

**INFORME TECNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Sunitinib 25mg tableta
Indicación específica:	Carcinoma renal de células claras metastásica sin tratamiento previo
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	72 casos estimados ¹

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Sunitinib
Formulación propuesta para inclusión	Sunitinib
Verificación de Registro Sanitario²:	Sunitinib 25mg: 01 registro sanitario

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿En pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo, el sunitinib es más eficaz y seguro que el tratamiento con interferón alfa o la mejor terapia de soporte?

P	Paciente adulto con carcinoma renal de células claras metastásicos sin tratamiento previo
I	Sunitinib
C	Interferón alfa (IFN- α) Mejor terapia de soporte
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Eventos adversos Calidad de vida

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.

¹ Información proporcionada por el representante de ESSALUD

² SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Marzo 2017.

³ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta abril 2017

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	("sunitinib"[Supplementary Concept] OR "sunitinib"[All Fields]) AND ("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])) Filtros: Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews :315	Revisiones sistemáticas Tang (2015) Wang (2015) Duran (2013) Rousseau (2016) Ensayo clínicos Motzer (2009) Motzer (2007) Estudio observacional Stamberg (2012)

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El carcinoma de células renales, también conocido como cáncer de células renales o adenocarcinoma de células renales, es el tipo más común de cáncer de riñón; el estimado es de 209.000 nuevos casos y 102.000 muertes al año en todo el mundo, siendo la incidencia mayor en hombres respecto a las mujeres, con una proporción casi 2:1, además la edad promedio es de 60 años⁴.

⁴ Renal cell carcinoma. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>



La frecuencia de presentación de cáncer de riñón y pelvis renal se distribuye de la siguiente manera⁵:

- Enfermedad localizada, confinada al riñón 63%
- Enfermedad regional, con diseminación a la cápsula o ganglios 17%
- Enfermedad metastásica 17%
- Desconocido: 3%

De los pacientes que en principio se diagnostican como enfermedad localizada, 20-40% desarrollarán metástasis en la evolución de la enfermedad que se asocia con una elevada morbimortalidad. Alrededor de nueve de cada diez casos de cáncer de riñón son carcinomas de células renales. Aunque el carcinoma de células renales por lo general crece como un solo tumor dentro del riñón, algunas veces se encuentran dos o más tumores en uno o incluso en ambos riñones al mismo tiempo⁶.

El carcinoma de células renales (CCR) se puede clasificar en varios subtipos basados principalmente en la apariencia de los tumores cuando son observados con un microscopio⁷. Uno de los subtipos son los carcinomas de células renales de tipo células claras, siendo esta la forma es la más común del carcinoma de células renales, que ocurre en un 70 – 80%⁸. En el Perú, el 1.7% de todos los casos de cáncer reportados entre el 2006 – 2011 fueron de origen renal⁹.

Los síntomas del CCR incluyen dolor lumbar en el lateral, hematuria, masa abdominal palpable, síndromes paraneoplásicos y manifestaciones de enfermedad metastásica, como dolor óseo, tos persistente o linfadenopatía periférica. El examen físico tiene un papel limitado en el diagnóstico del CCR. Las lesiones renales expansivas en su mayoría, sean sólidas o císticas, permanecen asintomáticas e impalpables hasta las etapas más avanzadas de la enfermedad¹⁰.

Muchos de los carcinomas de células renales son clínicamente silenciosa durante gran parte de su historia natural. Por lo tanto, con frecuencia el diagnóstico no se hace hasta que la enfermedad está localmente avanzado (no resecable) o se encuentra en metástasis. Además, muchos pacientes que son inicialmente resecables eventualmente vuelven hacer recurrencia. La terapia sistémica (inmunoterapia, agentes molecularmente dirigidos), cirugía, radiación y todos pueden tener un papel dependiendo de la extensión de la enfermedad, sitios de compromiso y factores específicos del paciente¹¹.

Actualmente, no existen guías formales para la resección en candidatos de cirugía en pacientes con enfermedad renal metastásica; sin embargo, la cirugía tal como la nefrectomía citoreductiva suele sólo indicarse en los pacientes con un buen estado¹², debido a que contribuye al control de los síntomas, como dolor lumbar y sangrado urinario, además de estar asociada a una mayor sobrevida. La resección precoz de metástasis a distancia es recomendable, en los casos de lesión sea única o con afectación exclusiva de los pulmones. No hay indicación clínica de tratamiento sistémico con el propósito de

⁵ Guía de Práctica clínica. Cáncer Renal Avanzado a células claras. Ministerio de Salud. Argentina (2014)

⁶ American cancer society. Cáncer del Riñón – carcinoma de células renales. 2014

⁷ American cancer society. Cáncer del Riñón – carcinoma de células renales. 2014

⁸ Renal cell carcinoma. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

⁹ MINSU/DGE. Análisis de la situación del cáncer en el Perú. 2013

¹⁰ Ribeiro da Silva M, Breno W, Barreto J. Sunitinibe para o tratamento do carcinoma de células renales metastásico. Síntesis de evidencia. CCATES (centro colaborador de evaluaciones de tecnologías y excelencia en salud). Universidad Federal de Minas Gerais Brasil. Facultad de Farmacia. Belo Horizonte. Brasil 2016.

¹¹ Atkins M. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. . UpToDate® (version 32). [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹² Gandhi S, Knox J. Renal cell carcinoma. BMJ Best Practice. Última actualización marzo 2015. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>



adyuvancia cuando se realiza una eliminación completa de las lesiones clínicas¹³. La radioterapia externa puede ser empleada para el control de los síntomas locales, como el dolor del tumor y sangramiento urinario, y en la paliación de metástasis ósea o cerebral¹⁴. Dentro de los tratamientos paliativos para cáncer renal se consideran: citocinas (interferón alfa e Interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracilo, capecitabina, doxorubicina, gemcitabina y vinblastina), antiangiogénicos (sunitinib, sorafenib, pazopanib y bevacizumab) e inhibidores de la vía de señalización mTOR (everolimus o temsirolimus)¹⁵.

Terapia citotóxica¹⁶

Históricamente se sabía que el mRCC (carcinoma de células renales metastásicas) tenía bajas tasas de respuesta a la quimioterapia citotóxica, lo que motivó la investigación de nuevos tratamientos.

Inmunoterapia¹⁷

Se han observado regresiones tumorales espontáneas en mCCR, lo que sugiere que CCR es un tumor inmunogénico. También se ha observado que las células inmunitarias subyacen a menudo en el tejido CCR, lo que sugiere un papel del sistema inmune adaptativo. Estos hallazgos permitieron estudios de inmunoterapia no específicos con Interleukin-2 (IL-2) e interferón (IFN- α); sin embargo estos tratamientos tuvieron tasas de respuesta de hasta el 30% con tasas de respuesta duraderas de hasta el 7%, así mismo, debido a la toxicidad del tratamiento se ha utilizado sólo en pacientes seleccionados.

Terapias dirigidas

Al igual que con otros tipos de tumores, los avances en la terapia de mRCC han resultado de una mayor comprensión de la biología tumoral y la genética. La mayoría de la investigación se ha centrado en células claras (cRCC). Una sólida base científica básica con respecto a RCC llevó al desarrollo de terapias dirigidas que han alterado el curso natural de la enfermedad; sin embargo, a pesar del éxito en la mediana de la supervivencia global todavía tiene un promedio aproximadamente de 11 y 26 meses¹⁸.

