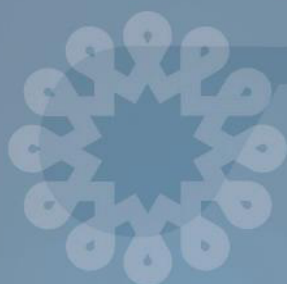


Evaluación de Tecnologías Sanitarias



CÁNCER RENAL AVANZADO A CÉLULAS CLARAS

Guía de Práctica Clínica

Julio | 2014



INC
INSTITUTO
NACIONAL
del CÁNCER



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Ismael Julia Celsa

Drogas de alto costo en el tratamiento del cáncer renal avanzado/ Julia Celsa Ismael; Mónica Confalone; Sebastián Lotito.- 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2014.

E-Book

ISBN: 978-987-45494-0-2

1. Oncología.2. Farmacología. I. Confalone, Mónica II. Lotito, Sebastián III. Título

CDD 615.1

Fecha de catalogación: 08/05/2014

Instituto Nacional del Cáncer
Ministerio de Salud de la Nación
Av. Julio A. Roca 781 – Piso 10
Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Bs. As.
Argentina
www.msal.gov.ar/inc
inc@msal.gov.ar

Este documento puede ser reproducido en forma parcial sin permiso especial, pero mencionando la fuente de información.

AUTORIDADES

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Ministro de Salud de la Nación

Dr. Juan Luis Manzur

Director del Instituto Nacional del Cáncer

Dr. Daniel Gomez

Consejo Ejecutivo

Dr. Ricardo Kirchuk

Dr. Eduardo Cazap

Dr. Javier Osatnik

Dra. Luisa Rafailovici

Coordinadora Técnica

Dra. María Viniegra

Coordinador Administrativo

Lic. Gustavo Reija

Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INC

Dra. Mónica Confalone

Dra. Julia Ismael

Lic. Sebastián Lotito

Soporte Documental Academia Nacional de Medicina

Lic. Patricia Boan

Lic. Rodrigo Barros

Lic. Graciela Sevilla

Esta guía fue escrita en el siguiente contexto:

Esta guía representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina, a la cual se arribó luego de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. No reemplaza el juicio clínico del médico tratante en cada situación clínica individual. Esta guía no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente, la familia o cuidadores.

ÍNDICE

1. Introducción.....	7
2. Incidencia.....	7
3. Enfermedad metastásica.....	12
3.1. Buen pronóstico o intermedio (≤ 2 factores adversos).....	12
3.1.1. Primera línea	14
a. Inhibidores de tirosinaquinasa (activación de VEGF): sunitinib, pazopanib	14
b. Inhibidor de VEGF: bevacizumab	24
c. Citoquinas: IL-2 en altas dosis e IFN α	28
3.1.2. Segunda línea.....	34
a. Inhibidores de tirosina quinasa (activación de VEGF): sorafenib, axitinib.....	35
b. Inhibidores de mTOR: everolimus, temsirolimus	35
3.2. Mal pronóstico (≥ 3 factores adversos).....	49
a. Inhibidores de mTOR: temsirolimus.....	49
3.3. Tercera línea.....	52
4. Glosario.....	56
5. Anexo Escalas	58
6. Bibliografía.....	61

1. INTRODUCCIÓN

Basados en la evidencia disponible de la efectividad de drogas (inmunoterapia o terapia blanco molecular) en la enfermedad avanzada renal, se han llevado adelante diversos estudios en enfermedad localizada con la intención de mejorar la sobrevida. Algunos de ellos han fallado en demostrar estos beneficios en la enfermedad localizada de alto riesgo, mientras que otros se encuentran en curso. Por lo que al momento actual, el tratamiento adyuvante de cáncer renal reseado (aunque se lo encuadre en alto riesgo por los hallazgos patológicos o de laboratorio) (Motzer RJ y col, J ClinOncol. 1999⁵) continúa siendo experimental.

Los tratamientos sistémicos con probada efectividad se limitan a la enfermedad avanzada. Numerosos agentes quimioterápicos (fluoruracilo, gemcitabine, capecitabine) se han ensayado en esta patología, todos con respuestas totales inferiores al 10% (entre 5 a 10%); por lo que su indicación es cada vez menos frecuente en la práctica clínica.

Los tratamientos efectivos para cáncer renal metastásico se clasifican básicamente en dos grupos: inmunoterapia y terapia dirigida contra un blanco molecular; en este último caso contra el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por su sigla en inglés), el VEGF circulante y la inhibición de la activación de la proteína mTOR (mammalian Target of Rapamycin). La presente revisión se enfoca en terapias sistémicas de la enfermedad avanzada, excepto quimioterapia para el tratamiento del cáncer renal avanzado del subtipo histológico de células claras.

2. INCIDENCIA

El cáncer renal ocupa en nuestro país el 6to lugar en incidencia de cáncer en hombres, con 2.032 casos (9.4 por 100.000) y con 1.177 muertes por esta causa (5.3 por 100.00 hombres). Su incidencia es mucho mayor en hombres respecto al género femenino, con una proporción casi 2:1¹.

Se diagnostica frecuentemente entre la sexta y octava décadas de la vida con una mediana de edad de presentación de 64 años, según datos del SEER (Siemer S y col, J Urol. 2006²).

En tanto que en mujeres para nuestro país está en la 12ª posición en incidencia de cáncer y mortalidad. La incidencia es de 952 casos anuales (3.4 por 100.000 mujeres) con 577 muertes por esa causa anualmente (1.9 muertes por 100.000 mujeres).

En Estados Unidos la incidencia es de 65.000 casos anuales con un total de muertes por esta causa de 13.500 anuales. La relación incidencia/muertes anuales es 21%. En tanto que para Argentina, basados en los datos de la IARC 2008 para hombres y mujeres, esta relación es de 57-60% (casi 600 muertes en mujeres de 950 casos nuevos). Si bien esta cifra no constituye una tasa de mortalidad, es un indicador indirecto de que gran número de pacientes con este diagnóstico va a fallecer debido a la enfermedad, pese a su baja incidencia.

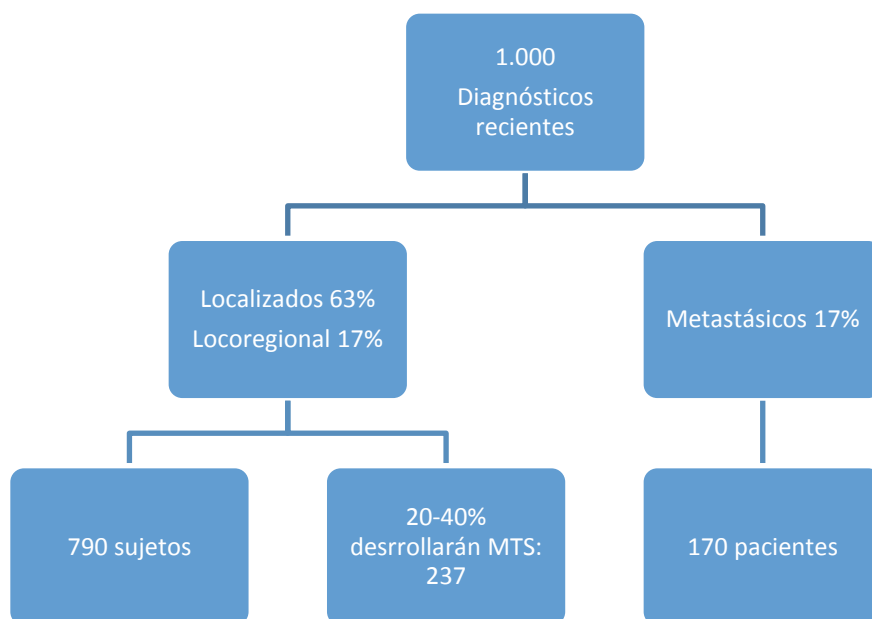
La frecuencia de presentación de cáncer de riñón y pelvis renal (datos extraídos del Registro SEER de Estados Unidos para el periodo 2002 a 2008³) se distribuye de la siguiente manera:

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

De los pacientes que en principio se diagnostican como enfermedad localizada, 20-40% desarrollarán metástasis en la evolución de la enfermedad.

En este periodo de observación se nota un predominio del diagnóstico de esta patología en estadios localizados. La enfermedad metastásica se asocia con elevada morbimortalidad.

En nuestro país, de cada mil sujetos diagnosticados, 790 serán localizados o localmente avanzado, de los cuales si entre el 20-40% (Janzen NK y col, UrolClin North Am. 2003⁴) desarrollaran metástasis en el curso de la enfermedad (promediamos 30%) daría 237 casos. A esta cifra se suman los sujetos metastásicos de inicio (17%), que son 170 casos, lo que da un total de 407 casos avanzados cada 1000 sujetos recientemente diagnosticados.



Abriata. (15 de Mayo de 2008). http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx








Recuperado el 12 de Diciembre de 2012, de

http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/comunicacion/boletines/boletinINC_n8_situacion_epidemiologica.pdf

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

A pesar de la baja incidencia del cáncer renal metastásico, la tasa de mortalidad no es alta con lo cual un número no despreciable de sujetos va a requerir tratamiento de enfermedad avanzada, además del elevado costo económico de las terapias disponibles.

En nuestro país las aprobaciones vigentes de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), de drogas para esta patología son:

	ANMAT ¹	FDA ²	Dosis	Indicación
Sunitinib (Sutent) 	5548/12	26-Ene-2006	12/25/50mg³ 50mg/día x 4 semanas (+2 semanas off) ⁴	Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (MRCC)
Pazopanib (Votrient) 	1722/13	19-Oct-2009	200/400mg³ 800mg/día ⁴	Tratamiento de <u>primera línea</u> del carcinoma de células renales (CCR) avanzado. Tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada que han recibido <u>tratamiento previo con citoquinas</u> .
Temsirolimus (Torisel) 	1868/13	30-May-2007	25mg/ml³ 25mg/semana ⁴	Tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado.
Everolimus (Afinitor) 	4815/13	30-Mar-2009	2,5/5/10mg³ 10mg/día ⁴	Tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado, cuando la enfermedad ha <u>progresado</u> durante o después de un <u>tratamiento dirigido al VEGF</u> .
Bevacizumab (Avastin) 	4814/13	31-Jul-2009	100mg/4ml³ 400mg/16ml³ Infusiones c/15 días: 10mg/Kg de peso. ⁴	Indicado en combinación INFα para el tratamiento de <u>primera línea</u> del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.
Sorafenib (Nexavar) 	1631/13	20-Dic-2005	200mg³ 400mg/día ⁴	Tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal (CCR) avanzado.
Axitinib (Inlyta) 	0276/13	27-Ene-2012	1/5mg³ 5mg dos veces al día. ⁴	Tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado <u>luego del fracaso de un tratamiento sistémico previo</u> .

1 Disposición ANMAT de aprobación del prospecto vigente.

2 Fecha de aprobación FDA para la indicación descrita.

3 Dosis de presentación.

4 Dosis recomendada de tratamiento para la indicación descrita.

Como mencionáramos previamente, los tratamientos efectivos para cáncer renal metastásico se clasifican básicamente en dos grupos: inmunoterapia y terapia dirigida contra un blanco molecular contra el receptor del VEGF, el VEGF circulante y la proteína mTOR. La presente revisión se enfoca a terapias sistémicas de enfermedad avanzada, excepto quimioterapia.

Se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía en las siguientes bases de datos electrónicas: COCHRANE, MEDLINE, LILACS, NHS-NICE, INAHTA además de las publicaciones como resúmenes de congresos como ESMO y ASCO, en buscadores genéricos de Internet y sitios web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se excluyeron ensayos que incluyeran

tratamiento radiante en sus ramas como comparador. Ver términos MESH para cada droga evaluada. Se complementó con una búsqueda manual.

Los artículos fueron evaluados metodológicamente con las siguientes escalas: para ensayos clínicos randomizados se utilizó la evaluación de calidad de JADAD, para revisiones sistemáticas y metanálisis se utilizó SIGN o PRISMA según corresponde, para guías de práctica clínica se usó AGREE II. Se valoró la fuerza de recomendación con GRADE.

Los resultados que arrojaron las búsquedas se resumen de la siguiente manera:

	Hallados	Considerados	Incluidos
SUNITINIB			
PubMed	404	63	6
SORAFENIB			
PubMed	27	12	12
AXITINIB			
PubMed	6	6	6
PAZOPANIB			
PubMed	77	12	5
BEVACIZUMAB			
PubMed	45	9	6
EVEROLIMUS			
PubMed	24	18	15
BASES DE DATOS ELECTRONICOS			
COCHRANE	4	2	2
MedLine	36	1	0
LILLACS	8	0	0
UpToDate	2	2	2
ESMO	1	1	1
IECS	1	0	0
HTAi	2	0	0
NHS-NICE	3	3	3
NCCN	1	1	1
INAHTA	1	1	1

REUNION DE CONSENSO 2014:

Se llevó a cabo la reunión de consenso con expertos sobre Cáncer Renal Avanzado en el Instituto Nacional del Cáncer el día 16 de abril del 2014, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Desde un comienzo se tuvo en cuenta que estas Guías de Práctica Clínica serían evaluadas con el método AGREE II (ver Anexo Escalas), por lo que se utilizó esta herramienta como guía para su creación. La realización del documento de cáncer renal avanzado se basó en la revisión sistemática de la bibliografía y la evaluación de la calidad de los estudios, ordenados de esta forma se volcaron en tablas con conclusiones y recomendaciones propias. No obstante, se identificaron diversos puntos de controversia que requerían de un consenso local.

Con esta meta se decidió implementar un proceso Delphi, que es un método que trata de lograr consenso a través de la opinión de expertos. El grupo coordinador del INC diseñó un cuestionario (ver Tabla 1) con preguntas de tipo abierto y cerrado sobre las temáticas en cuestión. Luego seleccionó expertos de acuerdo a los siguientes criterios: representantes de diversos puntos geográficos del país; representantes del ámbito público y privado; especialidades médicas diversas: cuidados paliativos, radioterapia, oncología clínica, urología; representantes de entidades del Ministerio de Salud de la Nación: ANMAT, Banco Nacional de Drogas y expertos dedicados a la gestión en salud. También estuvo representada la opinión de los pacientes en a través de un referentes de una ONG de pacientes oncológicos (ACIAPO).

El total elegido de expertos fue de 46, de los cuales 32 aceptaron participar del proceso. En principio se planificaron 2 rondas de preguntas. Se les envió por correo electrónico el cuestionario para que respondan la primera ronda de consulta. Se aclaró que en esta etapa sus respuestas serían anónimas para el análisis. Antes de que finalizara el plazo para la respuesta, se realizaron dos contactos: por correo electrónico y en algunos casos por teléfono. La tasa de respuesta de la primera ronda fue 93,75%.

El grupo coordinador analizó las respuestas anónimas de los expertos, volcando en forma gráfica los resultados cuantitativos y recogiendo los datos cualitativos de sus opiniones. En la primera ronda, que constó de 6 preguntas, hubo acuerdo en la mayoría de los puntos planteados, por lo que el grupo coordinador decidió no realizar una segunda ronda por vía electrónica, sino plantear las discrepancias en la reunión presencial. Se envió el documento de cáncer renal y material teórico del método Delphi con una antelación de 12 días a la reunión.

Los resultados son expuestos a continuación en gráficos, separados por preguntas.

Durante la reunión presencial se realizó una presentación con el siguiente esquema: Introducción con repaso de la metodología empleada, pregunta de investigación, evidencia hallada, recomendación elaborada y respuestas por parte de los expertos (surgidas de la primera ronda).

El 70% de los expertos (32) convocados concurrieron a la sesión presencial (ver detalles en Anexo II).

El paso siguiente fue la discusión de los ítems propuestos. Cada pregunta se cerró con una conclusión final, logrando consenso de más de 60% de acuerdo (ver Anexo I). Además, se definieron varios conceptos y algoritmos de decisión de uso de drogas que se detallan más adelante en el informe.

El informe final de la experiencia y el nuevo documento redactado con las modificaciones y revisado por los expertos que estuvieron presentes es el insumo final que se espera de la implementación de este proceso. Al cabo de la última revisión por parte de los expertos consultados se elevó al revisor externo anónimo, con la herramienta AGREE II por tratarse de una Guía de Práctica Clínica.

Tabla 1- Preguntas de Investigación

Pregunta 1 -Estratificación de riesgo clínico.

Preguntas 2 a 4 - Pronóstico bueno/intermedio, Primera Línea de cáncer renal metastásico: citoquinas, sunitinib vs pazopanib, bevacizumab-INF α ?

Pregunta 5 - Pronóstico bueno/intermedio. Segunda Línea de cáncer renal metastásico: sorafenib, axitinib, everolimus.

Pregunta 6 - Mal pronóstico: temsirolimus, sunitinib, ¿otro?

3. ENFERMEDAD METASTÁSICA

3.1. Buen pronóstico o intermedio (≤ 2 factores adversos)

La definición de buen pronóstico e intermedio de la enfermedad metastásica de cáncer renal está dada por la presencia de dos o menos factores adversos que predicen un peor comportamiento de la enfermedad, que fueron descritos por Motzer (Criterios pronóstico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center [MSKCC], 1999). Estos factores adversos son: concentración de hemoglobina por debajo del límite inferior normal (LIN), calcio corregido mayor al límite superior normal (LSN), mal estado funcional según Karnofsky (KPS), láctico deshidrogenasa (LDH) sérica mayor a 1,5 veces el LSN y ausencia de nefrectomía (Motzer RJ y col, J Clin Oncol. 1999⁵). Estos criterios fueron luego modificados eliminando la ausencia de nefrectomía como factor pronóstico e incluyendo en su lugar el tiempo entre el diagnóstico y tratamiento menor a 1 año (Motzer RJ y col, J Clin Oncol. 2002⁶).

Estos criterios fueron validados posteriormente analizando pacientes incluidos en ensayos clínicos desde 1987 a 2002 por Meckhail (Mekhail TM y col, J ClinOncol. 2005⁷).

Posteriormente los criterios fueron modificados por Heng (Heng DY y col, J ClinOncol. 2009⁸) dado el creciente uso de tratamientos antiangiogénicos como terapia en estos pacientes. Heng analizó una cohorte de pacientes de Estados Unidos y Canadá que había recibido sunitinib, sorafenib o bevacizumab. La mediana de SVG para toda la cohorte fue de 22 meses (IC95%, 20,2-26,5 meses) y la mediana de seguimiento fue de 24,5 meses. Los pacientes que habían sido tratados con sunitinib, sorafenib y bevacizumab fueron: 396, 200 y 49 respectivamente. Cuatro de los cinco factores de pronóstico adverso según MSKCC fueron predictores independientes de corta supervivencia: hemoglobina menor que el LIN ($p < 0,0001$), calcio corregido mayor que el LSN ($p < 0,0006$), estado funcional de Karnofsky menor del 80% ($p < 0,0001$) y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el tratamiento menor a 1 año ($p < 0,01$). Además, el recuento de neutrófilos mayor que el LSN ($p < 0,0001$) y de plaquetas mayor que el LSN ($p < 0,01$) fueron factores pronósticos adversos independientes. Los pacientes fueron separados en tres categorías de riesgo: grupo de riesgo favorable (sin factores pronósticos, n: 133), en los que no se alcanzó la mediana de

SVG y a los 2 años la SVG fue de 75%; grupo de riesgo intermedio (uno o dos factores pronósticos, n: 301), en el que la mediana de SVG fue de 27 meses y a los 2 años la SVG fue de 53%; y el grupo de alto riesgo o mal pronóstico (de tres a seis factores pronósticos, n: 152), en la que la mediana de SVG fue 8,8 meses y a los 2 años la SVG fue 7% (log -Rank test $p < 0,0001$). Este modelo validó los parámetros pronósticos de los criterios de MSKCC sumando dos factores de laboratorio como el recuento de plaquetas y el recuento de neutrófilos, que se incorporaron en la atención asistencial del paciente y en los ensayos clínicos que utilizan agentes anti-VEGF.

REUNION DE CONSENSO 2014:

Pregunta de investigación: En su práctica habitual, ¿qué criterios de pronóstico utiliza para estratificar pacientes con cáncer renal metastásico? Señale la opción que más se acerque a su opinión:

- a. Criterios de Motzer (MSKCC) 1999 - (Hemoglobina baja, Hipercalcemia, PS Karnofsky $< 80\%$, LDH elevada, Ausencia de Nefrectomía)
- b. Criterios de Motzer modificados - (Hemoglobina baja, Hipercalcemia, PS Karnofsky $< 80\%$, LDH elevada, Tiempo entre diagnóstico y tratamiento < 1 año)
- c. Criterios de Heng (Mayo Clinic) - (Hemoglobina baja, Hipercalcemia, PS Karnofsky $< 80\%$, Tiempo entre diagnóstico y tratamiento < 1 año, Leucocitosis y Trombocitosis)
- d. Una combinación de los mencionados
- e. Ninguno de ellos

La mayoría de los expertos (63,3%) respondió en la primera ronda que utiliza en la práctica cotidiana los Criterios de Motzer modificados, en tanto que en la segunda ronda el 50% señaló estos criterios como aplicables a su práctica cotidiana seguidos de los criterios de Heng (18,75%) y una combinación de ambas (18,75%). Se discutió sobre la validez de una u otra escala, remarcando que ambas pertenecen a diferentes eras del tratamiento del cáncer renal avanzado: la era de las citoquinas versus los nuevos antiangiogénicos. Asimismo se indicó que la elección de los criterios de Motzer modificados se debe principalmente a que fueron los criterios utilizados en la mayoría de los grandes estudios y que por tanto para poder guiarse por sus resultados se deben utilizar los mismos criterios de estratificación. Los criterios enunciados son de valor pronóstico, y no predictivos.

Para el caso de los factores predictivos cobran valor los tratamientos que instituidos (porque "predicen" la respuesta al mismo o no), en tanto que por tratarse de factores pronósticos serán independientes de las líneas de tratamiento utilizadas. No obstante, la más ampliamente usada inclusive en los ensayos clínicos actuales son los criterios de Motzer modificados.

También en la discusión surgió que el PS del paciente es la variable más importante, lo cual es común a otras patologías oncológicas, el PS de 2 o mayor junto a cualquier parámetro que traduce volumen de enfermedad lo convierten en mal pronóstico. También el PS es útil para seleccionar pacientes en segunda línea de tratamiento, ya que sólo debe ofrecerse tratamiento a pacientes que conserven PS 0-1.

3.1.1. PRIMERA LINEA

En el subgrupo de pacientes en buen estado general, sin afectación sistémica de las funciones hepática, renal o sanguínea debido a la enfermedad se cuentan con las siguientes terapias de primera línea:

a. TERAPIA BLANCO: Inhibidores de tirosina quinasa (activación de VEGF):

Sunitinib es una pequeña molécula antiangiogénica de administración por vía oral, con múltiples sitios blanco que ejerce su acción mediante la inhibición selectiva de los receptores de tirosina quinasa del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR) y de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).

Pazopanib es un agente antiangiogénico de administración por vía oral, que ejerce su acción mediante la inhibición selectiva de los receptores de tirosina quinasa del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR), de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y c-Kit.

Términos MESH:

Sunitinib: ("sunitinib"[Supplementary Concept] OR "sunitinib"[All Fields]) AND ("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])).

