

**EFICÀCIA I SEGURETAT DEL
SUNITINIB EN EL TRACTAMENT
DEL CARCINOMA DE CÈL·LULES
RENALS AVANÇAT I/O
METASTÀTIC**

Consulta tècnica

CT01/2008

Maig 2007



L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada al maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la recerca orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari. L'Agència és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologia mèdica, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

L'autora declara no tenir cap conflicte d'interès en relació a aquesta consulta tècnica.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Paladio N. Avaluació de l'eficàcia i la seguretat del sunitinib en el tractament del carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; Maig, 2007.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Unitat de Comunicació i Transferència de Coneixement. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | Correu electrònic: direccio@aatrm.catsalut.net | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. 1a edició, octubre 2008, Barcelona
Correcció: Josep Antoni Corral
Dipòsit legal: B 44468-2008

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document. Cap fragment d'aquesta edició no pot ser reproduït, emmagatzemat o transmès de cap forma ni per cap procediment, sense el permís previ exprés del titular del *copyright*.

**EFICÀCIA I SEGURETAT DEL
SUNITINIB EN EL TRACTAMENT
DEL CARCINOMA DE CÈL·LULES
RENALS AVANÇAT I/O
METASTÀTIC**

Núria Paladio



ÍNDIX

| | |
|--|----|
| Resum | 5 |
| Justificació | 7 |
| Introducció | 8 |
| Objectius..... | 12 |
| Metodologia | 13 |
| Resultats..... | 15 |
| Estudis identificats..... | 15 |
| Eficàcia del sunitinib en el tractament del carcinoma de cèl·lules renals metastàtic | 15 |
| Sunitinib en primera línia | 15 |
| Sunitinib en pacients refractaris a citocines | 16 |
| Seguretat del sunitinib..... | 17 |
| Estudis econòmics | 19 |
| Avaluació cost-efectivitat del sunitinib | 20 |
| Anàlisi de l'impacte pressupostari | 21 |
| Altras assaigs clínics amb sunitinib | 22 |
| Avaluació comparativa..... | 26 |
| Conclusions | 28 |
| Recomanacions | 29 |
| Referències | 30 |
| Abreviacions | 32 |
| Annexos..... | 34 |
| Annex 1. La Tecnologia..... | 34 |
| Annex 2. Estratègia de la cerca bibliogràfica | 40 |
| Annex 3. Valoració de la qualitat dels estudis segons escala de Jadad..... | 42 |
| Annex 4. Característiques de l'estudi amb sunitinib en primera línia | 43 |
| Annex 5. Resultats: Temps lliure de progressió i Hazard ratio..... | 45 |
| Annex 6. Qualitat de vida | 46 |
| Annex 7. Esdeveniments adversos del Sunitinib | 47 |
| Resumen en castellano | 49 |
| English executive summary | 51 |

Eficàcia i seguretat del sunitinib en el tractament del carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic

RESUM

Antecedents i objectius

Els avanços en la biologia i la genètica del càncer de ronyó han permès el desenvolupament de nous fàrmacs selectius dirigits contra dianes específiques. A principis d'aquest any l'Agència Europea d'Avaluació del Medicament (EMA) va autoritzar l'ús del sunitinib (SUTENT®) en el tractament de primera línia del càncer de cèl·lules renals metastàtic (CCRa/m) en l'àmbit de la Unió Europea. L'objectiu principal d'aquesta consulta és revisar l'eficàcia, la seguretat i el cost-efectivitat del sunitinib en el tractament del CCRa/m, estimar el cost-efectivitat i calcular l'impacte pressupostari que suposaria la seva inclusió en el catàleg de medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (MHDA) pel tractament de primera línia de pacients amb CCRa/m.

Disseny de l'estudi

Revisió sistemàtica de l'evidència científica de l'eficàcia, seguretat i cost-efectivitat del sunitinib en el tractament del CCRa/m a les principals bases de dades bibliogràfiques.

Metodologia

S'han consultat MEDLINE/PubMED, EMBASE, Cochrane Library Plus en espanyol, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED), ISI Science Citation Index, ISI Proceedings, U.S. Clinical Trials (ClinicalTrials.gov). S'han revisat també les bases de dades de guies de pràctica clínica de la National Guidelines Clearinghouse de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), els webs de la Food and Drug Administration (FDA), l'Agència Europea del Medicament i la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). No s'ha establert cap limitació temporal. Un avaluador ha valorat la qualitat metodològica dels estudis seleccionats d'acord amb els criteris de selecció establerts amb l'escala validada de Jadad i ha extret les variables predefinides al protocol mitjançant un formulari dissenyat *ad hoc*.

Resultats

S'ha identificat un assaig clínic aleatoritzat de fase III que compara l'eficàcia del sunitinib enfront de l'IFN- α en el tractament de primera línia de pacients amb CCRm i 2 assaigs clínics no comparatius de fase II que estudien l'eficàcia del sunitinib en segona línia de CCRm, un dels quals és l'estudi en què es basa l'aprovació de comercialització. No s'ha localitzat cap estudi que avaluï el cost-efectivitat del sunitinib

en primera línia de CCRa/m tret del realitzat pel laboratori responsable de la comercialització del fàrmac.

Els resultats de l'anàlisi combinada dels dos estudis de fase II (n=168) que avaluen l'eficàcia del sunitinib en segona línia mostren una supervivència lliure de progressió (SLP) de 8,2 mesos i una taxa de resposta objectiva del 42%. La mediana de la supervivència global (SG) en un dels estudis va ser de 16,4 mesos però no es disposa de dades del segon. Els resultats de l'anàlisi intermèdia de l'estudi de fase III mostren una millora estadísticament significativa de la mediana de la SLP amb sunitinib (11 mesos IC95% 10-12) comparat amb IFN- α (5 mesos; IC95% 4-6) [hazard ratio (HR) de 0,42 42 (IC95%: 0,32-0,54, $p < 0,001$)] i una millora de la taxa de resposta objectiva (TRO) també en el grup sunitinib (27,5% enfront de 5,3%, $p < 0,001$). En el moment de publicació de l'estudi no hi ha dades de SG però s'espera que estiguin disponibles en el futur.

Els esdeveniments adversos més freqüents en pacients amb CCRa/m són de tipus gastrointestinal i dermatològics. S'han descrit també esdeveniments adversos hematològics, fatiga/astènia, anorèxia, disgèusia, hipertensió arterial i disminució de la fracció d'ejecció.

El cost-efectivitat estimat del sunitinib en segona línia és de 25.670 €/AVG i 34.835 €/AVAQ segons dades de Pfizer. El cost-efectivitat del sunitinib estimat amb un horitzó temporal d'un any i només considerant els costos d'adquisició del fàrmac és de 7.002 € per mes de supervivència lliure de malaltia.

La inclusió del sunitinib en el catàleg de MHDA suposaria un cost estimat de 6.914.743 € i 1.236.411 € en funció de la taxa bruta d'incidència i la taxa d'introducció considerades comparat amb 570.327 € i els 339.930 € del cost de l'IFN- α .

Conclusions

En l'actualitat la informació disponible sobre l'eficàcia del sunitinib en el tractament de primera línia de CCRa/m prové d'anàlisis intermèdies d'un únic estudi que inclou només pacients amb bon estat funcional i relativament poques comorbilitats. Els resultats mostren que el sunitinib allarga la mediana de la SLP comparat amb IFN- α . Tanmateix, no hi ha evidència que aquesta estigui relacionada amb l'obtenció de beneficis clínics en el context del càncer de cèl·lules renals. Si ho està, en canvi, la SG però els resultats de l'anàlisi final no s'han publicat encara. Per aquest motiu, i fins a la seva publicació, es considera que els resultats han de ser interpretats amb precaució.

JUSTIFICACIÓ

Els avanços en la biologia i la genètica del càncer de ronyó han permès el desenvolupament de nous fàrmacs selectius dirigits contra dianes específiques. A principis d'aquest any l'Agència Europea d'Avaluació del Medicament (EMA) va autoritzar l'ús del sunitinib (SUTENT®) en el tractament de primera línia del càncer de cèl·lules renals metastàtic (CCRa/m) en l'àmbit de la Unió Europea.

Aquesta consulta tècnica s'ha elaborat a petició de la Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries del Servei Català de la Salut (CatSalut) que a data del mes de març del 2007 sol·licitava a l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) analitzar l'estat actual de coneixement de l'eficàcia i seguretat d'aquest nou fàrmac.

INTRODUCCIÓ

El carcinoma de cèl·lules renals (CCR) és el tipus més freqüent (90%) de càncer de ronyó (també anomenat hipernefoma). Sovint apareix de manera espontània però s'ha descrit també una síndrome de carcinoma hereditari associat a un major risc de neoplàsies, entre elles el CCR¹. Els principals factors de risc de la forma espontània són el tabac, l'obesitat i la hipertensió².

El CCR es caracteritza per la manca de signes en estadis precoços, diversitat de manifestacions clíniques i resistència a la radioteràpia i la quimioteràpia. Afecta principalment a pacients majors de 50 anys i s'observa amb més freqüència en homes que en dones (ràtio 2:1)³. El 30% dels pacients són diagnosticats amb malaltia metastàtica i el 25% amb malaltia localment avançada. El 30% d'aquests últims presentaran també malaltia metastàtica⁴. En cas de no administració de tractament, la mediana de la supervivència de pacients amb CCRa/m és de 6 a 12 mesos. La taxa de supervivència a 5 anys oscil·la entre el 0% i el 20%¹ en funció de la presència de factors de risc: puntuació baixa en l'escala de Karnofski, concentracions elevades de lactatdeshidrogenasa (LDH), concentracions baixes d'hemoglobina, nivells elevats de calci "corregit" i inici del tractament abans d'un any des del diagnòstic (o nefrectomia prèvia)⁵. D'acord a la presència d'aquests factors, el pronòstic dels pacients amb CCRa/m pot classificar-se en: favorable (0 factors de risc i supervivència mediana de 30 mesos), intermedi (1-2 factors de risc i supervivència mediana de 14 mesos) i pobre (≥ 3 factors de risc i supervivència mediana de 6 mesos)⁶.

Existeixen 5 tipus principals de CCR: el carcinoma de cèl·lules clares (75-85%), el carcinoma papil·lar (10%-15%), el carcinoma de cèl·lules cromòfobes (5%), el carcinoma del túbul col·lector (molt poc freqüent) i carcinoma no classificat (5%)^a.

Biologia del carcinoma de cèl·lules renals

Ambdues formes espontània i hereditària del CCR s'han associat a mutacions del gen Von Hippel Lindau (VHL), un gen supressor de tumors localitzat al cromosoma 3p. Estudis de seqüenciació gènica en mostres de pacients amb CCR espontani han demostrat que un 75% dels pacients presenten pèrdua de funció als dos al·lells i mutacions al gen VHL així com que un 20% presenten inactivació del gen per hipermetilació.

El gen VHL codifica dos isòmers de la proteïna VHL (pVHL). En presència d'oxigen, la pVHL s'uneix al factor induïble per hipòxia (HIF- α) i forma el complex pVHL/HIF- α que posteriorment és degradat per l'acció dels proteosomes. En condicions d'hipòxia, el HIF- α no es pot unir a pVHL i és traslocat al nucli on activa la transcripció del factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF), el receptor del factor de creixement

^a http://www.cancer.org/docroot/ESP/content/ESP_5_1x_Qu_es.asp

epidèrmic (EGFR), el factor de creixement derivat de plaquetes (PDGF), transportadors de glucosa (GLUT-1), el factor transformant del creixement alfa (ligand de EGFR) i l'eritropoetina. La manca de pVHL o la pèrdua de funció d'aquesta impedeix la degradació de HIF- α en presència d'oxigen i en conseqüència es produeix un augment constitutiu de l'expressió de les proteïnes abans descrites implicades en els processos d'angiogènesi, la supervivència cel·lular, la regulació del pH o el metabolisme de la glucosa.

Tractament del carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic

CIRURGIA

La ressecció quirúrgica és el tractament d'elecció en estadis precoços de la malaltia. Les alternatives inclouen la nefrectomia simple (extirpació del ronyó) i la nefrectomia radical (extirpació del ronyó, la glàndula suprarenal i els ganglis limfàtics). En pacients amb CCRa/m la nefrectomia pot ser una alternativa de tractament quan la intenció d'aquesta és alleugerir símptomes locals i millorar la qualitat de vida. No està indicada quan l'objectiu és induir la regressió espontània de les metàstasis excepte en pacients seleccionats amb una única metàstasi d'acord amb els resultats de supervivència a 5 anys descrits⁷. Recentment s'ha establert el seu paper en pacients a qui s'ha d'administrar citocines⁸.

RADIOTERÀPIA

En pacients amb malaltia no operable pot contribuir a reduir símptomes com el dolor per afectació nerviosa o òssia.

TRACTAMENT SISTÈMIC

Agents citotòxics

El CCRa/m és molt resistent al tractament quimioteràpic. Diversos estudis han avaluat el paper del 5-fluorouracil, la capecitabina, la gemcitabina i el cisplatí, entre d'altres agents, i en combinació o no amb immunoteràpia amb taxes de resposta que oscil·len entre el 5% i el 15%. No obstant això, no s'han observat millores de la supervivència¹.

Citocines

La immunoteràpia amb interleucina-2 (IL-2) i/o interferó alfa (IFN- α) han estat el tractament estàndard del CCRa/m des dels anys 80 amb una mediana de la supervivència de 10-13 mesos⁹.

La IL-2 és una glicoproteïna sintetitzada per limfòcits CD4+ Th1 que promou l'expansió clonal i l'activitat del limfòcits T. El tractament a dosis altes va ser l'únic tractament aprovat per la FDA en pacients amb CCRa/m fins el 2005. La seva aprovació es va basar en els resultats de 7 assaigs clínics de fase 2 (n=255) amb una taxa de resposta completa del 7% i que, en determinats casos, va ser també de llarga durada¹⁰. Malauradament, l'administració d'IL-2 està associada a l'aparició d'efectes tòxics que en limiten el seu ús a la pràctica clínica diària. La majoria d'aquests estan relacionats amb la síndrome de filtració capil·lar i la disminució de la pressió arterial. Ambdós efectes poden ser greus i provocar la mort dels pacients (4%)¹¹. La supervivència

global amb IL-2 a dosis altes per via intravenosa no és superior a la del tractament a dosis 10 vegades inferiors o a l'administració per via subcutània, si bé s'han descrit millores de la supervivència en subgrups de pacients depenent dels factors pronòstic¹².

L'IFN- α és una altra glicoproteïna d'acció antiproliferativa, immunomoduladora i antivírica¹. Inhibeix la síntesi de PDGF i, en conseqüència, l'angiogènesi. Ha estat objecte de moltes investigacions i, tot i la varietat de preparacions, dosis i esquemes estudiats, només ha demostrat una modesta activitat antitumoral amb taxes de resposta objectiva del 10-15% i temps mitjà de resposta de 6-7 mesos. No obstant, l'any 1999 un assaig clínic aleatoritzat de fase III que comparava l'eficàcia de l'IFN- α en monoteràpia o en combinació amb vinblastina va demostrar que la supervivència del tractament combinat era lleugerament superior (67,6 setmanes enfront de 37,8 setmanes, $p=0,0049$)¹³. Aquell mateix any, un altre estudi aleatoritzat que comparava l'administració d'IFN- α enfront de medroxiprogesterona va demostrar una reducció del risc de mortalitat del 28% ($p= 0,017$) i una millora de la supervivència de 2,5 mesos en el grup IFN- α ¹⁴.