Las opciones terapéuticas para los pacientes con carcinoma de células renales metastásico (CCRm) se están expandiendo rápidamente. En la actualidad, once agentes aprobados por la FDA están disponibles para el tratamiento de RCC. La mayoría de ellos alteran las vías metabólicas o proliferativas como el VEGF, entre ellos tenemos al bevacizumab, axitinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, cabozantinib, lenvatinib; o el grupo de inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus), mientras que nivolumab e interleuquina-2 refuerzan la respuesta inmune antitumoral del paciente. Sin embargo, los beneficios de sobrevida global (OS) y sobrevida libre de progresión (PFS) de estos agentes en la primera línea se han demostrado en gran medida con comparadores de monoterapia con placebo o con interferón alfa en ensayos controlados aleatorios de fase III. Hasta la fecha, sólo dos ECA de fase III han

¹³ Ribeiro da Silva M, Breno W, Barreto J. Sunitinibe para o tratamento do carcinoma de células renais metastásico. Síntesis de evidencia. CCATES (centro colaborador de evaluaciones de tecnologías y excelencia en salud). Universidad Federal de Minas Gerais Brasil.Facultad de de Farmacia. Belo Horizonte. Brasil 2016.

¹⁴ Ribeiro da Silva M, Breno W, Barreto J. Sunitinibe para o tratamento do carcinoma de células renais metastásico. Síntesis de evidencia. CCATES (centro colaborador de evaluaciones de tecnologías y excelencia en salud). Universidad Federal de Minas Gerais Brasil.Facultad de de Farmacia. Belo Horizonte. Brasil 2016.

¹⁵ Ribeiro da Silva M, Breno W, Barreto J. Sunitinibe para o tratamento do carcinoma de células renais metastásico. Síntesis de evidencia. CCATES (centro colaborador de evaluaciones de tecnologías y excelencia en salud). Universidad Federal de Minas Gerais Brasil.Facultad de de Farmacia. Belo Horizonte. Brasil 2016.

¹⁶ Thomas J, Kabbinavar F. Metastatic clear cell renal cell carcinoma: A review of current therapies and novel immunotherapies. Critical Reviews In Oncology/Hematology [serial on the Internet]. (2015, Dec), [cited May 30, 2017]; 96(3): 527-533. Available from: MEDLINE Complete.

¹⁷ Thomas J, Kabbinavar F. Metastatic clear cell renal cell carcinoma: A review of current therapies and novel immunotherapies. Critical Reviews In Oncology/Hematology [serial on the Internet]. (2015, Dec), [cited May 30, 2017]; 96(3): 527-533. Available from: MEDLINE Complete.

¹⁸ Thomas J, Kabbinavar F. Metastatic clear cell renal cell carcinoma: A review of current therapies and novel immunotherapies. Critical Reviews In Oncology/Hematology [serial on the Internet]. (2015, Dec), [cited May 30, 2017]; 96(3): 527-533. Available from: MEDLINE Complete.



comparado directamente los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) en el CCR metastásico sin tratamiento y ambos ensayos no identificaron una mejor opción de tratamiento de primera línea.¹⁹

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO²⁰

a. Farmacodinamia

Sunitinib inhibe múltiples receptores tirosina quinasa (RTKs) que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Además sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-quinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET).

b. Farmacocinética

Absorción: se observan las concentraciones máximas (C_{max}) de 6 a 12 horas (T_{max}) después de administrar la dosis. Los alimentos no tienen efecto sobre la biodisponibilidad de sunitinib.

Distribución: la unión de sunitinib y su metabolito activo principal a proteínas plasmáticas humanas en los ensayos in vitro fue del 95% y del 90%, respectivamente, sin ninguna dependencia aparente de la concentración. El volumen aparente de distribución (V_d) para sunitinib fue elevado (2230 l), lo que indica que se distribuye a los tejidos.

Biotransformación: sunitinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, isoforma del P450, que origina su metabolito activo principal, desetil sunitinib, el cual es metabolizado aún más por el mismo isoenzima.

Eliminación: se excreta principalmente a través de las heces (61%), siendo la eliminación renal del fármaco y sus metabolitos del 16% de la dosis administrada. El aclaramiento oral total (CL/F) fue de 34-62 l/h.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Dynamed²¹

Dynamed en carcinomas de células renales en estadio clínico 4 para el caso de enfermedad no resecable o recidivante y predominantemente con células claras considera como uno de los tratamientos de primera línea al sunitinib (NCCN categoría 1); sunitinib puede aumentar la supervivencia libre de progresión comparada con el interferón alfa en pacientes con cáncer de células renales metastásico sin tratamiento previo (nivel 2 [nivel medio])

¹⁹ Modi P, MD, Farber N and Singer E. Precision Oncology: Identifying Predictive Biomarkers for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Transl Cancer Res. 2016 June ; 5(Suppl 1): S76–S80. doi:10.21037/tcr.2016.06.05

²⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Sutent (sunitinib). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; marzo del 2017]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

²¹ Renal cell carcinoma. Dynamed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>



Uptodate²²

Uptodate señala que en la terapia sistémica inicial para carcinoma renal de células claras es preferido la inmunoterapia con dosis alta de IL2; sin embargo, para el uso de altas dosis de IL2 se requiere el acceso a un centro de monitorización y debido a la toxicidad asociada con este tratamiento debería ser limitado a paciente con buen estado funcional de Karnofsky (KPS; $\geq 80\%$) y la función intacta del órgano. La IL2 puede inducir remisiones a largo plazo en aproximadamente en el 10% de los pacientes.

Best Practice²³

Best practice en el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico (estadio IV) indican utilizar sunitinib o pazopanib debido que ha demostrado una eficacia superior y una toxicidad manejable.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

EEUU (2017)²⁴

El National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en su guía de práctica clínica de cáncer renal indica al sunitinib como terapia de primera línea predominantemente para pacientes con carcinoma renal de células claras estadio IV (categoría 1).

ARGENTINA (2014)²⁵

En la Guía de Práctica clínica de Cáncer Renal Avanzado a células claras elaborada por el Ministerio de Salud de Argentina indican que pacientes con pronóstico bueno o intermedio en la terapia de primera línea para cáncer renal metastásico a células claras, el sunitinib constituye una opción efectiva y con perfil de seguridad conocido. Recomendación Nivel A (1+)

EUROPA (2016)²⁶

La sociedad Europea de Oncología Médica – ESMO en su guía de práctica clínica de Carcinoma de Células Renales consideran al sunitinib, pazopanib, bevacizumab en combinación con interferón alfa para el tratamiento de primera línea a pacientes con pronóstico bueno o intermedio de cáncer renal metastásico de células claras con nivel de evidencia (AI), basándose en estudios pivotaes de fase III. Los tres fármacos se han registrado porque presentaron mejora de la sobrevida libre de progresión (PFS) comparado con interferón alfa o placebo.

