs encontradas para el tratamiento de pacientes con cáncer renal de células claras recomiendan el uso de everolimus como opción de tratamiento de segunda línea en pacientes que han progresado a la terapia con TKIs, pero con un nivel de evidencia menor al de otras opciones terapéuticas disponibles, dado que el beneficio clínico fue considerado como limitado.
- NICE, en su ETS elaborada, opta por no recomendar el uso de everolimus en la población considerada en la pregunta PICO teniendo en cuenta el valor estimado de la razón incremental de costo efectividad (RICE), el cual sugería que everolimus no era costo-efectivo, y la considerable incertidumbre que existió en torno a este valor. De este modo, everolimus no constituye un estándar de tratamiento para el NICE.
- El ensayo clínico RECORD-1 mostró que el uso de everolimus en pacientes con CCR metastásico quienes recibieron tratamiento previo con TKIs resultó en una supervivencia libre de progresión mayor con respecto al placebo. No



obstante, los desenlaces clínicos de sobrevida global, calidad de vida y tasa de respuesta objetiva no difirieron con el placebo.

- Al respecto, el IETSI-EsSalud considera que el desenlace sobrevida libre de progresión es confiable solo si es consistente con los hallazgos respecto a la sobrevida global o la calidad de vida. Este no el caso con los resultados del ensayo RECORD-1, donde los modestos beneficios encontrados en la sobrevida libre de progresión no se tradujeron en ganancias en la sobrevida global ni la calidad de vida, en los cuales, everolimus no mostró mejores resultados que el placebo.
- Respecto a la seguridad del medicamento, everolimus ha mostrado tener un alto riesgo de toxicidad, el cual se ha asociado con una tasa elevada de eventos adversos serios, incluyendo muertes relacionadas al tratamiento. Así, dado la incertidumbre con respecto a la relación de riesgo/beneficio, no existen argumentos técnicos que justifiquen que everolimus suponga un beneficio adicional en relación a la mejor terapia de soporte actualmente utilizada.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del medicamento everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa. Así, la médica oncóloga Rocio del Pilar Reátegui Vásquez del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso de everolimus, producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial enviada por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

P	Pacientes mayores de 18 años con cáncer renal de células claras metastásico que ha progresado a sunitinib
I	Everolimus 10 mg/día continuo
C	No hay comparador disponible
O	Sobrevida libre de progresión

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones con técnicas con los especialistas incluidos en el equipo redactor, además de representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la validación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO consensuada con especialistas.

P	Paciente adulto con cáncer de riñón de células claras metastásico que ha progresado a primera línea de tratamiento con inhibidor de la tirosina quinasa
I	Everolimus
C	Mejor terapia de soporte o placebo
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El carcinoma de células renales (CCR), el cual se origina dentro de la corteza renal, es el tipo más frecuente de cáncer de riñón en adultos, representando hasta el 90% de todos éstos (1).

Globalmente, la incidencia del CCR varía de región a región, siendo República Checa y Norte América los que han reportado las tasas más altas. En los Estados Unidos, se registran aproximadamente 64,000 casos nuevos y alrededor de 14,000 muertes cada año. Por otro lado, en el 2012 se registraron aproximadamente 84,000 casos y 35,000 muertes debido al cáncer de riñón en la Unión Europea (2).

El CCR es 50% más común en hombres que en mujeres y ocurre con mayor frecuencia en la sexta a octava década de vida, con una mediana de edad al diagnóstico de 64 años. Entre los principales factores de riesgo asociados al CCR se encuentran el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión y los factores genéticos hereditarios (2).

La CRR puede ser clasificada como: i) enfermedad localizada, la cual incluye los estadios IA, IB, II y III, y ii) enfermedad avanzada o estadio IV, la cual incluye la propagación del tumor fuera de la fascia de Gerota o hacia la glándula suprarrenal ipsilateral (T4) y la enfermedad metastásica (M1) (3).

Existen diferentes subtipos de CCR basado en la morfología, patrón de crecimiento, origen celular, histoquímica, y base molecular. Estos incluyen el subtipo de células claras (75 a 85% de tumores), papilar (10 a 15%), cromóforo (5 a 10%), oncocítico (3 a 7%), y túbulo colector o túbulo de Bellini (muy raro) (2).

Los carcinomas de células claras, los cuales típicamente presentan una mutación en el brazo corto del cromosoma 3, surgen en el túbulo proximal. Macroscópicamente, pueden ser sólidos o menos comúnmente, quísticos. Este subtipo de CCR pueden estar relacionados con la enfermedad de von Hippel-Lindau (2).

La aproximación inicial en pacientes con sospecha de CCR consiste en evaluar los parámetros clínicos, así como la extensión de la enfermedad. En la evaluación inicial, es frecuente encontrar enfermedad localmente avanzada o metastásica. Se estima que aproximadamente el 16% de los pacientes se presentan en el momento del diagnóstico con un CCR metastásico (2).

