



EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE LA LISTA COMPLEMENTARIA DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS AL PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento	: Sunitinib 25mg tableta
Indicación	: Cáncer renal avanzado o metastásico

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Sunitinib es un inhibidor selectivo y potente de ciertas tirosin-quinazas como los receptores de los factores de crecimiento endoteliales (VEGF) y los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF). Algunos estudios sugieren que sunitinib presenta una actividad antitumoral debido al efecto antiangiogénico y antiproliferativo.¹

Indicaciones clínicas aprobadas:

AEMyPS, EMA² y FDA³:

- Sunitinib está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso con imatinib debido a resistencia o intolerancia.
- Indicado para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos.
- Indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos.

2.1 EFICACIA

- Motzer⁴ et al (2007), en un ensayo clínico en fase III, internacional, multicéntrico y randomizado compararon sunitinib con interferón alfa para el tratamiento carcinoma de celular renales metastásico en 750 pacientes (375 para el grupo control y 375 para el grupo de intervención). Los pacientes del grupo control recibieron interferón alfa-2a subcutáneo 3 veces por semana en días alternos, 3MU la primera semana, 6MU la segunda semana y 9MU en las siguientes semanas. Los del grupo de intervención recibieron sunitinib oral, 50mg/24h administrado fuera de las comidas durante 4 semanas, seguidas de 2 semanas sin tratamiento, completando así un ciclo de seis semanas. En ambos grupos los pacientes continuaron con el tratamiento hasta la progresión de la

¹ Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Informe de respuesta rápida N° 67. Sunitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales. Junio 2006, ISSN 1668-2793. Argentina.

² European Medicines Agency (EMA). SUTENT® (Sunitinib) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

³ Food and Drug Administration (FDA). SUTENT® (Sunitinib) [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

⁴ Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Michaelson D et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 356:2 January 11, 2007



enfermedad, aparición de efectos adversos o retirada del consentimiento del paciente. Se redujo la dosis de ambos medicamentos en pacientes en los que se produjeron efectos adversos.

Resultados:

- Tasa de Respuesta Objetiva (ORR). el tratamiento con sunitinib se relacionó con una tasa de respuesta objetiva más alta que el interferón alfa, según la evaluación de revisión ciega de los estudios de imágenes, se obtuvieron: 31% en el grupo de sunitinib (IC 95%: 26-36) y el 6% en el grupo de interferón alfa (IC 95%: 4-9). Los resultados de la evaluación realizados por el investigador fueron similares (37% y 9%, respectivamente).

Table 3. Best Tumor Response.*

Response	Independent Central Review†		Investigator Assessment	
	Sunitinib (N=335)	Interferon Alfa (N=327)	Sunitinib (N=374)	Interferon Alfa (N=373)
	<i>no. of patients (%)</i>			
Objective response‡	103 (31)	20 (6)	137 (37)	33 (9)
Complete response	0	0	1 (<1)	0
Partial response	103 (31)	20 (6)	136 (36)	33 (9)
Stable disease	160 (48)	160 (49)	176 (47)	213 (57)
Progressive disease or disease could not be evaluated	72 (21)	147 (45)	61 (16)	127 (34)

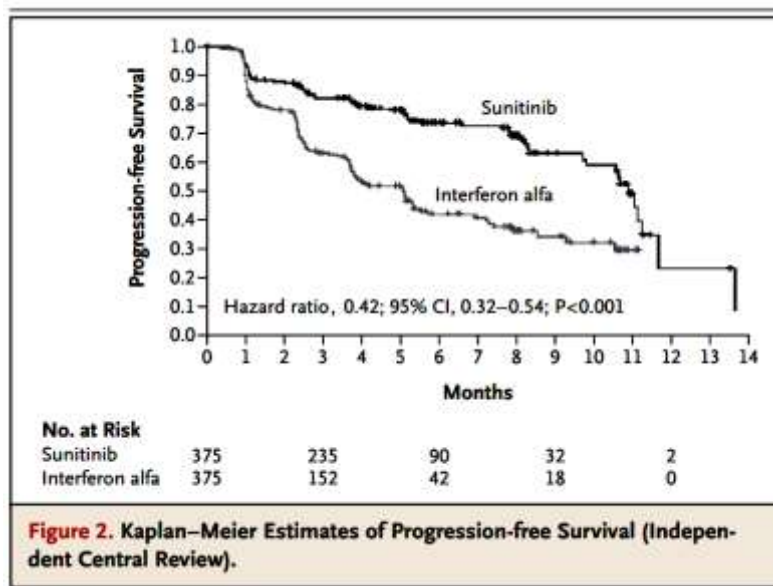
* Tumor response was assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Listed are the numbers of patients with measurable disease at baseline. Differences in the numbers of patients for independent central review and for investigator assessment were predominantly due to the availability of imaging studies.