²² Atkins M. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. UpToDate® (version 32). [Internet]. [Fecha de consulta: marzo 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

²³ Gandhi S, Knox J. Renal cell carcinoma. BMJ Best Practice. Última actualización marzo 2015. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

²⁴ NCCN: NATIONAL Comprehensive cáncer network [Internet] Kidney cancer. NCCN Guideline Version 2.2017; 2016[cited marzo 2017; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breas

²⁵ Guía de Práctica clínica. Cáncer Renal Avanzado a células claras. Ministerio de Salud. Argentina (2014)

²⁶ Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Horwich A, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals Of Oncology: Official Journal Of The European Society For Medical Oncology [serial on the Internet]. (2016, Sep), [cited May 30, 2017]; 27(suppl 5): v58-v68. Available from: MEDLINE

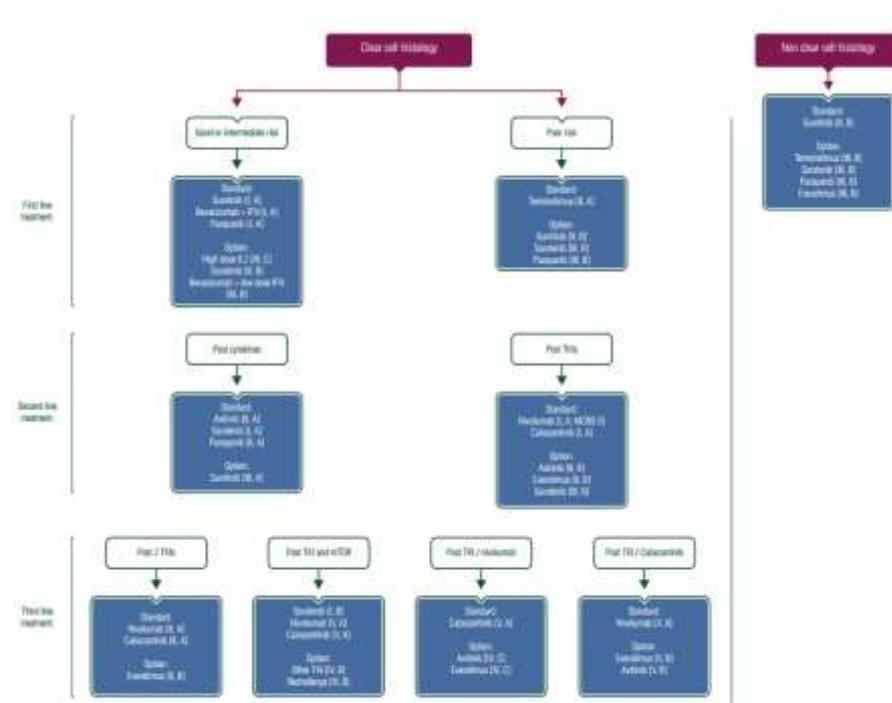


Figure 1. Algorithm for systemic treatment in mRCC. mRCC, metastatic renal cell carcinoma; IFN, interferon; IL2, interleukin 2; TKI, tyrosine kinase inhibitor; mTOR, mammalian target of rapamycin; MCBS, ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.0.

EUROPA (2015)²⁷

La sociedad Europea de Urología en su guía de práctica clínica de Carcinoma de Células Renales indica lo siguiente:

- La monoterapia con IFN- α o hemodiálisis en bolo de IL-2 no se recomienda rutinariamente como terapia de primera línea en cáncer renal metastásico. (Grado A)
- Sunitinib y pazopanib se recomiendan como tratamiento de primera línea para cáncer renal de células (CRC) claras metastásico/avanzado. (Grado A)

JAPON (2012)²⁸

La sociedad Japonesa de Urología en su guía de práctica clínica de Carcinoma de Células Renales recomienda para los pacientes con carcinoma de células renales avanzado el uso de la monoterapia de IFN o IL, sunitinib y sorafenib. (Recomendación grado B).

REINO UNIDO (2014)²⁹

El Instituto Nacional de Excelencia Clínica NICE en su guía clínica sobre Sunitinib para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico, recomiendan el uso de sunitinib como una opción de tratamiento de primera línea para las personas con carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico que son candidatos para inmunoterapia y tienen un estado funcional de ECOG de 0 a 1. Estas recomendaciones fueron realizadas tomando como base las

²⁷ Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. European Urology [serial on the Internet]. (2015, May), [cited March 22, 2017]; 67(5): 913-924. Available from: MEDLINE Complete.

²⁸ Fujioka T, Obara W. Evidence-based clinical practice guideline for renal cell carcinoma: the Japanese Urological Association 2011 update. International Journal Of Urology: Official Journal Of The Japanese Urological Association [serial on the Internet]. (2012, June), [cited March 14, 2017]; 19(6): 496-503. Available from: MEDLINE Complete.

²⁹ National Institute for Health and Care Excellence NICE. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. TA 169. 2009.. Actualizada 2014.



recomendaciones de la ETS realizada en la Universidad de Exeter publicada en el 2008 (Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma) y que se analiza en el presente informe en la sección de ETS.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Al realizar la búsqueda de evaluaciones de tecnologías (ETS) de los últimos 8 años se encontraron dos ETS que pertenecen al centro de información de medicamentos de la universidad de Navarra (CUN) (2009)³⁰, y al NICE (2009)³¹ que no consideró ninguna evidencia en su actualización del 2014; además se encontró una síntesis de evidencia elaborada por el centro colaborador de tecnologías y excelencia en salud (CCATES) de Universidad Federal de Minas Gerais/Brasil³²(2016). Las dos primeras ETS se basan en el estudio de Motzer et al., en el caso del CUN decidieron no incluir a su formulario el uso de sunitinib en pacientes con carcinoma de células renales metastásico debido a que este medicamento frente al interferón alfa, solo demostró aumentar la sobrevida libre de progresión en 22 semanas; a los 19 meses no se vieron diferencias en cuanto a la supervivencia global. En el NICE el grupo evaluador concluyó que sunitinib ofrece beneficios en la sobrevida global y sobrevida libre de progresión en comparación al IFN- α .

ESPAÑA (2009)³³

El Centro de Información de Medicamentos de la Universidad de Navarra (CUN) realiza la evaluación del sunitinib para Carcinoma de Células Renales, basándose en el estudio de Motzer 2007, este es un estudio de fase III que evalúa un total de 750 pacientes (375 pacientes en el grupo de sunitinib y 375 en el grupo de interferon alfa). En ambos grupos el tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, aparición de efectos adversos inaceptables o retirada por el consentimiento del paciente, se redujo la dosis de ambos medicamentos en pacientes en los que se produjo eventos adversos. El análisis de los resultados fueron por intención a tratar (ITT). La variable principal evaluada fue tiempo de supervivencia libre de enfermedad y la variable secundaria fue tasa de supervivencia a los 19 meses. En la siguiente tabla se muestra los siguientes resultados:

³⁰ Clínica Universitaria. Centro de información de medicamentos. Sunitinib: Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y carcinoma de células renales metastásicos (CCRM). Universidad de Navarra. España. 2009.

³¹ National Institute for Health and Care Excellence NICE. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and /or metastatic renal cell carcinoma (2009). Actualizada 2014.

³² Ribeiro da Silva M, Breno W, Barreto J. Sunitinibe para o tratamento do carcinoma de células renais metastásico. Síntesis de evidencia. CCATES (centro colaborador de evaluaciones de tecnologías y excelencia en salud). Universidad Federal de Minas Gerais Brasil. Facultad de de Farmacia. Belo Horizonte. Brasil 2016.

³³ Clínica Universitaria. Centro de información de medicamentos. Sunitinib: Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y carcinoma de células renales metastásicos (CCRM). Universidad de Navarra. España. 2009.



