



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de sorafenib en
pacientes con cáncer renal de células claras,
metastásico, sin respuesta a inhibidores de
tirosin-quinasa o citoquinas (interleuquina o
interferón), riesgo bajo-intermedio**

Reporte N° 121

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Lorena Andrea Cañón Betancourt (LC). Médica General, Esp. en Epidemiología General. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ricardo Elías Brugés Maya. Médico, Oncólogo clínico, Instituto Nacional de Cancerología INC.

Patricia Tamayo, enfermera oncóloga, Fundación SIMMON (Sinergias Integradas para el Mejoramiento del Manejo Oncológico).

Martha Lucía Gualtero, Doctora en Derecho, Observatorio Interinstitucional de Cáncer de Adultos OICA.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Laura Prieto por su apoyo en el control de calidad en la extracción de datos, y a Liliana Isabel Boude Figueredo por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Ángela Viviana Pérez Gómez. (AP). Médica Cirujana. Especialista en Gestión de Salud Pública y Seguridad Social, Especialista en Epidemiología General, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Entidad que solicitó la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Cañón L, Vanegas E, Bruges R, Tamayo P, Gualtero M. Efectividad y seguridad de sorafenib en pacientes con cáncer renal de células claras, metastásico, sin respuesta a inhibidores de tirosin-quinasa o citoquinas (interleuquina o interferón), riesgo bajo-intermedio. Reporte N° 121. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Tabla de contenido

Introducción.....	9
1. Condición de salud y tecnologías de interés.....	10
1.1. Condición de salud de interés.....	10
1.2. Tecnologías en salud de interés	11
2. Preguntas de evaluación.....	14
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación.....	14
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación	15
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	16
3. Métodos.....	16
3.1. Criterios de elegibilidad.....	16
3.2. Búsqueda de evidencia	18
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	20
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	20
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	20
4. Resultados.....	21
4.1. Búsqueda de evidencia	21
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	21
4.3. Calidad de la evidencia	21
4.4. Síntesis de la evidencia	22
4.5. Descripción de los estudios.....	22
4.6. Efectividad y seguridad.....	22
5. Discusión.....	26
6. Conclusiones	27
6.1. Efectividad.....	27
6.2. Seguridad	27
Referencias bibliográficas.....	29
Anexos	32
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para Sorafenib.	32
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	33
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	34
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda de novo).....	40
Anexo 5. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática).....	40
Anexo 6. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	42
Anexo 7. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	43
Anexo 8. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).	44
Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.	45

Lista de abreviaturas y siglas

ECA	Ensayo clínico aleatorizado
HR	Hazard ratio
IFN-α	Interferón alfa
IL-2	Interleuquina 2
ITC	Indirect Treatment Comparisons
MTC	Multiple Treatment Comparison
OR	Riesgo relativo indirecto
RCC	Carcinomas de células renales
RR	Riesgo relativo
SISPRO	Sistema integrar de información de la protección social
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

Resumen ejecutivo

Introducción: en el mundo, en relación con la frecuencia de todos de cánceres de cualquier localización, el cáncer renal se encuentra dentro de los diez más frecuentes en hombres y el catorceavo en mujeres (1). Existen varias opciones terapéuticas de segunda línea en aquellos pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico, sin respuesta a inhibidores de tirosina-quinasa o citoquinas, que pueden incluir medicamentos como: Inhibidores de mTOR (Temsirrolimus, everolimus), inhibidores de tirosinquinasa (Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib), y otros inhibidores de la angiogénesis como bevacizumab. Dadas las opciones planteadas se hace necesario conocer la efectividad y la seguridad de estas intervenciones.

Objetivo: examinar los beneficios y riesgos del uso de sorafenib como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización ordinaria para el año 2015.

Metodología: la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, LILACS y Google, sin restricciones de idioma, fecha de publicación y tipo de estudio. Las búsquedas electrónicas fueron hechas en noviembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad predefinidos. Las características y hallazgos de los estudios fueron extraídos a partir de las publicaciones originales.

Resultados: Efectividad existe mejoría significativa para el desenlace de supervivencia libre de progresión a favor de sorafenib comparado con placebo, con un HR 0,44 (IC 95 % 0,35-0,55; I^2 11%) mediante comparación indirecta; se reportó mejoría significativa para el desenlace de supervivencia libre de progresión a favor de sunitinib comparado con sorafenib, con un HR 1,63 (IC 95% 1,09- 2,45); mejoría significativa para el desenlace de supervivencia libre de progresión a favor de axitinib comparado con sorafenib, con un HR 0,67 (IC 95% 0,54- 0,81). Seguridad: mediante comparación indirecta, reportó que el axitinib disminuye del 45% del abandono de terapia secundaria a eventos adversos cuando se compara con sorafenib (IC 95% 0,24-0,84). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de: abandono de terapia y diarrea. Para el desenlace de fatiga se presenta un incremento del riesgo con axitinib comparado con sorafenib, RR 2,30 (IC 95% 1,34-4,10). Sorafenib incrementa el riesgo de reacción cutánea mano-pie comparado con axitinib, RR 0,31 (IC 95% 0,17-0,52), así como, incremento del riesgo de rash, RR 0,10 (IC 95% 0,02-0,41) en la misma comparación. El axitinib incrementa el riesgo de estomatitis RR 8,1 (IC 95% 1,1->100).

Conclusiones: efectividad: Sorafenib presenta mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión cuando se compara con placebo. Al comparar de manera indirecta sorafenib con otros agentes como axitinib y sunitinib, se reportó mejoría de la supervivencia libre de progresión significativa clínicamente a favor de axitinib y sunitinib. No se reportaron desenlaces de efectividad clínicamente significativos con otros agentes como: pazopanib, everolimus, temsirolimus. En esta revisión no se identificó evidencia que cumpliera con los criterios de inclusión y que comparara sorafenib con bevacizumab, ni evidencia que reporte los desenlaces de supervivencia global y calidad de vida.

Seguridad: En relación con la seguridad del tratamiento de segunda línea con sorafenib se evidencia de manera general un aumento del riesgo de presentar eventos adversos grado III/IV. Al evaluar el desenlace de abandono de terapia secundaria a eventos adversos se evidencia que sorafenib aumentó el riesgo, comparado con axitinib. Para el desenlace de reacción cutánea mano-pie el uso de sorafenib presenta aumento del riesgo comparado con placebo, pazopanib, axitinib y everolimus. Sorafenib reporta aumento de riesgo de presentar rash comparado con axitinib, así como, de diarrea cuando se compara con placebo. En esta revisión no se identificó evidencia que cumpliera con los criterios de elegibilidad y que comparara sorafenib con bevacizumab.

Introducción

En el mundo, en relación con la frecuencia de todos de cánceres de cualquier localización, el cáncer renal se encuentra dentro de los diez más frecuentes en hombres y el catorceavo en mujeres (1). Según el National Cancer Institute, en Estados Unidos para 2014, se estiman 63.920 casos nuevos de cáncer renal que representa el 3.8% de todos los casos nuevos de cáncer de cualquier localización y 13.860 muertes por la misma causa, que representan el 2.4% de las muertes por cualquier cáncer. Con un porcentaje de supervivencia a 5 años de 72.4%. (2). Aproximadamente el 25 al 30% de los pacientes con cáncer renal presentan metástasis al momento del diagnóstico. (3)

Antes de 2005, se consideraban como únicas opciones disponibles para el tratamiento de esta patología la terapia con citoquinas como: interleuquina 2 (IL-2) o interferón alfa (IFN- α), estos tratamientos estaban asociados a una eficacia limitada y alta toxicidad (4). Una vez fueron comprendidos los mecanismos moleculares involucrados en la patogénesis de esta enfermedad, aparecen opciones de tratamiento dirigidas al control de la angiogénesis por dos vías, ya sea por inhibición directa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o inhibiendo el complejo mTOR. (4)

Teniendo en cuenta el contexto anterior, en la actualidad se considera que existen varias opciones terapéuticas de segunda línea en aquellos pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico, sin respuesta a inhibidores de tirosina-quinasa o citoquinas, que pueden incluir medicamentos como: Inhibidores de mTOR (Temsolimus, everolimus), inhibidores de tirosinquinasa (Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib), y otros inhibidores de la angiogénesis como bevacizumab. Dadas las opciones planteadas se hace necesario conocer la efectividad y la seguridad de estas intervenciones dirigidas a la población indicada.