No hi ha assaigs clínics aleatoritzats de fase III que demostrin millores de la supervivència global o la mediana de la supervivència lliure de progressió (SLP) després de l'administració de IL-2 a dosis elevades o en combinació amb IFN- α ¹⁵ però d'acord amb els resultats d'una metaanàlisi de la Cochrane¹², sembla que l'IFN- α és lleugerament superior a altres alternatives de tractament (immunoteràpia en diferents règims que incloguin o no tractament amb agents citotòxics) i que els millors resultats de la immunoteràpia s'observen en pacients amb CCRa/m amb bon estat de salut i mínima simptomatologia que reben IFN- α en adjuvència.

Nous agents

Atès la baixa resposta del CCRa/m als tractaments sistèmics, el desenvolupament de noves estratègies de tractament ha esdevingut una prioritat en aquest camp. Els recents avenços en el coneixement de la biologia del càncer han afavorit el desenvolupament i l'estudi de noves molècules, entre elles els anticossos monoclonals que s'uneixen a factors de creixement i molècules petites que inactiven el domini tirosina cinasa intracel·lular d'alguns receptors transmembranaris i que han demostrat activitat antitumoral en pacients amb CCRa/m (Taula 1). Del conjunt de molècules estudiades fins ara, el sunitinib, el sorafenib, el temsirolimus i el bevacizumab han estat fins ara les úniques que han demostrat activitat antitumoral en assaigs clínics aleatoritzats.

Taula 1. Nous agents estudiats o en fase d'estudi en el tractament del CCRa/m

| Agent | Mecanisme d'acció | Fase |
|--------------|----------------------------|-------------|
| Sunitinib | ITK del VEGFR i PDGFR | II, III |
| Sorafenib | ITK del VEGFR, PDGFR i Ras | II, III |
| AG-0736 | ITK del VEGFR i PDGFR | II |
| Pazopanib | ITK del VEGFR i PDGFR | II, III |
| PTK787 | ITK del VEGFR i PDGFR | I |
| Imatinib | ITK del PDGFR | II |
| Gefitinib | ITK del EGFR | II |

| Agent | Mecanisme d'acció | Fase |
|--------------|--|-------------|
| Erlotinib | ITK del EGFR | II |
| Cetuximab | Anticòs monoclonal anti-EGFR | II |
| ABX-EGF | Anticòs monoclonal anti-EGFR | II |
| Bevacizumab | Anticòs monoclonal anti-VEGF | II, III |
| VEGF-trap | Anticòs monoclonal anti-VEGF | I, II |
| G250 | Anticòs monoclonal anti-AC IX | II |
| Bortezomib | Inhibidor del component 26s del proteosoma | II |
| Temsirolimus | Inhibidor de mTOR | II, III |
| RAD001 | Inhibidor de mTOR | II |
| Lapatinib | ITKde EGFR/Erb2 | II, III |

Adaptat de Motzer i Bukowski, desembre 2006⁶

Abreviatures: AC, anhidrasa carbònica; EGFR, receptor del factor de creixement epidèrmic; ITK, inhibidor tirosina cinasa; mTOR, blanc de la rapamicina en els mamífers; PDGFR, receptor del factor de creixement de derivat de plaquetes; VEGF, factor de creixement de l'endoteli vascular

El sunitinib és un inhibidor oral multiselectiu de receptors tirosina cinasa que actua com a inhibidor competitiu de l'ATP impedit la seva unió al domini catalític intracel·lular de receptors transmembranaris implicats en la transducció de senyals de proliferació cel·lular i l'angiogènesi. La dosi recomanada de sunitinib és de 50 mg/dia per via oral durant 4 setmanes consecutives seguides de 2 setmanes de descans (cicles de 6 setmanes segons esquema 4/2) fins a la progressió de la malaltia o la mort del pacient (per a més detalls sobre el sunitinib consultar **Annex 1**).

OBJECTIUS

L'objectiu principal d'aquesta consulta és revisar l'eficàcia i la seguretat del sunitinib en el tractament de primera línia del CCRa/m. Els objectius secundaris són revisar els estudis econòmics publicats del sunitinib, estimar-ne el cost-efectivitat i calcular l'impacte pressupostari que suposaria la seva inclusió en el catàleg de medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (MHDA) pel tractament de primera línia de pacients amb CCRa/m.

METODOLOGIA

Per tal de respondre a aquesta consulta tècnica s'ha dut a terme una revisió sistemàtica de l'evidència científica (RSEC) de l'eficàcia, la seguretat i el cost-efectivitat del sunitinib.

Identificació dels estudis

S'han dut a terme diverses cerques bibliogràfiques fins a finals del mes de març de 2007, que relacionessin el fàrmac sunitinib amb pacients amb CCRa/m que no haguessin rebut tractament previ per aquesta mateixa indicació. No s'ha establert cap limitació temporal.

Les bases de dades bibliogràfiques consultades han estat:

- MEDLINE/PubMED
- EMBASE
- Cochrane Library Plus en espanyol
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Health Technology Assessment Database (HTA)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED)
- ISI Science Citation Index
- ISI Proceedings
- U.S. Clinical Trials (Clinical Trials.gov)

S'han revisat també les bases de dades de guies de pràctica clínica com la de la *National Guidelines Clearinghouse* dels EUA (<http://www.guidelines.gov>) i diverses webs d'organitzacions i institucions com ara la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk>), el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (<http://www.nice.org.uk>), la Food and Drug Administration (FDA) (<http://www.fda.gov>), l'Agència Europea del Medicament (<http://www.emea.eu.int>) i la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<http://www.nccn.org>).

L'estratègia de cerca es descriu a l'**Annex 2**.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels articles seleccionats per identificar aquells possibles treballs que no haguessin quedat inclosos en l'estratègia de cerca anterior. S'han revisat també documents referenciats però no indexats en les bases de dades electròniques biomèdiques, com pàgines web, que consideressin la tecnologia o algun altre aspecte relacionat amb l'objectiu de la consulta tècnica.

El laboratori responsable de la comercialització del sunitinib va facilitar, a més, la monografia del producte.

Críteris d'inclusió i exclusió d'estudis

Estudis d'eficàcia

S'han seleccionat assaigs clínics aleatoritzats i revisions sistemàtiques en població adulta amb CCRa/m tractada amb sunitinib. Pel fet de tractar-se d'un fàrmac indicat en el tractament del càncer i que en oncologia són freqüents els estudis amb només una branca de tractament s'han inclòs també estudis no aleatoritzats. Amb independència del disseny s'ha inclòs l'estudi en què es basa l'aprovació del fàrmac. Se n'han exclòs les revisions narratives així com els estudis abans-després, sèries de casos o descripció de casos, resums i comunicacions a congressos.

Avaluacions econòmiques

S'han seleccionat totes les avaluacions econòmiques publicades del sunitinib en el tractament del CCRa/m. Així mateix s'han seleccionat pòsters presentats a congressos sempre i quan s'hagi disposat de la informació completa.

Variabls recollides, presentació dels resultats i extracció de les dades

Els resultats dels estudis comparatius es presenten en forma de taules d'evidència. Els estudis localitzats que tot i no respondre exactament a l'objectiu d'aquesta consulta però que han tingut un paper destacat en el procés d'aprovació del fàrmac es presenten de manera narrativa.

Un revisor ha extret les dades dels estudis d'eficàcia, seguretat i cost-efectivitat.

Les variables extretes dels estudis d'eficàcia han estat: referència completa (autors, títol, revista i any de publicació), disseny de l'estudi, objectiu principal i secundaris, procés d'aleatorització, tipus de cegament, críteris d'inclusió i exclusió de pacients, grandària mostral (grup control i grup intervenció), pèrdues, esquema de tractament, mesura dels resultats principals i secundaris (taxa de resposta objectiva (TRO), taxa de resposta completa (RC) i parcial (RP), supervivència lliure de progressió (SLP), supervivència global i qualitat de vida (QdV), tipus/perspectiva de l'anàlisi, resultats (principals i secundaris), seguretat i conclusions.

Les variables extretes de les avaluacions econòmiques han estat: tipus d'avaluació econòmica, població d'estudi, alternatives comparades, mesura i presentació dels resultats, perspectiva, horitzó temporal, costos, moneda i any, taxa de descompte i principals resultats.

Avaluació de la qualitat dels estudis

La qualitat dels assaigs clínics s'ha valorat amb l'escala de Jadad¹⁹ quan ha estat pertinent.

El nivell d'evidència i les recomanacions es basen en les escales de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

RESULTATS

Estudis identificats

S'ha identificat un assaig clínic aleatoritzat de fase III que compara l'eficàcia del sunitinib enfront de l'IFN- α en el tractament de primera línia de pacients amb CCRm¹⁸ i 2 assaigs clínics no comparatius de fase II que estudien l'eficàcia del sunitinib en segona línia de CCRm^{16,17} un dels quals és l'estudi pivotal (estudi en què es basa l'aprovació).

No s'ha localitzat cap estudi que avaluï el cost-efectivitat del sunitinib en el tractament de primera línia de pacients amb CCRa/m. Es disposa, no obstant, de les dades de l'estudi farmacoeconòmic realitzat per Pfizer i presentat al Ministeri de Sanitat i Consum durant el procés de negociació de preus una vegada obtinguda l'aprovació condicional de l'EMA (sunitinib en segona línia).

Eficàcia del sunitinib en el tractament del carcinoma de cèl·lules renals metastàtic

Sunitinib en primera línia

L'assaig clínic en què es basa l'aprovació de sunitinib en el tractament de primera línia de pacients amb CCRa/m és l'estudi de Motzer i cols¹⁸. Es tracta d'un estudi multicèntric i aleatoritzat de fase III que compara l'eficàcia del sunitinib enfront de l'IFN- α . L'estudi obté una puntuació de 3 en l'escala de Jadad i es considera que es tracta d'un estudi de qualitat moderada-bona (**Annex 3**)

L'estudi va incloure 750 pacients de 101 centres d' Austràlia, Brasil, Canadà, Europa i dels Estats Units en 2 grups (1:1) als quals se'ls va administrar sunitinib (50mg/dia v.o. durant 4 setm + 2 setm de descans (cicles 4/2)) o bé IFN- α (s.c. 3 cops/setmana a dies alterns (3 MU/dosi 1^a setm, 6 MU/dosi 2^a setm, 6 MU/dosi \geq 3^a setm). Les variables d'estratificació van ser els nivells de referència de lactatdeshidrogenasa (<1,5 o > 1,5 el límit superior de normalitat), l'ECOG (0 o 1) i nefrectomia prèvia (sí/no).

Es va realitzar una anàlisi per intenció de tractament que va incloure el total dels 750 pacients aleatoritzats. L'anàlisi de la seguretat va incloure 735 pacients (375 del grup sunitinib i 360 del grup IFN- α).

Els criteris d'inclusió varen ser: pacients >18 anys amb CCRm (de cèl·lules clares) que no haguessin rebut tractament sistèmic previ, malaltia detectable, ECOG 0-1, paràmetres hematològics i de coagulació normals, funció hepàtica, renal i cardíaca normal i consentiment informat. Els criteris d'exclusió varen ser: metàstasi/s cerebral/s, hipertensió no controlada o esdeveniments o malaltia cardiovascular en els 12 mesos previs a la inclusió a l'estudi. La mitjana d'edat dels participants va ser de 60 anys (rang: 27-85). El 71% dels pacients eren homes.

L'objectiu principal de l'estudi va ser la mesura de la SLP. L'estudi estava dissenyat també per detectar millores de la supervivència global. El pla d'estudi va incloure una anàlisi intermèdia de mesura i comparació de TRO (inclou respostes parcials i respostes completes) entre els dos grups d'estudi. Un altre objectiu secundari fou la mesura de la QdV.

Els resultats de l'anàlisi intermèdia mostren diferències estadísticament significatives de la mediana de la SLP a favor del sunitinib (11 mesos enfront de 5 mesos) i un HR^b de 0,42 (IC95: 0,32-0,54, p<0,001) (**Annex 4**). Aquest últim es manté a favor del sunitinib independentment dels factors d'estratificació (**Annex 5**). La TRO del grup sunitinib va ser superior a la del grup IFN- α (27,5% enfront de 5,3%, p<0,001). L'estudi no publica dades de supervivència mitjana^c però si indica que el 13% i el 17% dels pacients del grup sunitinib i IFN- α , respectivament, havien mort abans de l'anàlisi intermèdia (diferència no estadísticament significativa). S'espera que l'anàlisi final aportí les dades definitives.

La QdV es va mesurar amb el Functional Assessment of Cancer Therapy General (FACT-G). Es tracta d'un qüestionari validat amb 4 dimensions (benestar físic, social/familiar, emocional i funcional) i 27 preguntes. Existeixen diferents versions per a diferents tipus de càncer però encara no n'hi ha cap d'específica per a malalts amb CCR. Els símptomes es van mesurar amb el Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom índex (FKSI) desenvolupat i validat específicament en malalts amb càncer de ronyó^d que es van administrar abans de la aleatorització, els dies 1 i 28 de cada cicle i al final del tractament.

La QdV va ser significativament superior en el grup sunitinib en comparació als pacients del grup IFN- α (p<0,001) (**Annex 6**).

Sunitinib en pacients refractaris a citocines

El paper del sunitinib en el tractament de pacients amb CCRa/m refractari a citocines ha estat estudiat en 2 estudis de fase 2^{16,17}. Es tracta de 2 assaigs multicèntrics no comparatius sobre l'eficàcia del sunitinib en pacients que no han respost o que han progressat abans de 9 mesos de finalitzar el tractament amb IL-2 i/o IFN- α . L'objectiu principal d'ambdós estudis fou analitzar la TRO. Els objectius secundaris foren determinar l'SLP i la seguretat. La valoració de la resposta es va fer per duplicat (clínic investigadors i un grup independent de radiòlegs) segons els criteris RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) segons els quals es considera resposta completa la desaparició de la malaltia i resposta parcial la disminució de com a mínim un 30% de la suma del diàmetre més gran de totes les lesions mesurables²⁰.

^b S'ha d'interpretar com el risc de progressió del sunitinib comparat amb IFN- α

^c No s'ha assolit abans de la publicació dels resultats. La cerca d'actualitzacions a l'EMEA i l'FDA a data de 12 d'abril no ha donat resultats.

^d Ambdós qüestionaris poden consultar-se a http://www.facit.org/qview/class_overview.aspx

El número de pacients inclosos a l'estudi pivotal¹⁶ i a l'estudi de suport¹⁷ va ser de 106 i 63, respectivament (n= 169). L'estudi pivotal va incloure pacients amb CCRm amb independència del tipus histològic. L'estudi de suport només va incloure pacients amb CCRm de cèl·lules clares. Tots els pacients van rebre dosis inicials de 50 mg/dia segons l'esquema 4/2 abans descrit que es van poder modificar en funció dels esdeveniments adversos. El tractament es va administrar fins a disposar d'evidències de progressió o complir algun dels criteris de retirada de l'estudi. La majoria de pacients havien estat sotmesos a nefrectomia prèvia (97%). Tots els pacients havien respost inicialment al tractament amb citocines (TRO= 9,5%).