Tiempo mediano de supervivencia					
Variable evaluada	Sunitinib (n=375)	IFN alfa-2a (n=375)	Diferencia de medianas	p	---
Resultado principal					
-Tiempo mediano de supervivencia libre de enfermedad (semanas)	47,3	24,9	22,4	<0,001	---
HR Y RRR					
Variable evaluada	Sunitinib (n=375)	IFN alfa-2a (n=375)	Diferencias		
			HR	p	RRR
Resultados secundarios					
Supervivencia: tasa de supervivencia a 19 meses (%)	87	83	1,05 (0,99 a 1,11)	ns	4,8% (-4,3% a 11,3%)
Tasa de respuesta objetiva (%)	31	6	5,27 (3,42 a 8,13)		427,3% (242,1% a 712,8%)
RAR Y NNT					
Variable evaluada	Sunitinib (n=375)	IFN alfa-2a (n=375)	Diferencias		
			RAR	p	NNT
Resultados secundarios					
Supervivencia: tasa de supervivencia a 19 meses (%)	87	83	4,0% (-1,1% a 9,1%)	ns	26 (11 a -94)
Tasa de respuesta objetiva (%)	31	6	25,1% (19,8 a 30,3)		4 (4 a 6)

REINO UNIDO (2014)³⁴

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en su evaluación del sunitinib para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico, se basa en un ensayo controlado aleatorizado (ECA) de 750 personas que compara el efecto de Sunitinib (n = 375) con IFN- α solo (n = 375). El estudio fue realizado en participantes con un buen estado de rendimiento (ECOG status 0 o 1) con carcinoma de células renales claras y la mayoría tenía nefrectomía previa. El resultado primario fue la sobrevida libre de progresión. Se programaron tres análisis intermedios y después del segundo análisis el estudio no se cegó y los participantes en el grupo de IFN- α con enfermedad progresiva se les permitió cruzar en el grupo de sunitinib.

La mediana de sobrevida global no se había alcanzado en ninguno de los dos grupos al tiempo del análisis de datos intermedios. El fabricante de sunitinib (Pfizer) presentó datos actualizados sobre la población final por intención de tratar (ITT) en la que informaron que la mediana de sobrevida global fue de 26,4 meses en el brazo de sunitinib y 21,8 meses en el brazo de IFN- α (HR 0,821, IC 95%: 0,673 a 1,001, p = 0,051). Durante el curso del estudio un total de 25 participantes en el brazo de IFN- α que pasaron a recibir tratamiento con sunitinib después de la progresión de la enfermedad se observaron que la mediana de sobrevida global fue de 26,4 meses en el brazo de sunitinib y de 20,0 meses en el brazo de IFN- α (HR 0,808, IC 95%: 0,661 a 0,987, p = 0,0362).

El fabricante de sunitinib también proporcionó datos post hoc pertenecientes a un grupo de participantes que no recibieron ningún tratamiento sistémico post-estudio. En este análisis, la mediana de sobrevida global fue de 28,1 meses en 193 en el brazo de sunitinib y 14,1 meses en 162 participantes en el brazo de IFN- α (HR 0,647, IC del 95%: 0,483 a 0,870, p = 0,0033).

³⁴ National Institute for Health and Care Excellence NICE. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and /or metastatic renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance. TA 169. 2009. Actualizada 2014.



La sobrevida libre de progresión (SLP) fue evaluada a los 13 meses, con actualización de datos a los 25 meses, pero en este último se realizaron cruzamientos de brazos. Los fabricantes presentaron datos de SLP finales de sunitinib de 11 meses y 5,1 meses en el brazo de IFN- α (HR 0,488, IC 95% 0,406 a 0,586, $p < 0,000001$). El análisis del grupo de participantes que no recibieron ningún tratamiento sistémico post-estudio observaron que la mediana de SLP fue de 11,5 meses en el brazo de sunitinib y 5,1 meses en el brazo de IFN- α (HR 0,52; IC del 95%: 0,39; 0,70).

Los eventos adversos fueron recolectados de la "seguridad de población" (es decir, asignados a los tratamientos en el análisis basado en lo que realmente recibieron). Los resultados del período transcurrido hasta el análisis provisional no mostraron diferencias entre los brazos de tratamiento y control. Sin embargo el grupo evaluador declaró que en la literatura publicada hay preocupaciones sobre la frecuencia de eventos cardiovasculares asociados con sunitinib. En el ensayo con respecto a los eventos adversos más comunes en el grupo de sunitinib fueron hipertensión, fatiga, diarrea y síndrome mano-pie y los participantes que recibieron IFN- α , fueron la fatiga y la astenia. Los pacientes que descontinuaron el tratamiento por eventos adversos fueron 8% para sunitinib y 13% en el brazo IFN- α .

Los resultados generales para la calidad de vida relacionada con la salud fueron significativamente mejor en el brazo de sunitinib en comparación con el brazo de IFN- α .

BRASIL (2016)³⁵

El Centro Colaborador de Evaluaciones de Tecnologías y Excelencia en Salud (CCATES) de la Universidad Federal de Minas, realizaron una síntesis de evidencia para lo cual analizaron tres revisiones sistemáticas que evaluaron la eficacia y la seguridad del sunitinib en comparación directa con interferón alfa e indirecta con otras alternativas. Los autores concluyeron que el sunitinib presentó mayor eficacia en relación a interferón alfa con una seguridad comparable; sin embargo, no se observaron diferencias en términos de eficacia y seguridad entre sunitinib y las demás alternativas de primera línea para el carcinoma de células renales metastásico. Además del sunitinib, constatan que existen otras terapias que pueden utilizarse para esta condición como bevacizumab asociado a interferón alfa o pazopanib en pacientes de pronóstico bueno a moderado. Los estudios de comparaciones indirectas no presentan total concordancia por lo que se hace necesaria los estudios de comparación directa para confirmar estas evidencias.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

SUNITINIB COMPARADO CON INTERFERON-ALFA 2A

a. REVISIONES SISTEMATICAS y METAANALISIS

Al realizar la búsqueda de las revisiones sistemáticas y metaanálisis de los últimos 5 años se encontraron 3 revisiones: Duran M. et al (2013)³⁶, Tang et al (2015)³⁷ y Wang et al (2015)³⁸, estas revisiones sistemáticas incluyen ensayos clínicos con diferentes

³⁵ Ribeiro da Silva M, Breno W, Barreto J. Sunitinibe para o tratamento do carcinoma de células renais metastásico. Síntesis de evidencia. CCATES (centro colaborador de evaluaciones de tecnologías y excelencia en salud). Universidad Federal de Minas Gerais Brasil. Facultad de de Farmacia. Belo Horizonte. Brasil 2016.

³⁶ Durán M, Matheus W, Ferreira U, Clark O. Systematic review and meta-analysis of target therapies for the treatment of metastatic renal cancer. International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology [serial on the Internet]. (2013, Nov), [cited March 22, 2017]; 39(6): 768-778. Available from: MEDLINE Complete.

³⁷ Tan Q, Wang W, Long Y, Chen G. Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. Experimental And Therapeutic Medicine [serial on the Internet]. (2015, June), [cited March 22, 2017]; 9(6): 2275-2280. Available from: MEDLINE Complete.

