



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° 086-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUNITINIB PARA EL TRATAMIENTO  
DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER RENAL DE CÉLULAS NO  
CLARAS (CROMÓFOBO) CON ENFERMEDAD METASTÁSICA  
IRRESECABLE**



**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**

*Diciembre, 2016*



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

### EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, 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 Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital 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 sunitinib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal de células no claras (cromóforo) con enfermedad metastásica irresecable. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 086–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

## LISTA DE ABREVIATURAS

CCR	Carcinoma de células renales
CCR-cc	Carcinoma de células renales de células claras
CCR-cnc	Carcinoma de células renales de células no claras
VEGFR	Receptores del factor de crecimiento endotelial
mTOR	Diana de rapamicina en células de mamífero
IL-2	Interleucina-2
Interferón	IFN
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TRO	Tasa de respuesta objetiva
GPC	Guías de práctica clínica
ETS	Evaluaciones de Tecnología Sanitaria
NCCN	Red Nacional Integral de Cáncer
EAU	Asociación Europea de Urología
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
FDA	Food and Drug Administration
EMA	Agencia europea de medicamentos



## CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES .....	8
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS .....	9
III.	METODOLOGIA.....	10
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	11
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	11
IV.	RESULTADOS .....	13
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	14
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	15
	ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA.....	18
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	20
V.	DISCUSIÓN.....	25
VI.	CONCLUSIONES.....	28
VII.	RECOMENDACIONES.....	30
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	31



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El carcinoma de células renales (CCR) es un tipo de neoplasia maligna que compromete el revestimiento de los túbulos y del parénquima renal. El CCR representa el 3 % de todas las neoplasias malignas en los adultos; de acuerdo al tipo histológico se divide en CCR claras (75% a 80%) y no claras (25% a 15%), dentro de las que se encuentra los subtipos papilar (10-15%), cromóforo (5%), de tubo colector (1%) y no clasificado (~5%).

Dado su mecanismo de acción, el fármaco sunitinib podría representar una alternativa de tratamiento en pacientes con CCR metastásico de células no claras. Debido a ello, el presente dictamen preliminar tuvo como fin evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer renal de células no claras subtipo cromóforo con enfermedad metastásica irresecanle, en comparación con la mejor terapia de soporte.

- Las GPCs encontradas para el tratamiento de pacientes con cáncer renal de células no claras recomiendan su participación en ensayos clínicos como mejor opción. Alternativamente, recomiendan sunitinib, basado en dos ensayos clínicos cuyos resultados muestran una tendencia de mayor beneficio relacionado a sunitinib en comparación a everolimus, pero sin diferencia estadística en los desenlaces de eficacia. Además, existe una limitación importante que tiene que ver con la heterogeneidad de la respuesta clínica de los subtipos histológicos (eg., papilar, cromóforo) dentro del CCR de células no claras, lo que lleva a que no se pueda extender una única recomendación para cada uno de estos subtipos.

- Tras la revisión de la literatura científica disponible, no existe evidencia suficiente que apoye una mayor eficacia clínica de sunitinib con respecto a la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer renal cromóforo en términos de mayor sobrevida global, calidad de vida, sobrevida libre de progresión y tasa respuesta objetiva.

- Según lo reportado en tres ensayos clínicos de fase 2 y dos estudios observacionales retrospectivos, los resultados de la tasa de respuesta objetiva y la sobrevida libre de progresión sugerirían que sunitinib tendrían algún efecto sobre el CCR cromóforo. No obstante, cabe mencionar que estas medidas están basadas en la interpretación subjetiva de imágenes radiográficas y la evaluación clínica, por lo que su apreciación puede potencialmente introducir sesgo en los resultados. Otras limitaciones de los estudios incluyen el limitado número de pacientes incluidos, la falta de comparación con placebo o mejor tratamiento de soporte, la falta de ciego y/o posibles factores de confusión.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 085-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUNITINIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER RENAL DE CÉLULAS NO CLARAS (CROMÓFOBO) CON ENFERMEDAD METASTÁSICA IRRESECABLE

- La supervivencia global en pacientes con CCR metastásico subtipo cromóforo tratados con sunitinib, calculada a partir de dos estudios, sería de aproximadamente 29 meses, similar a la SG estimada en pacientes con CCR metastásico cromóforo tratados con citocinas (IFN y/o IL-2), las cuales han mostrado no ser efectivas en este tipo de pacientes. Cabe resaltar que ningún estudio proporcionó información sobre la calidad de vida.



- Con respecto a la seguridad de sunitinib, los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron fatiga, hipertensión, diarrea y neutropenia, reportándose una alta tasa de pacientes (~63%) que interrumpieron o redujeron las dosis de tratamiento debido a ellos.



- Dado la incertidumbre en la relación riesgo/beneficio del fármaco, no se disponen de argumentos técnicos que justifiquen que sunitinib suponga un beneficio adicional al mejor tratamiento de soporte.



- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de sunitinib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal de células no claras (cromóforo) con enfermedad metastásica irreseccable.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de sunitinib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal de células no claras (cromóforo) con enfermedad metastásica irsecable. Así, el médico oncólogo Carlos Edgardo Soto Bustamante del servicio de Oncología del Hospital Base Carlos Alberto Seguí Escobedo de la Red Asistencial Arequipa, siguiendo la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico sunitinib según la siguiente pregunta PICO inicial:

<b>P</b>	Paciente con diagnóstico de cáncer renal metastásico Tipo histológico: carcinoma cromóforo Primera línea Mayor de 18 años ECOG 1
<b>I</b>	Sunitinib a la dosis de 50mg al día por vía oral, por 4 semanas, cada 6 semanas
<b>C</b>	Everolimus (medicamento fuera de petitorio institucional)
<b>O</b>	Mayor sobrevida libre de progresión

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

<b>P</b>	Paciente adulto con cáncer renal de células no claras (cromóforo) con enfermedad metastásica irsecable ECOG 0-2
<b>I</b>	Sunitinib
<b>C</b>	Mejor terapia de soporte
<b>O</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa respuesta objetiva Calidad de vida Eventos adversos



## B. ASPECTOS GENERALES

El carcinoma de células renales (CCR) usualmente se origina en el revestimiento de los túbulos del riñón y contiene muchos vasos sanguíneos (1,2). El CCR es el tipo más común de cáncer de riñón, representando el 90% de todos los cánceres de riñón y aproximadamente el 3% de todos los cánceres en adultos en Europa (1,3).

En el 2012 se reportaron aproximadamente 84.400 nuevos casos de CCR y 34.700 muertes relacionadas a cáncer de riñón en la Unión Europea (4). En Estados Unidos, esta neoplasia es la octava más frecuente, registrándose aproximadamente 65.000 nuevos casos y 13.000 muertes relacionadas por año, convirtiéndolo en el cáncer más letal de los urológicos (5,6).

En el Perú, según el reporte del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el número de casos nuevos de cáncer de riñón en el 2014 fue de 297, representando el 3% de todos los cánceres registrados, y siendo más frecuente en hombres que en mujeres (2:1) (7). Asimismo, en la última década se registró un incremento en la incidencia de cáncer de riñón de aproximadamente 2% (7), en concordancia con lo registrado a nivel mundial (3).

Los síntomas más comunes de esta condición clínica son: hematuria, pérdida de peso, dolor lumbar, hiporexia, sensación de masa abdominal, fatiga y fiebre (2). El diagnóstico se confirma por anatomía patológica (biopsia o pieza quirúrgica) (2). Actualmente, más del 50% de los CCR son detectados incidentalmente (8).