La distribució d'edats, sexe, ECOG i raça fou similar en ambdós estudis. El 81% dels pacients (dades combinades) tenia metàstasi al pulmó, el 27% dels pacients de l'estudi pivotal i el 16% de l'estudi de suport tenien metàstasis hepàtiques. La durada mitjana del tractament fou de 54 setmanes en l'estudi pivotal i 23,6 setmanes en l'estudi de suport.

A continuació es mostren els principals resultats de tots dos estudis (segons avaluació del grup independent de radiòlegs).

Taula 2. Resultats principals del sunitinib en pacients refractaris a citocines

| | Estudi pivotal (n= 106) | Estudi de suport (n= 63) |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Resposta objectiva (%; IC95) | 34 (25-44) | 40 (28-53) |
| RC (%) | 0 | 0 |
| RP (%) | 34 | 40 |
| ME ≥3m (%) | 29 | 27 |
| Progressió o ME<3m (%) | 37 | 33 |
| Durada de la resposta (mesos; IC95%) | 10* (8-**) | ND |
| SLP (mesos; IC95%) | 8,3 (7,8-14,5) | 8,7 (5,5-10,7) |
| SG (%; IC95%) | 79 (70-86)*** | 16,4 (10,8-****) |

Abreviatures: ME: malaltia estable; ND: no disponible; SLP: supervivència lliure de progressió; RC: resposta completa; RP: resposta parcial.

* En el moment de l'anàlisi només 10 dels pacients que havien respost havien progressat o mort i no s'ha arribat a la durada mitjana de la resposta.

** no calculable al moment de l'anàlisi

*** no calculable. Dades corresponents a la SG a 6 mesos.

**** no s'ha assolit

Seguretat del sunitinib

Els esdeveniments adversos (EA) més importants relacionats amb el tractament amb sunitinib en pacients amb tumors sòlids varen ser embolisme pulmonar (1%), trombocitopènia (1%), hemorràgia tumoral (0,9%), neutropènia febril (0,4%) i hipertensió (0,4%).

Els EA més freqüents relacionats amb el tractament (experimentat com a mínim pel 20% dels pacients i amb independència del grau) varen incloure: fatiga, trastorns gastrointestinals (diarrea, nàusees, estomatitis, dispèpsia i vòmits) decoloració de la pell, disgèusia i anorèxia.

La fatiga, la hipertensió i la neutropènia varen ser els EA relacionats amb el tractament, d'intensitat màxima grau 3, i l'augment de la lipasa va ser l'EA relacionat amb el tractament, d'intensitat màxima grau 4, més freqüent en pacients amb tumors sòlids.

Un percentatge <1% va patir hepatitis o insuficiència hepàtica. En un percentatge <0,1% es va observar prolongació de l'interval QT.

A l'**Annex 6** es descriuen els EA identificats en els estudis de seguretat descrits al document d'avaluació de l'EMEA.

A la Taula 3 es presenten les dades de seguretat de sunitinib comparat amb IFN- α de l'estudi de Motzer i cols¹⁸.

Taula 3. Esdeveniments adversos del sunitinib i l'IFN- α en el tractament de primera línia del CCRm

| | SUNITINIB (n=375) | | | IFN- α (n=360) | | |
|--|-------------------|------------|------------|-----------------------|------------|------------|
| | Tots (%) | Grau 3 (%) | Grau 4 (%) | Tots (%) | Grau 3 (%) | Grau 4 (%) |
| <i>Trastorns generals</i> | | | | | | |
| Fatiga** | 51 | 7 | 0 | 51 | 11 | 1 |
| Astènia | 17 | 4 | 0 | 20 | 4 | 0 |
| Febre | 7 | 1 | 0 | 34 | 0 | 0 |
| Calfreds | 6 | 1 | 0 | 29 | 0 | 0 |
| Inflamació de la mucosa | 20 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Síndrome gripal | 1 | 0 | 0 | 7 | 1 | 0 |
| <i>Trastorns gastrointestinals</i> | | | | | | |
| Diarrea** | 53 | 5 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| Nàusees | 44 | 3 | 0 | 33 | 1 | 0 |
| Vòmits** | 24 | 4 | 0 | 10 | 1 | 0 |
| Estomatitis | 25 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| Sequedat de boca | 11 | 0 | 0 | 6 | 1 | 0 |
| <i>Trastorns cardíacs i vasculars</i> | | | | | | |
| Disminució de la fracció d'ejecció | 10 | 2 | 0 | 3 | 1 | 0 |
| Hipertensió** | 24 | 8 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| <i>Trastorns de la pell i del teixit subcutani</i> | | | | | | |
| Pell seca | 16 | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Exantema | 19 | 1 | 1 | 6 | 1 | 0 |
| Canvis del color del cabell | 14 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Síndrome de eritrodístèsia palmoplantar** | 20 | 5 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Decoloració de la pell | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Trastorns del sistema nerviós</i> | | | | | | |
| Cefalea | 11 | 1 | 0 | 14 | 0 | 0 |
| <i>Trastorns músculo-esquelètics</i> | | | | | | |
| Miàlgia | 5 | 1 | 0 | 16 | 1 | 0 |
| Dolor a les extremitats | 11 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| <i>Proves hematològiques</i> | | | | | | |
| Leucopènia** | 78 | 5 | 0 | 56 | 2 | 0 |
| Neutropènia** | 72 | 11 | 1 | 46 | 7 | 0 |
| Anèmia | 71 | 3 | 1 | 64 | 4 | 1 |
| Trombocitopènia** | 65 | 8 | 0 | 21 | 0 | 0 |
| Limfopènia** | 60 | 12 | 0 | 63 | 22 | 0 |
| <i>Proves complementàries</i> | | | | | | |
| Augment de la creatinina | 66 | 1 | 0 | 49 | 1 | 0 |
| Augment de la lipasa** | 52 | 13 | 3 | 42 | 5 | 1 |
| Augment de l'AST | 52 | 2 | 0 | 34 | 2 | 0 |
| Augment de l'ALT | 46 | 2 | 1 | 39 | 2 | 0 |
| Augment de la FA | 42 | 2 | 0 | 35 | 2 | 0 |

| | SUNITINIB (n=375) | | | IFN- α (n=360) | | |
|--------------------------------|-------------------|------------|------------|-----------------------|------------|------------|
| | Tots (%) | Grau 3 (%) | Grau 4 (%) | Tots (%) | Grau 3 (%) | Grau 4 (%) |
| Augment de l'àcid úric | 41 | 0 | 12 | 31 | 0 | 8 |
| Hipofosfatèmia | 36 | 4 | 1 | 32 | 6 | 0 |
| Augment de l'amilasa** | 32 | 4 | 1 | 28 | 2 | 1 |
| Augment de la bilirubina total | 19 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 |

Abreviatures: AST: aspartat amino transferasa; ALT: alanino amino transferasa; FA: fosfatassa alcalina.

** $p < 0,05$ segons test de Fischer aplicat a les reaccions adverses de Grau 3 i Grau 4 conjuntament

Estudis econòmics

No hi ha avaluacions econòmiques publicades del sunitinib ni s'han localitzat tampoc presentacions a congressos. A la Taula 4 es mostren els resultats principals de l'estudi farmacoeconòmic facilitats per Pfizer a petició expressa.

L'estudi es basa en els resultats d'eficàcia de l'estudi pivotal de fase II. Utilitza un model de Markov ideat als Estats Units i validat per oncòlegs americans. El model calcula els costos (euros 2005) i els efectes incrementals (anys de vida guanyats i anys de vida ajustats per qualitat) de les opcions comparades (sunitinib i millor tractament mèdic). Els resultats s'expressen en forma de ràtio cost incremental. Tres són els estats de salut considerats: supervivència lliure de progressió, supervivència amb progressió i mort per CCRm o altres causes. La transició entre els estats de salut s'avalua per períodes de 4 setmanes coincidint amb la durada d'un cicle de tractament. La probabilitat de mort a una determinada edat per causes diferents al CCR es va estimar a partir de les taules de vida per edat i sexes de l'Institut Nacional d'Estadística (INE). Les dades de QdV provenen del mateix estudi pivotal (Euro QoL 5-D). La utilitat mitjana fou de 0,764 abans de la progressió i 0,731 després de la progressió. La utilització de recursos sanitaris es va obtenir contrastant els recursos utilitzats a l'assaig clínic amb l'opinió d'experts. Només s'inclouen els costos directes del tractament de la malaltia des de l'observació de la progressió o intolerància al tractament amb citocines incloent-hi el tractament dels efectes adversos.

L'estudi es va realitzar des de la perspectiva del Sistema Nacional de Salut amb un horitzó temporal de 10 anys. La taxa de descompte aplicada va ser del 3,5%.

Els resultats mostren que el sunitinib té un cost incremental de 33.527 €/pacient comparat amb el millor tractament mèdic i un cost per any de vida guanyat (AVG) i any de vida ajustat per qualitat de vida (AVAQ) de 25.670 € i 34.835 €, respectivament, quan s'administra en segona línia (Taula 4).

L'anàlisi de sensibilitat unidireccional modificant el cost incremental per AVAQ guanyat ($\pm 25\%$) oscil·la entre els 28.343 i els 42.740/AVAQ. L'anàlisi de sensibilitat probabilístic (simulació de Monte-Carlo) mostra que només l'1% dels pacients estan situats per sobre de la línia de valor llindar de 50.000 €.

Taula 4. Cost-efectivitat del sunitinib en segona línia

| Principals característiques de l'estudi farmacoeconòmic de Pfizer | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------|--|-----|-----------|------------------|---------|----------|----|------|------|-----|-----|--|------|------|------|---------------------------------------|---|----------------|-----------------|---|-----------------|-------------------|---|-----------------|
| Tipus d'estudi | Cost-utilitat | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Població d'estudi | Pacients amb CCRa/m que no responen, no toleren o progressen després/durant els tractaments amb IL-2 i/o IFN- α | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alternatives comparades | Sunitinib enfront de MTM*. La distribució de dosis de sunitinib considerades són: Sunitinib 50 mg/dia (65% dels pacients) Sunitinib 37,5 mg/dia (32% dels pacients) Sunitinib 25 mg/dia (3% dels pacients) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mesura d'eficàcia | SG** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Presentació resultats | RCEI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Perspectiva | Sistema Nacional de Salut | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Horitzó temporal | Màxim 10 anys | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Costos | Directes (inclou: fàrmacs, suport nutricional, visites mèdiques, monitorització i els recursos utilitzats en cas d'efectes adversos) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Moneda (any) | Euros (2005) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Taxa de descompte | 3,5% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Resultats principals | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MTM</th> <th>Sunitinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cost mitjà total</td> <td>2.255 €</td> <td>35.782 €</td> </tr> <tr> <td>AV</td> <td>0,53</td> <td>1,84</td> </tr> <tr> <td>AVG</td> <td colspan="2">1,3</td> </tr> <tr> <td>AVAQ</td> <td>1,36</td> <td>0,39</td> </tr> <tr> <td>Cost/mes lliure de progressió guanyat</td> <td>-</td> <td>6.187 €</td> </tr> <tr> <td>Cost/AV guanyat</td> <td>-</td> <td>25.670 €</td> </tr> <tr> <td>Cost/AVAC guanyat</td> <td>-</td> <td>34.835 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>AV: anys de vida; AVAC: anys de vida ajustats per qualitat</p> | | | MTM | Sunitinib | Cost mitjà total | 2.255 € | 35.782 € | AV | 0,53 | 1,84 | AVG | 1,3 | | AVAQ | 1,36 | 0,39 | Cost/mes lliure de progressió guanyat | - | 6.187 € | Cost/AV guanyat | - | 25.670 € | Cost/AVAC guanyat | - | 34.835 € |
| | MTM | Sunitinib | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cost mitjà total | 2.255 € | 35.782 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AV | 0,53 | 1,84 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AVG | 1,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AVAQ | 1,36 | 0,39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cost/mes lliure de progressió guanyat | - | 6.187 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cost/AV guanyat | - | 25.670 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cost/AVAC guanyat | - | 34.835 € | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anàlisi de sensibilitat | Unidireccional i probabilístic (28,343-42,740 €/AVAQ amb la modificació del cost incremental) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Limitacions | Dades del tractament de segona línia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Abreviatures: AV: anys de vida; AVG: anys de vida guanyats; AVAQ: anys de vida ajustat per qualitat; IFN- α : interferò α ; IL-2: interleucina 2; MTM: millor tractament mèdic; SLP: Supervivència lliure de progressió; RCEI: ràtio cost-efectivitat incremental.

*Consisteix en proves diagnòstiques i tractament pal·liatiu habitual (analgèsics, bisfosfonats, suport nutricional, nefrectomia i/o radioteràpia prèvia.

** Les dades del grup MTM provenen d'un estudi retrospectiu de la base de dades de la Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program del National Cancer Institute juntament amb dades de la base de dades del Medicare que avaluava pacients diagnosticats entre el 1997 i el 2000 que havien progressat després del tractament amb citocines.

Avaluació cost-efectivitat del sunitinib

Assumint un cost anual per pacient tractat amb sunitinib de 45.793 €/pacient (PVL IVA inclòs), un cost anual per pacient tractat amb IFN- α de 3.777 €/pacient (PVP IVA inclòs) i les dades d'eficàcia de l'estudi Motzer i cols¹⁸ s'ha calculat el cost-efectivitat del sunitinib en el tractament de primera línia de pacients amb CCRa/m (Taula 5) estimat en 7.002 € per mes lliure de malaltia (Taula 5).

Taula 5. Cost-efectivitat del sunitinib en el tractament de primera línia de pacients amb CCRa/m

| | Sunitinib | IFN- α |
|---------------------|-----------|---------------|
| SLP | 11 mesos | 5 mesos |
| Cost per pacient | 45.793 € | 3.777 € |
| Cost incremental | 42.016 € | |
| RCEI per mes de SLP | 7.002 € | |

Abreviatures: MTM: millor tractament mèdic; RCEI: ràtio cost-efectivitat incremental; SLP: supervivència lliure de progressió.

Anàlisi de l'impacte pressupostari

A continuació es presenta una estimació de l'impacte pressupostari anual (perspectiva del CatSalut) que suposaria la inclusió del sunitinib en el catàleg del MHDA per a l'any 2007.

Identificació de la població diana

Segons l'informe Càncer Catalunya 2001²¹ del Pla Director d'Oncologia (PDO), el càncer de ronyó representa el 2,5% dels casos incidents de càncer a Catalunya amb una taxa bruta d'incidència de 14,4 casos/100.000 i 7,0 casos/100.000 homes i dones, respectivament, segons una estimació basada en la incidència de càncer bruta a Tarragona. Aquestes dades són lleugerament superiors a les descrites en l'informe *Situación del cáncer en España*²² del Ministeri de Sanitat i Consum (MSC) i segons el qual la incidència anual de càncer de ronyó a Espanya en el període 1997-2000 fou de 2.630 nous casos o 6,4 casos per cada 100.000 habitants (població espanyola a l'any 2000). Moreno et al. estimen que la incidència de càncer de ronyó és de 9/100.000²³.