³⁸ Wang L, Ma L, Wang X, Li B, Guo S, Qiao Q. Therapeutic effects and associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta-analysis. International Urology And Nephrology [serial on the Internet]. (2015, Apr), [cited March 22, 2017]; 47(4): 617-624. Available from: MEDLINE Complete.

tratamientos, en las que se encuentra sunitinib, comparados con INF- α . Con respecto al análisis de subgrupo para sunitinib las tres revisiones sistemáticas coincidieron en incluir el único estudio que corresponde a Motzer et al., descrito en el apartado de ensayos clínicos aleatorizados.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

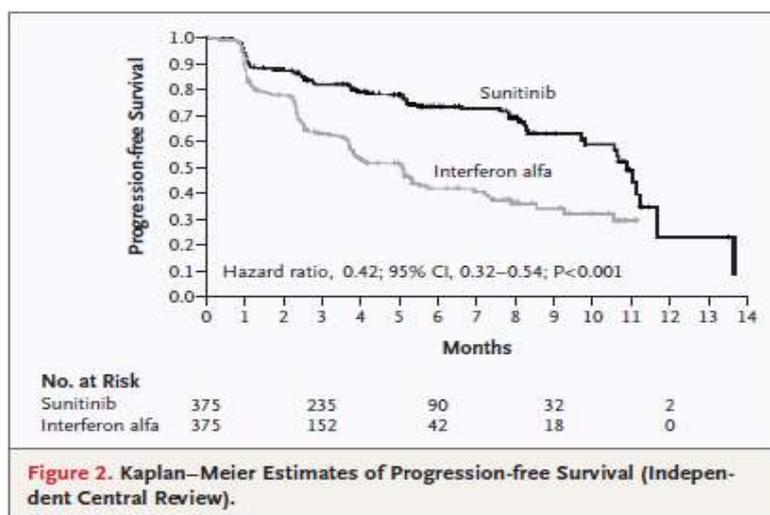
Motzer (2007)³⁹ realizaron un estudio de fase III, internacional, multicéntrico, randomizado, abierto que comparó sunitinib con INF- α , en la que evaluaron a 750 pacientes (375 pacientes en el grupo control y 375 en el grupo activo). El grupo activo recibió sunitinib 50mg/24 horas durante 4 semanas, seguida de dos semanas sin tratamiento, completando así un ciclo de 6 semanas y el grupo control recibieron interferón alfa – 2a subcutáneo tres veces por semana.

Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos con cáncer renal metastásico que no han recibido anteriormente tratamiento sistémico para su enfermedad, estado funcional según escala ECOG* con puntuación 0 ó 1 y valores hematológicos, hepáticos, renales y cardiovasculares normales. Los criterios de exclusión fueron pacientes con metástasis cerebrales, hipertensión descontrolada, alteración o enfermedad cardiovascular en los últimos doce meses.

El resultado principal fue sobrevida libre de progresión y los resultados secundarios fueron tasa de respuesta objetiva, sobrevida global y seguridad. El análisis fue por intención a tratar. La duración media del tratamiento fue de 6 meses (rango, 1 a 15) para el grupo de sunitinib y 4 meses (rango, 1 a 13) para el grupo de INF- α .

Resultados:

- Sobrevida libre de progresión fue: 11 meses para el grupo de sunitinib (IC 95% 10 a 12 meses) y 5 meses para el grupo de INF- α (IC 95% 4 a 6 meses) con un HR 0,42 (IC 95% 0,32 a 0,54; $p < 0.0001$).



- En este estudio no se reportó el promedio de la sobrevida global; lo que se reportó fueron las muertes en cada grupo, 13% en el grupo de sunitinib y 17% para el grupo de interferón alfa.

³⁹ Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Michaelson M, Bukowski R, Figlin R, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England Journal Of Medicine* [serial on the Internet]. (2007, Jan 11), [cited March 20, 2017]; 356(2): 115-124. Available from: MEDLINE Complete

- De acuerdo al estudio, la calidad de vida relacionada a la salud fue significativamente mejor en el grupo que recibió sunitinib en comparación con el grupo de INF alfa ($P < 0,001$), según lo reportado por los pacientes con el uso de cuestionarios post-basales FACT-G (cuestionarios funcional Assessment of Cancer Therapy – General) y FKSÍ (kidney symptom Index).

	Overall Least-Square Means*		
	Sunitinib	Interferon Alfa	P value
Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)¹			
FACT-G total score	82.34	76.76	<0.001
Physical Well-Being subscale	21.28	19.87	<0.001
Social/Family Well-Being subscale	23.54	22.34	<0.001
Emotional Well-Being subscale	18.32	17.54	<0.001
Functional Well-Being subscale	18.98	17.00	<0.001
FACT-Kidney Symptom Index (FKSI)²			
FKSI total score	45.34	42.07	<0.001
Disease Related Symptoms subscale	29.36	27.37	<0.001

* The least-square means for each treatment group were estimated using data from all post-randomization assessments, and the overall differences between the two treatment groups were tested using repeated-measures mixed-effects models controlling for the assessment time, treatment-by-time interaction and the baseline score.^{3,4} A higher score indicates better outcome (better quality of life or less symptoms).

Motzer et al (2009)⁴⁰, actualizó los datos de sobrevida global del estudio de Motzer (2007) y otros resultados de eficacia y seguridad, los cuales se describen a continuación:

Resultados:

- La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 11 meses (IC 95% 11 a 13 meses) en el grupo de sunitinib en comparación con 5 meses (IC 95%, 4 a 6 meses) en el grupo de INF- α (HR: 0,539; IC 95%; 0,451 a 0,643; $p < 0,001$).
- La mediana de sobrevida global para sunitinib fue de 26,4 meses (IC 95%, 23,0 a 32,9) vs 21,8 meses (IC 95%, 17,9 a 26,9) para INF- α . respectivamente, (HR= 0,821; IC 95%, 0,673 a 1,001; $p = 0,051$).

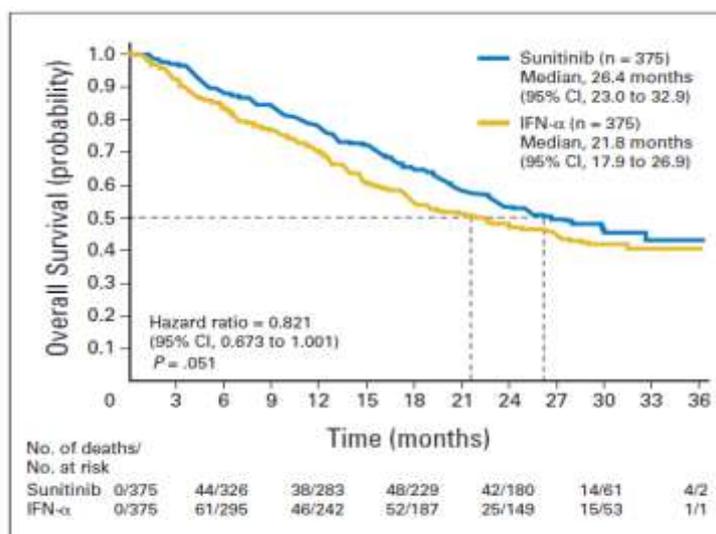


Fig 2. Kaplan-Meier estimates of overall survival, IFN- α , interferon alfa.

⁴⁰ Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Michaelson M, Bukowski R, Figlin R, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology [serial on the Internet]. (2009, Aug 1), [cited March 29, 2017]; 27(22): 3584-3590. Available from: MEDLINE Complete



SUNITINIB COMPARADO CON LA MEJOR TERAPIA DE SOPORTE

a. REVISIONES SISTEMATICAS y METAANALISIS

No se encontraron meta-análisis ni revisiones sistemáticas de evaluaciones directas de los últimos 5 años; sin embargo, se encontró un meta-análisis en red que compara indirectamente con placebo.