Esta evaluación de tecnología tiene como alcance y objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de sorafenib para el tratamiento de pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico, sin respuesta a inhibidores de tirosina-quinasa o citoquinas (interleuquina o interferón), riesgo bajo-intermedio, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

El cáncer de riñón incluye el carcinoma de células renales y carcinoma de la pelvis renal. Los carcinomas de células renales (RCC), que se originan dentro de la corteza renal, constituyen del 80 al 85 % de las neoplasias renales primarias. Los carcinomas de células de transición de la pelvis renal son la siguiente causa más común (aproximadamente el 8%). Otros tumores del parénquima epitelial, como oncocitomas, tumores de los conductos colectores, y los sarcomas renales, son raros. Los Tumor de Wilms o nefroblastoma es común en los niños (de 5 a 6 % de todos los tumores renales primarios).

Dentro de los carcinomas renales hay una clasificación que refleja con mayor precisión la morfología, patrón de crecimiento, células de origen, histoquímica, y la base molecular de los diferentes tipos de adenocarcinoma. Varios subtipos distintos se han identificado, incluyendo:

- Células claras (75 a 85 por ciento de los tumores)
- Papilar (cromofílicos) (10 a 15 por ciento)
- Cromóforo (5 a 10 por ciento)
- Oncocítico (3 a 7 por ciento)
- Conductos colectores (conductos de Bellini) (muy raro)

En el mundo, en relación con la frecuencia de todos de cánceres de cualquier localización, el cáncer renal se encuentra dentro de los diez más frecuentes en hombres y el catorceavo en mujeres (1). Según el National Cancer Institute, en Estados Unidos para 2014, se estiman 63.920 casos nuevos de cáncer renal que representa el 3.8% de todos los casos nuevos de cáncer de cualquier localización y 13.860 muertes por la misma causa, que representan el 2.4% de las muertes por cualquier cáncer. Con un porcentaje de supervivencia a 5 años de 72.4%. (2).

Los datos reportados en SISPRO para esta patología son los siguientes:

Código CIE-10	2009	2010	2011	2012	2013	Total General
C64X - Tumor maligno del riñón, excepto de la pelvis renal	1.257	1.059	1.242	1.340	657	5.555

El cáncer de células renales está relacionado con mutaciones genéticas de predominio autosómico dominante. (2) Se han relacionado con un exceso de riesgo factores de tipo ambiental como: exposiciones ocupacionales a asbesto, gasolina y solventes, así como: relacionados con el estilo de vida entre ellos el tabaquismo, la obesidad. (5)

Algunos tumores renales permanecen asintomáticos y no palpables hasta las últimas etapas de la enfermedad. Actualmente, la mayoría de los cánceres de células renales (CCR) se detectan incidentalmente por el uso frecuente de los exámenes de imagen para una variedad de síntomas o enfermedades no relacionadas. Los síntomas clínicos son dolor en el flanco, hematuria macroscópica, masa abdominal palpable, y síndromes paraneoplásicos, o síntomas secundarios a la enfermedad metastásica, como dolor óseo o tos persistente. El examen físico tiene un papel limitado en el diagnóstico de CCR. Sin embargo, son importantes hallazgos tales como: una masa abdominal palpable, adenopatías, entre otros. (6)

Más del 50% de casos de CCR es detectado incidentalmente, sin embargo, se considera que ante la presencia de síntomas sugestivos, el examen físico completo asociado a pruebas de laboratorio como: creatinina sérica, hemograma, deshidrogenasa láctica, o imágenes diagnósticas como: ecografía abdominal, tomografía, resonancia nuclear magnética, son útiles en el diagnóstico. La confirmación histopatológica está indicada antes del inicio de terapia ablativa y sistémica si no hay patología anterior. (6)

Se considera que existen varias opciones terapéuticas de segunda línea en aquellos pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico, sin respuesta a inhibidores de tirosina-quinasa o citoquinas, que pueden incluir medicamentos como: Inhibidores de mTOR (Temozolomida, everolimus), inhibidores de tirosinquinasa (Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib), y otros inhibidores de la angiogénesis como bevacizumab. Dadas las opciones planteadas se hace necesario conocer la efectividad y la seguridad de estas intervenciones dirigidas a la población indicada.

Aproximadamente el 25 al 30 % de los pacientes con cáncer renal presentan metástasis al momento del diagnóstico. (3) El pronóstico, curación y la supervivencia de pacientes con CCR, está relacionado directamente con el estadio y grado de diseminación del tumor, cuando se presentan metástasis a distancia el pronóstico empeora. (2) La tasa de supervivencia global a 5 años es de aproximadamente el 60%. (7)

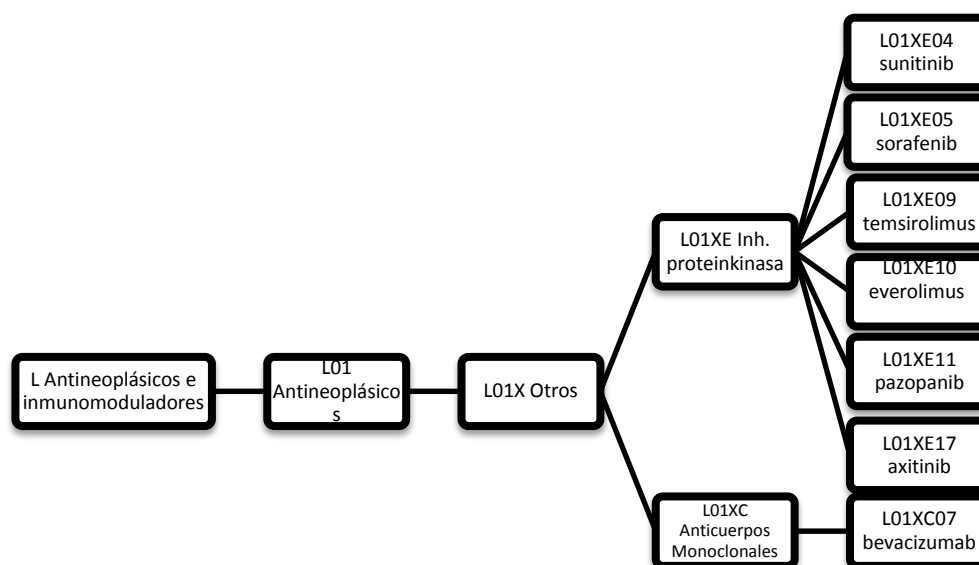
1.2. Tecnologías en salud de interés

El tratamiento del carcinoma de células renales puede ser realizado a través de diferentes terapias estándares: cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia biológica y terapia dirigida. La terapia dirigida busca identificar y afectar las células cancerosas de manera específica sin dañar las células normales, dentro de las tecnologías médicas clasificadas en esta categoría, se encuentran los anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosin-quinasa. Sorafenib, axitinib, pazopanib y sunitinib son inhibidores de la tirosin-quinasa empleados en esta condición de salud (8).

1.2.1. Clasificación ATC

Sorafenib pertenece al grupo de antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, específicamente a otros antineoplásicos del nivel inhibidores de la tirosin-quinasa. En la figura No. 1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETE.

Figura 1. Estructura del grupo de sorafenib y sus comparadores



Fuente: construcción propia (8)

1.2.2. Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: inhibe el crecimiento de varios xenoinjertos tumorales humanos, acompañado de angiogénesis tumoral. Inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β). Las RAF quinasas son quinasas serina/treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β son receptores tirosina quinasa.

Dosificación y forma de administración: se recomienda administrar 400 mg de sorafenib dos veces al día por vía oral. Se debe administrar hasta tanto se dejen de percibir beneficios clínicos o se presenten manifestaciones de toxicidad, puede ser necesario realizar ajustes de dosis de acuerdo a la toxicidad.

Precauciones: puede producir reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y exantema; un incremento de la incidencia de hipertensión arterial; aumento en la producción de hemorragias; probablemente ocasiona mayor incidencia de isquemia cardíaca o infarto; puede ocasionar dificultad en la cicatrización de heridas, por lo que debe ser interrumpido el tratamiento en caso de cirugía. Debe mantenerse al paciente bien hidratado.

Contraindicaciones: no existen datos acerca de su uso en población pediátrica, en pacientes con insuficiencia renal grave y en embarazo. Hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes.

Reacciones adversas: Las graves más importantes corresponden a infarto/isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis originada por medicamentos, hemorragia, crisis hipertensiva –hipertensión; las más frecuentes diarrea, fatiga, alopecia, infección, reacción cutánea mano-pie y exantema.

Consideraciones de manejo: debe ser prescrito por un oncólogo clínico, se emplea de forma ambulatoria y se debe hacer seguimiento farmacoterapéutico dadas las características del fármaco. No existe ningún tratamiento específico en cuanto a la sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento e iniciar soporte de acuerdo al caso.

1.2.3. Información de la agencia sanitaria – INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA (13 de noviembre de 2014), se encontró un registro sanitario vigente, para comprimidos de 200mg, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE (8). En el anexo No.1, se presentan los registros sanitarios vigentes para el medicamento de acuerdo a la indicación de la ETE.

Indicación aprobada: Está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) avanzado y en el tratamiento de pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo. (8)

1.2.4. Fuentes de financiación:

Sorafenib no está cubierto por el POS, se cubre a través de recobros y gastos de bolsillo

1.2.5. Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización, que se presenta en el cuadro 1.

Cuadro 1. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para sorafenib

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Octubre de 2013	Se incluyó dentro de las reacciones adversas posibilidad de osteonecrosis de la mandíbula.	http://www.fda.gov/Safety/medWatch/SafetyInformation/ucm280363.htm
	Octubre de 2011	En las advertencias y precauciones: se observó aumento en la mortalidad al administrar en combinación con carboplatino/paclitaxel y gemcitabina/cisplatino en cáncer de pulmón escamo celular. Aumenta la prolongación del intervalo Qt/QTc. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia grave. No se requiere hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa	
INVIMA	No se evidenció información relacionada		https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323
EMA			http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
MHRA			http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm

Fuente: Construcción propia con base en (8-11)

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

Los aspectos tratados en la presente evaluación y la orientación de todos los pasos de su desarrollo están en el marco de la siguiente pregunta, la cual fue validada mediante consulta con actores clave incluyendo médicos oncólogos y representantes de pacientes:

En pacientes con cáncer renal de células claras, metastásico, sin respuesta a inhibidores de tirosina-quinasa o citoquinas (interleuquina o interferón), riesgo bajo-intermedio, ¿cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con sorafenib comparado con sunitinib, pazopanib, temsirolimus, axitinib, everolimus, bevacizumab o placebo, para los desenlaces de supervivencia global, supervivencia, libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos?

Cuadro 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Pacientes con cáncer renal de células claras, metastásico, sin respuesta a inhibidores de tirosina-quinasa o citoquinas (interleuquina o interferón), riesgo bajo-intermedio.
I	Sorafenib
C	Sunitinib, pazopanib, temsirolimus, axitinib, everolimus, bevacizumab o placebo
O	Supervivencia global, supervivencia libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos
T	6 a 12 meses

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

La pregunta de investigación fue refinada y validada con base en los siguientes pasos:

- Consulta de los registros sanitarios vigentes de la página web del INVIMA, para las tecnologías e indicación de interés, listado de medicamentos vitales no disponibles, además de consultó cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Acuerdo 029 de 2011).
- Revisión de grupos terapéuticos (código ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), con base en la información del Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/).
- Para delimitar la población y los comparadores se realizó la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica, identificadas en las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC) <http://www.guideline.gov/index.aspx>
 - Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/gin>
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG) <http://www.health.govt.nz/>
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/index.html>
 - Ministerio de Salud y Protección Social – IETS <http://www.iets.org.co/>
 - Guía Salud <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
 - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

Esta consulta se complementó con una búsqueda no sistemática de las revisiones Cochrane, revisiones narrativas, estudios primarios y documentos sobre políticas vigentes de cobertura. Teniendo en cuenta los hallazgos de evidencia preliminar y bajo la consideración del experto clínico se consideró como relevante la inclusión de placebo como comparador, dada la escasa evidencia disponible. Cabe anotar que esta evaluación de efectividad y seguridad se basa metodológicamente en el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. (27)

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Para esta evaluación se realizó la consulta presencial para definir la importancia relativa de los desenlaces, con la participación expertos clínicos y representantes de pacientes de manera independiente. Empleando la escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
No se consideró ningún desenlace			Se consideró por parte de los participantes como desenlaces importantes pero no críticos: la supervivencia libre de progresión			Se consideró por parte de los participantes como desenlaces críticos: la supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos		

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. (Anexo No 2)

3. Métodos

3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia:

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes con cáncer renal de células claras, metastásico, sin respuesta a inhibidores de tirosina-quinasa o citoquinas (interleuquina o interferón), riesgo bajo-intermedio.

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Sorafenib como segunda línea de tratamiento.

Comparadores

- Sunitinib,
- Pazopanib
- Temsirolimus
- Axitinib
- Everolimus
- Bevacizumab
- Placebo

Desenlaces

- Supervivencia global
- Supervivencia libre de progresión
- Calidad de vida
- Eventos adversos

Tiempo

Para el desenlace de supervivencia se tuvo en cuenta los resultados con el mayor tiempo de seguimiento, de acuerdo con lo reportado por los estudios identificados. Se esperó un horizonte temporal de 6 a 12 meses.

Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no serán considerados.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Tipo de diseño: estudios que se describen a continuación
 - Revisiones panorámicas (overview of reviews) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
 - Estudios primarios: sin restricción. Para las revisiones sistemáticas que requirieron de una actualización, la inclusión de nuevos estudios primarios estuvo restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.
 - Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
 - Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos

en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se trate de una revisión sistemática. En el caso en que de no se identificó evidencia proveniente de las dos fuentes señaladas, se acudió de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) revisiones sistemáticas con ITC o MTC. a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas.

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane. (Anexo No.3)

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Para la búsqueda de ensayos clínicos, para la actualización de las revisiones sistemáticas de comparaciones indirectas se consultaron además de las anteriores, las siguientes bases de datos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave "cáncer renal" y "sorafenib". La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones no se limitó por tiempo. Para la búsqueda de estudios primarios para actualización se aplicó ninguna restricción en la fecha de publicación, y fue restringida a la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se solicitó al grupo de expertos temáticos, a los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, acerca de la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

3.2.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática

Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos fueron objeto de una actualización en la búsqueda de nuevos estudios, de la siguiente forma:

Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red (múltiples comparaciones): se realizó una búsqueda en CENTRAL y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal, limitada entre la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual, enfocada en identificar ensayos clínicos con comparaciones directas (cabeza a cabeza) entre las tecnologías de interés. (Anexo No.3)

3.2.4. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados fueron almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas se descargaron en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de este paso se resumieron mediante el diagrama de flujo PRISMA. (Anexo No.4)

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso. A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpla los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Los resultados de este paso se resumieron mediante el diagrama de flujo PRISMA. (Anexo No.4)

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red: herramienta ISPOR.
- Ensayos clínicos: herramienta riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los estimadores del efecto fueron extraídos y resumidos a partir de las revisiones sistemáticas de comparaciones indirectas con el mejor puntaje en su evaluación con la herramienta ISPOR. En caso de haber más de una revisión sistemática con igual puntaje de calidad, se tomará como fuente de evidencia la revisión que tenga la más reciente fecha de búsqueda de literatura o mayor precisión en la estimación del efecto.

Se consideró pertinente incluir más de una revisión cuando la evidencia provista por cada publicación es complementaria en términos de comparaciones y desenlaces.

En caso de contar únicamente con una revisión sistemática de baja calidad, se reportarán los efectos de los estudios primarios con mayor ponderación en el meta-análisis.

No se consideraron válidas las probabilidades de *rankings* de tratamientos, si el efecto ajustado de la tecnología de interés contra placebo no es significativo. En el caso de

revisiones sistemáticas de estudios observacionales, idealmente se incluirán las medidas del efecto ajustadas por factores de confusión.

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Los hallazgos para cada comparación y desenlace de interés, se presentaron en formato narrativo o en tablas de resumen de evidencia.

Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor y se complementó con un control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de 190 referencias. Los resultados de la búsqueda de revisiones sistemáticas en cada base de datos consultada se presentan en el anexo No. 3.

Para la actualización de las mismas, se identificaron 58 referencias. Los resultados de la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados en cada base de datos consultada se presentan en el anexo No. 3.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Para las revisiones sistemáticas, se tamizaron 170 referencias, de las cuales se evaluaron ocho en texto completo, para una selección final de tres estudios.

Para la actualización de las revisiones sistemáticas, se tamizaron 55 referencias, de las cuales se evaluó una en texto completo, para una selección final no se incluyeron ensayos clínicos puesto que el estudio que cumplía con los criterios de elegibilidad ya se encontraba incluido en la revisión.

Los resultados de cada etapa de la revisión de evidencia se presentan en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo No. 4 y 5). El listado de los estudios incluidos y excluidos se muestra en los Anexos 6 y 7, respectivamente.

4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos fue evaluada mediante la herramienta ISPOR para revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red.

El estudio de Leung 2014 (16) fue evaluado como alta calidad (7/10), Larkin 2013 (15) fue evaluado como calidad moderada (6/10), el estudio de Dranitsaris 2013 (14) fue evaluado

como baja calidad (4/10). Los resultados específicos de cada evaluación se presentan en el anexo No. 8.

4.4. Síntesis de la evidencia

Para la evaluación de efectividad se incluyó el meta-análisis en red de Leung 2014 (16), por ser el estudio de mejor calidad, según el resultado de la evaluación con la herramienta ISPOR, y por contener la búsqueda y publicación más actualizados.

Para la evaluación de seguridad se incluyó el meta-análisis en red de Leung 2014 (16) que solo presenta como desenlace de seguridad el abandono de terapia secundario a eventos adversos, por lo anterior, se decide incluir el meta-análisis de comparaciones indirectas de Dranitsaris 2013 (14), que a pesar de su baja calidad, es el único que incluye desenlaces de seguridad más específicos.

4.5. Descripción de los estudios

El meta-análisis en red de Leung 2014 (16), incluyó siete ECA que reportaron la evaluación de calidad con bajo riesgo de sesgo, con un total de 3,390 pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras que recibieron previamente tratamiento sistémico con citoquinas. Las intervenciones evaluadas fueron directas sorafenib versus placebo, everolimus versus placebo, pazopanib versus placebo e indirectas axitinib versus sorafenib, everolimus versus sorafenib pazopanib versus sorafenib, sunitinib versus sorafenib, temsirolimus versus sorafenib. Los desenlaces evaluados fueron supervivencia libre de progresión y eventos adversos.

El meta-análisis de comparaciones indirectas de Dranitsaris 2013 (14), incluyó cuatro ECA, de pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras que recibieron previamente tratamiento sistémico de primera línea. Las intervenciones evaluadas que fueron directas son sorafenib versus placebo, everolimus versus placebo, pazopanib versus placebo e indirectas axitinib versus sorafenib, everolimus versus sorafenib pazopanib versus sorafenib, sunitinib versus sorafenib, temsirolimus versus sorafenib. Los desenlaces evaluados fueron supervivencia libre de progresión y eventos adversos grado III/IV como diarrea, fatiga, reacción cutánea mano-pie, rash y estomatitis.

Las características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia se presentan de manera detallada en el anexo No. 9.

4.6. Efectividad y seguridad

4.6.1. Sorafenib comparado con placebo

Efectividad

En el metanálisis en red de Leung 2014 (16) mediante comparación directa, reportó mejoría estadísticamente significativa para el desenlace de supervivencia libre de progresión a favor de sorafenib comparado con placebo, con un HR 0,44 (IC 95 % 0,35- 0,55; I^2 11 %).

Este informe no identificó revisiones sistemáticas con esta comparación, que reportaran desenlaces de supervivencia global y calidad de vida.

Seguridad

Tanto en el metanálisis en red de Leung 2014 (16), como en el metanálisis de comparación indirecta de Dranitsaris 2013 (14), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de: abandono de terapia secundaria a eventos adversos, fatiga, rash y estomatitis.

En el metanálisis de comparación indirecta de Dranitsaris 2013 (14), reportó que el sorafenib aumenta el riesgo, RR 29 (IC 95% 6,1- >100), de eventos de reacción cutánea mano-pie cuando se compara con placebo. También reportó que el sorafenib aumenta el riesgo de diarrea cuando se compara con placebo RR 3,1 (IC 95% 1,14-9,41).

4.6.2. Sorafenib comparado con sunitinib

Efectividad

En el metanálisis en red de Leung 2014 (16) mediante comparación indirecta, reportó mejoría estadísticamente significativa para el desenlace de supervivencia libre de progresión a favor de sunitinib comparado con sorafenib, con un HR 1,63 (IC 95% 1,09- 2,45).

Este informe no identificó revisiones sistemáticas con esta comparación, que reportaran desenlaces de supervivencia global y calidad de vida.

Seguridad

Tanto en el metanálisis en red de Leung 2014 (16), como en el metanálisis de comparación indirecta de Dranitsaris 2013 (14), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces relacionados con eventos adversos.

4.6.3. Sorafenib comparado pazopanib

Efectividad

En el metanálisis en red de Leung 2014 (16) mediante comparación indirecta, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión para esta comparación.

Este informe no identificó revisiones sistemáticas con esta comparación, para los desenlaces de supervivencia global y calidad de vida.

Seguridad

El metanálisis en red de Leung 2014 (16), reportó que pazopanib aumenta el riesgo de presentar abandono de terapia secundario a eventos adversos comparado con sorafenib OR 3,25 (IC 95 % 1,20- 8,80).

El metanálisis de comparación indirecta de Dranitsaris 2013 (14), reportó que el pazopanib aumenta el riesgo, OR 3,90 (IC 95 % 1,41- 12,6), de abandono de tratamiento cuando se compara con sorafenib. También reportó que el sorafenib presenta 0,003 veces más el riesgo de presencia de reacción cutánea mano-pie cuando se compara con pazopanib (IC 95 % 0,00-0,35).

Tanto en el metanálisis en red de Leung 2014 (16), como en el metanálisis de comparación indirecta de Dranitsaris 2013 (14), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de: diarrea, fatiga, rash, ni estomatitis.

4.6.4. Sorafenib comparado temsirolimus

Efectividad

El metanálisis en red de Leung 2014 (16) mediante comparación indirecta, reportó que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el desenlace de supervivencia libre de progresión.

Este informe no identificó revisiones sistemáticas con esta comparación, para los desenlaces de supervivencia global y calidad de vida.

Seguridad

El metanálisis en red de Leung 2014 (16) mediante comparación indirecta, reportó que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el desenlace abandono de terapia secundaria a eventos adversos.

El metanálisis de comparación indirecta de Dranitsaris 2013 (14), no incluyó esta comparación.

4.6.5. Sorafenib comparado axitinib

Efectividad

El metanálisis en red de Leung 2014 (16) mediante comparación indirecta, reportó mejoría estadísticamente significativa para el desenlace de supervivencia libre de progresión a favor de axitinib comparado con sorafenib, con un HR 0,67 (IC 95% 0,54- 0,81).

Este informe no identificó revisiones sistemáticas con esta comparación, para los desenlaces de supervivencia global y calidad de vida.

Seguridad

El metanálisis en red de Leung 2014 (16) mediante comparación indirecta, reportó que el axitinib disminuye del 45 % del abandono de terapia secundaria a eventos adversos cuando se compara con sorafenib (IC 95 % 0,24-0,84).

En el metanálisis de comparación indirecta de Dranitsaris 2013 (14), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de: abandono de terapia y diarrea. Para el desenlace de fatiga se presenta un incremento del riesgo con axitinib comparado con sorafenib, RR 2,30 (IC 95 % 1,34-4,10). Sorafenib incrementa el riesgo de reacción cutánea mano-pie comparado con axitinib, RR 0,31 (IC 95 % 0,17-0,52), así como, incremento del riesgo de rash, RR 0,10 (IC 95 % 0,02-0,41) en la misma comparación. El axitinib incrementa el riesgo de estomatitis RR 8,1 (IC 95% 1,1->100).

4.6.6. Sorafenib comparado everolimus

Efectividad

El metanálisis en red de Leung 2014 (16) mediante comparación indirecta, reportó que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el desenlace de supervivencia libre de progresión.

Este informe no identificó revisiones sistemáticas con esta comparación, para los desenlaces de supervivencia global y calidad de vida.

Seguridad

En el metanálisis en red de Leung 2014 (16), reportó que everolimus aumenta el riesgo de abandono de terapia secundaria a eventos adversos comparado con sorafenib OR 3,17 (IC 95 % 1,57- 6,40).

En el metanálisis de comparación indirecta de Dranitsaris 2013 (14), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de: abandono de terapia y

diarrea, fatiga, rash y estomatitis. Sorafenib incrementa el riesgo de reacción cutánea mano-pie comparado con everolimus OR 0,003 (IC 95% 0,001- 0,37).

4.6.7. Sorafenib comparado bevacizumab

Efectividad

Esta revisión no identificó revisiones sistemáticas que cumplan con los criterios de elegibilidad para esta comparación.

Seguridad

Esta revisión no identificó revisiones sistemáticas que cumplan con los criterios de elegibilidad para esta comparación.

5. Discusión

En esta evaluación de efectividad y seguridad de sorafenib para el tratamiento de pacientes con cáncer renal de células claras, metastásico, sin respuesta a inhibidores de tirosina-quinasa o citoquinas (interleuquina o interferón), riesgo bajo-intermedio, se encontró que sorafenib presenta mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión cuando se compara con placebo. Al comparar de manera indirecta sorafenib con otros agentes como axitinib y sunitinib, se reportó mejoría de la supervivencia libre de progresión significativa clínicamente a favor de axitinib y sunitinib. No se reportaron comparaciones significativas con otros agentes para los desenlaces de efectividad.

En relación con la seguridad del tratamiento de segunda línea con sorafenib se evidencia de manera general un aumento del riesgo de presentar eventos adversos. Al evaluar el desenlace de abandono de terapia secundaria a eventos adversos se evidencia que sorafenib aumentó el riesgo, comparado con axitinib. Para el desenlace de reacción cutánea mano-pie el uso de sorafenib presenta aumento del riesgo comparado con placebo, pazopanib, axitinib y everolimus. Sorafenib reporta aumento de riesgo de presentar rash comparado con axitinib, así como, de diarrea cuando se compara con placebo.

En la revisión sistemática y metanálisis realizada por Larkin 2013 (4) y en los ensayos clínicos de Cella y colb (25), Rini y colb (26), se reporta que axitinib es más efectivo en comparación con sorafenib para el desenlace de supervivencia libre de progresión, lo cual concuerda con los resultados incluidos en esta revisión. En el estudio de Hutson y colb (21) no se reportaron diferencias estadísticamente significativas para el desenlace de supervivencia libre de progresión cuando se compara sorafenib versus temsirolimus, al igual que en esta revisión.

Se considera que la limitación más importante de esta revisión es la ausencia de evidencia que realice comparaciones directas entre la intervención y cada uno de sus comparadores,

asociado a la baja calidad de la revisión sistemática en la cual se basó el reporte de los eventos adversos específicos, dada la ausencia de reporte de los mismos en revisiones de mejor calidad metodológica, otro aspecto relevante es la falta de precisión de los estudios dada por intervalos de confianza muy amplios. Las conclusiones aquí emitidas se basan en la evidencia disponible identificada y pueden ser generalizables a la población con cáncer renal de células claras, metastásico, sin respuesta a inhibidores de tirosina-quinasa o citoquinas (interleuquina o interferón), riesgo bajo-intermedio; también pueden ser empleadas como un insumo para los tomadores de decisiones.

Es importante considerar para futuras investigaciones la comparación cabeza a cabeza de todos los medicamentos considerados en la segunda línea de tratamiento para cáncer renal, y así determinar cuál es el medicamento de elección en este contexto.

6. Conclusiones

6.1. Efectividad

Sorafenib presenta mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión cuando se compara con placebo. Al comparar de manera indirecta sorafenib con otros agentes como axitinib y sunitinib, se reportó mejoría de la supervivencia libre de progresión significativa clínicamente a favor de axitinib y sunitinib. No se reportaron desenlaces de efectividad clínicamente significativos con otros agentes como: pazopanib, everolimus, temsirolimus.

En esta revisión no se identificó evidencia que cumpliera con los criterios de elegibilidad y que comparara sorafenib con bevacizumab, ni evidencia que reporte los desenlaces de supervivencia global y calidad de vida.

6.2. Seguridad

En relación con la seguridad del tratamiento de segunda línea con sorafenib se evidencia de manera general un aumento del riesgo de presentar eventos adversos grado III/IV. Al evaluar el desenlace de abandono de terapia secundaria a eventos adversos se evidencia que sorafenib aumentó el riesgo, comparado con axitinib.

Para el desenlace de reacción cutánea mano-pie el uso de sorafenib presenta aumento del riesgo comparado con placebo, pazopanib, axitinib y everolimus.

Sorafenib reporta aumento de riesgo de presentar rash comparado con axitinib, así como, de diarrea cuando se compara con placebo.

En esta revisión no se identificó evidencia que cumpliera con los criterios de elegibilidad y que comparara sorafenib con bevacizumab.

Referencias bibliográficas

1. International Agency Research Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Internet] 2012 [Citado 2014 Nov 25]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. National Cancer Institute. Cancer topics, kidney cancer. [Internet] 2014 [cited Citado 2014 Nov 25 Disponible en : <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/kidney>].
3. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005;353(23):2477-90
4. Larkin J, Paine A, Tumor I, Cappelleri JC, Healey PJ, Sr., Foley G, et al. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2013; 14(1):27-39. PubMed PMID: 23256638.
5. McLaughlin JK LL. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. Semin Oncol. 2000; 2000 Apr;27(2):115-23.
6. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol. 2010 Sep;58(3):398-406. PubMed PMID: 20633979.
7. Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. Clinical therapeutics [Internet]. 2011; 33(6):[708-16 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/100/CN-00799100/frame.html>.
8. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
9. EMA EMA. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Sorafenib. 2014 18/6/2014. Report No.
10. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
11. FDA Fada. Safety Information - Nexavar (sorafenib) [WebContent]. US Food and Drug Administration: Office of the Commissioner; 2014 [cited 2014 OCTober 10th]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm280363.htm>.
12. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from:

https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.

13. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) info@mhra.gsi.gov.uk. Safety warnings, alerts and recalls: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2014 [updated 2011-07-22; cited 2014 14 de abril de 2014]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/index.htm>.
14. Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second line treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC): A systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *Value in Health*. 2013;16(7):A394.
15. Leung HWC, Chan ALF, Lin SJ. Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *Molecular and Clinical Oncology*. 2014;2(5):858-64.
17. Duran M, Matheus W, Ferreira U, Clark O. Systematic review and meta-analysis of target therapies for the treatment of metastatic renal cancer. *Int Braz J Urol*. 2013;12PY - 2013;39(6):768-78. en.
18. Alasker A, Meskawi M, Sun M, Ismail S, Hanna N, Hansen J, et al. A contemporary update on rates and management of toxicities of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*. 2013;39(4):388-401.
19. Liu F, Chen X, Peng E, Guan W, Li Y, Hu Z, et al. VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical Sciences*. 2011;31(6):799-806. PubMed PMID: 22173502. Excluido por la población.
20. Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008 (2). Excluido por la población.
21. Hutson T.E, B. Randomized phase III trial of temsirolimus vs sorafenib as second line therapy after Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013;31.
22. Bellmunt J, Maroto-Rey P, Trigo JM, Carles J, Guillem V, Lopez-Martin JA, et al. A phase II trial of first-line sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma unwilling to receive or with early intolerance to immunotherapy: SOGUG Study 06-01. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology*

- Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2010 Jul;12(7):503-8. PubMed PMID: 20615828.
23. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3312-8. PubMed PMID: 19451442.
24. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 20;31(30):3791-9. PubMed PMID: 24019545.
25. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *British journal of cancer*. 2013 Apr 30;108(8):1571-8. PubMed PMID: CN-00864065 UPDATE.
26. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ (2011) Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 378: 1931–1939.
27. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para Sorafenib.

#	Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular registro
1	INVIMA 2006M-0006585	Nexavar 200mg	Forma farmacéutica: tn - tabletas con o sin recubrir que no modifiquen liberación fármaco. Concentración: 200mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 10, 60 y 112 comprimidos recubiertos en blister	Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado.	Bayer pharma AG.

Fuente: Construcción propia con base en (8)

Ficha resumen

Aspecto	Información
Denominación común de la tecnología	Sorafenib
Código ATC	L01XE05
Grupo farmacológico	Otros antineoplásicos - inhibidores de la tirosinquinasa
Mecanismo de acción	Se ha estudiado que en ratones atímicos inhibe el crecimiento de varios xenoinjertos tumorales humanos, acompañado de angiogénesis tumoral. Inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β). Las RAF quinasas son quinasas serina/treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β son receptores tirosina quinasa.
Indicación INVIMA	Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) avanzado y en el tratamiento de pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario a yodo radiactivo.
Forma farmacéutica y concentración	Comprimidos recubiertos con película, que contienen 200 mg de principio activo como tosilato de sorafenib.
Dosificación	Se recomienda administrar 400 mg de sorafenib dos veces al día por vía oral. Se debe administrar hasta tanto se dejen de percibir beneficios clínicos o se presenten manifestaciones de toxicidad.
Precauciones	Puede producir reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y el exantema; un incremento de la incidencia de hipertensión arterial; aumento en la producción de hemorragias; probablemente ocasiona mayor incidencia de isquemia cardíaca o infarto; puede

	ocasionar dificultad en la cicatrización de heridas, por lo que debe ser interrumpido el tratamiento en caso de cirugía.
Contraindicaciones	No existen datos acerca de su uso en población pediátrica y en pacientes con insuficiencia renal grave. Hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes.
Consideraciones especiales en el manejo	Debe ser prescrito por un oncólogo clínico, se emplea de forma ambulatoria y se debe hacer seguimiento farmacoterapéutico dadas las características del fármaco.
Registro sanitario	Al revisar la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontró un registro sanitario, el cual incluye la indicación en carcinoma renal

Fuente: Construcción propia con base en (8,9)

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Supervivencia global	8
Supervivencia libre de progresión	6
Calidad de vida	7
Eventos adversos	7

Se consideró por parte de los participantes como desenlaces críticos: la supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos. Y como desenlaces importantes pero no críticos: la supervivencia libre de progresión

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. # 1

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	06/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Reviews (maximizes specificity)
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> exp Kidney Neoplasms/ 60475 Kidney Neoplasms.tw. 149 (Kidney adj5 Neoplasm\$).tw. 645 (Neoplasm\$ adj5 Kidney).tw. 645 (Renal adj5 Neoplasm\$).tw. 1659 (Cancer\$ adj5 Kidney).tw. 4673 (Renal adj5 Cancer\$).tw. 8991 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 66083 exp Carcinoma Renal Cell/ 23671 Carcinoma Renal Cell.tw.61 (Carcinoma\$ adj5 Renal Cell).tw. 22671 (Renal Cell adj5 Carcinomas).tw. 3004 (Nephroid adj5 Carcinoma\$).tw. 0 (Adenocarcinoma adj5 Kidney).tw. 414 (Adenocarcinoma\$ adj5 Renal).tw.1582 (Renal Cell adj5 Cancer\$).tw. 3060 (Clear Cell adj5 Renal Cell adj5 Carcinoma\$).tw.1784 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 30514 8 or 18 68507 sorafenib.tw.3366 sunitinib.tw. 2757 pazopanib.tw.448 temsirolimus.tw. 761 axitinib.tw.248 everolimus.tw.2426 bevacizumab.tw. 7711 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 12659 19 and 20 and 27 594 limit 28 to "reviews (maximizes specificity)" 27
Referencias identificadas	27
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica Núm. # 2	
Tipo de búsqueda	Actualización
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	06/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'kidney cancer'/exp 73,019 #2 'kidney cancer':ab,ti 3,337 #3 'renal near/5 cancer\$':ab,ti 0 #4 #1 OR #2 OR #3 73,622 #5 'renal cancer cell line'/exp 43 #6 'renal cancer cell line':ab,ti1 13 #7 'kidney cancer near/2 cell line':ab,ti 0 #8 #5 OR #6 OR #7 151 #9 #4 OR #8 73,653 #10 'sorafenib'/exp 15,917 #11 'sorafenib':ab,ti 7,387 #12 #10 OR #11 16,236 #13 'sunitinib'/exp 13,517 #14 'sunitinib':ab,ti 5,811 #15 #13 OR #14 13,759 #16 'pazopanib'/exp 3,158 #17 'pazopanib':ab,ti 1,094 #18 #16 OR #17 3,208 #19 'temsirolimus'/exp 5,565 #20 'temsirolimus':ab,ti 1,610 #21 #19 OR #20 5,655 #22 'axitinib'/exp 2,102 #23 'axitinib':ab,ti 586 #24 #22 OR #23 2,134 #25 'everolimus'/exp14,316 #26 'everolimus':ab,ti 6,671 #27 #25 OR #26 14,586 #28 'bevacizumab'/exp 32,625 #29 'bevacizumab':ab,ti 14,604 #30 #28 OR #29 33,259 #31 #15 OR #18 OR #21 OR #24 OR #27 OR #30 54,688 #32 #9 AND #12 AND #31 4,029 #33 #9 AND #12 AND #31 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim 121
Referencias identificadas	121
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica Núm. # 3

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none">• Cochrane Database of Systematic Reviews• Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE		
Plataforma	Wiley		
Fecha de búsqueda	07/11/2014		
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Ninguno		
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1	Kidney Neoplasms	1263
	#2	renal cancer cell line	430
	#3	sorafenib	345
	#4	sunitinib	261
	#5	pazopanib	84
	#6	temsirolimus	85
	#7	axitinib	49
	#8	everolimus	695
	#9	bevacizumab	1243
	#10	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	2233
	#11	#1 or #2	1591
	#12	#3 and #10 and #11	39
Referencias identificadas	39		
Referencias sin duplicados	0		

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #4

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	07/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(kidney cancer)) OR (tw:(renal cancer cell line)) AND (tw:(sorafenib)) AND (tw:(sunitinib)) OR (tw:(pazopanib)) OR (tw:(temsirolimus)) OR (tw:(axitinib)) OR (tw:(everolimus)) OR (tw:(bevacizumab)) 1
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #5