Considerant la població de l'any 2006^e i assumint:

- una incidència de càncer de ronyó de 14,4 casos/100.000 i 7,0 casos/100.000 homes i dones, respectivament, de 6,4 casos/100.000 persones i 9 casos/100.000 persones
- que el 90% dels càncers de ronyó són CCR
- que el 30% dels CCR debuten amb malaltia metastàtica
- que el 25% dels CCR debuten amb malaltia localment avançada i que el 30% presentaran malaltia metastàtica
- que un 80% dels pacients rebran sunitinib en primera línia

s'estima que el número de pacients susceptibles de ser tractats amb sunitinib oscil·la entre els 90 i els 151 (Taula 6)

Taula 6. Pacients totals amb indicació potencial de sunitinib en primera línia de pacients amb CCRa/m

| | PDO | MSC | Moreno i cols. |
|-------------------------------------|-----|-----|----------------|
| Pacients amb càncer de ronyó | 761 | 456 | 642 |
| Pacients amb CCR | 684 | 410 | 577 |
| Pacients amb CCRa/m* | 222 | 133 | 187 |
| Pacients que rebran sunitinib en 1L | 151 | 90 | 127 |

Abreviatures: PDO: pla director d'oncologia; MSC: ministeri de sanitat i consum; CCR: carcinoma de cèl·lules renals; CCRa/m: carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic.

* Inclou pacients amb malaltia localment avançada al diagnòstic que han progressat fins a malaltia metastàtica

Resultats de l'estudi d'impacte pressupostari

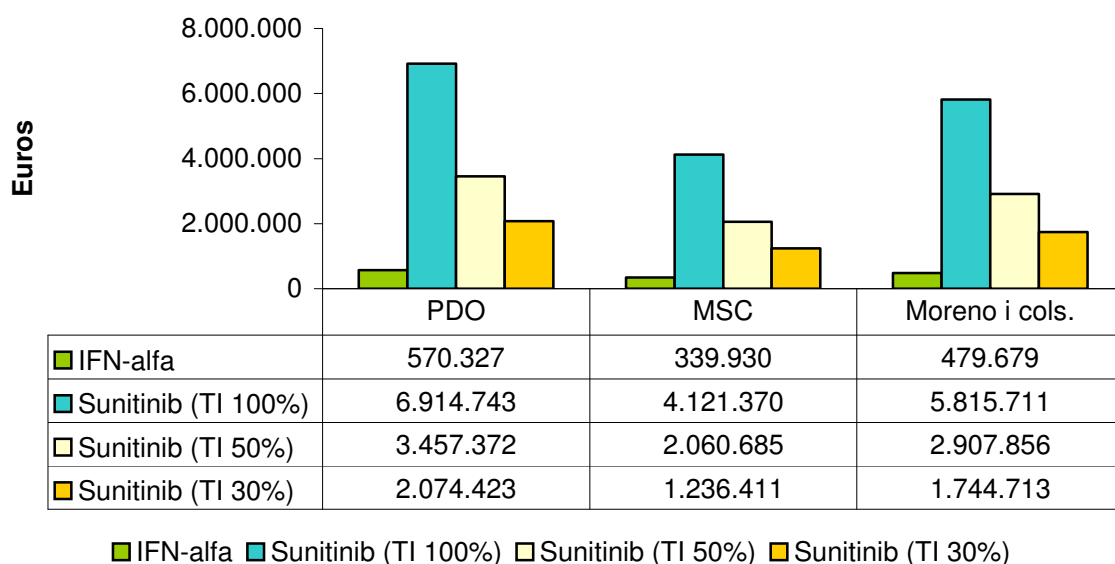
A partir del cost mitjà d'un cicle de tractament de sunitinib de 4.163 € (assumint el % de distribució de dosi descrit anteriorment i el PVL IVA inclòs) i d'IFN- α de 188,85 € (assumint l'esquema utilitzat a l'ICO i PVP IVA inclòs), una SLP d'11 mesos en el grup

^e Segons dades de l'Institut Nacional de Estadística (INE), consultat a 3 d'abril del 2007 (<http://www.ine.es>) (Homes: 3.543.706; Dones: 3.590.991).

sunitinib i de 5 mesos en el grup IFN- α descrites a l'estudi de Motzer i cols.¹⁸, i l'estimació del nombre de pacients que rebran tractament de primera línia, s'ha calculat el potencial impacte pressupostari de la introducció progressiva del sunitinib en el tractament de pacients amb CCRa/m a Catalunya (Figura 1) que oscil·la entre els 6.914.743 € i els 1.236.411 € segons la taxa bruta d'incidència i la taxa d'introducció del sunitinib considerada comparat amb els 570.327 € i els 339.930 € del cost de l'IFN- α (Figura 1).

Les dades presentades només inclouen el cost d'adquisició dels fàrmacs. No inclou altres costos directes com el tractament dels esdeveniments adversos ni les proves complementàries.

Figura 1. Impacte pressupostari del sunitinib a Catalunya



Abreviatures: MSC: Ministeri de Sanitat i Consum; MTM: millor tractament mèdic; PDO: Pla Director d'Oncologia; TI: taxa d'introducció.

ALTRES ASSAIGS CLÍNICS AMB SUNITINIB EN PACIENTS AMB CCR

Seguint l'aprovació del sunitinib en segona línia de CCRa/m, aquest ha estat sotmès a múltiples estudis en altres indicacions i/o en combinació amb altres fàrmacs. Una consulta ràpida a la base de dades del clinicaltrials.gov^f ens pot donar una idea de quin és l'estat actual de l'estudi del sunitinib.

A data de 10 d'abril hi ha registrats 74 assaigs clínics dels quals 10 són exclusivament en pacients amb CCR (Taula 7), 3 en tumors sòlids (fase I) i 56 en tumors específics (principalment mama i pulmó). A més, hi ha en progrés 2 estudis en pacients amb CCR que no han respost o que han progressat després del tractament amb sorafenib o sunitinib, 1 assaig de continuació, 1 assaig per pacients que no han pogut entrar en

^f En aquesta base dades només hi ha registrats assaigs clínics als Estats Units.

altres estudis amb sunitinib i 1 estudi de farmacovigilància en pacients amb CCR o tumors de l'estroma gastrointestinal (GIST).

Dins els grups d'estudis en CCR destaquen 2 assaigs clínics de fase III que comparen el paper del sunitinib enfront del sorafenib o placebo en adjuvència (ASSURE i STAR) si bé només el que compara sunitinib enfront de sorafenib ha començat ja el procés d'inclusió de pacients.

Taula 7. Assaigs clínics amb sunitinib

| Codi d'estudi* | Fase | Característiques/ intervenció | Objectiu/s principal/s | Objectiu/s secundari/s | Comentaris |
|---|------|---|--------------------------------|--|-------------------|
| <i>A Randomized Phase II Study of the Efficacy and Safety of Sunitinib Malate Schedule 4/2 vs. Sunitinib Malate Continuous Dosing as First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer (Renal EFFECT Trial)</i> | | | | | |
| 00267748 | II | Aleatoritzat Obert Control actiu Estudi d'eficàcia/seguretat Intervenció: Sunitinib 4/2 vs sunitinib en dosificació continua | SLP | Seguretat Tolerància TR SG QdV | Reclutament obert |
| <i>Phase I Study of RAD001 and Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients</i> | | | | | |
| 00422344 | I | No aleatoritzat Obert Control actiu Estudi de seguretat Intervenció: Sunitinib combinat amb everòlimus | MDT Seguretat Tolerància | Activitat antitumoral | Reclutament obert |
| <i>A Phase I Study of Bevacizumab and Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients⁹</i> | | | | | |
| 00421512 | I | No aleatoritzat Obert Control actiu Estudi de seguretat Intervenció: Sunitinib combinat amb bevacizumab | MDT Seguretat Tolerància | Activitat antitumoral | Reclutament obert |
| <i>Phase II Study of 2-Methoxyestradiol Nanocrystal Colloidal Dispersion Alone and in Combination With Sunitinib Malate in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Progressing on Sunitinib Malate</i> | | | | | |
| 00444314 | II | No aleatoritzat Obert Intervenció: Panzem® vs Panzem® combinat amb sunitinib | NC | NC | Reclutament obert |
| <i>A Phase II Efficacy And Safety Study Of Sunitinib Malate (SU011248) Administered In A Continuous Daily Regimen In Patients With Advanced (First-Line) Renal Cell Cancer</i> | | | | | |

⁹ En relació al bevacizumab, al 42 Congrés de l'ASCO (2006) es van presentar els resultats d'un assaig clínic de fase II que estudiava l'eficàcia del sunitinib en pacients refractaris al bevacizumab segons els quals el sunitinib tindria activitat antitumoral.

Efficacy and safety of sunitinib malate (SU11248) in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Consultable a:

http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=40&index=y&abstractID=32039

| Codi d'estudi* | Fase | Característiques/ intervenció | Objectiu/s principal/s | Objectiu/s secundari/s | Comentaris |
|---|------|--|---------------------------|---|--------------------------------|
| 00338884 | II | No aleatoritzat Obert Estudi de seguretat/eficàcia Intervenció: Sunitinib | Activitat antitumoral | TTP SLP Temps de resposta SG a 1 any Seguretat Tolerància | Reclutament obert |
| <i>ASSURE: Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma</i> | | | | | |
| 00326898 | III | Aleatoritzat Grup comparatiu Doble cegament Intervenció: Sunitinib vs sorafenib vs placebo en adjuvència | SLP | SG | Reclutament obert |
| <i>Sunitinib Trial In Adjuvant Renal Cancer (Star): A Randomized Double-Blind Phase III Trial Of Adjuvant Sutent Vs. Placebo In Patients With High Risk Renal Cell Cancer</i> | | | | | |
| 00375674 | III | Aleatoritzat Obert Intervenció: Sunitinib vs placebo | SLP | RFS | El reclutament no s'ha iniciat |
| <i>A Dose Escalation Phase II Study of Sunitinib Plus Erlotinib in Advanced Renal Carcinoma</i> | | | | | |
| 00425386 | II | Obert Intervenció: Sunitinib en combinació amb erlotinib | MDT | SLP a 8 mesos | Reclutament obert |
| <i>Phase I/II Study of Temsirolimus and Sunitinib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma</i> | | | | | |
| 00417677 | I/II | No aleatoritzat Obert Grup comparatiu històric Intervenció: Temsirrolimus combinat amb sunitinib | MDT | TR SG SLP a 6 i 24 mesos FC | Reclutament obert |
| <i>Phase 1 Dose Escalation Trial To Evaluate The Safety And Tolerability Of CP-675,206 Administered In Combination With SU011248 To Patients With Treatment Naive Metastatic Renal Cell Carcinoma</i> | | | | | |
| 00372853 | I | No aleatoritzat Obert Intervenció: Sunitinib en combinació amb CP- 675,206 | MDT Seguretat | Activitat antitumoral als 6 i 18 mesos FC | Reclutament obert |

Abreviatures: SLP: supervivència lliure de malaltia; FC: farmacocinètica; MDT: màxima dosi tolerada; NC: no consta; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; QdV: qualitat de vida; RFS: supervivència lliure de recaiguda; TR: taxa de resposta; TTP: temps fins a la progressió.

* Al registre de clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>). Tots porten les sigles NCT davant de la numeració.

La consulta dels assaigs clínics oberts al Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, un dels centres pioners en l'estudi de CCR^h, ens indica que a més dels estudis citats hi ha altres estudis oberts entre els que en destaca un de fase III que compara

^h Consultat a dia 12 d'abril de 2007:

<http://www.mskcc.org/mskcc/html/2270.cfm?TAB=All&IRBNO=05124&SelectedDisease=Renal%20Cancer>

l'administració de sunitinib en monoteràpia o en combinació amb IFN- α en el tractament de primera línia de pacients amb CCRⁱ (un error en l'enllaç no permet conèixer-ne els detalls).

ⁱ Títol de l'estudi: A Phase III Study of Sunitinib Alone or in Combination with Interferon Alfa-2B as First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Cancer (Renal EFFECT Trial)

AVALUACIÓ COMPARATIVA

| | |
|---|---|
| Principi actiu avaluat: SUNITINIB | Data d'aprovació (EMEA): Gener 2007 |
| Comparador/s: IFN- α * | Data de revisió: Abril 2007 |

* L'IFN- α no està aprovat en el tractament del CCRm però sí està acceptat com a tractament estàndard juntament amb IL-2. No hi ha estudis comparatius que avaluïn l'eficàcia d'una citocina enfront de l'altra però sembla que l'IFN- α és lleugerament superior i presenta un millor perfil de seguretat. El tractament quimioteràpic ha demostrat taxes de resposta en alguns casos similars a la de les citocines però no han demostrat millores de la supervivència. L'elecció de l'IFN- α com a comparador es considera adequada en aquest context.

Eficàcia:

Es disposa d'un estudi aleatoritzat i obert de fase III que compara l'eficàcia del sunitinib enfront de l'IFN- α . L'estudi havia de ser obert necessàriament donades les característiques d'administració de cada un dels fàrmacs (v.o. i s.c.). Aquest fet podria afectar els resultat però s'espera que el seu efecte sigui menor ja que la valoració de la resposta per mitjà dels criteris RECIST o de la OMS va córrer a càrrec d'un grup independent de radiòlegs tal i com es recomana en aquests casos.

En l'actualitat només s'han publicat els resultats de les anàlisis intermèdies segons les quals el sunitinib allarga 6 mesos l'SLP (objectiu principal) comparat amb IFN- α (11 mesos enfront de 5 mesos) amb un HR de 0,42 (0,33-0,52, $p > 0,001$). Així mateix mostren que la TRO va ser superior en el grup sunitinib (27,5% enfront de 5,3%, $p < 0,001$). La manca de maduresa de les dades no ha permès encara mesurar la supervivència global. En el moment de l'anàlisi un 13% dels pacients del grup sunitinib i el 17% dels pacients del grup IFN- α havien mort però la diferència no és estadísticament significativa.

No hi ha evidència que l'SLP estigui relacionada amb l'obtenció de beneficis clínics en el context del CCR. Si ho està, en canvi, la supervivència global però, com s'ha comentat anteriorment, els resultats de l'anàlisi final encara no s'han fet públics. En el cas de fàrmacs citotòxics, i a manca de dades de supervivència global, l'anàlisi conjunta de la TRO i l'SLP podria servir com a criteri per valorar el seu possible benefici. No obstant, el sunitinib no ha demostrat activitat citotòxica sinó només citostàtica. Per aquest motiu es considera que els resultats han de ser interpretats amb precaució fins a la publicació de les anàlisis finals.

EFICÀCIA INCERTA

Seguretat:

Els esdeveniments adversos generals van observar-se amb més freqüència en el grup sunitinib. El percentatge de pacients amb esdeveniments adversos de grau 3/4 va ser relativament baix en tots dos grups. La fatiga de grau 3/4 va ser significativament superior en el grup IFN- α i la diarrea en el grup sunitinib ($p < 0,05$). La incidència de la disminució de la fracció d'ejecció va ser similar en tots dos grups (màxim Grau 3). Com s'esperava, els esdeveniments adversos típicament associats a l'IFN- α (febre, calfreds, miàlgia i símptomes gripals) van ser més freqüents en el grup IFN- α però en general van ser lleus o moderats. El tractament es va suspendre en el 38% i el 32% dels pacients del grup sunitinib i IFN- α , respectivament. La reducció de dosi va ser necessària en el 32% dels pacients del grup sunitinib i el 21% dels pacients del grup IFN- α .