Rousseau B et al (2016)⁴¹, realizaron un meta-análisis en red que evaluaron la eficacia de los agentes antiangiogénicos de primera línea para el tratamiento de carcinoma de células renales metastásicos (mRCC). En el meta-análisis en red se seleccionaron un total de 9 estudios (4282 pacientes) que compararon la eficacia de las drogas antiangiogénicas; y a fin de responder la pregunta clínica solo se informara los resultados del sunitinib con el placebo.

En la evaluación de la PFS a los 6 meses sunitinib mostró un resultado estadísticamente significativo cuando se compara con placebo (OR=4.5; IC95% 2.6 – 7.4). En la evaluación de sobrevida a un año, sunitinib comparado con placebo fue de OR=1.5; IC 95% 0.9 – 2.4. En la evaluación de la tasa de respuesta objetiva, se observó una mejora significativa de sunitinib comparada con placebo (OR=7,3; IC 95% 2,5 – 22).

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS- ECAS

No se encontraron ECAs de los últimos 5 años

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS y METAANALISIS

No se encontraron meta-análisis ni revisiones sistemáticas en los últimos 5 años.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Motzer (2007),⁴² la mayoría de los eventos adversos generales de todos los grados ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de sunitinib que en el grupo de INF- α . Los eventos adversos más frecuente para sunitinib fueron hipertensión y anomalías de laboratorio.

⁴¹ Rousseau B, Kempf E, Desamericq G, Boissier E, Chaubet-Houdu M, Tournigand C, et al. First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Critical Reviews In Oncology/Hematology* [serial on the Internet]. (2016, Nov), [cited April 3, 2017]; 10744-53. Available from: MEDLINE Complete

⁴² Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Michaelson M, Bukowski R, Figlin R, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England Journal Of Medicine* [serial on the Internet]. (2007, Jan 11), [cited March 20, 2017]; 356(2): 115-124. Available from: MEDLINE Complete



Table 2. Adverse Events and Selected Laboratory Abnormalities.*

Variable	Sunitinib (N=375)			Interferon Alfa (N=360)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
	<i>percent</i>					
Adverse event						
Diarrhea†	53	5	0	12	0	0
Fatigue†	51	7	0	51	11	1
Nausea	44	3	0	33	1	0
Stomatitis	25	1	0	2	1	0
Vomiting†	24	4	0	10	1	0
Hypertension†	24	8	0	1	1	0
Hand-foot syndrome†	20	5	0	1	0	0
Mucosal inflammation	20	2	0	1	1	0
Rash	19	1	1	6	1	0
Asthenia	17	4	0	20	4	0
Dry skin	16	1	0	5	0	0
Skin discoloration	16	0	0	0	0	0
Changes in hair color	14	0	0	1	0	0
Epistaxis	12	1	0	1	0	0
Pain in a limb	11	1	0	3	0	0
Headache	11	1	0	14	0	0
Dry mouth	11	0	0	6	1	0
Decline in ejection fraction	10	2	0	3	1	0
Pyrexia	7	1	0	34	0	0
Chills	6	1	0	29	0	0
Myalgia	5	1	0	16	1	0
Influenza-like illness	1	0	0	7	1	0
Laboratory abnormality						
Leukopenia†	78	5	0	56	2	0
Neutropenia†	72	11	1	46	7	0
Anemia	71	3	1	64	4	1
Increased creatinine	66	1	0	49	1	0
Thrombocytopenia†	65	8	0	21	0	0
Lymphopenia†	60	12	0	63	22	0
Increased lipase†	52	13	3	42	5	1
Increased aspartate aminotransferase	52	2	0	34	2	0
Increased alanine aminotransferase	46	2	1	39	2	0
Increased alkaline phosphatase	42	2	0	35	2	0
Increased uric acid	41	0	12	31	0	8
Hypophosphatemia	36	4	1	32	6	0
Increased amylase†	32	4	1	28	2	1
Increased total bilirubin	19	1	0	2	0	0

* Listed are all treatment-related adverse events of interest and those occurring in at least 10% of patients in the sunitinib group. All severity was graded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0.

† The comparison between the sunitinib group and the interferon alfa group was significant ($P < 0.05$) with the use of Fisher's exact test applied to the sum of grade 3 and 4 adverse events. The significance of the comparison between treatment groups for "all grades" of adverse events is not shown.

Motzer (2009)⁴³, La mayoría de los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron con más frecuencia con sunitinib comparado con el INF- α . EL evento adverso relacionado con la disminución de la fracción de eyección fue de 50 pacientes (13%) en el grupo de sunitinib comparado con 12 pacientes (3%) en el grupo de INF- α . El hipotiroidismo se informó en 51 pacientes (14%) en el grupo de sunitinib en comparación con seis pacientes (2%) en el grupo de INF- α . En el siguiente cuadro se detalla los eventos adversos:

⁴³ Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Michaelson M, Bukowski R, Figlin R, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology [serial on the Internet]. (2009, Aug 1), [cited March 29, 2017]; 27(22): 3584-3590. Available from: MEDLINE Complete



Table 1. Treatment-Related Adverse Events and Selected Laboratory Abnormalities

Adverse Events and Laboratory Abnormalities	% of Patients					
	Sunitinib (n = 375)			IFN- α (n = 360)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
Adverse event						
Diarrhea*	61	9	0	15	1	0
Fatigue	54	11	0	52	12	< 1
Nausea*	52	5	0	35	1	0
Dysgeusia	46	< 1	0	15	0	0
Anorexia	34	2	0	28	2	0
Dyspepsia	31	2	0	5	< 1	0
Vomiting*	31	4	0	12	1	0
Hypertension*	30	12	0	4	1	0
Stomatitis	30	1	0	4	< 1	0
Hand-foot syndrome*	29	9	0	3	1	0
Skin discoloration	27	< 1	0	1	0	0
Mucosal inflammation	26	2	0	3	1	0
Rash	24	1	< 1	8	< 1	0
Dry skin	21	< 1	0	6	0	0
Asthenia*	20	7	< 1	19	4	0
Hair color changes	20	0	0	1	0	0
Epistaxis	18	1	0	2	0	0
Pain in extremity	18	1	0	3	0	0
Headache	14	1	0	16	0	0
Hypothyroidism	14	2	0	2	< 1	0
Decline in ejection fraction	13	3	0	3	1	0
Oral pain	13	1	0	1	0	0
Peripheral edema	13	1	0	1	0	0
Alopecia	12	0	0	9	0	0
Dry mouth	12	0	0	6	< 1	0
Weight decreased	12	< 1	0	14	< 1	0
Constipation	12	< 1	0	4	0	0
Fistulae	11	0	0	2	0	0
Abdominal pain*	11	2	0	3	0	0
Arthralgia	11	< 1	0	14	< 1	0
Dyspnea	10	2	0	6	1	< 1
Erythema	10	1	0	1	0	0
Gastroesophageal reflux disease	10	< 1	0	1	0	0
Decreased appetite	10	< 1	0	11	0	0
Glossodynia	10	0	0	1	0	0
Pyrexia	8	1	0	35	< 1	0
Myalgia	8	< 1	0	17	1	0
Chills	7	1	0	29	0	0
Laboratory abnormality						
Leukopenia*	78	8	0	57	2	0
Neutropenia*	77	16	2	50	8	1
Anemia	79	6	2	70	5	1
Increased creatinine	70	< 1	< 1	51	< 1	0
Thrombocytopenia*	68	8	1	26	1	0
Lymphopenia*	68	16	2	69	24	2
Increased lipase*	56	15	3	46	7	1
Increased AST	56	2	0	38	2	0
Increased ALT	51	2	< 1	40	2	0
Increased creatine kinase	49	2	1	12	1	0
Increased alkaline phosphatase	46	2	0	37	2	0
Increased uric acid*	46	0	14	33	0	8
Hypophosphatemia	31	6	< 1	24	6	0
Increased amylase	35	5	1	32	3	< 1
Increased total bilirubin	20	1	0	2	0	0

