

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

Núria Paladio

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM). Barcelona.

Adaptació de Núria Paladio Duran. Consulta tècnica sobre Avaluació de l'eficàcia i la seguretat del sunitinib en el tractament del carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM). CatSalut.

Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; Abril de 2007 i Consulta tècnica sobre Avaluació de l'eficàcia i la seguretat del sorafenib en el tractament del carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM). CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; Abril de 2007.

Introducció

El càncer de ronyó representa el 2,5% dels casos incidents de càncer a Catalunya amb una taxa bruta d'incidència de 14,4 casos/100.000 i 7,0 casos/100.000 en homes i dones, respectivament¹. El carcinoma de cèl·lules renals (CCR) és el tipus més freqüent (90%) de càncer de ronyó. Sovint apareix de manera espontània, però existeix també una síndrome hereditària associada a un major risc de neoplàsies, entre elles el CCR².

El CCR es caracteritza per la manca de signes en estadis precoços, diversitat de manifestacions clíniques i resistència a la radioteràpia i la quimioteràpia. Afecta principalment pacients majors de 50 anys i s'observa amb més freqüència en homes que en dones (ràtio 2:1)³. El 30% dels pacients són diagnosticats amb malaltia metastàtica i el 25% amb malaltia localment avançada (el 30% d'aquests últims presentaran també malaltia metastàtica)⁴. La taxa de supervivència a 5 anys dels pacients amb CCR avançat oscil·la entre el 0% i el 20%, depenent de la presència de factors de risc, a saber: puntuació baixa en l'escala de Karnofski, concentracions elevades de lactat deshidrogenasa, concentracions baixes d'hemoglobina, nivells elevats de calci "corregit" i inici del tractament abans d'un any des del diagnòstic (o nefrectomia prèvia)⁵.

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

La resecció quirúrgica (nefrectomia simple o nefrectomia radical) és el tractament d'elecció en estadis precoços de la malaltia. En pacients amb CCR avançat i/o metastàtic, la nefrectomia pot alleugerir símptomes locals i millorar la qualitat de vida dels pacients. Recentment s'ha establert el seu paper en pacients que rebran citocines⁶. En cas de malaltia no operable, la radioteràpia pot contribuir a reduir símptomes com el dolor per afectació nerviosa o òssia.

El CCR avançat i/o metastàtic és molt resistent al tractament quimioteràpic. Diversos estudis han avaluat el paper del 5-fluorouracil, la capecitabina, la gemcitabina i el cisplatí, entre d'altres agents, i en combinació o no amb immunoteràpia amb taxes de resposta d'entre el 5% i el 15%. No s'han observat, però, millores de la supervivència².

La immunoteràpia amb interleucina-2 (IL-2) i/o interferó alfa (IFN- α) ha estat el tractament estàndard del CCR avançat i/o metastàtic des dels anys 80 amb una mediana de la supervivència de 10-13 mesos⁷. La IL-2 a dosis altes ha demostrat taxes de resposta completa del 7% (en alguns casos de llarga durada) però la seva administració s'associa a efectes tòxics importants que poden posar en perill la vida dels pacients i que en limiten el seu ús⁸. L'IFN- α ha estat objecte de nombroses investigacions però tot i la varietat de preparacions, dosis i esquemes estudiats només ha demostrat una modesta activitat antitumoral amb taxes de resposta objectiva del 10-15% i una mitjana de temps de resposta de 6-7 mesos. No hi ha assaigs clínics aleatoritzats de fase III que demostrin millores de la supervivència global o la mediana de la

Correspondència: Núria Paladio Duran
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM)
c/ Roc Boronat 81-95, 2a planta
08005 Barcelona
Tel. 93 551 38 87
Fax 93 551 75 10
Adreça electrònica: npaladio@aatrm.catsalut.net
<http://www.aatrm.net>

supervivència lliure de progressió després de l'administració de IL-2 a dosis altes o en combinació amb IFN- α ⁹ però d'acord amb els resultats d'una metanàlisi de la Cochrane, l'IFN- α és lleugerament superior a la resta d'alternatives de tractament (immunoteràpia en diferents règims en combinació o no amb agents citotòxics)¹⁰.

Els pobres resultats dels agents disponibles per al tractament del CCR avançat i/o metastàtic han fet d'aquesta patologia una prioritat en l'estudi de noves molècules¹¹. A data d'avui, només el sunitinib, el sorafenib, el temsirolimus i el bevacizumab han demostrat activitat antitumoral en assaigs clínics aleatoritzats.

L'objectiu d'aquesta ressenya és revisar l'eficàcia, la seguretat i el cost-efectivitat del sorafenib (Nexavar®) i el sunitinib (Sutent®), dos inhibidors tirosina cinasa aprovats per l'European Medicines Evaluation Agency (EMA) l'any 2006 i 2007, respectivament, per al tractament del CCR avançat i/o metastàtic. D'acord amb les condicions de dispensació aprovades pel Ministeri de Sanitat i Consum, tots dos fàrmacs són de diagnòstic hospitalari i es poden adquirir a les oficines de farmàcia. A Catalunya, però, estan inclosos al catàleg de medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (MHDA) i es dispensen als serveis de farmàcia hospitalària. L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) va realitzar les revisions corresponents de cadascun d'aquests dos fàrmacs a petició del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Mètode

S'ha realitzat una revisió de l'evidència científica. Per a la identificació de l'evidència es va fer una cerca de diferents recursos i fonts d'informació com bases de dades bibliogràfiques, directoris de guies de pràctica clínica i dels informes de les agències d'avaluació (publicacions fins a abril 2007).

Resultats

1) Eficàcia

Sorafenib

S'han identificat dos assaigs clínics aleatoritzats que estudien l'eficàcia i la seguretat del sorafenib en pacients amb CCR metastàtic, un de fase II¹² i un de fase III¹³.

El primer dels estudis indicats és un estudi de suspensió aleatoritzat (*randomized discontinuation trial*) conduït en dues fases. En la primera (fase de tempteig), tots els pacients (n=202) van rebre dosis inicials de 400 mg de sunitinib cada 12 hores durant 12 setmanes. Finalitzat el període es va fer una valoració de la resposta al tractament segons els criteris modificats de l'OMS per a

tumors sòlids i només aquells pacients amb malaltia estable varen ser aleatoritzats (doble cegament) a continuar amb sorafenib (n=32) o a rebre placebo (n=33). L'objectiu de l'estudi era conèixer el percentatge de pacients amb malaltia lliure de progressió a les 12 setmanes postaleatorització. Els resultats de l'estudi van mostrar que el 50% dels pacients del grup sorafenib i el 18% dels pacients del grup placebo no havien progressat (p=0,007) i que la mediana de la supervivència lliure de progressió fou significativament major en el grup sorafenib (24 setmanes) comparat amb el grup placebo (6 setmanes) (p=0,009).

L'estudi en què es basa l'aprovació del sorafenib per part de l'EMA i l'FDA és l'estudi TARGET (*Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial*). És un estudi aleatoritzat de fase III que compara l'eficàcia i la seguretat del sorafenib en pacients amb CCR de cèl·lules clares no operable i/o metastàtic amb tractament sistèmic previ enfront de placebo (més el millor tractament de suport en tots dos grups). L'estudi va incloure 903 pacients de 19 països que van rebre sorafenib (400 mg/12 hores per via oral) (n=451) o placebo (n=452) (aleatorització 1:1, procés centralitzat, doble cegament). Els criteris d'inclusió van ser: malaltia detectable, ECOG^a 0 o 1, fracàs a tractament sistèmic previ (màxim una línia) i risc baix o intermedi segons els criteris pronòstic del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). L'objectiu principal de l'estudi fou comparar la supervivència global entre ambdós grups de tractament. Els objectius secundaris foren: la mesura de la supervivència lliure de malaltia, la taxa de resposta objectiva (inclou resposta parcial (RP) o resposta completa (RC)) segons els criteris RECIST^b, canvis en la qualitat de vida (QdV) i la simptomatologia. Les anàlisis es van fer per intenció de tractament. La mitjana d'edat fou 58 anys (19-86) en el grup sorafenib i 59 anys (29-84) en el grup placebo.

El disseny de l'estudi va incloure una única anàlisi formal de la supervivència lliure de malaltia en el moment de registrar-se 363 esdeveniments (gener 2005), els resultats de la qual van presentar-se al 41 Congrés de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO)¹⁴ (Taula 1).

En base als bons resultats obtinguts i atenent a criteris ètics, el disseny inicial de l'estudi fou modificat per permetre que els pacients del grup placebo que així ho desitgessin passessin al grup sorafenib. Considerant que el creuament de grup podia comprometre els resultats de l'anàlisi de supervivència global, l'anàlisi intermèdia planejada en el moment de registrar-se 270 morts va avançar-se a 31 de maig de 2005 (220 esdeveniments, 97 (22%) en el grup sorafenib i 123 (27%) en el grup placebo) coin-

TAULA 1. Resultats intermedis del sorafenib en el tractament de segona línia de CCR avançat i/o metastàtic (gener 2005)

	Sorafenib (n=384)	Placebo (n=385)
Mediana de la SLP*	5,5 mesos	2,8 mesos
Resposta		
Radiològica	117 (30,5%)	164 (42,6%)
Clínica	7 (1,8%)	8 (2,1%)
Morts	23 (6,0%)	23 (6,0%)
Censurats	237 (61,7%)	190 (49,0%)

* Hazard ratio= 0,44 (IC95% 0,35-0,55)

cidint amb el moment abans d'autoritzar-se el creuament de grup. El *hazard ratio* (HR) fou 0,72 amb un IC95% 0,54-0,94 ($p=0,02$, major que el criteri de significació estadística predefinit pel protocol de $p<0,009$). La SG en el grup placebo fou de 14,7 mesos (mitjana de temps de seguiment = 6,6 mesos). La mediana de la supervivència en el grup sorafenib no es va poder calcular per manca de dades. L'anàlisi de novembre de 2005, amb 216 dels 452 pacients del grup placebo havent canviat de grup i 367 morts [171 en el grup sorafenib (38%) i 196 en el grup placebo (43%)], va demostrar que la supervivència global del grup sorafenib fou superior a la del grup placebo (19,3 mesos i 15,9 mesos en el grup sorafenib i placebo, respectivament) amb un HR de 0,77 (IC95% 0,63-0,95) ($p=0,02$ però superior al criteri de significació estadística predefinit de $p<0,0005$). No s'han publicat encara els resultats finals, però la seva interpretació haurà de tenir en compte els efectes del creuament de grup.

Sunitinib

S'han identificat 2 assaigs clínics no comparatius de fase II que estudien l'eficàcia del sunitinib en segona línia en CCR metastàtic^{15,16} (el primer dels quals va servir per obtenir l'aprovació de comercialització de l'EMEA) i 1 assaig clínic aleatoritzat de fase III que compara l'eficàcia del sunitinib enfront de IFN- α en el tractament de primera línia de pacients amb CCR metastàtic¹⁷.

Abans que el sunitinib obtingués l'aprovació de l'EMEA per al seu ús en primera línia de tractament de CCR avançat i/o metastàtic, havia estat aprovat prèviament en segona línia per a pacients refractaris a citocines d'acord amb els resultats de 2 assaigs clínics multicèntrics no comparatius. L'objectiu principal d'ambdós estudis fou comparar la taxa de resposta objectiva segons els criteris RECIST. Els objectius secundaris foren la mesura de la supervivència lliure de malaltia i l'anàlisi de seguretat. El nombre de pacients inclosos a l'estudi pivotal¹⁵ i

a l'estudi de suport¹⁶ va ser de 106 i 63, respectivament ($n=169$). L'estudi pivotal va incloure pacients amb CCR metastàtic amb independència del tipus histològic. L'estudi de suport només va incloure pacients amb CCRm de cèl·lules clares. Tots els pacients van rebre dosis inicials de 50 mg/dia per via oral en cicles de 4 setmanes de tractament seguides de 2 setmanes de descans. El tractament es va administrar fins a la progressió de la malaltia o el compliment dels criteris de retirada de l'estudi. La majoria de pacients havien estat sotmesos a nefrectomia prèvia (97%). Tots els pacients havien respost al tractament inicial amb citocines. La distribució d'edats, sexe, ECOG i raça fou similar en ambdós estudis. El 81% dels pacients (dades combinades) tenia metàstasis a pulmó, el 27% dels pacients de l'estudi pivotal i el 16% de l'estudi de suport tenien metàstasis hepàtiques. La durada mitjana del tractament fou de 54 setmanes en l'estudi pivotal i 23,6 setmanes en l'estudi de suport. A la Taula 2 es presenten els resultats obtinguts.

L'assaig clínic que va conduir a l'aprovació del sunitinib en el tractament de primera línia del CCR avançat i/o metastàtic¹⁷ és un estudi multicèntric i aleatoritzat de fase III que compara l'eficàcia del sunitinib enfront de l'IFN- α . L'estudi va incloure 750 pacients a qui es va administrar sunitinib (50 mg/dia via oral en cicles de 4 setmanes de tractament seguides de 2 setmanes de descans) o IFN- α subcutànies 3 cops/setmana a dies alterns (3 MU/dosi 1a setmana, 6 MU/dosi 2a setmana, 6 MU/dosi 3a setmana) (al·leatorització 1:1, procés centralitzat). L'objectiu principal de l'estudi fou la mesura de la supervivència lliure de malaltia. L'estudi estava dissenyat també per detectar millores de la supervivència global. El pla d'estudi va incloure una anàlisi intermèdia de mesura i comparació de la taxa de resposta objectiva (RP o RC) entre els dos grups de tractament. Un altre objectiu secundari fou la mesura de la QdV. Les anàlisis es van realitzar per intenció de tractament amb el total dels 750 pacients aleatoritzats.

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

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

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

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

** no calculable al moment de l'anàlisi

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

**** no s'ha assolit

L'anàlisi de la seguretat va incloure 735 pacients (375 del grup sunitinib i 360 del grup IFN- α). Els criteris d'inclusió van ser CCR de cèl·lules clares que no haguessin rebut tractament sistèmic previ, malaltia detectable i ECOG 0-1. La mitjana d'edat fou de 60 anys (rang: 27-85) i el 71% dels pacients eren homes. Els resultats de l'anàlisi intermèdia mostren diferències de la mediana de la supervivència lliure de malaltia estadísticament significatives a favor del sunitinib (11 mesos enfront de 5 mesos) i un HR de 0,42 (IC95: 0,32-0,54, $p<0,001$). Aquest últim es manté a favor del sunitinib independentment dels factors d'estratificació (nivells de referència de lactat deshidrogenasa ($<1,5$ o $>1,5$ el límit superior de normalitat), l'ECOG (0 o 1) i nefrectomia prèvia (sí/no). La taxa de resposta objectiva del grup sunitinib fou superior a la del grup IFN- α (27,5% enfront de 5,3%, $p<0,001$). L'estudi no publica dades de mediana de la supervivència però sí indica que el 13% i el 17% dels pacients del grup sunitinib i IFN- α , respectivament, havien mort abans de l'anàlisi intermèdia (diferència no estadísticament significativa). S'espera que l'anàlisi final (540 morts) aportí les dades definitives.

2) Seguretat i qualitat de vida

Sorafenib

Les dades de seguretat del sorafenib s'han obtingut en 6 estudis de fase I, 2 estudis de fase II i 1 estudi de fase III (1.872 pacients amb càncer i 85 voluntaris sans). No obstant això, les dades principals provenen de l'anàlisi de segu-

retat de l'estudi de fase III¹³ i que va incloure un total de 902 pacients (maig 2005). Els esdeveniments adversos més freqüents del grup sorafenib van ser diarrea (38%), exantema (28%), alopecia (25%), reacció cutània mà-peu (19%) i nàusees (16%). La reducció de dosis fou necessària en el 13% dels pacients del grup sorafenib i en el 3% del grup placebo ($p<0,001$). El tractament es va interrompre temporalment per esdeveniments adversos en el 21% dels pacients del grup sorafenib (temps mitjà de 7 dies) i el 6% dels pacients del grup placebo (temps mitjà de 6 dies). La interrupció temporal del tractament fou deguda a problemes dermatològics i gastrointestinals, principalment. El nombre de morts en els primers 30 dies d'estudi fou superior en el grup sorafenib (10,6% enfront del 6,2%). La majoria de morts en tots dos grups van atribuir-se a la progressió de la malaltia però 2 de les morts del grup sorafenib i 1 del grup placebo es van relacionar amb esdeveniments adversos greus relacionats amb el tractament.

La QdV es va mesurar amb el *Functional Assessment of Cancer Therapy General* (FACT-G), un instrument no específic per a malalts amb CCR i els símptomes amb el *Functional Assessment of Cancer Therapy –Kidney Symptom Index* (FKSI) desenvolupat i validat en malalts amb càncer de ronyó. L'estudi d'Escudier¹³ no presenta dades de QdV, però part dels resultats van ser presentats al 42è congrés de l'ASCO¹⁸. Segons aquests, es van observar diferències estadísticament significatives en el temps de deteriorament de l'estat de salut entre els pacients del grup

sorafenib i el grup placebo ($p < 0,0001$). No es van observar, però, diferències estadísticament significatives en les puntuacions mitjanes globals del qüestionari FACT-G o els estats de salut (lliure de progressió i malaltia progressiva) ni en la puntuació global del FCSI mesurada en el temps.

Sunitinib

Els esdeveniments adversos més importants relacionats amb el sunitinib en pacients amb tumors sòlids (CCR avançat i/o metastàtic, tumor de l'estroma gastrointestinal i altres) són: embolisme pulmonar (1%), trombocitopènia (1%), hemorràgia tumoral (0,9%), neutropènia febril (0,4%) i hipertensió arterial (0,4%). Els esdeveniments adversos més freqüents relacionats amb el tractament amb independència del grau són: fatiga, trastorns gastrointestinals (diarrea, nàusees, estomatitis, dispèpsia i vòmits), decoloració de la pell, disgeusia i anorèxia. Menys de l'1% presenta hepatitis o insuficiència hepàtica. En $< 0,1\%$ dels pacients s'ha observat prolongació de l'interval QT¹⁹. En l'estudi de fase III es va observar un percentatge d'esdeveniments adversos de grau 3 o 4 relativament baix en tots dos grups. Els pacients tractats amb IFN- α van presentar fatiga de grau 3 o 4 amb major freqüència que els pacients del grup sunitinib (12% enfront del 7%, $p < 0,05$). Els pacients del grup sunitinib van presentar diarrees (5% enfront a 0%), vòmits (4% enfront de l'1%), hipertensió arterial (8% enfront de l'1%) i síndrome de mà-peu (5% enfront del 0%) de grau 3 amb més freqüència que els pacients del grup placebo ($p < 0,05$ en totes les comparacions). La incidència de disminució de la fracció d'ejecció ventricular esquerra de grau 3 fou similar en tots dos grups (sunitinib: 2%, IFN- α : 1%). El 12% dels pacients del grup sunitinib i el 7% del pacients del grup IFN- α van presentar neutropènia de grau 3 o 4. La interrupció del tractament fou necessària en el 38% del pacients del grup sunitinib i el 32% dels pacients del grup IFN- α , mentre que la reducció de dosi fou necessària en el 32% i el 21%, respectivament.

La QdV mesurada amb el FACT-G fou significativament superior en el grup sunitinib, comparat amb IFN- α ($p < 0,001$)¹⁷.

4) Cost-efectivitat i impacte econòmic

Sorafenib

No es va identificar cap avaluació econòmica tret d'una presentació al 9è congrés europeu de la ISPOR²⁰ d'autors espanyols basat en els resultats d'eficàcia de l'estudi TARGET i que inclou la població de pacients del mateix estudi. L'estudi està fet des de la perspectiva del Sistema Nacional de Salut (SNS), només inclou costos directes (euros 2005) i considera tant els fàrmacs administrats (inclosos els necessaris per al tractament dels

esdeveniments adversos) com el suport nutricional, les visites mèdiques i les proves complementàries. L'horitzó temporal fou l'esperança de vida i la taxa anual de descompte del 3,5%. Els resultats indiquen que el sorafenib té un cost incremental de 34.402 €/pacient comparat amb el millor tractament mèdic i un cost per any de vida guanyat (AVG) i any de vida ajustat per qualitat de vida (AVAC) de 27.107 € i 37.667 €, respectivament.

D'acord amb les diferents assumpcions sobre la taxa bruta d'incidència de càncer de ronyó, el percentatge de pacients amb CCR avançat i/o metastàtic susceptibles de rebre sorafenib i una taxa d'introducció variable entre el 30% i el 100% s'estima que la introducció del sorafenib a Catalunya en el tractament de pacients amb CCR avançat i/o metastàtic refractari a citocines oscil·laria entre els 561.771 € i els 3.111.769 € i comparat amb els 461.992 € i els 767.722 € del cost del millor tractament mèdic.

Sunitinib

No es van identificar avaluacions econòmiques sobre l'ús del sunitinib en primera línia però es va disposar de les dades del dossier farmacoeconòmic de Pfizer (obtingudes a petició expressa) basades en els resultats d'eficàcia de l'estudi pivotal de fase II. L'estudi, fet des de la perspectiva de l'SNS i amb un horitzó temporal de 10 anys i una taxa de descompte del 3,5%, només inclou costos directes (euros 2005). Els resultats mostren que el sunitinib té un cost incremental de 33.527 €/pacient comparat amb el millor tractament mèdic i un cost de 25.670 €/AVG i 34.835 €/AVAC quan s'administra en segona línia (Anàlisi de sensibilitat: 28.343 €/AVAC i 42.740 €/AVAC). D'altra banda, assumint per un cost anual de 45.793 € (Preu Venda Laboratori, IVA inclòs) per pacient tractat amb sunitinib, un cost anual de 3.777 €/pacient (Preu Venda al Públic, IVA inclòs) per pacient tractat amb IFN- α i les dades d'eficàcia de l'estudi Motzer¹⁷ es va estimar que el cost-efectivitat del sunitinib en primera línia de CCR avançat i/o metastàtic és de 7.002 € per mes lliure de malaltia o 84.024 €/AVG. Així mateix, s'ha estimat que la introducció del sunitinib en el tractament de primera línia en pacients amb CCR avançat i/o metastàtic podria oscil·lar entre 1.236.411 € i 6.914.743 € comparat amb els 339.930 € i els 570.327 € del cost de l'IFN- α en funció de la taxa bruta d'incidència de càncer de ronyó, el percentatge de pacients amb CCR avançat i/o metastàtic susceptibles de rebre sunitinib i una taxa d'introducció variable entre el 30% i el 100%.

Conclusions i recomanacions

El sorafenib i el sunitinib estan aprovats per l'EMEA per al tractament de segona línia de pacients amb CCR

avançat i/o metastàtic refractaris a citocines i el tractament de primera línia del CCR avançat i/o metastàtic, respectivament. La seva aprovació es va basar en els resultats de dos assaigs clínics aleatoritzats de fase III, els resultats dels quals semblen demostrar beneficis en subpoblacions de pacients. No obstant això, no es disposa de dades completes i el creuament de pacients, en el cas del sorafenib, les característiques de la població inclosa o el tipus histològic de tumors analitzats i l'ús de la Taxa de Resposta Objectiva com a variable de mesura de resultat en ambdós casos obliga a interpretar els resultats amb certa precaució i a qüestionar la seva aplicabilitat en el conjunt de pacients amb CCR avançat i/o metastàtic. A manca de dades definitives i d'assaigs de suport que corroborin els resultats, l'Agència d'Avaluació de Tecnologies i Recerca Mèdiques va recomanar la nova avaluació de l'eficàcia del sorafenib i el sunitinib quan es disposi de les anàlisis de supervivència finals. Així mateix, ambdós fàrmacs podien continuar temporalment inclosos al llistat de MHDA per al tractament de pacients que compleixin els mateixos criteris d'inclusió i exclusió dels estudis referits, però a la vegada s'hauria d'establir un protocol de seguiment que inclogui tots els pacients tractats per conèixer-ne l'efectivitat i la seguretat en condicions reals d'administració.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, Fernández E, Galceran J, Gispert R, et al. Càncer Catalunya 2001. L'Hospitalet de Llobregat: Servei de Prevenció i Control de Càncer. Institut Català d'Oncologia. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2001.
- Cooney MM, Remick SC, Vogelzang NJ. Promising systemic therapy for renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6(5):357-65.
- Schöffski P, Dumez H, Clement P, Hoeben A, Prenen H, Wolter P, et al. Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. *Ann Oncol*. 2006;17(8):1185-96.
- Patel PH, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2006;94(5):614-9.
- Mekhail T, Abou-Jawde R, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):832-41.
- Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1996;335(12):865-75.
- McDermott DF. Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(2):716s-20s.
- Atkins MB, Regan M, McDermott D. Update on the role of interleukin 2 and other cytokines in the treatment of patients with stage IV renal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18):6342s-6s.
- Goodman VL, Rock EP, Dagher R, Ramchandani RP, Abraham S, Gobburu JV, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1367-73.
- Coppin C, Porzolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001425. DOI: 10.1002/14651858.CD001425.pub2. (darrera modificació 18 maig 2006).
- Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(35):5601-8.
- Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2505-12.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):125-34.
- Escudier B, Szczylik C, Eisen T, Stadler WM, Schwartz B, Shan M, Bukowski RM. Randomized Phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol*. 2005;23(16 Supplement): 4510.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):16-24.
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006;295(21):2516-24.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-24.
- Dhanda R, Gondek K, Song J, Cella D, Bukowski RM, Escudier B. A comparison of quality of life and symptoms in kidney cancer patients receiving sorafenib versus placebo. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol*. 2006;24(18 Supplement):4534.
- European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). EPARs for authorised medicinal products for human use: Nexavar. London (UK): EMA; 2006 [consultat 23 Abr 2007]. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/nexavar/nexavar.htm>
- Maroto P, Villavicencio H, Piñol C, Urruticoechea L, Gao X, Reddy P. Cost-effectiveness of Sorafenib versus best supportive care in advanced renal cell carcinoma in Spain [comunicació oral]. A: 9th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); 2006 Oct 28-31; Copenhagen (Denmark).

NOTES

- ECOG o *Eastern Cooperative Oncology Group* és una escala per avaluar de quina manera la malaltia afecta la qualitat de vida del pacient en la realització de les seves activitats diàries i com progressa la malaltia. Contempla 5 nivells, des del 0 de completament actiu, capaç de portar a terme sense restriccions les activitats que realitzava abans de la malaltia, fins al grau 5 de mort. El grau 1 representa una restricció en activitats físiques intenses o esgotadores, però amb capacitat de deambular i portar a terme activitats lleugeres o sedentàries. El grau 2, per la seva part inclou malalts que, deambulant, més del 50% poden tenir cura de si mateixos però són incapaços de realitzar qualsevol altra activitat.
- Els criteris RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) classifiquen la resposta al tractament de pacients en càncer en 4 tipus: resposta completa (desaparició de la malaltia), resposta parcial (reducció mínima del 30% de la suma del diàmetre més gran de les lesions mesurables), malaltia progressiva (augment mínim del 20% de la suma del diàmetre més gran de les lesions mesurables o l'aparició d'una o més noves lesions) i malaltia estable (disminució o augment de la suma del diàmetre més gran de les lesions mesurables inferior o superior al 30% i al 20%, respectivament).