Pazopanib: ("pazopanib"[Supplementary Concept] OR "pazopanib"[All Fields]) AND ("kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields])

ANALISIS DE LA EVIDENCIA:

RANDOMIZADOS FASE II - III en PRIMERA LINEA						
a. Inhibidores de tirosina quinasa (activación de VEGFR)						
Referencia	N/ Población/Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultado	JADAD
Motzer RJ y col⁹ Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007	N: 750 pacientes, provenientes de 101 centros. Población: Cáncer renal metastásico, vírgenes de tratamiento, PS: 0-1; mayores de 18 años Diseño: Multicéntrico Randomizado de fase III.	Punto final Primario: SLP: definida como el tiempo desde la randomización a cualquier evidencia de progresión de enfermedad. Secundario: Tasa de respuesta objetiva (RO) SVG, resultados reportados por los pacientes y seguridad.	Periodo: Agosto 2004 a Octubre 2005	Ramas: Randomización 1:1 Sunitinib 50 mg por día en Ciclos de 6 semanas (4 de tratamiento, 2 semanas de descanso) vs. Interferón Alfa (IFN α) 9 MU subcutáneo trisemanal. Comentario: 4% de pacientes de la rama IFN α retiraron el consentimiento (n: 15) vs ninguno de la rama sunitinib.	Resultados: SLP fue superior para sunitinib 11 meses vs 5 meses para IFN α , HR 0.42 (IC95% 0.32 -0.54; p = <0.001). RO: para sunitinib 31% vs 6% IFN α , p= <0.001 SVG: al tiempo de esta publicación 13% de pacientes en sunitinib y 17% en IFN α habían fallecido, HR para muerte 0.65 (IC95% 0.45-0.94; p=0.02) Toxicidad: Astenia grado 3-4 fue superior para IFN α . Diarrea fue mayor para los que recibieron sunitinib (p= <0.05). Pacientes tratados con sunitinib reportaron mejor calidad de vida que el grupo de IFN α (p=<0.001).	3 (No ciego)

<p>Motzer RJ y col¹⁰ Overall Survival and Updated Results for Sunitinib compared With Interferon Alfa in Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2009</p>	<p><u>N</u>: 750 pacientes, provenientes de 101 centros. <u>Población</u>: Cáncer renal metastásico, vírgenes de tratamiento, PS: 0-1; mayores de 18 años <u>Diseño</u>: Multicéntrico Randomizado de fase III.</p>	<p>Actualización de datos de sobrevida del estudio de Motzer RJ 2007⁰⁹</p>	<p>Ídem Motzer RJ 2007⁰⁹</p>	<p>Ídem Motzer RJ 2007⁰⁹</p>	<p><u>Resultados</u>: Mediana SV fue superior para sunitinib 26.4 vs 21.8 meses; HR 0.821 IC95% 0.673 a 1.001 sin diferencia estadística en el análisis sin estratificación log-rank test. Estratificación por log-rank test HR 0.818 IC95% 0.669-0.999; p= 0.049. La rama de IFNα, a la progresión recibió en 33% de los pacientes sunitinib, luego de la discontinuación y 32% otras terapias de 2^o línea.</p>	<p>3</p>
<p>Castellano D y col¹¹ Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon-α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. Ann Oncol. 2009</p>	<p><u>N</u>: 304 pacientes con cáncer renal MTS (Europeos) del estudio de Motzer RJ 2007⁰⁹ <u>Población</u>: <u>Diseño</u>: Randomizado 1:1 a sunitinib o IFNα. Completaron cuestionarios de seguimiento los días 1 y 28 de cada ciclo. Escalas funcionales: Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACTG), FACT-Kidney Symptom Index y EQ-5D cuestionario auto-administrado (EQ-5D).</p>	<p><u>Punto final primario</u>: QoL de sunitinib vs interferón alfa en el tratamiento de pacientes con cáncer renal MTS</p>	<p><u>Periodo</u>: Agosto 2004 a Octubre 2005</p>	<p><u>Ramas</u>: Sunitinib (50 mg/día por 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso) o IFNα (9 millones de unidades inyecciones s.c. trisemanal)</p>	<p><u>Resultados</u>: Se analizaron escalas de 6 ciclos de tratamiento. Los resultados fueron analizados usando mediciones repetidas de efecto mixto. Lo pacientes tratados del grupo sunitinib experimentaron DES con menores síntomas relacionados con la enfermedad, mejores escalas de QoL y mejor estado de salud general (medido por las escalas de utilidad social). Sin diferencias en las escalas FACT-G de bienestar físico ni en las mediciones de EQ-5D.</p>	<p>NA</p>
<p>Cella D y col¹² Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-α in a phase III trial: final results and geographical analysis. Br J Cancer. 2010</p>	<p>Sub-estudio de Motzer RJ 2007⁰⁹ Escalas de calidad de vida utilizadas: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy FACT-Kidney Symptom Index (FKSI-15) y la sub-escala Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS) y cuestionario de escala visual análoga EQ-5D.</p>	<p>Análisis final de QoL la población total del estudio de Motzer RJ 2007⁰⁹ de sunitinib vs IFNα en primera línea.</p>	<p>Ídem Motzer RJ 2007⁰⁹</p>	<p>Ídem Motzer RJ 2007⁰⁹</p>	<p><u>Resultados</u>: Se utilizó el modelo mixto de análisis reuniendo las poblaciones de Europa y Estados Unidos. Pacientes tratados con sunitinib reportaron mejores escalas en los puntos finales primarios. (P=0.05), No hubo diferencias entre las poblaciones europeas ni de Estados Unidos.</p>	<p>Cuantitativo Sub-estudio</p>
<p>Patil S y col¹³ Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a</p>	<p><u>N</u> y <u>Población</u>: Ídem Motzer RJ 2007⁰⁹ <u>Diseño</u>: Modelo matemático (TWiST; Gelber and Goldhirsch, 1986) comparativo de calidad de vida ajustada tiempo sin síntomas relacionados</p>	<p>Ídem Motzer RJ 2007⁰⁹</p>	<p>Ídem Motzer RJ 2007⁰⁹</p>	<p>Tomaron 3 estados de salud: toxicidad (tiempo con toxicidad desde la randomización hasta la PE), periodo de tiempo sin</p>	<p><u>Resultados</u>: Las puntuaciones de calidad de vida ajustadas a SLP fueron mayores con sunitinib que con IFNα, a pesar de cierta toxicidad grado 3/4 (más frecuentes con sunitinib). Para ambos</p>	<p>NA</p>

<p>phase III trial of sunitinib vs interferon-α. Br J Cancer. 2012</p>	<p>con la enfermedad o toxicidad. Inclusión sólo de toxicidad G3/4.</p>			<p>síntomas por enfermedad ni toxicidad y tiempo desde la progresión hasta la muerte.</p>	<p>tratamientos, el número medio de días con toxicidad era despreciable al comparar con la SLP. Este efecto fue más pronunciado con sunitinib, con mayor tiempo sin progresión o toxicidad (151 días).</p>	
<p>Gore ME y col¹⁴ Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol. 2009</p>	<p>N: 4564 pacientes Población: pacientes que no reunían criterios de inclusión para ensayos clínicos con sunitinib en cáncer renal MTS. Primera línea o ulterior con cáncer renal avanzado. Diseño: Abierto, uso compasivo. Evaluación de seguridad, SVG y respuesta a criterio del médico tratante. Análisis por intención de tratar</p>	<p>Punto Final Primario: Objetivo: Proveer sunitinib como uso compasivo en pacientes no elegibles para ensayos clínicos o en países donde no estuviera disponible.</p>	<p>Periodo Junio 2005 a Diciembre 2007</p>	<p>Ramas: No comparativo. Todos recibieron sunitinib 50mg/día (4 semanas de tratamiento con 2 de descanso)</p>	<p>Resultados: Características: 321pts (7%) con MTS cerebrales, 582 (13%) ECOG-PS 2 o mayor, 588 (13%) no de células claras, 1418 (32%) >o igual a 65 años. Mediana de ciclos de tratamiento: 5 (rango 1–25). Motivos de discontinuación: Falta de eficacia n: 1168 (27%) y Eventos adversos n: 362 (8%). Seguridad: el más frecuente EA diarrea (n=1936 [44%]) y astenia (n=1606 [37%]). Grado 3–4: astenia (n=344 [8%]) y trombocitopenia (n=338 [8%]). Eficacia: De 3464 pacientes evaluables la TRO fue 17% (n=603), distribuidas: MTS cerebrales (26 de 213 [12%]), ECOG-PS ≥ 2 (29 de 319 [9%]), no células claras (48 de 437 [11%]) edad 65 años o mayor (176 de 1056 [17%]). Mediana de SLP fue 10,9 meses (IC95% 10,3–11,2) y SVG 18,4 meses (17,4–19,2). Hacen hincapié en que los resultados de una población general con criterios de mal pronóstico pueden ser también candidatos a recibir sunitinib a dosis estándares.</p>	<p>No rando mizado</p>
<p>Sternberg CN y col¹⁵ Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic renal cell carcinoma: Results of a</p>	<p>N: 435, 223 (54%) de primera línea y 202 (46%) pre-tratados con citoquinas Población: Pacientes adultos con cáncer renal metastásico o irreseccable, enfermedad medible, vírgenes de</p>	<p>Punto Final Primario: SLP Punto Final Secundarios: SVG Tasa de respuesta tumoral (RECIST)</p>	<p>Abril 2006 a Abril de 2007</p>	<p>Randomizados 2:1 a pazopanib monoterapia 800mg/día Vs. Placebo Limitaciones: Comparador placebo,</p>	<p>Resultados: SLP Considerando todos los pacientes, fue mayor en la rama de pazopanib vs Placebo (9,2 vs 4,2 meses) HR 0,46 IC95% 0,34-0,62 p=<0,0001. Análisis de Subgrupos: a) <u>Vírgenes de</u></p>	<p>5</p>

<p>Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2010</p>	<p>tratamiento o pre-tratados con citoquinas, PS 0-1. Diseño: Randomizado, Fase III, doble ciego, controlado con placebo, multi-institucional.</p>	<p>Eficacia y Seguridad de pazopanib como monoterapia</p>		<p>cuando el tratamiento estándar de primera línea en 2006-7 era IL2 o IFNα y en segunda línea sorafenib</p>	<p>tratamiento: Mediana de SLP 11,1 vs 2,8 meses; HR 0,40 IC95% 0,27-0,60; p=<0,0001 b) Pre-tratados: Mediana de SLP 7,4 vs 4,2 HR 0,54 IC95% 0,35-0,84 p=<0,001 en favor de pazopanib en todos los casos. Respuesta Objetiva: 30% para pazopanib vs 3% en Placebo; p= < 0,001 Eventos adversos Pazopanib: diarrea, hipertensión, cambios en la coloración del cabello, náuseas, anorexia y vómitos.</p>	
<p>Stenberg CN y col¹⁶ A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. Eur J Cancer 2013</p>	<p>Idem Stenberg CN 2010¹⁵</p>	<p>Idem Stenberg CN 2010¹⁵</p>	<p>Idem Stenberg CN 2010¹⁵</p>	<p>Idem Stenberg CN 2010¹⁵</p>	<p>Resultados: SVG: no fue estadísticamente significativa (22,9 vs 20,5 meses, respectivamente; HR= 0,91; IC95% 0,71-1,16; p=0,224). El pasaje temprano y frecuente de la rama placebo a la de pazopanib y la prolongada duración del tratamiento cruzado alteró el análisis de la SVG. En el análisis post-hoc de inverse probability of censoring weighted (IPCW) realizado para ajustar por el efecto de crossover el pazopanib disminuyó la mortalidad (HR= 0,504; IC95% 0,315- 0,762; p= 0,002). Resultados similares, no significativos, se obtuvieron en un análisis de Rank-preserving structural failure time (RPSFT) (HR= 0,43; IC95% 0,215- 1,388; p= 0,172). Desde el último corte la exposición acumulada al pazopanib aumentó un 30%. El perfil de seguridad del pazopanib similar a lo conocido para esta droga. Conclusión: No observaron diferencias significativas en SVG. Análisis Post-hoc con ajustes por cross-over sugieren un beneficio en SVG con pazopanib.</p>	<p>5</p>
<p>Hutson TE y col¹⁷ Efficacy and</p>	<p>N: 225 Población: CRm a células claras virgen de tratamiento o</p>	<p>Punto Final primario: SLP cambiado a</p>	<p>Periodo: Octubre 2005 a septiembre</p>	<p>Ramas: Pazopanib 800mg/día</p>	<p>Resultados: 115 pacientes (69%) en 1ª línea y 70 pacientes (31%) en segunda línea.</p>	<p>NA</p>

<p>Safety of Pazopanib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2009</p>	<p>luego del fallo a bevacizumab o una citoquina. Provenientes de 43 centros. <u>Diseño</u>: Diseñado inicialmente como fase II, posteriormente revisado por un comité independiente cambiado a Open Label (estudio abierto)</p>	<p>TR a la semana 16 post-randomización.</p>	<p>re 2006</p>	<p>LIMITACIONES Fase II no randomizado.</p>	<p>Respuestas totales TRG: 35% Mediana de duración de respuesta 68 semanas (17 meses). SLP: fue 52 semanas (13 meses). Mantenimiento de ECOG PS o fue mantenido por un año en correlación a la prolongación de la SLP. Eventos adversos: diarrea, astenia, despigmentación capilar, elevación de GOT y GPT.</p>	
<p>Motzer RJ y col¹⁸ Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. (COMPARZ) N Engl J Med 2013</p>	<p><u>N</u>: 1110 <u>Población</u>: pacientes con carcinoma renal de células claras MTS. Karnofsky 70% o mayor. De 14 países de 14 Norte América, Europa, Australia y Asia <u>Diseño</u>: Estudio de No Inferioridad de pazopanib vs sunitinib. Randomizado, abierto, fase III</p>	<p><u>Punto final primario</u>: SLP, evaluado por un revisor independiente. <u>Secundario</u>: SVG, Seguridad y QoL <u>Objetivo</u>: comparación directa (en seguridad y eficacia) de sunitinib vs pazopanib en 1ª línea MTS</p>	<p><u>Periodo</u>: Agosto 2008 a Septiembre 2011</p>	<p><u>Ramas</u>: Randomizado 1:1 - Pazopanib 800mg una vez al día continuo (n: 557) - Sunitinib en ciclos de 6 semanas (50mg/día por 4 semanas, por 2 semanas de descanso) (n: 553)</p>	<p><u>Resultados</u>: SLP pazopanib no fue inferior a sunitinib (HR para SLP o muerte de cualquier causa; 1,05; IC95% 0,90-1,22), alcanzando los márgenes de no inferioridad predefinidos (límite superior del 95% <1,25). Mediana en meses 8,4 para pazopanib vs. 9,5 para sunitinib. SVG fue similar (HR pazopanib, 0,91; IC95% 0,76 a 1,08). La media de SVG fue de 28,4 meses en el grupo de pazopanib (95% CI, 26,2 a 35,6) y 29,3 meses en el grupo de sunitinib (95% CI, 25,3 a 32,5). Seguridad: Sunitinib se asoció a mayor incidencia de astenia (63% vs. 55%), síndrome de mano-pie (50% vs. 29%), trombocitopenia (78% vs. 41%) En tanto que pazopanib se asoció a mayor incidencia de elevación de transaminasas hepáticas (60% vs. 43%). <u>QoL</u>: Cambios medios en 11 de 14 dominios de calidad de vida, en particular los relacionados con la astenia o estomatitis, disfagia, síndrome de mano-pie, durante los primeros 6 meses de tratamiento fue favorable para pazopanib (P<0.05 de las 11 comparaciones).</p>	<p>3 (no ciego)</p>
<p>Escudier BJ y col¹⁹ Patient</p>	<p><u>N</u>: 168 <u>Población</u>: Pacientes con CRM que reciben primera línea de</p>	<p><u>Punto final Primario</u>: Preferencia</p>		<p><u>Ramas</u>: Randomizado 1:1 -Pazopanib</p>	<p><u>Resultados</u>: 126 de 168 pacientes completaron el cuestionario de</p>	<p>5</p>

<p>preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) PISCESS Study. J Clin Oncol 2012 (abstr CRA4502)</p>	<p>tratamiento. <u>Diseño:</u> Randomizado, doble ciego, fase III.</p>	<p>de los pacientes evaluada a la semana 22. <u>Secundarios:</u> Preferencia del médico, Seguridad, Calidad de Vida, Farmacocinética y Biomarcadores.</p>		<p>800mg por 10 semanas seguido de 2 semanas de washout y luego sunitinib 50mg por 10semanas. - Sunitinib 50mg por 10 semanas seguido de 2 semanas de washout y luego pazopanib 800mg por 10 semanas.</p>	<p>preferencia. Análisis primario (n=114) 70% de los pacientes prefirieron pazopanib, 22% sunitinib y 8% les fue indistinto. Luego de un ajuste por efecto de secuencia la diferencia en la preferencia fue del 49% (IC90% 37,0-61,5% p <0.001) en favor de pazopanib. Todos los estudios pre-planeados de sensibilidad fueron ES en favor de pazopanib, incluyendo un análisis donde se imputaba sunitinib para todos los pacientes para los cuales no había datos de preferencia. Las razones más comunes para la preferencia de pazopanib fueron mejor calidad de vida y menos fatiga. 60% de los médicos prefirieron pazopanib, 21% prefirieron sunitinib y 19% les fue indistinto. Los EA coincidieron con los perfiles de seguridad conocidos para ambas drogas. Pazopanib menos reducciones de dosis (13% vs 20%) e interrupciones (6% vs 12%) comparado con sunitinib, principalmente debido a EA. Menos fatiga con pazopanib evaluada con FACIT-Fatigue.</p>	
---	--	--	--	---	--	--

<p>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS a. Inhibidores de tirosina quinasa (activación de VEGFR)</p>			
Referencia	Métodos	Resultados	AGREE
<p>NICE Sunitinib²⁰ Issue date: March 2009 Review date: February 2011 Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma</p>	<p>Revisión sistemática Guía de práctica clínica El análisis de efectividad se basa en el estudio de Motzer RJ⁰⁹⁻¹⁰. La población blanco fueron pacientes en buen estado funcional (PS 0-1) subtipo células claras y la mayoría tuvo con nefrectomía previa. Los beneficios en SLP no eran evidentes en los pacientes sin nefrectomía (9% en rama sunitinib y 11% en citoquinas). En el estudio mencionado, si bien se incluyeron pacientes de mal pronóstico (6.1% en la</p>	<p>Concluyen que en pacientes candidatos a inmunoterapia, sunitinib comparado a IFNα fue superior en términos de SVG, SLP Y tasa de respuesta. En pacientes no candidatos a inmunoterapia o con pobre pronóstico la evidencia es limitada y no permiten elaborar conclusiones. La dosificación recomendada es de 50 mg una vez al día durante cuatro semanas consecutivas con un periodo de descanso de 2 semanas (es decir, un ciclo de tratamiento completo tiene una duración de 6 semanas). La dosis se puede ajustar en escalonadamente de a 12,5 mg de acuerdo con la tolerabilidad (intervalo de dosis de 25-75 mg). El precio de una caja conteniendo 30 cápsulas de 50 mg es £ 3.363,00. El costo diario promedio de sunitinib es £ 74.74. El fabricante de sunitinib (Pfizer) ha acordado un plan de acceso para los pacientes del Departamento de Salud, por lo que el primer ciclo de tratamiento de sunitinib es gratuito. El Departamento de Salud considera que este sistema de</p>	<p>Recomendada con modificaciones</p>

	rama sunitinib y 6.7% de IFN- α) los resultados no fueron reportados separadamente. Sunitinib se administra por vía oral.	acceso a pacientes no constituye una carga administrativa excesiva para el NHS. Los costos de los ciclos de tratamiento subsiguientes pueden variar en diferentes entornos, debido a los descuentos negociados de contratación. El Comité escuchó a personas portadoras de CCR, patología infrecuente, y tomó nota de las opiniones de los pacientes y los expertos clínicos en relación a la gravedad de la enfermedad. El Comité también escuchó a los expertos clínicos, el Grupo de Evaluación y el fabricante que existen escasos datos sobre AVAC en CRm avanzado y/o metastásico. El Comité tomó nota de que puede ser difícil de captar en su totalidad los efectos de sunitinib sobre la calidad relacionada con la salud de la vida. El Comité reconoció los comentarios que se recibieron de las personas con CRm y el público y que se resumen en un informe, señalando que algunas personas con CRm habían experimentado mejoras significativas en su calidad de vida como resultado del uso de sunitinib. Sunitinib es recomendado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico que son candidatos a inmunoterapia con PS/ECOG 0-1.	
NICE Pazopanib ²¹ Issued: February 2011 Last modified: August 2013 Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma	Revisión sistemática. El análisis de efectividad se basa en el estudio de no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib (COMPARZ ¹⁸). Sobre el cual realizan luego el análisis de costo-efectividad. Guía de práctica clínica	Pazopanib es recomendado como una opción para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer renal avanzado que no hayan recibido tratamiento previo con citoquinas y tengan un ECOG performance status de 0 o 1; y si el fabricante aplica un descuento del 12,5% del precio de lista.	Recomendada con modificaciones
NCCN v2.2014 ²²		En base al análisis de los resultados de efectividad y seguridad del estudio de Sternberg ¹⁵⁻¹⁶ y los resultados del estudio de no inferioridad de Motzer (COMPARZ ¹⁸) y la preferencia de los pacientes (PISCES ¹⁹) el comité evaluador del NCCN considera pazopanib como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras como categoría 1 de recomendación.	Recomendada con modificaciones
REVISIONES METANÁLISIS PRIMERA LINEA			
a. Inhibidores de tirosina quinasa (activación de VEGFR)			
Remak E y col ²³ Economic Evaluation of Sunitinib Malate for the First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2008	Desarrollo de modelo de Markov para simular progresión de enfermedad y determinar SLP, años de vida totales (LYs), calidad de vida ajustados por año de vida ganados (QALYs). Desde la perspectiva del pagador, desarrollado en Estados Unidos. Los parámetros del modelos se extrajeron del estudio pivotal de sunitinib, publicaciones, fuentes gubernamentales y opiniones de expertos. El modelo incluyó los eventos adversos y costos derivados de los mismos. También se incluyeron los costos de las drogas para el tratamiento, estudios de seguimiento, eventos adversos, progresión de enfermedad, tratamiento de soporte y de la fase terminal.	SLP en años: sunitinib se asoció con mayor SLP de 0.41 sobre IFN α y 0.35 para IL-2. Años de Vida Totales (LYs): relacionado a IFN α ganancia de 0.11 y con IL-2 0.24 años totales. Calidad de vida ajustada por año ganado (QALYs): sunitinib en relación a IFN α 0.14 y con IL-2 0.20. El incremento de costo-efectividad de sunitinib sobre IFN α fue de 18.611 por año libre de progresión y 67.215 por años totales ganados. Cociente costo-utilidad es 52.593 por QALY ganado sunitinib es una alternativa costo-efectiva a IFN α como primera línea de tratamiento en cáncer renal metastásico.	SIGN 27/30

CONCLUSIONES SUNITINIB:

Sunitinib inhibe la enzima tirosina-quinasa del receptor de VEGF, impidiendo su activación, como así también otras TK asociadas al receptor de PDGF y oncogén c-kit. El beneficio de sunitinib fue demostrado mediante un ensayo de fase III de 750 pacientes (Motzer RJ y col, N Engl J Med 2007⁰⁹; Motzer RJ y col, J Clin Oncol 2009¹⁰) que incluyó en su mayoría pacientes con pronóstico bueno intermedio con cáncer renal avanzado a células claras que no habían recibido tratamiento sistémico previo. Los pacientes fueron asignados al azar a seis semanas de sunitinib (50 mg al día durante cuatro semanas, seguido de dos semanas de descanso) o interferón alfa (IFN α , 9 millones de unidades tres veces por semana). En comparación con el IFN α , sunitinib resultó en: mayor tasa de respuesta objetiva (TRO, 47 vs 12%, respectivamente). Mayor supervivencia libre de progresión estadísticamente significativa (SLP 11 meses vs 5 meses, HR 0,54).

La publicación posterior con los resultados finales de supervivencia mostraron una tendencia a mayor supervivencia global, aunque sin significancia estadística (SVG mediana 26,4 vs 21,8 meses, HR 0,82 IC95% 0,67 a 1,001). Esto fue explicado en parte porque más de la mitad de todos los pacientes en ambas ramas fueron tratados con inhibidores de la vía de VEGF después de la finalización del ensayo. El análisis multivariado de supervivencia basado en los parámetros de estratificación pre-tratamiento y la asignación del tratamiento, encontró que el tratamiento inicial con sunitinib fue un predictor estadísticamente significativo de la supervivencia prolongada.

En relación a este mismo estudio de Motzer, Castellano¹¹ realizó un sub-estudio de valoración calidad de vida comparándolas en ambas ramas. Los pacientes tratados del grupo sunitinib experimentaron menores síntomas relacionados con la enfermedad, mejores escalas de calidad de vida y mejor estado de salud general.

Adicionalmente, Gore¹⁴ publicó los datos de un estudio de uso expandido, reportando especialmente la seguridad de esta droga en pacientes no candidatos a ensayos clínicos (es decir de mal pronóstico), concluyendo que sunitinib es eficaz y seguro en el uso expandido. Incluyeron 4.564 pacientes, que sumados a los 750 pacientes del ensayo randomizado de Motzer suman 5.314 pacientes tratados con esta droga, constituyéndose en el fármaco con mayores reportes de seguridad.

Remak²³ realizó una evaluación económica de sunitinib, utilizando como comparador IFN α basado en el estudio randomizado de Motzer⁰⁹⁻¹⁰, desde la perspectiva del pagador realizado y costado en Estados Unidos. Los resultados rescatados fueron la SLP en años: sunitinib se asoció con mayor SLP de 0,41 sobre IFN α y 0,35 para IL-2. Años de Vida Totales (LYs): relacionado a IFN α ganancia de 0,11 y con IL-2 0,24 años totales. Calidad de vida ajustada por año ganado (QALYs): sunitinib en relación a IFN α 0,14 y con IL-2 0,20. El incremento de costo-efectividad de sunitinib sobre IFN α fue de 18.611 dólares por año libre de progresión y 67.215 dólares por año totales ganados. Cociente costo-utilidad es 52.593 dólares por QALY ganado, con lo que concluyen que sunitinib es una alternativa costo-efectiva a IFN α como primera línea de tratamiento en cáncer renal metastásico.