Las neoplasias clasificadas dentro de los CCR exhiben diversos patrones de crecimiento, de metástasis y de respuesta terapéutica (9). El CCR más común es el tipo de células claras [carcinoma de células renales de células claras (CCR-cc)], el cual representa el 75-80% de todos los cánceres de riñón. El resto de casos están clasificados como carcinoma de células renales de células no claras (CCR-cnc), cuyas histologías más frecuentes son papilar (10-15%), cromóforo (5%), carcinoma renal del túbulo colector (<1%), y no clasificado (~5%) (2,10).

El Comité Conjunto Americano para el Cáncer (American Joint Committee on Cancer (AJCC)) clasifica el CCR en 4 estadios clínicos (I al IV). En el CCR avanzado o metastásico (estadio IV), el tumor se propaga fuera de la fascia de Gerota o hacia los ganglios linfáticos distantes u otros órganos. Su pronóstico es pobre, estimándose una supervivencia a 5 años de 10% (1). Dentro de los subtipos histológicos, el CCR metastásico de células no claras de tipo papilar es el que tiene el pronóstico menos favorable, estimándose una supervivencia global de 6 a 8 meses (11,12).

En la actualidad, no existen medicamentos con intención curativa para el cáncer renal metastásico, por lo que el principal objetivo es el tratamiento paliativo. Estos





tratamientos incluyen la cirugía (e.g., nefrectomía o extirpación de las metástasis) y la terapia sistémica (i.e., terapia dirigida, inmunoterapia y/o quimioterapia)(2).

La respuesta a la terapia sistémica en los pacientes con CCR metastásico varía de acuerdo a los subtipos histológicos, de acuerdo a sus bases moleculares y genéticas, y a los factores pronósticos (e.g., puntaje MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)) (13) y/o la escala de actividad del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (14).

Con respecto al tratamiento del CCR metastásico de células no claras, las recomendaciones no son consistentes en las diferentes guías de práctica clínica. De hecho, dado su baja prevalencia, los ensayos clínicos en este tipo de pacientes son escasos y ofrecen evidencia limitada que soporta el uso de algunos agentes (15). Debido a ello, las guías actuales recomiendan la participación en ensayos clínicos como abordaje de primera línea en esta condición. Alternativamente, las guías recomiendan el uso de sunitinib (mejor opción), everolimus y temsirolimus, basado en ensayos clínicos con riesgo de sesgo o estudios cuasi-experimentales (3,8,16).

La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer renal de células no claras subtipo cromóforo con enfermedad metastásica irreseccable (i.e., que no se puede extirpar mediante cirugía), en comparación con la mejor terapia de soporte.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Sunitinib es un fármaco antineoplásico de administración oral, que inhibe múltiples receptores de tirosina quinasa (RTKs), algunos de los cuales están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis. Estos incluyen los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$  y PDGFR $\beta$ ), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), factor de células madre (KIT), tirosin-quinasa 3tipo Fms (FLT3), factor estimulador de colonias (CSF-1R) y factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). La inhibición simultánea de estos receptores genera una fuerte disminución de la neovascularización tumoral, conllevando así a la reducción del tumor, y a su vez explica muchos de sus efectos adversos tales como el síndrome mano pie, estomatitis, y otra variedad de efectos adversos dermatológicos (17,18).

Sunitinib está aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA) y por la agencia europea de medicamentos (EMA) para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico en adultos (17,18).



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 085-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUNITINIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER RENAL DE CÉLULAS NO  
CLARAS (CROMÓFOBO) CON ENFERMEDAD METASTÁSICA IRRESECABLE**

Sunitinib no está incluido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME) ni en el petitorio farmacológico de ESSALUD (19,20). No obstante, este ha sido previamente aprobado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI-ESSALUD) para su uso fuera del petitorio en el tratamiento del carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo (21).

En el mercado peruano, Sunitinib cuenta con registro sanitario vigente para las siguientes presentaciones:



**Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo sunitinib – DIGEMID (22)**



Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Fecha de vencimiento
E19085 EE04371	SUTENT 12.5 mg	Cápsula	16/01/2022
EE04377 E19095	SUTENT 25 mg	Cápsula	18/01/2022
EE04382 E19082	SUTENT 50 mg	Cápsula	15/01/2022

*Fuente: Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos - DIGEMID. Elaboración propia*



El precio unitario por cápsula de Sunitinib 25mg es de 233,00 soles (CEABE-ESSALUD, 2015). El tratamiento propuesto por el médico solicitante consiste en dos tabletas cada 24 horas en ciclos de seis semanas (cuatro de administración y dos de descanso) por seis meses, lo cual es equivalente a 224 cápsulas, cuyo costo asciende a un monto total de 52.192,00 soles.



### III. METODOLOGIA

#### 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 sunitinib en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma de células renales metastásico cromóforo en las bases de datos MEDLINE, TRIPDATABASE y LILACS. 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, tales como National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The National Guideline for Clearinghouse (NGC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Agency for Healthcare Research and Quality (AHQR) y The Cochrane Collaboration. Se hizo una búsqueda adicional en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) y [www.ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe](http://www.ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe), 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:

- Sunitinib (MeSH)
- Chromophobe Renal Cell Carcinoma (MeSH)
- Renal Cell Cancer (MeSH)
- Renal Cell Carcinoma (MeSH)
- Metastatic renal cell carcinoma (MeSH)
- Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma
- Carcinoma de Células Renales (DeCS)

#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron guías de práctica clínica que contengan recomendaciones del tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales de células no claras publicadas en el periodo 2015- 2016. Los criterios de elegibilidad para los estudios incluidos fueron los siguientes: 1) estudios con no menos de 5 pacientes con carcinoma metastásico de células renales de tipo cromóforo, y 2) estudios en los que se haya evaluado los efectos de sunitinib y cuyos desenlaces hayan sido reportados

