
**EFICACIA Y
SEGURIDAD DE
BEVACIZUMAB EN EL
TRATAMIENTO DE
CARCINOMA DE RIÑÓN**

IP – 12 – 016 – 077

Diciembre 2016

ESTA EVALUACIÓN SE ELABORÓ A SOLICITUD DEL SR. MINISTRO DE SALUD PÚBLICA CON EL FIN DE DECIDIR LA INCORPORACIÓN DEL FÁRMACO E INDICACIÓN ANTES MENCIONADOS.

LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO TIENE COMO PRINCIPAL OBJETIVO APOYAR LA TOMA DE DECISIÓN SOBRE EL INGRESO DE ESTOS FÁRMACOS AL FORMULARIO TERAPÉUTICO DE MEDICAMENTOS EN EL CONTEXTO DEL SISTEMA NACIONAL INTEGRADO DE SALUD.

ESTE INFORME NO SUSTITUYE LAS DECISIONES CLÍNICAS CONSIDERADAS EN PACIENTES ESPECÍFICOS, POR LO QUE ADEMÁS NO INTERVIENE EN GUÍAS O EN PAUTAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

Se incluye la evidencia científica publicada hasta la fecha: 12/16

Fecha de publicación: Diciembre de 2016

Expediente de solicitud de incorporación: 2056/2012

Declaración de conflictos de interés. Los autores y revisores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Ana Deminco	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Supervisor Científico:	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública
Revisor Clínico	Lucia Delgado	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública
Coordinación General:	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Edición del documento:	Carolina Ramilo	División Evaluación Sanitaria Ministerio de Salud Pública.

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?

Deminco A, Alemán A, Pérez Galán A. Eficacia y seguridad de Bevacizumab en asociación con interferon- α para el tratamiento de carcinoma de riñón, IP-12 - 016 - 077. Mes, Año. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.



CONTENIDO

No se encontraron entradas de tabla de contenido.

RESUMEN

Eficacia y seguridad bevacizumab para el tratamiento de carcinoma de riñón

Introducción.

La incidencia de cáncer renal ha ido en aumento en forma global, representa el 2 a 3% de todos los tumores. En Uruguay en el período 2002-2005, fue de aproximadamente 400 casos, con una mortalidad anual promedio de 200 casos. (1) Para la estadificación del cáncer de células renales se encuentra vigente el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (actualizado año 2010). El sistema de estadificación (2) para el cáncer de células renales se basa en el grado de diseminación del tumor más allá del riñón.

Sobrevida a 5 años: estadio I 96%, estadio II 82%, estadio III 64%, estadio IV 23%. (1)

El carcinoma renal a células claras es el subtipo histológico más frecuente, representando entre el 60% y el 70% y tiene su mayor incidencia en la sexta y séptima década de vida. Afecta al hombre en una relación 2:1 con respecto a la mujer. (1)

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de un anticuerpo monoclonal murino. Se une en forma selectiva al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, siglas en inglés), bloqueando su función.

Objetivos.

Asesorar sobre la inclusión del Bevacizumab en asociación con interferón α en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM)

Métodos.

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECC) y revisiones de la Cochrane, para evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab para el tratamiento del carcinoma de riñón a células claras en estadio IV.

La búsqueda fue realizada en las siguientes bases electrónicas: PubMed y la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane (vía <http://regional.bvsalud.org>).

BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE CARCINOMA DE RIÑÓN

5

Palabras clave: "bevacizumab" AND ("neoplasms" OR "cancer" OR "carcinoma") AND ("cells" OR "cell") AND renal

Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no corresponden a ensayos controlados y revisiones sistemáticas.

Tipos de estudios: todos los ECAs con las siguientes ramas de tratamiento: i) Bevacizumab + Interferón α versus placebo + Interferón α ; ii) Bevacizumab + Interferón α versus placebo iii) Bevacizumab + interferón α versus otro fármaco.

Dado que actualmente en el FTM se encuentran incluidos para esta patología Sunitinib y Sorafenib se tendrán en cuenta los ensayos que comparen estos dos fármacos contra Bevacizumab más INF- α .

Población: Pacientes con carcinoma de riñón en estadio IV que reciben Bevacizumab + Interferón α como primera opción terapéutica (primera línea).

Intervención: Administración del medicamento según la posología recomendada en el prospecto del medicamento.

Resultados.

Variables de eficacia: sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP).

En relación a las variables mencionadas, se encontró un único estudio cabeza-cabeza TORAVA (3) y 2 comparaciones indirectas. El estudio es un fase II de tres ramas: grupo A- bevacizumab (10mg/kg durante 2 semanas) y temsirolimus (25mg semanalmente), grupo B-sunitinib (50mg/día por 4 semanas seguido de 2 semanas sin medicación) y grupo C- bevacizumab (10mg/kg durante 2 semanas) e INF- α (9mIU 3 veces por semana).

Debido a que la evidencia que se obtuvo es un único estudio encontrado es fase II se tendrán en cuenta también las 2 comparaciones indirectas encontradas, las mismas no son concluyentes respecto a la sobrevida global.

Usando comparaciones indirectas usando INF- α como común comparador, se encontró que la sobrevida libre de progresión para el sunitinib es superior a ambos sorafenib (HR 0.58, IC 95%, 0.38-0.86, $P \leq 0.001$) y bevacizumab (HR 0.75, IC 95%, 0.60-0.93, $P \leq 0.001$). Sorafenib no fue estadísticamente diferente de bevacizumab +INF- α en la misma comparación indirecta (HR 0.77, IC 95%, 0.52-1.13, $P=0.23$).

Variables de seguridad: Eventos adversos grado 3 o más.

TORAVA 2011 (3) reporta mayores eventos adversos grado 3, 4 y serios para el grupo en terapia con bevacizumab + INF- α . Eventos adversos grado 3 en el grupo en terapia con bevacizumab + INF- α (70%) que en el grupo con sunitinib (60%). Los eventos adversos grado 4 para el grupo con bevacizumab + INF- α también son mayores 8%

contra 2% para el grupo de sunitinib. Los eventos adversos serios sigue la misma tendencia, para el grupo bevacizumab + INF- α 45% y para sunitinib 31%.

En relación a las dos comparaciones indirectas que se tuvieron en cuenta, una no reporta eventos adversos mientras que la otra detalla los eventos adversos de cada estudio por separado.

Discusión.

La evidencia encontrada comparando el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de células renales con Bevacizumab + INF- α vs sunitinib de acuerdo al estudio TORAVA, se observa a los 12 meses una diferencia no significativa en la sobrevida global en beneficio del bevacizumab +INF- α vs sunitinib. Con respecto a la SLP, también se observa que para bevacizumab + INF- α es mayor que para sunitinib pero tampoco es significativa.

En relación a los eventos adversos grado 3, 4 y serios dan mayor para bevacizumab + INF- α que para sunitinib.

Con respecto a los resultados obtenidos de las comparaciones indirectas, no concluyen sobre sobrevida global y son superiores para sunitinib que para bevacizumab + INF- α .

En relación a los eventos adversos las conclusiones son similares al estudio TORAVA.

Conclusión.

Por lo tanto, de acuerdo a la información encontrada hasta el momento, se considera que no se cuenta con suficiente evidencia para recomendar la inclusión del Bevacizumab en asociación con interferón α en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para el tratamiento del carcinoma de riñón a células claras en estadio IV.

INTRODUCCIÓN

Definición de la enfermedad

La incidencia de cáncer renal ha ido en aumento en forma global, representa el 2 a 3% de todos los tumores. En Uruguay en el período 2002-2005, fue de aproximadamente 400 casos, con una mortalidad anual promedio de 200 casos. (1)

Para la estadificación del cáncer de células renales se encuentra vigente el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (actualizado año 2010). El sistema de estadificación (2) para el cáncer de células renales se basa en el grado de diseminación del tumor más allá del riñón.

Definiciones TNM:

El American Joint Committee on Cancer designó la estadificación mediante la clasificación TNM para definir el cáncer de las células renales.

Cuadro 1. Tumor primario (T)a

Reproducido con permiso del AJCC: Kidney. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 479-89.

TX	No se puede evaluar un tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
T1	El tumor mide ≤ 7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón.
T1a	El tumor mide ≤ 4 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón.
T1b	El tumor mide >4 cm, pero no >7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón.
T2	El tumor mide >7 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón.
T2a	El tumor mide >7 cm, pero ≤ 10 cm en su mayor dimensión y se limita al riñón.
T2b	Tumor mide >10 cm y se limita al riñón.
T3	El tumor invade las venas principales o el tejido perirrenal, pero no la glándula suprarrenal ipsilateral y no va más allá de la fascia de Gerota.
T3a	El tumor invade de manera macrocítica la vena renal o sus divisiones segmentarias (que contienen músculos) o el tumor invade el tejido adiposo de los senos perirrenales o renales, pero no más allá de la fascia de Gerota.
T3b	El tumor invade de manera macrocítica la vena cava debajo del diafragma.
T3c	El tumor invade de manera macrocítica la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava.
T4	El tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluso la diseminación contigua hacia la glándula suprarrenal ipsilateral).

Cuadro 2. Ganglios linfáticos regionales (N)a

Reproducido con permiso del AJCC: Kidney. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 479-89.

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en el/los ganglio(s) linfático(s) regional(es).

Cuadro 3. Metástasis a distancia (M)a

Reproducido con permiso del AJCC: Kidney. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 479-89.

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia.

Cuadro 4. Estadío anatómico/grupos de pronóstico

Estadio	T	N	M
<i>Reproducido con permiso del AJCC: Kidney. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 479-89.</i>			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 o T2	N1	M0
	T3	N0 o N1	M0
IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE CARCINOMA DE RIÑÓN

Sobrevida a 5 años: estadio I 96%, estadio II 82%, estadio III 64%, estadio IV 23%.

9

(1)

El carcinoma renal a células claras es el subtipo histológico más frecuente, representando entre el 60% y el 70% y tiene su mayor incidencia en la sexta y séptima década de vida. Afecta al hombre en una relación 2:1 con respecto a la mujer. (1)

Modelos predictivos de sobrevida

Se han elaborado 3 grupos de riesgo con sobrevida bien diferente. (1) Los factores de mal pronóstico en esta clasificación son: performance status menor a 80%, intervalo entre el diagnóstico de la enfermedad avanzada y tratamiento menor al año, hemoglobina menor a 10gr/dl., LDH mayor a 1.5 del límite superior normal, calcemia mayor a 10mg/dl.

Grupo	Nº factores adversos	Sobrevida
Favorable	0	30 meses
Intermedio	1-2	14 meses
Pobre	3 o más	6 meses

Características y mecanismo de acción

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de un anticuerpo monoclonal murino. Se une en forma selectiva al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, siglas en inglés), bloqueando su función. El Bevacizumab inhibe las siguientes actividades inducidas por el VEGF en las células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC): actividad de proliferación y actividad favorecedora de la supervivencia celular.

Las células claras del riñón tienen ampliamente desarrollado el mecanismo de angiogénesis tumoral. Dado que el Bevacizumab es antiangiogénico bloquea la principal vía de nutrición tumoral.

Interacciones

Posible incremento sérico del metabolito activo del irinotecan. Potencia el efecto cardiotóxico de las antraciclinas.

Tratamiento de la enfermedad avanzada (1)

El cáncer de riñón se encuentra entre los tumores considerados resistentes a la quimioterapia citotóxica y al tratamiento hormonal. Las citoquinas fueron el tratamiento de referencia por muchos años.

En los últimos años, han sido estudiados, nuevos fármacos dirigidos para inhibir específicamente factores conocidos involucrados en el desarrollo del crecimiento y metástasis del cáncer renal:

- Sorafenib (Nexabar®)
- Sunitib (Sutent ®)
- Temsirolimus (Torisel ®)
- Bevacizumab (Avastin ®) + α -Interferón
- Everolimus (Afinitor ®)

Todas estas drogas demostraron eficacia significativa en pacientes que no responden al tratamiento con citoquinas y por lo tanto ofrecen un tratamiento de segunda línea efectivo en éste contexto.

Actualmente en el FTM se encuentran:

Sorafenib - para tratamiento del cáncer de riñón metastásico

Sunitinib - para tratamiento del cáncer de riñón metastásico, GIST en segunda línea post-imatinib

Descripción de la tecnología

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA EN EVALUACIÓN

Fármaco:	BEVACIZUMAB
Nombre comercial:	AVASTIN® 100MG/4ML- AVASTIN® 400MG/16ML
Forma farmacéutica:	SOLUCIÓN INYECTABLE
Presentación:	ENVASE X 1 VIAL CON 4mL - ENVASE X 1 VIAL CON 16mL
Vía de administración:	INFUSIÓN INTRAVENOSA
Laboratorio:	ROCHE
Indicaciones terapéuticas:	Tratamiento en primera línea del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a
Nº de registro:	39883

®

OBJETIVOS

Objetivo general

Asesorar sobre la inclusión del Bevacizumab en asociación con interferón α en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM)

Objetivo específico

Evaluar la eficacia y seguridad de Bevacizumab en asociación con interferón α para el tratamiento del carcinoma de riñón a células claras en estadio IV.

Estrategia

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECC) y revisiones de la Cochrane, para evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab para el tratamiento de del carcinoma de riñón a células claras en estadio IV. En caso que fuera identificada una revisión sistemática de la Cochrane que cumpliera con los criterios de inclusión, la misma fue actualizada. Los criterios de inclusión se describen a continuación.

Tipo de estudios**Selección de estudios**

Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no corresponden a ensayos controlados y revisiones sistemáticas. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión inicialmente establecidos.

Criterios de inclusión de los estudios

Tipos de estudios: todos los ECAs con las siguientes ramas de tratamiento: i) Bevacizumab + Interferón α *versus* placebo + Interferón α ; ii) Bevacizumab + Interferón α *versus* placebo iii) Bevacizumab + interferón α *versus* otro fármaco.

Población

Pacientes con carcinoma de riñón en estadio IV que reciben Bevacizumab + Interferón α como primera opción terapéutica (primera línea).

Intervención

Administración del medicamento según la posología recomendada en el prospecto del medicamento.

Variables de eficacia y seguridad**Eficacia**

- Sobrevida global
- Sobrevida libre de progresión

Seguridad

- Eventos adversos grado 3 o más.

Método de búsqueda

La búsqueda fue realizada en las siguientes bases electrónicas: PubMed y la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane (vía <http://regional.bvvsalud.org>).

Palabras clave: "bevacizumab" AND ("neoplasms" OR "cancer" OR "carcinoma") AND ("cells" OR "cell") AND renal

Adicionalmente se realizó búsqueda manual de la bibliografía relevante de los artículos seleccionados.

También se revisaron informes de evaluación de tecnologías generados por agencias idóneas en la temática y la bibliografía citada por ellos.

Análisis y extracción de datos

Cada estudio fue revisado en forma independiente por dos revisores, para determinar si cumple con los criterios de inclusión pre-establecidos. Las discordancias fueron resueltas mediante discusión entre los revisores.

La extracción de los datos fue realizada por un revisor mediante la confección de un formulario el cual fue verificado por otro revisor independiente respecto a los datos originales. Las contradicciones en los datos fueron resueltas por consenso entre ambos revisores, verificando respecto a los datos originales.

Los datos fueron analizados por intención de tratar. Las variables dicotómicas fueron reportadas como riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza de 95% (IC95%) mediante el método de Mantel-Haenszel. Se utilizó el modelo de efecto fijo para realizar el meta-análisis cuando el valor de I^2 fue $\leq 50\%$, y modelo de efecto variable cuando el $I^2 > 50\%$. El análisis estadístico se realizó con el software RevMan 5.1.2, utilizando los criterios especificados en el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versión 5.1.0 (disponible en: www.cochrane-handbook.org).

Evaluación de la calidad y niveles de evidencia

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los ECAs se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for Assessing Risk of Bias, considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento (4). La calidad metodológica de las Revisiones Sistemáticas fue evaluada

con la herramienta AMSTAR (5). Para la clasificación del nivel de evidencia de los estudios se utilizó la escala del Center for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford actualizado en Marzo 2011 (6).

RESULTADOS

▪ **SOBREVIDA GLOBAL**

TORAVA (3): la evidencia encontrada comparando el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de células renales con Bevacizumab + INF- α vs sunitinib de acuerdo al estudio TORAVA, se observa a los 12 meses una diferencia no significativa en la sobrevida global en beneficio del bevacizumab +INF- α vs sunitinib.

COMPARACIONES INDIRECTAS: no se encontró evidencia suficiente para obtener resultados de sobrevida global

▪ **SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN**

Revisiones sistemáticas

De la búsqueda realizada en la Biblioteca Cochrane, se obtienen 6 revisiones completas, 12 de calidad evaluada. Luego de evaluar las publicaciones dentro de las revisiones de calidad evaluada se tendrán en cuenta las dos comparaciones indirectas que se encontraron en Medline.

◆ **Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. (7)**

Se incluyen 3 estudios Bevacizumab (2 Bevacizumab más INF- α), 2 sorafenib, 1 sunitinib y 1 temsirolimus. Se utiliza como comparador común INF- α .

Los estudios incluidos que se tendrán en cuenta para Bevacizumab son:

1. AVOREN (8): 649 pacientes con cáncer de células renales metastásico. Intervención: bevacizumab (10mg/kg durante 2 semanas) plus interferón (INF)

alfa (9 millones de unidades (MIU) subcutánea 3 veces por semana) vs INF- α (9 MIU subcutánea 3 veces por semana) plus placebo.

2. CALGB 90206 (9): 732 pacientes con carcinoma de riñón a células claras, con metástasis. Intervención: bevacizumab (10mg/kg intravenoso durante 2 semanas) plus INF- α (9 MIU subcutánea 3 veces por semana) vs INF- α la misma dosis programada como monoterapia.

Para sunitinib se evaluará:

3. Sunitinib versus interferón alfa in metastatic renal-cell carcinoma: 750 pacientes con cáncer de células renales metastásico. Intervención: sunitinib (ciclos de 6 semanas: dosis oral de 50 mg diarias durante 4 semanas, seguidas de 2 semanas sin tratamiento) vs interferón-alfa (9 MIU subcutánea 3 veces por semana). (10)

◆ **Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness.** (11)

Los ensayos clínicos aleatorios incluidos para sunitinib o bevacizumab en combinación con IFN- α son los mismos que la comparación indirecta anterior. Para Bevacizumab: AVOREN y CALGB 90206 y para sunitinib: Motzer 2007.

La comparación indirecta se realiza utilizando Bayesian Markov Chain Monte-Carlo (MCMC), con interferón- α como común comparador.

Ensayos clínicos incluidos

De la búsqueda realizada inicialmente en Medline se obtuvo 495 referencias. Al limitar por tipo de estudio (Ensayos randomizados controlados, revisiones sistemáticas y Meta-análisis) la búsqueda se reduce a 80.

En relación a los ensayos controlados se evaluaron 4:

1. AVOREN (8): 649 pacientes con cáncer de células renales metastásico. Intervención: bevacizumab (10mg/kg durante 2 semanas) plus interferón (INF) alfa (9 millones de unidades (MIU) subcutánea 3 veces por semana) vs INF- α (9 MIU subcutánea 3 veces por semana) plus placebo.

2. CALGB 90206 (9): 732 pacientes con carcinoma de riñón a células claras, con metástasis. Intervención: bevacizumab (10mg/kg intravenoso durante 2 semanas) plus INF- α (MIU subcutánea 3 veces por semana) vs INF- α la misma dosis programada como monoterapia.
3. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer (12): 116 pacientes con carcinoma de riñón a células claras, con metástasis. Intervención: Bevacizumab en dosis de 3mg/kg y Bevacizumab en dosis de 10mg/kg.
4. TORAVA (3): 171 pacientes con carcinoma de metastásico. Intervención: grupo A- bevacizumab (10mg/kg durante 2 semanas) y temsirolimus (25mg semanalmente), grupo B-sunitinib (50mg/día por 4 semanas seguido de 2 semanas sin medicación) y grupo C- bevacizumab (10mg/kg durante 2 semanas) e INF- α (9mIU 3 veces por semana)

De la búsqueda realizada en la Biblioteca Cochrane 25 ensayos clínicos controlados. Los estudios encontrados fueron los mismos en ambas bases de datos.

Dado que actualmente en el FTM se encuentran incluidos para esta patología Sunitinib y Sorafenib se tendrán en cuenta los ensayos que comparen estos dos fármacos contra Bevacizumab más INF- α .

Con respecto a los ensayos controlados luego de realizar una revisión de las intervenciones se tendrá en cuenta un sólo ensayo (TORAVA), ya que es el único que permite realizar una comparación cabeza-cabeza entre Bevacizumab + INF- α vs Sunitinib. (3)

BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE CARCINOMA DE RIÑÓN

Referencia	Método	Pacientes	Intervención	Resultados
TORAVA 2011	Ensayo fase II multicéntrico abierto controlado y aleatorizado	171 pacientes mayores de 18 años con cáncer de células renales metastásico	Grupo B sunitinib Grupo C: bevacizumab + INF	Grupo B - PFS 48 semanas: 35.7% (95% IC 21.2-50.2) - PFS mediana: 8.2 meses (95% IC 5.5-11.7) - SG 12 meses: 74% (95% IC 59-85) 12% pacientes dejaron el tratamiento por otras razones distintas de la progresión Grupo C - PFS 48 semanas: 61.0% (95% IC 46.0-75.9) - PFS mediana: 16.8 meses (95% IC 6.0-26.0) - SG 12 meses: 90% (95% IC 77-96) 45% pacientes dejaron el tratamiento por otras razones distintas de la progresión

17

Resultados de eficacia**TORAVA 2011 (3)**

Resultado	DROGA	Resultados
SLP - 48 semanas	Bevacizumab +temsirolimus	29.5% (20.0-39.1)
SLP mediana		8.2 meses (7.0-9.6)
SLP - 48 semanas	Sunitib	35.7% (21.2-50.2)
SLP mediana		8.2 meses (5.5-11.7)
SLP - 48 semanas	Bevacizumab +INF - α	61.0% (46.0-75.9)
SLP mediana		16.8 meses (6.0-26.0)

Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. (7)

Usando comparaciones indirectas usando INF- α como común comparador, se encontró que el sunitinib es superior a ambos sorafenib (HR 0.58, IC 95%, 0.38-0.86, $P \leq 0.001$) y bevacizumab (HR 0.75, IC 95%, 0.60-0.93, $P \leq 0.001$). Sorafenib no fue estadísticamente diferente de bevacizumab +INF- α en la misma comparación indirecta (HR 0.77, IC 95%, 0.52-1.13, $P=0.23$).

Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. (11)**Resultados de SLP**

Comparación	Ensayos utilizados	Resultados HR (95%)	P
Sunitinib vs IFN-α	Motzer 2007	0.538(0.439-.658)	< 0.0001
Bevacizumab + IFN-α vs INF-α	AVOREN	0.630 (0.52-0.75)	< 0.0001
	CALGB 90206	0.71 (0.61-0.83)	< 0.0001
Sunitinib vs bevacizumab	Comparación indirecta	0.796 (0.630-1.004)	0.0272

De la tabla se observa que según los resultados de la comparación indirecta el sunitinib podría tener una mayor sobrevida libre de progresión que el bevacizumab + INF- α .

Resultados de seguridad**TORAVA 2011 (3)****Eventos adversos**

DROGA	Evento adverso grado 3	Evento adverso grado 4	Eventos adversos serios
GRUPO B Sunitinib	60%	2%	31%
GRUPO C Bevacizumab + inf-α	70%	8%	45%

Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. (7)

No reportan datos sobre eventos adversos.

Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. (11)

Evaluando los estudios que se incluyeron se observa:

- AVOREN: la frecuencia con que ocurren eventos grado 3 o más es mayor para bevacizumab + INF- α que para INF- α sólo.
- CALGB 90206: 61% de las personas tratadas con INF- α reportaron grados 3 o 4, toxicidad comparada contra 79% de los tratados con bevacizumab más INF- α ($P < 0.0001$).
- Motzer 2007: durante el tratamiento con sunitinib hay significativamente pocos eventos grado 3 o más reportados que durante el tratamiento con INF- α (7 vs 12%, $P < 0.05$).

Evaluaciones de tecnologías

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (13)

20

Bevacizumab sorafenib y temsirolimus no se recomiendan como opciones de tratamiento de primera línea para las personas con carcinoma avanzado y/o metastásico de células renales.

Resumen de evaluación económica Cochrane (14)

Los autores concluyeron que la primera línea de tratamiento de carcinoma metastásico de células renales con sunitinib fue una alternativa más rentable a sorafenib o bevacizumab + INF- α en los EE.UU. y al bevacizumab más interferón-alfa, en Suecia.

CONSIDERACIONES FARMACOECONÓMICAS

Según la información proporcionada por el laboratorio el costo del medicamento es el siguiente:

- Avastin 100mg – costo: \$10.736 + IVA
- Avastin 400mg – costo: \$39.500 + IVA

El precio incluido según declara el laboratorio es el que se ofertó en la licitación de UCA el 15 de junio de 2012. La administración no requiere costo diferencial con respecto al necesario para infundir inmunoterapia más que el volumen de suero utilizable para infundir la droga.

CONCLUSIONES

La evidencia encontrada comparando el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de células renales con Bevacizumab + INF- α vs sunitinib de acuerdo al estudio TORAVA, se observa a los 12 meses una diferencia no significativa en la sobrevida global en beneficio del bevacizumab +INF- α vs sunitinib. Con respecto a la SLP, también se observa que para bevacizumab + INF- α es mayor que para sunitinib pero tampoco es significativa.

En relación a los eventos adversos grado 3, 4 y serios dan mayor para bevacizumab + INF- α que para sunitinib.

Con respecto a los resultados obtenidos de las comparaciones indirectas, no concluyen sobre sobrevida global y son superiores para sunitinib que para bevacizumab + INF- α . En relación a los eventos adversos las conclusiones son similares al estudio TORAVA.

Por lo tanto, de acuerdo a la información encontrada hasta el momento, se considera que no se cuenta con suficiente evidencia para recomendar la inclusión del Bevacizumab en asociación con interferón α en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para el tratamiento del carcinoma de riñón a células claras en estadio IV.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Clínica, Cátedra de Oncología.** *Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento*. Uruguay : s.n., 2009.
2. **Cáncer, Instituto Nacional del.** <http://www.cancer.gov>. [En línea] 26 de julio de 2012. [Citado el: 17 de setiembre de 2012.]
3. **Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, Blanc E, Ferlay C, Geoffrois L, Rolland F, Legouffe E, Sevin E, Laguerre B, Escudier B.** Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jul;12(7):673-80.
4. **Higgins JPT, Green S.** Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration s.l. : 2011, Versión 5.1.0 (updated March 2011). Available from www.cochrane-handbook.org.
5. **Beverly J. Shea, Lex M. Bouter, Joan Peterson et al.** External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *Plos One.* 2007; Vol 2(12). <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0001350>.
6. **Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes.** Levels of evidence. *Center for Evidence Based Medicine, 2009.* Versión en inglés: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=4590> Versión en español: http://www.cebm.net/mod_product/design/files/niveles-de-evidencia-en-ortopedia.pdf.
7. **Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D.** Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer.* 2009 Jan 27;9:34.
8. **Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V.** Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2144-50.
9. **Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ.** Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010 May 1;28(13):2137-43.

10. **Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA.** Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.
11. **Thompson Coon JS, Liu Z, Hoyle M, Rogers G, Green C, Moxham T, Welch K, Stein K.** Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. *Br J Cancer.* 2009 Jul 21;101(2):238-43.
12. **Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA.** A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):427-34.
13. **guidance, NICE technology appraisal.** Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma TA178. *August 2009.*
14. **enedict A, Figlin RA, Sandstrom P, Harmenberg U, Ullen A, Charbonneau C, Sandin R, Remak E, Hariharan S, Negrier S.** Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma . *BJU International* 2011;108(5) :665-672.
15. **Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J.** Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2530-40.
16. **cáncer, Comisión Honoraria de Lucha contra el.** http://www.urucan.org.uy/uilayer/ve/canceres_tabaco_dependientes_Mayo2011.pdf.
[En línea]

ANEXO

Tabla 1 Ensayos clínicos incluidos

Referencia	Método	Pacientes	Intervención	Resultados
TORAVA 2011	Ensayo fase II multicéntrico abierto controlado y aleatorizado	171 pacientes mayores de 18 años con cáncer de células renales metastásico	Grupo B: Sunitinib	Grupo B - PFS 48 semanas: 35.7% (95% IC 21.2-50.2) - PFS mediana: 8.2 meses (95% IC 5.5-11.7) - SG 12 meses: 74% (95% IC 59-85) 12% pacientes dejaron el tratamiento por otras razones distintas de la progresión
			Grupo C: Bevacizumab+ INF-α	Grupo C - PFS 48 semanas: 61.0% (95% IC 46.0-75.9) - PFS mediana: 16.9 meses (95% IC 6.0-26.0) - SG 12 meses: 90% (95% IC 77-96) 45% pacientes dejaron el tratamiento por otras razones distintas de la progresión

Tabla 2 Evaluación del riesgo de potenciales sesgos de los ECAs

SI	SI	ABIERTO	SI	¿??	SI
----	----	---------	----	-----	----

25

REFERENCIA	TORAVA 2011
¿Fue la secuencia de aleatorización generada adecuadamente?	SI
¿Fue la secuencia de aleatorización adecuadamente encubierta?	SI
¿Fue el conocimiento de las asignaciones adecuadamente cegado en el estudio?	ABIERTO
¿Fueron adecuadamente explicadas las pérdidas del seguimiento?	SI
Está el estudio libre de reporte selectivo de desenlaces?	¿???
¿Está el estudio libre de otros sesgos?	SI