El abordaje terapéutico puede ser con terapia local como cirugía y radiación, o terapia sistémica, la cual debe ser valorada según los factores específicos de cada paciente (3). La terapia sistémica del CCR de células claras incluye la inmunoterapia y la terapia molecular dirigida. La inmunoterapia es una opción terapéutica que se ha propuesto tanto en el tratamiento de primera línea como en el tratamiento de segunda línea después de la terapia molecular dirigida, la cual incluye el uso de interferón alfa-2a, interleucina-2 y nivolumab. Tanto el interferón-alfa como la interleucina-2 se encuentran disponibles en el petitorio farmacológico de ESSALUD para su uso en el CCR, mientras que nivolumab no está incluido en nuestro petitorio y no forma parte de la presente

evaluación. Por otro lado, la terapia dirigida considera la patogénesis del CCR a nivel molecular, identificando a la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de la diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR) como blancos importantes. La vía VEGF (anti-angiogénica) comprende el uso de inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, cabozantinib) y los anticuerpos monoclonales (bevacizumab); mientras que los inhibidores del complejo mTOR incluyen el uso de temsirolimus y everolimus (3). Sunitinib ha sido previamente aprobado por el IETSI-EsSalud para su uso como tratamiento de primera línea en pacientes con CCR de células claras metastásico (4).

El presente documento tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: EVEROLIMUS

Everolimus es un inhibidor selectivo de la vía del mTOR. La mTOR es una serina-treonina-quinasa que participa en el control de la división celular y la dilatación de los vasos sanguíneos. Everolimus se une a una proteína denominada FKBP-12 presente en el interior de las células formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTOR 1. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo del crecimiento y proliferación de las células neoplásicas, la reducción de la angiogénesis (formación de vasos que suministran sangre al tumor) y la modificación del metabolismo celular llevando a la interrupción de la división celular y la autodestrucción de la misma (10).

Everolimus está aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) y por la agencia europea de medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado que han progresado al tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (10,11).

Según lo reportado en los insertos aprobados por la EMA y FDA, los eventos adversos más frecuentes de everolimus son los siguientes: rash, prurito, náusea, falta de apetito, disgeusia, cefalea, pérdida de peso, edema periférico, tos, anemia, fatiga, diarrea, astenia, infecciones, estomatitis, hipercolesterolemia, neumonía y epistaxis (10,11). Al respecto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Perú, en marzo del 2016, publica una resolución directoral sobre la seguridad de everolimus, alertando sobre el mayor riesgo de sufrir angioedema (i.e., inflamación de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) debido al uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y determina la modificación de las advertencias y precauciones del fármaco, incluyendo la siguiente lista de reacciones adversas: neumonitis no infecciosa, infecciones, angioedema con el uso concomitante de IECA, úlceras orales, falla renal y alteración de la cicatrización de heridas (12).



En la actualidad, en el contexto de EsSalud, el manejo terapéutico de primera línea de los pacientes con cáncer renal metastásico se realiza mediante el uso de sunitinib. No obstante, una fracción de estos pacientes progresa a este tratamiento requiriéndose un tratamiento de segunda línea. Así, el tratamiento médico para el CCR metastásico que ha progresado a sunitinib es la mejor terapia de soporte. Everolimus no está incluido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME) ni en el petitorio farmacológico de EsSalud para esta condición clínica (13,14).

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para las siguientes presentaciones:

Tabla 1. Registro Sanitario del producto everolimus (15)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Fecha de vencimiento
E23211	AFINITOR 10 mg	Comprimido	11/4/2019
E23209	AFINITOR 2.5mg	Comprimido	11/4/2019
E23210	AFINITOR 5mg	Comprimido	11/4/2019
E16738 EE03768	CERTICAN 0.1mg	Comprimido dispersable	10/9/2019
E16705 EE03774	CERTICAN 0.25 mg	Comprimido	31/8/2019
E16751 EE03791	CERTICAN 0.5 mg	Comprimido	15/9/2019
EE03818 E16741	CERTICAN 0.75 mg	Comprimido	10/9/2024
E16740 EE03786	CERTICAN 1 mg	Comprimido	10/9/2019

El precio unitario por comprimido de everolimus 10mg es de aproximadamente S/.636.53 (Observatorio de Precios - DIGEMID, 2017). Considerando el tratamiento propuesto por el médico solicitante (dosis diaria por 10mg), el costo de 6 meses de tratamiento por paciente ascendería a S/. 114.575,40 y el costo del tratamiento anual ascendería a S/.232.333,45.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica, especialmente la proveniente de ensayos clínicos, con respecto a la eficacia y seguridad de everolimus para el tratamiento de segunda línea en pacientes adultos con diagnóstico de CCR metastásico de células claras, en las bases de datos PUBMED y TRIPDATABASE. Una vez identificados los artículos que respondían a la pregunta PICO, se pasó a revisar la bibliografía incluida en dichos artículos seleccionados, con la finalidad de identificar evidencia adicional. Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Cochrane Collaboration. Se hizo una búsqueda adicional en clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Everolimus (MeSH)
- Afinitor
- Certican
- Renal Cell Cancer
- Carcinoma, renal cell (MeSH)
- Metastatic renal cell carcinoma
- Clear-cell metastatic renal cell carcinoma
- Clear cell RCC
- Adult (MeSH)
- Carcinoma de Células Renales (DeCS)
- Clinical trial
- Systematic
- Meta-analysis