REUNION DE CONSENSO PRIMERA LINEA 2014 - SUNITINIB:

Pregunta de investigación: En su opinión, ¿cuál es la mejor opción de tratamiento en PRIMERA LINEA en pacientes con cáncer de riñón de células claras con metástasis (CRm), con un

Performance Status (PS) de 0 o 1 y pronóstico bueno/Intermedio? Por favor amplíe su respuesta añadiendo sus comentarios.

Con respuestas muy similares entre sunitinib (53,3%) y pazopanib (43,3%). En los comentarios, entre quienes habían elegido sunitinib el 37.5% (6 repuestas) sobre el total aclararon que en forma indistinta indican pazopanib dado su mejor perfil de seguridad, llevando las proporciones a 63,3% para pazopanib y 53,3% para sunitinib.

Durante la discusión presencial se vuelve a mencionar que el estudio de Gore¹⁴ observacional aporta con gran número de pacientes información sobre el perfil de seguridad de sunitinib.

El estudio de Motzer⁰⁹⁻¹⁰ que compara sunitinib vs IFN α incluyó exclusivamente histología de células claras, utilizó los criterios de Motzer; 94% en la rama de sunitinib y 93% en la de placebo eran de buen/intermedio pronóstico; aunque no fue diseñado el estudio específicamente para esta población. PS 0-1 fue criterio de inclusión (que a la vez es factor pronóstico de MSKCC), por lo que el 6 y 7% de cada rama de mal pronóstico fue debido a la inclusión de pacientes con alteraciones de LDH, hemoglobina y ausencia de nefrectomía (para reunir 3 criterios).

La segunda ronda de preguntas posiciona a pazopanib a la par de sunitinib (50% y 50% respectivamente).

RECOMENDACIÓN SUNITINIB:

En pacientes con buen pronóstico o intermedio de cáncer renal metastásico a células claras con PS 0-1 en primera línea, sunitinib constituye una opción efectiva y con perfil de seguridad conocido.

Recomendación Nivel A (1+)

CONCLUSIONES PAZOPANIB:

El primer estudio de pazopanib fue un estudio fase II randomizado que fue cambiado a un formato de estudio abierto siguiendo las recomendaciones del comité revisor de datos (Hutson TE y col, J Clin Oncol 2009¹⁷). Este estudio se realizó en pacientes con cáncer renal a células claras metastásico virgen de tratamiento o que habían fracasado a un tratamiento previo con bevacizumab o a una citoquina. El punto final primario de este estudio fue inicialmente SLP y luego fue cambiado a tasa de respuesta (TR).

En este estudio se observó que la TR fue del 35%, siendo la mediana de duración de respuesta 68 semanas (17 meses). La SLP fue de 52 semanas (13 meses). Un ECOG PS de 0 se mantuvo por un año en correlación a la prolongación de la SLP.

Los eventos adversos más frecuentes observados fueron diarrea, astenia, despigmentación capilar, elevación de GOT y GPT.

En un estudio de fase III, randomizado, doble ciego en pacientes con carcinoma de células renales metastásico con pazopanib contra placebo como primera línea de tratamiento o segunda línea en pacientes pre-tratados con citoquinas (Sternberg C y col, J ClinOncol 2010¹⁵) se observó en el

análisis de todos los pacientes que la SLP (punto final primario) fue mayor en la rama de pazopanib vs placebo (9,2 vs 4,2 meses, HR 0,46 IC95% 0,34-0,62 $p < 0,0001$).

En el análisis de subgrupos se observó que la SLP fue significativamente mayor en el grupo de pazopanib en todos los casos. En pacientes vírgenes de tratamiento la mediana de SLP fue de 11,1 vs 2,8 meses, y en pacientes pre-tratados con citoquinas la mediana fue de 7,4 vs 4,2. Asimismo se observó una respuesta objetiva de 30% para pazopanib contra 3% para placebo ($p < 0,001$).

Los eventos adversos más frecuentes observados fueron diarrea, hipertensión, cambios en la coloración del cabello, náuseas, anorexia y vómitos.

En el análisis final de los datos de este estudio (Sternberg C y col, Eur J Cancer 2013¹⁶) no se observó una diferencia significativa en la SVG entre pacientes tratados con pazopanib o placebo (22,9 vs 20,5 meses respectivamente). De acuerdo a los autores el pasaje temprano y frecuente de la rama placebo a la de pazopanib luego de la progresión de la enfermedad y la prolongada duración del tratamiento cruzado alteró el análisis de la SVG.

En un estudio reciente de no inferioridad, fase III, randomizado, abierto, en pacientes con carcinoma renal de células claras con pazopanib contra sunitinib (estudio **COMPARZ**, Motzer RJ y col, N Engl J Med 2013¹⁸) se observó que la SLP (punto final primario) para pazopanib no fue inferior a sunitinib, alcanzando los márgenes de no inferioridad predefinidos (mediana 8,4 meses vs 9,5 meses respectivamente).

En el análisis de los puntos finales secundarios se observó que la SVG fue similar para ambas drogas. En términos de seguridad, sunitinib se asoció a mayor incidencia de astenia (63% vs 55%), síndrome de mano-pie (50% vs 29%), trombocitopenia (78% vs 41%); en tanto que pazopanib se asoció a mayor incidencia de elevación de transaminasas hepáticas (60% vs 43%).

En el análisis de la calidad de vida se observó que durante los primeros 6 meses los puntajes de calidad de vida relacionados a la salud en el grupo de pazopanib fueron mejores que en el grupo de sunitinib para los dos puntos finales primarios de este análisis (fatiga y efectos secundarios del tratamiento). Se observaron diferencias significativas en favor de pazopanib sobre sunitinib en 11 de 14 comparaciones respecto de la calidad de vida.

En línea con estos resultados en un estudio fase III, randomizado, doble ciego de tratamiento de primera línea con pazopanib seguido de sunitinib comparado con la secuencia inversa, donde el punto final primario fue la preferencia de los pacientes (Estudio **PISCES**, Escudier BJ y col, J Clin Oncol 2012 (abstr CRA4502)¹⁹) la diferencia en preferencia fue siempre significativamente mayor para pazopanib respecto de sunitinib tanto para pacientes como para médicos.

REUNION DE CONSENSO PRIMERA LINEA 2014 - PAZOPANIB:

Durante la discusión presencial surge que pazopanib en el estudio de preferencia de pacientes y médicos fue el elegido frente a sunitinib (estudio **PISCES**¹⁹); y que constituye una opción de tratamiento no inferior a sunitinib (estudio **COMPARZ**¹⁸). Señalaron que además de los eventos

adversos que el oncólogo debe monitorear por laboratorio en pacientes recibiendo sunitinib, los manifestados por el paciente frecuentemente son la astenia y cambio de coloración de la piel.

La comparación de pazopanib vs placebo en el estudio de Setrnberg¹⁵⁻¹⁶ sin beneficios en SVG fue atribuido al entrecruzamiento temprano de ramas. El panel de expertos consideró que ambas drogas al tener igual mecanismo de acción, pueden agruparse como inhibidores de tirosina quinasa por lo que ocupan la misma posición en la indicación. La primera ronda de preguntas tuvo ligero predominio de sunitinib por sobre pazopanib, sin embargo en la segunda ronda eligieron en forma indistinta una u otra droga (50% y 50% para cada una de ellas).

RECOMENDACIÓN PAZOPANIB:

Pazopanib es una opción efectiva para la primera línea de tratamiento en pacientes con buen pronóstico o intermedio de cáncer renal metastásico a células claras con PS 0-1. Pazopanib demostró ser no menos efectivo que el estándar de tratamiento sunitinib, con un mejor perfil de seguridad por lo que se lo podría considerar como una alternativa viable.

Recomendación Nivel A (1+)

b. Inhibidores de VEGF: Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal de administración por vía endovenosa que produce inhibición de la angiogénesis mediante la unión selectiva al VEGF-A bloqueando la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y -2.

Términos MESH:

Bevacizumab: ("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[All Fields]) AND ("kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields])

ANALISIS DE LA EVIDENCIA:

RANDOMIZADOS FASE II- III en PRIMERA LINEA b.Inhibidores de VEGF: bevacizumab						
Referencia	N/ Población/Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultado	JADAD
Rini Bl y col ²⁴ Phase III trial of bevacizumab plus Interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206 . J ClinOncol.	N: 732 Población: PRIMERA línea de CR avanzado Diseño: Prospectivo, Randomizado, Fase III Multicéntrico, que compara bevacizumab + IFN α vs IFN α	Punto Final: SVG Secundarios: SLP, TRO y seguridad	Octubre 2003 a Julio 2005	Randomizado: 1:1 - Experimental (n: 369) bevacizumab (10 mg/kg EV cada 2 semanas) más IFN α (9 millones unidades SC 3 veces a la semana) Vs. - Control (n: 363) IFN α a igual dosis y esquema como monoterapia	Resultados: 26% buen pronóstico 64% intermedio y 10% mal pronóstico SVG media fue de 18,3 meses (IC95% 16,5 a 22,5 meses) para bevacizumab-IFN α y 17,4 meses (IC95% 14,4-20,0 meses) para IFN α monoterapia (p 0,097). Luego del ajuste de los factores de estratificación, riesgo relativo 0,86 (IC95% 0,73-1,01; p 0,069) a favor de bevacizumab-IFN α . Seguridad: Eventos grado 3 a 4: hipertensión (HTA), anorexia, fatiga y proteinuria en la rama de IFN α asociado a bevacizumab. Los pacientes que desarrollaron HTA con bevacizumab-IFN α presentaron una SLP y SVG	3 (no ciego)

2010					significativamente > vs los pacientes sin HTA. La rama de tratamiento combinado presenta una tendencia en mayor SVG, aunque sin alcanzar la significancia estadística.	
EscudierBycol²⁵ Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007	N: 649 Población: cáncer renal MTS en 1ra línea Diseño: Randomizado Multicéntrico, doble ciego, fase III	Punto final primario: SVG Secundario: SLP Seguridad	Periodo: Junio 2004 y Octubre 2005	Ramas: Bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) más IFN α 9 MIU SC tres veces a la semana (n: 327) vs. IFN α + placebo (n: 322) en un estudio.	Resultados: Buen/intermedio pronóstico 83% en rama Beva-IFN y 85% en IFN solo. 8% mal pronóstico en Beva-IFN y 9% en IFN. 9% no disponible en cada rama. SLP fue significativamente más larga en el grupo de bevacizumab-IFN α vs grupo control (10,2 meses vs 5,4 meses; HR 0,63, IC95% 0,52–0,75; p=0,0001). Seguridad: Se reportaron 8 (2%) muertes por eventos adversos en pacientes que recibieron una o más dosis de bevacizumab y 7 (2%) en aquellos que no recibieron la droga. Solo tres muertes en la rama de bevacizumab se consideraron posiblemente relacionadas a esta droga por los investigadores. EAsG3 o mayor: fatiga (n: 40 [12%] en bevacizumab vs 25 [8%] en el grupo control) y astenia (n: 34 [10%] vs n: 20 [7%]).	5
Escudier BJ y col²⁶ Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- α 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO Annual Meeting J Clin Oncol. 2009	N: 649 Población: cáncer renal MTS en 1ra línea Diseño: Randomizado Multicéntrico, doble ciego, fase III	Punto final primario: SVG Secundario: SLP Seguridad	Periodo: Junio 2004 y Octubre 2005	Ramas: Bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) más IFN α 9 MIU SC tres veces a la semana (n: 327) vs. IFN α + placebo (n: 322) en un estudio.	Resultados: Revisión radiológica independiente: SLP de 10,4 meses (bevacizumab-IFN α) vs 5,5 meses (IFN α) (HR 0,57) y una tasa de respuesta de 31% vs 12% en las ramas confirmando los análisis previos. SVG estratificada por región y score de Motzer fue 23,3 meses para bevacizumab-IFN α y 21,3 meses en la rama IFN α (HR 0,86 IC95%: 0,72-1,04 p = 0,1291). Seguridad: No se observaron eventos adversos nuevos o inesperados. Más pacientes en la rama IFN α comparado con la rama bevacizumab-IFN α recibieron terapia post-protocolo, incluyendo TKIs, inhibidores de mTOR, citoquinas y quimioterapia: 180 (55%) en la rama bevacizumab-IFN α y 202 (63%) en la rama IFN α . TKI como segunda línea de tratamiento: Análisis exploratorio halló mayor SVmedia 38,6 meses vs 33,2 meses (HR 0,77 IC95% 0,51-1,15 p = 0,1948) (bevacizumab-IFN α n: 96; IFN α n: 81). La SVG observada podría haber estado influenciada por las terapias anti-neoplásicas posteriores, que no fueron determinadas en el protocolo y por tanto representa un elemento no controlado en el análisis de la SVG.	5
Escudier By	N: 649	Punto	Periodo:	Ramas:	Resultados: SVG mediana 23,3	5

<p>col²⁷ Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol. 2010</p>	<p>Población: cáncer renal MTS en 1ra línea Diseño: Randomizado Multicéntrico, doble ciego, fase III</p>	<p>final primario: SVG Secundario: SLP</p>	<p>Junio 2004 y Octubre 2005</p>	<p>Bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) más IFNα 9 MIU SC tres veces a la semana (n: 327) vs. IFNα + placebo (n: 322) en un estudio.</p>	<p>meses para bevacizumab-IFNα y 21,3 meses con IFNα- placebo (HR no estratificado 0,91; IC95% 0,76 a 1,10; p 0,3360; HR estratificado 0,86; IC95% 0,72 a 1,04; p 0,1291). 55% en ambas ramas recibió al menos una línea de tratamiento post-protocolo, como posible factor confundidor en el análisis de SVG. De los pacientes que recibieron un TKI como segunda línea tuvieron mayor SV media (bevacizumab-IFNα: 38,6 meses; IFNα- placebo: 33,6 meses; HR 0,80; IC95% 0,56 a 1,13). La tolerancia al tratamiento fue similar a las reportadas anteriormente.</p>	
<p>McDermott DF y col²⁸ The BEST trial (E2804): a randomized phase II study of VEGF, RAF kinase, and mTOR combination targeted therapy (CTT) with bevacizumab (bev), sorafenib (sor), and temsirolimus (tem) in advanced renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol. 2013</p>	<p>N: 361 Población: Primera línea de CRm Diseño: Randomizado Multicéntrico, abierto, fase II</p>	<p>Punto final primario: SLP Secundario: SVG Incidencia de EAs</p>	<p>Periodo: Septiembre 2007 a Junio 2013</p>	<p>Ramas: - Bevacizumab (10mg/kg cada 2 semanas), temsirolimus (25mg cada semana) + bevacizumab (10mg/kg cada 2 semanas), bevacizumab (5mg/kg cada 2 semanas) + sorafenib (200mg Lu-Vi), o sorafenib (200mg QD) + temsirolimus (25mg cada semana)</p>	<p>Resultados: SLP fue 8,7 meses para bevacizumab vs 7,3 meses para bevacizumab/temsirolimus (HR = 0,91; 95% CI, 0,68-1,23), 11,3 meses para bevacizumab/sorafenib (HR = 0,84; 95% CI, 0,62-1,13) y 7,7 meses para sorafenib/temsirolimus (HR = 1,11; 95% CI, 0,83-1,49). TRO (RC+RP) fueron 12% para bevacizumab vs 28% para bevacizumab/temsirolimus, 30% para bevacizumab/sorafenib y 27% para sorafenib/temsirolimus. No se observaron diferencias en SVG. Las toxicidades más comunes incluyeron hipertensión, fatiga, síndrome de la mano-pie y diarrea. Los eventos grado ≥ 3 y las reducciones de dosis fueron más comunes en las TBCs. Conclusiones. La terapia blanco combinada (TBC) no fue superior en relación al agente único bevacizumab para el punto final primario SLP. Si bien se esperaban eventos de toxicidad severa estos fueron más prevalentes en las TBCs que con bevacizumab solo.</p>	<p>3 (no ciego)</p>

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

b. Inhibidores de VEGF: bevacizumab

<p>NICE Bevacizumab²⁹ Issue date: August 2009 Review date: June 2011 Bevacizumab (first-line), Sorafenib (first- and second-line), Sunitinib (second-line) and Temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma</p>	<p>Revisión sistemática Guía de práctica clínica</p>	<p>En base al análisis de los resultados del estudio AVOREN²⁵⁻²⁷ el comité evaluador respaldó los resultados, sin embargo el balance de costo efectividad fue desfavorable para bevacizumab, por lo que no se recomienda como opción de tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico. Es poco probable que el bevacizumab + IFNα sea considerado costo-efectivo.</p>	<p>Recomendada con modificaciones</p>
<p>NCCNv2.2014²²</p>		<p>En base al análisis de los resultados de los estudios</p>	<p>Recomen</p>

		AVOREN ²⁵⁻²⁷ y CALGB90206 ²⁴ el NCCN recomienda bevacizumab + IFN α como primer línea de tratamiento en pacientes con cáncer renal metastásico de células claras interpretado como categoría 1 de recomendación.	dada con modificaciones
--	--	---	-------------------------

CONCLUSIONES BEVACIZUMAB:

Se han realizado dos grandes estudios de fase III randomizados en pacientes con carcinoma de células renales metastásico con bevacizumab + IFN α vs IFN α solo como primera línea de tratamiento (Estudio AVOREN, Escudier B y col, Lancet 2007²⁵, J ClinOncol 2009²⁶ y 2010²⁷; Estudio CALGB90206, Rini BI y col, J ClinOncol 2010²⁴).

En ambos estudios de superioridad el punto final primario fue supervivencia global (SVG). Si bien en ambos casos se observó una tendencia a mejorar la SVG comparado con IFN α solo, en ninguno de los dos estudios se alcanzaron los criterios predefinidos de significancia, es decir que el bevacizumab + IFN α no fue superior al IFN α para la variable primaria SVG. De acuerdo a ambos autores esto se debió muy probablemente al efecto de cross-over con la medicación antineoplásica recibida por los pacientes (principalmente TKIs) luego de la progresión de la enfermedad, ya que esta variable no estaba definida en los estudios y por lo tanto no fue controlada.

Sin embargo en estos mismos estudios se observó que la combinación de bevacizumab + IFN α como primera línea de tratamiento resultó en un incremento significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP, punto final secundario de ambos estudios) comparado con IFN α solo. La duración media de la SLP fue significativamente más larga en el grupo de bevacizumab + IFN α que en el grupo control (IFN α solo).

Terapias Combinadas: En un estudio fase II (Estudio BEST, McDermott DF y col, J ClinOncol 2013²⁸) se observó que el uso de terapias blanco combinadas (TBC; bevacizumab vs. bevacizumab + temsirolimus, bevacizumab + sorafenib y temsirolimus + sorafenib) no produjo un aumento significativo de la SLP, pero sí un aumento de la toxicidad asociada al uso de combinado de drogas. Asimismo no se observaron diferencias en la SVG; y los eventos grado 3/4 y las reducciones de dosis fueron más comunes en las ramas de TBCs.

Por lo tanto la combinación de terapias blanco con bevacizumab (bevacizumab + temsirolimus o bevacizumab + sorafenib) no sería una alternativa viable, al menos con las drogas actualmente aprobadas, ya que no se observó un aumento significativo de la SLP o SVG en las TBCs pero si un aumento de la toxicidad.

REUNION DE CONSENSO₂₀₁₄ - BEVACIZUMAB-IFN α :

Pregunta de investigación: ¿Considera la asociación de bevacizumab + IFN α como alternativa de PRIMERA LINEA de tratamiento en pacientes con cáncer de riñón de células claras con metástasis (CRM), con un Performance Status (PS) de 0 o 1 y pronóstico bueno/Intermedio? En ambos casos por favor justifique su opción: Si/ No.

La mayoría no considera el uso de bevacizumab dada la toxicidad añadida del interferón y el requerimiento de la vía endovenosa para bevacizumab, contra la practicidad de la vía oral de los otros agentes discutidos en la pregunta 2.

Cabe destacar que quienes respondieron que podría ser una opción este esquema (40,0%) para pacientes que no aceptan o no toleran las medicaciones disponibles por vía oral (inhibidores de tirosina quinasa), solo uno de ellos la eligió como opción de primera línea frente a sunitinib y pazopanib en la pregunta correspondiente (3,3% respuestas para bevacizumab-IFN α). Durante la discusión presencial se destacó que ambos estudios fueron negativos por no cumplir con su punto final primario, por lo que la recomendación es B (1-). Durante la discusión presencial se aclaró que si bien no constituye la primera opción de tratamiento en todos los pacientes, puntualmente en pacientes con intolerancia a TKI puede ser una opción.

En la segunda ronda de preguntas respondieron que si constituye una opción en primera línea bevacizumab-IFN α .

RECOMENDACION BEVACIZUMAB:

Se recomienda el uso de bevacizumab más IFN α como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer renal avanzado de células claras exclusivamente, cuando la alternativa disponible sea el tratamiento con IFN α solo, considerando los eventos adversos posibles adicionales de la combinación de las drogas.

Recomendación Nivel B (1-)

c. CITOQUINAS: IL-2 en altas dosis e IFN α

Interleuquina 2 (IL-2) en altas dosis e Interferón α (IFN α). La eliminación del tumor primario puede provocar una respuesta inmune que en ocasiones da lugar a remisiones espontáneas y dramáticos en las metástasis, especialmente en el pulmón (Vogelzang NJ y col, J Urol. 1992³⁰; Gleave ME y col, N Engl J Med. 1998³¹).

Varias estrategias inmunoterapéuticas se han utilizado para aumentar la inmunidad antitumoral, incluyendo la administración de citoquinas, la inmunoterapia antitumoral específica, la inmunoterapia adoptiva, la inducción de una respuesta de injerto contra tumor a través de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y estimuladores no específicos del sistema inmune. No obstante, actividad antitumoral clínicamente útil sólo se ha visto con la citoquinas IL-2 e IFN α . Entre las inmunoterapias, se estableció las dosis altas de IL-2 como tratamiento de elección para los pacientes con CR avanzado y con buen funcionamiento de los órganos por parte del paciente en la década de 1990 (McDermott DF, Cancer 2009³²). Aunque los mecanismos de acción de la IL-2 e IFN α son poco conocidos, se plantea la inducción de inmunidad antitumoral en modelos murinos implicados, muerte directa de las células tumorales por las células T activadas y células asesinas naturales (natural killer - NK). Además, IFN α puede tener efectos antiangiogénicos.

ANALISIS DE LA EVIDENCIA:

RANDOMIZADOS FASE II - III en PRIMERA LINEA						
c. Interleuquina 2 e Interferon alfa						
Referencia	N/Población/Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	JADAD
Muss HB y col ²³	N: 97 pacientes Población: pacientes	<u>Punto final primario:</u>	No refiere	Interferón alfa 2b (IFN α) vía:	<u>Tasa de Respuestas</u> (Parcial o Completa):	3

<p>Recombinant Alfa Interferon in Renal Cell Carcinoma: A randomized Trial of Two Routes of Administration. J Clin Oncol 1987</p>	<p>con cáncer renal metastásico o recurrente <u>Diseño:</u> Randomizado, abierto.</p>	<p>Tasa de respuesta</p>		<p>- Subcutánea (SC) 2 x 10 MUI /m² trisemanal (n: 67). Dosis escalada hasta 10 MUI/m² Vs - Endovenosa (EV) 30 x 10 MUI/m² por 5 días consecutivos cada 3 semanas (n: 64). Dosis escalada hasta 50MUI/m²</p>	<p>5/51 (10%) rama IFNα subcutáneo y 3/46 (7%) de la rama IFNα endovenoso. <u>Análisis retrospectivo:</u> Pacientes con nefrectomía, sin MTS óseas tuvieron 23% tasa de respuestas. El tiempo a las respuestas fue entre 3 semanas a 11 meses. <u>Eventos adversos:</u> Síndrome flu-like 100% en ambas ramas. G3 EV: 59% SC: 29%. Somnolencia EV 28% SC 17% Náuseas y vómitos EV 60% SC 33%</p>	
<p>Fyfe G y col³⁴ Results of Treatment of 225 Patients with Metastatic Renal Cell carcinoma who Received High-Dose Recombinant Interleukin-2 Therapy. J Clin Oncol. 1995</p>	<p><u>N:</u> 225 <u>Población:</u> Pacientes incluidos en 7 ensayos clínicos de Fase II <u>Diseño:</u> Análisis combinado de estudios de Fase II</p>	<p><u>Objetivo:</u> Determinar la eficacia y seguridad de Interleuquina 2 (IL-2) en el tratamiento de pacientes con cáncer renal metastásico.</p>	<p>No refiere</p>	<p><u>Tratamiento:</u> IL-2 (Proleukin) 600.000 o 720.000 UI/kg administrado endovenoso en infusión de 15 minutos cada 8 horas, por 5 días consecutivos. Una segunda secuencia de tratamiento se administró luego de 5-9 días de descanso y se repitió todo el esquema cada 6-12 semanas en pacientes respondedores.</p>	<p><u>Respuestas Objetivas:</u> 14% (IC90% 10-19%) de las cuales 5% (n: 12) de respuesta completa (RC); 9% (n: 24) de respuestas parciales (RP). Estas respuestas fueron independientes de los sitios de enfermedad (hueso, MTS viscerales, enfermedad extensa o primario no resecado). Duración media de respuestas en pacientes con RC no fue alcanzada al momento del reporte, para RP fue de 19 meses. PS fue el único factor predictivo de respuesta a la IL-2. Si bien la toxicidad fue reversible, hubo 4% de muertes tóxicas.</p>	<p>No rando mizado</p>
<p>Nègrier S y col³⁵ Treatment of Patients With Metastatic Renal Carcinoma With a Combination of Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon Alfa with or without Fluorouracil. J Clin Oncol. 2000</p>	<p><u>N:</u> 131 <u>Población:</u> Pacientes provenientes de 24 instituciones, portadores de cáncer renal metastásico con enfermedad medible, PS menor o igual a 1. Edad: 18-80 años <u>Diseño:</u> Randomizado de fase III, abierto</p>	<p><u>Punto final primario:</u> SLP Tasa de respuesta y toxicidad. <u>Secundario:</u> SVG</p>	<p><u>Periodo:</u> Octubre de 1995 a Junio de 1996</p>	<p><u>Ramas:</u> A- IL-2 subcutánea 9 MUI por 6 días más Interferón alfa 6 MUI trisemanal Ambos las semanas 1, 3, 5 y 7 B- Lo mismo (IFNα e IL-2) más fluorouracilo 600mg/m²/día en infusión continua por 5 días, semanas 1 y 5.</p>	<p>El estudio se cerró prematuramente a pedido de los investigadores debido a la baja tasa de respuestas. No se registraron muertes tóxicas. <u>SLP</u> a un año 12% para la rama A y 15% para la B, no estadísticamente significativas. No se hallaron diferencias significativas en ninguno de los puntos finales. Tasa RO: 1.4% en rama A y 8.2% en la B al 1º ciclo; y se mantenían iguales al finalizar el 2º ciclo. <u>Conclusión:</u> La combinación de IL-2, IFNα con o sin fluorouracilo no beneficia a pacientes con cáncer renal metastásico. Ninguno de estos esquemas puede ser considerado estándar de</p>	<p>3</p>

<p>McDermott DF y col³⁶ Randomized Phase III Trial of High-Dose Interleukin-2 versus Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Cytokine Working Group (CWG) J Clin Oncol. 2005</p>	<p>N: 192 pacientes con cáncer renal metastásico en primera línea de tratamiento, PS 0-1, sin MTS cerebrales, con confirmación histológica de la enfermedad, enfermedad medible. 87% tenía factores de intermedio o mal pronóstico según la clasificación de Motzer del MSKCC Diseño: multi-institucional (10 centros), Randomizado, Fase III, no ciego</p>	<p>Punto Final: SLP a 3 años. Estratificado por MTS hepáticas u óseas; primario renal operado o no; PS 0 o 1.</p>	<p>Periodo: Abril 1997 a Julio 2000.</p>	<p>Ramas: 1) IL-2 (5MUI/M2 SC cada 8 horas por 3 dosis D1, luego diariamente por 5 días a la semana por 4 semanas e IFNα 5MUI/m2 SC trisemanal por 4 semanas cada 6 semanas (2 de descanso). 2) IL-2 en altas dosis 600.000 UI/kg/dosis cada 8 horas días 1 a 5; 15 a 19 (máximo de 28 dosis) cada 12 semanas.</p>	<p>tratamiento. Resultados: Tasa de Respuesta superior para altas dosis de IL-2 con 23.2% (22/95) vs 9.9% (9/91) para IL-2 más IFNαSC. P= 0.018 Duración de repuesta: 10 pacientes de IL-2 altas dosis vs 3 de IL-2/IFNα sostuvieron al respuesta al cabo de 3 años; p= 0.082 Mediana de duración de respuesta 14 vs 7 meses p=0.14. Mediana de sobrevida: 17.5 vs 13 meses p=0.24 Pacientes con metástasis hepáticas u óseas (p=0.001) o tumor primario puesto (p=0.040) la SVG fue superior con IL-2 altas dosis.</p>	<p>3</p>
<p>REVISIONES METANALISIS PRIMERA LINEA c. Interleuquina 2 e Interferon alfa</p>						
<p>George D y col³⁷ Immunotherapy of renal cell carcinoma. UptoDate - 2014</p>	<p>Revisión no sistemática</p>	<p>Para los pacientes con un buen estado funcional de Karnofsky (≥80%) y la función de los órganos intactos, sugieren IL-2, en alta dosis en lugar de terapia dirigida (Grado 2B). Para los pacientes que rechazan o no son candidatos a IL-2 (incluidos aquellos sin acceso a la terapia con IL-2), se recomienda terapia dirigida molecular (grado 1A). Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse con IL-2 son aquellos con carcinomas de células claras. Para los pacientes con enfermedad metastásica de inicio que son candidatos para inmunoterapia, sugerimos cito reducción con nefrectomía previa al tratamiento (Grado 2B). No recomiendan el uso de Interferón para pacientes con CR avanzado o metastásico.</p>				

CONCLUSIONES CITOQUINAS:

El tratamiento de primera línea para cáncer renal avanzado, predominantemente con histología a células claras, estaba limitado a citoquinas (interleuquina 2 e Interferón alfa). Para este subgrupo de pacientes, numerosas combinaciones, dosis y vías de administración fueron contrastadas en ensayos clínicos randomizados. Si bien ciertos pacientes presentaban beneficios en respuestas duraderas, la mayoría de ellos experimentó efectos adversos secundarios, muchos de los cuales de severidad marcada. Específicamente con IL-2 han mostrado respuestas duraderas, no así con IFNα. McDermott³⁶ ensayó IL-2 en altas dosis, determinando el perfil de pacientes que pueden beneficiarse con esta intervención: pacientes con un PS 0-1, sin co-morbilidades, con histología de células claras, clasificado como grupo de riesgo de MSKCC intermedio o malo y además que el paciente cuente con la información para que pueda asumir los potenciales riesgos de toxicidad asociada.

El uso inicial de IL-2 en el tratamiento de cáncer renal avanzado fue en combinación de altas dosis en bolo asociado a la infusión de células activadas por linfocinas (LAK) (Mazumder A y col, J Exp

Med. 1984³⁸). Respuestas importantes y duraderas fueron reportadas en algunos pacientes (Fisher RI y col, *Ann Intern Med.* 1988³⁹; Rosenberg SA y col, *N Engl J Med.* 1987⁴⁰). Estudios posteriores hallaron que altas dosis en bolo de IL-2 era equivalente a la combinación de IL-2 y LAK (Rosenberg SA y col, *J Natl Cancer Inst.* 1993⁴¹; Fyfe G y col, *J Clin Oncol.* 1995³⁴; Sunderland MC y col, 1993⁴²). La eficacia de altas dosis de bolo de IL-2 se basa en su capacidad para inducir, remisiones durables de alta calidad en una minoría de los pacientes (Fyfe G y col, *J Clin Oncol.* 1995³⁴). En siete estudios de fase II, la IL-2 recombinante (a dosis entre 600.000 y 720.000 unidades internacionales por kilogramo) se administró en infusión de 15 minutos por vía intravenosa (IV) cada ocho horas durante cinco días consecutivos (hasta 14 dosis consecutivas). Cada ciclo estaba constituido por dos secuencias de día 1 y 15. Los pacientes que respondieron y aquellos con enfermedad estable continuaron con el tratamiento cada 12 semanas durante un máximo de tres cursos. Las dosis altas de tratamiento en bolo IL-2 se asoció con toxicidad grave (Belldegrun A y col, *Ann Intern Med.* 1987⁴³). Por lo tanto, este protocolo se limitaba a pacientes cuidadosamente seleccionados con las funciones hepática, pulmonar, cardíaca y medular excelentes, que podían ser atendidos en una institución capaz de proporcionar soporte a la presión arterial.

Los resultados reportados de 259 pacientes tratados con este esquema en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (Klapper JA y col, *Cancer* 2008⁴⁴), entre 1986 y 2006 fueron: respuestas objetivas en 53 pacientes (20%), que incluían 30 respuestas parciales y 23 respuestas completas. La máxima respuesta fue tardía. En 6 pacientes con respuesta parcial (RP) que luego fueron sometidos a cirugía de la enfermedad residual obtuvieron SLP prolongadas. Entre los pacientes que lograron una respuesta completa (RC), 19 de 23 (83%) se mantuvieron libres de recurrencia en el último seguimiento. Los cuatro pacientes que recayeron lo hicieron dentro de los primeros cuatro años después del tratamiento. Por el contrario, todos los pacientes que tenían RP y posteriormente recayeron, lo hicieron en los tres primeros años.

Se observaron resultados similares en otra serie de 212 pacientes tratados con altas dosis de IL-2, en el que se observó una tasa de respuesta global del 20%. Esto incluía 16 pacientes (8%) con respuestas completas y una supervivencia media de más de 10 años (Belldegrun AS y col, *Cancer* 2008⁴⁵).

Esquemas alternativos han sido evaluados para aumentar la eficacia antitumoral de la IL-2 o disminuir su toxicidad, manteniendo la efectividad. Entre estos enfoques han incluido el uso de dosis intermedias o bajas de IL-2 en infusión continua o por vía subcutánea (SC) o mediante la combinación de IL-2 con IFN α .

El Instituto Nacional del Cáncer llevó a cabo un ensayo a gran escala aleatorizado de fase III comparando el esquema estándar de alta dosis en bolo de IL-2 con una dosis baja de IL-2 también en bolo intravenoso utilizando 10% de la dosis estándar y un régimen ambulatorio de uso de SC de IL-2 (Yang JC y col, *J Clin Oncol.* 2003⁴⁶). Entre los 306 pacientes asignados al azar a dosis altas o dosis bajas de IL-2 por vía intravenosa, la tasa de respuesta fue significativamente mayor con el tratamiento de dosis altas (21 vs 13%), con una tendencia de respuestas más duraderas. Aunque los efectos adversos fueron también significativamente mayores en el grupo de dosis alta (especialmente hipotensión), no hubo muertes atribuibles a IL-2 en cualquiera de las ramas. Entre los 190 pacientes asignados a altas dosis de IL-2 IV o SC de IL-2, hubo una tasa de respuesta

significativamente mayor con dosis alta endovenosa de IL-2 (21 vs 10% con el esquema SC). No hubo diferencias en la sobrevida global entre los tres grupos. Sin embargo, el punto final más apropiado habría sido un análisis de sobrevida, ya que el principal beneficio de la administración de IL-2 no es la tasa de respuesta inicial, sino la inducción de respuestas completas duraderas.

En un ensayo de fase III de 193 pacientes el grupo Citoquinas Working Group (CWG) evaluó la administración ambulatoria de IL-2 más IFN α (ambos administrados vía subcutánea), comparado con el uso de altas dosis en bolo de IL-2 (McDermott DF y col, J Clin Oncol. 2005³⁶). La tasa de respuesta objetiva significativamente fue mayor con dosis altas de bolo de IL-2 en comparación con esquemas ambulatorios SC (23 vs 10%). Una tendencia hacia una mejor sobrevida se observó en el grupo tratado con dosis altas de IL-2 (17,5 vs 13 meses, $p=NS$). Los pacientes que recibieron altas dosis de IL-2 tenían peores escalas de calidad de vida (QoL) al principio de la terapia, pero experimentaron en general mejoras en calidad de vida funcional y sintomática durante el curso del tratamiento, en comparación con la terapia ambulatoria (Cole BF y col, Proc Am Soc Clin Oncol 2003⁴⁷).

Un ensayo multicéntrico francés (Negrier S y col, N Engl J Med. 1998⁴⁸) asignó al azar 425 pacientes a dosis intermedias de IL-2 administrada en infusión intravenosa continua vs IFN α subcutáneo, o ambos utilizando las mismas rutas de la administración. Aunque la tasa de respuesta fue significativamente mayor para terapia combinada (18,6 vs 6,5 y 7,5% IL-2 e IFN α , respectivamente), las diferencias en la sobrevida a un año no fueron estadísticamente significativas. También se realizaron ensayos añadiendo células "*natural killer*" activadas por linfoquinas (LAK) más IL-2, combinación de dosis bajas en infusión continua de IL-2 y células CD8-positivos de linfocitos tumorales infiltrantes (TIL) sin probar beneficio alguno.

Si bien las respuestas a altas dosis de IL-2 son a menudo de larga duración y de buena calidad, debe ser balanceado con el costo, el acceso limitado y la toxicidad asociada a esta terapia. Por lo tanto, se han hecho esfuerzos para identificar las características clínicas, histológicas y moleculares que pueden identificar los subgrupos de pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de este enfoque. Factores clínicos que reflejan una gran carga tumoral o progresión rápida de la enfermedad están asociadas con respuestas menos frecuentes o que son de menor duración. Estos factores incluyen la presencia de más de un sitio de la enfermedad metastásica, intervalo libre de progresión menor a un año y la presencia de compromiso ganglionar mediastinal o hepático. Tener nefrectomía previa es un importante predictor de mejor sobrevida en los pacientes tratados con IL-2. Otros factores asociados con un pronóstico favorable incluyen un buen estado funcional y la ausencia de metástasis ósea (Atkins MB y col, J Clin Oncol. 1993⁴⁹).

Interleuquina 2 fue aprobada en Estados Unidos por la agencia regulatoria local (FDA) en 1992 para cáncer renal metastásico. Esta aprobación fue debida a los hallazgos del estudio de Fyfe³⁴, en el que el tratamiento con IL-2 se asocia con respuestas duraderas y prolongación de la sobrevida libre de progresión en un pequeño porcentaje de pacientes. Sin embargo, este régimen se asocia a elevada toxicidad y costos, por lo que consecuentemente su aplicación debería estar limitada a un selecto grupo de pacientes y que se traten en centros especializados. Con el objeto de reducir los eventos adversos y los costos derivados de la internación, se han ensayado numerosos esquemas a

menores dosis, por vía subcutánea ambulatoria, con la adición de IFN α para mejorar las tasas de respuesta; aunque sin éxito alguno.

De los tratamientos inmunoterapéuticos disponibles, el que mayor efectividad clínica ha demostrado es IL-2 por sobre IFN α (también superior a otros enfoques inmunoterapéuticos o sus combinaciones). IL-2 da como resultado una remisión duradera a largo plazo en aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes.

Para los pacientes que no son candidatos para o que se niegan IL-2 (incluyendo aquellos pacientes que no tienen acceso a la terapia con IL-2), debe considerarse las terapias dirigidas a blancos terapéuticos.

Toxicidad - El tratamiento con IL-2 se asocia con toxicidad grave que afecta a múltiples sistemas de órganos. Estas complicaciones incluyen hipotensión, arritmias cardíacas, acidosis metabólica, fiebre, náuseas y vómitos, disnea, edema, oliguria y la insuficiencia renal, neurotoxicidad, y complicaciones dermatológicas. El uso de los esquemas de altas dosis requiere tratamiento en un sistema sanitario donde el apoyo de la presión arterial puede ser proporcionado. Los mecanismos de toxicidad de IL-2 no han sido totalmente aclarados. Se han propuesto principalmente: IL-2 es un fuerte estimulador de citoquinas pro-inflamatorias (por ejemplo IL-1, TNF α e Interferón gamma [IFN γ]) y de óxido nítrico. Estas sustancias pueden mediar en la mayor parte de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Un fragmento identificado de proteína de la molécula de IL-2, tentativamente puede ser responsable de la permeabilidad vascular. Los niveles séricos de angiopoyetina 2 aumentan progresivamente en todos los casos tratados con altas dosis de IL-2; esta elevación se ha identificado previamente en los pacientes sépticos con síndrome de fuga vascular. En contraste, se cree que la respuesta antitumoral puede ser mediada a través de mecanismos inmunes celulares, aumentando la posibilidad de disociar la toxicidad de la eficacia antitumoral mediante la combinación de inhibidores de citoquinas con IL-2.

Los pacientes que recayeron después de una respuesta inicial tenían una baja tasa de respuesta (2%) a un nuevo tratamiento con IL-2. Teniendo en cuenta estas bajas tasas de respuesta, la re-exposición a IL-2 no es apropiada. Estos pacientes deben ser considerados para la terapia antiangiogénica con agentes como sorafenib o sunitinib o la participación en ensayos clínicos.

IFN α Monoterapia: La efectividad de la monoterapia con IFN α en CRm ha sido evaluada ampliamente en varios ensayos grandes y bien diseñados. Usando una variedad de preparaciones, dosis y horarios, la tasa global de respuesta puede ser 15%, el tiempo medio de respuesta es de unos cuatro meses, y la mayoría de las respuestas son parciales y rara vez persisten más allá de un año. Aunque hay una clara relación dosis - respuesta se ha mostrado, las dosis diarias que varían de 5 a 10 millones de unidades (MU) parecen tener el índice terapéutico más favorable.

El impacto de IFN α en la sobrevida se demostró en un meta-análisis de la base de datos Cochrane que incluyó cuatro estudios con un total de 644 pacientes (Coppin C y col, Cochrane Database Syst Rev. 2000⁵⁰). El tratamiento con IFN α fue superior a los controles; ODR muerte al año 0,56 IC95% 0,40-0,77 y una proporción global de riesgo de muerte 0,74 IC95% 0,63-0,88. La mediana de mejoría promedio ponderado de la sobrevida fue de 3,8 meses. La disponibilidad general y la toxicidad manejable de IFN α lo convierten en un agente atractivo para combinar con tratamientos

novedosos y utilizar como control en los ensayos de fase III. Con la llegada de agentes antiangiogénicos y moléculas activas dirigidas, el papel para IFN α en el tratamiento de pacientes con RCC avanzado ha disminuido considerablemente.

REUNION DE CONSENSO 2014 - CITOQUINAS:

Con acuerdo cercano al 90%, en nuestro medio interleuquina en altas dosis no es un esquema considerado para el tratamiento de pacientes en primera línea. En la segunda ronda respondieron con 100% de acuerdo que no es una opción viable en nuestro país.

RECOMENDACIÓN CITOQUINAS:

Basados en la evidencia científica disponible para pacientes portadores de cáncer renal avanzado vírgenes de tratamiento, con PS 0-1, con adecuada función orgánica medular, hepática y cardiovascular (sin co-morbididades) y sin factores de pronóstico adversos, según Motzer modificado se recomienda basados en la evidencia interleuquina 2 en altas dosis por vía endovenosa.

No obstante, basados en la reunión de consenso local, no es una alternativa terapéutica aplicable a nuestro país, dada la elevada complejidad de manejo de los eventos adversos de esta terapia.

Recomendación Nivel C (2).

Sorafenib fue una de las primeras drogas aprobadas por ANMAT como opción de tratamiento en cáncer renal, sin distinción de líneas. De allí surge la discusión del panel de expertos de dos estudios: el estudio de Bernard Escudier del 2007⁵², que comparó sorafenib vs IFN α , que fue negativo en mostrar la superioridad de sorafenib en primera línea. El otro estudio comentado fue el estudio SWITCH que intentó probar la superioridad de la secuencia sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib con resultado también negativo. Por lo que los expertos recomiendan no utilizarlo en primera línea y sugieren que no constituye una opción de tratamiento probada en esta línea. Representante de ANMAT aclara que si bien esta disposición no distingue líneas de tratamiento no sería factible la reevaluación de dicha disposición, ya que tanto FDA como EMEA y UK tienen la misma indicación de sorafenib para cáncer renal sin distinción de líneas que la Argentina.

Recomendación Nivel D (para sorafenib en primera línea)

3.1.2. SEGUNDA LÍNEA

Existen al menos dos escenarios posibles para discontinuar la primera línea de tratamiento; por un lado la intolerancia a la droga administrada, es decir por la toxicidad; y por otra parte la progresión de enfermedad, es decir enfermedad resistente o refractaria.

Según la duración del intervalo libre de enfermedad puede a su vez seleccionarse la terapia a seguir. Si este periodo es mayor a 6 meses entonces han mostrado efectividad los inhibidores de tirosina quinasas, familia a la cual pertenecen sorafenib o axitinib.

Sorafenib es una pequeña molécula, administrable por vía oral, que es un inhibidor potente de múltiples tirosinas quinasas, entre ellas el VEGFR 2, del gen FLT3, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-r) y del receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR-1). También es inhibidor de los proto-oncogenes C-raf y ambos tipos de B-raf (nativo y mutado), aunque estas vías no han mostrado tener actividad terapéutica en el cáncer renal avanzado.

Axitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) administrable por vía oral, que inhibe el VEGFR subtipos 1, 2 y 3. Fue aprobado en Estados Unidos por la FDA en enero de 2012 basado en el estudio **AXIS** para el tratamiento de cáncer renal avanzado en segunda línea de tratamiento.

Si el intervalo libre de enfermedad es menor a 6 meses puede ser recomendable utilizar drogas con un diferente mecanismo de acción como algunos inhibidores de mTOR, familia a la cual pertenece el everolimus.

Otra droga en investigación es tivozanib, un potente inhibidor de VEGFR 1, 2 y 3 que ha probado efectividad en segunda línea cuando fue comparada contra sorafenib (Motzer RJ y col, J Clin Oncol. 2013⁵¹). Sin embargo esta droga no aprobada por la FDA por que los datos actuales son inconcluyentes respecto del balance riesgo-beneficio, y no se encuentra aprobada para su comercialización en nuestro país.

Terminos MESH:

Sorafenib: Therapy/Narrow[filter] AND (("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])) AND ("sorafenib"[Supplementary Concept] OR "sorafenib"[All Fields])).

Axitinib: ("axitinib"[Supplementary Concept] OR "axitinib"[All Fields]) AND ("kidney neoplasms"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "kidney neoplasms"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "renal cancer"[All Fields])

Everolimus: (("everolimus"[Supplementary Concept] OR "everolimus"[All Fields]) AND ("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields] AND ("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]))) AND ("2009/03/21"[PDat] : "2014/03/19"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])).

ANALISIS DE LA EVIDENCIA:

RANDOMIZADOS FASE II- III en SEGUNDA LINEA						
a. Inhibidores de tirosina quinasa (activación de VEGF): sorafenib, axitinib						
b. Inhibidores de mTOR: everolimus, temsirolimus						
Referencia	N/ Población/Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultado	JADAD
EscudierBy col⁵² Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. (TARGET) N Engl J Med 2007	N: 903 pacientes Población: Cáncer renal metastásico o irreseccable resistentes a una línea de tratamiento, PS 0-1, riesgo intermedio o bajo de la escala del Memorial	Primario: SVG pero la SLP Fue analizada (enero 2005) y se observó que prolonga SLP. CROSSOV	Noviembre 2003 a Marzo 2005	Ramas: Sorafenib n: 451 (400mg dos veces al día vía oral) vs. Placebo n: 452 6 ciclos semanales por las primeras 24 semanas y cada	Resultados: <u>Mediana de SLP:</u> Análisis interino pre-planeado Enero 2005 fue 5,5 vs 2,8 meses en favor de sorafenib HR de SLP 0,44; IC95% 0,35-0,55; p=<0,01 <u>SVG:</u> Análisis interino Mayo 2005 mostró que sorafenib reduce el riesgo de muerte HR 0,72; IC95% 0.54-0.94; p=0.02 <u>Respuestas parciales:</u> 10% en la rama	5

	SloanKetteringCancer Center ⁵ (MSKCC) <u>Diseño:</u> Fase III, Multicéntrico (117 centros de 19 países), Doble ciego, Controlado con placebo, Randomizado	<u>ER:</u> ante progresión de enfermedad en rama Placebo (Mayo 2005). <u>Secundario:</u> SLP. TRG. Seguridad.		4 semanas luego.	de sorafenib vs 2% para Placebo (p=<0,001). <u>Eventos Adversos:</u> Diarrea, erupción cutánea, astenia y síndrome palmo-plantar. Hipertensión e isquemia miocárdica si bien serios, infrecuentes.	
EscudierBy col⁵³ Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial.(TARGET) J ClinOncol 2009	<u>N:</u> 903 pacientes <u>Población:</u> Cáncer renal metastásico o irresecable. Previamente tratados con una línea de tratamiento, riesgo intermedio o bajo de la escala del Memorial SloanKetteringCancer Center ⁵ <u>Diseño:</u> Fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, Randomizado	<u>Primario:</u> SLP En el análisis interino ante la observación de que prolonga la SLP. Pacientes de la rama placebo que habían progresado, se permitió el crossover. <u>Secundario:</u> SVG	Noviembre 2003 a Mayo 2005	<u>Ramas:</u> Sorafenib vs. Placebo (descrito en TARGET)	<u>Resultados:</u> La SVG por intención de tratar de la población total no fue diferente en forma significativa (17,8 vs 15,2 meses; HR 0,88; p = 0,146). El análisis post entrecruzamiento, de los pacientes tratados con sorafenib y los que recibieron placebo, fue significativa (17,8 vs. 14,3 meses; HR 0,78; p = 0,029)	5
Di Lorenzo G y col⁵⁴ Phase II study of sorafenib in patients with Sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J ClinOncol. 2009	<u>N:</u> 52 pacientes <u>Población:</u> <u>Diseño:</u> Fase II, no comparativo <u>Objetivo:</u> Evaluar la efectividad y tolerabilidad de sorafenib	<u>Punto Final Primario:</u> tasa de respuesta objetiva (RP o RC) evaluado cada 8 semanas con RECIST. <u>Secundario:</u> toxicidad, tiempo a la progresión y SVG	<u>Periodo:</u> Enero 2006 a Septiembre 2008	<u>Ramas:</u> Todos los pacientes recibieron sorafenib 400 mg vía oral dos veces al día hasta progresión o toxicidad inaceptable	<u>Resultados:</u> Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis. <u>Respuestas:</u> RP en 9,6% de pacientes (5 de 52 pacientes; IC95% 5%-17%) luego de 2 ciclos. <u>Seguridad:</u> Fatiga grado 1 a 2, diarrea, náuseas/vómitos, rash, y neutropenia fueron los más frecuentes en 16 (30,8%), 19 (36,5%), 20 (38,5%), 19 (36,5%), y 20 pacientes (38,5%), respectivamente. EA de grado 3 más frecuente en 6 pacientes (11,5%). Mediana tiempo a progresión fue 16 semanas (8 a 40 sem), y mediana SVG fue de 32 sem(16 a 64 sem).	NA
García JA y col⁵⁵ Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to either sunitinib or bevacizumab. Cancer 2010	<u>N:</u> 49 pacientes <u>Población:</u> Cáncer renal metastásico o resecado PS o <u>Diseño:</u> Estudio de Fase II multicéntrico	<u>Punto Final Primario:</u> Respuesta completa y parcial medida por RECIST <u>Secundario</u> SLP, duración de la respuesta y SVG y seguridad	03/2006 a 04/2008	<u>Ramas:</u> 2 se fueron inmediatamente. 20 habían recibido bevacizumab, 26 sunitinib y uno ambos. Recibieron mediana de 3 ciclos (1 a 26) Recibieron 400 mg de sorafenib dos veces al día en forma oral. En ausencia de toxicidad podían aumentar dosis a 600mg por dos y a 800mg	<u>Resultados:</u> 76% discontinuaron por progresión de enfermedad 35/49 Reducción global del tumor de 5 en 14 (30%) No se observó respuesta global medida por RECIST44% previo tratados con bevacizumab tuvieron algo de reducción de tumor con sorafenib (mediana, 10%; 1%-20%), comparada con 54% de sunitinib (mediana 15%; rango, 1%-31%) p 0,75 y p 0,97, respectivamente). Mediana SLP de bevacizumab 3,7 meses (IC95% 2,9-8,9), comparado con 4,4 meses con sunitinib (IC95%, 2,0-7,8) (p0,69). Ni mejoro SLP ni redujo tumor en aquellos pacientes que escalaron dosis. 24 (51%) pacientes murieron y	NA

				por dos.	mediana de SVG fue 16,0 meses (IC95% 7,6-32,3).	
<p>Eisen T y col⁵⁶ Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2008</p>	<p>N: 903 Población TARGET Diseño: Estudio retrospectivo de subgrupos de TARGET, analizando los resultados de los pacientes con menos de 70 años o con 70 o más años</p>	<p><u>Punto Final Primario:</u> SLP Respuesta completa y parcial Tasa de beneficio clínico y QoL.</p>	<p><u>Periodo del TARGET</u></p>	<p><u>Ramas:</u> Pacientes con 70 años o más: 115. De estos 70 con sorafenib y 45 placebo. De los 788 menores de 70, 381 con sorafenib y 407 placebo</p>	<p><u>Resultados:</u> La diferencia en las tasas de respuesta global tratamiento jóvenes (8,7% en el grupo tratado con sorafenib y 1,5% en el grupo tratado con placebo; la diferencia = 7,2%, IC95% 4,3% al 11%) fue menor que para mayor edad (15,7% en el grupo tratado con sorafenib y 4,4% placebo; la diferencia = 11,3%, IC95% = 10,5% al 17%), Tasa de beneficio clínico, para los de mayor edad y más jóvenes que recibieron sorafenib (84,3% y 83,5%, respectivamente) fue sustancialmente mayor que en los que recibieron placebo (62,2% y 53,8%, respectivamente). SLP entre los pacientes tratados con sorafenib fue el doble de la observada entre los placebo, independientemente de su edad, entre los mayores con sorafenib, la mediana de SLP fue de 26,3 semanas, y entre los placebo de más edad, la media fue de 13,9 semanas (HR = 0,43 de la progresión; IC del 95% = 0,26 a 0,69). La mediana de la SLP en más jóvenes con sorafenib fue de 23,9 semanas y que en placebo más jóvenes fue de 11,9 semanas (HR = 0,55, IC 95% = 0,47 a 0,66). <u>Seguridad:</u> incidencia global EA de sorafenib de cualquier grado en jóvenes fue de 94,2 %, en mayores fue del 98,6 %, en placebo jóvenes fue del 85,7% y de más edad fue del 86,7%. Grado 3 y 4 edad avanzada tratados con sorafenib que en los pacientes tratados con sorafenib más jóvenes (de eventos grado 3, un 40,0% vs. 29,4% respectivamente, grado 4: 5.7% vs 7.3%, respectivamente). QoL. Jóvenes fue de 90 días para Sorafenib y 52 días para placebo Los pacientes mayores, con Sorafenib, en placebo, también retrasaron el tiempo al deterioro del estado de salud (121 vs 85 días, HR = 0,66 IC95% 0.43 a 1.03) La eficacia de sorafenib se mantuvo en los pacientes que eran mayores de 70 años. Este resultado, combinado con un aceptable perfil de toxicidad en los pacientes más jóvenes y mayores, apoya el uso de sorafenib como tratamiento para el CRm en todos los grupos de edad.</p>	Retrospectivo
<p>Hutson TE y col⁵⁷ Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Follow-up of</p>	<p>N: 169 pacientes Población: TARG ET Diseño: Análisis de subgrupo retrospectivo de los pacientes del TARGET que han recibido sorafenib</p>	<p><u>Punto Final Primario:</u> SVG <u>Secundario:</u> SLP Terciario RC y RP por RECIST. Seguridad</p>	<p><u>Periodo</u> Se analizó el 9/2006</p>	<p><u>Ramas:</u> Sorafenib se dio en 6 ciclos semanales las primeras 24 semanas y luego 8 ciclos semanas- Cuando</p>	<p><u>Resultados:</u> Mediana de SV no se alcanzó a 9/2006 para los 169. Aunque la tasa de sobrevida de 18 y 24 meses fue 88% y 69%, respectivamente. Mediana de SLP fue 10,9 meses desde el día de la randomización 131 pacientes recibieron sorafenib post-progresión; 35 pacientes no</p>	NA

patients from phase III TARGET . Eur J Cancer. 2010	> 1 año	cada 3 semanas los primeros 24 semanas luego cada 4 meses		presentó toxicidad se disminuyó las dosis primero a la mitad y luego cada dos días 400 mg o se interrumpió cuando la enfermedad progresó o cuando la toxicidad fue inaceptable	progresaron dentro del TARGET . 2 RC y 36 RP (TRG: CR+PR) de 23% (IC95% 16,4-29,5). 126 (74,6%; IC95% 67,3- 80,9) lograron enfermedad estable 33% (IC95% 1,0-6,8) enfermedad progresiva. Tasa de control de enfermedad: 92% (IC95% 87,2-95,8). De 38 pacientes con RC o RP, la mediana de respuesta fue 2,8 meses (1,3-15,3m). Seguridad: EA fueron leves o moderados y se presentaron temprano en el curso del tratamiento. No hubo toxicidad inesperada con la administración prolongada del sorafenib.	
Negrier S y col ⁵⁸ Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET . Med Oncol. 2010	Análisis de subgrupo del estudio TARGET donde comparan sorafenib vs. placebo. Se miden los puntos finales antes de cruzar los pacientes en quienes han recibido o no citoquinas.	Punto final primario: SLP, mejor respuesta tumoral y tasa de beneficio clínico Seguridad a través de EA	Período- Se analizó el 2/2005	Ramas: Grupo citoquina previa; sorafenib: n = 374; placebo: n = 368) Citoquinas-naive (sorafenib: n = 77; placebo: n = 84).	Resultados: SLP fue significativamente más prolongada con sorafenib comparada con placebo entre pacientes con y sin citoquinas previas (respectivamente 5,5 vs 2,7 meses; HR 0,54; IC95% 0,45-0,64 y 5,8 vs 2,8 meses; HR 0,48; IC95% 0,32-0,73) La tasa de beneficio clínico fue para el grupo sorafenib- comparada con placebo fue más alta (grupo citoquina: 83 vs. 54,3%; citoquinas-naive: 85,7 vs 56%). Sorafenib fue bien tolerado en ambos subgrupos (grados 3/4: 20 y 22%, resp.). Sorafenib demostró un beneficio clínico en CRm, con una mejoría del doble en SLP y una tasa de control de enfermedad con toxicidades similares en pacientes que habían recibido citoquinas previas y los que no la habían recibido.	NA
Motzer RJ y col ⁵⁹ Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. RECORD-1 Lancet 2008	N: 410 Población: pacientes de 86 centros, multi-institucional portadores de cáncer de riñón avanzado progresados a terapias contra el factor de crecimiento endotelial. (sunitinib, sorafenib o ambos) Diseño: Fase III, Randomizado, doble ciego, controlado con placebo	Punto final primario: SLP. Análisis se realizó por intención de tratar	Diciembre 2006 a Octubre 2007	Ramas: Randomización 2:1 - Everolimus 10 mg día (n= 272) - Placebo (n=138) En ambas ramas tratamiento de soporte clínico. Randomización central por IVRS estratificados por riesgo (Escala del Memorial)	Resultados: 89 pacientes habían recibido una línea previa y 327 >1 de una línea de tratamiento sistémico. El análisis se planificó cuando ocurrieran 191 eventos (progresión de enfermedad) 37% en everolimus y 65% en placebo. HR 0.30 (IC95% 0,22-0,40; p <0,0001). - Tiempo a la progresión: Mediana de 4 meses (IC95% 3,7-5,5 meses) con everolimus versus 1,9 meses en placebo (IC95% 1,8-1,9 meses). - Eventos adversos: Estomatitis 40% vs 8%; rash cutáneo 25% vs 4%, astenia 20% vs 16%, a predominio de everolimus entre los efectos adversos más frecuentes reportados. Neumonitis en pacientes tratados con everolimus 8%, de los cuales 8 fueron grado 3.	5
Motzer RJ y col ⁶⁰ Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final	N: 416 Población: Mismo estudio publicado por Motzer RJ 2008 ⁵⁹ (RECORD-1) Diseño:	Punto final primario: SLP y SVG, factores pronósticos	Periodo:	Ramas: Ver Motzer RJ 2008 ⁵⁹ RECORD-1	Resultados: SLP 4,9 meses (everolimus) vs 1,9 meses (placebo) (HR 0,33; p < ,001) SLP revisión central independiente 5,5 meses (everolimus) vs 1,9 meses (placebo) (HR 0,32; p < 0,001). Seguridad:	5

results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010	Randomizado				EA serios con everolimus 5%: infecciones (de cualquier tipo, 10%), disnea (7%), astenia (5%). SVG: mediana 14,8 meses (everolimus) vs 14,4 meses (placebo) (HR, 0,87; p 0,162). 80% de la rama placebo recibió everolimus. Según el modelo log-rank test, la SVG corregida de entrecruzamiento era 1,9 veces más larga (IC95% 0,5-8,5) con everolimus comparado con sólo placebo. Factores pronósticos independientes de SVG mal estado funcional, calcio corregido alto, niveles bajos de hemoglobina, y sunitinib previo (p<0,01).	
Porta C y col ⁶¹ Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. Eur Urol. 2012	Estudio: N: 416 Análisis RETROSPECTIVO Basado en el estudio Multicéntrico, Randomizado, RECORD-1 Motzer RJ 2008 ⁵⁹ Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de everolimus en ancianos (≥65 años y ≥70 años) del estudio RECORD-1	Punto Final Primario: SLP, SVG, tiempo a deterioro del PS. Secundarios : TRG, reducción del tamaño tumoral y seguridad		Ver Motzer RJ 2008 ⁵⁹ RECORD-1	Resultados y limitaciones: Del total de pacientes de RECORD-1 , 36.8% fueron mayores de 65 años y 17.5% fueron >70 años de edad (54.3%). SLP, SVG, tiempo a deterioro del PS, reducción de tamaño tumoral y TRG fueron similares entre los ancianos y la población total del estudio RECORD-1 . Everolimus fue bien tolerado en añosos y la mayoría de los eventos adversos fueron grado 1 o 2. El perfil de toxicidad fue similar, sin embargo edema periférico, tos, rash cutáneo y diarrea fueron más frecuentes en los ancianos.	NA
Oudard S y col ⁶² Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. Eur J Cancer. 2012	Sub-análisis de RECORD-1 Diseño: Análisis Retrospectivo	Correlacion ar la respuesta por RECIST (umbral de respuesta >= 30% de la suma de los diámetros máximos ó DSLD) y SLP	Ver Motzer RJ 2008 ⁵⁹ RECORD-1	Ver Motzer RJ 2008 ⁵⁹ RECORD-1	Resultados: El umbral para determinar la respuesta a everolimus fue -5% DSLD. Con este umbral, la mediana de SLP fue de 8,4 meses en respondedores y 5,0 meses en no-respondedores (HR 2,4 IC95% 1,6-3,7) Conclusión: Pacientes que han fallado a terapia con VEGFR-TKI, everolimus permite mayor SLP vs placebo independientemente de los cambios en el tamaño tumoral. Reducción de 5% en la suma de los diámetros máximos se traduce en beneficios en SLP, sin esperar los clásicos criterios RECIST de 30%.	NA
Bracarda S y col ⁶³ Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup	N: 58 (14%) Población: Sujetos enrolados en RECORD-1 (Motzer RJ 2008 ⁵⁹) con EA que requieren discontinuar tratamiento por toxicidad con Inhibidores de VEGFr-TKI (sunitinib o	Punto Final Primario: SLP	Periodo: Diciembre 2006 a Octubre 2007	Ramas: Randomización 2:1 - Everolimus 10 mg día (n=45) - Placebo (n=13) En ambas ramas tratamiento de soporte clínico. Randomización central por IVRS estratificados por riesgo	Resultados: SLP 5,4 meses con everolimus y 1,9 meses con placebo (HR: 0,32; p= 0,004). Intolerantes a sunitinib (n= 26) Mediana SLP fue 5,1 meses con everolimus y 2.8 meses con placebo (HR: 0,28; p= 0,033). Seguridad: EA Grado 3/4 con everolimus incluyeron infecciones (16%), astenia (7%) y estomatitis (4%).	NA

analysis. Br J Cancer. 2012	sorafenib) <u>Diseño:</u> Análisis retrospectivo Evaluación de seguridad y eficacia de everolimus de pacientes del estudio RECORD-1			(Escala del Memorial)		
Casciano R y col ⁶⁴ Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. Value Health. 2011	<u>N:</u> 58 <u>Población:</u> Sujetos enrolados en RECORD-1 y población comparable de una rama de un estudio de fase II del sorafenib <u>Diseño:</u> Costo efectividad desde la perspectiva del pagador en USA modelo de Markov. Análisis de sensibilidad	Un modelo de Markov y ver años de vida ganados AVG y QALYs. Los estadios Markov fueron; enfermedad estable sin EA, enfermedad estable con EA, progresión de enfermedad y muerte	<u>NA</u>	<u>Ramas:</u> Everolimus del RECORD 1 y sorafenib del fase II	<u>Resultados:</u> El estimado de ganancia con sorafenib fue 1.273 AVG (0,916 QALYs) a un costo incremental de \$ 81.643. El análisis determinístico resultó en un incremento relación costo-efectividad (ICER) de \$ 64.155 / AVG (89.160 dólares / QALY). El análisis de sensibilidad probabilístico demostró que los resultados eran altamente consistentes a través de simulaciones. <u>Conclusiones:</u> Al caer la ICER dentro del costo por QALY de otros medicamentos de oncología ampliamente utilizados, se proyecta que el everolimus sea un tratamiento rentable vs sorafenib para CRm refractarios al sunitinib <u>Limitaciones del estudio:</u> por los ECA elegidos. Se prefiere un estudio donde ambas drogas sean comparadas, pero no existe aún. Ambas poblaciones tenían un PS levemente diferentes.	Evaluación económica de media na calidad . La empresa farmacéutica lo financió
Chen CC y col ⁶⁵ Second-line treatment outcomes after first-line sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2012	<u>N:</u> 257 <u>Población:</u> Pacientes de 50 estados de EEUU con CRm con una segunda línea de everolimus, sorafenib o temsirolimus de terapia después de sunitinib como primera línea <u>Diseño:</u> Se estudió una cohorte retrospectiva del Medicare y Medicaid.	<u>Punto final primario:</u> Se realiza seguimiento o hasta falla del tratamiento muerte.	<u>Periodo:</u> Abril 2008 a Febrero 2011	<u>Ramas:</u> Con cada uno de las drogas de segunda línea	<u>Resultados:</u> Se observó fracaso del tratamiento en el 38,5% (99 de 257 pacientes) durante el período de seguimiento. Aproximadamente la mitad de pacientes todavía estaban recibiendo terapia de segunda línea en el último seguimiento (50,6% [80 de 158]) y la otra mitad completaron la terapia de segunda línea, pero aún no habían comenzado la tercera línea. De los 99 con falla, 52 (20,2% de todos los pacientes del estudio) estaba en tercera línea y 47 (18,3%) fallecieron. La probabilidad acumulada a un año de fallo de tratamiento fue para everolimus de 49.9%, de 68.4% para sorafenib y de 71.4% para temsirolimus.	NA
Di Lorenzo G y col ⁶⁶ An adjusted indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory metastatic renal cell	<u>N:</u> 86 (45 de sorafenib y 41 de everolimus refractarios a sunitinib) <u>Población:</u> Sólo células claras, provenientes del estudio de una sola rama de sorafenib y pacientes del	<u>Punto Final Primario:</u> SVG SLP		<u>Ramas:</u> Sorafenib: 45 pacientes. Everolimus: 41 pacientes (refractarios a sunitinib)	<u>Resultados:</u> SVG estimadas luego del apareo de datos en semanas sorafenib 32,7 semanas (IC95% 22-64) y everolimus 81,5 semanas (IC95% 78-86). Sugiriendo que en pacientes que han recibido en primera línea sunitinib, y luego reciben everolimus tienen mejor sobrevida, aunque con las limitaciones de este estudio al no ser randomizado debe ser tomado como	NA

carcinoma patients using repeated matched samples. Expert OpinPharmacot her. 2011	estudio RECORD-1 <u>Diseño:</u> análisis indirecto que compara la SVG de las ramas activas de everolimus y sorafenib como opciones de 2da línea				un estudio observacional.	
Rini BI y col ⁶⁷ Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. J ClinOncol. 2008	N: 61 <u>Población:</u> Pacientes PS 0-1, refractarios a bevacizumab con cáncer renal MTS a células claras <u>Diseño:</u> Fase II, Multicéntrico. No controlado, abierto. <u>Objetivo:</u> Evaluar la seguridad y eficacia de sunitinib en 2da línea	<u>Punto final primario:</u> TRO Secundario: SLP, duración de respuesta (DR), SVG y seguridad. Medición de proteínas solubles en plasma (VEGF-A, VEGF-C, receptor soluble de VEGF [sVEGFR]-3, y factor de crecimiento placentario [PIGF])		<u>Ramas:</u> Sunitinib 50 mg al día ciclos de 6 semanas en esquema 4/2 (2 semanas de descanso)	<u>Resultados:</u> TRO fue 23.0% (IC95% 13.2% a 35.5%), SLP mediana fue 30.4 sem (IC95% 18.3 a 36.7 sem), Mediana DR fue 44.1 sem (IC95% 25.0 a 102.7 semanas), SVG mediana 47,1 semanas (IC95% 36,9 a 79,4 sem). Medianas de niveles séricos de VEGF-A y PIGF significativamente elevados mientras que niveles de VEGF-C y sVEGFR-3 disminuyen con sunitinib. Niveles basales bajos de sVEGFR-3 y VEGF-C se asociaron con larga SLP y TRO. <u>Seguridad:</u> la mayoría de los eventos adversos leves a moderados e incluyeron astenia, hipertensión y síndrome de mano pie. <u>Conclusión:</u> sunitinib inhibe las vías de señalización intervinientes en la Resistencia a bevacizumab. Niveles basales bajos de sVEGFR-3 y VEGF-C pueden tener un potencial beneficio predictor	NA
Rini BI y col ⁶⁸ Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. J ClinOncol. 2009	N: 62 <u>Población:</u> cáncer renal MTS refractarios a al menos sorafenib (pero no excluyente) <u>Diseño:</u> No controlado. Multicéntrico, abierto, fase II <u>Objetivo:</u> Investigar la eficacia y seguridad de axitinib en pacientes con CRm refractarios al menos a sorafenib (o más drogas)	<u>Punto final primario:</u> TRO medida por RECIST <u>Secundarios</u> : Seguridad, duración de respuesta, reportes por los pacientes.	<u>Periodo:</u> Marzo a Noviem bre 2006	<u>Ramas:</u> Una sola rama. Axitinib 5mg 2 veces al día.	<u>Resultados:</u> 62 pacientes incluidos, 100% habían recibido sorafenib, 74.2% habían recibido 2 o más tratamientos sistémicos previos. La dosis de axitinib fue titulada a más de 5 mg c/12hs en 53.2% de los pts., y 35.5% redujeron la dosis a menos de 5 mg c/12hs. Los 62 pts fueron evaluados para respuesta, TRO fue 22.6%, y la mediana de duración de respuesta 17.5 meses. SLP 7.4 meses (IC95% 6.7 a 11.0 meses) y SVG 13.6 meses (IC95% 8.4 a 18.8 meses). <u>Seguridad:</u> Eventos grado 3 a 4 incluyeron: Sme mano-pie (16.1%), astenia (16.1%), hipertensión (16.1%), disnea (14.5%), diarrea (14.5%), deshidratación (8.1%), e hipotensión (6.5%).	NA
Rini BI y col ⁶⁹ Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011	N: 723 <u>Población:</u> Pacientes provenientes de 175 centros (22 países), mayores de 18 años con cáncer renal a células claras metastásicos que hayan progresado a una primera	<u>Punto final primario:</u> SLP <u>Punto final secundario:</u> SVG, TRO, seguridad, tolerabilidad y resultados reportados por el	<u>Periodo:</u> 15 de Septiem bre 2008 a 23 de Julio 2010	<u>Ramas:</u> Randomización 1:1 - Sorafenib (400 mg c/12hs) N=362 vs. - Axitinib N=361 (inhibidor del receptor de crecimiento endotelial VEGF) 5 mg	<u>Resultados:</u> Mediana de tiempo a la progresión 6.7 meses (axitinib) vs 4.7 meses (sorafenib) HR = 0.665 (IC95% 0.544 - 0.812); p= <0.0001. <u>Tolerancia:</u> Discontinuación del tratamiento por efectos adversos 4% axitinib y 8% en sorafenib. Los efectos adversos más frecuentes fueron: Axitinib: diarrea, hipertensión y	3 No ciego

	línea con sunitinib, interferón alfa-bevacizumab, temsirolimus, otras citoquinas. PS: 0-1, adecuada función orgánica, enfermedad medible <u>Diseño:</u> Randomizado de Fase III, no ciego	paciente de síntomas específicos del riñón y estado general de salud.		cada 12hs inicialmente, luego si no presentara HTA u otros efectos adversos mayores a Grado 2, se aumenta la dosis entre 7 y 10mg c/12hs	fatiga. Sorafenib: diarrea, eritrodisestesia palmo-plantar y alopecia. - <u>Análisis de subgrupos:</u> Para los pacientes que habían recibido previamente sunitinib como 1º línea, el beneficio fue ligeramente inferior respecto al total de pacientes del estudio HR 0.741(IC95% 0.573-0.958)	
Motzer RJ y col⁷⁰ Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013	Resultado actualizados de AXIS	SVG como punto final secundario y actualización de eficacia, calidad de vida y resultados seguridad	<u>Período</u>	<u>Ramas:</u>	<u>Resultados:</u> Mediana SVG: 20,1 meses (IC95% 16,7-23,4) con axitinib y 19,2 meses (17,5-22,3) con sorafenib (HR 0,969 IC95% 0,800-1,174; una cola p=0,3744) SLP fue de 8,3 meses (IC95% 6,7-9,2) con axitinib y 5,7 meses (4,7-6,5) con sorafenib (HR 0,656 IC95% 0,552-0,779; una cola p<0,0001). Scores reportados de los pacientes fueron similares en el momento base y durante el tratamiento pero disminuyó al fin de tratamiento Los EA de grado 3 o más fueron: hipertensión (60 17%), diarrea (40; 11%), y fatiga (37; 10%) en 359 con axitinib y síndrome mano pie en (61;17%), hipertensión (43; 12%), y diarrea (27; 8%) en 355 con sorafenib. En un análisis 12 semanas posteriores la mediana de SVG fue más larga en los pacientes con una TA diastólica de 90 mm Hg o más que aquellos que tenían menos de 90 mm Hg: 20,7 meses (95% CI 18,4-24,6) versus 12,9 meses (10,1-20,4) grupo axitinib (p=0,0116), and 20,2 meses (17,1-32,0) versus 14,8 meses (12,0-17,7) grupo sorafenib (una cola p=0,0020). SVG fue igual para ambos grupos (punto final secundario), las mediciones de SLP continuaron siendo más extensas para el grupo axitinib en comparación con sorafenib. Estos resultados ubican a axitinib como una opción para CRm en segunda línea.	NA
Cella D y col⁷¹ Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. Br J Cancer. 2013	N: 723 Subestudio de AXIS	Estado general de salud y síntomas renales fueron medidos por Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Kidney Cancer Symptom	<u>Período</u>	<u>Ramas:</u> El FSKI-15, Incluido síntomas relacionados con la enfermedad (FSKI-DRS) fue administrado un día antes de la dosis cada 4 semanas y al final del tratamiento o abandono.	<u>Resultados:</u> En estado basal ambas ramas alto promedio de FSKI-15 y FSKI-DRS scores, comparable población de US. Subsecuentemente en el tratamiento en general fue similar entre axitinib y sorafenib. Y no disminuyo sustancialmente durante el tratamiento. Empeoro al final del tratamiento debido a la progresión de la enfermedad. Los reportes de los pacientes fueron comparables, para ambas drogas se mantuvieron y empeoraron al final. Como el tratamiento con axitinib es	NA

		Index (FKSI) y European Quality of Life self-report questionnaire (EQ-5D).			más largo que con sorafenib, el tiempo de empeoramiento de los síntomas fue también más largo.	
Ueda T y col⁷² Efficacy and safety of Axitinib versus Sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. Jpn J ClinOncol. 2013	N: 54 Población: Es un análisis de subgrupo en pacientes japoneses enrolados en el estudio original AXIS después que había fallado la terapia sistémica anterior para CRM. Diseño: Randomizado de Fase III, no ciego	Punto final primario: SLP Punto final secundario: SVG, TRO, seguridad, tolerabilidad y resultados reportados por el paciente de síntomas específicos del riñón y estado general de salud.	Periodo: 15 de Septiembre 2008 a 23 de Julio 2010	Ramas: Randomización. 25 con axitinib y 29 con sorafenib	Resultados: Axitinib es eficaz y bien tolerado en japoneses con enfermedad tratada previamente, consistentes con los resultados de la población general Mediana SLP 12,1 m (IC95% 8,6 a NE) para axitinib y 4,9 m (IC95% 2,8-6,6) para sorafenib TRO fue 52% para axitinib y 3,4% para sorafenib (p 0,0001). El perfil de seguridad fue similar a la de población general con excepción de mayor incidencia de HTA y disfonía. Síndrome mano pie, hipotiroidismo y estomatitis.	NA
Motzer RJ y col⁵¹ Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J ClinOncol. 2013	N: 517 Población: En 1ra o 2da línea (exclusión tratamiento previo con inhibidores de mTOR). Histología de células claras, nefrectomizados, enfermedad medible. PS 0-1 Diseño: Fase III, abierto, Randomizado.	Punto Final Primario: SLP por revisores independientes. Secundario: Seguridad, TRO y SVG	Periodo: Febrero a Agosto 2010	Ramas: Randomizados 1:1 Sorafenib: (n: 257) VO 400mg (2 comp. de 200mg/día) continuo. Tivozanib: (n:260) VO 1.5mg/día por 3 semanas con 1 de descanso. Hasta progresión, toxicidad inaceptable o muerte.	Resultados: SLP fue mayor en la rama tivozanib vs sorafenib en la población total (mediana 11,9 v 9,1 meses; HR 0,797; IC95% 0,639 a 0,993; p 0,042). 156 pacientes (61%) progresados a sorafenib, luego recibieron tivozanib. SVG mostró una tendencia favorable para sorafenib, aunque sin significancia estadística (mediana 29,3 vs 28,8 meses; HR 1,245; IC95% 0,954 a 1,624; p 0,105). Seguridad: Eventos Adversos fueron más frecuentes con tivozanib que con sorafenib: hipertensión arterial (44% v 34%) y disfonía (21% vs 5%). Eventos serios en cambio fueron más frecuentes con sorafenib: síndrome mano-pie (54% vs 14%) y diarrea (33% vs 23%).	3 No ciego
Hutson TE y col⁷³ Randomized Phase III Trial of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. INTORSECT J ClinOncol. 2013	N: 512 Población: CRM confirmado por histología con PE por RECIST o PEclínica, juzgada por un investigador mientras recibía sunitinib como 1º línea independiente de la dosis. Discontinuado por intolerancia o toxicidad inaceptable. Diseño: Estudio randomizado abierto multicéntrico fase III	Punto Final Primario: SLP Secundario: Seguridad, TRO y SVG	Periodo: 09/2007 a 01/2012. Para esta fecha de corte solo el 3% estaba aún con tratamiento y solo el 20% se había seguido para medir sobrevida	Ramas: Randomizados 1:1 Temsirolimus (259) 25 mg iv. Semanal Versus sorafenib: (n: 253 pacientes). VO dosis 400mg (dos veces por día) estratificado por duración tratamiento de sunitinib (< 0= ó > 180 días), riesgo pronóstico e histología y nefrectomía hecha o no.	Resultados: El análisis primario no reveló diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para la SLP (estratificado HR 0,87, IC 95%, 0,71-1,07; p bilateral 0,19) TRO. Medianas de SLP en las ramas de temsirolimus y sorafenib fueron de 4,3y 3,9 meses, respectivamente. Hubo una diferencia significativa en SVG para sorafenib (HRestratificado, 1,31 IC95% 1,05-1,63; 2 colas p 0,01). Mediana SV en las ramas de temsirolimus y sorafenib fue de 12,3 y 16,6 meses respectivamente. Los perfiles de seguridad de ambos agentes fueron consistentes con estudios anteriores. Pacientes con CRM con progresión asunitinib, temsirolimus en segunda línea no demostró una ventaja en SLP en comparación con sorafenib.	3

					La SVG más larga del sorafenib sugiere que la inhibición de VEGFR secuenciado puede beneficiar apacientes con CRm.	
--	--	--	--	--	--	--

REVISIONES METANALISIS SEGUNDA LINEA					
a. Inhibidores de tirosina quinasa (activación de VEGF): sorafenib, axitinib					
b. Inhibidores de mTOR: everolimus, temsirolimus					
	N/Población/Diseño	Ramas	Resultado		
<p>Hoyle M y col⁷⁴ Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Value Health. 2010</p>	<p>Población: Cáncer renal metastásico, progresado a una primera línea de tratamiento Diseño: Estudio de Costo- Efectividad de sorafenib (Nexavar, Bayer, Leverkusen, Germany) en 2da línea de tratamiento <i>desde la perspectiva del sistema nacional de salud del Reino Unido.</i> Método: Un modelo analítico de decisión fue desarrollado para estimar la costo-efectividad de sorafenib. La eficacia clínica de sorafenib frente a BSC fue tomado de un reciente ensayo aleatorizado de fase III. Los valores de utilidad fueron tomados de un ensayo de fase II de sunitinib, usando las escalas EQ- 5D. Los costos se obtuvieron a partir de la literatura publicada y se basan en la práctica actual de Reino Unido. El efecto de la incertidumbre en los parámetros de costo-efectividad se exploró a través de extensos análisis de una cola y de sensibilidad probabilístico.</p>	<p>Sorafenib Vs mejor tratamiento de soporte clínico (BSC)</p>	<p>Resultados: En comparación con BSC, el tratamiento con sorafenib dio lugar a un coste incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado de £ 75.398, sobre la base de una ganancia media estimada de 0,27 AVAC por paciente, a un costo adicional promedio de £ 20.063 (adecuado a 2007/2008). La probabilidad de que sorafenib fuera rentable en relación a BSC en una voluntad de pago umbral de 30.000 € por AVAC es de 0,0 %. En el análisis de sensibilidad, las estimaciones de costo por AVAC fueron sensibles a los cambios en los parámetros de eficacia clínica, y para los servicios públicos estatales de salud y los costos de los medicamentos. Conclusiones: sorafenib ha demostrado ser clínicamente eficaz versus BSC, ofrece beneficios adicionales para la salud, sin embargo, con un coste por AVAC de más de £ 70.000, no puede ser considerado como un uso rentable para los recursos de la atención sanitaria.</p>	<p>Estudio de Costo efectividad del NICE de buena calidad</p>	
<p>Larkin J y col⁷⁵ Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. Expert OpinPharmacother. 2013</p>	<p>N: 24 ECAs fueron incluidos pero a los fines de combinarlos en MA solo se usaron 3 ECAs debido a las diferencias en la inclusión o reporte de pacientes y puntos finales en el set de datos Población de los ECA que CRm buscaron en la revisión para primera y segunda línea eran adultos pero los combinados en MA fueron los de tratamiento en segunda línea por progresión de la enfermedad (subgrupo tratados con citoquinas).</p>	<p>Punto final primario de interés: SLP, SVG y los EA. <i>Cierre de búsqueda 05/12 (algunos estudios no terminados).</i> El meta análisis se restringió a los pacientes previamente tratados con citoquinas. La SLP en axitinib fue superior comparado con placebo (HR = 0.25, 95% CrI: 0,17 – 0,38), sorafenib (HR = 0,46, 95% CrI: 0,32 – 0,68) y pazopanib (HR = 0,47, 95% CrI: 0,26 – 0,85). Reportó similares resultados un</p>	<p>Hay pocos datos reportados en el contexto de segunda línea a la fecha de este estudio. Resultados de éste sugieren que axitinib será una importante opción para alargar SLP en CRm en segunda línea</p>	<p>SIGN de RS 18/30</p>	

	Tratamiento relevantes incluidos fueron; axitinib; best supportive care (BSC); everolimus; IFN α ; IL-2; pazopanib; sorafenib; sunitinib y temsirolimus (de acuerdo a aprobación de EMEA).	análisis que incluyó todos los pacientes sin importar que tratamiento de 1era línea recibieran. No hubo diferencia significativa en SLP entre sorafenib y pazopanib.		
--	---	--	--	--

CONCLUSIONES SORAFENIB:

No existe suficiente evidencia para afirmar que sorafenib sea eficaz en primera línea de tratamiento de pacientes con CRm. Se han realizado estudios que lo comparan con interferón (Escudier B y col, J ClinOncol. 2009⁷⁶; Bracarda S y col, EurUrol. 2013⁷⁷) y un estudio fase II donde se observa que dosis escalonadas de sorafenib tampoco han mostrado efectividad (Amato RJ y col, J Clin Genitourin Cancer. 2012⁷⁸).

Ahora bien, en aquellos pacientes con CRm tratados previamente en forma estándar (recibiendo citoquinas: interferón alfa o interleuquina 2 en altas dosis), y que ha progresado su enfermedad, se ha demostrado en el estudio pivotal **TARGET** (fase III) de Escudier⁵²⁻⁵³, que la SLP (5,5 meses) es estadísticamente significativamente mayor que el placebo, aunque no logró mostrar diferencias significativas en SVG.

Se realizaron varios análisis de subgrupo de este estudio original y otros a largo plazo:

En un subgrupo analizado del estudio **TARGET** de mayores de 70 años, Eisen⁵⁶, mostró mejoría en SLP de 26 semanas vs 14 semanas comparado con placebo, mostrando que la eficacia de sorafenib se mantuvo en los pacientes que eran mayores de 70 años. Este resultado, combinado con un aceptable perfil de toxicidad en los pacientes jóvenes y mayores, apoya el uso de sorafenib como tratamiento para el CRm en todos los grupos de edad.

En un subanálisis posterior (Negrier S y col, Med Oncol. 2010⁵⁸), se separó dos grupos, uno había recibido tratamiento previo con citoquinas y el otro no. En ambos subgrupos sorafenib fue bien tolerado (presentaron eventos adversos de grado 3/4: 20 y 22%, respectivamente). Sorafenib demostró un beneficio clínico significativo con una mejoría del doble en SLP y una tasa de respuesta de enfermedad con toxicidades similares en ambos grupos.

En el estudio de Escudier⁵³, que presentó resultados más actualizados del **TARGET**, incluyendo los datos de pre-cruce, y post cruce a los 6 y a los 16 meses, se demostró que sorafenib presenta beneficio clínico significativo ya que la SLP es mayor comparado con placebo en pacientes con CRm previamente tratados.

Para los pacientes refractarios a sunitinib (Di Lorenzo G y col, J ClinOncol. 2009⁵⁴), sorafenib no fue efectivo como segunda línea. Otro análisis indirecto del mismo autor (Di Lorenzo G y col, Expert Opin Pharmacother. 2011⁶⁶) sugiere que los pacientes que han recibido en primera línea sunitinib, y luego reciben everolimus (8 meses) tienen mejor sobrevida que aquellos que reciben sorafenib (3,25 meses) luego de la progresión, aunque con las limitaciones del diseño del estudio ya que no fue randomizado.

La incidencia global de eventos adversos (EA) con sorafenib a cualquier edad estuvo entre el 94,2 % y el 98,6 %. Los EA de grado 3 se presentaron en un 40,0% en menores de 70 años vs. 29,4% en mayores y para grado 4: 5.7% vs 7.3%, según edad. Además, el 13% de los pacientes que reciben sorafenib deben reducir la dosis por EA y el 21% suspenderlo, con una mediana de suspensión de 7

días sin recibir sorafenib. Las interrupciones de dosis fueron en su mayoría debido a eventos dermatológicos (principalmente reacciones cutáneas mano-pie o erupción) y eventos gastrointestinales, incluyendo diarrea.

Los EA graves que condujeron a la hospitalización o a la muerte se informaron en un 34%, incluyendo 10 % de muertes tóxicas. Los eventos adversos serios que afectaron, al menos, el 2% de los pacientes fueron: isquemia cardíaca o infarto, disnea (2%) y muerte debido a enfermedad progresiva (2%).

La reacción adversa grave más frecuente relacionada con la droga fue la hipertensión (en el 1%). Las anomalías de laboratorio de grado 3 ó 4 que se registraron fueron linfopenia (en el 13%), hipo-fosfatemia (13%) y niveles de lipasa elevadas (12%).

En un análisis separado, 139 pacientes con CRm previamente tratados que participaron en el ensayo **TARGET** se evaluaron para medir la incidencia de metástasis cerebrales (Massard C y col, Ann Oncol 2010⁷⁹). Los pacientes tratados con sorafenib presentaron una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollar metástasis cerebral en comparación con los que recibieron placebo (3% versus 12 %).

Otro estudio sugiere que los agentes anti VEGFR (sorafenib y sunitib) pueden resultar en un riesgo excesivo de hemorragia. En un análisis retrospectivo que incluyó a 67 pacientes, cinco murieron de una hemorragia intracerebral en un plazo de dos semanas después de iniciar el tratamiento con sunitinib o sorafenib (Poussel D y col, EurUrol. 2008⁸⁰). Cuatro de estos 5 pacientes tenían metástasis cerebral.

Finalmente un estudio de Costo-Efectividad de sorafenib de Hoyle⁷⁴ mostró que el sorafenib en segunda línea de tratamiento, desde la perspectiva del sistema nacional de salud del Reino Unido, no es costo efectivo comparado con el mejor tratamiento de soporte.

RECOMENDACIÓN SORAFENIB:

Para pacientes con cáncer de riñón de células claras con metástasis con pronóstico bueno/intermedio refractarios a citoquinas (interleuquina 2 o interferón alfa) se recomienda sorafenib como segunda línea de tratamiento. Sin embargo para pacientes que progresan a sunitinib no se recomienda como segunda línea de tratamiento ya que no fue efectivo para esta población.

Recomendación Nivel A (pacientes refractarios a citoquinas)

Recomendación Nivel D (pacientes refractarios sunitinib)

CONCLUSIONES EVEROLIMUS:

De acuerdo al ensayo clínico **RECORD-1** (Motzer RJ y col, Lancet 2008⁵⁹), everolimus prolonga la SLP en aquellos pacientes que han progresado su enfermedad luego del uso de agentes inhibidores de tirosina quinasa (sunitinib o sorafenib) o que han debido abandonarlos por intolerancia y han progresado sin drogas. Los eventos adversos hallados en este estudio fueron:

estomatitis 40% vs 8%; rash cutáneo 25% vs 4% y astenia 20% vs 16%. Además presentaron neumonitis los pacientes tratados con everolimus en un 8%, de los cuales 8 fueron grado 3.

En el reporte final del estudio **RECORD-1** (Motzer RJ y col, Cancer 2010⁶⁰) un comité de revisión independiente halló que la SLP fue de 5,5 meses para el everolimus vs 1,9 meses para el placebo (HR 0,33; $p < 0,001$), la mediana de SVG fue de 14,8 meses vs 14,4 meses para el placebo (HR 0,87; $p = 0,162$). La SVG corregida de entrecruzamiento fue 1,9 veces más larga (IC95%, 0,5-8,5) con everolimus comparado con sólo placebo.

Los factores pronósticos independientes de SVG que se hallaron fueron: mal estado funcional, calcio corregido alto, niveles bajos de hemoglobina, y sunitinib previo ($p < 0,01$).

En el estudio de subgrupo de ancianos del **RECORD-1** (Porta C y col, Eur Urol. 2012⁶¹), 36.8% eran pacientes mayores de 65 años y 17.5% fueron mayores de 70 años de edad (54,3%), se encontró que la SLP, SVG, el tiempo de deterioro del PS, la reducción de tamaño tumoral y la TRG fueron similares entre los ancianos y la población total del estudio **RECORD-1**. Además, everolimus fue bien tolerado en los pacientes mayores.

En el análisis de subgrupo de Oudard⁶² everolimus presentó mayor SLP comparado con placebo independientemente del cambio de la carga tumoral.

En el estudio de Bracarda⁶³ para pacientes del estudio **RECORD-1** que presentaron eventos adversos con inhibidores de VEGFR (sunitinib o sorafenib) y que por esta razón debieron discontinuar el tratamiento se realizó un análisis retrospectivo que evaluó la seguridad y eficacia de everolimus. Para este subgrupo de pacientes everolimus sigue siendo más efectivo con una SLP estadísticamente significativa mayor comparada con placebo y además es bien tolerado.

En el estudio de Chen⁶⁵ se realizó un análisis retrospectivo de los datos provenientes de 50 estados de EEUU, sugiriendo que el riesgo de fracaso de tratamiento, luego de recibir sunitinib como primera línea es significativamente mayor en la segunda línea con sorafenib y temsirolimus comparado con everolimus. Es decir que luego del fracaso de sunitinib en primera línea es recomendable continuar con everolimus como segunda línea de tratamiento.

En un estudio de costo efectividad desde la perspectiva del pagador de EEUU (CascianoR y col, Value Health 2011⁶⁴) de mediana calidad everolimus aparenta ser más costo efectivo comparado con sorafenib.

El estudio en progreso **RECORD-3**⁸¹ es un ensayo clínico internacional abierto con 471 pacientes de 19 países con CRm sin tratamiento previo que intenta medir la eficacia y seguridad de everolimus en primera línea seguido de sunitinib en segunda línea vs la secuencia inversa. El punto final es SLP en primera línea y el estudio fue diseñado para mostrar la no inferioridad de everolimus seguido de sunitinib. Hasta el momento el cross-over solo ha sido posible en el 50% de los pacientes ya que el resto ha discontinuado el tratamiento en cualquier rama de las drogas. Todavía no hay resultados finales de SVG. El número de muertes son similares en cualquiera de las dos secuencias y el perfil de toxicidad similar a lo reportado previamente. En un reporte reciente de este estudio (Motzer RJ y col, J ClinOncol 2013⁸¹) se confirma que sigue siendo el estándar de tratamiento la secuencia: sunitinib como primera línea seguido de everolimus.

El uso de everolimus en segunda línea no se vería restringido por la necesidad de realizar una tercera línea de tratamiento, ya que de acuerdo al estudio **GOLD**⁸² en pacientes progresados a sunitinib (90% de la población del estudio) y everolimus (>85% de la población del estudio) sería indistinto el uso de dovitinib o sorafenib como tercera línea de tratamiento.

RECOMENDACIÓN EVEROLIMUS:

Para pacientes con cáncer de riñón de células claras con metástasis con pronóstico bueno/intermedio refractarios a sunitinib en primera línea o que han debido abandonar por toxicidad la primera línea con anti VEGFR se recomienda everolimus en segunda línea.

Recomendación Nivel A

CONCLUSIONES AXITINIB:

Axitinib se ha comparado con otra droga de segunda línea, como sorafenib en pacientes refractarios o progresados a sunitinib, bevacizumab, temsirolimus o citoquinas en primera línea. En el estudio **AXIS** de Rini⁶⁸⁻⁶⁹ se ha mostrado que axitinib presenta una mayor SLP y la mitad de casos de suspensión de tratamiento por EA. En el reporte final de SVG del estudio **AXIS** por Motzer⁷⁰ se confirma que a largo plazo la SVG es similar para ambas drogas.

El análisis de los reportes de calidad de vida de pacientes del estudio **AXIS** (Cella D y col, Br J Cancer. 2013⁷¹) mostró que con ambas drogas empeora la calidad de vida hacia el final del tratamiento.

Finalmente el metanálisis de Larkin⁷⁵, que es de buena calidad metodológica, pero tiene la limitación de disponer de pocos datos reportados en el contexto de segunda línea a la fecha de ese estudio, sugiere que el uso de axitinib en segunda línea sería una importante opción para alargar la SLP en pacientes con CRm.

RECOMENDACIÓN AXITINIB:

En base al estudio **AXIS** se recomienda axitinib en segunda línea para pacientes con cáncer de riñón de células claras con metástasis con pronóstico bueno/intermedio refractarios o progresados a sunitinib, bevacizumab, temsirolimus o citoquinas en primera línea.

Recomendación Nivel A

CONCLUSIONES TEMSIROLIMUS:

Temsirolimus fue comparado con sorafenib en el estudio de Hutson⁷³ **INTORSECT**, resultando que en los pacientes con CRm con progresión a sunitinib, el uso de temsirolimus en segunda línea no demostró una ventaja en SLP en comparación con sorafenib.

RECOMENDACIÓN TEMSIROLIMUS:

No se recomienda temsirolimus como tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer de riñón de células claras con metástasis con pronóstico bueno/intermedio y con progresión a sunitinib.

Recomendación Nivel D (3)

REUNION DE CONSENSO SEGUNDA LINEA 2014:

Pregunta de investigación: En su opinión ¿cuál es la mejor opción de tratamiento en SEGUNDA LINEA en pacientes adultos con cáncer de riñón de células claras con metástasis (CRm), con un PS de 0 o 1 y pronóstico bueno/Intermedio? Por favor amplíe su respuesta añadiendo sus comentarios.

La mayoría de los expertos consultados elige axitinib en segunda línea (46,7%), seguida en frecuencia de everolimus (43,3%). Hubo acuerdo en que ni sorafenib ni temsirolimus constituyen opciones de tratamiento en segunda línea con porcentajes menores a 7%.

En la segunda ronda presencial everolimus y axitinib fueron casi equiparables en elección.

3.2. Mal pronóstico

Los pacientes de mal pronóstico son aquellos que reúnen 3 o más factores de pronóstico adverso siguiendo las clasificación de Motzer o Heng.

La droga evaluada para este subgrupo de pacientes es temsirolimus, inhibidor del mTOR.

Términos MESH:

Temsirolimus: (advanced[All Fields] AND clear[All Fields] AND ("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields]))) AND (("poverty"[MeSH Terms] OR "poverty"[All Fields] OR "poor"[All Fields]) AND ("prognosis"[MeSH Terms] OR "prognosis"[All Fields])).

ANALISIS DE LA EVIDENCIA:

RANDOMIZADOS FASE II- III a. Inhibidores de mTOR: temsirolimus						
Autor	N Población Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	JADAD
Hudes G y col⁸³ Temsirolimus, Interferon Alfa or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007	N: 626 pacientes <u>Población:</u> Pacientes con cáncer renal avanzado, vírgenes de tratamiento, con factores de mal pronóstico. Karnofsky 6 o más. <u>Diseño:</u> Multicéntrico, Fase III, Randomizado, controlado.	<u>Primario:</u> Sobrevivida global	Julio 2003 a Abril 2005	Randomizados a: 1- Grupo de Interferón (N: 207) trisemanal subcutáneo dosis escaladas semanalmente inicial 3 MU, 6MU y 9 MU, según tolerancia 2- Grupo temsirolimus (N: 209) semanal 25 mg en infusión de 30 minutos 3- Combinación (N: 210) de temsirolimus 15mg semanal más INFα dosis inicial de 3MU, seguidas de 6MU trisemanal.	SVG: temsirolimus fue superior a IFNα solo, HR para muerte 0.73 (IC95% 0,58-0,92; p=0.008). Combinación de temsirolimus-IFNα no difirió significativamente de IFNα solo HR 0,96 (IC95% 0,76-1.20; p=0,70) Mediana de SV: IFNα 7,3 meses; temsirolimus 10,9 meses; Combinación: 8,4 meses SLP: en favor de temsirolimus fue superior a IFNα p<0,001. Tasa Respuesta Objetiva: IFNα 4,8%, temsirolimus 8,6%, combinación 8,1% <u>Toxicidad:</u> temsirolimus entre los más frecuentes erupción cutánea, edemas periféricos, hiperglucemia e hiperlipidemia. Astenia fue lo más frecuente en interferón.	3
Lee JL y col⁸⁴ Efficacy and safety of vascular	N: 88 pacientes <u>Población:</u> Pacientes con cáncer renal	SVG SLP TFT Evaluado	Abril 2005 a Marzo 2011	NA	Los EA que sucedieron fueron asociados al pronóstico pobre de estos pacientes. Se requieren estudios	Retrospectivo

<p>endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and poor risk features. J Cancer Res ClinOncol. 2012</p>	<p>avanzado sólo 71 de células claras. 3 o más factores pronósticos Tratados previamente Karnofsky < 0 =-70, Diseño: Estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas</p>	<p>s en todos los pacientes que al menos recibieron una dosis de TKI</p>			<p>prospectivos comparativos de la eficacia de VEGFrTKIs y los inhibidores mTOR con estos pacientes. De los 71 que recibieron tratamiento más de un mes 31 (43%) requirieron reducción de dosis. Una OR de 22% TCE de 56%. La mediana TTP fue de 5 meses, y la mediana SV 9,3 meses con una tasa de supervivencia a un año de 41%. Se sugiere que VEGFr TKIs son activos comparados con temsirolimus en CRm con pobre pronóstico.</p>	
--	---	--	--	--	---	--

CONCLUSIONES TEMSIROLIMUS:

En pacientes con 3 o más factores adversos se realizó un estudio randomizado de fase III que comparó temsirolimus con IFN α solo o con temsirolimus más IFN α (Hudes G y col, N Engl J Med 2007⁸³). En este estudio la droga que resultó ser efectiva es temsirolimus. Se debe destacar que la SVG con temsirolimus fue superior a IFN α solo, de 10,9 meses para temsirolimus y de 7,3 meses para IFN α solo. Además se observó que la combinación de temsirolimus más IFN α no fue superior a las monoterapias.

En la revisión sistemática de Coppin⁸⁶ se halló que en los pacientes con criterios de mal pronóstico, independientemente del subtipo histológico, el tratamiento con temsirolimus semanal (inhibidor del mTOR) vs IFN α mejoró los resultados (SV mediana mejora de 7,3 a 10,9 meses, po,008).

Respecto del uso de sunitinib como primera línea de tratamiento en paciente de mal pronóstico no se halló ningún estudio randomizado en esta indicación.

Los estudios hallados fueron un estudio abierto de uso expandido (Gore ME y col, Lancet Oncol. 2009¹⁴) con 4564 pacientes incluidos y un estudio retrospectivo (Lee JL y col, J Cancer Res ClinOncol. 2012⁸⁴) donde se analizaron 88 historias clínicas.

En el estudio de Gore¹⁴ los pacientes incluidos de mal pronóstico representaban el 12% (n:373) y sólo se analizó los puntos finales de SLP y SV, siendo muchos más bajos que el de los pacientes de mejores pronósticos. Se debe recordar que no es un estudio randomizado y sólo se puede afirmar que sunitinib mostró un perfil de seguridad parecido a los de mejor pronóstico (útil en pacientes que no toleran otras drogas) con una efectividad en tiempos promedios de SLP de 4,1 meses y SV de 5,3 meses.

Un estudio retrospectivo de Lee⁸⁴ si bien sugiere una efectividad de sunitinib, no se puede afirmar que sea superior al temsirolimus debido a las limitaciones del diseño.

REUNIÓN DE CONSENSO MAL PRONÓSTICO 2014:

Pregunta de investigación: En su opinión ¿cuál es la mejor opción de tratamiento en pacientes adultos con cáncer de riñón de células claras con metástasis (CRm), con mal pronóstico?. Por favor amplíe su respuesta añadiendo sus comentarios.

Por amplia mayoría (80%) temsirolimus constituye la opción más apropiada para primera línea en pacientes con cáncer renal avanzado con criterios de mal pronóstico. Durante la discusión presencial se mencionó que ante la falta de disponibilidad de temsirolimus puede utilizarse en este

subgrupo de pacientes de mal pronóstico sunitinib basados en el 13% de pacientes incluidos en el estudio de Motzer 2007⁹⁹; también el estudio de Gore incluyó 9%¹⁴⁴(recordando que era única rama).

RECOMENDACIÓN MAL PRONOSTICO:

Se recomienda temsirolimus como terapia de primera línea en pacientes portadores de cáncer renal metastásico de células claras con mal pronóstico.

Recomendación Nivel A (1+)

En base a evidencias indirectas y solo en caso de no disponibilidad de temsirolimus, el sunitinib puede ser una alternativa como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer renal metastásico de células claras de mal pronóstico.

Recomendación Nivel D

3.3 Tercera línea:

ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA:

Tercera línea					
Autor	N/Población/Diseño	Periodo	Ramas	Resultado	JADAD
Grünwald V y col ⁸⁵ Treatment of everolimus-resistant metastatic renal cell carcinoma with VEGF-targeted therapies. Br J Cancer. 2011	N: 40 pacientes Población: de los 280 pacientes con cáncer renal avanzado tratados: 78 provenían del estudio RECORD-1 (CRAD001C2240; n=12) o del RAD001 de uso expandido 'REACT' (CRAD001L2401; n=40). 26 pacientes recibieron everolimus fuera de ensayo clínico. Diseño: Retrospectivo	Nov-2005 a Nov-2010		Tratamientos de 1ª línea: sunitinib en 30 (75%), sorafenib en 9 (23%) y bevacizumab/IFNα 1 pt. (3%). 10 pacientes recibieron otro inhibidor de VEGF de 2ª línea. Posterior a la Progresión a everolimus: n= 40 pacientes luego recibieron: sunitinib (n=19; 48%), sorafenib (n=8; 20%), dovitinib (n=10; 25%) o bevacizumab/IFNα (n=3; 8%); un paciente recibió un inhibidor de TKI fue administrado en el contexto de un ensayo clínico (TKI258A2107; Angevin et al, 2010). SLP Mediana en pts. refractarios a everolimus 5,5 meses (rango 0,4 – 22,3 meses) TRO: Respuesta parcial (RP) en 4 pacientes (10%) enfermedad estable (EE) en 22 pts. (55%). Análisis Univariado: el tratamiento de 1ª línea con sorafenib se asoció a mayor SLP para los pacientes resistentes a everolimus (p=0,036). Aunque esta significancia no se obtuvo en el análisis multivariado.	Retrospectivo
Motzer RJ y col ⁸² Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. GOLD Lancet Oncol. 2014	N: 570 pacientes Población: Pacientes con CRm que requieren una 3ª línea de tratamiento y con PE dentro de los 6 meses de la última terapia dirigida. El tratamiento previo con inhibidores de VEGF predominante fue sunitinib (90% de los pacientes), y el tratamiento	Sep-2010 a Abr-2013	Randomizados 1:1 a: - Dovitinib (500 mg v.o.) por 5 días con 2 días de descanso (N: 284). o -Sorafenib (400 mg v.o. dos veces por día) (N: 286).	Resultados: La media de SLP fue de 3,7 meses (IC95% 3,5-3,9) en el grupo de dovitinib y 3,6 meses (3,5-3,7) en el grupo de sorafenib (HR 0,86, IC95% 0,72-1,04; p=0,063). 280 pacientes en el grupo de dovitinib y 284 en el grupo de sorafenib recibieron al menos una dosis. Seguridad: Los eventos adversos de grado 3 y 4 más comunes incluyeron hipertrigliceridemia (38 [14%]), fatiga (28 [10%]), hipertensión (22 [8%]), y diarrea (20 [7%]) en el grupo de	3

	<p>predominante con inhibidores de mTOR fue everolimus (>85% de los pacientes).</p> <p><u>Diseño:</u> Multicéntrico, Fase III, Randomizado, controlado, abierto.</p> <p><u>Punto Final Primario:</u> SLP</p> <p><u>Secundario</u> SVG, Seguridad</p>			<p>dovitinib; hipertensión (47 [17%]), fatiga (24 [8%]), disnea (21 [7%]). El evento adverso serio más común fue disnea (16 [6%] and 15 [5%] en el grupo de dovitinib y sorafenib respectivamente.</p> <p><u>Conclusiones:</u> Dovitinib mostró actividad pero la misma no fue superior a sorafenib en pacientes con CRm que había progresado a terapias previas con inhibidores de VEGF e inhibidores de mTOR.</p>	
--	---	--	--	---	--

CONCLUSIONES TERCERA LINEA:

Actualmente solo se ha publicado el resultado de un estudio negativo (estudio **GOLD⁸²**) para la tercera línea de tratamiento en pacientes con CRm, por lo que la evidencia no es suficiente para realizar recomendaciones sobre el uso de drogas en este grupo de pacientes.

REUNIÓN DE CONSENSO TERCERA LINEA 2014:

Se menciona que el estudio **GOLD⁸²** resultó negativo, como sustento al tratamiento de tercera línea se mencionó el estudio **RECORD-1⁵⁹⁻⁶⁰** que incluyó 327 pacientes con más de una línea previa de tratamiento sistémico. Se hace hincapié que dada la insuficiente evidencia para realizar una recomendación posterior a una segunda línea, se debe alentar a los pacientes a participar de ensayos clínicos.

Los cuidados paliativos deben ser parte integral del cuidado de los pacientes metastásicos desde el inicio de la enfermedad diseminada

RECOMENDACIÓN TERCERA LINEA:

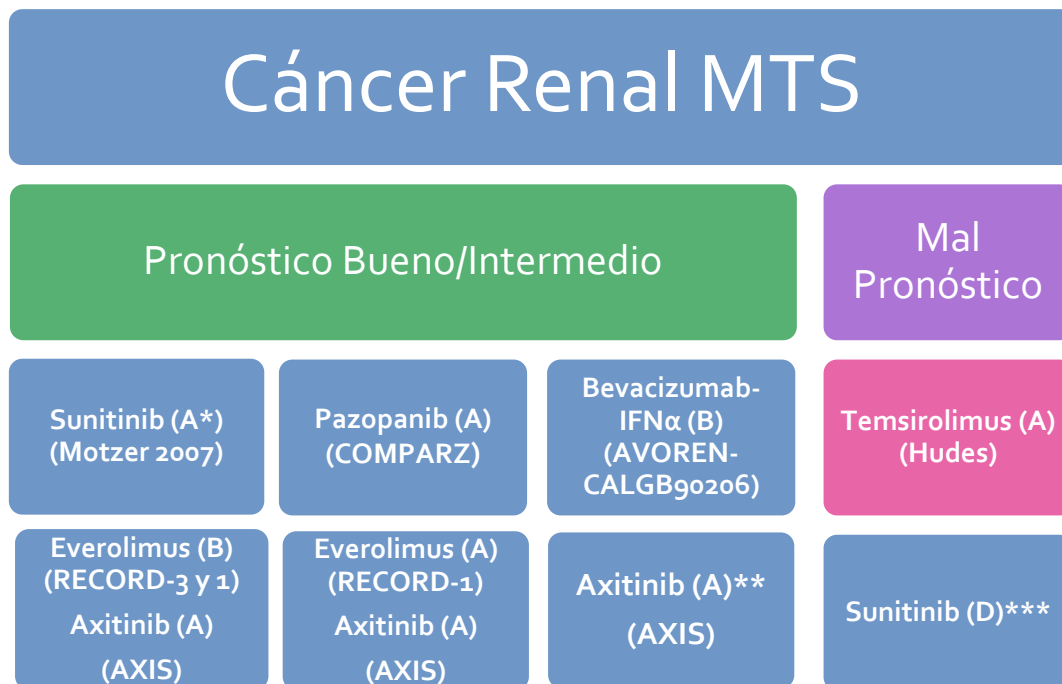
Para tercera línea de tratamiento de pacientes con CRm se recomienda la participación en ensayos clínicos.

REVISIONES, METANALISIS, HTA y GPC INCLUYE VARIAS DROGAS en DIFERENTES LINEAS			
	Materiales y Métodos	Recomendación/Resultados	SIGN
<p>Coppin C y col⁸⁶ Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. BJU Int. 2011</p>	<p>Revisión Sistemática. <u>Objetivo:</u> revisar en forma sistemática los estudios que evalúan agentes contra blancos terapéuticos en cáncer renal avanzado. Identificar el tipo y grado de beneficio que aportan sobre el cuidado estándar. <u>MATERIALES Y METODOS:</u> Enero 2000 a Junio 2010. Búsqueda electrónica en bases de datos Pubmed central, MEDLINE y EMBASE. Búsqueda manual en abstracts de congresos internacionales. <u>Criterios de selección:</u> randomizados, controlados que incluían</p>	<p>Recolección de datos y análisis: Realizado por 2 observadores independientes, resolvieron las discrepancias por consenso. 25 estudios fueron seleccionados, en total 13 subtipos de agentes que enrolaron 7484 pacientes en total. 61% no había recibido tratamiento sistémico previo. La mayoría se hallaba en PS 0-1 (fue requerida información adicional por los autores). Consideraron riesgo de sesgo bajo en los estudios controlados con placebo, punto final SVG y tuvieron control radiológico independiente ciego. <u>RESULTADOS:</u> La mayoría de los progresos reportados se refieren al subtipo de células claras. En primera línea de tratamiento, la inhibición de la angiogénesis ha probado beneficio. Al comparar contra IFNα, sunitinib vía oral mejora múltiples resultados, entre ellos la SVG (reducción del 18% de riesgo de muerte; mediana en meses de 21.8 a 26.4, p= 0.049) sin la corrección por entrecruzamiento de ramas) para pacientes con criterios de buen pronóstico o intermedio. En este mismo subgrupo de pacientes, 2 estudios han mostrado que la suma de bevacizumab bisemanal a interferón alfa, aumenta la chance de respuesta objetiva y prolongan</p>	<p>Alta Calidad ++</p>

	agentes contra blancos terapéuticos.	<p>la sobrevida libre de progresión. Ambos tuvieron proximidad a mejorar la SVG, aunque sin alcanzar significancia estadística (cada estudio halló reducción del 14% de riesgo de muerte).</p> <p>Otros agentes antiangiogénicos como pazopanib y tivozanib, se encuentran en etapas iniciales de evaluación.</p> <p>Luego de la progresión a una línea con citoquinas, sorafenib vía oral resulta en mejores parámetros de calidad de vida contra placebo.</p> <p>Pacientes cuya progresión de enfermedad ocurre durante los 6 primeros meses o durante el tratamiento de primera línea con sunitinib o sorafenib, agentes inhibidores del mTOR (mammalian target of rapamycin) como everolimus mostró prolongada SLP sin alterar la calidad de vida. Respuestas objetivas fueron muy infrecuentes y no mostraron beneficios en SVG; donde la mayoría de la rama placebo recibió everolimus a la progresión de enfermedad.</p> <p>Pacientes con criterios de mal pronóstico, independientemente del subtipo histológico, el tratamiento con temsirolimus semanal (inhibidor del mTOR) vs INF alfa mejoró los resultados (SV mediana mejora de 7,3 a 10,9 meses, p 0.008). Un análisis exploratorio halló una marcada diferencia en reducción del riesgo de muerte en otras histologías diferentes a células claras.</p> <p>Combinaciones de estos agentes han sido evaluadas, a costas de elevada toxicidad sin añadir beneficios terapéuticos.</p>	
<p>Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, Mulders P, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group⁸⁷</p> <p>Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012</p>	<p>Guía de práctica clínica. Está desarrollada la metodología estándar, reporta conflictos de interés.</p>	<p>Las recomendaciones principalmente se refieren a la histología de células claras, ya que los mayores estudios se han llevado a cabo en este tipo frecuente histológico. La recomendación puede diferir según la estratificación de riesgo.</p> <p><u>Primera línea riesgo Bueno o intermedio:</u> Debido a que algunos CRm pueden tener un curso indolente, un periodo de observación previo al inicio de tratamiento debe ser tenido en cuenta. Tres drogas han demostrado beneficios en RCT de fase III: bevacizumab (combinado con IFN-alfa), sunitinib [I, A] y pazopanib [II, B]. Las 3 mostraron mejoría en SLP contra placebo o IFN-alfa. Sorafenib (II, B) IFN-alfa (I-D) e interleuquina-2 (III-C) son alternativas cuando las primeras mencionadas no constituyan una opción.</p> <p><u>Mal pronóstico primera línea:</u> temsirolimus es la única droga con nivel 1 de evidencia. Basado en el estudio de acceso expandido, Sunitinib puede constituir también una alternativa razonable (II, B).</p> <p><u>Segunda línea:</u> Luego de citoquinas: Evidencia de TKI son activos, como sorafenib [I, A], pazopanib [II, A] y más recientemente axitinib [I, A]. Sunitinib también ha demostrado actividad en 2da línea (III, A). Sin embargo, desde el uso creciente de inhibidores de VEGF la primera línea con citoquinas es cada vez más infrecuente.</p> <p>Luego de inhibidores de VEGF: Everolimus (II, A) y axitinib (I, B)</p> <p><u>Tercera línea:</u> participación en ensayos clínicos. Pacientes que han recibido TKI y bevacizumab, everolimus puede ser una opción (II, A).</p> <p>No células claras: no hay estudios randomizados para este subgrupo de pacientes, debe alentarse su participación de ensayos clínicos. En ausencia de esos estudios datos indirectos avalan el uso de Sunitinib, Sorafenib o temsirolimus (III, B)</p>	Buena calidad
<p>Sun M y col⁸⁸</p> <p>An evidence-based guide to the selection of sequential therapies in metastatic renal cell carcinoma. TherAdv Urol. 2013</p>	<p>Centros involucrados: Quebec, Montreal, Nueva York, Detroit, Milán y Alemania.</p> <p>Revisión sistemática utilizando PubMed y otras bases de datos hasta Diciembre 2011 de estudios prospectivos y retrospectivos en el manejo de cáncer renal MTS utilizando terapias blanco con especial interés en la secuencia óptima de tratamiento</p>	<p>Basados en los ensayos de fase III, la secuencia óptima de tratamiento para pacientes con células claras es al momento de la revisión: sunitinib, seguido de axitinib o everolimus.</p> <p>Hacen mención respecto a pazopanib que si bien demostró no inferioridad respecto a sunitinib (estudio COMPARZ), no existe evidencia luego de qué droga es útil para progresados a pazopanib. Como así también que existe escasa evidencia (alrededor de 29 pacientes) evaluados en el estudio AXIS de 2ª línea luego del fallo a bevacizumab-IFNα. Esto constituye una barrera para su indicación potencial, sumada al número de pacientes tratados con sunitinib en primera línea que en conjunto suman 1373 pacientes.</p> <p>Líneas Subsecuentes (4ª línea o más) con muy bajo nivel de evidencia sorafenib o re-exposición a sunitinib, al menos para ser tenidas en cuenta.</p> <p>En pacientes con mal pronóstico de MSKCC, temsirolimus constituye una opción de primera línea.</p> <p>Concluyen que la secuencia de tratamiento en cáncer renal es el principal punto a tener en cuenta, más allá de cuál sea la droga elegida para iniciar la terapia.</p>	Aunque su título dice revisión sistemática no hay detalles de su investigación. Excluido
<p>Liu F y col⁸⁹</p>	Metanálisis	<u>RESULTADOS:</u>	Calida

<p>VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. J HuazhongUnivSciTechnol Med Sci. 2011</p>	<p>Objetivo: evaluar la efectividad de inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial comparado con inmunoterapia. Búsqueda en bases de datos electrónicas Incluyeron: RCT comparando drogas como inhibidores de VEGF (sorafenib, sunitinib y bevacizumab) vs interferon (IFNα) o placebo. Periodo 2002-2010 Los datos fueron agrupados en metanálisis.</p>	<p>Incluyeron 7 ensayos randomizados que involucraban 3451 pacientes. Los agentes inhibidores de VEGF prolongan la SLP y añaden un substancial beneficio clínico a pacientes con enfermedad metastásico. sunitinib es el que mayor tasa de respuesta global ha mostrado (TRG sobre IFNα (47% versus 12%, P<0.000001). Bevacizumab más IFNα produce una mayor SLP (RR 0.86, IC95% 0,76-0,97; p=0.01) y TRG (RR 2,19; IC95% 1,72-2,78; p<0.00001) en pacientes con enfermedad avanzada por sobre IFNα. Aunque con un 31% más de riesgo de eventos adversos serios (RR 1,31; IC95% 1,20-1,43; p<0.00001) en comparación con IFNα. La SVG fue mayor con sorafenib (17,8 meses) y sunitinib (26,4 meses) al compararse con IFNα (13 meses). Concluyen que cualquiera de estas terapias inhibitoras de la vía VEGF al ser comparadas con IFNα monodroga prolongan la SLP y traducen un beneficio clínico, el adecuado balance riesgo/beneficio de estos agentes es aún materia de evaluación.</p>	<p>d acepta ble. No hay detalle s de alguno s puntos metod ológicos</p>
<p>Leung HW y col⁹⁰ Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. ClinTher. 2011</p>	<p>Población: 4 estudios incluidos Diseño: Metanálisis. Búsqueda de RCT en MEDLINE, EMBASE, CANCELIT y Cochrane. Incluyeron sorafenib, sunitinib y pazopanib. La selección y extracción de datos se realice por 2 revisores independientes, las discrepancias se resolvieron por consenso. Punto Final Primario: Efecto de inhibidores multiquinasas en SLP comparados con placebo o IFNα.</p>	<p>Objetivo: Revisar en forma sistemática la efectividad clínica de inhibidores de tirosina quinasa (sunitinib, sorafenib, pazopanib) en el tratamiento de cáncer renal MTS, comparación indirecta entre estas drogas. Período: 2007-2009 Ramas: inh de multiquinasas (sorafenib, sunitinib o pazopanib) vs placebo o IFNα Resultados: 4 Estudios incluidos: - 2 de ellos compararon sorafenib o sunitinib contra IFNα, - otros 2 de sorafenib o pazopanib versus placebo. Comparado con placebo, 2 intervenciones reportaron mejoría en SLP (sorafenib: HR 0.44, p 0.01; pazopanib: HR 0.46, p 0.0001), mientras que sólo sunitinib mejoró la SLP frente a una rama activa como IFNα (HR 0.539, p 0.001). La comparación indirecta sugiere que sunitinib logra mayores beneficios en SLP vs sorafenib (HR 0.47; IC95% 0,316-0,713; p 0,001), utilizando IFNα como comparador. En la comparación indirecta, sorafenib no fue estadísticamente diferente de pazopanib, ambos utilizaron placebo como comparador (HR 0,957; IC95% 0,657-1.39; p 0,24).</p>	<p>Alta Calidad</p>

Algoritmo propuesto Reunión de Consenso 2014:



Cada droga se incluye con su grado de recomendación para la indicación y línea correspondiente.

* La letra entre paréntesis en el presente gráfico representa el grado de recomendación de Oxford.

**Pacientes progresados a bevacizumab-IFN α no fueron incluidos en RECORD-1, por lo que everolimus no sería una opción de segunda línea en este caso.

*** Grado de recomendación por consenso D (3).

4. GLOSARIO

- ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
- BPI: Brief Pain Inventory, escala numérica utilizada para la medición del dolor auto-administrada
- c-Kit: proto-oncogen c-Kit
- CR: Cáncer renal
- CRm: Cáncer renal metastásico
- DX: Diagnóstico
- EA: Evento adverso
- EBRT: Radioterapia externa (EBRT por su sigla en inglés: External Beam Radio Therapy)
- FDA: Agencia regulatoria de EEUU (FDA por sus siglas en inglés: Food and Drug Administration)
- FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF por sus siglas en inglés: Fibroblast Growth Factor)
- FGFR: Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR por sus siglas en inglés: Fibroblast Growth Factor Receptor)
- FP: Falso Positivo
- FX: Fracturas
- GOT: transaminasa glutámico oxalacética (también denominada ALT)
- GPT: transaminasa glutámico-pirúvica (también denominada AST)
- HR: Hazard Ratio (HR por sus siglas en inglés)
- IARC: International Agency for Research on Cancer (IARC por sus siglas en inglés)
- IC 95%: Intervalo de confianza 95%
- IFN α : Interferón alfa
- IFN γ : Interferón gamma
- IL-2: Interleuquina 2
- IV: Vía intravenosa
- KPS: Estado funcional Según Karnofsky (KPS por sus siglas en inglés: Karnofsky Performance Status)
- LAK: Células activadas por linfoquinas (LAK por sus siglas en inglés: Lymphokine-activated killer cells)
- LDH: Láctico deshidrogenasa
- LIN: Límite inferior normal
- LSN: Límite superior normal
- MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
- mTOR: mammalian Target of Rapamycin
- MU: Millones de unidades
- MUI: Millones de unidades internacionales
- NA: No aplicable
- NCI: Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI: por sus siglas en inglés: National Cancer Institute)
- NNT: Número de pacientes necesarios a tratar para prevenir un evento
- TRG: Tasa de respuesta global
- PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF por sus siglas en inglés: Platelet-Derived Growth Factor)
- PDGFR: Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR por sus siglas en inglés: Platelet-Derived Growth Factor Receptor)

PS: Estado funcional (PS por sus siglas en inglés: Performance Status)

QALYs: Calidad de vida ajustada por año ganado (QALYs por sus siglas en inglés: quality-adjusted life year)

QoL: Calidad de Vida (QoL por sus siglas en inglés: Quality of Life)

QT: Quimioterapia

RC: Respuesta completa

RCT: Ensayo clínico randomizado (RCT por sus siglas en inglés: Randomized Clinical Trial)

RP: Respuesta parcial

RR: Riesgo relativo

SC: Vía subcutánea

SCR: Tamizaje (SCR por sus siglas en inglés: Screening)

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER por sus siglas en inglés)

SLP: Sobrevida libre de progresión

SV: Sobrevida

SVG: Sobrevida global

TIL: Linfocitos tumorales infiltrantes (TIL por sus siglas en inglés: Tumor Infiltrating Lymphocytes)

TKI: Inhibidor de tirosina quinasas (TKI por sus siglas en inglés: Tyrosine Kinase Inhibitors)

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α por sus siglas en inglés: Tumor necrosis factor alfa)

TR: Tasa de respuesta

TRO: Tasa de respuesta objetiva

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por sus siglas en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGFR: Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR por sus siglas en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)

5. ANEXO ESCALAS

Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad

Cuadro 1. Escala de Karnofsky⁹¹

Escala Karnofsky	Definición
100	Normal; sin molestias; sin evidencia de síntomas debidos a la enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo una vida normal; mínimos signos o síntomas de la enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad
70	Autocuidado; incapaz de llevar una vida normal o trabajo activo
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de llevar adelante la mayoría de los cuidados personales
50	Requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados médicos
40	Incapacitado; requiere especial cuidado y asistencia
30	Severamente incapacitado; indicación de hospitalización, aunque la muerte no es inminente
20	Muy enfermo; la hospitalización es necesaria; requerimiento de soporte activo
10	Moribundo
0	Muerto

Cuadro 2. Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)⁹²

ECOG Grados (PS)	Definición
0	Actividad normal, capaz de llevar adelante toda la actividad previa a la enfermedad con casi nula restricción (KS 90-100)
1	Restringido en la actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de carácter ligero o sedentario (KS 70-80)
2	Ambulatorio y capaz de todos los auto-cuidados, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo. Fuera de la cama > 50% (KS 50-60)
3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama o de una silla > 50% de las horas del día (KS 30 - 40)
4	Completamente incapacitado, no puede llevar a cabo cualquier auto-cuidado, totalmente confinado a la cama o de una silla de ruedas (KS 10-20)

Cuadro 3. Comparación de PS ECOG y Karnofsky⁹³

RECIST⁹⁴

Método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente de cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Para poder usar RECIST, debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por TC o exploraciones por IRM. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) enfermedad que avanza (EA) y enfermedad estable (EE).

ECOG	Karnofsky
0	100
1	80-90
2	60-70
3	40-50
4	20-30

También se llama Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

Cuadro 4. Respuesta total de todas las posibles combinaciones de respuesta al tumor en lesiones blanco y no blanco, con y sin nuevas lesiones.

Lesiones blanco	Lesiones no blanco	Nuevas lesiones	Respuesta total
Respuesta completa	Respuesta completa	No	Respuesta completa
Respuesta completa	Respuesta incompleta/ enfermedad en progresión	No	Respuesta parcial
Respuesta parcial	No hay progresión de enfermedad	No	Respuesta parcial
Enfermedad estable	No hay progresión de enfermedad	No	Enfermedad estable
Enfermedad en progresión	Cualquiera	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Progresión de enfermedad	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Cualquiera	Si	Progresión de enfermedad

CCI⁹⁵⁻⁹⁶

Del inglés, Charlson Comorbidity Index, CCI es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria.

Escalas de valoración de la literatura según tipo de estudio:

- 1) Metanálisis y Revisiones sistemáticas

Se utiliza las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN 50.⁹⁷

- 2) Ensayos clínicos

Se utiliza la escala de cinco puntos de evaluación de la calidad de los ensayos de Jadad⁹⁸. La puntuación mínima para incluir un estudio en la revisión es de 2 (un punto cada uno de asignación al azar y doble ciego). La puntuación máxima posible es de 5 (2 puntos por descripciones de la asignación al azar, 2 puntos para las descripciones de doble ciego, y 1 punto para las descripciones de retiros).

- 3) Guías de Prácticas Clínicas

El **AGREE II** es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica en la evaluación de la calidad metodológica de éstas⁹⁹. Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados. No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes.

El instrumento comprende 23 ítems agrupados en 6 dominios. Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

Alcance y Objetivos (ítems 1-3) alude al propósito general de la guía, a los aspectos de salud específicos y a la población diana.

Participación de los implicados (ítems 4-6) se refiere al grado en el que la guía ha sido elaborada por los implicados o interesados y representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

Rigor en la elaboración (ítems 7-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

Claridad de la presentación (ítems 15-17) tiene que ver con el lenguaje, la estructura y el formato de la guía.

Aplicabilidad (ítems 18-21) hace referencia a las posibles barreras y factores facilitadores para su implantación, las estrategias para mejorar su adopción y las implicaciones de la aplicación de la guía en los recursos.

Independencia editorial (ítems 22-23) tiene que ver con que la formulación de las recomendaciones no esté sesgada por conflictos de intereses.

Cuadro 5. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación¹⁰⁰

Niveles de evidencia científica	
1++	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de experto

Cuadro 6. Grados/Nivel de Recomendación

A	Al menos un MA, RS o ECA calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una RS de ECAs o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Niveles de evidencia 3 o 4 o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Significado de cada grado de recomendación

- A Extremadamente recomendable.
- B Recomendación favorable.
- C Recomendación favorable pero no concluyente.
- D Ni se recomienda ni se desaprueba

6. BIBLIOGRAFÍA

- ¹http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/comunicacion/boletines/boletinINC_n8_situacion_epidemiologica.pdf Acceso 12/12/2012 (Abriata, 2008)
- ²Siemer S, Hack M, Lehmann J, Becker F, Stöckle M. Outcome of renal tumors in young adults. *J Urol*. 2006 Apr;175(4):1240-3; discussion 1243-4. PMID: 16515969
- ³SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
- ⁴Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Beldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am*. 2003 Nov;30(4):843-52. Review. PMID: 14680319
- ⁵Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2530-40. PMID: 10561319
- ⁶Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):289-96. PMID: 11773181
- ⁷Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, Bukowski R. 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 Feb 1;23(4):832-41. PMID: 15681528
- ⁸Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigel BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809. PMID: 19826129
- ⁹Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24. PMID: 17215529
- ¹⁰Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib compared With Interferon Alfa in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1293. PMID: 19487381
- ¹¹Castellano D, del Muro XG, Pérez-Gracia JL, González-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, Pardo A, Guzmán C, Cerezo SD, Grande E. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol*. 2009 Nov;20(11):1803-12. doi: 10.1093/annonc/mdp067. PMID: 19549706
- ¹²Cella D, Michaelson MD, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, Li JZ, Motzer RJ. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*. 2010 Feb 16;102(4):658-64. doi: 10.1038/sj.bjc.6605552. PMID: 20104222
- ¹³Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, Huang X, Motzer RJ. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon- α . *Br J Cancer*. 2012 May 8;106(10):1587-90. doi: 10.1038/bjc.2012.149. PMID: 22568998
- ¹⁴Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):757-63. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70162-7. PMID: 19615940
- ¹⁵Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic renal cell carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764. PMID: 20100962
- ¹⁶Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, Zarbá JJ, Gladkov OA, Lee E, Szczylik C, McCann L, Rubin SD, Chen M, Davis ID. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1287-96. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.010. PMID: 23321547

- ¹⁷Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, Epstein RJ, Baker KL, McCann L, Crofts T, Pandite L, Figlin RA. Efficacy and Safety of Pazopanib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):475-80. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6994. PMID: 20008644
- ¹⁸Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31. doi: 10.1056/NEJMoa1303989. PMID: 23964934
- ¹⁹Escudier BJ, Porta C, Bono P, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins RE, Sevin E, Negrier S, Khan S, McCann L, Mehmud F and Cella D. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study. *Journal of Clinical Oncology*, 2012 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 30, No 18_suppl (June 20 Supplement), 2012: CRA4502
- ²⁰<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12143/43556/43556.pdf>
- ²¹<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13346/53185/53185.pdf>
- ²²https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
- ²³Remák E, Charbonneau C, Négrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic Evaluation of Sunitinib Malate for the First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 20;26(24):3995-4000. doi: 10.1200/JCO.2007.13.2662. PMID: 18711190
- ²⁴Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2137-43. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5561. PMID: 20368558
- ²⁵Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylak C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11. PMID: 18156031
- ²⁶Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon-2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 27:155, 2009 (suppl; abstr 5020)
- ²⁷Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2144-50. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7849. PMID: 20368553
- ²⁸McDermott DF, Manola J, Pins M, Flaherty KT, Atkins MB, Dutcher JP, George DJ, Margolin KA, DiPaola RS. The BEST trial (E2804): a randomized phase II study of VEGF, RAF kinase, and mTOR combination targeted therapy (CTT) with bevacizumab (bev), sorafenib (sor), and temsirolimus (tem) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl 6): abstr 345.
- ²⁹<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12220/45232/45232.pdf>
- ³⁰Vogelzang NJ, Priest ER, Borden L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year followup. *J Urol*. 1992 Oct;148(4):1247-8. PMID: 1404646
- ³¹Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, Klotz LH, Moore MJ, Paton V, Bajamonde A. Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. *Canadian Urologic Oncology Group. N Engl J Med*. 1998 Apr 30;338(18):1265-71. PMID: 9562580
- ³²McDermott DF. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2009 May 15;115(10 Suppl):2298-305. doi: 10.1002/cncr.24236. Review. PMID: 19402060
- ³³Muss HB, Costanzi JJ, Leavitt R, Williams RD, Kempf RA, Pollard R, Ozer H, Zekan PJ, Grunberg SM, Mitchell MS, et al. Recombinant Alfa Interferon in Renal Cell Carcinoma: A randomized Trial of Two Routes of Administration. *J Clin Oncol*. 1987 Feb;5(2):286-91. PMID: 3543247
- ³⁴Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of Treatment of 225 Patients with Metastatic Renal Cell carcinoma who Received High-Dose Recombinant Interleukin-2 Therapy. *J Clin Oncol*. 1995 Mar;13(3):688-96. PMID: 7884429
- ³⁵Négrier S, Caty A, Lesimple T, Douillard JY, Escudier B, Rossi JF, Viens P, Gomez F. Treatment of Patients with Metastatic Renal Carcinoma with a Combination of Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon Alfa with or without Fluorouracil. *J Clin Oncol*. 2000 Dec 15;18(24):4009-15. PMID: 11118461
- ³⁶McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CP, Urba WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized Phase III Trial of High-Dose Interleukin-2

versus Subcutaneous Interleukin-2 and Interferon in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):133-41. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2877. PMID: 15625368

³⁷ http://www.uptodate.com/contents/immunotherapy-of-renal-cell-carcinoma?source=search_result&search=immunotherapy+renal+cancer&selectedTitle=1~150
Acceso 18 Febrero 2014

³⁸ Mazumder A, Rosenberg SA. Successful immunotherapy of natural killer-resistant established pulmonary melanoma metastases by the intravenous adoptive transfer of syngeneic lymphocytes activated in vitro by interleukin 2. *J Exp Med*. 1984 Feb 1;159(2):495-507. PMID: 6141211

³⁹ Fisher RI, Coltman CA Jr, Doroshow JH, Rayner AA, Hawkins MJ, Mier JW, Wiernik P, McMannis JD, Weiss GR, Margolin KA, et al. Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. A phase II clinical trial. *Ann Intern Med*. 1988 Apr;108(4):518-23. PMID: 3258138

⁴⁰ Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Chang AE, Avis FP, Leitman S, Linehan WM, Robertson CN, Lee RE, Rubin JT, et al. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med*. 1987 Apr 9;316(15):889-97. PMID: 3493432

⁴¹ Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, Aebersold P, Leitman S, Linehan WM, Seipp CA, et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Apr 21;85(8):622-32. Erratum in: *J Natl Cancer Inst* 1993 Jul 7;85(13):1091. PMID: 8468720

⁴² Sunderland MC, Weiss GR. High dose IL-2 treatment of renal cell carcinoma. In: *Therapeutic Applications of Interleukin-2*, Atkins MB, Mier JW (Eds), Marcel Dekker, New York 1993. p.119.

⁴³ Belldegrun A, Webb DE, Austin HA 3rd, Steinberg SM, White DE, Linehan WM, Rosenberg SA. Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med*. 1987 Jun;106(6):817-22. PMID: 3495213

⁴⁴ Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, Sherry RM, Royal RE, Steinberg SM, Rosenberg S. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008 Jul 15;113(2):293-301. doi: 10.1002/cncr.23552. PMID: 18457330

⁴⁵ Belldegrun AS, Klatte T, Shuch B, LaRochelle JC, Miller DC, Said JW, Riggs SB, Zomorodian N, Kabbinar FF, Dekernion JB, Pantuck AJ. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989-2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer*. 2008 Nov 1;113(9):2457-63. doi: 10.1002/cncr.23851. PMID: 18823034

⁴⁶ Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3127-32. PMID: 12915604

⁴⁷ Cole BF, McDermott D, Parker R, et al. The impact of treatment with high-dose interleukin-2 (HD IL-2) or subcutaneous (SC) IL-2/interferon alfa-2b (IFN) on quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:387a

⁴⁸ Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Français d'Immunothérapie*. *N Engl J Med*. 1998 Apr 30;338(18):1272-8. PMID: 9562581

⁴⁹ Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, Weiss GR, Margolin KA, Fink KI, Rubinstein L, Louie A, Mier JW, Gucalp R, et al. Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1993 Apr;11(4):661-70. PMID: 8478661

⁵⁰ Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD001425. PMID: 15674877

⁵¹ Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, Tomczak P, Lyulko O, Alyasova A, Harza M, Kogan M, Alekseev BY, Sternberg CN, Szczylik C, Cella D, Ivanescu C, Krivoschik A, Strahs A, Esteves B, Berkenblit A, Hutson TE. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 20;31(30):3791-9. doi: 10.1200/JCO.2012.47.4940. PMID: 24019545

⁵² Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Jul 12;357(2):203. PMID: 17215530

- ⁵³Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3312-8. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5511. PMID: 19451442
- ⁵⁴Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, Bruni G, Tudini M, Rizzo M, Aieta M, Gonnella A, Rescigno P, Perdonà S, Giannarini G, Pignata S, Longo N, Palmieri G, Imbimbo C, De Laurentis M, Mirone V, Ficorella C, De Placido S. Phase II study of sorafenib in patients with Sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4469-74. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6480. PMID: 19652053
- ⁵⁵Garcia JA, Hutson TE, Elson P, Cowey CL, Gilligan T, Nemeč C, Dreicer R, Bukowski RM, Rini BI. Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to either sunitinib or bevacizumab. *Cancer*. 2010 Dec 1;116(23):5383-90. doi: 10.1002/cncr.25327. PMID: 20806321
- ⁵⁶Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, Cihon F, Anderson S, Shah S, Bukowski R, Escudier B; TARGET Study Group. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Oct 15;100(20):1454-63. doi: 10.1093/jnci/djn319. PMID: 18840822
- ⁵⁷Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik C, Staehler M, Nadel A, Anderson S, Bukowski R, Eisen T, Escudier B; Sorafenib TARGET Clinical Trial Group. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. *Eur J Cancer*. 2010 Sep;46(13):2432-40. doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.121. PMID: 20656473
- ⁵⁸Negrier S, Jäger E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, Anderson S, Cihon F, Lewis J, Escudier B, Bukowski R. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol*. 2010 Sep;27(3):899-906. doi: 10.1007/s12032-009-9303-z. PMID: 19757215
- ⁵⁹Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwahl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9. PMID: 18653228
- ⁶⁰Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4256-65. doi: 10.1002/cncr.25219. PMID: 20549832
- ⁶¹Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, Bracarda S, Hutson TE, Escudier B, Grünwald V, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Motzer RJ. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol*. 2012 Apr;61(4):826-33. doi: 10.1016/j.eururo.2011.12.057. PMID: 22297244
- ⁶²Oudard S, Thiam R, Fournier LS, Medioni J, Lamuraglia M, Scotte F, Fabre E, Kim D, Kpamegan E, Panneerselvam A, Cuenod CA. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(10):1512-8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.027. PMID: 22342553
- ⁶³Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grünwald V, Ravaud A, Motzer R, Kim D, Anak O, Panneerselvam A, Escudier B. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. *Br J Cancer*. 2012 Apr 24;106(9):1475-80. doi: 10.1038/bjc.2012.89. PMID: 22441644
- ⁶⁴Casciano R, Chulikavit M, Di Lorenzo G, Liu Z, Baladi JF, Wang X, Robertson J, Garrison L. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value Health*. 2011 Sep-Oct;14(6):846-51. doi: 10.1016/j.jval.2011.04.008. Epub 2011 Jul 28. PubMed PMID: 21914504
- ⁶⁵Chen CC, Hess GP, Liu Z, Gesme DH, Agarwala SS, Garay CC, Hill JW, Guo A. Second-line treatment outcomes after first-line sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2012 Dec;10(4):256-61. doi: 10.1016/j.clgc.2012.04.006. Epub 2012 Jun 7. PubMed PMID: 22682982
- ⁶⁶Di Lorenzo G, Casciano R, Malangone E, Buonerba C, Sherman S, Willet J, Wang X, Liu Z, De Placido S. An adjusted indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory metastatic renal cell carcinoma patients using repeated matched samples. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Jul;12(10):1491-7. doi: 10.1517/14656566.2011.587119. PMID: 21599551
- ⁶⁷Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, Bukowski RM, Sosman JA, Stadler WM, Hutson TE, Margolin K, Harmon CS, DePrimo SE, Kim ST, Chen I, George DJ. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3743-8. doi: 10.1200/JCO.2007.15.5416. PMID: 18669461
- ⁶⁸Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4462-8. doi: 10.1200/JCO.2008.21.7034. PMID: 19652060

- ⁶⁹Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylk C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. Erratum in: *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1818. PMID: 22056247
- ⁷⁰Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Oudard S, Gore ME, Tarazi J, Hariharan S, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Rini BI. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):552-62. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):e254. PMID: 23598172
- ⁷¹Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer*. 2013 Apr 30;108(8):1571-8. doi: 10.1038/bjc.2013.145. PMID: 23579211
- ⁷²Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, Tarazi J, Chen C, Kim S, Ozono S, Naito S, Akaza H. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Jun;43(6):616-28. doi: 10.1093/jjco/hyt054. PMID: 23630366
- ⁷³Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S, Motzer RJ. Randomized Phase III Trial of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 2. PMID: 24297950
- ⁷⁴Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Cost-effectiveness of sorafenib for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value Health*. 2010 Jan-Feb;13(1):55-60. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00616.x. PMID: 19804431
- ⁷⁵Larkin J, Paine A, Tumor I, Cappelleri JC, Healey PJ Sr, Foley G, Mitchell S, Kroes M, Chen C. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Jan;14(1):27-39. doi: 10.1517/14656566.2013.758713. PMID: 23256638
- ⁷⁶Escudier B, Szczylk C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, Negrier S, Laferriere N, Scheuring UJ, Cella D, Shah S and Bukowski RM. Randomized Phase II Trial of First-Line Treatment With Sorafenib Versus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1280-9. doi: 0.1200/JCO.2008.19.3342. Epub 2009 Jan 26. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2009 May 1; 27(13):2305. PMID: 19171708
- ⁷⁷Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. PMID: 22964169
- ⁷⁸Amato R, Zhai J, Willis J, Saxena S, DeFoe M. A phase II trial of intra-patient dose-escalated sorafenib in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (MRCC). *Clin Genitourin Cancer*. 2012 Sep;10(3):153-8. doi: 10.1016/j.clgc.2012.03.001. Epub 2012 May 1. PMID: 22551785
- ⁷⁹Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, Fizazi K, Szczylk C, Escudier B. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol*. 2010 May;21(5):1027-31. doi: 10.1093/annonc/mdp411. PMID: 19850637
- ⁸⁰Pouessel D, Culine S. High frequency of intracerebral hemorrhage in metastatic renal carcinoma patients with brain metastases treated with tyrosine kinase inhibitors targeting the vascular endothelial growth factor receptor. *Eur Urol*. 2008 Feb;53(2):376-81. PubMed PMID: 17825982
- ⁸¹Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 4504)
- ⁸²Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczylk C, Zolnieriek J, Kollmannsberger C, Rha SY, Bjarnason GA, Melichar B, De Giorgi U, Grünwald V, Davis ID, Lee JL, Esteban E, Urbanowitz G, Cai C, Squires M, Marker M, Shi MM, Escudier B. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):286-96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70030-0. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24556040
- ⁸³Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, Interferon Alfa or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271-81. PMID: 17538086
- ⁸⁴Lee JL, Park I, Park K, Park S, Ahn Y, Ahn JH, Kim TW, Ahn S, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and poor risk features. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Apr;138(4):687-93. doi: 10.1007/s00432-012-1148-8. PubMed PMID: 22237457

- ⁸⁵Grünwald V, Seidel C, Fenner M, Ganser A, Busch J, Weikert S. Treatment of everolimus-resistant metastatic renal cell carcinoma with VEGF-targeted therapies. *Br J Cancer*. 2011 Nov 22;105(11):1635-9. doi: 10.1038/bjc.2011.389. PMID: 22033275
- ⁸⁶Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*. 2011 Nov;108(10):1556-63. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10629.x. Review. PMID: 21952069
- ⁸⁷Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, Mulders P, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii65-71. No abstract available. PMID: 22997456 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- ⁸⁸Sun M, Shariat SF, Trinh QD, Meskawi M, Bianchi M, Hansen J, Abdollah F, Perrotte P, Karakiewicz PI. An evidence-based guide to the selection of sequential therapies in metastatic renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol*. 2013 Apr;5(2):121-8. doi: 10.1177/1756287212466128. PMID: 23554847
- ⁸⁹Liu F, Chen X, Peng E, Guan W, Li Y, Hu Z, Ye Z, Zhuang Q. VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2011 Dec;31(6):799-806. doi: 10.1007/s11596-011-0680-0. PMID: 22173502
- ⁹⁰Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. *Clin Ther*. 2011 Jun;33(6):708-16. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.05.003. PMID: 21704235
- ⁹¹Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980 Apr 15;45(8):2220-4. PMID: 7370963
- ⁹²Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55. No abstract available. PMID: 7165009
- ⁹³Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996 Jun;32A(7):1135-41. PMID: 8758243
- ⁹⁴Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. 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 Feb 2;92(3):205-16. PMID: 10655437
- ⁹⁵Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. PMID: 3558716
- ⁹⁶Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol*. 2008 Dec;61(12):1234-40. doi: 10.1016/j.jclinepi.2008.01.006. PMID: 18619805
- ⁹⁷SIGN50. A guideline developer's handbook. 2013. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html>
- ⁹⁸Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12. PMID: 8721797
- ⁹⁹The AGREE Next Steps Consortium. AGREE Instrument Spanish version: <http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-translations/>
- ¹⁰⁰Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponible en: <http://www.cebm.net/?o=1025>