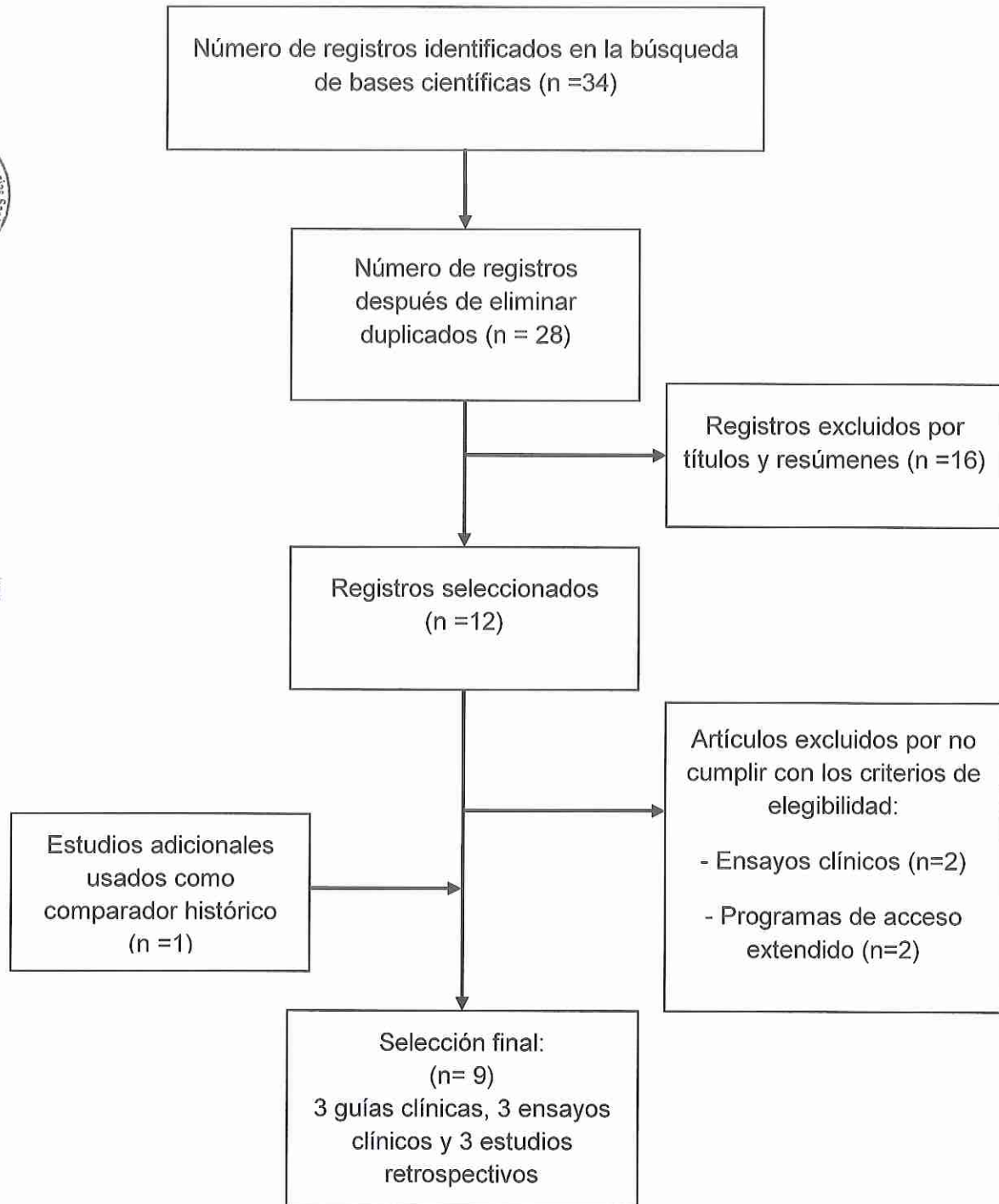
DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 085-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUNITINIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER RENAL DE CÉLULAS NO  
CLARAS (CROMÓFOBO) CON ENFERMEDAD METASTÁSICA IRRESECABLE

en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y/o tasa de respuesta objetiva. Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de estudios que evaluaran los desenlaces clínicos de la misma población tratada con mejor terapia de soporte, para su uso como comparador histórico. Se incluyeron estudios en idiomas inglés y español. Debido a la que los tumores cromófobos son poco frecuentes y la evidencia científica es limitada, no se estableció un límite de antigüedad en la búsqueda.



#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de sunitinib, en comparación a la mejor terapia de soporte, como tratamiento del cáncer renal de células no claras de tipo cromóforo con enfermedad metastásica irreseccable. Debido a que no se encontraron ensayos clínicos que respondieran a la pregunta PICO, se incluyeron diseños de estudios del tipo ensayos clínicos de un solo brazo, ensayos clínicos comparativos versus otras terapias dirigidas y estudios retrospectivos.

**Guías de práctica clínica (GPC):** Se incluyeron las guías para el manejo del carcinoma de células renales realizada por la Asociación Europea de Urología, la Red Nacional Integral de Cáncer de Estados Unidos y la Sociedad Europea de Oncología Médica.

**Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):** No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitarias que hayan evaluado la eficacia clínica de sunitinib en pacientes con carcinoma de células renales de células no claras.

**Revisiones sistemáticas o meta-análisis:** Se identificó una revisión sistemática y un meta-análisis sobre el uso de terapias dirigidas para el carcinoma metastásico de células renales (basadas en ensayos clínicos aleatorizados) publicadas en el 2011 por Coppin et al. (23) y Liu et al. (24), respectivamente. No obstante, dichos documentos solo incluyeron pacientes con histología de células claras, debido a lo cual no fueron incluidos en el presente dictamen.

**Ensayos clínicos:** Se encontraron tres ensayos clínicos de fase 2 que evaluaron la eficacia clínica de sunitinib en pacientes con carcinoma metastásico de células renales cromóforo mediante análisis de subgrupos. Dos de estos estudios compararon la eficacia clínica de sunitinib versus everolimus. Se excluyeron los estudios de Lee et al. (2012) (25) y de Molina et al. (2012) (26) ya que incluía solo 3 y 2 pacientes con tumores cromóforos, respectivamente; y los estudios de Gore et al. (2009 y 2015) (27,28) ya que no reportaron desenlaces clínicos en pacientes con tumores cromóforos.

**Estudios retrospectivos:** Se incluyeron dos estudios retrospectivos que evaluaron la eficacia clínica de sunitinib en pacientes con carcinoma metastásico de células renales cromóforo. No se encontraron estudios que evalúen los desenlaces clínicos en pacientes con mejor terapia de soporte, en su lugar se encontró un estudio que evaluó los desenlaces clínicos en pacientes tratados con citocinas (IFN y/o IL-2), terapia relacionada con una baja tasa de respuesta.

**Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov):** Se encontró un ensayo clínico no publicado relacionado con la pregunta PICO de este dictamen.



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

#### European Association of Urology, 2015 - “Guidelines on Renal Cell Carcinoma” (3)

Es una guía de práctica clínica para el manejo del carcinoma de células renales realizada por Asociación Europea de Urología (EAU, por sus siglas en inglés).

La guía utilizó un instrumento de gradación para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde el nivel de la evidencia fue medida de 1 a 4, y la fuerza de las recomendaciones de A a C de acuerdo a la metodología del centro de Oxford.

Dentro de la sección Terapia sistémica para el CCR metastásico: estrategias terapéuticas y recomendaciones para el CCR de células no claras, se menciona que no se han reportado ensayos clínicos de fase III en este tipo de pacientes y que los análisis de subgrupos a partir de estudios de cáncer renal sugieren que los desenlaces clínicos con terapias dirigidas (i.e., sunitinib, everolimus, temsirolimus) son menos favorables en estos pacientes que en los pacientes con el CCR de células claras. La guía sostiene que la poca evidencia científica que existe al respecto incluye mayormente pacientes con CCR de células no claras de subtipo papilar 1 y 2, y que la evidencia en otros subtipos histológicos como los tumores cromófobos es muy limitada.

Considerando lo previamente dicho, la guía recomienda como mejor opción que los pacientes con CCR metastásico de células no claras sean referidos a ensayos clínicos que estén evaluando nuevos tratamientos. Alternativamente como mejor opción, la guía recomienda el uso de sunitinib con nivel de evidencia 2a (evidencia obtenida de un estudios controlado bien diseñado pero sin aleatorización) y fuerza de recomendación B (basado en estudios clínicos bien conducidos pero sin aleatorización). Otras terapéuticas también son recomendadas pero con nivel de evidencia 2b (evidencia basada en al menos un estudio cuasi-experimental bien diseñado) para medicamentos que no son parte de la presente evaluación.