† Imaging studies for 88 patients had not been sent or were available but had not been assessed by central review at the time of the analysis.

‡ P<0.001 for the comparison between the sunitinib group and the interferon alfa group in both assessments.

- Supervivencia Libre de Progresión y Global. La mediana de supervivencia sin progresión fue de 11 meses en el grupo de sunitinib (IC 95% 10-12) y 5 meses en el grupo tratado con interferón alfa (IC 95% 4-6), correspondiente a una razón de riesgo de 0.42 (IC 95% 0.32-0.54, p<0.001). los resultados fueron similares en los análisis realizados por los investigadores: 11 meses (IC 95%: 8-14) y 4 meses (IC 95% 4-5) con un hazard ratio de 0.42 (IC 95%: 0.33-0.52).

En el momento del análisis, la supervivencia global media no se había alcanzado en ninguno de los grupos, el 13% de los pacientes del grupo sunitinib y el 17% en el grupo tratado con interferón alfa habían muerto. Aunque hubo una tendencia hacia una mejor supervivencia con sunitinib con un hazard ratio de muerte de 0,65 (IC 95%, 0,45-0,94; p=0,02), la comparación no cumplió con el nivel previamente especificado de importancia para este análisis provisional.



- Motzer⁵ et al (2009), Presenta los análisis finales de la supervivencia y los resultados actualizados, del ensayo aleatorizado en fase III, se demostró la superioridad de sunitinib respecto a interferón alfa en cuanto a supervivencia libre de progresión (objetivo primario) como tratamiento de primera línea de carcinoma renal metastásico.
 - Tasa de respuestas objetivas y supervivencia libre de progresión:
El tratamiento con sunitinib se asoció a una mayor tasa de respuestas objetivas que interferón alfa (47% en el grupo de sunitinib, frente al 12% en el grupo de interferón alfa). 11 pacientes del grupo de sunitinib y 4 del de interferón alfa lograron una respuesta completa según la evaluación de los investigadores. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 11 meses en el grupo de sunitinib y de 5 meses en el de interferón alfa.

⁵ Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Michaelson D et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3584-90.



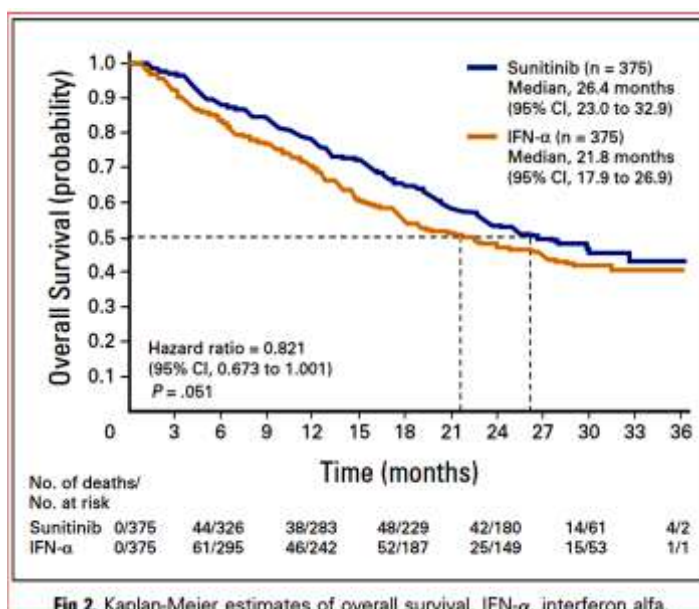
Table 2. Best Tumor Response and Progression-Free Survival

Response	Sunitinib (n = 375)		IFN- α (n = 375)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Objective response*	176	47	46	12
Complete response	11	3	4	1
Partial response	165	44	42	11
Stable disease	150	40	202	54
Progressive disease	26	7	69	18
Disease could not be evaluated or data missing	23	6	58	15
Progression-free survival†				
Patients in analysis	375		375	
Median, months	11		5	
95% CI, months	11 to 13		4 to 6	

NOTE. Tumor response was assessed by investigators according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Abbreviation: IFN- α , interferon alfa.
* $P < .001$ for the comparison between the sunitinib group and the IFN- α group.
†Hazard ratio = 0.539; 95% CI, 0.451 to 0.643; $P < .001$.