SEGURETAT SIMILAR

Qualitat de vida:

L'anàlisi de la QdV percebuda pels pacients del grup sunitinib és superior a la dels pacients del grup IFN- α ($p < 0,001$). La major puntuació dels pacients del grup sunitinib en els qüestionaris FACT-G i FKSI es consideren significatius en relació a guies establertes i indicatius d'una millor QdV global.

QUALITAT DE VIDA SUPERIOR

Estudi econòmic:

Segons l'avaluació econòmica de Pfizer, el sunitinib té un cost-efectivitat de 25.670 € i 34.835 € per any de vida guanyat (AVG) i any de vida ajustat per qualitat (AVAC), respectivament. No obstant, aquestes dades fan referència a l'administració del sunitinib en segona línia i no poden ser extrapolades a primera línia. El millor pronòstic dels pacients que no han rebut citocines prèvies podria fer pensar en un major cost-efectivitat però cal recordar que en aquest cas el comparador és el millor tractament mèdic i no l'IFN- α .

S'estima que el cost del tractament amb sunitinib és de 45.793 €/pacient enfront dels 3.777 €/pacient de l'IFN- α (PVL o PVP IVA inclòs, respectivament). El cost incremental i el cost-efectivitat estimat del sunitinib enfront del placebo, considerant únicament el cost d'adquisició dels fàrmacs, és de 42.016 € per pacient i de 7.002 € per mes lliure de progressió de la malaltia.

L'impacte pressupostari estimat de la introducció del sunitinib en el catàleg de MHDA oscil·la entre els 6.914.743 € i els 1.236.411 € en funció de la taxa bruta d'incidència i la taxa d'introducció considerades comparat amb 570.327 € i els 339.930 € de l'IFN- α .

COST SUPERIOR

CONCLUSIONS

El sunitinib ha estat recentment aprovat en el tractament de primera línia del CCRa/m per l'FDA partint dels resultats de 2 estudis de fase II no comparatius en pacients que han fracassat al tractament amb citocines; i per l'EMA d'acord amb els resultats intermedis d'un estudi de fase III que compara l'eficàcia del sunitinib enfront de l'IFN- α en primera línia.

- Els resultats de l'estudi de fase III mostren que:
 - ✓ La diferència de l'SLP entre el grup sunitinib i l'IFN- α és estadísticament significativa (11 mesos enfront de 5) amb un HR de 0,42 (IC95: 0,32-0,54, $p < 0,001$) i que aquesta és independent dels factors d'estratificació.
 - ✓ El sunitinib s'ha associat a una major TRO en comparació a l'IFN- α (27,5% enfront del 5,3%, $p < 0,001$). No obstant, la TRO no es considera un bon criteri intermedi de mesura de la supervivència en l'estudi de fàrmacs citostàtics.
 - ✓ Els esdeveniments adversos generals van ser més freqüents en el grup sunitinib. El percentatge de pacients amb esdeveniments adversos de grau 3/4 va ser relativament baix en tots dos grups. La fatiga de grau 3/4 va ser significativament superior en el grup IFN- α i la diarrea en el grup sunitinib ($p < 0,05$).
 - ✓ La QdV percebuda va ser major en el grup de pacients tractats amb sunitinib ($p < 0,001$).
- El cost-efectivitat del sunitinib en segona línia és de 25.670 €/AVG i 34.835 €/AVAC segons l'avaluació farmacoeconòmica de Pfizer. El cost-efectivitat del sunitinib estimat amb un horitzó temporal d'un any i només considerant els costos d'adquisició del fàrmac és de 7.002 € per mes de supervivència lliure de malaltia.
- La inclusió del sunitinib en el catàleg de MHDA tindria un cost estimat de 6.914.743 € i els 1.236.411 € en funció de la taxa bruta d'incidència i la taxa d'introducció considerades comparat amb 570.327 € i els 339.930 € de l'IFN- α .
- El sunitinib és en l'actualitat objecte d'estudi en un nombre considerable d'assaigs clínics. En la seva majoria, es tracta d'estudis fase II però destaca 1 estudi de fase III que compara la seva eficàcia enfront del sorafenib en pacients amb nefrectomia prèvia. La confirmació dels beneficis del sorafenib en aquestes altres circumstàncies obre una via a la possible ampliació de les indicacions aprovades i el nombre de pacients susceptibles de ser tractats en el futur.

RECOMANACIONS

Analitzada l'evidència científica disponible en relació a l'ús del SUNITINIB en el tractament de PRIMERA línia del CCRa/m es considera que les dades disponibles són insuficients per conèixer l'eficàcia real. Per aquest motiu es recomana:

1. Fer una nova avaluació de l'eficàcia del sunitinib quan es disposi dels resultats de l'anàlisi de supervivència. A manca d'aquests es considera oportú incloure'l temporalment en el catàleg de medicació hospitalària de dispensació ambulatoria per al seu ús en pacients amb càncer de cèl·lules renals que no hagin rebut tractament previ per aquesta condició i que compleixin els criteris d'inclusió de l'estudi en què es basa la seva aprovació:
 - edat adulta
 - malaltia metastàtica (excepte metàstasis cerebrals) de component de cèl·lules clares
 - ECOG 0-1
 - risc baix o intermedi segons la puntuació de pronòstic de Motzer
 - paràmetres hematològics i de coagulació normals
 - funció hepàtica, renal i cardíaca normal i
 - que no hagin patit cap esdeveniment o malaltia cardiovascular en els 12 mesos anteriors al tractament. En cas de pacients amb hipertensió aquesta haurà d'estar necessàriament controlada.
2. Dissenyar i implementar un protocol de seguiment que inclogui tots els pacients tractats amb sunitinib per tal de conèixer-ne l'efectivitat i la seguretat en condicions reals d'administració.

REFERÈNCIES

- 1 Cooney MM, Remick SC, Vogelzang NJ. Promising systemic therapy for renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6(5):357-65.
- 2 Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006;176(6):2353-8.
- 3 Schöffski P, Dumez H, Clement P, Hoeben A, Prenen H, Wolter P, et al. Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. *Ann Oncol*. 2006;17(8):1185-96.
- 4 Patel PH, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2006;94(5):614-9.
- 5 Mekhail T, Abou-Jawde R, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):832-41.
- 6 Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(35):5601-8.
- 7 Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2000;163(2):408-17.
- 8 Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1996;335(12):865-75.
- 9 McDermott DF. Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(2):716s-20s.
- 10 Atkins MB, Regan M, McDermott D. Update on the role of interleukin 2 and other cytokines in the treatment of patients with stage IV renal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18):6342s-6s.
- 11 European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). Sorafenib [Informe d'avaluació a Internet]. London (United Kingdom): EMA; 2006 [consultat 23 Abril 2007]. Disponible a: <http://www.emea.eu.int>
- 12 Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004, Issue 3. Art. No.: CD001425. DOI: 10.1002/14651858.CD001425.pub2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;

- 13 Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2859-67.
- 14 Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet*. 1999;353(9146):14-7.
- 15 Goodman VL, Rock EP, Dagher R, Ramchandani RP, Abraham S, Gobburu JV, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1367-73.
- 16 Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):16-24.
- 17 Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006;295(21):2516-24.
- 18 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-24.
- 19 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- 20 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16.
- 21 Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, Fernández E, Galceran J, Gispert R, et al. Càncer Catalunya 2001. L'Hospitalet de Llobregat: Servei de Prevenció i Control de Càncer. Institut Català d'Oncologia. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2001.
- 22 La situación del cáncer en España. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2001.
- 23 Moreno V, Gonzalez J, Soler M, Bosch F, Kogevinas M, Borràs J. Estimación de la incidencia del cáncer en España: período 1993-1996. *Gac Sanit*. 2001;15(5):380-8.

ABREVIACIONS

| | |
|---------------|--|
| AATRM | Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques |
| AC | Anhidrasa carbònica |
| ALT | Alanino Amino Transferasa |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| AST | Aspartat Amino Transferasa |
| ATC | Classificació anatòmica, terapèutica i química |
| AUC | Àrea sota la corba |
| AVG | Any de vida guanyat |
| AVAC | Any de vida ajustat per qualitat de vida |
| CCR | Carcinoma de cèl·lules renals |
| CCRa/m | Carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic |
| CCRm | Carcinoma de cèl·lules renals metastàtic |
| Cmàx | Concentració màxima |
| DARE | Database of Abstracts of Reviews of Effects |
| DCI | Denominació comuna internacional |
| DH | Diagnòstic hospitalari |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EGFR | Receptor del factor de creixement epidèrmic |
| EMA | Agència Europea d'Avaluació del Medicament |
| EA | Esdeveniments adversos |
| FA | Fosfatasa alcalina |
| FACT-G | Functional Assessment of Cancer Therapy General |
| FC | Farmacocinètica |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FE | Fracció d'ejecció |
| FKSI | Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom index |
| GIST | Tumors de l'estroma gastrointestinal |
| GLUT-1 | Transportadors de glucosa |
| HIF- α | Factor induïble per hipòxia |
| HR | Hazard ratio |
| HTA | Health Technology Assessment Database |
| ICC | Insuficiència cardíaca congestiva |
| ICO | Institut Català d'Oncologia |
| IFN- α | Interferó alfa |
| IL-2 | Interleucina-2 |
| INE | Institut Nacional d'Estadística |
| ITK | Inhibidor tirosina cinasa |
| i.v. | Intravenosa |
| LDH | Lactatdeshidrogenasa |
| ME | Malaltia estable |
| MHDA | Medicació hospitalària de dispensació ambulatoria |
| MSC | Ministeri de Sanitat i Consum |
| MTD | Màxima dosi tolerada |
| MTM | Millor tractament mèdic |
| mTOR | Blanc de la rapamicina en els mamífers |
| M UI | Milions d'unitats internacionals |
| NA | No aplica |
| NC | No contesta |
| NCCN | Comprehensive Cancer Network |

| | |
|----------|---|
| ND | No disponible |
| NHS-EED | NHS Economic Evaluation Database |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NS | No significatiu |
| OMS | Organització Mundial de la Salut |
| PDGF | Factor de creixement derivat de plaquetes |
| PDO | Pla Director d'Oncologia |
| PM | Progressió de malaltia |
| pVHL | Proteïna de Von Hippel Lindau |
| PVL | Preu de venda al laboratori |
| QdV | Qualitat de vida |
| RA | Reacció adversa |
| RC | Resposta completa |
| RCEI | Ràtio cost-efectivitat incremental |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| RFS | Supervivència lliure de recaiguda |
| RP | Resposta parcial |
| RSEC | Revisió sistemàtica de l'evidència científica |
| s.c. | Subcutani |
| SEER | Surveillance, Epidemiology and End Results |
| SETM | Setmanes |
| SG | Supervivència global |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| Sínd P-P | Síndrome palmoplantar |
| SLP | Supervivència lliure de progressió |
| TI | Taxa d'introducció |
| Tmàx | Temps per assolir concentració màxima |
| TRO | Taxa de resposta objectiva |
| TTM | Tractament |
| TTP | Temps fins a la progressió |
| VEGF | Factor de creixement de l'endoteli vascular |
| VHL | Von Hippel Lindau |
| v.o. | Via oral |

ANNEXOS

Annex 1. La Tecnologia

Identificació del fàrmac

Nom genèric: Sunitinib (DCI: malat de sunitinib)

Nom comercial: SUTENT®

Laboratori: Pfizer

Grup terapèutic: agents antineoplàsics, inhibidor de la tirosina cinasa proteica (ATC: L01EX05)

Via d'administració: oral

Condicions de dispensació: amb recepta mèdica. Diagnòstic hospitalari (DH). Aportació reduïda^a

Via de registre: procés centralitzat

Presentacions comercials (Taula A1):

Taula A1. Presentacions comercials de sunitinib (Sutent®)

| Forma farmacèutica i dosi unitària | Unitats per envàs | Codi nacional | Cost per envàs (PVL IVA inclòs)* | Cost per envàs (PVP IVA inclòs)* |
|------------------------------------|-------------------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Càpsules 12,5 mg | 30 | 654709.0 | 1.316 € | 1.426 € |
| Càpsules 25 mg | 30 | 654710.6 | 2.652 € | 2.806 € |
| Càpsules 50 mg | 30 | 654711.3 | 5.304 € | 5.564 € |

* Segons va aprovar el Ministeri de Sanitat i Consum (MSC) el gener del 2007 després de l'aprovació condicional en pacients amb CCRa/m refractari a citocines. Actualment, el preu d'adquisició es troba en un nou procés de negociació segons ha informat Pfizer.

Activitat farmacològica

Mecanisme d'acció

El sunitinib és un inhibidor oral multiselectiu de receptors tirosina cinasa que actua com a inhibidor competitiu de l'ATP impeding la seva unió al domini catalític intracel·lular de receptors transmembranaris implicats en la transducció de senyals de proliferació cel·lular i angiogènesi. Estudis in vitro han demostrat que el sunitinib actua sobre:

- Els receptors del factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGFR 1, 2 i 3)
- Els receptors del factor de creixement derivat de plaquetes (PDGFR α i β)
- El receptor del factor de cèl·lules mare (KIT)
- El receptor del factor estimulant de colònies (CSF 1R)
- El receptor tirosina cinasa del fms-like-3 (FLT-3)
- El receptor codificat pel protooncogen ret del factor neurotròfic de cèl·lules de la glia

^a Condicions de dispensació aprovades pel Ministeri de Sanitat i Consum. A Catalunya, no obstant, el sunitinib es considera fàrmac d'ús hospitalari i es dispensa als serveis de farmàcia hospitalària.

En el context del càncer de cèl·lules renals el sunitinib és d'especial interès per la seva activitat sobre els receptors VEGFR i PDGFR.

Farmacocinètica

La farmacocinètica (FC) del sunitinib s'ha estudiat en 135 voluntaris sans i 266 pacients amb tumors sòlids, inclosos pacients amb tumors de l'estroma gastrointestinal (GIST) o CCRa/m (Taula A2).

Taula A2. Farmacocinètica del sunitinib

| Principals característiques farmacocinètiques del sunitinib | |
|---|--|
| Absorció oral | Sí Biodisponibilitat: 98% (no es veu afectada pels menjars) |
| Distribució | Les C _{màx} de sunitinib i el seu metabòlit actiu (SU012662) s'observen a les 6-12 hores (T _{màx}) de l'administració per via oral. Estudis de dosis múltiples han demostrat que l'AUC i la C _{màx} augmenten de manera proporcional a la dosi en el rang de dosis 25-100mg Volum aparent de distribució de 2.230 litres (distribució a teixits) L'estat estacionari s'assoleix als 10-14 dies de l'administració de dosis múltiples Unió a proteïnes del 95% (90% pel SU012662) No hi ha evidència que l'edat, el pes, el sexe, la raça, l'aclariment de creatinina i l'ECOG afectin la FC No s'ha estudiat el pas de sunitinib a través de la barrera hematoencefàlica |
| Metabolisme | Tant el sunitinib com el SU012662 són metabolitzats principalment pel citocrom CYP3A4 |
| Excreció | Principalment per femta (61%) Eliminació per orina del 17% (abans de 7 dies) T _{1/2} : 40-60 h pel sunitinib 80-100 h pel SU012662 |

Abreviatures: C_{màx}, concentració màxima; T_{1/2}, temps de vida mitja; T_{màx}, temps per assolir concentració màxima.

Indicacions aprovades

EMEA/Espanya

19 de juliol del 2006:

- Tumors malignes de l'estroma gastrointestinal (GIST) no operables i/o metastàtics refractaris a imatinib
- Carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic refractaris al tractament amb interferó alfa i/o interleucina-2 (aprovació condicional)^{b,c}.