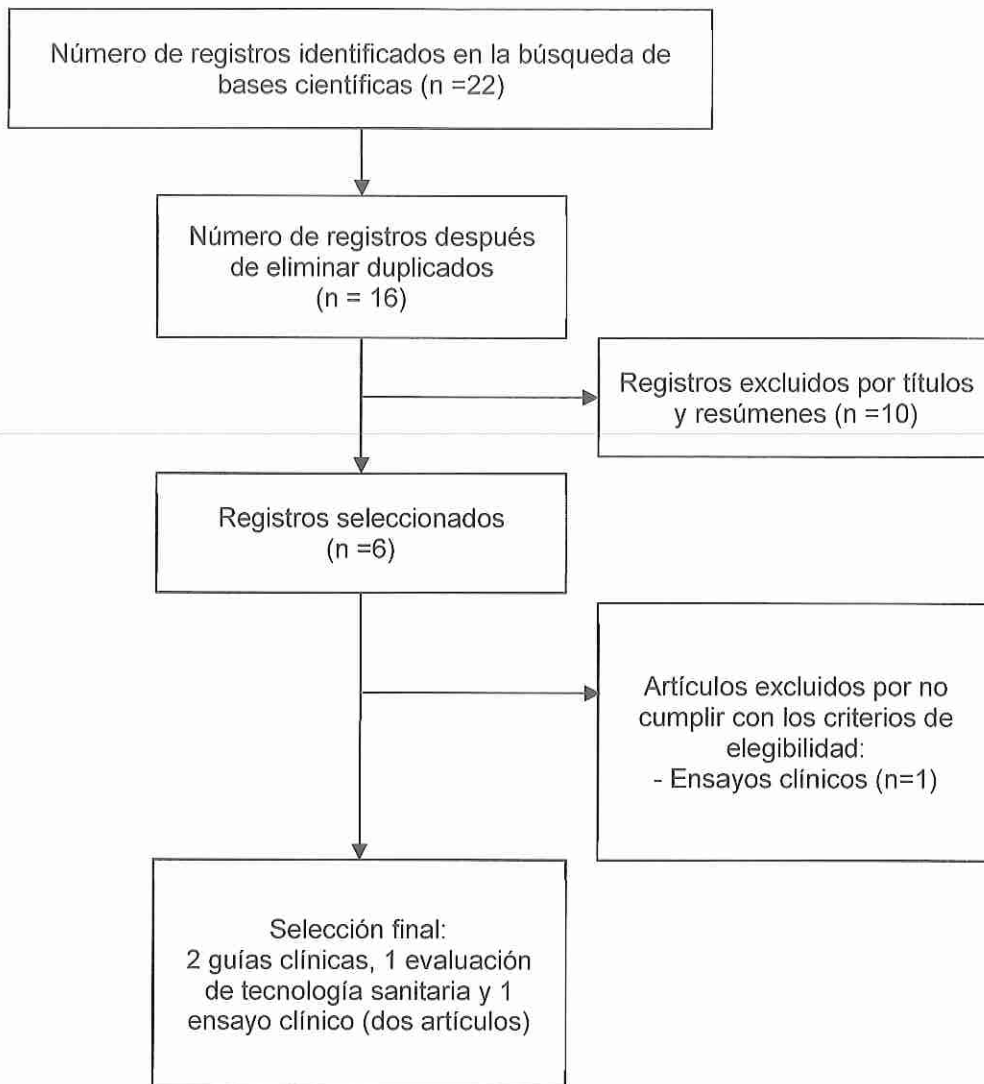


C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron guías de práctica clínica que contengan recomendaciones del tratamiento de segunda línea para pacientes con carcinoma de células renales de células claras publicadas en los años 2016-2017. Los criterios de elegibilidad para los estudios incluidos fueron los ensayos clínicos aleatorizados que respondan directamente la pregunta PICO formulada en el presente dictamen. Se incluyeron estudios en idiomas inglés y español. No se estableció un límite de antigüedad en la búsqueda.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de everolimus como tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa.



Guías de práctica clínica (GPC): Se incluyeron las guías para el manejo del carcinoma de células renales realizadas por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS): Se incluyó una evaluación elaborada por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés).

Revisiones sistemáticas o meta-análisis: No se encontraron revisiones sistemáticas o meta-análisis que respondan a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Ensayos clínicos: Se encontraron dos artículos científicos reportando los resultados del ensayo clínico RECORD-1. Este ensayo de fase 3 evaluó la eficacia clínica y seguridad de everolimus, con respecto al placebo, en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global, calidad de vida, tasa de respuesta objetiva y eventos adversos.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente la pregunta PICO del presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

I. GUÍAS CLÍNICAS

National Comprehensive Cancer Network, 2016 – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer” (6)

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer renal elaborado por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés). La NCCN basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaboradores de la guía, clasificándolas en 4 categorías según su instrumento de gradación (1, 2A, 2B y 3).