- Supervivencia global:

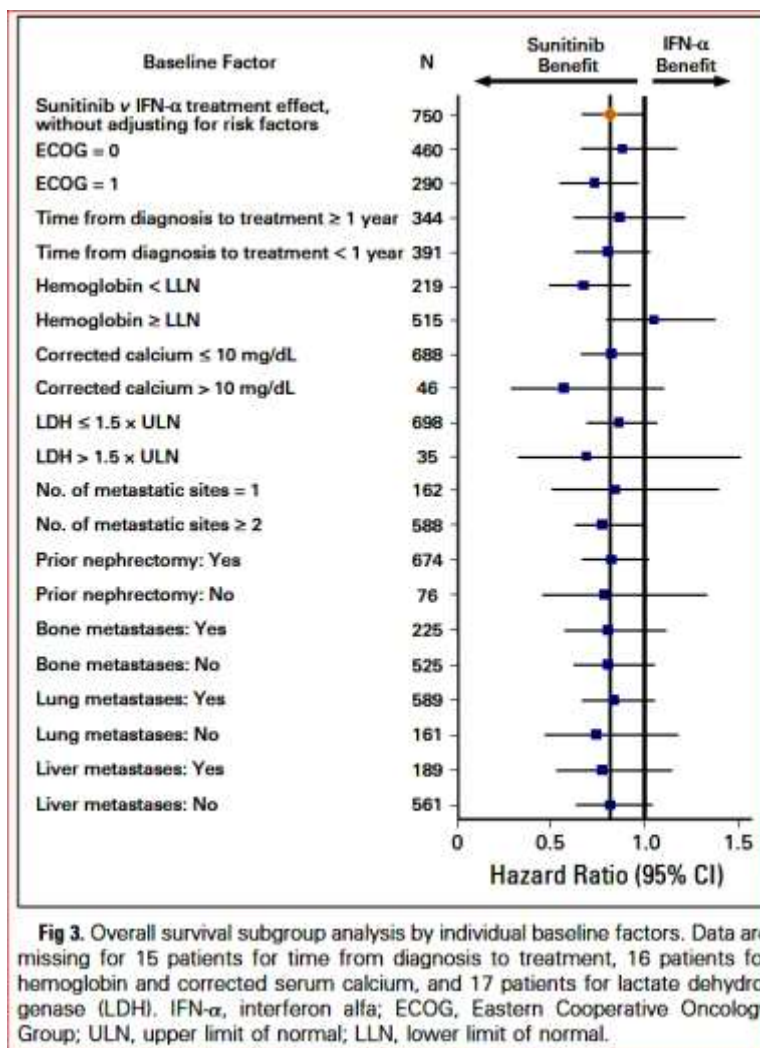
La mediana de la supervivencia global fue mayor en el grupo de sunitinib que en el grupo de interferón alfa (26.4 meses frente a 21.8 meses respectivamente) razón de riesgo instantáneo (RRI) es 0.821 (IC95%, 0.673-1.001) según el análisis principal de la prueba del rango logarítmico no estratificada. Según la prueba del rango logarítmico estratificada, la RRI fue de 0.818 (IC95% 0.669-0.999).



- Supervivencia global según los factores de riesgo pronóstico previos al tratamiento:

La influencia de las características clínicas basales y los factores de riesgo pronósticos identificados anteriormente sobre la supervivencia global se analizó mediante un modelo

de riesgos proporcionales de Cox. En casi todos los sub grupos de pacientes se observó un efecto beneficioso de sunitinib con respecto a interferón alfa.



