



La salud
es de todos

Minsalud

Informe técnico de posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras, que requieran tratamiento sistémico oncológico

Descripción de condición de salud

Carcinoma renal metastásico con predominio de células claras

El carcinoma renal (CR) es la lesión sólida más frecuente en el riñón y representa el 80-85% de todos los tumores malignos renales (1). Típicamente se origina en la corteza renal o en las células epiteliales renales y representa varios subtipos (2,3):

- Carcinoma de células claras (80%) es el más frecuente. Las células claras pueden tener un crecimiento que varía de lento (grado 1) hasta rápido (grado 4).
- Carcinoma papilar (15%).
- Carcinoma cromóforo (5%)
- Carcinoma de los conductos colectores (<1%)

De acuerdo con la *Internacional Agency for Research on Cancer*, en el mundo la tasa estandarizada de incidencia y mortalidad del cáncer de riñón es de 4,5 y 2,8 por cada 100.000 habitantes, respectivamente; para Colombia, estas tasas corresponden a 3,3 y 1,2 (4). En el anuario estadístico 2017 del Instituto Nacional de Cancerología se reportaron 94 casos nuevos (54 en hombres y 40 en mujeres). Por grupos de edad, el 59,6% de los casos ocurrieron en individuos de 35 a 64 años, el 27,7% en mayores de 65 años y el 12,8% en menores de 34 (5).

Según estimaciones de la carga de enfermedad por cáncer en Colombia, el cáncer de células renales generó entre 2010 y 2012 un promedio de 1.210 años de vida potenciales perdidos de un total de 687.540 años de vida perdidos por cáncer en el mismo periodo (6).

Para este estudio, se consideran pacientes con diagnóstico de CR avanzado metastásico con predominio de células claras. Se abordan pacientes mayores de 18 años que requieren tratamiento sistémico oncológico, lo que los ubica en los estadios IV de la enfermedad, separados en tres grupos de riesgo diferentes: favorable, intermedio y desfavorable. Esta clasificación por tipo de riesgo fue validada por un grupo de expertos clínicos y es referente en las GPC (1,2,7)

Descripción de las tecnologías

Mecanismo de acción

Interferón alfa: se une a un receptor específico en la membrana celular para iniciar la actividad intracelular; se pueden detectar múltiples efectos, incluida la inducción de la transcripción de genes. Inhibe el crecimiento celular, altera el estado de diferenciación celular, interfiere con la expresión del oncogén, altera la expresión del antígeno de la superficie celular, aumenta la actividad fagocítica de los macrófagos y aumenta la citotoxicidad de los linfocitos para las células diana (8).

Bevacizumab: anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une y neutraliza el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), evitando su asociación con los receptores endoteliales FLT-



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

1 y KDR. La unión de VEGF inicia la angiogénesis (proliferación endotelial y formación de nuevos vasos sanguíneos) (8).

Ipilimumab: bloquea las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido a las células-T contra las células tumorales. El bloqueo CTLA-4 puede reducir también las células-T con función reguladora que podrían contribuir a la respuesta inmune anti tumoral (9).

Nivolumab: inhibe selectivamente la actividad de muerte celular programada-1 (PD-1) al unirse al receptor PD-1 para bloquear la unión de los ligandos PD-L1 y PD-L2. Por lo tanto, se altera la señalización negativa del receptor PD-1 que regula la activación y proliferación de las células T. Esto libera la inhibición de la respuesta inmune mediada por la vía PD-1, incluida la respuesta inmune antitumoral (8).

Pembrolizumab: inhibe la actividad de la muerte celular programada-1 (PD-1) al unirse al receptor PD-1 en las células T para bloquear los ligandos PD-1 (PD-L1 y PD -L2) de la unión. El bloqueo de la vía PD-1 inhibe la regulación inmunitaria negativa causada por la señalización del receptor PD-1 (8).

Sunitinib: inhibe múltiples receptores de tirosina quinasa que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Sunitinib se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y PDGFR β), de los receptores VEGF (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-quinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET) (8,9).

Sorafenib: inhibe el crecimiento tumoral y la angiogénesis al inhibir las quinasas RAF intracelulares (CRAF, BRAF y BRAF mutante) y los receptores de quinasas de la superficie celular (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-beta, cKIT, FLT-3, RET y RET/PTC) (8,9).