11 de gener del 2007:

- Tumors malignes de l'estroma gastrointestinal (GIST) no operables i/o metastàtics refractaris a imatinib
- Carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic en primera línia (aprovació definitiva)^d

^b El mateix dia que l'EMEA va aprovar el sunitinib en el tractament de segona línia de GIST també va aprovar l'ús de sunitinib en pacients amb CCRa/m refractaris a citocines. En aquest segon cas, l'aprovació va ser condicional a l'espera de la publicació dels resultats d'un assaig clínic aleatoritzat de fase III que comparava l'administració de sunitinib enfront d'INF- α en primera línia. És política de l'EMEA no aprovar cap fàrmac si abans no s'han publicat els resultats de l'estudi que avala la seva eficàcia.

^c D'acord amb l'estudi pivotal (estudi a partir del qual s'inicia el procés de registre)¹⁶ i l'estudi de suport¹⁷

^d Coincidint amb el dia de la publicació dels resultats de l'assaig clínic aleatoritzat que comparava sunitinib enfront de l'INF- α en primera línia¹⁸.

FDA

26 de gener del 2006 (procés accelerat d'aprovació):

- a) Tumors malignes de l'estroma gastrointestinal (GIST) no operables i/o metastàtics refractaris a imatinib
- b) Carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic en primera línia^e

Posologia i administració

La dosi recomanada de sunitinib és de 50 mg/dia per via oral durant 4 setmanes consecutives seguides de 2 setmanes de descans (cicles de 6 setmanes segons esquema 4/2) fins a la progressió de la malaltia o la mort del pacient.

Taula A3. Posologia i administració del sunitinib

| Posologia i administració | |
|---|--|
| Dosis | 50 mg/dia x 4 setmanes seguides de 2 setmanes de descans |
| Administració | Per via oral. Amb o sense aliments |
| Poblacions especials: Insuficiència hepàtica Insuficiència renal Gent gran | No n'hi ha informació disponible No n'hi ha informació disponible Aproximadament un 25% de la població estudiada tenia <65 anys. No s'ha observat diferències significatives ni en l'eficàcia ni en la seguretat del sunitinib |
| Pediatria | No n'hi ha estudis d'eficàcia i seguretat |
| Modificació de dosis: | La dosi de sunitinib pot modificar-se fins un mínim de 37,5 mg/dia i un màxim de 87,5 mg. |
| Tractament concomitant amb inhibidors de CYP3A4 | Reduir la dosi de sunitinib fins un mínim de 37,5 mg/dia |
| Tractament concomitant amb inductors de CYP3A4 | Augmentar la dosi de sunitinib fins un màxim de 87,5 mg/dia |
| Toxicitat | El tractament pot suspendre's temporalment en pacients amb hipertensió greu no controlable, disminució asimptomàtica de l'FE i toxicitat lleu o moderada. Una vegada controlats els efectes el tractament pot reiniciar-se a dosis reduïdes i s'augmentarà progressivament a increments de 12,5 mg El tractament s'ha de suspendre definitivament en cas d'arítmia, pancreatitis o insuficiència cardíaca |
| Sobredosi | No s'han descrit casos de sobredosi aguda amb sunitinib No existeix antídote específic. En cas de sobredosi s'aplicaran mesures de suport generals |

Abreviatures: FE: fracció ejecció; ICC: insuficiència cardíaca congestiva.

Contraindicacions

L'administració de sunitinib està contraindicada en pacients amb hipersensibilitat a sunitinib o a qualsevol dels excipients de la formulació (Taula A4).

Taula A4. Llista d'excipients del Sutent®

^e Abans de la publicació de l'estudi de Motzer i cols, 2007¹⁸ i segons les taxes de resposta dels estudis del sunitinib en segona línia^{16,17}

| Localització | Excipient |
|------------------------------------|--|
| Contingut de la càpsula | Manitol Croscarmelosa de sodi Povidona Esterarat de magnesi |
| Recoberta taronja de la càpsula | Gelatina Òxid de ferro vermell Diòxid de titani |
| Recoberta de caramel de la càpsula | Gelatina Diòxid de titani Òxid de ferro groc Òxid de ferro vermell Òxid de ferro negre |
| Tinta d'impressió | <i>Shellac</i> Propilenglicol Hidròxid de sodi Povidona Diòxid de titani |

Advertències i precaucions d'ús

S'han descrit alguns pocs casos d'hemorràgia després de l'administració de sunitinib. En pacients que rebin tractament amb anticoagulants (per exemple, warfarina o acenocumarol) es recomana fer un seguiment periòdic del recompte de plaquetes, els factors de coagulació (PT/INR) i un examen físic.

El tractament amb sunitinib s'ha de suspendre definitivament en cas d'arítmia, pancreatitis o insuficiència cardíaca.

Vegeu també l'apartat d'Interaccions.

Interaccions

L'administració concomitant d'inductors i inhibidors de CYP3A4 pot modificar les concentracions plasmàtiques de sunitinib i el seu metabòlit actiu.

L'administració concomitant de sunitinib amb els menjars no modifica la biodisponibilitat d'aquell però, tot i així, cal tenir precaució amb la ingesta de suc d'aranja.

A continuació es mostra una taula resum amb les interaccions descrites de sunitinib amb altres agents farmacològics (Taula A5).

Taula A5. Interaccions del sunitinib

| Agent | Efecte | Mecanisme | Actuació |
|----------------------|---|----------------------------|--|
| Inhibidors de CYP3A4 | Augment de la dosi de sunitinib | Disminució del metabolisme | Evitar l'administració concomitant. En cas que no sigui possible reduir la dosi de sunitinib |
| Inductors de CYP3A4 | Disminució de les concentracions de sunitinib | Augment del metabolisme | Evitar l'administració concomitant. En cas que no sigui possible |

| Agent | Efecte | Mecanisme | Actuació |
|--------------------------------------|----------------|------------------------------|------------------------------------|
| | | | augmentar la dosi de sunitinib |
| Fàrmacs que prolonguen l'interval QT | Efecte additiu | Prolongació de l'interval QT | Evitar l'administració concomitant |
| Fàrmacs que prolonguen l'interval PR | Efecte additiu | Prolongació de l'interval PR | Precaució |

Són inhibidors del CYP3A4: el ketoconazole, el ritonavir, l'itraconazole, l'eritromicina, la claritromicina, el verapamil i el suc d'aranja entre d'altres.

Són inductors de CYP3A4: la dexametasona, la fenitoïna, la carbamazepina, la rifampicina, el fenobarbital i l'*Hypericum perforatum*, també conegut com a herba de Sant Joan, entre d'altres.

Els fàrmacs que prolonguen l'interval QT són: l'amiodarona, l'haloperidol, l'amitriptilina, la metadona, el fluconazole, l'eritromicina, la ciprofloxacina, l'ondansetró i el tacròlimus entre d'altres.

Els fàrmacs que prolonguen l'interval QT són: els betabloquejants, els bloquejants dels canals de calci, la digoxina i els inhibidors de la proteasa entre d'altres.

Altres tractaments sistèmics utilitzats en CCRa/m

Tal i com s'ha descrit, el tractament sistèmic estàndard del CCRa/m a Espanya consistia, fins a principis d'any, en IL-2 i IFN- α . A continuació es descriuen aspectes principals d'ambdós fàrmacs.

Taula A6. Alternatives de tractament de primera línia en pacients amb CCRa/m

| | IL-2 | IFN- α |
|-------------------------------------|---|---|
| Presentacions (PVL/PVP IVA inclòs)* | Proleukin 18 M UI/ml 1 vial iv (130,42 €) Proleukin 18 M UI/ml 1 vial pols sol. sc (142,69 €) Proleukin 18 M UI/ml 1 vial iv (1.284,33 €) | Roferon 10 MUI 6 xer 0,5 ml (310,89€) Intron A 10 MUI xer 1 ml monodosi (74,1€) Intron A 18 MUI ploma multidosi 1,2 ml 6 dosis (158,4€) Intron A 30 MUI ploma multidosi 1,2 ml 6 dosis (230,6€) Intron A 60 MUI ploma multidosi 1,2 ml 6 dosis (411,0€) |
| Indicacions aprovades | Carcinoma de cèl·lules renals metastàtic | Tricoleucèmia Sarcoma de Kaposi Leucèmia mieloide crònica Limfoma cutani de cèl·lules T Hepatitis B Hepatitis C Limfoma no Hodgkin Melanoma |
| Posologia | Setm 1: 18 M UI/dia x 5d Setm 2, 3, 4: 18 M UI dies 1 i 2 de cada setm | 10 M UI 3 cops a la setmana** |

| | IL-2 | IFN- α |
|---------------------|--|----------------------|
| | 9 M UI dies 3 –5 de cada setm Setm 5: descans Setm 6: 18 M UI/dia x 5d Setm 7, 8, 9: 18 M UI dies 1 i 2 de cada setm 9 M UI dies 3 –5 de cada setm Setm 10: descans Administrar cicles de manteniment seguint el mateix esquema en pacients que responguin o amb malaltia estable | |
| Cost del tractament | 5.352€/cicle de 10 setmanes*** | 188,85 €/setmana**** |

Abreviatures: MUI: milions d'unitats internacionals; IV: intravenosa.

* El preu de la IL-2 s'expressa com a PVL IVA inclòs atès que és d'ús hospitalari. El preu de l'IFN- α s'expressa com a PVP IVA inclòs atès que és de diagnòstic hospitalari

** Segons esquema utilitzat a l'Institut Català d'Oncologia (ICO)

*** Calculat a partir del preu mitjà de les presentacions disponibles i assumint que no hi ha aprofitament de dosis

**** Calculat a partir del preu unitari de les presentacions que permeten administrar dosis de 10 MUI d'una vegada

A més de la IL-2 i de l'IFN- α , des del mes de juliol de 2006 està disponible també el sorafenib en pacients amb CCRa/m refractari a citocines o quan el tractament amb aquestes no es consideri apropiat. Això vol dir que en alguns casos també estaria indicat en primera línia. No obstant, a data del mes d'abril del 2007 no s'han publicat estudis comparatius que avalin l'ús del sorafenib en aquestes condicions i per aquest motiu no s'ha considerat oportú incorporar-lo a la taula.

Annex 2. Estratègia de la cerca bibliogràfica

Estudis d'eficàcia:

1.- Cerca a MEDLINE/PubMED:

#1 sunitinib OR sutent NOT (sutent *[au])

#2 Kidney Neoplasms [MeSH] OR renal OR kidney*

#3 meta analysis[pt] OR meta-analysis[pt] OR metaanal*[ti] OR meta-anal*[ti] OR (systemat*[ti] AND review[ti]) OR (quantitative[ti] AND review[ti]) OR (quantitative[ti] AND overview[ti]) OR (systematic*[ti] AND overview[ti]) OR (integrative[ti] AND review[ti]) OR (integrative[ti] AND overview[ti]) OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR guidelines[mh] OR practice guidelines[mh] OR guideline*[ti] OR clinical protocols[mh] OR consensus development conferences[MESH] OR recommend*[ti] OR consensus[ti] OR (clinical[ti] AND protocol*[ti]) OR (medical[ti] AND protocol*[ti])

#4 randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR follow up studies[mh] OR comparative study[mh] OR prospective studies[mh]

#1 AND #2 AND (#3 OR #4)

2.- Cerca a EMBASE (Distribuidor DIALOG):

S1 sunitinib OR sutent

S2 renal OR kidney?

S3 random?/TI OR trial?/TI OR placebo?/TI OR outcome?/TI OR efficac?/TI OR effectiv?/TI OR meta?/TI OR guideline?/TI

S S1 AND S2 AND S3

3.- Cerca a la Cochrane Library Plus en espanyol i a les bases de dades Database of Abstracts of Review of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA) i NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED):

#1. (sunitinib or sutent)

#2. (kidney neoplasms OR renal OR kidney*)

#3. (#1 and #2)

4.- Cerca a la base de dades ISI Science Citation Index i ISI Proceedings:

#1 TS=(sunitinib or sutent)

#2 TI=(random* OR trial* OR efficacy OR effectiv* OR systematic OR review* OR meta-anal* OR metaanal* OR placebo*)

#1 AND #2

Estudis econòmics:

1.- Cerca a MEDLINE/PubMED:

#1 sunitinib OR sutent

#2 costs and cost analysis[mh] OR "cost-benefit analysis"[mh] OR "cost allocation"[mh] OR "cost control"[mh] OR "cost of illness"[mh] OR "cost savings"[mh] OR "cost sharing"[mh] OR "health expenditures"[mh] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[mh] OR econom*[ti] OR econom*

#3 (#1 AND #2)

2.- Cerca al motor de cerca Google

sunitinib AND ("cost-effectiveness" OR "technology assessment")

Annex 3. Valoració de la qualitat dels estudis segons escala de Jadad

Motzer i cols. *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. NEJM 2007, 356;2

| | Sí | No | Bonificació |
|--|----|----|-------------|
| 1. S'hi esmenta si l'estudi és aleatoritzat? | 1 | | 1 |
| 2. S'hi esmenta si l'estudi és de doble cegament?* | 0 | | |
| 3. S'hi descriuen les pèrdues? | 1 | | |
| Puntuació final: 3* | | | |

* Tot i considerar-se un criteri important en la valoració de la qualitat dels assaigs clínics aquest criteri no és aplicable en l'estudi objecte d'anàlisi donades les característiques d'administració dels 2 productes (Sunitinib: via oral, IFN- α : via subcutània).

Mètode de puntuació:

Es dóna 1 punt per cada "Sí" i 0 punts per cada "No".

Es dóna 1 punt addicional si:

- A la pregunta 1 es descriu el mètode d'aleatorització i aquest és l'adequat i/o
- A la pregunta 2 es descriu el mètode de cegament dels pacients i els investigadors, i aquests són els adequats

Es resta un punt si:

- A la pregunta 1 es descriu el mètode d'aleatorització i és inadequat i/o
- A la pregunta 2 el mètode de cegament és inadequat

Annex 4. Característiques de l'estudi amb sunitinib en primera línia

| Referència | Disseny | Objectiu | Criteris inclusió i exclusió | Intervenció | Anàlisi |
|-------------------------------------|--|---|--|--|---|
| Motzer i cols. (2007) ¹⁸ | <p>Estudi internacional multicèntric i aleatoritzat de fase 3</p> <p>Procés d'aleatorització: 1:1</p> <p>Estratificació segons nivells de referència de LDH (<1,5 o > 1,5 el límit superior de normalitat), ECOG (0 o 1) i nefrectomia prèvia (sí/no)</p> <p>Aleatorització en blocs de 4</p> <p>Cec: NA</p> | <p><i>Principal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLP¹ <p><i>Secundaris:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Resposta objectiva² • Supervivència global • QdV³ • Seguretat | <p><i>Inclusió:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacients <18 anys amb CCRCCm que no hagin rebut tractament sistèmic previ • Malaltia detectable • ECOG 0-1 • Paràmetres hematològics i de coagulació normals • Funció hepàtica, renal i cardíaca normal • Consentiment informat <p><i>Exclusió:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metàstasi/s cerebral/s • Hipertensió no controlada • Esdeveniments o malaltia cardiovascular en els 12 mesos previs a l'entrada a l'estudi | <p>Sunitinib (n=375) 50mg/dia⁴ v.o. durant 4 setm + 2 setm de descans (cicles 4/2) enfront d'IFN-α⁵ (n=375) s.c. 3 cops/setmana a dies alterns (3 MU/dosi 1^a setm, 6 MU/dosi 2^a setm, 6 MU/dosi \geq 3^a setm)</p> <p>Ambdós tractaments s'administren fins a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressió de la malaltia • Reaccions adverses inacceptables • Retirada del consentiment | <p>Per intenció de tractament</p> <p>Anàlisi de supervivència segons model de Kaplan-Meier (Ajustat per edat, sexe i factors de risc coneguts) (log-rank test i model de regressió de Cox)</p> <p>Comparació de % aplicant model de ji-quadrat de Pearson</p> |

Abreviatures: CCRCCm: càncer de cèl·lules renals metastàtic de cèl·lules clares; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LHD: lactatdeshidrogenasa; NA: no aplica; s.c.: subcutani; setm: setmanes; SLP: supervivència lliure de progressió; v.o: via oral.