- Hetrmann et al⁶. Realizaron un estudio donde el objetivo fue evaluar la diferencia clínicas entre los inhibidores de la tirosina cinasa sorafenib y sunitinib como tratamiento de segunda línea para citoquinas refractarios en pacientes con cáncer de riñón. Veinte pacientes recibieron un tratamiento continuo de sorafenib oral en una dosis de 400mg dos veces al día en ciclos de 6 semanas. Sunitinib se administró a los restantes 20 pacientes, 50mg una vez al día en ciclos de 6 semanas de duración con terapia diaria durante 4 semanas + 2 semanas sin tratamiento. En el grupo de sorafenib 2 (10%) pacientes mostraron una respuesta parcial (PR) y 4 (20%) pacientes tenían enfermedad progresiva (EP) frente 6 (30%) y 3 (15%) en el grupo de sunitinib respectivamente. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 6.4 meses para sorafenib y 7.4 meses para sunitinib. Los síntomas gastrointestinales se encontraron que se producen con mayor frecuencia en el grupo de sunitinib. No se encontraron diferencias en eficacia entre ambos tratamientos.

⁶ Herrmann E, Bierer S, Gerss J, Köpke T, Hertle L, Wülfing C. "Prospective comparison of sorafenib and sunitinib for second-line treatment of cytokine-refractory kidney cancer patients" *Oncology*. 2008;74(3-4):216-22

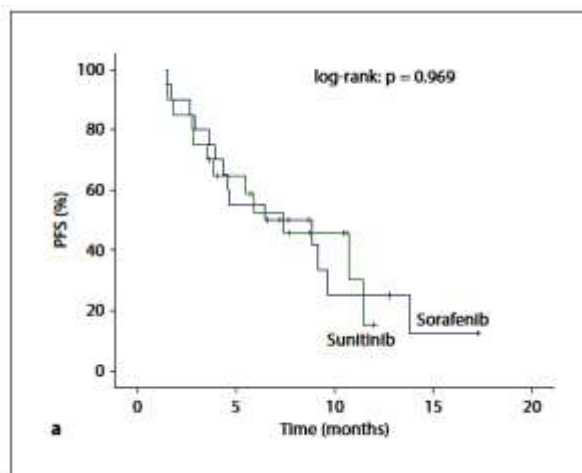


Table 3. Multivariate analysis

Prognostic variables	Progression-free survival								
	all patients			sorafenib			sunitinib		
	risk ratio	95% CI	p value	risk ratio	95% CI	p value	risk ratio	95% CI	p value
Gender	0.875	0.378–1.570	0.756	0.748	0.302–2.327	0.438	0.975	0.225–2.797	0.682
Age	1.02	0.535–1.910	0.83	0.918	0.618–2.125	0.63	1.196	0.695–2.418	0.452
Prior cytokine therapies	1.262	0.755–2.110	0.375	1.612	0.690–3.764	0.27	1.271	0.573–2.816	0.555
Metastatic sites	1.125	0.539–2.350	0.754	3.812	0.876–16.590	0.074	0.577	0.172–1.934	0.373
ECOG status	2.106	1.102–4.024	0.024	3.512	1.152–10.709	0.027	2.266	0.530–9.682	0.269
MSKCC criteria	2.662	1.209–3.988	0.015	1.502	0.550–4.099	0.427	4.354	1.085–17.470	0.038

- Leung HW y Chan AL⁷ (2011) Realizaron una revisión cuyo objetivo fue determinar la eficacia clínica de los inhibidores multiquinasas (sorafenib, sunitinib y pazopanib) en el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales, así como el tratamiento óptimo entre estos agentes. Se buscaron artículos publicados en inglés de enero del 2008 a marzo del 2010. el resultado primario fue la supervivencia sin progresión, otro de los resultados de interés incluyeron la supervivencia global.

Las comparaciones incluyeron sorafenib frente a placebo o interferón alfa, sunitinib versus interferón alfa y pazopanib frente a placebo. Todos los ensayos incluyeron pacientes con diagnóstico de metástasis de carcinoma de células claras de células renales y una esperanza de vida mayor que o igual a 12 semanas.

Resultados:

4 ECA fueron incluidos en la revisión (2277 pacientes, rango de 189 a 903), 3 ensayos de fase III y 1 ensayo de fase II. 2 ensayos obtuvieron un puntaje de 5 y los otros 2 estudios un puntaje de 3 en la escala de Jadad.