Dentro de su algoritmo para la terapia sistémica del cáncer renal metastásico e irresecable con histología de células claras, recomienda como terapia de segunda línea el uso de everolimus con categoría 2A (basado en evidencia de calidad moderada y con un consenso del panel del NCCN uniforme sobre la pertinencia de la intervención) junto con la mejor terapia de soporte. Otras opciones terapéuticas también son recomendadas con categoría 1 (basada en el nivel de evidencia más alto y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada) para medicamentos que no son parte de la presente evaluación.



En la sección descriptiva sobre cada una de las terapias sistémicas de segunda línea para el CCR de células claras, menciona que la evidencia que soporta el uso de everolimus está basada en información de un ensayo clínico de fase 3 (RECORD1) que evaluó la eficacia clínica y seguridad de everolimus comparado con placebo, favoreciendo a everolimus en términos de mayor sobrevida libre de progresión. Este estudio será descrito en la sección de ensayos clínicos.

El rigor en la elaboración de esta guía obtuvo un puntaje de 69% con el instrumento AGREE II, lo que sugiere una alta calidad metodológica. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de las guías se encuentran en la página web de la organización <https://www.nccn.org>. Entre las limitaciones de la metodología se encuentran la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la revisión por expertos externos antes de su publicación.

En resumen, esta guía recomienda el uso de everolimus como una opción terapéutica en el tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma de células renales metastásico.

European Society for Medical Oncology, 2016 – “ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (7)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del carcinoma celular renal elaborado por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés). La guía utilizó un instrumento de gradación adaptado de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C, D o E, y la calidad de la evidencia del I al V.

En la guía se recomienda el uso de everolimus para el tratamiento de segunda línea en pacientes con CCR de células claras previamente tratados con TKIs con un nivel de evidencia II (basado en un ensayo clínico con riesgo de sesgo) y una fuerza de recomendación B (evidencia fuerte o moderada con respecto a eficacia, pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado), solo si nivolumab y cabozantinib no estuvieran disponibles. La recomendación de everolimus se basó en el ensayo clínico RECORD 1, el cual mostró una mejor respuesta en términos de sobrevida libre de progresión con respecto al placebo. Este ensayo clínico será analizado más adelante.



El puntaje de la calidad de información de esta guía utilizando el instrumento AGREE II (dominio 3: rigor en la elaboración) fue menor de 60%, lo cual sugeriría una metodología de baja calidad. Entre sus principales limitaciones se encuentra la descripción poco clara sobre el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, criterios para su selección, fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia y la revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación.



ESMO, al igual que NCCN, recomienda el uso de everolimus como terapia de segunda línea en pacientes con CCR de células claras, pero con un nivel de evidencia menor al de otras opciones terapéuticas disponibles.



ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence, 2011 – “Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma” (16)

NICE realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre el uso de everolimus para el tratamiento de segunda línea del carcinoma de células renales, en un contexto en donde no existían tratamientos de segunda línea para esta condición clínica.

La evidencia más robusta procedía de un ensayo controlado de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (RECORD-1) que comparó everolimus más la mejor terapia de soporte con placebo más la mejor terapia de soporte. Al respecto, el comité evaluador del NICE estuvo de acuerdo en que everolimus había incrementado la supervivencia libre de progresión por aproximadamente 3 meses en comparación al placebo, y que además las estimaciones sobre la supervivencia global, de acuerdo al análisis por intención a tratar, estaban sesgadas debido a que el 81% de los pacientes que progresaron con placebo habían recibido everolimus (diseño cruzado o *cross-over*). Para poder controlar este sesgo, el comité de NICE condujo un análisis exploratorio de las estimaciones enviadas por el fabricante usando el método de RPSFT y estimó que la supervivencia global con everolimus era de 14.1 meses y con placebo de 8.9 meses (no se reportaron intervalos de confianza ni valores p). No obstante, el comité concluyó que la magnitud exacta de la supervivencia global ganada era incierta, ya que estaba basada en información modelada en lugar de información directamente observada en el ensayo.



Con respecto a la seguridad, el comité notó una alta frecuencia de eventos adversos (EA) (incluyendo EA serios) asociados al tratamiento con everolimus en el ensayo RECORD-1; no obstante, concluyó que estos podrían ser reversibles con la discontinuación del tratamiento y que por lo tanto eran manejables.



En el análisis de costo-efectividad se estimó una razón incremental de costo efectividad (RICE) de £ 51,700 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado para everolimus comparado con placebo. Teniendo en cuenta el valor del RICE y la considerable incertidumbre en torno a ella, el comité optó por no recomendar everolimus para el tratamiento de segunda línea del CCR avanzado como un uso eficiente de los recursos del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Motzer et al., 2010 – “Phase 4 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma” (RECORD-1 trial) (17,18)



Este ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, y de fase 3 evaluó la eficacia de everolimus en comparación con placebo en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras que habían progresado durante o a los 6 meses del tratamiento con inhibidores del VEGF (e.g., sunitinib, sorafenib). Su objetivo primario fue evaluar la supervivencia libre de progresión, según los criterios estandarizados RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), y su objetivo secundario fue evaluar la supervivencia global, eventos adversos, tasa objetiva de respuesta y calidad de vida. El estudio fue financiado por la empresa farmacéutica que produce everolimus y todos los autores reportaron en sus declaraciones de conflictos de interés haber recibido financiamiento de la industria fabricante del medicamento.



La calidad de vida fue evaluada mediante el uso del cuestionario de Síntomas Relacionados con la Enfermedad de la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer –Índice de los Síntomas del Cáncer Renal Avanzado (FKSI-DRS) y el cuestionario del Estado funcional de Karnofsky (KPS). El FKSI-DRS es una escala que evalúa nueve síntomas incluyendo la fatiga, tos y la falta de energía y oscila desde 0 a 36, en donde un puntaje mayor indica menor síntomas. La escala de Karnofsky oscila de 0 a 100 puntos, en donde los puntajes más altos indican una mejor capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias.

Un total de 277 y 139 pacientes fueron asignados a recibir everolimus o placebo, respectivamente. La aleatorización de los pacientes fue estratificada de acuerdo al grupo pronóstico MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) y la terapia antiangiogénica previa. La revelación del brazo asignado fue permitida después de la progresión de la enfermedad y aquellos pacientes que habían estado recibiendo placebo pudieron recibir everolimus en base al criterio del investigador (diseño *cross-over*).



Los resultados fueron reportados en dos publicaciones: la primera mostrando resultados de un análisis interino y publicado en la revista *Lancet* por Motzer et al. (2008), y la segunda mostrando los resultados del análisis final y publicado dos años después en la revista *Cancer* por los mismos autores. Los datos del análisis final fueron colectados hasta el término del tratamiento a doble ciego (febrero 2008), y se basaron en 266 eventos de supervivencia libre de progresión (en comparación a 191 eventos en el análisis interino), seis pacientes adicionales provenientes de un centro en Japón y 4.5 meses adicionales de seguimiento. En consecuencia, el presente dictamen sólo incluyó los resultados de la segunda publicación.



Los resultados de la revisión radiológica central independiente del análisis final mostraron que los pacientes que recibieron everolimus tuvieron un menor riesgo de progresión (HR, 0.33; IC 95%, 0.25-0.43; $p > 0.001$) y un incremento en la mediana de

la sobrevida libre de progresión comparado con los pacientes que recibieron placebo (4.9 meses [IC 95%, 4.0 – 5.5 meses] versus 1.9 meses [IC 95%, 1.8 – 1.9 meses]), lo cual no se tradujo en desenlaces de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como lo son la sobrevida global y la calidad de vida. De hecho, no se evidenciaron diferencias significativas en la sobrevida global entre los dos grupos (14.8 meses vs 14.4 meses; HR, 0.87; IC 95%, 0.65-1.15; p=0.162) ni tampoco en el tiempo para el deterioro definitivo del paciente según el cuestionario FKSI-DRS (p=0.053), definido como una disminución del puntaje en 2 unidades, mínima diferencia “clínicamente importante” en pacientes con cáncer renal según lo validado y reportado por Cella et al. (2007) (19). El tiempo para el deterioro definitivo del paciente según el cuestionario KPS, definido como una disminución del puntaje en 10%, mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos a favor de everolimus; no obstante, los autores no sustentaron la decisión de utilizar este valor como clínicamente relevante, existiendo así mucha incertidumbre en torno a su interpretación. Por otro lado, la tasa de respuesta objetiva fue de 1.8% para everolimus y de 0% para el placebo.



Según los investigadores, los resultados de sobrevida global estuvieron sesgados por el diseño *cross-over*. No obstante, después de controlar por este factor, se estimó que, si los pacientes siempre hubieran sido tratados con everolimus, la sobrevida global hubiera sido 1.9 veces mayor (IC 95%, 0.5-8.5) que si siempre hubieran sido tratados con placebo. Sin embargo, como es de notar el intervalo de confianza incluye la unidad de no diferencia.

La mediana de la duración del tratamiento fue 141 días para everolimus (19-451 días) y 60 días para placebo (21-195). Al menos una interrupción del tratamiento ocurrió en el 38% de los pacientes tratados con everolimus y 11% de los pacientes tratados con placebo. Las interrupciones se debieron a eventos adversos en el 35% y el 9% de los pacientes tratados con everolimus y placebo respectivamente.

Los EA fueron más frecuentes dentro del grupo de everolimus que en el grupo placebo, siendo los más comunes las siguientes: estomatitis (44% vs 8%), infecciones (37% vs 18%), astenia (33% vs 23%), fatiga (31% vs 27%), diarrea (30% vs 7%), tos (30% vs 16%) y rash (29% vs 7%). Del mismo modo, los pacientes tratados con everolimus tuvieron una mayor proporción de EA de grado 3 o 4 que los pacientes tratados con placebo, siendo los más comunes la estomatitis (4% vs 0%), las infecciones (7% vs 1%) y la neumonitis no infecciosa (4% vs 0%). Con estos resultados se evidencia un mayor riesgo de eventos adversos serios en el grupo que recibió everolimus frente a los que recibieron placebo.

Durante la etapa de doble ciego, 4 pacientes murieron por causas no solo asociadas a la progresión de la enfermedad. Tres de estas muertes fueron debido a infecciones: neumonía por *Candida*/sepsis con síndrome de dificultad respiratoria agudo, sepsis, y aspergilosis broncopulmonar recurrente; no obstante, no se mencionó el brazo del estudio en el cual fueron reportaron. La cuarta muerte fue debido a una falla respiratoria aguda con progresión de la enfermedad; este último paciente cursaba una enfermedad pulmonar intersticial de grado 3 relacionada al uso de everolimus.




DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE EVEROLIMUS PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER RENAL METASTÁSICO
DE CÉLULAS CLARAS QUE HAN PROGRESADO AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA


En resumen, este ensayo clínico de fase 3 mostró que el uso de everolimus en pacientes con CCR metastásico con tratamiento previo con TKIs resultó en una sobrevida libre de progresión mayor con respecto al placebo. No obstante, los desenlaces clínicos de alta relevancia desde el punto de vista del paciente como la sobrevida global y calidad de vida no difirieron con el placebo.



V. DISCUSIÓN





El presente dictamen preliminar recoge la mejor evidencia científica disponible a diciembre 2016 sobre la eficacia y seguridad de everolimus, en comparación al mejor tratamiento de soporte o placebo, en el tratamiento de segunda línea de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado a los inhibidores de la tirosina quinasa. Se consideraron como desenlaces clínicos de alta relevancia a la sobrevida global, calidad de vida y los eventos adversos. Adicionalmente, se evaluó el efecto de everolimus sobre otros desenlaces clínicos secundarios como la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva.



Se encontraron dos guías de práctica clínica que brindaron recomendaciones sobre el tratamiento de segunda línea para los pacientes con CCR metastásico de células claras. Así, NCCN y la ESMO recomiendan el uso de everolimus como opción para dicho tratamiento, pero con un nivel de evidencia menor al de otras opciones terapéuticas disponibles, dado que el beneficio clínico fue considerado como limitado. Las recomendaciones se basaron en el ensayo RECORD-1, el cual fue categorizado como evidencia de calidad moderada.

También se encontró una evaluación de tecnología sanitaria elaborada por NICE. En esta, se opta por no recomendar el uso de everolimus en la población considerada en la pregunta PICO teniendo en cuenta el valor estimado del RICE, el cual sugería que everolimus no era costo-efectivo, y la considerable incertidumbre que existió en torno a este valor. De este modo, everolimus no constituye un estándar de tratamiento para el NICE.



La mejor evidencia científica que responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen proviene del ensayo clínico de fase 3 RECORD-1. Este ensayo fue reportado en dos publicaciones: la primera mostrando resultados de un análisis interino y la segunda los resultados del análisis final; debido a esto, el presente dictamen sólo incluyó los resultados de la segunda publicación. Los datos del análisis final fueron colectados hasta el término del tratamiento a doble ciego (febrero 2008), y se basaron en 266 eventos de sobrevida libre de progresión (en comparación a 191 eventos en el análisis interino), seis pacientes adicionales provenientes de un centro en Japón, y 4.5 meses adicionales de seguimiento. Otra diferencia estuvo relacionada con la adición de análisis exploratorios realizados por la empresa desarrolladora del fármaco, lo cual aumenta el riesgo de sesgo en la estimación del efecto, especialmente porque fueron realizados ensayando muchas asunciones post hoc, incrementándose así el riesgo de error tipo I con cada uno de dichos análisis. En consecuencia, estos análisis no fueron considerados como resultados relevantes para el presente dictamen.

Así, el análisis final mostró que, aunque hubo una mayor sobrevida libre de progresión en el grupo de everolimus comparado con el grupo placebo (4.9 meses vs 1.9 meses; HR, 0.33; IC 95%, 0.25-0.43; $p > 0.001$), ésta no se tradujo en un beneficio mayor respecto a desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente

como son la sobrevida global (14.8 meses vs 14.4 meses; HR, 0.87; IC 95%, 0.65-1.15; $p=0.162$) y la calidad de vida ($p=0.53$ según el cuestionario FKSI-DRS).

Es importante resaltar que el beneficio clínico para los pacientes con cáncer requiere tanto de una prolongación de la vida o de una mejoría en la calidad de vida, cualquier otro desenlace sustituto debería estar debidamente validado como predictor de uno de estos desenlaces relevantes. El ensayo RECORD-1, no mostró que everolimus pueda mejorar la sobrevida global, y la calidad de vida fue equivalente entre everolimus y el placebo. Sin otras medidas de eficacia, existe una gran incertidumbre sobre la validez de la sobrevida libre de progresión como un predictor válido de la sobrevida en esta población. Al respecto, la Agencia Canadiense CADTH considera que la sobrevida libre de progresión es un desenlace sustituto imperfecto, declarando que la intención inicial de medir la progresión de la enfermedad fue la de simplemente describir los efectos del tratamiento sobre el tumor, no necesariamente implicando un beneficio al paciente a partir de estos cambios. Si bien se ha reportado que la sobrevida libre de progresión podría ser un sustituto para la sobrevida global en determinados tipos de cáncer, esto no ha podido ser consistentemente sustentado con evidencia empírica y permanece siendo controversial (20).



Por definición, la sobrevida libre de progresión es el periodo de tiempo después de iniciado el tratamiento en el que el paciente con cáncer renal no empeora, es decir, no progresa (medido por imágenes radiológicas o evaluación clínica). Según lo reportado por Hootte et al. (2011), la progresión no siempre es clínicamente relevante pues su detección puede verse afectada por el tiempo y la frecuencia de las evaluaciones, así como también por el sesgo de medición, particularmente en tumores que son pequeños o en los cuales los márgenes no son claros. Asimismo, la progresión puede verse afectada por el sesgo de seguimiento, incluyendo las evaluaciones perdidas o tardías (21). Así, la sobrevida libre de progresión es difícilmente interpretable sin tener claro cuál es su correlación y capacidad predictora respecto a desenlaces clínicos finales de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como es la calidad de vida o la sobrevida global.



Además, los resultados de la calidad de vida (i.e., síntomas reportados por el paciente mediante el cuestionario FKSI-DRA y estado funcional mediante la escala de Karnofsky) no se condicen con la gran cantidad de eventos adversos que presentaron los pacientes que recibieron everolimus. De hecho, el estudio RECORD-1 reportó mayor cantidad de EA en general y EA serios en el brazo de everolimus con respecto al brazo del placebo, así como también un caso fatal como consecuencia de un EA serio inicial por everolimus. Aquí debemos resaltar que los investigadores no atribuyeron directamente esta muerte a everolimus, pero es claro que estuvo relacionada a su uso. Esta alta incidencia de EA debería verse reflejada en el deterioro de la calidad de vida; no obstante, según lo reportado en el estudio RECORD-1, no existiría diferencia significativa entre la calidad de vida reportada por los pacientes que recibieron everolimus y los que recibieron placebo, según la escala FKSI-DRA. El resultado de calidad de vida obtenido con la escala de Karnofsky no fue considerado relevante por los evaluadores del presente dictamen debido a que los autores del RECORD-1 no sustentaron la decisión de categorizar una diferencia mínima de 10% como clínicamente



relevante y no se encontró evidencia suficiente que sustente la correlación predictiva de esta mínima diferencia con la calidad de vida en pacientes con cáncer renal. Asimismo, cabe mencionar que el análisis final omitió los resultados del cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) obtenidos en el análisis interino, en donde no existía diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Además, otros estudios donde se evalúa la eficacia y seguridad del everolimus comparados con otros medicamentos, encuentran que everolimus tiende a tener un deterioro en la calidad de vida. Por ejemplo, en el ensayo clínico CheckMate 025, en donde se evaluó la calidad de vida de everolimus mediante el uso del instrumento FKSI-DRS (22), los pacientes que recibieron everolimus mostraron un deterioro en la calidad de vida desde la línea de base; desde la semana 4 (cambio medio -1.5, DE 4.5; $p < 0.0001$) hasta la semana 32 (-1.1; 4.7; $p = 0.019$) y de nuevo desde la semana 60 (-1.6, 4.4; $p = 0.016$) hasta la semana 64 (-1.5, 4.8; $p = 0.040$), resultando en una disminución clínicamente significativa en el puntaje FKSI-DRS ($p < 0.0001$). En el mismo ensayo, tanto el índice de utilidad como la escala visual EQ-ED se vieron disminuidas en el grupo de everolimus. Si bien el estudio CheckMate 025 tuvo como limitación el no ser ciego, los autores sugirieron que el empeoramiento reportado sobre la calidad de vida estaría relacionado a los eventos adversos asociados al uso de everolimus. De hecho, en este ensayo se reportaron eventos adversos de grado 3 o 4 en el 37% de los pacientes (145/397) que recibieron everolimus, incluyendo 2 muertes relacionadas al tratamiento. Con esto, la evidencia existente sugiere que everolimus es un medicamento con alto riesgo de toxicidad.

Así, la evidencia disponible sugiere que la eficacia del uso de everolimus como tratamiento de segunda línea en pacientes con CCR metastásico es incierta y que, además, existe una alta incidencia de eventos adversos serios relacionados al tratamiento, resultando en un deterioro de la calidad de vida del paciente. Considerando que se trata de una enfermedad terminal en donde el propósito del fármaco es de carácter paliativo, la influencia negativa que puede ejercer everolimus sobre la calidad de vida de los pacientes, así como el riesgo vital que puede suponer en algunas circunstancias, no es justificable ante el hecho que logra beneficio en desenlaces clínicos de alta importancia desde la perspectiva del paciente como la sobrevida global.

En conclusión, no se encontró evidencia científica disponible que permita concluir que everolimus ofrezca un beneficio neto adicional al mejor tratamiento de soporte o placebo en desenlaces de alta relevancia como son la sobrevida global y la calidad de vida. Al no haber efecto en la sobrevida global y la calidad de vida, el hallazgo del efecto marginal de everolimus en una variable intermedia y de naturaleza subrogada, como lo es la sobrevida libre de progresión, es muy difícil de interpretarlo como beneficio tangible desde la perspectiva del paciente, dejando así un alto nivel de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio del fármaco.