¹ Es defineix com el temps des de l'aleatorització fins a la obtenció de proves objectives de progressió de la malaltia o la mort del pacient.

² Suma de respostes parcial + respostes completes. S'apliquen els criteris RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) segons els quals es considera resposta completa la desaparició de la malaltia i resposta parcial la disminució d'almenys un 30% de la suma del diàmetre més gran de les lesions mesurables. La interpretació corre a càrrec dels clínics investigadors i d'un grup extern i independent de radiòlegs

³ Instrument de mesura: FACT-G i FISK

⁴ El protocol permet reduir la dosi a 37,5 mg i després a 25 mg en cas de reaccions adverses.

⁵ Roferon-A, Roche. El protocol permet reduir la dosi a 6 MU i després a 3 MU en cas de reaccions adverses.

CARACTERÍSTIQUES DE L'ESTUDI AMB SUNITINIB (cont)

| Pacients | Eficàcia | Seguretat | Conclusions | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------|------------------|--------------|---|-----|-------------|----------|--------|----|----|----|---|----|-----|----|--------|----|-----|-----|---|----|-----|-----|---|---------------|------------|---------|---|----------|------------------|--|--------|-------|----|----|---|-------|------------------|--|------|---|--|---------------|-----------|---|--------|---|----|-------|---------|---|---|-------|--------|---|---|-------|-----|---|---|-------|----------|---|---|-------|-------|---|---|----|-------------|----|---|-------|------------|----|----|-------|--|
| <p>n=750</p> <p>375 sunitinib* 375 IFN-α*</p> <p>15 retirem consentiment</p> <p>234 suspensen ttm:</p> <p>170 progressió 47 tenen ES 16 retirem consentiment 1 violació de protocol</p> <p>127 suspensen ttm:</p> <p>92 progressió 30 tenen ES 4 retirem consentiment 1 violació de protocol</p> <p>375 anàlisi eficàcia 375 anàlisi seguretat</p> <p>375 anàlisi eficàcia 375 anàlisi seguretat</p> <p>* Característiques demogràfiques i de malaltia comparables</p> <p>Durada mitja del ttm: Sunitinib: 6 mesos (1-15) IFN-α: 4 mesos (1-13)</p> | <p>Taula resum de l'eficàcia del sunitinib*:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sunitinib (IC95)</th> <th>IFN-α (IC95)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TRO</td> <td>31% (26-36)</td> <td>6% (4-9)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>RC</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>RP</td> <td>31%</td> <td>6%</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>ME</td> <td>48%</td> <td>49%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PM</td> <td>21%</td> <td>45%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SLP** (mesos)</td> <td>11 (10-12)</td> <td>5 (4-6)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>HR SLP**</td> <td colspan="2">0,42 (0,33-0,52)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>SG***</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>HR SG</td> <td colspan="2">0,65 (0,45-0,92)</td> <td>0,02</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Segons valoració grup extern i independent de radiòlegs ** Veure ANNEX 4 *** No hi ha dades disponibles al moment de la publicació. El 13% dels pacients del grup sunitinib i el 17% del grup IFN-α han mort. S'observa una tendència a la millora de la supervivència en el grup sunitinib però no és estadísticament significativa</p> <p>QdV: Els pacients tractats amb sunitinib valoren millor la seva QdV (p<0,001)</p> | | Sunitinib (IC95) | IFN-α (IC95) | p | TRO | 31% (26-36) | 6% (4-9) | <0,001 | RC | 0% | 0% | - | RP | 31% | 6% | <0,001 | ME | 48% | 49% | - | PM | 21% | 45% | - | SLP** (mesos) | 11 (10-12) | 5 (4-6) | - | HR SLP** | 0,42 (0,33-0,52) | | <0,001 | SG*** | ND | ND | - | HR SG | 0,65 (0,45-0,92) | | 0,02 | <p>RA generals més freqüents en el grup sunitinib.</p> <p>RA G3 i G4 poc freqüents en tots dos grups:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sunitinib (%)</th> <th>IFN-α (%)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fatiga</td> <td>7</td> <td>12</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Diarrea</td> <td>5</td> <td>0</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Vòmits</td> <td>4</td> <td>1</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>HTA</td> <td>8</td> <td>1</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Sínd P-P</td> <td>5</td> <td>0</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>↓ FE*</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Neutropènia</td> <td>12</td> <td>7</td> <td><0,05</td> </tr> <tr> <td>Limfopènia</td> <td>12</td> <td>22</td> <td><0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>* no associada a seqüeles clíniques en el grup sunitinib. Reversible amb disminució de dosi.</p> | | Sunitinib (%) | IFN-α (%) | p | Fatiga | 7 | 12 | <0,05 | Diarrea | 5 | 0 | <0,05 | Vòmits | 4 | 1 | <0,05 | HTA | 8 | 1 | <0,05 | Sínd P-P | 5 | 0 | <0,05 | ↓ FE* | 2 | 1 | NS | Neutropènia | 12 | 7 | <0,05 | Limfopènia | 12 | 22 | <0,05 | <p>El sunitinib millora el SLP en comparació a l'IFN-α. La millora és, fins i tot, superior a la prevista en la fase de disseny de l'estudi.</p> <p>La taxa de resposta amb sunitinib és molt superior a la de l'IFN-α (i altres citocines segons estudis previs)</p> <p>El sunitinib ha demostrat major eficàcia que l'IFN-α amb independència dels factors de risc presents abans de l'inici del ttm</p> <p>Els pacients del grup sunitinib puntuen millor en els instruments de valoració de la QdV</p> <p>La seguretat del sunitinib és acceptable</p> |
| | Sunitinib (IC95) | IFN-α (IC95) | p | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TRO | 31% (26-36) | 6% (4-9) | <0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RC | 0% | 0% | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RP | 31% | 6% | <0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ME | 48% | 49% | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PM | 21% | 45% | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SLP** (mesos) | 11 (10-12) | 5 (4-6) | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HR SLP** | 0,42 (0,33-0,52) | | <0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SG*** | ND | ND | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HR SG | 0,65 (0,45-0,92) | | 0,02 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Sunitinib (%) | IFN-α (%) | p | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fatiga | 7 | 12 | <0,05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diarrea | 5 | 0 | <0,05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vòmits | 4 | 1 | <0,05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HTA | 8 | 1 | <0,05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sínd P-P | 5 | 0 | <0,05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ↓ FE* | 2 | 1 | NS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Neutropènia | 12 | 7 | <0,05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Limfopènia | 12 | 22 | <0,05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

ASCO: American Society of Clinical Oncology; EA: esdeveniments adversos; FE: fracció ejecció; HR: hazard ratio; HTA: hipertensió arterial; NS: no significatiu; SG: supervivència global; RA: reacció adversa; RC: resposta completa; ME: malaltia estable; PM: progressió de la malaltia; Sínd P-P: Síndrome palmoplantar; SLP: supervivència lliure de progressió; TRO: taxa de resposta objectiva; Ttm: tractament

Annex 5. Resultats: Temps lliure de progressió i Hazard ratio

Figura 1. Temps lliure de progressió (per intenció de tractament)

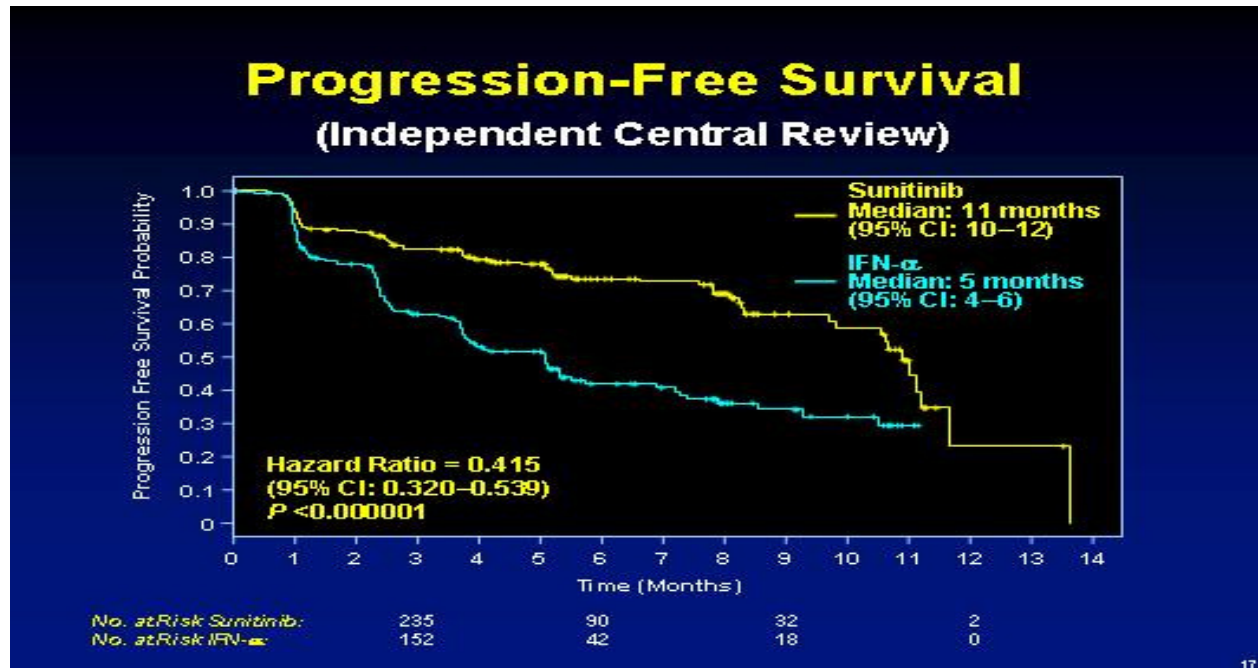
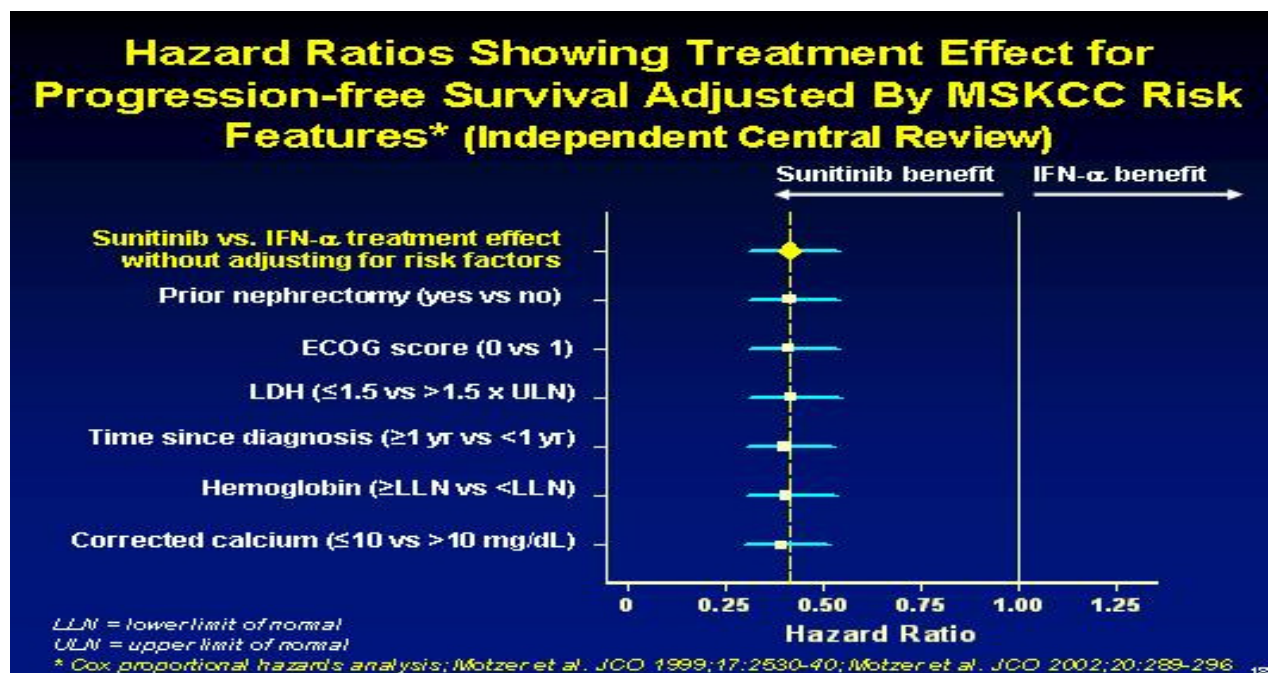


Figura 2. Hazard ratio (per intenció de tractament)



Figures extretes de la sessió plenària presentada per Motzer RJ al congrés de la Societat Americana d'Oncologia Clínica (ASCO) edició 2006 que portava per títol: "Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon- α (IFN- α) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)" (consultable a <http://www.asco.org>)