NOTE. Listed are all treatment-related adverse events of interest and those occurring in at least 10% of patients in the sunitinib group. All severity was graded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0.
Abbreviation: IFN- α , Interferon alfa.
*The comparison between the sunitinib group and the IFN- α group was significant ($P < .05$) with the use of Fisher's exact test applied to the sum of grade 3 and 4 adverse events. (Note: With an overall incidence of < 10%, depression is not shown in the table; however, the sum of grade 3 and 4 adverse events was significantly higher in the IFN- α group [$P = .028$].)

b. ESTUDIO OBSERVACIONAL

Sternberg et al (2015)⁴⁴, realizaron un estudio abierto de un programa de acceso expandido (EAP), en pacientes mayores de 18 años que recibieron previamente sunitinib 50mg/día, siendo la mayoría naives. Se evaluaron la toxicidad en los días 1, 14, y 28 del 1° ciclo, así como en los días 1 y 28 de los ciclos subsiguientes. En una población de 521 pacientes los eventos adversos reportados de sunitinib fueron los siguientes:

⁴⁴ Sternberg C, Calabrò F, Bracarda S, Carteni G, Lo Re G, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients from Italy with metastatic renal cell carcinoma: final results from an expanded-access trial. *Oncology* [serial on the Internet]. (2015), [cited March 28, 2017]; 88(5): 273-280. Available from: MEDLINE Complete.

**Table 3.** Treatment-related AEs of interest and those that occurred in $\geq 10\%$ of patients (n = 521)

	Grade 1/2	Grade 3/4	Total ¹
Nonhematologic AEs			
Asthenia	184 (35)	46 (9)	231 (44) ²
Stomatitis	159 (31)	33 (6)	192 (37)
Diarrhea	168 (32)	20 (4)	188 (36)
Mucosal inflammation	129 (25)	20 (4)	149 (29)
Hypertension ³	108 (21)	27 (5)	135 (26)
Dysgeusia	132 (25)	0	132 (25)
Hand-foot syndrome	92 (18)	21 (4)	113 (22)
Nausea	105 (20)	3 (1)	108 (21)
Vomiting	81 (16)	6 (1)	87 (17)
Decreased appetite	72 (14)	6 (1)	78 (15)
Fatigue	59 (11)	17 (3)	76 (15)
Upper abdominal pain	69 (13)	3 (1)	72 (14)
Hypothyroidism	56 (11)	3 (1)	59 (11)
Rash	53 (10)	2 (<1)	55 (11)
Epistaxis	52 (10)	2 (<1)	54 (10)
Congestive cardiac failure	0	1 (<1)	1 (<1)
Hematologic AEs			
Thrombocytopenia	143 (27)	50 (10)	193 (37)
Anemia	101 (19)	17 (3)	119 (23) ²
Neutropenia	67 (13)	33 (6)	100 (19)
Leukopenia	69 (13)	7 (1)	76 (15)

Values are numbers of patients with percentages in parentheses.

¹ In total, 7 patients (1%) had a grade 5 treatment-related AE.

² Grade missing for 1 patient.

³ The absence of grade 1/2 congestive heart failure is probably due to the lack of requirement for instrumental monitoring.

c. REVISIÓN

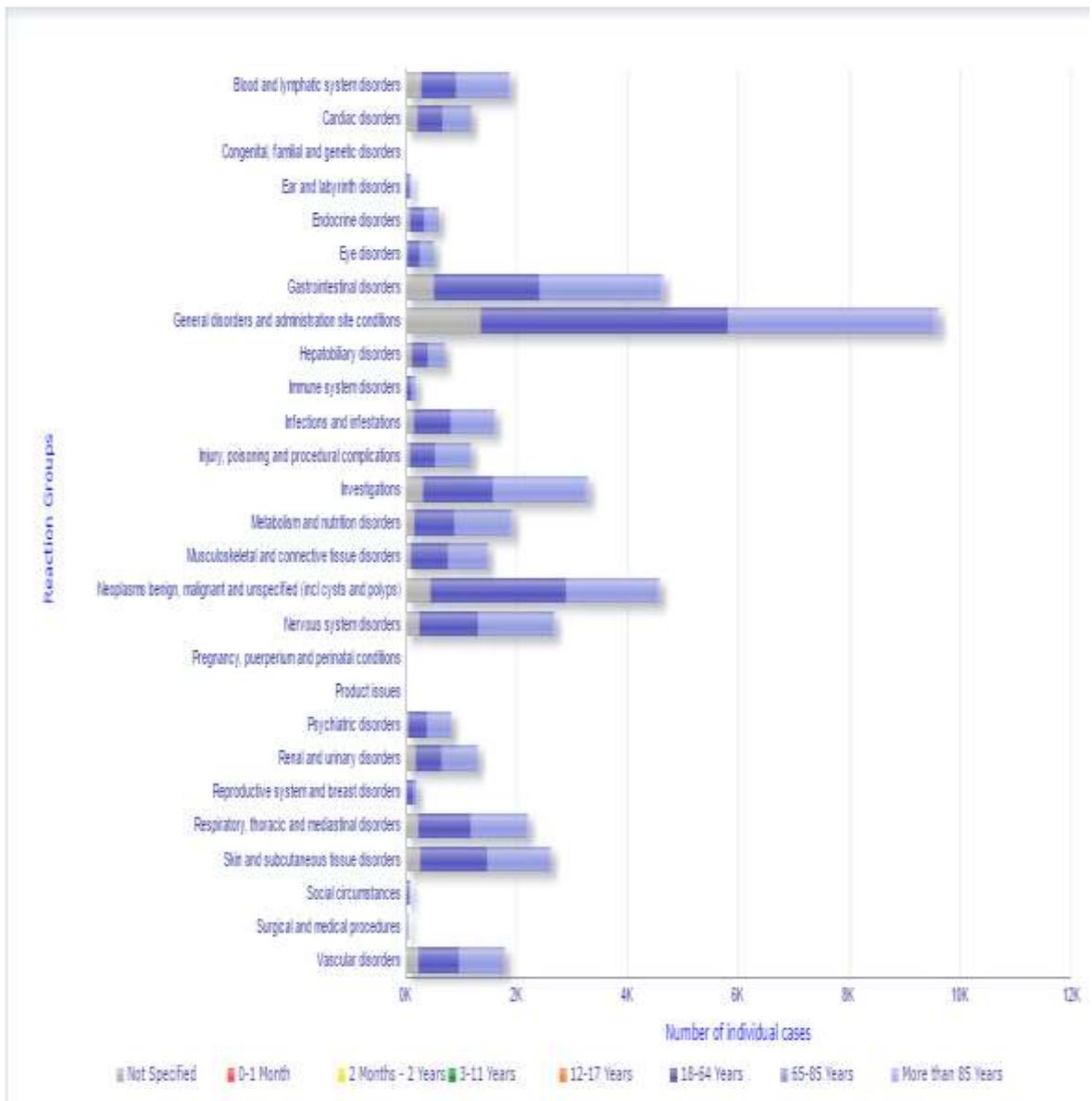
Revue Prescrire (2011)⁴⁵

Sunitinib tiene efectos indeseables relacionados con su efecto anti-angiogénico: hipertensión arterial, trombosis y accidentes cardiovasculares, hemorragias y retardo de cicatrización, perforaciones gastrointestinales y fístulas así como algunos trastornos cutáneos.

d. BASE DE DATOS DE EUROPEA⁴⁶, en la siguiente tabla se muestra las siguientes reacciones adversas de sunitinib:

⁴⁵ Traitement des adenocarcinomes du rein metastases. L'interferon alfa reste la eference; l'evaluation du sunitinib, du temsirolimus et du sofenib est a poursuivre Rev prescrire 2011; 31(332): 435 -440

⁴⁶ Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2017]. URL disponible <http://www.adrreports.eu/es/>



e. VIGIACCES⁴⁷

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que desde 2000 hasta el 2017 se reportaron 23684 tipos de sospechas de reacciones adversas de sunitinib divididos de la siguiente forma:

⁴⁷ WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10524
Trastornos gastrointestinales	7614
Investigaciones	4288
Trastornos del sistema nervioso	4086
Piel y tejido subcutáneo	4079
Neoplasias (quistes y pólipos) benignas, malignas y no	3914
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	2794
Trastornos vasculares	2465
Infecciones e infestaciones	2151
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2084
Desordenes de la sangre y del sistema linfático	2720
Metabolismo y desordenes de nutrición	2717
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	1548
Trastorno renal y urinario	1564
Trastornos cardíacos	1364
Trastornos psiquiátricos	1114
Trastornos hepatobiliares	895
Trastorno endocrino	770
Trastornos oculares	650
Sistema reproductor y trastorno mamario	258
Trastornos auditivos y laberintitis	165
Trastornos del sistema inmune	157
Procedimientos quirúrgicos y médicos	141
Circunstancia social	90
Problemas con el producto	31
Congénita, familiar y trastornos genéticos	28
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	25

El Centro de Farmacovigilancia del Perú informó que a nivel nacional se han reportado (hasta marzo 2017):⁴⁸ 102 reacciones adversas de sunitinib en 55 reportes las cuales se muestra en la siguiente:

Trastornos generales	24
Trastornos gastrointestinales	21
Trastorno de la piel y sus apéndices	11
Trastornos psiquiátricos	7
Trastorno cardíaco	6
Trastornos hepatobiliares	5
Trastorno respiratorio	5
Trastorno vascular y sangrado	9
Trastorno neurológico	3
Trastorno auditivo y vestibular	3
Trastorno reproductivo	1

⁴⁸ Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS. Sunitinib. Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú.



Trastorno nutricional y metabólico	1
Trastorno metabólico y nutricional	1
Trastorno musculoesquelético	1
Neoplasma	1
Trastorno del tracto urinario	1
Eventos secundarios	1

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. Estimación de casos

Para la estimación de casos se utilizó la Tasa de incidencia estandarizada por sexo y edad de cáncer renal en el Perú⁴⁹ y proyección de población INEI – 2018⁵⁰, siendo 1512 casos anuales estimados para el país para el año 2018.

Teniendo en cuenta la clasificación histológica⁵¹, estadio clínico al diagnóstico⁵² y afiliación al Seguro Integral de Salud⁵³ (SIS) a junio del 2017, se obtendría 256 casos al año.

b. COSTO

Medicamento	Precio unitario (S/)	Dosis diaria	Costo anual por paciente (S/)	Costo anual por casos estimados de ESSALUD ⁵⁴ (S/)	Costo anual por casos estimados de MINSA ⁵⁵ (S/)	Costo total anual por casos estimados (S/)
Sunitinib 25mg tableta	232.8 ⁵⁶	50mg	S/ 104 294.00	S/ 7 509 196.80	S/ 26 699 264.00	S/ 34 208 460.80

c. PRECIOS LATINOAMÉRICA

SUNITINIB 25MG CAJA X 28 TABLETAS

	Moneda de su país	Dólares	Fuente
Argentina	\$ 61172.77	3,919.07 USD	Kairos ⁵⁷
Chile	\$ 2.238.770,00	3,342.95 USD	Kairos
Perú	S/10,344.74	3,160.15 USD	Kairos
Uruguay	\$ 75992.00	2,711.09 USD	Kairos
Brasil	6884.7	2,197.06 USD	ANVISA ⁵⁸
Colombia	3.313.016,00	1,144.00 USD	MINSALUD ⁵⁹

⁴⁹ Informe de GLOBOCAN – 2012. Organización Mundial de la Salud (OMS)

⁵⁰ Perú: Estimaciones y Proyecciones de población, 1950 – 2050. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI)

⁵¹ A. Lopez-Beltran, M. Scarpelli, R. Montironi, Z. Kirkali. 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. European Urology 2006

⁵² Información de Cáncer por estadio clínico. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer. INEN 2010

⁵³ Reporte de Afiliación al Seguro Integral de Salud (SIS). Junio 2017

⁵⁴ 72 casos de ESSALUD

⁵⁵ 256 casos de MINSA

⁵⁶ SEACE. Reporte de otorgamiento de buena PRO. Adquisición del Medicamento fuera del peticitorio farmacológico Sunitinib 25mg tab para los servicios de oncología médica del HNGAI. Fecha de generación: 24/01/2017

⁵⁷ Kairos. Revista de Ciencias y tecnologías para la farmacia del siglo XXI. <http://uy.kairosweb.com/resultado-busqueda.php?prodname=SUTENT&x=0&y=0>

⁵⁸ ANVISA. Brasil. Lista de precios de medicamentos en el periodo de mayo 2017

⁵⁹ MINSALUD. Termómetro de precios de medicamentos. Mayo 2017

**X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO****a. AGENCIAS REGULADORAS**

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ⁶⁰	AEMPS ⁶¹
Sunitinib tableta	Sunitinib está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos progresivos y bien diferenciados En pacientes con carcinoma de células renales con enfermedad localmente avanzada o metastásica no resecable.	Sunitinib está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos. Las otras indicaciones son para tumor gastrointestinal y neuroendocrino pancreático

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos⁶² En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra incluida el sunitinib tableta.

c. PNUME

En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)⁶³ no se encuentra incluido el medicamento sunitinib tableta

d. PATENTE

N°	SUSTANCIAS ACTIVAS	PATENTE DE COMPUESTO				No. título
		Exp.	FS	FO	FV	
1	SUNITINIB	PE 000172-2001/OIN	15/02/2001	23/03/2006	15/02/2021	4247

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la literatura científica respecto al medicamento Sunitinib 25mg tableta, el Equipo Técnico acuerda incluirlo a la Lista Complementaria para el tratamiento de pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo con buen estado funcional debido a que brinda una diferencia significativa en sobrevida libre de progresión asociada a calidad de vida.

Asimismo, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) debe establecer mediante un documento técnico normativo las condiciones de uso, seguimiento y evaluación de este medicamento en relación a las conclusiones antes mencionadas.

⁶⁰ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Sunitinib.Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [Enero del 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁶¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Sutent (sunitinib). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; marzo del 2017]. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

⁶² WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

⁶³ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Diciembre 2016