Tipo de búsqueda	Actualización
-------------------------	---------------

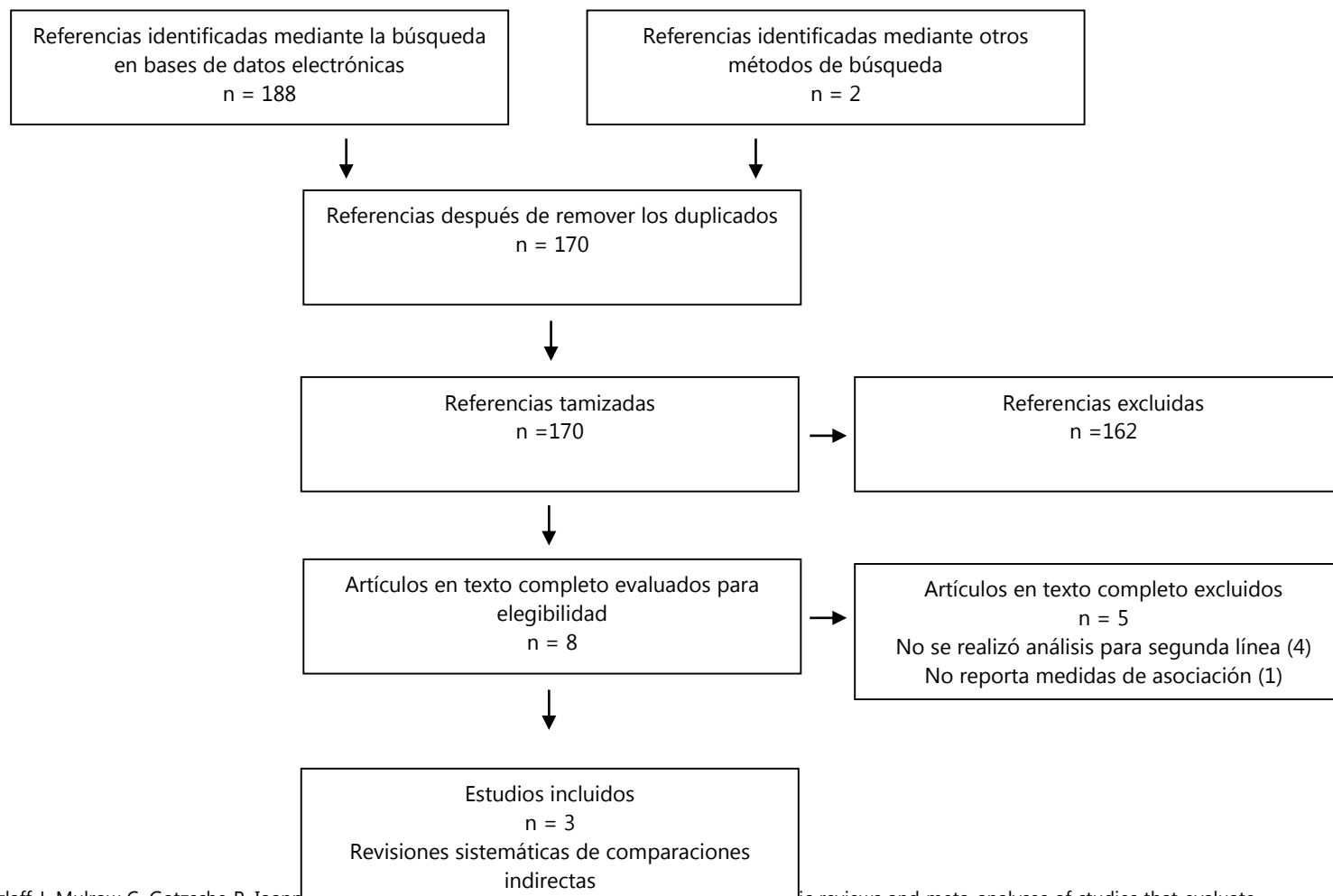
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	13/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2013-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp Kidney Neoplasms/ 536 2. Kidney Neoplasms.tw. 1 3. (Kidney adj5 Neoplasm\$).tw. 3 4. (Neoplasm\$ adj5 Kidney).tw. 3 5. (Renal adj5 Neoplasm\$).tw. 5 6. (Cancer\$ adj5 Kidney).tw. 78 7. (Renal adj5 Cancer\$).tw. 272 8. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 272 9. exp Carcinoma Renal Cell/ 747 10. Carcinoma Renal Cell.tw. 376 11. (Carcinoma\$ adj5 Renal Cell).tw. 1 12. (Renal Cell adj5 Carcinomas).tw. 615 13. (Nephroid adj5 Carcinoma\$).tw. 17 14. (Adenocarcinoma adj5 Kidney).tw. 0 15. (Adenocarcinoma\$ adj5 Renal).tw. 2 16. (Renal Cell adj5 Cancer\$).tw. 11 17. (Clear Cell adj5 Renal Cell adj5 Carcinoma\$).tw. 137 18. 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 28 750 19. 8 or 18 1023 20. sorafenib.tw. 243 21. sunitinib.tw. 161 22. pazopanib.tw. 57 23. temsirolimus.tw. 47 24. axitinib.tw. 32 25. everolimus.tw.549 26. bevacizumab.tw. 848 27. 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 1621 28. 19 and 20 and 27 29
Referencias identificadas	29
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica Núm. #6

Tipo de búsqueda	Actualización
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal
Plataforma	-

Fecha de búsqueda	13/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2013-2014
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(Carcinoma Renal Cell)) AND (tw:(sorafenib))
Referencias identificadas	24
Referencias sin duplicados	0

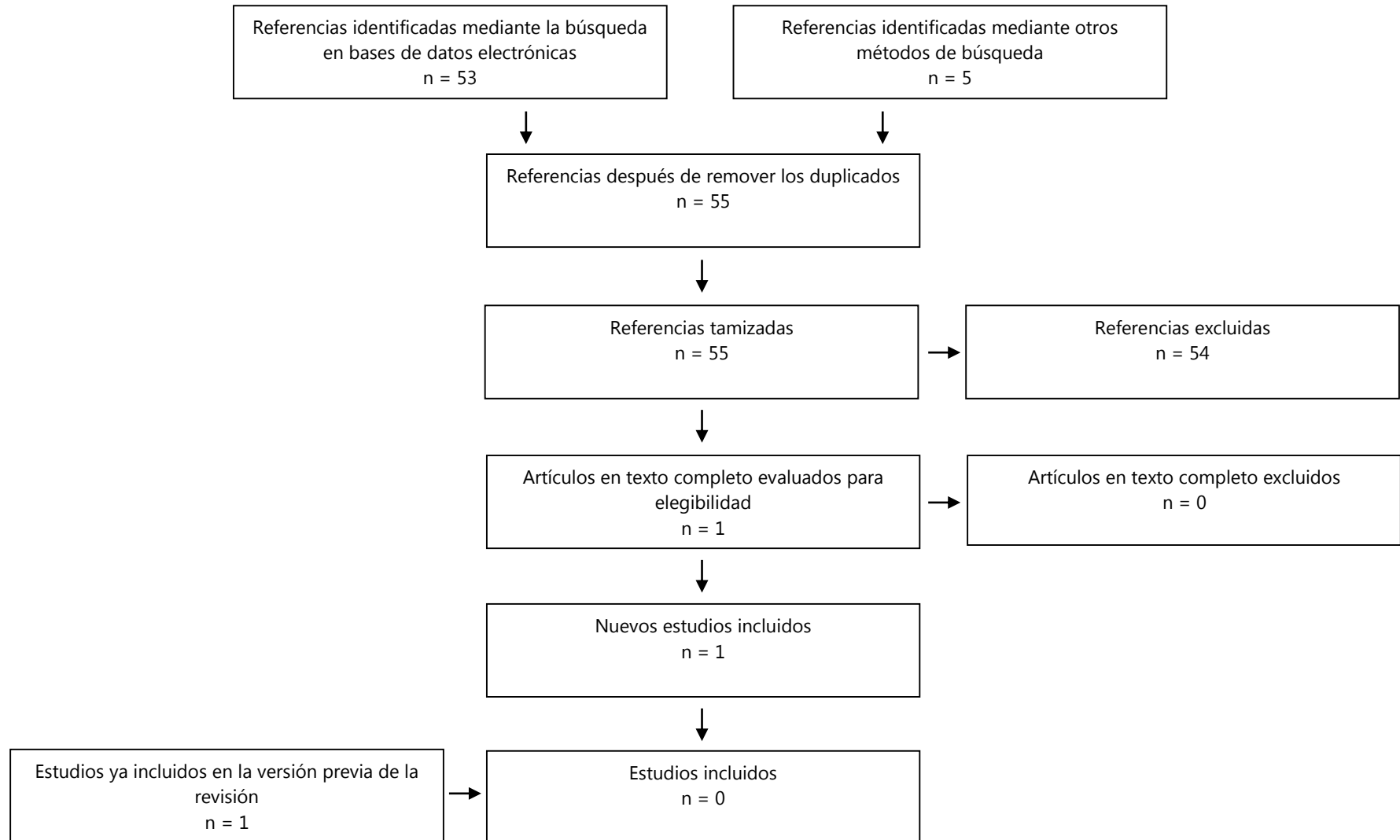
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

primarios



Anexo 6. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Dranitsaris G, Schmitz S, Broom RJ. Small molecule targeted therapies for the second line treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC): A systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *Value in Health*. 2013;16(7):A394.

Larkin J, Paine A, Tumur I, Cappelleri JC, Healey PJ, Sr., Foley G, et al. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2013;14(1):27-39. PubMed PMID: 23256638.

Leung HWC, Chan ALF, Lin SJ. Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *Molecular and Clinical Oncology*. 2014;2(5):858-64.

Anexo 7. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.**Revisiones sistemáticas**

Duran M, Matheus W, Ferreira U, Clark O. Systematic review and meta-analysis of target therapies for the treatment of metastatic renal cancer. *Int Braz J Urol.* 2013/12PY - 2013;39(6):768-78. en. No se realizó análisis de segunda línea.

Alasker A, Meskawi M, Sun M, Ismail S, Hanna N, Hansen J, et al. A contemporary update on rates and management of toxicities of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews.* 2013; 39 (4):388-401. El tipo de diseño no reporta medidas de asociación.

Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. *Clinical therapeutics* [Internet]. 2011; 33(6):[708-16 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/100/CN-00799100/frame.html>. Excluido por la población e intervención en segunda línea.

Liu F, Chen X, Peng E, Guan W, Li Y, Hu Z, et al. VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical Sciences.* 2011; 31 (6):799-806. PubMed PMID: 22173502. Excluido por la población.

Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008 (2). Excluido por la población.

Ensayos clínicos aleatorizados

Hutson T.E, B. Randomized phase III trial of temsirolimus vs sorafenib as second line therapy after Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31. Ya incluido en la revisión de Leung.

Anexo 8. Calidad de los metanálisis de comparaciones indirectas o de múltiples comparaciones incluidos en la evaluación (herramienta ISPOR).

Criterio		Larkin 2013 (4)	Dranitsaris 2013 (14)	Leung 2014 (16)
Introducción	¿La justificación y los objetivos del estudio se presentan con claridad?	Si	No	Si
Métodos	¿La sección de métodos incluye lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> Descripción de los criterios de elegibilidad Fuentes de información Estrategias de búsqueda Proceso de selección de los estudios Extracción de datos Evaluación de la calidad de los estudios incluidos 	Si	Si	Si
	¿Las medidas de resultado son descritas?	Si	Si	Si
	¿Existe una descripción de los métodos para el análisis y síntesis de la evidencia? ¿Los métodos descritos incluyen lo siguiente?: <ul style="list-style-type: none"> Descripción de los métodos de análisis/modelos Manejo de sesgos potenciales /inconsistencia Marco de análisis 	Si	No*	Si
	¿Los análisis de sensibilidad son presentados?	No**	No**	No**

Criterio		Larkin 2013 (4)	Dranitsaris 2013 (14)	Leung 2014 (16)
Resultados	¿Los resultados incluyen un resumen de los estudios incluidos en la red de evidencia?	Si	Si	Si
	¿Se incluyen datos de estudios individuales?			
	¿Se incluye la red de estudios?			
	¿El estudio describe una evaluación del ajuste del modelo?	No***	No***	Si
Resultados	¿Los modelos competidores son comparables?			
	¿Los resultados de la síntesis de evidencia (ITC/MTC) son presentados claramente?	Si	Si	Si
	¿Los análisis de sensibilidad/de escenarios son presentados?	No	No	No
Discusión	¿La discusión incluye lo siguiente?: ▪ Descripción/resumen de los hallazgos principales ▪ Validez interna del análisis ▪ Validez externa ▪ Implicaciones de los resultados para la población blanco	No****	No****	No****
Calidad global		6/10 Moderada	4/10 Baja	7/10 Moderada

NA: no aplica; ITC: metanálisis de comparaciones indirectas; MTC: metanálisis de comparaciones múltiples.

Tomado de Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011 Jun;14(4):417-28.
Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

*No se describe le manejo de sesgos, metodos de análisis **No se presenta los resultados del análisis de sensibilidad ***Ajuste del modelo, ni modelos competidores ****La discusión no incluye todos los ítems relevantes

Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Leung 2014 (16)	Dranitsaris 2013 (14)
-----------------	-----------------------

Tipo de revisión	Metanálisis en red	Metanálisis de comparaciones indirectas
Población	Mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer renal de células claras, que recibieron previamente tratamiento sistémico con citoquinas	Mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer renal metastásico, que recibieron previamente tratamiento sistémico de primera línea.
Subgrupos	Comparaciones directas y Comparaciones indirectas	Comparaciones directas y Comparaciones indirectas
Comparaciones	<p>Directas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib versus placebo • Everolimus versus placebo • Pazopanib versus placebo <p>Indirectas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib versus Sorafenib • Everolimus versus Sorafenib • Pazopanib versus Sorafenib • Sunitinib versus Sorafenib • Temsirolimus versus Sorafenib 	<p>Directas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib versus placebo • Everolimus versus placebo • Pazopanib versus placebo <p>Indirectas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Axitinib versus Sorafenib • Everolimus versus Sorafenib • Pazopanib versus Sorafenib
Desenlaces	Supervivencia libre de progresión y eventos adversos	Supervivencia libre de progresión y eventos adversos: grado de toxicidad III/IV diarrea, fatiga, Reacción cutánea mano-pie, rash, estomatitis
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	7 ensayos clínicos aleatorizados; pacientes incluidos en todos los estudios (3,390)	4 ensayos clínicos aleatorizados.
Bases de datos consultadas	Medline, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials	PubMed, Embase, Cochrane Database, Google Scholar
Fuentes de literatura gris	Búsqueda manual de referencias en estudios identificados.	No se reporta
Fecha de búsqueda	Noviembre de 2014	Noviembre de 2014
Rango de fecha de búsqueda	1 de enero de 1999 a 31 de agosto de 2013.	Enero de 2005 a junio de 2013
Restricciones de lenguaje	Idioma Inglés	No se reporta
Otros límites empleados	No se reporta	No se reporta
Calidad de los estudios primarios	Evaluated con la herramienta de sesgo; reporte de todos los estudios incluidos como bajo riesgo de sesgo.	No se reporta
Fuentes de financiación	No se reporta	Ninguno
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> • Los agentes: sorafenib Vs placebo HR 0,44 (IC 95% 0,35-0,55), everolimus Vs placebo HR 0,33 (IC 95% 0,25-0,43), y pazopanib Vs placebo HR 0,46 (IC 95% 0,34-0,62); tienen mejoría 	<ul style="list-style-type: none"> • Las 4 moléculas evaluadas Sorafenib, pazopanib, everolimus y axitinib fueron superiores que placebo en el desenlace de supervivencia libre de progresión.

	<p>estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad comparados con placebo. Mientras sorafenib Vs placebo HR 1,06 (IC 95% 0,54-2,09), everolimus Vs placebo HR 10,21 (IC 95% 2,42-43,07), y pazopanib Vs placebo HR 4,61 (IC 95% 1,78-11,94); presentan alto riesgo de eventos adverso, no significativos estadísticamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En las comparaciones indirectas este estudio sugiere que: axitinib es más conveniente para prolongar la supervivencia libre de progresión después de la falla de la primera línea de tratamiento. • Todos los hallazgos de este análisis sugieren que Sunitinib fue superior a Sorafenib. 	<ul style="list-style-type: none"> • En las comparaciones indirectas, Axitinib mostró superioridad en la supervivencia libre de progresión HR 0,70 (IC 95% 0,57-0,87) cuando se comparó con sorafenib. • Los datos sugieren una reducción del riesgo de abandono de terapia con sorafenib comparado con pazopanib OR 3,90 (IC 95% 1,41-12,6). • Existe un incremento del riesgo de diarrea comparado con placebo para axitinib RR 4,55 (IC 95% 1,49-15,3) y sorafenib RR 3,10 (IC 95% 1,14-9,41). • La reacción cutánea mano-pie fue más frecuente reportado para sorafenib.
--	--	--



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)