Pazopanib: limita el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la angiogénesis al inhibir los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular de la superficie celular (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa y beta), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR-1 y -3), receptor de citocina (cKIT), quinasa de células T inducible por receptor de interleucina-2, proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (Lck) y receptor de glicoproteína tirosina quinasa transmembrana (c-Fms) (8,9).

Axitinib: inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de segunda generación que bloquea la angiogénesis y el crecimiento tumoral al inhibir los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3) (8).

Temsirolimus: inhibidor dirigido de la actividad de la quinasa mTOR (diana mecanicista de la rapamicina). Se une a FKBP-12, una proteína intracelular, para formar un complejo que inhibe la señalización de mTOR, deteniendo el ciclo celular en la fase G1 en las células tumorales (8).

Esquemas de dosificación (8,10).

| Nivel de Riesgo | Esquema o Principio activo | Tratamiento 1ra línea | Vía de administración | Dosificación ¹ |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| Riesgo favorable | Sunitinib | Estándar | Oral | 50 mg una vez al día por 4 semanas de un tratamiento de 6 semanas (4 semanas de tratamiento, 2 de descanso) |

¹ El peso promedio en adultos que se tomó para el cálculo de las dosis fue 72,81 kg, basándose en las conclusiones del documento: "Búsqueda, consolidación y cálculo de pesos corporales para

modelamiento económico de medicamentos en pacientes colombianos por grupo de edad" del ministerio de Salud y Protección Social (25).



La salud
es de todos

Minsalud

| Nivel de Riesgo | Esquema o Principio activo | Tratamiento 1ra línea | Vía de administración | Dosificación ¹ |
|--------------------------|----------------------------------|-----------------------|---|---|
| | Pazopanib | Estándar | Oral | 800 mg una vez al día |
| | Bevacizumab + Interferón alfa 2b | Estándar /Alternativa | Intravenosa | Bevacizumab: 10 mg/Kg cada 2 semanas |
| | | | Intramuscular/Subcutánea | Interferón alfa 2b: Dosis usual: 9 MUI 3 veces por semana por 12 meses o hasta progresión de la enfermedad. Se puede iniciar 3 a 6 MUI 3 veces por semana seguido de incrementos hasta 9 MUI dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento. |
| | Pembrolizumab + Axitinib | Estándar | Intravenosa | Pembrolizumab: 200 mg durante 30 minutos en el día 1 cada 21 días hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o (en pacientes sin progresión de la enfermedad) por 35 dosis (alrededor de 24 meses) |
| | | | Oral | Axitinib: Dosis inicial: 5 mg dos veces al día sin relación con las comidas; si es tolerado, después de 6 semanas se puede incrementar la dosis a 7 mg dos veces al día. Se puede incrementar a 10 mg o reducir a 3 mg y después a 2 mg basado en los eventos adversos, continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| Riesgo intermedio | Sorafenib | Alternativa | Oral | 400 mg dos veces al día; continuar hasta que ya no sea clínicamente beneficioso o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable |
| | Nivolumab + Ipilimumab | Estándar | Intravenosa | Fase de inducción (ciclos 1 a 4): Nivolumab: 3mg/Kg durante 30 minutos día 1 de ciclo de 21 días. Fase de mantenimiento: Nivolumab (IV) 3 mg/Kg día 1 Repetir ciclo cada 14 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| | | | Intravenosa | Fase de inducción (ciclos 1 a 4): Ipilimumab: Ipilimumab (IV) 1 mg/Kg durante 30 minutos día 1. Repetir ciclo cada 21 días por un total de 4 ciclos |
| | Pembrolizumab + Axitinib | Estándar | Intravenosa | Pembrolizumab: 200 mg durante 30 minutos en el día 1 cada 21 días hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o (en pacientes sin progresión de la enfermedad) por 35 dosis (alrededor de 24 meses) |
| | | | Oral | Axitinib: Dosis inicial: 5 mg dos veces al día sin relación con las comidas; si es tolerado, después de 6 semanas se puede incrementar la dosis a 7 mg dos veces al día. Se puede incrementar a 10 mg o reducir a 3 mg y después a 2 mg basado en los eventos adversos, continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| | Bevacizumab + Interferón alfa 2b | Alternativa | Intravenosa Intramuscular/Subcutánea | Bevacizumab: 10 mg/Kg cada 2 semanas Interferón alfa: Dosis usual: 9 MUI 3 veces por semana por 12 meses o hasta progresión de la enfermedad. Se puede iniciar 3 a 6 MUI 3 veces por semana seguido de incrementos hasta 9 MUI dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento. |