Un efecto significativo sobre la supervivencia libre de progresión fue encontrada a favor de sorafenib o sunitinib en comparación con interferón alfa (HR 0.47, IC95%:0.32-0.71 en dos ECA) y sorafenib o pazopanib en comparación con placebo o interferón alfa (HR 0.45, IC95%: 0.04-0.86, 3 ECA). Sin diferencias entre grupos se encontraron para sorafenib y sunitinib en comparación con interferón alfa o placebo (3 ECA), o sorafenib y pazopanib en comparación con placebo (2 ECA). Los ensayos no se combinaron para la supervivencia global como los datos completos no estaban disponibles en todos los ensayos.

⁷ Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. Clinical Therapeutics 2011; 33(6): 708-716



Los resultados de la comparación indirecta (con interferón alfa como comparador) encontró un efecto significativo sobre la supervivencia libre de progresión a favor de sunitinib en comparación con sorafenib (HR 0.47, IC95%: 0.32-0.71) no se encontraron diferencias significativas entre sorafenib frente a placebo con pazopanib como comparador.

2.2 SEGURIDAD

- Motzer⁸ et al (2007), Los eventos adversos generalmente en todos los grados se produjeron con más frecuencia en el grupo de sunitinib que en el grupo tratado con interferón alfa, la proporción de pacientes con eventos adversos de grado 3 ó 4 fue relativamente baja en ambos grupos. Fatiga en grado 3 fue significativamente mayor entre los pacientes en el grupo de interferón alfa que en el grupo de sunitinib (11% frente a 7%). Los pacientes en el grupo de sunitinib, en comparación con los del grupo tratado con interferón alfa, tenían mayores tasas de diarrea de grado 3 (5% frente a ningún caso) vómitos (4% frente a 1%), hipertensión (8% frente a 1%) y el síndrome de mano-pie (5% frente a ningún caso).

La incidencia de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en grado 3 fue similar en ambos grupos (2% y 1% respectivamente). Como era de esperar, los eventos adversos que se asocian típicamente con interferón alfa tales como fiebre, escalofríos, mialgias y síntomas similares a la gripe, se informaron con mayor frecuencia en el grupo de interferón alfa que en el grupo de sunitinib, pero los síntomas fueron generalmente de leves a moderados en gravedad.

Leucopenia, neutropenia y trombocitopenia fueron reportados en el grupo de sunitinib que en el grupo tratado con interferon alfa. Un total de 38% de los pacientes del grupo de sunitinib y 32% en el grupo tratado con interferón alfa tenían una interrupción de la dosis debido a los eventos adversos, mientras que el 32% y 21% respectivamente, tuvieron una reducción de la dosis.

- Motzer⁹ et al (2009), Presenta los análisis finales de la evaluación de seguridad el tratamiento (sunitinib vs interferón alfa).

La mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento aparecieron con más frecuencia en el grupo de sunitinib que en el grupo de interferón alfa. En ambos grupos, la proporción de acontecimientos adversos y anomalías analíticas de grado 3 ó 4 se mantuvo relativamente baja y coincidente con el tratamiento a largo plazo en comparación con la comunicada en el análisis intermedio.

Los acontecimientos adversos relacionado con el tratamiento de descenso de la fracción de eyección se notificó en 50 pacientes (13%) del grupo de sunitinib y en 12 (3%) del de interferón, incluidos 10 (3%) y 3 (1%), respectivamente con una intensidad de grado 3. El acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento de hipotiroidismo se notificó en 51 pacientes (14%) del grupo de sunitinib y en 6 (2%) de interferón alfa, incluidos 6 (2%) y 1 (<1%), respectivamente con una intensidad de grado 3.

Se realizó una reducción de la dosis en el 50% de los pacientes del grupo de sunitinib y el 27% de los del grupo de interferón alfa.