El puntaje de la calidad de información de esta guía utilizando el instrumento AGREE II (dominio 3: rigor en la elaboración) fue de 63%, lo que lo califica como una guía de alta calidad metodológica ya que utiliza un método sistemático para la búsqueda de la evidencia, describe los métodos utilizados para formular las recomendaciones, los criterios para la selección de la evidencia, y las fortalezas y limitaciones de esta, para lo cual cita dos documentos separados. Entre sus limitaciones se encuentra la falta de una revisión externa de la guía antes de su publicación y de una descripción del proceso de actualización de la guía.

En general, esta guía recomienda sunitinib como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer renal metastásico de células no claras independientemente del grupo de riesgo MSKCC. Específicamente en el subtipo cromóforo, la recomendación estaría basada en evidencia indirecta.

### **National Comprehensive Cancer Network, 2016 – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer” (16)**

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), en donde una recomendación de categoría 1 está basada en el nivel de evidencia más alto y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada.

Dentro de su algoritmo para la terapia sistémica del cáncer renal metastásico e irresecable con histología de células no claras, recomienda como mejor opción la de enrolar al paciente en un ensayo clínico o la prescripción del fármaco sunitinib. Otras alternativas también son consideradas con medicamentos no considerados para la presente evaluación. Todas estas recomendaciones son categoría 2A, es decir basado en evidencia de baja calidad y con un consenso uniforme del panel del NCCN sobre la pertinencia de la intervención. La terapia sistémica debe ir acompañada de la mejor terapia de soporte.

En la sección descriptiva sobre cada una de las terapias sistémicas para el CCR de células no claras, menciona que la evidencia que soporta el uso de sunitinib está basada en información de estudios de uso compasivo (mediante el cual los pacientes puede recibir terapias contra el cáncer prometedoras, pero que aún no se han estudiado plenamente o aprobado, cuando no existe otra opción de tratamiento), ensayos clínicos de fase 2 y análisis retrospectivos.

El rigor en la elaboración de esta guía obtuvo un puntaje de 69% con el instrumento AGREE II, lo cual clasifica la metodología de esta guía como alta calidad. 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.

Al igual que la guía de la EUA, la guía de la NCCN sustenta el uso de sunitinib para el tratamiento del cáncer renal metastásico de células no claras basado en evidencia indirecta. Asimismo, la recomendación cuenta con el respaldo de un consenso unánime por parte de los miembros del panel elaborador de la guía.





### European Society for Medical Oncology, 2016 – “ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (8)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer 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 sección de tratamiento médico para la enfermedad metastásica de células no claras, la guía recomienda fuertemente el enrolamiento de este tipo de pacientes en ensayos clínicos. Menciona además que en estudios prospectivos pequeños y en análisis de subgrupos de ensayos grandes se ha comparado el uso de sunitinib versus everolimus, y los resultados tienden a favorecer a sunitinib. En general, sunitinib ha mostrado tener una eficacia más reproducible en pacientes con CCR metastásico de células no claras (II: Ensayos clínicos controlados aleatorizados con riesgo de sesgo, B: evidencia fuerte o moderada para eficacia pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendable). Estos estudios también han sugerido que los pacientes con histología de células no claras podrían beneficiarse del tratamiento con otros medicamentos que no son parte de la presente evaluación.

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%, por lo cual no califica como una guía de alta calidad metodológica. Entre sus principales limitaciones se encuentra la falta de una descripción de la utilización 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.

Esta GPC al igual que las guías previamente descritas, recomiendan el uso de sunitinib en pacientes con CCR de células no claras. No obstante, esta recomendación está basada en análisis de subgrupos con riesgo de sesgo y en comparación con otras intervenciones, más no versus placebo. La limitada información y evidencia poco sólida sobre el uso de sunitinib en este tipo de pacientes sugiere un beneficio clínico incierto.



## ii. ENSAYOS CLÍNICOS

**Tannir et al., 2016 – “Everolimus versus Sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): A randomized multicenter phase 2 trial” (29)**

El objetivo de este ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta y multicéntrico de fase 2 fue comparar la eficacia clínica y seguridad de sunitinib versus everolimus en pacientes adultos con CCR metastásico de células no claras.

Fueron elegibles los pacientes mayores de 18 años que no hayan recibido terapias sistémicas previas para cáncer renal y con un criterio ECOG de 0-1. La aleatorización de los pacientes se basó en 2 parámetros: el grupo MSKCC y el subtipo histológico (papilar versus otros). Los pacientes recibieron everolimus en 10 mg/d vía oral o sunitinib 50 mg/d vía oral en ciclos de 6 semanas (4 de administración y 2 de descanso) en forma continua hasta que ocurriera progresión de la enfermedad, eventos adversos inaceptables o retiro voluntario del estudio. De existir progresión de la enfermedad, se permitió que los pacientes reciban el agente del otro brazo del estudio como segunda línea de tratamiento (“crossover”), el cual se iniciaba dentro de los 28 días posteriores a la última dosis del primer agente. El objetivo primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP), calculada desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera documentación de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Los desenlaces clínicos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) evaluada con los criterios RECIST, sobrevida global (SG), la SLP y la TRO en la terapia de segunda línea, y los eventos adversos.

Se incluyó un total de 12 pacientes con CCR cromóforo, 6 en el grupo de Everolimus y 6 en el grupo de Sunitinib. La mediana de SG, la mediana de SLP y la TRO del tratamiento de primera línea fue de 25.1 meses, no evaluable y 17% (1/6) en el grupo de Everolimus y de 31.6 meses, 8.9 meses y 33% (2/6) en el grupo de Sunitinib, respectivamente.

Los eventos adversos serios de grado 3 o 4 se presentaron en 29 de los 33 (88%) pacientes con CCR de células no claras que recibieron sunitinib como primera línea y en 19 de los 35 (54%) que recibieron everolimus como primera línea. Los eventos adversos de 3er o 4to grado más comunes asociados a la terapia con sunitinib fueron fatiga (36%), hipertensión (18%), diarrea (21%), neutropenia (27%), e hiponatremia (15%). Un total de 72% (n=24) de los pacientes que recibieron sunitinib como terapia de primera línea requirieron interrupción del fármaco y un total de 39% (n=13) requirieron reducciones de dosis debido a eventos adversos.

Los autores concluyen que everolimus no es superior a sunitinib en los pacientes con CCR de células no claras y sugieren que este tipo de pacientes sean enrolados en ensayos clínicos que prueben nuevos agentes basados en los blancos moleculares de cada uno de los diversos subtipos.



Si bien el diseño de este estudio lo clasifica como evidencia de alta calidad, con respecto al tipo de población considerada en la pregunta PICO del presente dictamen, la evidencia es muy limitada dada las siguientes limitaciones: la falta de ciego, la falta de comparación con placebo, el estar basada en un análisis de subgrupo que rompe aleatorización, el pequeño número de muestra y el cálculo de sobrevida global que involucra un tratamiento de segunda línea; todo lo cual limita la interpretación de los hallazgos.



**Armstrong et al., 2016 – “Everolimus versus Sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): A multicenter, open-label, randomized phase 2 trial” (30)**

El objetivo de este ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta y multicéntrico de fase 2, fue comparar la eficacia clínica y seguridad de sunitinib versus everolimus en pacientes adultos con CCR metastásico de células no claras.

Se reclutaron pacientes con CCR metastásico de tipo papilar, cromóforo y no clasificados sin tratamiento sistémico previo. Se les asignó aleatoriamente everolimus (10mg/día) o sunitinib (50mg/día; ciclo de 6 semanas: 4 en tratamiento y 2 de descanso) administrados oralmente hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El desenlace clínico primario fue SLP en la población con un análisis por intención a tratar (intention-to-treat) usando los criterios RECIST.