VI. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta enero del 2017 sobre la eficacia y seguridad de everolimus, en comparación a la mejor terapia de soporte o placebo, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa.
- Con respecto a las guías de práctica clínica, tanto la NCCN y la ESMO recomiendan el uso de everolimus como opción de tratamiento de segunda línea para los pacientes con CCR metastásico de células claras, pero con un nivel de evidencia menor al de otras opciones terapéuticas disponibles, dado que el beneficio clínico fue considerado como limitado. Las recomendaciones se basaron en el ensayo RECORD-1, el cual fue categorizado como un ensayo clínico con riesgo de sesgo.
- NICE, en su evaluación de tecnología sanitaria elaborada, opta por no recomendar el uso de everolimus en la población considerada en la pregunta PICO teniendo en cuenta el valor estimado del RICE, el cual sugería que everolimus no era costo-efectivo, y la considerable incertidumbre que existió en torno a este valor. De este modo, everolimus no constituye un estándar de tratamiento para el NICE.
- El ensayo clínico de fase 3, RECORD-1, mostró que el uso de everolimus en pacientes con CCR metastásico quienes recibieron tratamiento previo con TKIs resultó en una supervivencia libre de progresión mayor con respecto al placebo. No obstante, los desenlaces clínicos de supervivencia global, calidad de vida y tasa de respuesta objetiva no difirieron con el placebo.
- Al respecto, el IETSI-EsSalud considera que el desenlace supervivencia libre de progresión es confiable solo si es consistente con los hallazgos respecto a la supervivencia global o la calidad de vida. Este no el caso con los resultados del ensayo RECORD-1, donde los modestos beneficios encontrados en la supervivencia libre de progresión no se tradujeron en ganancias en la supervivencia global ni la calidad de vida, en los cuales, everolimus no mostró mejores resultados que el placebo.
- Respecto a la seguridad del medicamento, everolimus ha mostrado tener un alto riesgo de toxicidad, el cual se ha asociado con una tasa alta de eventos adversos serios, incluyendo muertes relacionadas al tratamiento. Así, dado la incertidumbre con respecto a la relación de riesgo/beneficio, no existen argumentos técnicos que justifiquen que everolimus suponga un beneficio adicional en relación a la mejor terapia de soporte actualmente utilizada.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de everolimus para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal metastásico de células claras que han progresado al tratamiento de primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa.



VII. RECOMENDACIONES

Seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales respecto al mejor tratamiento de soporte (tratamiento paliativo) en pacientes con cáncer, como la elaborada por la NCCN (23) .



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atkins MB. Clinical manifestations, evaluation, and staging of renal cell carcinoma. In: Richie JP, Ross ME, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2017.
2. Atkins MB, Choueiri TK. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma. In: Richie JP, Ross ME, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2017.
3. Atkins MB. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. Richie JP, Ross ME, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2017.
4. Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) - EsSalud. Eficacia y seguridad de sunitinib en comparación con interferón alfa-2a en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N 004-SDEPFYOTS-DETS IE. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria n° 004—SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015. Lima, Peru; 2015.
5. Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) - EsSalud. Eficacia y seguridad de pazopanib en comparación con sunitinib en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo, ECOG 0-1 y factor de riesgo intermedio o bajo MSKCC. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 022—SDEPFYOTS-DETS-IETSI- 2016. Lima, Peru; 2016.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Kidney Cancer. Version 2.2017 - October 31, 2016. 2016.
7. 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;27(5):v58–68.
8. Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (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, Peru; 2016.
9. Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) - EsSalud. Seguridad y eficacia de axitinib en pacientes con cáncer renal metastásico con tratamiento previo con sunitinib. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria n° 048—SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Peru; 2016.
10. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto Afinitor. Agencia Eur Medicam. 2016;1–51.
11. U.S. Food and Drug Administration. AFINITOR (everolimus) tablets for oral administration. FDA database. 2012;1–36.



12. MINSA. Resolución directoral R.D.1223-2016/DIGEMID/DPF. Lima, Peru; 2016.
13. Ministerio de Salud del Perú. Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud. Lima; 2015.
14. Seguro Social del Perú. Petitorio Farmacológico EsSalud Resolución de Gerencia General N°944-GG-EsSalud-2011. 2011.
15. DIGEMID - MINSA. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. DIGEMID website. [cited 2016 Jan 24]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
16. NICE. Everolimus erolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. nice.org.uk/guidance/ta219. 2011.
17. 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, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449–56.
18. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116(18):4256–65.
19. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Heal* [Internet]. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); 2007;10(4):285–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645683>
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. The acceptance of progression-free survival in cancer drug funding recommendations. Canada; 2014.
21. Hotte SJ, Bjarnason GA, Heng DYC, Jewett MAS, Kapoor A, Kollmannsberger C, et al. Progression-free survival as a clinical trial endpoint in advanced renal cell carcinoma. *Curr Oncol* [Internet]. 2011;18 Suppl 2:S11-9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3176905&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373:1803–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>
23. Network NCC. Palliative Care. 2016.