23 pacientes del grupo de sunitinib y 20 del de interferón alfa fallecieron durante el estudio (definido como la aparición de muerte durante el tratamiento hasta 28 días después de la última dosis). Las causas de muerte fueron progresión de la enfermedad (n=19), insuficiencia renal aguda (n=1), hemorragia gástrica (n=1), insuficiencia respiratoria (n=1) y

⁸ Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Michaelson D et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 356:2 January 11, 2007

⁹ Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Michaelson D et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.



muerte súbita (n=1) en el grupo de sunitinib y progresión de la enfermedad (n=15), trastornos cardiacos (n=1), infarto de miocardio (n=1), insuficiencia respiratoria (n=1), hemorragia cerebral (n=1) y hemorragia tumoral intracraneal (n=1) en el de interferón alfa. 3 muertos se consideraron relacionados con el tratamiento según la evaluación del investigador, incluida una muerte súbita en el grupo de sunitinib y 2 en el de interferón alfa (sendas muertes por trastorno cardiaco e infarto de miocardio).

- En el estudio de Hetrmann et al¹⁰ se encontraron los siguientes resultados:

Table 2. Adverse events and selected laboratory abnormalities

Adverse event ¹	Sorafenib (n = 20)			Sunitinib (n = 20)		
	any grade	grade 3	grade 4	any grade	grade 3	grade 4
Cardiovascular symptoms						
Hypertension	6 (30)	1 (5)	1 (5)	6 (30)	1 (5)	1 (5)
Constitutional symptoms						
Fatigue	10 (50)	1 (5)	0 (0)	11 (55)	1 (5)	0 (0)
Weight loss	5 (25)	1 (5)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Dermatology, skin						
Rash/desquamation	8 (40)	2 (10)	1 (5)	10 (50)	1 (5)	1 (1)
Dry skin	3 (15)	0 (0)	0 (0)	4 (20)	1 (5)	0 (0)
Hand-foot skin reaction	8 (40)	2 (10)	1 (5)	10 (50)	2 (10)	0 (0)
Gastrointestinal symptoms						
Diarrhea	11 (55)	2 (10)	0 (0)	11 (55)	2 (10)	0 (0)
Constipation	4 (20)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Nausea	6 (30)	0 (0)	0 (0)	10 (50)	1 (5)	0 (0)
Anorexia	4 (20)	1 (0)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Vomiting	4 (20)	0 (0)	0 (0)	8 (40)	1 (5)	0 (0)
Stomatitis	4 (20)	1 (5)	0 (0)	7 (35)	0 (0)	0 (0)
Pain						
Abdominal pain or cramping	6 (30)	0 (0)	0 (0)	8 (40)	0 (0)	0 (0)
Arthralgia	3 (15)	0 (0)	0 (0)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Laboratory abnormalities						
Leukopenia	7 (35)	1 (5)	0 (0)	8 (40)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	4 (20)	1 (5)	0 (0)	6 (30)	0 (0)	1 (5)
Pulmonary						
Dyspnea	2 (10)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	1 (5)	0 (0)
Cough	3 (15)	0 (0)	0 (0)	4 (20)	0 (0)	0 (0)

Figures in parentheses are percentages.

¹ Listed are all treatment-related adverse events occurring in at least ≥2 (10%) patients.

2.3 COSTO

Medicamentos	Costo Tableta S/.
Sunitinib 25mg tableta	240.00 ¹¹
Interferón α 2B 9000000 inyectable	35.00 ¹²
Sorafenib 200mg tableta	109.00 ¹³

¹⁰ Herrmann E, Bierer S, Gerss J, Köpke T, Hertle L, Wülfing C. "Prospective comparison of sorafenib and sunitinib for second-line treatment of cytokine-refractory kidney cancer patients" *Oncology*. 2008;74(3-4):216-22

¹¹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 04/02/2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹² Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 29/02/2012. [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹³ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 25/04/2012. [Internet]. [Fecha de consulta: Febrero 2013]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>



2.4 REGISTROS

En la base de datos de SI-DIGEMID¹⁴, para el medicamento Sunitinib 25mg tableta se ha encontrado 01 registro sanitario.

III. CONCLUSIÓN

En base a la información revisada respecto a Sunitinib 25mg tableta en cáncer renal avanzado o metastásico, el Equipo Técnico no considera su inclusión en la Lista Complementaria de Medicamentos para tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME vigente. A la fecha no hay evidencia suficiente que justifique el uso de este medicamento en la indicación solicitada.

Recomendamos que la DIGEMID al amparo del Art. 6.14 de la Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA tenga en consideración estas conclusiones para la opinión sustentada sobre este medicamento.

¹⁴ Sistema integrado de Medicamentos. SI-DIGEMID. [Fecha de consulta: Febrero 2013]