Se incluyeron un total de 108 pacientes (51 en el grupo de sunitinib y 57 en el grupo de everolimus). Diez pacientes en el grupo sunitinib y seis en el grupo everolimus tenían CCR cromóforo. La tasa de respuesta objetiva y la mediana de la SLP fueron de 10% (1/10) y 5.5 meses en el grupo de sunitinib y de 33% (2/6) y 11.4 meses en el grupo de everolimus, respectivamente. No se realizó un análisis de sub-grupo para la media de la sobrevida global.

Los eventos adversos de grado 3-4 más comunes fueron hipertensión (12 de los 51 pacientes (24%) en el grupo de sunitinib vs 1 de los 57 pacientes en el grupo de everolimus (2%)), infección (6(12%) vs 4(7%)), diarrea (5(10%) vs 1(2%)), neumonitis (0 vs 5(9%)), estomatitis (0 vs 5 (9%)), y síndrome de mano-pie (4(8%) vs 0)). Veinte y tres pacientes (53%) tratados con sunitinib necesitaron reducción de dosis y 7 pacientes (14%) discontinuaron el tratamiento debido a efectos tóxicos. En general, 40 de los 51 pacientes (78%) que recibieron sunitinib manifestaron eventos adversos de grado 3 o 4.

Los autores manifiestan que deben realizarse ensayos clínicos futuros que evalúen nuevos agentes basados en la genética, histología y factores pronósticos de la enfermedad.

Si bien la evidencia presentada en este ensayo no responde en forma directa a la pregunta PICO del presente dictamen, fue considerada por aportar información sobre los desenlaces clínicos de interés. Nótese, que a diferencia del ensayo de Tannir quien reportó una TRO de 33% en el grupo de pacientes con CCR cromóforo que recibió

sunitinib (n=6), Armstrong et al. reportaron un TRO de 10% para este mismo grupo de pacientes (n=10) y una SLP que favorecía el fármaco de comparación y no sunitinib. No obstante, no se puede emitir conclusiones sobre ambos estudios, dado el limitado número de pacientes. Otras limitaciones en este estudio fueron la falta de ciego, falta de grupo de comparación placebo y el estar basado en un análisis de subgrupo que rompe la aleatorización prevista en el estudio.



**Tannir et al., 2012 – “A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma” (31)**

Es un ensayo clínico de un solo brazo, de etiqueta abierta y de fase 2, cuyo objetivo fue determinar la eficacia clínica y seguridad de sunitinib en pacientes con CCR avanzado de células no claras. Fueron elegibles los pacientes con un ECOG 0-2 y un máximo de dos terapias sistémicas previas. Los pacientes recibieron sunitinib 50 mg diario en 4 semanas de tratamiento y 2 de descanso.



Se incluyeron 55 pacientes, incluyendo 5 con CCR-cnc cromóforo. La mediana de la SLP en este último grupo de pacientes fue de 12.7 meses y la TRO fue de 40%. La mediana de la SG para toda la población fue de 16.8 meses (IC95%: 10.7 – 26.30); no se reportó la mediana de supervivencia global por subgrupos histológicos. Los eventos adversos de grado 3 o 4 más frecuentes fueron fatiga (28%), hipertensión (28%) y neutropenia (19%).



Al igual que los ensayos previos descritos, Tannir et al. notan una respuesta terapéutica más favorable en el grupo de CCR cromóforo con respecto a los otros tipos, lo cual podría estar explicado por la naturaleza de la enfermedad, típicamente indolente y no severa (32). No obstante, los autores manifiestan que la reducción del tumor observado en 2/5 pacientes con CCR cromóforo podría estar indicando cierto efecto del fármaco.



Este estudio tiene una metodología pobre, dada la falta de ciego, el tamaño de muestra pequeño, la inclusión de pacientes con tratamientos previos y la falta de grupo de comparación, que no permite concluir si sunitinib mejora la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y respuesta objetiva en comparación a la mejor terapia de soporte.

### iii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES RETROSPECTIVOS

**Keizman et al., 2016 – “Outcome of Patients with metastatic chromophobe renal cell carcinoma treated with sunitinib” (33)**

Es un estudio retrospectivo que evaluó la eficacia clínica de sunitinib y sus factores pronósticos en pacientes con carcinoma metastásico de células renales cromóforo. Para ello se revisaron fichas médicas de pacientes tratados con sunitinib como

tratamiento de primera línea en 10 centros de 4 países (Estados Unidos, Israel, Corea del Sur y Turquía) durante el periodo 2004-2014. El tratamiento de sunitinib fue administrado oralmente, usualmente a una dosis inicial de 50 mg una vez al día en ciclos de 6 semanas (4 de tratamiento seguido de 2 sin tratamiento). Los desenlaces clínicos fueron evaluados según RECIST.

Se incluyeron un total de 36 pacientes con CCR metastásico de células no claras (cromóforo), los cuales fueron individualmente pareados por factores clínico-patológicos a pacientes con CCR de células claras con el fin de reducir el sesgo de confusión por el tipo histológico en el análisis estadístico. Los factores pareados fueron los siguientes: sexo, edad, nefrectomía previa, hipertensión inducida por sunitinib, reducción de dosis de sunitinib o interrupción del tratamiento, uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, pronóstico clínico según el modelo Heng, y el cociente neutrófilos/linfocitos previos al tratamiento. La cohorte total fue de 72 pacientes.

Diez (28%) pacientes con CCR metastásico cromóforo tuvieron una respuesta parcial al tratamiento y ningún paciente tuvo una respuesta completa (TRO=28%). Asimismo, la mediana de SG fue de  $26 \pm 10$  meses (rango 1 – 75) y la mediana de SLP fue de  $10 \pm 9$  meses (rango 1 – 44). Los desenlaces clínicos del tratamiento (TRO, SLP y SG) no difirieron estadísticamente entre los pacientes con CCR metastásico cromóforo y los pacientes con CCR metastásico de células claras pareados por factores clínico-patológicos.

En el análisis multivariado de los pacientes con CCR metastásico cromóforo, los factores independientemente asociados con menor supervivencia global fueron el grupo de riesgo según Heng (HR.4.1;  $p=0.04$ ), la presencia de metástasis en hígado (HR, 3.8;  $p=0.03$ ), y un cociente neutrófilos/linfocitos  $< 3$  (HR, 0.55;  $p=0.03$ ).

La interrupción o reducción de dosis de sunitinib debido a eventos adversos se reportó en el 42% de los pacientes con tumores cromóforos.

Los autores concluyen que el tratamiento con sunitinib en pacientes con CCR metastásico cromóforo podría estar asociado a desenlaces clínicos y toxicidades similares a los obtenidos en pacientes con CCR metastásico de células claras. No obstante, los autores también refieren que los desenlaces clínicos observados en este tipo de pacientes podrían deberse al curso indolente de la enfermedad.

Este estudio representa el estudio con mayor número de pacientes con CCR metastásico cromóforo encontrados en la literatura científica disponible. No obstante, dentro de sus limitaciones se encuentra su diseño retrospectivo antes – después y la falta de un grupo de comparación, por lo que los resultados podrían no ser el resultado del tratamiento con sunitinib sino más bien el resultado de un conjunto de factores de confusión o simplemente de la naturaleza de la enfermedad.



### Choueiri et al., 2013 – “Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma” (34)

Es un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó pacientes con carcinoma de células renales metastásico de tipo papilar y cromóforo tratados con sunitinib o sorafenib como terapia inicial con el fin de evaluar los desenlaces clínicos de estos fármacos en estos pacientes.

Se incluyeron un total de 53 pacientes que recibieron evaluación clínica en centros de cáncer de Francia y Estados Unidos desde Abril del 2002 a diciembre del 2006, de los cuales 12 pacientes presentaron CCR cromóforo. Cinco de los 12 pacientes fueron tratados con sorafenib y 7 con sunitinib. Dos pacientes tratados con sorafenib y un paciente tratado con sunitinib tuvieron una respuesta parcial (TRO de 40% y 14%, respectivamente). La mediana de SLP para los pacientes con CCR de células no claras fue de 10.6 meses; no obstante, los pacientes con tumores cromóforos tratados con sorafenib mostraron tener una mediana de la SLP más prolongada comparado a los tratados con sunitinib (27.5 meses vs 8.9 meses, diferencia no significativa). En el análisis bivariado para este tipo de pacientes, solo la variable retraso en el inicio del tratamiento (tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento) estuvo asociado estadísticamente con un SLP más favorable ( $p=0.02$ ). No se reportó la mediana de supervivencia global, ya que esta no se había alcanzado en el momento del análisis. Los eventos adversos por sunitinib incluyeron principalmente fatiga, rash y diarrea.

En la discusión del estudio, los autores mencionan que los pacientes con CCR cromóforo tienen un pronóstico más favorable, señalando el estudio de Motzer et al. (el cual será descrito a continuación), quienes además reportaron una tasa de respuesta objetiva de 8% (1/12) en pacientes con CCR metastásico cromóforo tratados con inmunoterapia con citocinas. Al respecto, Choueiri et al. sostienen que este tipo de pacientes podrían tener una respuesta clínica más favorable con los inhibidores VEGFRs, como lo son sorafenib y sunitinib, ya que la TRO estimada en el presente estudio para este tipo de pacientes fue de 25%.

Las principales limitaciones de este estudio con el diseño retrospectivo antes – después, la falta de grupo de comparación placebo y el pequeño tamaño de muestra. Estas limitaciones no permiten establecer efectos que puedan ser atribuidos a cualquiera de los medicamentos estudiados.

### Motzer et al., 2002 – “Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology” (12)

Es un estudio retrospectivo cuyo fin fue evaluar los desenlaces clínicos en pacientes con CCR metastásico tratados con terapias sistémicas. La información fue obtenida del Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering (Estados Unidos) desde octubre de 1985 a Mayo del 2001.



Se incluyó un total de 64 pacientes, de los cuales 12 presentaron CCR cromóforo, todos ellos tratados con citocinas. El tiempo de supervivencia global fue mayor en los pacientes con tumores cromóforos (mediana, 29 meses) comparado con las otras histologías. Cuatro de 5 pacientes que sobrevivieron un tiempo mayor a 3 años tenían histología cromófora. Con respecto a la tasa de respuesta objetiva al tratamiento con citocinas, 1 de 12 pacientes (8%) con tumores cromóforos respondió parcialmente a la terapia con interferón alfa-2a y se mantuvo libre de progresión hasta los 30 meses, no obstante la metodología para reportar estos desenlaces clínicos no se detalla con claridad.



Los autores concluyen que ninguna de las múltiples quimioterapias o terapias con citocinas en el tratamiento de pacientes con cáncer renal de células no claras resultó en actividad antitumoral sustancial, siendo la supervivencia en el subtipo cromóforo mayor a la de los otros subtipos.



Si bien este estudio no responde la pregunta PICO consensuado en el presente dictamen, corresponde a la única evidencia indirecta que proporciona información sobre el grupo de comparación (mejor terapia de soporte) en el tipo de pacientes de interés. Así, esta información sugeriría que la mediana de la supervivencia global en pacientes con tumores cromóforos tratados con citocinas y con una tasa de respuesta objetiva muy baja, no diferirían a los reportados por Keizman y Tannir para pacientes tratados con sunitinib (29 meses versus 26 y 31.6 meses, respectivamente), considerando además que los desenlaces clínicos reportados por Tannir podrían haber sido beneficiados por la terapia de segunda línea.



Con respecto a la TRO, la información proveniente de los pocos estudios descritos es controversial, ya que Armstrong (2016) y Choueiri (2013) reportan una tasa muy baja las cuales no diferirían mucho de lo reportado por Motzer et al. para las citocinas, mientras que Tannir (2016 y 2012) reporta unas tasas de respuesta mucho más altas, aunque estas últimas podrían estar sesgadas por el menor número de pacientes con tumores cromóforos incluidos. Por su parte, el estudio de Keizman tiene una muestra más representativa y la TRO reportada (28%) concuerda con el promedio de las TROs reportadas en los previos estudios (Tabla 2). Esto significaría que la TRO con sunitinib sería mayor a la TRO con terapia con citocinas.



**Tabla 2.** Desenlaces clínicos en pacientes con CCR metastásico de tipo cromóforo

Estudios	Terapia	Descripción del estudio	Pacientes, n	TRO, %	mSLP, meses	mSG, meses
Tannir et al. (2016)	Sunitinib vs Everolimus	Fase 2	12 (6 vs 6)	33 vs 17	8.9 vs no evaluable	31.6 vs 25.1
Armstrong et al. (2016)	Sunitinib vs Everolimus	Fase 2	16 (10 vs 6)	10 vs 33	5.5 vs 11.4	No evaluado

Tannir et al. (2012)	Sunitinib	Fase 2	5	40	12.7	No evaluado
Keizman et al. (2016)	Sunitinib	Retrospectivo	36	28	10	26
Choueiri et al. (2013)	Sunitinib vs Sorafenib	Retrospectivo	12 (7 vs 5)	14 vs 40	8.9 vs 27.5	No evaluado
Motzer et al. (2002)	Citocinas (IFN +/- IL-2)	Retrospectivo	12	8	No evaluado	29

Tanto la TRO como la SLP, son unas medidas muy difíciles de interpretar, ya que no existe necesariamente relación entre una mayor TRO o SLP y una mayor supervivencia global.

La principal limitación del estudio de Motzer es el pequeño tamaño de muestra y la naturaleza retrospectiva del estudio, lo cual repercute en la exactitud y el sesgo de los resultados.

#### iv. ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO O NO PUBLICADOS

Según la revisión realizada en la página de registro de ensayos clínicos [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) a la fecha (noviembre 2016) no se identificó ensayos que respondan a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen; no obstante se identificó el siguiente ensayo con relación a la eficacia de sunitinib en pacientes con cáncer renal de células no claras:

**Study in non-clear cell renal carcinoma (ncc-RCC) temsirolimus versus sunitinib (NCT00979966).** Estudio de fase II auspiciado por la Sociedad Europea de Investigación de Medicamentos Anticancerígenos, cuyo propósito fue evaluar la eficacia clínica y seguridad de temsirolimus en comparación a sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico de células no claras avanzado o metastásico. Este estudio ha sido completado (periodo de reclutamiento del 2009 al 2012), no obstante sus resultados no han sido publicados.

Del mismo modo, no se identificaron ensayos clínicos autorizados en el Perú que estén reclutando pacientes con carcinoma metastásico de células renales de células no claras en el Registro Peruano de Ensayos Clínicos (REPEC), accesible a través de la página web del Instituto Nacional de Salud del Perú: [www.ensayosclnicos-repec.ins.gob.pe](http://www.ensayosclnicos-repec.ins.gob.pe).



## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar recoge la evidencia científica disponible a noviembre del 2016, tanto en guías de práctica clínica, ensayos clínicos y estudios observacionales, respecto a la eficacia y seguridad de sunitinib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal de células no claras (cromóforo) con enfermedad metastásica irresecable. Los desenlaces clínicos de interés fueron la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión, la tasa de respuesta objetiva, la calidad de vida y los eventos adversos.

No se encontraron estudios que respondan directamente a la pregunta PICO consensuada en el presente dictamen, por lo que se extendió la búsqueda para incluir estudios que puedan responder de manera indirecta dicha pregunta.

Con respecto a las guías de práctica clínica, todas recomendaron el uso de sunitinib así como también el reclutamiento de este tipo de pacientes en ensayos clínicos como opciones preferidas. Las recomendaciones sobre sunitinib se basaron en evidencia indirecta proveniente de ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo y estudios de uso compasivo (en los que los pacientes pueden recibir terapias contra el cáncer consideradas prometedoras, pero que aún no se han estudiado plenamente o aprobado cuando no existe otra opción de tratamiento). No obstante, el grupo evaluador del presente dictamen considera que estas no son pertinentes para la población de la pregunta PICO de interés por las razones que siguen. En primer lugar, todas las recomendaciones sobre el uso de sunitinib en pacientes con cáncer renal de tipo cromóforo están basadas en la diferencia de la sobrevida libre de progresión y sobrevida global encontrada entre sunitinib y everolimus en pacientes con cáncer renal de células no claras, lo cual no corresponde a la pregunta PICO evaluada. De hecho, es errado hacer una recomendación basado en la histología de células no claras como grupo, cuando es de conocimiento que los subtipos (e.g., papilar, cromóforo) responden heterogéneamente a las terapias y que además la naturaleza de la enfermedad difiere entre ellos, resultado de una genética distinta. En segundo lugar, es importante recalcar que el aparente beneficio del sunitinib en el grupo de pacientes con CCR de células no claras no logró tener una diferencia estadísticamente significativa. En consecuencia, la recomendación más apropiada para pacientes con tumores cromóforos sería la terapia de soporte o la de enrolos en ensayos clínicos de existir la oportunidad.

Con respecto a los ensayos clínicos o estudios observacionales encontrados, ninguno proporcionó información de la cual se puedan formular conclusiones sólidas dado el limitado número de pacientes incluidos con esta condición clínica específica y la falta de un grupo de comparación del tipo placebo o mejor terapia de soporte. Todos los estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo debido a la metodología utilizada para el análisis de los desenlaces clínicos. En el caso de los ensayos clínicos como los de Tannir et al (2016; 2012) y Armstrong et al (2016), el análisis de subgrupos no solo debilita el poder estadístico sino también repercute en la aleatorización de la asignación y por ello tener un impacto negativo en la validez interna de los resultados.



La falta de ciego en los ensayos de asignación paralela también aumenta el riesgo de sesgo de detección o de realización.

En el caso de los estudios observacionales retrospectivos sin grupo control (diseño antes-después) pueden estar sesgados por múltiples factores de confusión no controlados, por lo que los resultados observados en los desenlaces clínicos evaluados en dichos estudios con sunitinib no pueden ser atribuibles de manera confiable al tratamiento con dicho medicamento. La información proporcionada en estos estudios también podría ser el resultado de la naturaleza de la enfermedad, generalmente descrita como una histología con pronóstico favorable en comparación a otros tipos de CCR de células no claras.

Con respecto a los desenlaces clínicos reportados por los estudios, existe incertidumbre sobre la real interpretación de las medidas de tasa de respuesta objetiva y sobrevida libre de progresión. Es importante resaltar que estas medidas están basadas en la interpretación subjetiva de imágenes radiográficas y la evaluación clínica. Estas interpretaciones subjetivas tienen el potencial de introducir sesgo en los resultados, particularmente en los ensayos de etiqueta abierta, como lo son los ensayos clínicos disponibles e incluidos en el presente dictamen (35,36). Particularmente, la sobrevida libre de progresión, a la fecha, no cuenta con evidencia suficiente que sustente su correlación predictiva con la sobrevida global y la calidad de vida (37,38). Además, vale la pena mencionar que los autores de los estudios de sunitinib incluidos en el presente dictamen tienen conflicto de intereses o han sido financiados por la empresa fabricante de dicho medicamento. Por otro lado, ninguno de los estudios proporcionó información sobre la calidad de vida relacionada al tratamiento con sunitinib.

En nuestro intento de evaluar la eficacia clínica de sunitinib en términos de sobrevida global en pacientes con CRR metastásico cromóforo en comparación a la mejor terapia de soporte, también se realizó una revisión literaria sobre evidencia que evalúe la SG en estos pacientes tratados con mejor terapia de soporte o placebo. Al no encontrar evidencia científica con dichos tipos de comparadores, se utilizó la información proporcionada por Motzer et al (2002) sobre los efectos de tratamientos con citocinas y sobrevida global en pacientes con CCR metastásico de células no claras. La mediana de sobrevida global y la tasa de respuesta objetiva reportada en pacientes con tumores cromóforos (n=12) tratados con citocinas (IFN y/o IL-2) fue de 29 meses y de 8%, respectivamente. Estos resultados indicarían que este tipo de histología es resistente a la terapia con citocinas, y por lo tanto el tiempo de sobrevida global reportado podría corresponder a la evolución natural de la enfermedad, ya que aparentemente la evolución clínica no se vio afectada por la intervención. Esta información fue utilizada como proxy de la sobrevida global en pacientes con CRR metastásico cromóforo tratados con mejor terapia de soporte.

Así, no se observa una diferencia importante entre la mediana de la sobrevida global en pacientes con CCR metastásico cromóforo tratados con sunitinib reportada por Keizman (2016) y Tannir (2016) (26 meses y 31.6 meses) respecto a la reportada por Motzer (2002) en esta misma población tratada con citocinas (29 meses). Es más, la

SG reportada por Tannir (31.6 meses) podría estar siendo influenciada por la terapia de segunda línea con everolimus que recibieron algunos pacientes luego de cruzar el tratamiento desde sunitinib, especialmente ante la inestabilidad de los estimados estadísticos que ocurre cuando hay un pequeño tamaño muestral. En consecuencia, estos datos estarían sugiriendo que el uso de sunitinib, al igual que el uso de las citocinas, no aportaría beneficio adicional, en términos de sobrevida global, en el tratamiento del CCR metastásico cromóforo. No obstante, queda claro que el tratamiento para este subtipo de cáncer renal necesita ser mejor investigado.

Por otro lado, es importante recalcar que sunitinib es un medicamento con un alto riesgo de eventos adversos serios. Al respecto, Tannir et al. reportaron eventos adversos de grado 3 o 4 en el 88% de pacientes tratados con sunitinib, mientras que Armstrong et al. los reportaron en el 78%. Asimismo, estos estudios reportaron una alta tasa de pacientes (~63%) que interrumpieron o redujeron las dosis del tratamiento con sunitinib debido a eventos adversos. Con esto se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio del fármaco, ya que su probabilidad de eficacia no ha sido determinada aún, y los estudios mencionados en la presente evaluación sugieren que no es diferente a otros medicamentos que son reconocidos como no eficaces para este tipo de cáncer (i.e., citocinas); todo esto en un contexto de alta ocurrencia de eventos adversos causados por este medicamento.

Así, dada la evidencia científica disponible, el grupo evaluador no identificó argumentos técnicos que justifiquen que sunitinib suponga un beneficio neto adicional al mejor tratamiento de soporte.



## VI. CONCLUSIONES

- A la fecha, no existe evidencia suficiente sobre la eficacia clínica de sunitinib, con respecto a la mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer renal cromóforo, en términos de mayor sobrevida global, calidad de vida, sobrevida libre de progresión y tasa respuesta objetiva.
- Las GPCs encontradas para el tratamiento de pacientes con cáncer renal de células no claras recomiendan su participación en ensayos clínicos que estén evaluando nuevas terapias como opción preferida. Alternativamente recomiendan sunitinib, basado en dos ensayos clínicos de fase 2 cuyos resultados parecen favorecer a sunitinib versus everolimus, pero sin diferencia estadística en los desenlaces de eficacia. Del mismo modo, la recomendación no sería pertinente, dado la heterogeneidad de la respuesta clínica de los subtipos histológicos (eg., papilar, cromóforo) dentro del CCR de células no claras.
- No se encontraron evaluaciones de tecnologías sanitarias ni revisiones sistemáticas que hayan evaluado la eficacia clínica de sunitinib en pacientes con carcinoma de células renales no claras.
- Se encontraron tres ensayos clínicos de fase 2 y dos estudios observacionales retrospectivos que evaluaron la eficacia clínica de sunitinib en pacientes con carcinoma metastásico de células renales cromóforo, mayormente basado en análisis de subgrupos. Los resultados sugerirían que sunitinib tendría efectos sobre el CCR cromóforo; no obstante, todos ellos se vieron afectados por un alto riesgo de sesgo, dado el limitado número de pacientes, falta de grupo de comparación del tipo placebo, falta de ciego, interpretación subjetiva de imágenes radiográficas y la evaluación clínica, y/o posibles factores de confusión. Asimismo, ningún estudio proporcionó información sobre la calidad de vida.
- La sobrevida global en pacientes con CCR metastásico cromóforo tratados con sunitinib, calculada a partir de dos estudios, sería de aproximadamente ~29 meses, similar a la SG estimada en pacientes con CCR metastásico cromóforo tratados con terapias de citocinas (IFN y/o IL-2), las cuales han mostrado no ser efectivas en este tipo de pacientes.
- Con respecto a la seguridad de sunitinib, los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron fatiga, hipertensión, diarrea y neutropenia, reportándose una alta tasa de pacientes (~63%) que interrumpieron o redujeron las dosis de tratamiento con sunitinib debido a eventos adversos. Esto deja un alto nivel de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio del fármaco.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 085-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUNITINIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER RENAL DE CÉLULAS NO CLARAS (CROMÓFOBO) CON ENFERMEDAD METASTÁSICA IRRESECABLE

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de sunitinib para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal de células no claras (cromóforo) con enfermedad metastásica irreseccable.



## VII. RECOMENDACIONES

Actualizar el presente dictamen con la evidencia que proceda de ensayos clínicos en curso, los cuales tienen como objetivo evaluar la eficacia de sunitinib y otras terapias sistémicas en pacientes con cáncer renal metastásico de células no claras, incluyendo el subtipo cromóforo.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute for Health and Care Excellence. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and / or metastatic renal cell carcinoma. 2009; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta169>
2. American Cancer Society. Cáncer de riñón (del adulto) - Carcinoma de células renales [Internet]. 2014. 1-61 p. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002299-pdf.pdf>
3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Giles RH, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. 2015. 1-58 p.
4. 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;49:1374–403.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics , 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:10–29.
6. Sankin A, Hakimi AA, Hsieh JJ, Molina AM. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: an evidence based review of current treatment strategies. *Front Oncol*. 2015;5:67.
7. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000-2014 [Internet]. Lima; 2014. Available from: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos\\_estadisticos/02062016\\_DATOS\\_EPIDEMIOLOGICOS\\_INEN\(2000-2014\).pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/02062016_DATOS_EPIDEMIOLOGICOS_INEN(2000-2014).pdf)
8. 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.
9. Linehan WM, Srinivasan R, Garcia JA. Non-clear cell renal cancer: Disease-based management and opportunities for targeted therapeutic approaches. *Semin Oncol*. 2013;40(4):511–20.
10. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2477–90.
11. Ronnen EA, Kondagunta GV, Ishill N, Spodek L, Russo P, Reuter V, et al. Treatment outcome for metastatic papillary renal cell carcinoma patients. *Cancer*. 2006;107(11):2617–21.
12. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, Russo P, Mazumdar M, Reuter V. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2376–81.



13. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530–40.
14. Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649–56.
15. Ismail S, Meskawi M, Hansen J, Bianchi M, Tian Z, Latour M, et al. A critical appraisal of systemic treatment options for metastatic non-clear cell renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. Elsevier Ireland Ltd; 2014;90:49–57.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Kidney Cancer. Version 2.2017 - October 31, 2016. 2013.
17. FDA. SUNITINIB: FDA Prescribing Information. 2011.
18. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto: SUTENT [Internet]. 2016. Available from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\\_130850\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)
19. Ministerio de Salud del Perú. Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud. Lima; 2015.
20. ESSALUD. RESOLUCIÓN DE GERENCIA GENERAL N 397-GG-ESSALUD-2014. Lima; 2014.
21. 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. Lima, Peru; 2015.
22. DIGEMID - MINSA. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. DIGEMID website. [cited 2016 Dec 15]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
23. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): A Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*. 2011;108:1556–63.
24. 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 Technol*. 2011;31(6):799–806.
25. Lee JL, Ahn JH, Lim HY, Park SH, Lee SH, Kim TM, et al. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2108–14.





26. Molina AM, Feldman DR, Ginsberg MS, Kroog G, Tickoo SK, Jia X, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma. *Invest New Drugs*. 2012;30(1):335–40.
27. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2015;113:12–9.
28. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:757–63.
29. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, Altinmakas E, Ng CS, Matin SF, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2016;69:866–74.
30. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): A multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd; 2016;17:378–88.
31. Tannir NM, Plimack E, Ng C, Tamboli P, Bekele NB, Xiao L, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2012;62(6):1013–9.
32. Amin MB, Paner GP, Alvarado-Cabrero I, Young AN, Stricker HJ, Lyles RH, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(12):1822–34.
33. Keizman D, Sarid D, Lee JL, Sella A, Gottfried M, Hammers H, et al. Outcome of Patients With Metastatic Chromophobe Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. *Oncologist*. 2016;21:1212–7.
34. Choueiri TK, Plantade A, Elson P, Negrier S, Ravaud A, Oudard S, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:127–31.
35. US Department of Health and Human Services (Food and Drug Administration). Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [Internet]. 2007. Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
36. US Department of Health and Human Services (Food and Drug Administration). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. 2015.
37. 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



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 085-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUNITINIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER RENAL DE CÉLULAS NO  
CLARAS (CROMÓFOTO) CON ENFERMEDAD METASTÁSICA IRRESECABLE

cell carcinoma. Curr Oncol. 2011;18 Suppl 2:S11-9.

38. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life?. AHRQ Publication No. 13-EHC074-EF. Rockville, MD; 2013.