Annex 6. Qualitat de vida

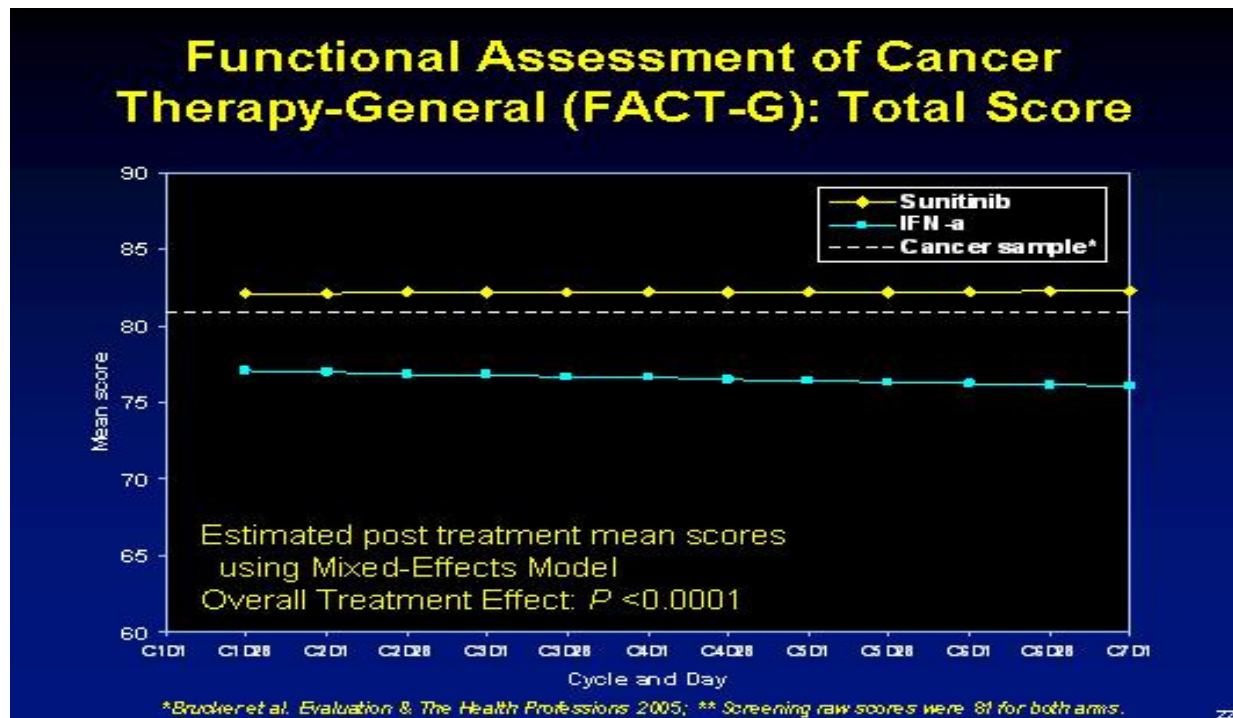


Figura extreta de la sessió plenària presentada per Motzer RJ al congrés de la Societat Americana d'Oncologia Clínica (ASCO) edició 2006 que portava per títol: "Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa (IFN-α) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)" (consultable a <http://www.asco.org>)

Annex 7. Esdeveniments adversos del Sunitinib

Esdeveniments adversos del sunitinib en primera línia segons informe d'avaluació de l'EMEA (consultable a <http://www.emea.eu.int>)

| Reacció adversa | Freqüència | Tots els graus n (%) | Grau 3 n (%) | Grau 4 n (%) |
|---|---------------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| Trastorns de la sang i del sistema limfàtic | | | | |
| Trombocitèmia | Molt freqüent | 57 (15%) | 23 (6%) | 2 (<1%) |
| Neutropènia | Molt freqüent | 51 (14%) | 24 (6%) | 1 (<1%) |
| Leucopènia | Freqüent | 31 (8%) | 8 (2%) | 0 (0%) |
| Anèmia | Freqüent | 25 (7%) | 5 (1%) | 0 (0%) |
| Trastorns del metabolisme i de la nutrició | | | | |
| Anorèxia | Molt freqüent | 96 (26%) | 4 (1%) | 0 (0%) |
| Pèrdua de la gana | Freqüent | 29 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Deshidratació | Freqüent | 19 (5%) | 4 (1%) | 1 (<1%) |
| Trastorns del sistema nerviós | | | | |
| Disgèusia | Molt freqüent | 158 (42%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Cefalea | Molt freqüent | 41 (11%) | 2 (<1%) | 0 (0%) |
| Parestèsia | Freqüent | 19 (5%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Trastorns vasculars | | | | |
| Hipertensió | Molt freqüent | 89 (24%) | 31 (8%) | 0 (0%) |
| Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics | | | | |
| Epistaxi | Molt freqüent | 44 (12%) | 3 (1%) | 0 (0%) |
| Dispnea | Freqüent | 21 (6%) | 4 (1%) | 0 (0%) |
| Dolor faringolaríngi | Freqüent | 19 (5%) | 1 (<1%) | 0 (0%) |
| Trastorns gastrointestinals | | | | |
| Diarrea | Molt freqüent | 199 (53%) | 18 (5%) | 0 (0%) |
| Nàuseas | Molt freqüent | 166 (44%) | 12 (3%) | 0 (0%) |
| Estomatitis | Molt freqüent | 94 (25%) | 3 (1%) | 0 (0%) |
| Vòmits | Molt freqüent | 90 (24%) | 13 (3%) | 0 (0%) |
| Dolor abdominal* | Molt freqüent | 45 (12%) | 4 (1%) | 0 (0%) |
| Sequedat de boca | Molt freqüent | 40 (11%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Dolor bucal | Freqüent | 35 (9%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Glossodínia | Freqüent | 34 (9%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Flatulència | Freqüent | 29 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Restrenyiment | Freqüent | 29 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Malaltia de reflux esofàgic | Freqüent | 28 (7%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Trastorns de la pell i el teixit subcutani | | | | |
| Erupció ** | Molt freqüent | 85 (23%) | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| Síndrome de eritrodístèsia palmoplantar | Molt freqüent | 76 (20%) | 19 (5%) | 0 (0%) |
| Pell seca | Molt freqüent | 60 (16%) | 1 (<1%) | 0 (0%) |
| Decoloració de la pell | Molt freqüent | 58 (15%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Canvis de la coloració dels cabells | Molt freqüent | 54 (14%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Alopècia | Freqüent | 29 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Eritema | Freqüent | 26 (7%) | 1 (<1%) | 0 (0%) |
| Exfoliació | Freqüent | 25 (7%) | 1 (<1%) | 0 (0%) |
| Prurit | Freqüent | 21 (6%) | 1 (<1%) | 0 (0%) |
| Trastorns músculo esquelètics, del teixit conjuntiu i dels ossos | | | | |
| Dolor a les extremitats | Molt freqüent | 42 (11%) | 2 (<1%) | 0 (0%) |
| Artràlgia | Freqüent | 33 (9%) | 1 (<1%) | 0 (0%) |
| Miàlgia | Freqüent | 20 (5%) | 1 (<1%) | 0 (0%) |
| Trastorns generals i alteracions al punt d'administració | | | | |
| Fatiga/astènia | Molt freqüent | 254 (68%) | 44 (12%) | 0 (0%) |
| Inflamació de la mucosa | Molt freqüent | 75 (20%) | 6 (2%) | 0 (0%) |
| Edema *** | Freqüent | 29 (8%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Febre | Freqüent | 27 (7%) | 3 (1%) | 0 (0%) |
| Calfreds | Freqüent | 24 (6%) | 2 (<1%) | 0 (0%) |
| Exploracions complementàries | | | | |
| Disminució de la fracció d'ejecció | Molt freqüent | 38 (10%) | 8 (2%) | 0 (0%) |
| Pèrdua de pes | Freqüent | 34 (9%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Disminució del recompte plaquetari | Freqüent | 25 (7%) | 9 (2%) | 0 (0%) |

| Reacció adversa | Freqüència | Tots els graus n (%) | Grau 3 n (%) | Grau 4 n (%) |
|---|------------|-------------------------|------------------|-----------------|
| <i>Qualsevol reacció adversa</i> | | 357 (95%) | 176 (47%) | 30 (8%) |

* Inclou dolor abdominal alt.

** Inclou: erupció, erupció eritematosa, erupció exfoliativa, erupció fol·licular, erupció papular, erupció prurítica, erupció macular-papular i erupció en forma de psoriasi.

*** Inclou: edema i edema perifèric.

Les freqüències es defineixen com:

- Molt freqüents: $\geq 1/10$
- Freqüents $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poc freqüents $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
- Rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
- Molt rara: $< 1/10.000$

Eficacia y seguridad del sunitinib en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastático

RESUMEN EN CASTELLANO

Antecedentes y objetivos

Los avances en la biología y la genética del cáncer de riñón han permitido el desarrollo de nuevos fármacos selectivos dirigidos contra dianas específicas. Al principio de este año la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento (EMA) autorizó el uso del sunitinib (SUTENT®) en el tratamiento de primera línea del cáncer de células renales metaestático (CCRa/m) en el ámbito de la Unión Europea. El objetivo principal de esta consulta es revisar la eficacia, la seguridad y el coste-efectividad del sunitinib en el tratamiento del CCRa/m, estimar el coste-efectividad y calcular el impacto presupuestario que supondría su inclusión en el catálogo de medicación hospitalaria de dispensación ambulatoria (MHDA) en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRa/m.

Diseño del estudio

Revisión sistemática de la evidencia científica de la eficacia, seguridad y coste-efectividad del sunitinib en el tratamiento del CCRa/m en las principales bases de datos bibliográficas.

Metodología

Se han consultado MEDLINE/PubMED, EMBASE, Cochrane Library Plus en español, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED), ISI Science Citation Index, ISI Proceedings, U.S. Clinical Trials (ClinicalTrials.gov). Se han revisado también las bases de datos de guías de práctica clínica de la National Guidelines Clearinghouse de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), las webs de la Food and Drug Administration (FDA), la Agencia Europea del Medicamento y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). No se ha establecido ninguna limitación temporal. Un evaluador ha valorado la calidad metodológica de los estudios seleccionados de acuerdo con la escala validada de Jadad y ha extraído los datos necesarios predefinidos por protocolo.

Resultados

Se ha identificado un ensayo clínico aleatorizado de fase III que compara la eficacia del sunitinib frente a IFN- α en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm y 2 ensayos clínicos no comparativos de fase II que estudian la eficacia del sunitinib en segunda línea de CCRm, uno de los cuales es el estudio en que se basa la aprobación de comercialización. No se ha localizado ningún estudio que evalúe el coste-efectividad del sunitinib en primera línea de CCRa/m excepto el realizado por el laboratorio responsable de la comercialización del fármaco.

Los resultados del análisis combinado de los dos estudios de fase II (n=168) que evalúan la eficacia del sunitinib en segunda línea muestran una supervivencia libre de progresión (SLP) de 8,2 meses y una tasa de respuesta objetiva del 42%. La mediana de la supervivencia global (SG) en uno de los estudios fue de 16,4 meses pero no se dispone de datos del segundo. Los resultados del análisis intermedio del estudio de fase III muestran una mejora estadísticamente significativa de la mediana de la SLP con sunitinib (11 meses IC95% 10-12) comparado con IFN- α (5 meses; IC95% 4-6) [hazard ratio (HR) de 0,42 42 (IC95%: 0,32-0,54, p<0,001)] y una mejora de la tasa de respuesta objetiva (TRO) también en el grupo sunitinib (27,5% frente de 5,3%, p<0,001). En el momento de publicación del estudio no hay datos de SG pero se espera que estén disponibles en el futuro.

Los acontecimientos adversos más frecuentes en pacientes con CCRa/m son de tipo gastrointestinal y dermatológicos. Se han descrito también acontecimientos adversos hematológicos, fatiga/astenia, anorexia, disgeusia, hipertensión arterial y disminución de la fracción de eyección.

El coste-efectividad estimado del sunitinib en segunda línea es de 25.670 €/AVG y 34.835 €/AVAC según datos de Pfizer. El coste-efectividad del sunitinib estimado con un horizonte temporal de un año y sólo considerando los costes de adquisición del fármaco es de 7.002 € por mes de supervivencia libre de enfermedad.

La inclusión del sunitinib en el catálogo de MHDA supondría un coste estimado de 6.914.743 € y 1.236.411 € en función de la tasa bruta de incidencia y la tasa de introducción consideradas comparado con 570.327 € y los 339.930 € del coste del IFN α .

Conclusiones

En la actualidad la información disponible sobre la eficacia del sunitinib en el tratamiento de primera línea de CCRa/m proviene de análisis intermedios de un único estudio que incluye sólo pacientes con buen estado funcional y relativamente pocas comorbilidades. Los resultados muestran que el sunitinib alarga la mediana de la SLP comparado con IFN- α . Sin embargo, no hay evidencia que ésta esté relacionada con la obtención de beneficios clínicos en el contexto del cáncer de células renales. Sí lo está, en cambio, la SG pero los resultados del análisis final no están todavía disponibles. Por este motivo, y hasta el momento de su publicación, se considera que los resultados deben interpretarse con precaución.

Efficacy and safety of sunitinib in the treatment of metastatic renal-cell cancer

ENGLISH EXECUTIVE SUMMARY

Background and objectives

The advances made in the biology and the genetics of renal cancer has enabled the development of new drugs aimed at specific targets. At the beginning of this year, the European Medicines Agency (EMA) authorised the use of sunitinib (SUTENT®) for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal-cell cancer (RCC). The aim of this study was to systematically review the scientific evidence about the efficacy, safety and cost-effectiveness of sunitinib for the first-line treatment of a/mRCC and to estimate the budgetary impact of its inclusion would in the ambulatory prescription hospital medication inventory register.

Study design

Systematic review of the scientific evidence available on major bibliographic databases on the efficacy, safety and cost-effectiveness of sunitinib for the treatment of a/mRCC.

Methods

Searches were conducted on MEDLINE/PubMED, EMBASE, Cochrane Library Plus in Spanish, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED), ISI Science Citation Index, ISI Proceedings, and U.S. Clinical Trials (ClinicalTrials.gov). The Clinical Practice Guidelines databases from the National Guidelines Clearinghouse on the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) as well as the Food and Drug Administration (FDA), the European Medicines Agency and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) websites, were also reviewed. The quality of included studies was assessed according to the Jadad's scale by one reviewer. Data were extracted by one reviewer using a standardised data extraction form.

Results

One phase III randomised clinical trial comparing the efficacy of sunitinib versus IFN- α in the first-line treatment of patients with MRCC, and two phase II non-comparative trials assessing the efficacy of sunitinib as a second-line treatment of MRCC, upon one of which the commercialisation approval of the drug is based, were found. No studies were found evaluating the cost-effectiveness of sunitinib in the first-line treatment of MRCC besides the study carried out by the manufacturing pharmaceutical company.

The results from the combined analysis of the two phase II studies (n=168) evaluating the efficacy of sunitinib as a second-line treatment show a progression-free survival (PFS) of 8.2 months and an objective response rate (ORR) of 42%. Median overall survival (OS) in one of the studies was 16.4 months but no data are available for the second study. The results from

the intermediate analysis of the phase III study show a statistically significant improvement in median PFS with sunitinib (11 months 95%CI 10-12) when compared to IFN- α (5 months; 95%CI 4-6) [hazard ratio (HR) 0.42 42 (95%CI: 0.32-0.54, $p < 0.001$)] and an improvement also in the ORR in the sunitinib group (27.5% vs 5.3%, $p < 0.001$). At the time of publication of the study, no data are available on OS. However, data are expected to be available in the near future.

Gastrointestinal and skin alterations are the most common adverse events in MRCC patients. Haematological, fatigue/asthenia, anorexia, dysgeusia, hypertension, and decreased ejection fraction have also been described.

The estimated cost-effectiveness of sunitinib as second-line treatment is 25,670 €/life-years gained (LYG) and 34,835 €/QUALYS-gained according to Pfizer data. The cost-effectiveness of sunitinib, as estimated with a temporal horizon of one year and taking into account only the purchase cost of the drug, is 7,002 € per month of progression-free survival.

The inclusion of sunitinib in the ambulatory prescription hospital drug inventory register would represent an estimated cost of 6,914,743 € and 1,236,411 € depending on gross incidence rate and the introduction rate considered *versus* the 570,327 € and 339,930 € cost of IFN- α .

Conclusions

At present the information available on the efficacy of sunitinib in the first-line treatment of MRCC comes from intermediate analyses of one single study that includes only patients in good functional condition and relatively few co-morbidities. The results show that sunitinib prolongs median PFS when compared to IFN- α . Moreover, there is no evidence that PFS be related with the attainment of clinical benefits within the context of renal cell cancer. However, overall survival does appear to be related but the results from the final analysis have not yet been published. Until then caution must be taken when interpreting the results.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu