

**Eficacia y seguridad de las
nuevas terapias para el
carcinoma metastásico
de células renales claras**

Informe 11 / 2007

Efficacy and safety of new therapies
for metastatic clear cell renal cell carcinoma.
Executive abstract.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía

Consejería de Salud
Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de
Andalucía
Informe

Eficacia y seguridad de las
nuevas terapias para el
carcinoma metastásico de células
renales claras

Sevilla, Noviembre 2007

Informe 11 / 2007



Avda. de la Innovación s/n. Edificio Renta Sevilla
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)
Teléfono +34 955407234, Fax +34 955407238
Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

O'Donnell Cortés, B

Eficacia y seguridad de las nuevas terapias para el carcinoma metastásico de células renales claras / Blanca O'Donnell Cortés, Soledad Márquez Calderón .-Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2007

53 p.; 24cm

1. Carcinoma de Células Renales 2. Inhibidores de la Angiogénesis 3. Sirolimus I. Márquez Calderón, S II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. Título

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Directora: Purificación Gálvez Daza

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autoras: Blanca O'Donnell Cortés, Soledad Márquez Calderón

Documentación: Antonio Romero, Víctor Sarmiento y M^a Jesús Pérez

Revisores Externos:

Este documento se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes revisores externos:

Dr. Emilio Alba. *Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.*

Dr. Bernardo Santos. *Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.*

Agradecimientos:

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de las autoras, procediendo el eximente habitual en el caso de los revisores.

Conflicto de interés:

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Este documento puede citarse como:

O'Donnell Cortés B, Márquez Calderón S. Eficacia y seguridad de las nuevas terapias para el carcinoma metastásico de células renales claras. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2007. Informe 11/2007. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA>.

ISBN: 978-84-691-0947-2

Depósito Legal: SE-6886-07

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se mencione explícitamente la fuente.

ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO	5
EXECUTIVE SUMMARY	7
INTRODUCCIÓN.....	9
Epidemiología y características del cáncer de células renales .	9
El cáncer de células renales claras avanzado y su tratamiento	10
Descripción de las tecnologías.....	11
Justificación de la revisión sistemática.....	12
OBJETIVOS	13
Principal.....	13
Secundario	13
MATERIAL Y MÉTODOS	15
Tipo de estudio.....	15
Búsqueda bibliográfica	15
Criterios de inclusión y exclusión de los estudios	16
Evaluación crítica de los estudios seleccionados	17
Extracción de datos y resultados	17
Síntesis de los resultados	18
RESULTADOS	19
Selección de artículos según criterios de inclusión.....	19
Descripción de los estudios seleccionados.....	21
Valoración crítica de los ensayos clínicos en fase III	21
Resultados de Sorafenib	25
Resultados de Sunitinib.....	28
Resultados de Temsirolimus	31
Síntesis cualitativa de los resultados	34
DISCUSIÓN.....	39
Discusión de las limitaciones	39
Discusión de los resultados.....	40
Implicaciones para la investigación y la práctica clínica	42
CONCLUSIONES.....	45
REFERENCIAS	47
ANEXO 1	52
GUÍA CASPe para evaluar un ensayo clínico	52

RESUMEN EJECUTIVO

Título: Eficacia y seguridad de las nuevas terapias para el carcinoma metastásico de células renales claras.

Autoras: Blanca O'Donnell Cortés, Soledad Márquez Calderón.

Solicitado por: Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Fecha de inicio: 2 mayo 2007.

Fecha de finalización: 30 septiembre 2007.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN: El cáncer de células renales claras es el responsable de la mayoría de los tumores malignos del riñón. Un 25% de los casos son diagnosticados en estadios avanzados, con un pronóstico muy desfavorable, ya que se trata de uno de los carcinomas más resistentes al tratamiento. Ninguno de los tratamientos utilizados hasta ahora ha demostrado una mejoría en la supervivencia. Actualmente el estándar de tratamiento para pacientes con metástasis es el Interferón alfa, con o sin cirugía previa. Se están llevando a cabo algunos estudios sobre el uso de fármacos antiangiogénicos (Sorafenib y Sunitinib) en el cáncer de células renales claras avanzado, así como inhibidores de la traslación proteica (Temsirrolimus), que son objeto de la actual revisión.

OBJETIVOS: Revisar la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Sorafenib, Sunitinib y Temsirolimus en el cáncer de células renales claras avanzado en términos de supervivencia y efectos adversos de cualquier magnitud.

METODOLOGÍA: Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda inicial fue enfocada a identificar revisiones sistemáticas. Tras esta búsqueda inicial, se realizó la búsqueda definitiva en MEDLINE, EMBASE, COCHRANE LIBRARY y otros recursos de Internet (BIOMED CENTRAL y Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York). Los criterios utilizados para seleccionar los artículos fueron los siguientes: población (pacientes con cáncer de células renales claras avanzado), intervención evaluada (Sorafenib, Sunitinib o Temsirolimus; bien comparados entre sí, con placebo o con otros tratamientos), resultados (eficacia y/o seguridad) y diseño (para datos de eficacia: ensayos en fase III y II; para datos de seguridad: ensayos en fase III y II, series de casos e informes de un caso). La evaluación crítica de los ensayos en fase III se ha realizado con la escala CASPe para ensayos clínicos. La síntesis de los datos es cualitativa.

RESULTADOS: De la búsqueda se obtuvieron 451 referencias. La primera selección se centró en la eliminación de duplicados, en la exclusión de aquellos artículos cuyo título no se correspondía con el tema a evaluar y - a través de la lectura del resumen - en la selección de los que podían cumplir los criterios de inclusión. Así se seleccionaron 37 artículos para lectura a texto completo. De ellos, se excluyeron 26 que no cumplían los criterios de inclusión, quedando 11 para la revisión sistemática. Sólo 3 de los estudios incluidos eran ensayos clínicos en fase III (uno por cada fármaco) e incluían pacientes con cáncer de células renales claras metastásico. Los 8 restantes tenían diversos diseños. Con respecto a la eficacia, ni Sorafenib ni Sunitinib mejoraron la supervivencia de manera estadísticamente significativa (el primero frente a placebo como tratamiento en segunda línea y el segundo frente a Interferón

alfa como tratamiento en primera línea). Temsirolimus presentó una mayor supervivencia (3,6 meses) que el comparador (Interferón alfa como tratamiento en primera línea) en uno de los dos análisis estadísticos realizados y la diferencia no fue significativa en el otro análisis. Los tres fármacos se asociaron a una mejora del tiempo hasta la progresión de la enfermedad de manera estadísticamente significativa, que osciló entre 2,7 meses más con Sorafenib y 6 meses más con Sunitinib. Dos de los fármacos (Sorafenib y Sunitinib) se asociaron a mayor frecuencia de efectos adversos que el comparador, sin embargo Temsirolimus presentó un mejor perfil de seguridad que el Interferon alfa. La calidad global de los ensayos fue buena para Sorafenib y Sunitinib y mediana para Temsirolimus.

CONCLUSIONES: La evidencia sobre eficacia y seguridad del tratamiento con Sorafenib, Sunitinib y Temsirolimus en el cáncer de células renales claras metastásico se basa fundamentalmente en un único ensayo en fase III para cada fármaco. Las situaciones en que se han evaluado han sido en primera línea (Sunitinib y Temsirolimus, ambos comparados con Interferón alfa) y en segunda línea (Sorafenib frente a placebo). Los tratamientos con Sorafenib y con Sunitinib no alcanzaron mejoras en la supervivencia global de forma estadísticamente significativa, aunque mostraron retrasos en la progresión de la enfermedad. Sunitinib se asoció también a mejor puntuación en la calidad de vida. Ambos fármacos tuvieron mayor frecuencia de efectos adversos que el grupo control. El tratamiento con Temsirolimus mostró resultados que apuntaban a una mayor supervivencia y menor frecuencia de efectos adversos con este fármaco que con Interferón alfa en pacientes de pronóstico pobre, si bien los resultados han de tomarse con cautela porque la calidad del ensayo clínico era mediana

EXECUTIVE SUMMARY

Title: Efficacy and safety of new therapies for metastatic clear cell renal-cell carcinoma

Authors: Blanca O'Donnell Cortés, Soledad Márquez Calderón.

Requested by: Pharmacy Department of Virgen del Rocio Hospital. Seville.

Starting date: May 2nd 2007.

Completion date: September 30th 2007.

BACKGROUND AND RATIONALE: Clear cell renal-cell carcinoma is responsible for most of malignant, renal tumours. 25% of the cases are diagnosed in advanced stages, with unfavourable prognosis, since it entails one of the most treatment-resistant carcinomas. None of the treatments employed up-to-now has proved improvement in survival. Nowadays Interferon Alfa is the standard treatment for patients with metastasis, with or without previous surgery. Some studies on the use of antiangiogenic drugs (Sorafenib and Sunitinib) and proteic translation inhibitors (Temsirrolimus) are being conducted in advanced clear cell renal-cell carcinoma. These studies are the object of the present review.

OBJECTIVES: To review the evidence on efficacy and safety of the treatment with Sorafenib, Sunitinib, and Temsirolimus in advanced, clear cell renal-cell carcinoma in terms of survival and adverse effects with any severity.

METHODS: A systematic review of literature was run. The initial search was focused on identifying systematic reviews. Afterwards, the final search was run on MEDLINE, EMBASE, COCHRANE LIBRARY and other Internet resources (BIOMED CENTRAL, and Centre for Reviews and Dissemination of University of York). The criteria employed to select the papers were the following: population (advanced, clear cell renal-cell cancer patients), assessed intervention (Sorafenib, Sunitinib or Temsirolimus, either compared with each other, with placebo, or with other treatments), results (efficacy and/or safety) and design (for efficacy data: phase II and III trials; for safety data: phase II and III trials, case series, and reports on a case). The critical assessment of phase III trials was performed by using CASPe scale for clinical trials. The synthesis of the data is qualitative.

RESULTS: Of the search, 451 references were achieved. The first selection was focused on erasing duplicates, excluding those papers whose titles did not match the topic to be assessed, and –through reading the summary- on selecting those papers which could meet the inclusion criteria. Therefore 37 papers were selected to be fully read. Of them, 26, which did not meet the inclusion criteria, were excluded. Hence there remained 11 for the systematic review. Only 3 of the included studies were phase III clinical trials (one for each drug), and included metastatic clear cell renal-cell cancer patients. The remaining 8 had several designs. Concerning efficacy, neither Sorafenib nor Sunitinib improved survival in a statistically significant way (the first of them against placebo as second-line treatment, and the second in contrast with Interferon Alfa as first-line treatment). Temsirolimus showed greater survival (3.6 months) than the comparator (Interferon Alfa as first-line treatment) in one out of two statistical analyses that were conducted; and the difference was not significant in the other one. These three drugs were

associated with improvement in progression-free survival in a statistically significant way, which ranged between 2.7 months more with Sorafenib and 6 months more with Sunitinib. Two of the drugs (Sorafenib and Sunitinib) were associated with adverse effects happening more frequently than the comparator; however, Temsirolimus showed better safety profile than Interferon Alfa. The overall quality of the clinical trials on Sorafenib and Sunitinib was good, and it was medium for the trial on Temsirolimus.

CONCLUSIONS: The evidence on the efficacy and safety of the treatment with Sorafenib, Sunitinib and Temsirolimus in metastatic clear cell renal-cell cancer is primarily based on only one phase III trial for every drug. The conditions, in which they were assessed, were: first-line treatment (Sunitinib and Temsirolimus, both of them as compared to Interferon Alfa) and second-line treatment (Sorafenib as against to placebo). The treatments with Sorafenib and with Sunitinib did not improve the overall survival in a statistically significant way, albeit they proved to delay the disease's progression. Sunitinib also reached better scores in quality of life. The adverse effects of both drugs occurred more frequently than the control group's ones, too. Temsirolimus showed results reporting more survival and less frequently-occurred adverse effects than Interferon Alfa in patients with poor prognosis. However the results should be taken cautiously, since the quality of the clinical trial was medium.

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE CÉLULAS RENALES

Existen varios tipos de cánceres renales, siendo el más común el carcinoma de células renales. Los tipos menos comunes son los carcinomas de células de transición (entre el 5% y 10% de todos los tumores del riñón), los tumores de Wilms (entre el 5% y 6%) y los sarcomas renales (menos del 1%).

El cáncer de células renales (CCR) es el responsable de, aproximadamente, el 90% de los tumores malignos del riñón. Es el cáncer urológico más letal y la sexta causa de muerte por cáncer en los países desarrollados¹. Afecta al 3% de los adultos diagnosticados de cáncer, con una incidencia mayor en los países desarrollados². En los últimos 30 años esta incidencia ha aumentado en un 3% anual¹.

En Estados Unidos se estima que habrá 51.190 casos nuevos de CCR en 2007³. Según la OMS, los casos incidentes en el año 2000 fueron 29.262 y 2.822, para la Unión Europea y España respectivamente⁴. En Granada, en el período 2000-2002, el número de nuevos casos de cáncer de riñón fue de 81 y 62 para hombres y mujeres respectivamente; lo que supone una tasa estandarizada de 6,7 casos por 100.000 habitantes para hombres y de 4,3 por 100.000 para mujeres*.

En cuanto a la letalidad de esta enfermedad, en Estados Unidos se estima que habrá 12.890 defunciones por cáncer de riñón (de células renales y pelvis) en 2007³. En la Unión Europea en el año 2000, murieron 22.418 personas de cáncer de riñón, lo que supone una tasa estandarizada de 4,54 muertes por 100.000 habitantes⁴. Las defunciones en España en 2004 por cáncer riñón fueron 1.208 y la tasa ajustada por 100.000 habitantes (población estándar mundial) fue de 3,13 (la publicación no especifica el tipo de cáncer renal)⁵. En Andalucía, en el período 1976-1996, el cáncer de riñón supuso un 1,41% de las defunciones por cáncer en hombres y un 1,34% en mujeres (sin especificar el tipo de cáncer)⁶.

Los carcinomas de células renales (CCR) tienen histologías diferentes dependiendo de la zona del epitelio renal de donde procedan. El origen de cada uno de ellos depende de distintas mutaciones genéticas pero su evolución clínica es similar¹. Existen 5 tipos principales de carcinoma de células renales que se identifican mediante microscopía: carcinoma de células claras, carcinoma papilar, carcinoma de células cromóforas, carcinoma del túbulo colector y carcinoma no clasificado. El carcinoma renal de células claras es la forma más común del carcinoma de células renales (80% de ellos).

* Comunicación personal del Registro de Cáncer de Granada (Dras. Carmen Martínez y María José Sánchez). Escuela Andaluza de Salud Pública.

La biología molecular del CCR no es homogénea, pero hay un evento común a muchos de estos tumores, que es la inactivación del gen de supresión tumoral de Von Hippel Lindau (VHL). Esto provoca una acumulación de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). Sobre los receptores de estos factores actúan algunos de los nuevos fármacos para el tratamiento de esta patología. Hay autores que ven necesario conocer el impacto de estas terapias en los distintos tipos moleculares de este tumor, pero esta tecnología no está aún disponible en la práctica diaria ni se ha demostrado todavía su validez^{1,7}.

Los tumores hereditarios y el 60% de los esporádicos⁸ presentan esta disfunción del gen VHL. Las personas que heredan una copia defectuosa del gen tienen mayor riesgo de desarrollar distintas neoplasias, la mutación específica que tenga el gen será la que influirá en el riesgo y en el tipo de tumor. Aproximadamente el 40% de los pacientes con este síndrome hereditario muere de complicaciones del CCR metastásico. Estos sujetos padecen CCR de células claras, son jóvenes y la enfermedad se presenta con múltiples lesiones primarias y premalignas en ambos riñones. Sin embargo los CCR esporádicos se presentan como una única lesión y aún no se conoce si el pronóstico está relacionado con el tipo de mutación del gen¹.

El CCR es más frecuente en los hombres y entre los 60 y 80 años⁹. Los factores etiológicos relacionados con esta patología identificados hasta ahora han sido: el hábito tabáquico, la obesidad y la toma de antihipertensivos¹⁰.

La triada sintomatológica clásica del CCR es: dolor en el flanco, hematuria franca y masa abdominal palpable. Sin embargo, hoy en día casi el 50% de los CCR son diagnosticados gracias al uso del diagnóstico por imagen (TAC o RNM), de manera casual, ya que algunos pacientes no presentan la triada clásica de síntomas¹⁰.

EL CÁNCER DE CÉLULAS RENALES CLARAS AVANZADO Y SU TRATAMIENTO

Buena parte de los CCR (un 25%) son diagnosticados como CCR avanzado²; es decir, localmente invasivo (estadio III) o metastásico (estadio IV). Cuando se presenta en forma metastásica tiene una evolución variable, aproximadamente el 50% de los casos sobrevive menos de un año y alrededor del 10% lo hace unos 5 años¹. El mal pronóstico de estos pacientes (estadio III y IV) suele ser la norma, ya que se trata de uno de los carcinomas más resistentes a tratamiento¹¹. Ni el tratamiento hormonal ni con citoquinas ha demostrado una mejoría en la supervivencia. Asimismo las remisiones del tumor ocurren en igual proporción en los pacientes con tratamiento que en los que no han tenido ninguno⁷.

El tratamiento del CCR depende del estadio en el que se encuentre la enfermedad en el momento del diagnóstico. Los tumores en estadio I (T1 N0 M0) y II (T2 N0 M0) se benefician sobre todo de la cirugía. El abordaje quirúrgico suele utilizarse también en el estadio III. La radioterapia se usa fundamentalmente con finalidad paliativa.

Sin embargo, los tumores en estadios más avanzados, estadio III (T3 N0 M0; T1/T2/T3 N1 M0), estadio IV (T4 N0/N1 M0; cualquier T N2 M0; cualquier T cualquier N M1) y aquellos tumores que son recurrentes, tienen un

pronóstico ya de inicio precario, prácticamente incurables. La selección del tratamiento en estos casos depende de varios factores, como el tratamiento previo, el sitio de recurrencia y factores individuales del paciente.

Hay pacientes que seleccionados de forma cuidadosa podrían beneficiarse de la resección quirúrgica de la enfermedad metastásica localizada, sobre todo si han tenido un intervalo sin enfermedad prolongado desde la primera terapia. Los tratamientos usados hasta ahora en este tipo de pacientes no han sido curativos. Se han utilizado la embolización del tumor, la radioterapia y la nefrectomía, que parecen más útiles para paliar los síntomas secundarios del tumor. También se han utilizado las citoquinas (Interleuquina-2, Interferón Alfa), que no han mejorado la supervivencia global³.

La evidencia actual está a favor de la nefrectomía antes del tratamiento con Interferón para pacientes seleccionados y con enfermedad metastásica. Actualmente el estándar de tratamiento para pacientes con metástasis es el Interferón alfa, a pesar de su limitada efectividad y sus efectos adversos graves¹².

Actualmente se están llevando a cabo algunos estudios sobre el uso de fármacos antiangiogénicos (Sorafenib y Sunitinib) en el cáncer de células renales claras avanzado, así como inhibidores de la traslación proteica (Temsirolimus), que son objeto de la actual revisión.

DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS

Los fármacos antiangiogénicos, Sorafenib y Sunitinib, tienen un mecanismo de acción parecido. Ambos son inhibidores de los receptores de tirosin-quinasa, como son los receptores de los factores de crecimiento endotelial (VEGFR) y los receptores de los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGFR). Dichos receptores se activan por la inactivación del gen VHL.

El Sorafenib esta disponible como fármaco por vía oral. Se administran dos comprimidos dos veces al día y se mantienen mientras el paciente siga beneficiándose y no presente demasiados efectos adversos. La Agencia Europea del Medicamento autorizó su comercialización en julio de 2006 para tratar a pacientes con CCR avanzado en segunda línea (cuando fracasan o no pueden utilizarse las citoquinas)¹³.

El Sunitinib se presenta también en forma de cápsulas y se administra en ciclos de 6 semanas: 50 mg diarios durante 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso. La Agencia Europea del Medicamento autorizó su comercialización en julio del 2006, para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal irresecables o diseminados después de que haya fracasado el tratamiento con Imatinib, y para el tratamiento del CCR avanzado y/o metastásico en segunda línea¹³. En enero de 2007, se aprobó el uso de Sunitinib en primera línea de tratamiento en el CCR avanzado.

Otro nuevo fármaco para el tratamiento de este cáncer es el Temsirolimus, un análogo del sirolimus que inhibe la proteína mTOR quinasa y causa el bloqueo de determinados procesos que comprenden el ciclo celular. Bloquea la respuesta inflamatoria asociada a enfermedades autoinmunes y reumatológicas inhibiendo la proliferación de las células T. En los ensayos clínicos que se están llevando a cabo se administra por vía intravenosa una vez a la semana. Este tratamiento se ha propuesto para el cáncer de mama

metastásico y para pacientes con cáncer renal avanzado y pronóstico pobre (según la clasificación del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York)^{2,14,15}.

JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

La realización de una revisión sistemática sobre estos tres nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer de células renales claras avanzado fue propuesta a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Previo a la revisión se exploró la existencia de otras revisiones sistemáticas sobre el tratamiento del cáncer de células renales claras avanzado. Se encontró una revisión sistemática de la literatura que analizaba las posibilidades de tratamiento en pacientes con cáncer de células renales avanzado¹⁶, incluyendo publicaciones entre 1996 y 2003. El objetivo de la revisión fue evaluar la inmunoterapia para el CCR avanzado mediante la comparación de Interleuquina-2 (IL-2) a dosis altas con otras opciones e Interferón alfa (IFN- α). Concluyen que el IFN- α resulta moderadamente beneficioso para la supervivencia en comparación con otros tratamientos, y recomiendan su uso para el grupo control en los estudios sobre futuros tratamientos sistémicos de este cáncer. Para los pacientes con buen estado físico, con metástasis detectadas al momento del diagnóstico y con sintomatología mínima recomiendan la nefrectomía seguida de tratamiento con IFN- α .

En dicha revisión el IFN- α se asoció a una prolongación de la mediana de supervivencia de 2,6 meses, una reducción de la mortalidad al año del 27% y una reducción del 22% del riesgo de muerte durante los dos primeros años en comparación con los controles sin inmunoterapia. Los estudios de dosificación de este fármaco desvelan una mayor toxicidad a mayores dosis, si bien rara vez resulta peligrosa. Las mayores dosis de este fármaco no se relacionan con una mayor supervivencia. La IL-2 a dosis alta no ha sido comparada con otros tratamientos, sólo existen estudios en fase II, que no fueron objeto de dicha revisión. En cuanto a los esquemas de dosis reducida de IL-2, no los recomiendan hasta que no se haya comprobado su superioridad o equivalencia con respecto al IFN- α . Los autores concluyen que no existe un tratamiento efectivo para el CCR avanzado.

Además se encontró un protocolo de revisión sistemática, en la Cochrane Library, sobre los nuevos fármacos para el tratamiento de cáncer de células renales avanzado: Sorafenib, Sunitinib y Teme-sirolimus. En este protocolo se proponen revisar los ensayos clínicos que estudien dichos fármacos, para ver si alguno de estos agentes mejora la supervivencia global con respecto a otras terapias. Hasta ahora no han publicado ningún resultado, ni tienen fecha prevista de publicación⁷.

Como ya se ha comentado, los tratamientos utilizados hasta ahora (IL-2 e INF- α) no han demostrado una mejora sustancial en la supervivencia global de estos enfermos. La reciente aprobación de nuevos fármacos por las agencias del medicamento europea y americana hace que sea prioritario conocer cuál es la evidencia sobre eficacia y seguridad de los mismos en el tratamiento del cáncer de células renales claras avanzado.

OBJETIVOS

PRINCIPAL

Revisar la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Sorafenib, Sunitinib y Temsirolimus en el cáncer de células renales claras avanzado en términos de supervivencia y efectos adversos de cualquier magnitud.

SECUNDARIO

Revisar la evidencia sobre la eficacia del tratamiento con Sorafenib, Sunitinib y Temsirolimus en el cáncer de células renales claras avanzado en términos de otros resultados, objetivos o subjetivos, distintos a la supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Revisión sistemática de la literatura médica para identificar los estudios y revisiones relevantes durante el periodo 1996-2007.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Bases de datos

Se hizo una búsqueda inicial exploratoria, dirigida a encontrar revisiones sistemáticas, utilizando como palabra clave el nombre de los fármacos (Sunitinib, Sorafenib y Temsirolimus) y de la patología (advanced renal cell carcinoma). Se encontró una única revisión sistemática de la Cochrane Library sobre la inmunoterapia para el tratamiento de dicho cáncer¹⁶. Contiene una revisión de la literatura desde 1996 hasta 2003. Se centra en el tratamiento con citoquinas (IL-2, IFN- α) asociadas o no a otros fármacos o a nefrectomía. Menciona algún estudio sobre el uso del Temsirolimus, pero no menciona el resto de tratamientos objeto de esta revisión.

Tras esta búsqueda inicial de revisiones sistemáticas, se realizó la búsqueda definitiva en MEDLINE, EMBASE, COCHRANE LIBRARY y otros recursos de Internet (BIOMED CENTRAL y Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York –CDR-).

Estrategias de búsqueda

MEDLINE Ovid (1996 hasta 2007)

1. "advanced renal cell or Carcinoma, Renal Cell".mp. and "advanced or III stage or IV stage".m_titl. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] (218)
2. exp Carcinoma, Renal Cell/mo, dt, ec, th [Mortality, Drug Therapy, Economics, Therapy] (2508)
3. 1 OR 2 (2531)
4. "Sunitinib or Sorafenib or Temsirolimus".m_titl. (89)
5. "*"Sirolimus"/ (2399)
6. Angiogenesis Inhibitors/ae, ct, tu, to, du, ec (2558)
7. 4 OR 5 OR 6
8. 3 AND 7 (123)

EMBASE (1996 hasta 2007)

1. "Advanced renal cell carcinoma"
2. "Advanced renal cell cancer"
3. Kidney carcinoma OR Kidney tumor
4. 1 OR 2 OR 3
5. "Sunitinib OR Sorafenib OR sirolimus"
6. Rapamycin OR Mammalian target of rapamycin inhibitor OR Angiogenesis inhibitor OR Protein Kinase inhibitor
7. 5 AND 6
8. 4 AND 7

COCHRANE LIBRARY

Renal cell carcinoma and (Sunitinib or Sorafenib or Temsirolimus)

Resultados de la búsqueda

La tabla 1 presenta el número de artículos obtenidos tras realizar las búsquedas en las diferentes bases de datos. En total se encontraron 451 referencias.

Tabla 1. Número de artículos localizados en cada base de datos.		
BASES DE DATOS	ARTÍCULOS	TOTAL (con duplicados)
MEDLINE	123	451
EMBASE	296	
COCHRANE	7	
BIOMED CENTRAL	17	
CDR	8	

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los criterios utilizados para seleccionar los artículos fueron los siguientes:

- Población: Pacientes mayores de 18 años con cáncer de células renales claras avanzado (estadio III y/o estadio IV)*.

* Aunque la población de interés definida en los objetivos y en los criterios de inclusión de esta revisión sistemática era la formada por personas con cáncer renal avanzado (estadios III ó IV), realmente la mayoría de los estudios encontrados incluían a personas con cáncer renal en

- Intervenciones: Estudios donde se evalúe el uso de Sorafenib, Sunitinib o Temsirolimus.
- Comparación: Estudios que comparen los tratamientos mencionados entre sí, con placebo o con otros tratamientos (INF-a, IL-2, cirugía, etc).
- Medidas de resultado: Estudios que incluyan al menos uno de los siguientes resultados:
 - Finales: supervivencia global y calidad de vida.
 - Intermedios: supervivencia sin progresión de la enfermedad y tasa de respuesta al tratamiento.
 - De seguridad: efectos adversos de cualquier tipo y gravedad.
- Diseño del estudio: Ensayos clínicos en fase III, ensayos en fase II, series de casos e informes de un caso. Los ensayos en fase II sólo se incluyeron si aportaban datos de efectividad o efectos adversos (no si se centraban sólo en aspectos farmacodinámicos). Las series de casos e informes de un caso sólo se seleccionaron para extraer resultados de efectos adversos de los tratamientos (no para datos de efectividad).

EVALUACIÓN CRÍTICA DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Sólo se evaluaron críticamente los ensayos en fase III. Para ello se utilizó la herramienta del Critical Appraisal Skills Programme (CASP) para ensayos clínicos, adaptado por CASP España (CASPe) (ver Anexo 1). Se utilizaron las seis primeras preguntas de esta herramienta, que versan sobre la validez del ensayo. La pregunta número 4 sobre el cegamiento se subdividió a su vez en otras tres (referidas al cegamiento de pacientes, clínicos y personal del estudio); y se evaluó como un cociente entre el número de grupos cegados y el total de grupos susceptibles de serlo.

La puntuación global de cada ensayo se aporta con dos datos: la suma de respuestas afirmativas en las tres primeras preguntas del CASPe (preguntas clave) y la suma de respuestas afirmativas en las tres últimas (preguntas secundarias o de detalle). La evaluación de la calidad de los ensayos clínicos fue realizada por una persona. Previamente se cotejó la evaluación de uno de los ensayos con una segunda evaluadora con experiencia y así se definieron los detalles para responder a las preguntas del CASPe donde había dudas o dificultad de respuesta.

EXTRACCIÓN DE DATOS Y RESULTADOS

La extracción de la información la realizó una única persona.

estadio IV (metastásico). Por este motivo, el título del informe se refiere a cáncer metastásico, que es la población donde realmente se ha encontrado información acerca de las terapias evaluadas.

SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

Se realizó una síntesis de los resultados más relevantes de los ensayos clínicos en fase III seleccionados, tanto de eficacia como de efectos adversos. Los resultados sobre eficacia se completaron con los extraídos de los ensayos en fase II y los resultados sobre efectos adversos se completaron con la información aportada por los ensayos en fase II y los informes de casos.

RESULTADOS

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS SEGÚN CRITERIOS DE INCLUSIÓN

De la búsqueda se obtuvieron 451 referencias de artículos. La primera selección se centró en la eliminación de duplicados de cada una de las bases y entre ellas (33 documentos excluidos). Seguidamente se excluyeron aquellos artículos cuyo título no se correspondía con el tema a evaluar y, a través de la lectura del resumen, se seleccionaron los que podían cumplir los criterios de inclusión para, posteriormente, realizar la lectura a texto completo. Tras esta selección, se excluyeron 381 artículos y se seleccionaron 37 para lectura a texto completo (tabla 2). De los 140 trabajos que se excluyeron por el resumen, en 105 casos el motivo fue que no eran estudios originales ni revisiones sistemáticas (revisiones narrativas, cartas, comentarios, etc.) y en 35 casos que no respondían a la pregunta de investigación.

FASES	EXCLUIDOS	INCLUIDOS
Duplicados	33	418
Por título	241	177
Por resumen	140	37

De los 37 artículos incluidos para lectura a texto completo, se seleccionaron 11 para la revisión sistemática. De ellos, sólo 3 eran ensayos clínicos en fase III¹⁷⁻¹⁹ y pasaron a ser evaluados críticamente; los 8 restantes²⁰⁻²⁷ tenían diversos diseños y sólo se han utilizado para extraer información adicional sobre los efectos beneficiosos o adversos de los medicamentos.

De los 26 artículos no seleccionados tras lectura a texto completo, 15²⁸⁻⁴² se excluyeron por no responder a la pregunta de investigación y 11⁴³⁻⁵³ por no ser artículos originales (comentarios, revisiones no sistemáticas, etc.). En la tabla 3 se presentan algunos detalles adicionales sobre los motivos de exclusión de los 15 artículos que no respondían a la pregunta de investigación.

Tabla 3. Detalles de los motivos de exclusión de los artículos que no respondían a la pregunta de investigación.

ARTÍCULO	MOTIVO PRINCIPAL DE EXCLUSIÓN
Rini I ²⁸ 2007	Es una serie de casos que versa sobre la actividad tiroidea durante el tratamiento con Sunitinib.
Veronese ML ²⁹ 2007	Es un ensayo en fase II sobre los mecanismos de hipertensión asociados al tratamiento con Sorafenib. Estudia un subgrupo de un ensayo clínico en fase II seleccionado para esta revisión ²⁰ y no aporta información adicional a este.
Lamuraglia M ³⁰ 2006	Es un ensayo en fase II que versa sobre la predicción de la supervivencia a través del uso del ultrasonido.
Raymond E ³¹ 2007	Es un ensayo en fase I sobre la farmacocinética del Temsirolimus.
Rini I ³² 2006	Es una serie de casos. Solo se centra en aspectos relacionados con la remisión del tamaño del tumor en pacientes tratados con Sunitinib.
Shaheen ³³ 2006	Es una serie de casos sobre remisión del tumor en pacientes tratados con Sunitinib y Sorafenib.
Parmeggiani F ³⁴ 2004	Es un informe de un caso sobre un paciente con cáncer de células renales y una microangiopatía coroidal oclusiva progresiva en ambos ojos.
Frangie C ³⁵ 2007	Es un informe de un caso sobre un paciente con cáncer de células renales que desarrolló una microangiopatía trombotica renal tras el tratamiento con Bevacizumab.
Rehm B ³⁶ 2006	Es una serie de casos de pacientes que recibieron un trasplante renal y desarrollaron neumonitis tras el tratamiento con sirolimus y como se resolvió esta situación al cambiar el tratamiento a everolimus.
Ronnen EA ³⁷ 2006	Es un informe de un caso sobre la remisión parcial del tumor en un paciente en tratamiento con Sunitinib. La descripción de los efectos adversos es mínima.
Burczynski ME ³⁸ 2005	Es un ensayo clínico sobre la asociación entre la expresión de células mononucleares en sangre periférica y resultados clínicos. Se basa en la población de un ensayo en fase II incluido en esta revisión ²³ .
Bello C ³⁹ 2006	Es un ensayo clínico en fase I sobre el efecto de la comida en la farmacocinética del Sunitinib.
Boni JP ⁴⁰ 2005	Es un ensayo clínico en fase II sobre la farmacocinética, la farmacogenética y la seguridad del Temsirolimus. En cuanto a seguridad sólo aporta datos predictivos, en relación a las dosis y al tiempo de tratamiento. No aporta datos nuevos.
Tannir NM ⁴¹ 2006	Es un ensayo clínico en fase II sobre calidad de vida y tolerabilidad de pacientes con cáncer de células renales en tratamiento con Interferón.
Stahler M ⁴² 2006	Es un artículo sobre el tratamiento con Sunitinib y con Sorafenib. Por una parte revisa los datos de los estudios actuales y añade datos de pacientes que en seguimiento por los propios autores.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Los estudios principales fueron tres ensayos clínicos en fase III¹⁷⁻¹⁹, uno de cada fármaco, cuyas principales características se describen en la tabla 4. Además se incluyeron los resultados de 4 ensayos clínicos en fase II²⁰⁻²³, que aportaban algún dato sobre eficacia y/o efectos adversos, y 4 informes de casos²⁴⁻²⁷, que aportaban alguna información sobre efectos adversos. Los principales resultados se extrajeron de los ensayos clínicos en Fase III.

Desagregados para cada fármaco, los estudios incluidos fueron:

- Sorafenib: un ensayo clínico en fase III¹⁷, un ensayo clínico en fase II²⁰ y tres informes de un caso²⁴⁻²⁶.
- Sunitinib: un ensayo clínico en fase III¹⁸, dos ensayos clínicos en fase II^{21, 22} y un informe de un caso²⁷.
- Temsirolimus: un ensayo clínico en fase III¹⁹ y un ensayo clínico en fase II²³.

Los pacientes incluidos en los tres ensayos clínicos fueron personas con cáncer de células renales en estadio metastásico.

VALORACIÓN CRÍTICA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN FASE III

Como se ha comentado, los ensayos clínicos incluidos para lectura crítica fueron tres, uno sobre Sorafenib, otro sobre Sunitinib y otro sobre Temsirolimus. En la tabla 5 se presenta un resumen de la calidad de estos ensayos. El ensayo sobre Sorafenib¹⁷ fue calificado como de buena calidad, con las seis preguntas del cuestionario respondidas afirmativamente, si bien tiene ciertas limitaciones que se comentarán más adelante. La calidad global del ensayo sobre Sunitinib¹⁸ fue valorada como buena, con las tres preguntas clave contestadas afirmativamente y con el único inconveniente del enmascaramiento, que no quedaba claro en ninguno de los casos (pacientes, clínicos e investigadores). El ensayo sobre Temsirolimus¹⁹ se calificó como de calidad mediana. En este estudio, el seguimiento no fue completo con respecto a uno de los resultados relevantes (supervivencia libre de enfermedad desde el punto de vista radiológico).

Tabla 4. Descripción de los ensayos clínicos en fase III incluidos en la revisión.

ECA (Año) N	ESTADIO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	MEDIDAS DE RESULTADOS
Escudier¹⁷ (2007) N=903	Cáncer de células claras renales metastásico que haya progresado después de un tratamiento sistémico en los 8 meses anteriores. Con pronóstico bajo o intermedio según el MSKCC, y ECOG de 0 a 1. Excluidos sujetos con metástasis cerebrales o con tratamiento anterior con antiangiogénicos.	Sorafenib (400 mg/2 veces al día) Placebo	RESULTADOS PRINCIPALES: - Supervivencia global: desde la aleatorización hasta el fallecimiento. RESULTADOS SECUNDARIOS: - Supervivencia sin progresión de la enfermedad: desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad (basada en pruebas de imagen, progresión clínica o muerte, con RECIST). - Tasa de respuesta global: basado en el RECIST y pruebas de imagen. EFECTOS ADVERSOS
Motzer¹⁸ (2007) N=750	Cáncer de células claras renales metastásico sin tratamiento sistémico previo. Enfermedad con ECOG de 0 o 1. Excluidos sujetos con metástasis cerebrales, hipertensión arterial incontrolada o antecedentes cardiovasculares clínicamente significativos.	Sunitinib , 50 mgr diarios orales en ciclos de 6 semanas IFN-a , en inyección subcutánea de 9 MU/ 3 veces a la semana	RESULTADOS PRINCIPALES: - Supervivencia global. RESULTADOS SECUNDARIOS: - Supervivencia sin progresión de la enfermedad: desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad (basada en pruebas de imagen - TAC o RM-, progresión clínica o muerte, con RECIST). - Supervivencia sin progresión de la enfermedad según categorías pronósticas (criterios del MSKCC). - Tasa de respuesta objetiva. - Duración del tratamiento. - Calidad de vida, según FACT-G y FKSI. EFECTOS ADVERSOS
Hudes¹⁹, (2007) N=626	Cáncer de células renales avanzado estadio 4 o recurrente confirmado por histología sin tratamiento sistémico previo. Karnofsky>=60. Corta supervivencia esperada. Excluidos pacientes con metástasis cerebrales que neurológicamente no estaban estables y que requirieron corticosteroides después de cirugía o radioterapia.	Temsirolimus vía intravenosa, 30 mg / semana. Tratamiento combinado (Temsirolimus 15 mg /semana + IFN-a) IFN-a	RESULTADOS PRINCIPALES: - Supervivencia global. RESULTADOS SECUNDARIOS: - Supervivencia sin progresión de la enfermedad - Tasa de respuesta objetiva. - Análisis exploratorio de supervivencia global por subgrupos EFECTOS ADVERSOS

ECA: ensayos clínico con asignación aleatoria; IFN-a: Interferón alfa; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FKSI: FACT- Kidney Symptom Index; MU: millones de unidades

Tabla 5. Calidad de los ensayos clínicos evaluados.

ESTUDIO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	Suma P1-P3/P4-P6
Escudier B¹⁷ 2007 Sorafenib	SI	SI	SI*	2/3**	SI	SI	3/3
Motzer RJ¹⁸ 2007 Sunitinib	SI	SI	SI	NO SÉ	SI	SI	3/2
Hudes G¹⁹ 2007 Temsirrolimus	SI	SI	NO***	NO SÉ	SI	SI	2/2

P1-P2-P3: Se refieren a las tres preguntas clave de la escala CASPe (claridad de la pregunta –P1-, adecuación de la aleatorización –P2- y adecuación del seguimiento –P3-).

P4-P5-P6: Se refieren a las tres preguntas de detalle de la escala CASPe (enmascaramiento –P4-, similitud de los grupos al inicio del ensayo –P5-, tratamiento similar de los grupos de comparación –P6-).

* Se ha supuesto que se hace análisis por intención de tratar a pesar del cambio en el protocolo que hay antes de la finalización del ensayo.

** No queda claro si los investigadores del estudio conocen o no a qué grupo pertenece cada paciente. Los pacientes y clínicos si parece que están cegados.

*** Esta pregunta se contesta negativamente, debido a que el seguimiento no es completo para uno de los resultados clave (supervivencia libre de enfermedad desde el punto de vista de las técnicas de imagen). En otros resultados (por ejemplo: supervivencia libre de enfermedad desde el punto de vista clínico) si parece que el seguimiento es completo.

RESULTADOS DE SORAFENIB

Del total de artículos encontrados, sólo se seleccionó para la evaluación de la calidad un ensayo en fase III¹⁷ sobre Sorafenib como tratamiento en segunda línea en pacientes con CCR metastásico, del que se extrajeron resultados sobre eficacia y efectos adversos. Además se encontraron: un ensayo en fase II aleatorizado²⁰ y tres informes de un caso²⁴⁻²⁶. Del ensayo en fase II se extrajeron datos sobre eficacia y efectos adversos. De los informes de un caso sólo se extrajeron datos sobre los efectos adversos.

Eficacia

La eficacia de Sorafenib frente a placebo se evaluó en un único ensayo clínico aleatorizado en fase III¹⁷. En este ensayo participaron 903 pacientes con cáncer de células renales claras* metastásico, en los que la enfermedad había progresado tras un tratamiento sistémico en los 8 meses anteriores. Los pacientes tenían un pronóstico intermedio o bajo según el MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) y una puntuación ECOG (Eastern Cooperative

* Es el tipo más agresivo y frecuente, y el que ha mostrado más respuesta al Sorafenib en un ensayo fase II previo.

Oncology Group) entre 0 y 1. Fueron excluidos aquellos sujetos con metástasis cerebrales o con tratamiento anterior con antiangiogénicos.

El grupo de intervención recibió 400 miligramos de Sorafenib oral dos veces al día y el grupo control recibió un placebo.

La calidad global del estudio, evaluada a través de la Guía CASPe, fue buena (tabla 5). Sin embargo, antes de finalizar el seguimiento previsto en el ensayo, se decidió ofrecer el Sorafenib a todos los pacientes y realizar por tanto un cambio en el protocolo. Los autores explican esta decisión en base a la diferencia encontrada en el porcentaje total de fallecimientos entre los grupos, 22% en Sorafenib y 27% en placebo, a pesar de que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Debido a la dificultad de atribuir al tratamiento los resultados encontrados después de este cambio de protocolo, se tomarán para esta revisión sistemática fundamentalmente los resultados del análisis realizado antes de dicho cambio.

Los resultados más destacados antes del cambio de protocolo de este ensayo fueron los siguientes:

- Supervivencia global: a los 18 meses de la inclusión del primer paciente en el estudio, el 22% de los participantes del grupo de Sorafenib había fallecido y el 27% de los del grupo placebo. Las diferencias de supervivencia entre el grupo de Sorafenib y el grupo placebo no fueron significativas para el nivel de significación estadística que los autores habían propuesto en el protocolo del ensayo ($p = 0,0005$).
- Supervivencia sin progresión de la enfermedad (basada en los hallazgos de pruebas de imagen - TAC o RM-, en la progresión clínica o en el fallecimiento y con el uso del RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-). La mediana de supervivencia sin progresión de la enfermedad para el grupo de Sorafenib fue de 5,5 meses y para el grupo placebo de 2,8 meses, con una significación de $p < 0,001$. La reducción relativa del riesgo de progresión de la enfermedad con el uso de Sorafenib fue del 49% (Hazard Ratio de 0,51; IC95% 0,43-0,60).

Tras el cambio de protocolo la mediana de supervivencia global fue de 19,3 meses para los pacientes en el grupo de Sorafenib y de 15,9 meses para los del grupo placebo (Hazard ratio de 0,77; IC95% 0,63-0,95; $p=0,02$).

Otro resultado secundario fue la tasa de respuesta global, medida utilizando el RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) en los últimos 10 días de cada ciclo de tratamiento. Encontraron diferencias significativas entre el grupo de Sorafenib y el grupo placebo en la respuesta parcial de la enfermedad (10% respecto a 2%) y en la enfermedad estable (74% respecto a 53%).

En el ensayo en Fase II²⁰ aleatorizado de Sorafenib, se trataba con el fármaco a 202 pacientes con cáncer de células renales metastásico refractario durante 12 semanas, momento en el que se evaluaba el tamaño del tumor y se decidía si seguir con Sorafenib, aleatorizar entre placebo o Sorafenib o interrumpir el tratamiento. Los resultados se centraron en la supervivencia sin progresión de la enfermedad, tasa de respuesta al tratamiento y seguridad. Entre el grupo de Sorafenib y el de placebo hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes sin progresión de la enfermedad (50% y 18% respectivamente) y en la mediana de semanas de supervivencia libre de enfermedad (24 y 6 respectivamente).

Efectos adversos

En el ensayo Fase III¹⁷, un 10% de los pacientes que tomaban Sorafenib abandonaron el estudio en comparación con un 8% de los pacientes que tomaban placebo. Las dosis se redujeron en un 13% de los pacientes que tomaban Sorafenib y se interrumpieron temporalmente, debido a efectos adversos en un 21%. Estos porcentajes son mayores con respecto al grupo placebo (3 y 6%, respectivamente), siendo las diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a los efectos adversos grado 3 ó 4, hubo diferencias entre Sorafenib y placebo. Así, fueron más frecuentes en el grupo de Sorafenib los eventos cardíacos e hipertensión (4% frente a <1%; p=0,001), la diarrea (2% frente a 1%; p=0,06), el dolor en las articulaciones (2% frente a 1%; p=0,07) y las reacciones dermatológicas como rash o descamación (1% frente a <1%; p=0,37) o el síndrome mano-pie (6% frente a 0%, p<0,001). También fueron más frecuentes los hallazgos de laboratorio como la linfopenia (13% frente a 7%), hipofosfatemia (13% frente a 3%) y elevación de lipasa (12% frente a 7%) raramente asociada a pancreatitis (1% y <1%). Los efectos adversos menos graves, grado 1 ó 2, también fueron más frecuentes en el grupo de Sorafenib, destacando los eventos cardíacos y la hipertensión (10% frente a <1%; p<0,001), pérdida de peso (5% frente a 2%; p=0,009), diarrea (2% frente a 1%; p<0,001), neuropatía sensorial (3% frente a 1%; p=0,05), dolor de cabeza (4% frente a 2%; p=0,04) y efectos adversos dermatológicos como rash o descamación, síndrome mano-pie, alopecia y prurito, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas.

En el ensayo en Fase II²⁰, todos los pacientes padecieron algún efecto adverso. Los más comunes fueron: fatiga (73%), rash o descamación (66%), reacción cutánea en mano-pie (62%), dolor (58%) y diarrea (58%). La mayoría de los efectos adversos fueron grado 1 o 2. El efecto secundario más frecuente de grado 3/4 fue la hipertensión (31%), que requirió tratamiento en el 46% de los pacientes.

Como ya se ha comentado, se incluyeron tres informes de un caso²⁴⁻²⁶ sobre efectos adversos. Uno de ellos informa sobre una reacción dermatológica en manos y pies²⁴, otro sobre un caso de pancreatitis²⁵ y otro sobre decoloración amarillenta de la piel²⁶.

El primer caso²⁴ relata un síndrome mano-pie y muñón (en pierna izquierda) debido al tratamiento con Sorafenib. A la octava semana de tratamiento el paciente desarrolló hormigueo en manos, pie y muñón, y seguidamente le aparecieron lesiones eritematosas en los mismos lugares. También presentaba lesiones hemorrágicas en las puntas de los dedos. Según los autores, estos efectos podrían deberse a un efecto tóxico del Sorafenib sobre las glándulas exocrinas de palmas y plantas. En el caso del muñón, el efecto adverso podría deberse a la hiperhidrosis desarrollada por el uso de la prótesis del muñón de su pierna izquierda.

El caso de pancreatitis²⁵ se presentó en una mujer de 53 años después de tres semanas en tratamiento con Sorafenib. Los síntomas que presentó fueron los clásicos de esta enfermedad: dolor epigástrico severo, náuseas y vómitos, con elevación de amilasa y lipasa sérica. La hipótesis de los autores es que el Sorafenib provocaría isquemia en los tejidos pancreáticos, aumentando el riesgo de pancreatitis. Este efecto adverso ha sido ya descrito en 3 de 451 pacientes tratados con Sorafenib y se describe en el prospecto del

fármaco como efecto que puede poner en riesgo la vida del paciente o tener un resultado fatal, pero que es poco común.

El tercer caso²⁶ relata la decoloración amarillenta de la piel en la cara, el pecho, abdomen y extremidades, sin ictericia de esclera ni mucosas, en un paciente con cáncer de células renales en tratamiento con Sorafenib desde hacia tres semanas. El paciente acudió con sensación de quemazón en palmas y plantas que empeoraba al caminar o al estar de pie, además notó decoloración amarillenta de la piel en aumento desde el inicio del tratamiento. En la exploración física se encontró hepatomegalia blanda sin alteraciones en las pruebas de laboratorio. Los autores concluyen que, la decoloración amarillenta de la piel se debe al uso del Sorafenib, siendo este un efecto que ya se ha descrito en otros inhibidores de la tirosin quinasa.

RESULTADOS DE SUNITINIB

Como se ha dicho anteriormente, se seleccionó para lectura crítica y evaluación de la calidad, un único ensayo en fase III¹⁸ sobre Sunitinib, que compara los resultados de este fármaco frente a Interferón alfa. De él se extrajeron resultados de eficacia y efectos adversos. Estos resultados se completaron con dos ensayos en fase II^{21, 22} ambos sin grupo control, y los datos sobre efectos adversos se ampliaron con un informe de un caso²⁷.

Eficacia

La eficacia de Sunitinib frente a Interferón alfa se evaluó con un ensayo en Fase III¹⁸, aleatorizado y multicéntrico, que comparaba el uso de Sunitinib con el uso de Interferón alfa. En este ensayo participaron 750 pacientes con cáncer de células claras renales metastático, que no habían recibido tratamiento previamente con terapias sistémicas y con un ECOG de 0 a 1. Fueron excluidos aquellos pacientes con metástasis cerebrales, hipertensión arterial no controlada o con eventos o enfermedad cardiovascular clínicamente significativa en los doce meses previos al estudio.

La calidad global del estudio, evaluada a través de la Guía CASPe, fue buena (tabla 5), si bien el ensayo se finalizó antes de lo previsto, dado que se decidió dar Sunitinib a los pacientes del grupo control tras el segundo análisis estadístico de los datos (realizado cuando el grupo de Sunitinib llevaba una mediana de 6 meses de tratamiento y el grupo de Interferón una mediana de 4 meses de tratamiento).

Al grupo de pacientes en tratamiento con Sunitinib se les administró una dosis de 50 miligramos orales una vez al día, y al grupo en tratamiento con Interferón alfa, una inyección subcutánea tres veces a la semana, comenzando con 3 Millones de Unidades (MU) la primera semana, 6 MU la segunda y 9 MU posteriormente.

Los resultados más destacados de este ensayo fueron los siguientes:

- Supervivencia global: En el momento del análisis*, un 13% de los pacientes en tratamiento con Sunitinib y un 17% de los pacientes en tratamiento con Interferón alfa habían fallecido. La tendencia apunta a una mejora de la supervivencia con Sunitinib, con un hazard ratio de

* Cuando la mediana de duración de tratamiento era 6 meses en el grupo de Sunitinib (rango 1-15) y de 4 meses en el de Interferón alfa (rango 1-13).

muerte respecto al grupo control de 0,65, si bien estas diferencias no alcanzaron el nivel de significación estadística predeterminado por los autores[†].

- Supervivencia sin progresión de la enfermedad: La mediana de supervivencia sin progresión de la enfermedad fue mayor para los tratados con Sunitinib que con Interferón alfa, 11 meses frente a 5. Estas diferencias fueron significativas, con un hazard ratio de 0,42 (IC95% 0,33-0,52; $p < 0,001$).

Otros resultados fueron los siguientes:

- Supervivencia sin progresión de la enfermedad según categorías pronósticas (criterios del MSKCC): Los pacientes se agruparon en tres categorías pronósticas: favorable, intermedia y pobre. La mediana de supervivencia fue superior para el grupo en tratamiento con Sunitinib en todos los grupos de riesgo.
- Tasa de respuesta objetiva (medida a través del RECIST y mediante la evaluación de pruebas de imagen y la evaluación clínica): Encontraron diferencias en la respuesta al tratamiento entre el grupo de Sunitinib y el de Interferón alfa. Hubo un mayor porcentaje de respuesta parcial al tratamiento en el grupo de Sunitinib (31%) con respecto al de Interferón (6%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).
- Duración del tratamiento: En el momento del análisis, la mediana de duración de tratamiento fue de 6 meses para el grupo de Sunitinib y 4 para el de Interferón alfa. En el grupo de Interferón alfa las pérdidas de pacientes fueron mayores que en el grupo de Sunitinib, debido sobre todo a progresión de la enfermedad (45%), efectos adversos (13%) y renuncia del consentimiento (8%).
- Calidad de vida: Se utilizaron los cuestionarios Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) y FACT- Kidney Symptom Index (FKSI). Estos cuestionarios exploran aspectos físicos, sociales, emocionales y funcionales en relación con la terapia del cáncer y aspectos clínicos específicos del cáncer renal. La puntuación más alta (que indica mejor calidad de vida) fue para el grupo en tratamiento con Sunitinib, en ambos cuestionarios. Estas diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas, si bien no se comenta en el artículo su significación clínica.

El primero de los dos ensayos Fase II²¹ no tenía grupo control. Valoraba la actividad del Sunitinib en 63 pacientes con cáncer de células renales metastático, centrándose en resultados secundarios sobre la respuesta al tratamiento (medida con el RECIST y con pruebas de imagen), la calidad de vida, la mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad y la mediana de supervivencia.

En este estudio el 40% de los pacientes tuvieron respuesta parcial al tratamiento, el 27% enfermedad estable durante tres meses o más y el 33% enfermedad progresiva o estable menos de 3 meses.

[†]Se desconoce el nivel de significación estadística predeterminado por los autores, aunque en el artículo dicen que el valor de p alcanzado ($p=0,02$) no llegó a este nivel de significación.

En cuanto a la calidad de vida (medida con el EQ-5D) destacan como la media y la mediana antes de tratamiento son similares a la población en general y se mantienen tras el tratamiento, si bien estos datos numéricos no aparecen en el estudio. En relación a la fatiga (el efecto secundario más frecuente), medido con el FACIT-Fatigue Scale, destacan como la media y la mediana de la población del estudio antes del tratamiento son más bajas que las de la población en general. Tras el tratamiento, la media y la mediana fueron similares a las de base, si bien el nivel de fatiga aumentó durante el periodo de tratamiento para volver a nivel basal en las dos semanas de descanso.

La mediana hasta la progresión de la enfermedad fue de 8,7 meses y la mediana de supervivencia de 16,4 meses.

El segundo ensayo en Fase II²² tampoco tuvo grupo control. Valoró la actividad del Sunitinib como tratamiento de segunda línea en 106 pacientes con cáncer renal de células claras metastásico. El resultado principal (para los autores) fue la tasa de respuesta objetiva al tratamiento, medida con ayuda del RECIST y pruebas de imagen. Además se evaluaron la duración de la respuesta, la supervivencia sin progresión de la enfermedad y la supervivencia global.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, un 34% tuvo una respuesta parcial, un 29% enfermedad estable durante tres meses o más y el 37% enfermedad progresiva o estable menos de 3 meses. La duración de la respuesta no pudo ser valorada porque aún no se había alcanzado la mediana de duración del tratamiento.

La mediana de supervivencia sin progresión de la enfermedad fue de 8,3 meses y la supervivencia a los 6 meses era del 79%.

Efectos adversos

En el ensayo en fase III¹⁸, la mediana de duración del tratamiento fue de 6 meses para el grupo que tomaba Sunitinib y 4 meses para el de Interferón alfa. Las razones más frecuentes para interrumpir el tratamiento fueron: progresión de la enfermedad (25% en el grupo de Sunitinib y 45% en el de Interferón; $p < 0,001$), efectos adversos (8% y 13%, respectivamente; $p = 0,05$) y renuncia al consentimiento (1% y 8%, respectivamente; $p < 0,001$). Un 38% de los pacientes en el grupo de Sunitinib y un 32% en el de Interferón alfa, interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos; mientras que un 32% y un 21%, respectivamente, redujeron la dosis.

Los efectos adversos de todos los grados ocurrieron en mayor proporción en el grupo en tratamiento con Sunitinib. Los efectos adversos más graves (grado 3 y 4) y más frecuentes en el grupo de Sunitinib fueron: diarrea (5% frente a ningún caso), vómitos (4% frente a 1%), hipertensión (8% frente a 1%) y el síndrome mano-pie (5% frente a ningún caso). Todas estas comparaciones tuvieron un nivel de significación de $p < 0,005$.

La fatiga (grado 3 ó 4) fue más frecuente en el grupo de Interferón que en el de Sunitinib (12% frente a 7%), con un nivel de significación de $p < 0,005$. La disminución en la fracción de eyección ventricular, de grado 3, fue más frecuente en el grupo de Sunitinib que en el de Interferón (2% frente a 1%), si bien estas diferencias no fueron significativas.

Otros efectos adversos grado 3 ó 4, fueron hallazgos de laboratorio como leucopenia, neutropenia y trombocitopenia, y aumento de amilasa y de

lipasa que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de Sunitinib con un nivel de significación $p < 0,05$ para todas las comparaciones. La neutropenia, que afectó al 12% de los pacientes en tratamiento con Sunitinib se acompañó de fiebre en dos casos. La linfopenia de grado 3, fue más frecuente en el grupo tratado con Interferón (22% frente a 12%; $p < 0,05$). Los efectos adversos típicos del Interferón (pirexia, resfriado, mialgia y síntomas parecidos a la gripe) fueron más frecuentes en este grupo que en el de Sunitinib (34% frente a 7%; 29% frente a 6%; 16% frente a 5% y 7% frente a 1%, respectivamente) si bien todos ellos fueron de grado medio o moderado.

En el ensayo en fase II²¹ de 63 pacientes se describen efectos adversos de grado 3 y 4. El efecto adverso grado 3 más frecuente fue la fatiga (11%). Las anomalías de laboratorio grado 3 ó 4 más frecuentes fueron: linfopenia sin infección (32%) y aumento de lipasa sin signos ni síntomas de pancreatitis (21%). Hubo 4 pacientes que se vieron afectados por una disminución de la fracción de eyección ventricular.

En el ensayo fase II²² con 106 pacientes tratados con Sunitinib como tratamiento de segunda línea, los efectos adversos grado 3 más frecuentes fueron: fatiga (11%), hipertensión (6%) y el síndrome mano-pie (7%). En cuanto a los hallazgos de laboratorio se encontró neutropenia y aumento de lipasa en un 14%, para ambas determinaciones, y trombocitopenia en un 6%. Sin embargo, todas estas alteraciones se presentaron con mayor frecuencia como efectos de grado 2. Los efectos más frecuentes de grado 2 fueron los siguientes: fatiga (17%), diarrea (17%), hipertensión (10%), dispepsia (15%), náuseas y vómitos (13% y 10%, respectivamente), e inflamación de la mucosa (11%). La disminución de la fracción de eyección se describió en un 4,7% de los pacientes. De los 31 fallecimientos en este estudio sólo uno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento.

Se encontró un informe de un caso²⁷ de un paciente de 56 años en tratamiento con Sunitinib, que desarrolló reacciones cutáneas, además de los efectos adversos sistémicos comunes (astenia, náuseas y diarrea). Estas reacciones cutáneas consistieron en tumefacciones eritematosas en las yemas de los dedos y la zona periungueal, ampollas con halo eritematoso en palmas y plantas acompañados de sensación de hormigueo y quemazón. En la cara presentó sintomatología parecida a una dermatitis seborreica con fisuras a ambos lados de los labios, descamación eritematosa en la zona nasolabial y perioral.

RESULTADOS DE TEMSIROLIMUS

Se seleccionó para lectura crítica y evaluación de la calidad, un único ensayo en fase III¹⁹ que comparaba el uso de Temsirolimus frente a Interferón alfa y a la combinación de ambos. Se extrajeron resultados de eficacia y efectos adversos. Estos resultados se completan con un ensayo en fase II²³.

Eficacia

La eficacia de Temsirolimus frente a Interferón alfa o a la combinación de ambos se evaluó con un ensayo en fase III¹⁹, aleatorizado y multicéntrico, que comparaba el uso de Temsirolimus en monoterapia con el uso de Interferón alfa y con el uso combinado de Temsirolimus e Interferón alfa. En este ensayo participaron 626 pacientes con cáncer de células renales estadio

IV o recurrente que no habían recibido tratamiento previamente con terapias sistémicas y con un índice de Karnofsky* de 60 ó más. El 80% de los pacientes tenía una histología de cáncer de células claras renales y también el 80% habían sido diagnosticados de enfermedad metastásica en los 12 meses previos al estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales y con una situación neurológica estable y que no requirieron corticosteroides después de la intervención quirúrgica no fueron excluidos. Como criterio de inclusión de pacientes, se requería al menos tres de seis predictores de supervivencia limitada*.

La calidad global del estudio, evaluada a través de la Guía CASPe fue mediana (tabla 5).

Al grupo de pacientes en tratamiento con Temsirolimus se le administró 25 miligramos semanales en infusión intravenosa de 30 minutos. El grupo en tratamiento con Interferón alfa recibió una inyección subcutánea tres veces a la semana, comenzando con 3 Millones de Unidades (MU) la primera semana, 9 MU la segunda y 18 MU posteriormente, si se toleraba dicha dosis. Al grupo que recibía terapia combinada se le administraron 15 miligramos de Temsirolimus semanales en infusión intravenosa de 30 minutos e Interferón alfa tres veces a la semana empezando con 3 MU la primera semana y 6 MU las semanas sucesivas.

Los resultados más destacados de este ensayo fueron los siguientes:

- Supervivencia global: Comparado con Interferón solo, el tratamiento con Temsirolimus presentó un hazard ratio de fallecimiento de 0,73 (IC95% 0,58-0,92; p=0,008). Comparado con Interferón, la combinación de ambos tratamientos (Interferón alfa y Temsirolimus) tuvo un hazard ratio de fallecimiento de 0,96 (IC95% 0,76-1,20; p=0,70). La mediana de supervivencia fue de 7,3 meses (IC95% 6,1-8,8) en el grupo de Interferón, 10,9 meses (IC95% 8,6-12,7) en el grupo de Temsirolimus y 8,4 meses (IC95% 6,6-10,3) en el grupo con terapia combinada.
- Supervivencia sin progresión de la enfermedad desde el punto de vista clínico: La mediana de supervivencia libre de enfermedad clínica fue de 1,9 meses (IC95% 1,9-2,2), 3,8 meses (IC95% 3,6-5,2), y 3,7 meses (IC95% 2,9-4,4), para los grupos de Interferón, Temsirolimus y el grupo con terapia combinada.
- Supervivencia sin progresión de la enfermedad desde el punto de vista radiológico: La mediana de supervivencia libre de enfermedad evidente radiologicamente fue de 3,1 meses (IC95% 2,2-3,8), 5,5 meses (IC95% 3,9-7) y 4,7 meses (IC95% 3,9-5,8), para los grupos de Interferón, Temsirolimus y el grupo con terapia combinada.

* 100: normal, no presenta ni signos ni síntomas de la enfermedad; 90: signos y síntomas leves, capaz de llevar a cabo actividad normal; 80: algunos signos y síntomas de enfermedad, actividad normal con esfuerzo; 70: capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo; 60: requiere atención ocasional, puede cuidarse de la mayoría de sus necesidades (<http://www.fisterra.com/material/profes/karnofsky.pdf>).

* Nivel de lactato deshidrogenasa > 1.5 veces el límite superior normal, nivel de hemoglobina por debajo del límite inferior normal, nivel de calcio corregido > 10 mg por decilitro, menos de un año desde el diagnóstico hasta la aleatorización, Karnofsky de 60 o 70 o metástasis en múltiples órganos.

Otros resultados fueron los siguientes:

- Tasa de respuesta objetiva al tratamiento (según técnicas de imagen): No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; si bien la tasa de respuesta objetiva fue menor en el grupo tratado con Interferón (4,8%) que en el tratado con Temsirolimus (8,6%) y con terapia combinada (8,1%).
- Resultado combinado (Proporción de pacientes con enfermedad estable durante al menos 6 meses o con respuesta objetiva al tratamiento, ambas según técnicas de imagen): Este resultado combinado fue mayor en el grupo de Temsirolimus (32,1%) y en el grupo de la terapia combinada (28,1%) que en grupo de Interferón (15,5%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados corresponden a los pacientes a los que se les realizaron mediciones radiológicas del tamaño del tumor, que no correspondieron al total de participantes en el ensayo.
- Análisis exploratorio de supervivencia global por subgrupos: Se observó una interacción del tratamiento con la edad y con el nivel basal de lactato deshidrogenasa para el análisis de las diferencias entre Temsirolimus e Interferón. El efecto del Temsirolimus fue mayor en los pacientes menores de 65 años y en los pacientes con niveles de lactato deshidrogenasa de más de 1,5 veces por encima del nivel normal.

El ensayo en fase II²³ se centró sobre los efectos de múltiples dosis de Temsirolimus. Se aleatorizaron 111 pacientes para recibir 25, 75 ó 250 miligramos de Temsirolimus en infusión intravenosa de 30 minutos semanal. Los resultados sobre eficacia se centraron en la mediana de supervivencia sin progresión de la enfermedad, la mediana de supervivencia y la probabilidad de supervivencia a los dos años.

No hubo diferencias entre los grupos en la mediana de supervivencia sin progresión de la enfermedad ($p=0,933$), siendo ésta de 6,3, 6,7 y 5,2 meses para pacientes en tratamiento con 25, 75 y 250 miligramos de Temsirolimus respectivamente.

La mediana de supervivencia para el total de pacientes fue de 15 meses; siendo de 13,8, 11 y 17,5 meses para los pacientes en tratamiento con 25, 75 y 250 miligramos de Temsirolimus, respectivamente, con un nivel de significación de $p=0,658$.

La probabilidad de supervivencia a los dos años para el total de pacientes fue del 29%, siendo de 24%, 26% y 36% para los pacientes con cada dosis, en orden creciente. No se aportaron datos de la significación estadística de estas diferencias.

Efectos adversos

En el ensayo clínico en fase III¹⁹ seleccionado, se describen los efectos adversos de todos los pacientes que tomaron tratamiento. Los efectos adversos graves (grado 3 ó 4) fueron más frecuentes en los grupos tratados con Interferón (78%) y con terapia combinada (87%) que en el grupo tratado solo con Temsirolimus (67%), con un nivel de significación de $p=0,02$.

En el grupo tratado con Temsirolimus, el efecto adverso de grado 3 ó 4 más frecuente fue la anemia (11%), si bien este mismo efecto se dio más en el resto de grupos de tratamiento (22% en el grupo de Interferón y 28% en el de terapia combinada). La astenia grado 3 ó 4 se describió en el 11% de los pacientes tratados con Temsirolimus y en el 26% y 28% de los pacientes tratados con Interferón y con terapia combinada respectivamente, siendo estas diferencias significativas ($p < 0,001$).

La anemia, neutropenia y trombocitopenia, de todos los grados de severidad, fueron más frecuentes en el grupo tratado con la terapia combinada que en el grupo de Interferón o en el de Temsirolimus; siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

La hiperglicemia, la hipercolesterolemia e hiperlipidemia, de todos los grados, así como el rash de leve a moderado, el edema periférico y la estomatitis, fueron más frecuentes en el grupo de Temsirolimus y en el grupo de terapia combinada.

En el ensayo clínico en fase II²³, 21 pacientes abandonaron el tratamiento, 5, 7 y 9 en cada grupo de tratamiento con 25, 75 y 250 miligramos de Temsirolimus, respectivamente. La razón más frecuente para ello fue el rash maculopapular. Los efectos adversos de mayor gravedad (grado 3 ó 4) que ocurrieron con mayor frecuencia en todos los grupos fueron: hiperglicemia (17%), hipofosfatemia (13%), anemia (9%) e hipertrigliceridemia (6%). Los efectos adversos de todos los grados más frecuentes fueron el rash maculopapular (76%), la mucositis (70%), la astenia (50%) y la náusea (43%). Seis pacientes padecieron neumonitis no específica, cinco en tratamiento con 75 miligramos de Temsirolimus y uno en el grupo de 25 miligramos.

No hubo diferencias significativas entre los grupos de pacientes con distintas dosis de Temsirolimus ni para los efectos adversos de todos los grados (grados 1 a 4) ni para los más graves (grados 3 ó 4).

SÍNTESIS CUALITATIVA DE LOS RESULTADOS

La población en la que se han evaluado los tres fármacos incluidos en este informe estaba formada por pacientes con cáncer de células renales claras metastásico.

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL SORAFENIB

Eficacia

La eficacia de Sorafenib se ha evaluado en un único ensayo en fase III y otro ensayo en fase II. El ensayo en fase III fue de buena calidad e incluyó 903 pacientes con cáncer de células renales claras metastásico, probando el fármaco como segunda línea de tratamiento (tras el fracaso de las citoquinas) en comparación con placebo.

Los principales resultados fueron los siguientes:

- Con Sorafenib no se encontró una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia global (según nivel de significación prefijado).

- El tiempo de supervivencia sin progresión de la enfermedad mejoró respecto al placebo, de 2,8 a 5,5 meses, siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico.

Efectos adversos

En el grupo de Sorafenib hubo que reducir la dosis o interrumpir de forma temporal o definitiva el tratamiento con mayor frecuencia que en el grupo placebo.

Los efectos adversos graves (grados 3 ó 4) fueron más frecuentes con Sorafenib. En el ensayo en fase III, los efectos graves más frecuentes fueron el síndrome mano-pie (6% con Sorafenib frente a 0 con placebo), los eventos cardíacos e hipertensión (4% frente a menos de 1%), la diarrea y el dolor articular (en ambos casos: 2% frente a 1%). Sin embargo, la frecuencia de efectos adversos graves fue mucho más alta en el ensayo en fase II (por ejemplo, 31% de hipertensión arterial).

Los efectos adversos leves (grados 1 ó 2) también fueron más frecuentes con Sorafenib que con placebo. Cabe destacar: hipertensión arterial, pérdida de peso, diarrea, cefalea, neuropatía sensorial y rash con descamación. Casi todas las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Los informes de caso aportan algún efecto adverso nuevo e importante, como un caso de pancreatitis y otro de decoloración de la piel.

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL SUNITINIB

Eficacia

La eficacia de Sunitinib se ha evaluado en un único ensayo en fase III y otros dos ensayos en fase II sin grupo control. El ensayo en fase III fue de buena calidad e incluyó 750 pacientes. Este fármaco se ha comparado con el tratamiento habitual (Interferón alfa) en primera línea.

Los principales resultados fueron los siguientes:

- No se encontró una mejora de la supervivencia global estadísticamente significativa con Sunitinib (según nivel de significación prefijado).
- El tiempo de supervivencia sin progresión de la enfermedad mejoró respecto al Interferón alfa de 5 a 11 meses, siendo esta diferencia significativa estadísticamente.

Efectos adversos

En el grupo de Sunitinib hubo que reducir o interrumpir de forma temporal o definitiva el tratamiento con mayor frecuencia que en el grupo de Interferón alfa.

Los efectos adversos de todos los grados fueron más frecuentes con Sunitinib. Los efectos adversos graves (grados 3 ó 4) fueron más frecuentes con Sunitinib en el ensayo en fase III: hipertensión arterial (8% con Sunitinib frente a 1% con Interferón), diarrea (5% con Sunitinib frente a ningún caso con Interferón), síndrome mano-pie (5% con Sunitinib frente a ningún caso con

Interferón) y vómitos (4% con Sunitinib frente a 1% con Interferón). Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas. La disminución de la fracción de eyección ventricular afectó al 2% de pacientes con Sunitinib frente al 1% con Interferón, diferencia que no alcanzó significación estadística. Este efecto se describió también en los ensayos en fase II. En estos ensayos fase II, los efectos graves más frecuentes fueron la fatiga, la hipertensión arterial y el síndrome mano-pie.

Los efectos adversos leves (grados 1 y 2) se describieron solo en uno de los ensayos en fase II, destacando la fatiga, la diarrea, la hipertensión, la dispepsia, la náusea y los vómitos.

El informe de un caso confirma alguno de estos efectos: astenia, náuseas y diarrea, además de reacciones cutáneas varias.

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TEMSIROLIMUS

Eficacia

La eficacia de Temsirolimus se ha evaluado en un único ensayo en fase III y otro ensayo en fase II. El ensayo en fase III fue de mediana calidad e incluyó 626 pacientes. Se evaluó frente a Interferón y frente a la combinación de los dos fármacos, en primera línea de tratamiento.

Los principales resultados fueron los siguientes:

- Se encontró mejora en la supervivencia global con Temsirolimus comparado con Interferón alfa cuando se analizaron las diferencias mediante la hazard ratio (HR: 0,73; $p=0,008$), pero no cuando se analizaron por la comparación de medianas (10,9 respecto a 7,3 meses, con intervalos de confianza al 95% que se solapan). Dado que se trata de un ensayo con problemas de validez interna, no puede descartarse que algún tipo de sesgo pueda explicar parte de las diferencias encontradas. No hubo diferencias entre Temsirolimus y tratamiento combinado en ningún análisis.
- El tiempo de supervivencia sin progresión de la enfermedad (desde el punto de vista clínico y radiológico) mejoró con Temsirolimus respecto al Interferón alfa, pero no respecto al tratamiento combinado.

Efectos adversos

En el grupo de Temsirolimus los efectos adversos graves fueron menos frecuentes que en el grupo de Interferón o en el de terapia combinada.

Los efectos adversos graves (grados 3 ó 4) más frecuentes con Temsirolimus fueron, en el ensayo en fase III, anemia (11%) y astenia (11%); si bien estos fueron más frecuentes en los otros grupos de comparación de forma estadísticamente significativa.

Los efectos adversos de todos los grados más frecuentes con Temsirolimus y con la terapia combinada que con Interferón, fueron: hiperglicemia, hipercolesterolemia, rash de leve a moderado, edema periférico y estomatitis.

Todos estos efectos se presentaron también en el ensayo en fase II, sin diferencias entre los grupos con distintas dosis de Temsirolimus; si bien se añade el efecto grave de neumonitis (en 6 pacientes).

DISCUSIÓN

La evidencia disponible actualmente sobre la eficacia y la seguridad de los nuevos tratamientos (Sorafenib, Sunitinib y Temeirolimus) para el cáncer de células renales claras avanzado es limitada, debido sobre todo al número de ensayos en fase III encontrados (uno por fármaco). Todos ellos incluyen pacientes en estadio metastásico (no en estadio III) y hacen referencia a las variables de desenlace principales -supervivencia global y supervivencia sin progresión de enfermedad- y a los efectos adversos. Sorafenib ha sido evaluado como tratamiento de segunda línea y Sunitinib y Temeirolimus en primera línea.

Sólo uno de estos fármacos (Temeirolimus) ha demostrado una mejoría en la supervivencia global respecto al tratamiento habitual (Interferón alfa), si bien estos resultados se han visto limitados por la calidad mediana del estudio y porque las diferencias solo se encontraron en uno de los dos análisis estadísticos realizados. Los tres fármacos se han asociado a un retraso en la progresión de la enfermedad respecto al comparador (placebo en el caso de Sorafenib e Interferón alfa en el caso de Sunitinib y Temeirolimus). En cuanto a los efectos adversos, cabe destacar que fueron mayores con Sunitinib y menores con Temeirolimus, por comparación en ambos casos con el Interferón alfa.

DISCUSIÓN DE LAS LIMITACIONES

Como cualquier revisión sistemática, ésta se ha visto limitada por la disponibilidad de estudios sobre la pregunta de investigación y la calidad de los mismos⁵⁴. En este caso, cabe destacar el número limitado de estudios realizados sobre estos fármacos. De éstos, sólo tres han sido ensayos en fase III sobre la pregunta de investigación y han sido incluidos en esta revisión¹⁷⁻¹⁹. Además se han incluido ensayos en fase II y series de casos con la intención de ampliar la evidencia especialmente sobre los efectos adversos. Por otra parte, dos de los tres estudios en fase III no han agotado los tiempos de seguimiento propuestos^{17,18}, permitiendo en algunos casos el cambio de grupo de tratamiento. Aunque los autores explican esta decisión en base a los resultados de análisis intermedios, la falta de diferencias en la supervivencia no parece justificarlo.

Además, puesto que los estudios han sido identificados a través de búsquedas bibliográficas de la literatura científica publicada, no puede descartarse la existencia de un sesgo de publicación⁵⁵. Cuando hay sesgo de publicación en el caso de ensayos con medicamentos, suele ser en el sentido de que se publican más los estudios que han encontrado resultados favorables al fármaco nuevo que los que no los encuentran.

La posibilidad de metanálisis no se ha planteado, ya que sólo se ha encontrado un ensayo en fase III para cada fármaco.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Las opciones de tratamiento en el cáncer de células renales claras avanzado son limitadas. En la revisión de Coppin et al¹⁶, anterior a la publicación de los ensayos clínicos con los nuevos medicamentos a los que se refiere este informe, se concluía que los pacientes con determinadas características clínicas (buen estado físico, metástasis detectadas en el momento del diagnóstico y síntomas mínimos) mejoraban su supervivencia con cirugía e Interferón alfa. Se concluía, además, que el Interferón alfa mejoraba la supervivencia de pacientes con cáncer de células renales avanzado que no cumplían estas características en comparación con otros tratamientos, pero no se había demostrado su eficacia con respecto a placebo, lo que pone en duda la importancia clínica de este hallazgo¹⁶. Además de los tratamientos de inmunoterapia valorados en la revisión sistemática de Coppin et al, existen algunos estudios publicados sobre otros fármacos como la Talidomida, que no han dado resultados mejores que los fármacos antiguos⁵⁶.

En esta revisión sobre tres nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer de células renales claras avanzado - Sorafenib, Sunitinib y Temsirolimus- se ha encontrado un solo ensayo clínico en fase III sobre cada fármaco¹⁷⁻¹⁹; por tanto no puede valorarse la consistencia de los resultados sobre eficacia y seguridad por comparación con otros estudios. No se han encontrado otras revisiones sistemáticas sobre la eficacia o efectos adversos de los tres fármacos evaluados en esta revisión, por lo que no es posible comparar los resultados. Se han encontrado tres fichas de tecnologías emergentes, una por medicamento, publicadas por el National Horizon Scanning Centre^{11,15,57}. Estas fichas se limitan a describir los estudios sin llegar a establecer conclusiones ni recomendaciones.

A la hora de valorar los resultados de los ensayos clínicos, es importante considerar el pronóstico de los pacientes con cáncer de células renales claras metastásico y la escasa efectividad del tratamiento más utilizado hasta ahora (Interferón alfa). ¿Qué ganancia desde el punto de vista clínico cabe esperar de nuevos medicamentos en este contexto?. Idealmente, se trataría de mejorar la supervivencia de estos pacientes (aunque no puedan esperarse grandes mejoras), su calidad de vida y el perfil de seguridad, en términos de reducción de efectos adversos. En esta revisión, todos los estudios han aportado datos sobre supervivencia, pero sólo el realizado sobre Temsirolimus ha mostrado una mejoría estadísticamente significativa con este fármaco respecto al comparador (Interferón), en el contexto de tratamiento en primera línea. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esto ocurrió sólo en uno de los dos análisis estadísticos realizados y que el ensayo presentaba algunos problemas de validez interna. La FDA aprobó el Temsirolimus en mayo de 2007 y la compañía farmacéutica ha anunciado recientemente que la aprobación en Europa se prevé para finales de 2007 como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de células renales avanzados que tengan al menos tres de seis factores pronóstico⁵⁸.

Con Sunitinib y Sorafenib, a pesar de haber diferencias en la supervivencia entre los grupos de comparación a favor de estos fármacos en los respectivos ensayos en fase III, éstas no alcanzaron el nivel de significación esperado. En cuanto a la calidad de vida, sólo el ensayo en fase III sobre Sunitinib midió este resultado. Las puntuaciones encontradas fueron más altas en el tratamiento con Sunitinib que con Interferón alfa, con diferencias

estadísticamente significativas, aunque los autores no comentan la significación clínica de las puntuaciones.

Por último, cabe señalar que los tres ensayos clínicos aportan bastante información sobre efectos adversos. Además, en esta revisión se extrajo toda la evidencia posible sobre el perfil de seguridad de estos nuevos fármacos, ya que se incorporaron resultados de ensayos en fase II y series de casos. Sólo el Temsirolimus ha mostrado claramente menos efectos adversos que el tratamiento del grupo control (en este caso, Interferón alfa), no siendo así en el caso de Sunitinib (también respecto a Interferón alfa) ni de Sorafenib (frente a placebo).

Aparte de estos tres resultados principales (supervivencia, calidad de vida y efectos adversos), los ensayos aportan datos sobre resultados de tipo intermedio. Los resultados intermedios han de valorarse con cautela, ya que como afirman Coppin et al, uno de los principales puntos de debate en el tratamiento del cáncer de células renales claras avanzado ha sido la utilización de este tipo de variables para demostrar un beneficio. Estos autores no observaron una correlación entre la tasa de remisión y la mediana de supervivencia, ni entre la tasa de remisión y la supervivencia al año¹⁶.

A este respecto se puede resaltar que en los ensayos incluidos en esta revisión, el resultado que los autores destacan principalmente es la supervivencia sin progresión de la enfermedad, donde en todos los casos se ha demostrado una superioridad de los fármacos a estudio (Sorafenib, Sunitinib y Temsirolimus) con respecto al comparador. Sin embargo, la variable de supervivencia sin progresión de la enfermedad es una medida combinada de resultados (*composite outcome*), compuesta por una variable final (supervivencia) y otra intermedia (tiempo desde la asignación aleatoria hasta la progresión de la enfermedad). La progresión se ha considerado en todos los ensayos según los criterios RECIST*. No se conoce la relación entre la progresión de la enfermedad y la calidad de vida del paciente.

Según un panel de expertos sobre el tratamiento del cáncer de células renales metastásico, el Sunitinib y el Sorafenib serían tratamientos adecuados en pacientes de bajo riesgo, tanto en primera como en segunda línea. El Temsirolimus sería un tratamiento adecuado en primera línea en aquellos pacientes con un pronóstico pobre (según MSKCC)². Estas recomendaciones relacionadas con el pronóstico y con el hecho de haber recibido (o no) tratamiento previo, están basadas en el consenso de expertos, pero no siempre vienen apoyadas por la evidencia aportada en los ensayos clínicos incluidos en esta revisión. Sólo lo estarían en el caso de Temsirolimus, en el sentido que el ensayo clínico sobre este fármaco incluyó sólo a pacientes de pronóstico pobre y que no habían recibido tratamiento previo. Sin embargo, el ensayo con Sorafenib incluyó pacientes con riesgo bajo o intermedio y que habían fracasado tras el tratamiento previo con citoquinas, pero no informaba de los resultados de ambos grupos de riesgo por separado ni evaluaba este fármaco como tratamiento de primera línea. En el ensayo de Sunitinib participaron pacientes de todos los grupos de riesgo (predominando los de riesgo bajo o intermedio) y aunque dan resultados según grupos pronósticos, estos

* RECIST: Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos. Se trata de un conjunto de normas publicadas que define cuándo un paciente de cáncer mejora (respuesta), permanece igual (estable) o empeora (progreso) durante el tratamiento, en base a lesiones medibles con pruebas de imagen y otras lesiones no medibles (ascitis, derrame pleural, etc).

resultados se consideran como secundarios puesto que es un análisis a posteriori, no incluido en los objetivos ni en el diseño del ensayo.

Se han identificado otros fármacos que están siendo investigados para el tratamiento del cáncer de células renales claras avanzado. El Bevacizumab ha mostrado, en un ensayo en fase II frente a placebo, una prolongación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (diferencia con placebo estadísticamente significativa), si bien no hubo diferencias significativas en la supervivencia global. Se están llevando a cabo varios ensayos en fase III que combinan Bevacizumab con Interferón o Interleukina, así como Bevacizumab sólo como tratamiento de primera línea frente a placebo⁵⁹.

IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN Y LA PRÁCTICA CLÍNICA

La eficacia de los nuevos tratamientos para el cáncer de células renales claras avanzado se ha evaluado en base a un único ensayo clínico en fase III por fármaco; por lo que la evidencia actual es limitada. Sería necesario disponer de un número más amplio de investigaciones de buena calidad, que agotaran los tiempos de seguimiento propuestos en los protocolos y compararan los fármacos entre sí o con el tratamiento habitual del cáncer de células renales. Sin embargo, es importante también considerar el contexto clínico: una situación grave (cáncer de células renales claras diseminado) donde no ha habido hasta ahora ningún tratamiento que mejore el tiempo hasta la progresión de la enfermedad ni la supervivencia de los pacientes.

Actualmente se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos. Se han identificado dos protocolos de dos nuevos ensayos en fase III de Sunitinib, uno como tratamiento de primera línea en combinación con Interferón alfa y otro como tratamiento adyuvante frente a Sorafenib¹⁴. Asimismo, se han encontrado dos protocolos sobre Temsirolimus, uno en fase II que comparará este fármaco con Bevacizumab y Sorafenib, y otro en fase I/II que lo comparará con Bevacizumab¹¹.

Una vez que todos estos fármacos estén autorizados*, la elección de un tratamiento u otro debería tener en consideración los siguientes aspectos: la naturaleza de los efectos (beneficiosos y adversos) y la magnitud de los mismos, la calidad de la evidencia en que se sustenta este conocimiento sobre los efectos y los costes de las distintas opciones. En la valoración del balance entre beneficios y toxicidad, es fundamental tener en cuenta las preferencias de cada paciente.

En situaciones donde se plantea por primera vez el tratamiento (primera línea), la elección estaría en principio entre Interferon, Sunitinib y Temsirolimus (éste último fármaco, sólo en pacientes con un pronóstico peor). Sunitinib tiene como ventajas frente a Interferón alfa una mejor supervivencia sin progresión de la enfermedad y mejora en la calidad de vida; si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global. Como inconvenientes, los efectos adversos fueron más frecuentes con Sunitinib que con Interferón alfa y el precio del tratamiento es bastante mayor (coste por ciclo

* En el momento de la redacción de este informe, se ha anunciado la aprobación en breve de Temsirolimus como tratamiento de primera línea en pacientes con tres de seis factores de riesgo por la Agencia Europea del Medicamento. Sunitinib y Sorafenib ya están autorizados en España.

de seis semanas para cada fármaco, basada en precios de venta al público, de 4.990 € con Sunitinib y 775 € con Interferón alfa^{**})^{60,61}. De momento, no existe autorización ni precios en España para Temsirolimus, único fármaco que ha mostrado mayor supervivencia que el Interferon alfa hasta el momento y mejor perfil de toxicidad, si bien en un ensayo clínico de calidad mediana.

En situaciones en que ha fracasado el primer tratamiento o éste está contraindicado (segunda línea), las posibles opciones serían Sorafenib, Sunitinib y Temsirolimus. En este caso habría que tener en cuenta que Sorafenib tiene un coste superior a Sunitinib (5.600 € por ciclo de seis semanas^{*})^{0,61}.

^{**} En el caso de Sunitinib, la dosificación se hace diariamente durante las cuatro primeras semanas, dejando dos sin tratamiento a continuación.

^{*} En el caso de Sorafenib, la administración es continua durante 6 semanas (400 mg/12 h).

CONCLUSIONES

1. La evidencia existente sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con Sorafenib, Sunitinib y Temsirolimus en el cáncer de células renales claras avanzado se basa fundamentalmente en un único ensayo en fase III para cada fármaco, de calidad buena en los dos primeros casos y mediana en el tercero. Las situaciones en que se han evaluado han sido en primera línea (Sunitinib y Temsirolimus, ambos comparados con Interferón alfa) y en segunda línea (Sorafenib frente a placebo). Todos los ensayos incluyen pacientes en estadio metastásico, pero no en estadio III.
2. Los pacientes tratados con Sorafenib tras el fracaso del tratamiento con citoquinas tuvieron un retraso en la progresión de la enfermedad mayor que los tratados con placebo. Las diferencias en supervivencia no alcanzaron el nivel de significación estadística prefijado. Los efectos adversos fueron más frecuentes con Sorafenib, destacando el síndrome mano-pie, eventos cardíacos, hipertensión, diarrea y dolor articular.
3. El Sunitinib como tratamiento de primera línea consiguió mejores puntuaciones en calidad de vida y mejor tiempo hasta la progresión de la enfermedad que el Interferón alfa, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas. No hubo sin embargo mejoras en la supervivencia global y los efectos adversos con Sunitinib fueron más frecuentes que con Interferón alfa, destacando la hipertensión arterial, diarrea, síndrome mano-pie y vómitos.
4. El tratamiento con Temsirolimus mostró un aumento de la supervivencia con respecto a Interferón alfa en pacientes de pronóstico pobre, si bien este resultado sólo fue estadísticamente significativo en uno de los dos análisis realizados. El perfil de seguridad fue mejor con Temsirolimus que con Interferón alfa.

REFERENCIAS

1. Patel PH, Chaganti RSK, Motzer RJ. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2006;94:614-9.
2. Halbert RJ, Figlin RA, Atkins MB, Bernal M, Hutson T, Uzzo RG et al. Treatment of patients with metastatic renal cell cancer: a RAND appropriateness panel. *Cancer*. 2006;107:2375-83.
3. National Cancer Institute [homepage on the internet]. Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®) [updated 2007 Apr 19; cited 2007 May 23]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/renalcell/healthprofessional>.
4. Ferlay J, Bray F, Pisani P and Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5 [monograph on the internet]. Lyon: IARC, 2001 [cited 2007 May 23]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>.
5. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología [base de datos en Internet]. Mortalidad por cáncer y otras causas en España, año 2004 [citada 23 Mayo 2007]. Disponible en: <http://cne.isciii.es/htdocs/cancer/mort2004.txt>.
6. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Estadísticas Vitales: Distribución espacial y tendencia de la mortalidad por cáncer y otras causas. Andalucía, 1976-1996 [monografía en Internet]. Sevilla: Consejería de Salud, 1998 [citada 28 Mayo 2007]. Disponible en: <http://www.csalud.junta-andalucia.es/principal/documentos.asp?id=561>
7. Coppin C, Porzolt F, Le L, Autenrieth M, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Protocol. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art . No.: CD006017. DOI: 10.1002/14651858. CD006017.
8. Cohen HT and McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;355:2477-90.
9. Pichón A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ferrante D, García S et al. Sunitinib para el tratamiento del carcinoma de células renales. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 2006. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida nº 67.
10. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ et al. Guidelines on renal cell carcinoma [monograph on the internet]. *European Association of Urology*; 2007 [cited 2007 May 23]. Available from:

- http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/08_Renal_Cell_Carcinoma_2007.pdf
11. National Horizon Scanning Center. Sorafenib tosylate (Nexavar) for advanced renal cell carcinoma [monograph on the internet]. Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham; 2006 [cited 2007 Jun 5]. Available from: http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2006reports/SorafenibRCC.pdf.
 12. National Institute for Clinical Excellence: Guidance on cancer services: Improving outcomes in urological cancers. The manual [monograph on the Internet]. NICE; 2002 [cited 2007 Jun 5]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/csguc/guidance/pdf/English>.
 13. European Medicines Agency. Informe público europeo de evaluación (EPAR): Sutent. Resumen del EPAR para el público en general. EMEA/H/C/687. London: EMEA, 2006 [cited 2007 Jun 20]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/068706es1.pdf>.
 14. National Horizon Scanning Center. Temsirolimus for locally advanced or metastatic breast cancer [monograph on the Internet]. Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham; 2005 [cited 2007 Jun 5]. Available from: http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2005reports/temsirolimus.pdf.
 15. National Horizon Scanning Center. Temsirolimus for metastatic renal cell carcinoma (stage IV) [monograph on the internet]. Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham; 2005 [cited 2007 Jun 5]. Available from: http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2005reports/Temsirolimus_renal.pdf.
 16. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Inmunoterapia para el cáncer avanzado de células renales (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library 2007, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczlik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:125-33.
 18. Motzer RJ, Hutson TE, Pharm D, Tomczak P, Michaelson D, Bukowski R, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115-23.
 19. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271-81.
 20. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye S, Rosner G, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:2505-11.

21. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU 11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1-8.
22. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006;295:2516-24.
23. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR, et al. Randomised phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:909-18.
24. Lai SE, Kuzel T, Lacouture ME. Hand-foot and stump syndrome to sorafenib. *J Clin Oncol.* 2007;25:341-3.
25. Amar S, Wu KJ, Tan WW. Sorafenib-induced pancreatitis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:521.
26. Dasanu CA, Dutcher J, Alexandrescu DT. Yellow skin discoloration associated with sorafenib use for treatment of metastatic renal cell carcinoma. *South Med J.* 2007;100:328-30.
27. Tsai KY, Yang CH, Kuo TT, Hong HS, Chang JW. Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like rash induced by sunitinib in a patient with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;24:5786-7.
28. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, García J, Wood L et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:81-3.
29. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, Gallagher M, Stevenson JP, Townsend R, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol.* 2006;24:1363-9.
30. Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, Schwartz B, Leclere J, Roche A, et al. To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. *Eur J Cancer.* 2006;42:2472-9.
31. Raymond, E, Alexandre J, Faivre S, Vera K, Materman E, Boni J et al. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2336-47.
32. Rini, BI, Shaw V, Rosenberg JE, Kim S, Chen I. Patients with metastatic renal cell carcinoma with long-term disease-free survival after treatment with sunitinib and resection of residual metastases. *Clin Genitourin Cancer.* 2006;5:232-4.
33. Shaheen PE, Rini BI, Bukowski RM. Clinical activity of sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma refractory to previous vascular endothelial growth factor-targeted therapy: two case reports. *Clin Genitourin Cancer.* 2006;5:78-81.
34. Parmeggiani F, Costagliola C, D'Angelo S, Incorvaia C, Perri P, Sebastián A. Clear cell renal cell carcinoma associated with bilateral

- atypical acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy. *Oncology*. 2004;66:502-9.
35. Frangie C, Lefaucheur C, Medioni J, Jacquot C, Hill GS, Nochy D. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2007;8:177-8.
 36. Rehm B, Keller F, Mayer J, Stracke S. Resolution of Sirolimus-induced pneumonitis after conversion to Everolimus. *Transplant Proc*. 2006;38:711-3.
 37. Ronnen EA, Kondagunta V, Ginsberg MS, Russo P, Motzer RJ. Long-term response with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 2006;68:672-20.
 38. Burczynski ME, Twine NC, Dukart G, Marshall B, Hidalgo M, Stadler WM et al. Transcriptional profiles in peripheral blood mononuclear cells prognostic of clinical outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005;11:1181-9.
 39. Bello CL, Sherman L, Zhou J, Verkh L, Smeraglia J, Mount J, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of sunitinib malate (SU11248), a multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor: results from a phase I study in healthy subjects. *Anticancer Drugs*. 2006;17:353-8.
 40. Boni JP, Leister C, Bender G, Fitzpatrick V, Twine N, Stover J, et al. Population pharmacokinetics of CCI-779: correlations to safety and pharmacogenomic responses in patients with advanced renal cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77:76-89.
 41. Tannir NM, Cohen L, Wang X, Thall P, Mathew PF, Jonasch E et al. Improved tolerability and quality of life with maintained efficacy using twice-daily low-dose interferon-alpha-2b: results of a randomized phase II trial of low-dose versus intermediate-dose interferon-alpha-2b in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2006;107:2254-61.
 42. Staehler M, Haseke N, Schoppler G, Stadler T, Heinemann G, Stief CG. Managing the side effects of angiogenetic inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Urologe A*. 2006;45:1333-42.
 43. Deeks ED, Keating GM. Sunitinib. *Drugs*. 2006;66:1181-9.
 44. Favaro JP, George DJ. Targeted therapy in renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005;14:1251-8.
 45. George DJ. Phase 2 studies of sunitinib and AG013736 in patients with cytokine-refractory renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:753s-7.
 46. McKeage, K. and A. J. Wagstaff. Sorafenib: in advanced renal cancer. *Drugs*. 2007;67:475-83.
 47. Motzer, RJ, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006;295:2516-24.
 48. Motzer RJ, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, Fishman M, Hancock SL, et al. Kidney cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4:1072-81.

49. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:5601-8.
50. Reddy K. Phase III study of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2006;5:2336-47.
51. Rock EP, Goodman V, Jiang JX, Mahjoob K, Verbois SL, Morse D, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2007;12:107-13.
52. Schrader AJ, Varga Z, Hegele A, Pfoertner S, Olbert P, Hofmann R. Second-line strategies for metastatic renal cell carcinoma: classics and novel approaches. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006;132:137-49.
53. Staehler M, Rohrmann K, Bachmann A, Zaak D, Stief CG, Siebels M. Therapeutic approaches in metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2005;95:1153-61.
54. Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis?. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:129-49.
55. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 1991;337:867-72.
56. Amato RJ. Thalidomide therapy for renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;46(Suppl):S59-65.
57. National Horizon Scanning Center. Sutent (Sunitinib) for first-line and adjuvant treatment of renal cell carcinoma [monograph on the Internet]. Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham; 2006 [cited 2007 Jun 5]. Available from: http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2006reports/Sutent.pdf.
58. BioSpace [homepage on the internet]. New Jersey: Biospace, Inc. [updated 2007 Sept 20; cited 2007 Oct 4]. Biospace News; [about 1 screen]. Available from: http://www.biospace.com/news_story.aspx?NewsEntityId=70569.
59. National Horizon Scanning Center. Bevacizumab (Avastin) for advanced renal cell carcinoma. [monograph on the Internet]. Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham; 2006 [cited 2007 Jul 20]. Available from: http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2006reports/BevacizumabRCC.pdf.
60. Portalfarma.com [página en Internet]. Organización Farmacéutica Colegial. [actualizada 13 Jul 2007; citada 20 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
61. Imedicinas.com [página en Internet]. Pharma Editores S.L. 2007. [citada 20 Jul 2007]. Disponible en: www.imedicinas.com.

ANEXO 1

GUÍA CASPe para evaluar un ensayo clínico

A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas "de eliminación"	
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? ¿El seguimiento fue completo? ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
Preguntas de detalle	
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
B/ ¿Cuáles son los resultados?	
7.- ¿Cuán grande fue el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron? ¿Qué estimadores se usaron?	
8.- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	
C/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	
9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
10.- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO
11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO

<http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>



JUNTA DE ANDALUCIA