| Nivel de Riesgo | Esquema o Principio activo | Tratamiento 1ra línea | Vía de administración | Dosificación ¹ |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| | Sorafenib | Alternativa | Oral | 400 mg dos veces al día; continuar hasta que ya no sea clínicamente beneficioso o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable |
| | Sunitinib | Alternativa | Oral | 50 mg una vez al día por 4 semanas de un tratamiento de 6 semanas (4 semanas de tratamiento, 2 de descanso) |
| | Pazopanib | Alternativa | Oral | 800 mg una vez al día |
| Riesgo desfavorable | Nivolumab + Ipilimumab | Estándar | Intravenosa | Fase de inducción (ciclos 1 a 4): Nivolumab: 3mg/Kg durante 30 minutos día 1 de ciclo de 21 días. Fase de mantenimiento: Nivolumab (IV) 3 mg/Kg día 1 Repetir ciclo cada 14 días hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| | | | Intravenosa | Fase de inducción (ciclos 1 a 4): Ipilimumab: Ipilimumab (IV) 1 mg/Kg durante 30 minutos día 1. Repetir ciclo cada 21 días por un total de 4 ciclos |
| | Pembrolizumab + Axitinib | Estándar | Intravenosa | Pembrolizumab: 200 mg durante 30 minutos en el día 1 cada 21 días hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o (en pacientes sin progresión de la enfermedad) por 35 dosis (alrededor de 24 meses) |
| | | | Oral | Axitinib: Dosis inicial: 5 mg dos veces al día sin relación con las comidas; si es tolerado, después de 6 semanas se puede incrementar la dosis a 7 mg dos veces al día. Se puede incrementar a 10 mg o reducir a 3 mg y después a 2 mg basado en los eventos adversos, continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| | Sorafenib | Alternativa | Oral | 400 mg dos veces al día; continuar hasta que ya no sea clínicamente beneficioso o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable |
| | Sunitinib | Alternativa | Oral | 50 mg una vez al día por 4 semanas de un tratamiento de 6 semanas (4 semanas de tratamiento, 2 de descanso) |
| | Pazopanib | Alternativa | Oral | 800 mg una vez al día |
| | Temsirolimus | Alternativa | Intravenosa | 25 mg una vez a la semana, continúe hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |

Efectividad y seguridad

Se definió la pregunta de investigación en estructura PICO así:

| | | | |
|---|--|---|--|
| Población | Pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma renal avanzado, metastásico con predominio de células claras, que requieran tratamiento sistémico oncológico | | |
| Intervención (Tratamientos de primera línea) | Riesgo favorable: Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + Interferón alfa Pembrolizumab + Axitinib Sorafenib | Riesgo intermedio: Nivolumab + Ipilimumab Pembrolizumab + Axitinib Bevacizumab + Interferón alfa Sunitinib Pazopanib Sorafenib | Riesgo desfavorable: Nivolumab + Ipilimumab Pembrolizumab + Axitinib Sunitinib Pazopanib Temsirolimus Sorafenib |
| Comparador(es) | Las mismas intervenciones | Las mismas intervenciones | Las mismas intervenciones |
| Desenlaces | Supervivencia global | | |



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

| | |
|------------------|--|
| | Supervivencia libre de progresión Tasa de respuesta Calidad de vida Eventos adversos: grado 3 y 4 (escala CTCAE) Tasa de discontinuación del tratamiento |
| Tipo de estudios | RSL, ECA |

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos Medline, Embase, DARE, CENTRAL, Lilacs, Clinical Trials y WHO International Clinical Trials Registry Platform. Después del proceso de tamización y selección se incluyeron los metanálisis de Wang et al 2019 (11) y Hahn et al 2019 (12); esta información se complementó con la de los estudios incluidos en los metanálisis (13–23). Los metanálisis usaron como comparador el sunitinib o el pembrolizumab en combinación con axitinib pero no reportaron resultados para todas las posibles comparaciones y para todos los grupos de riesgo.

A continuación se presentan los resultados para la supervivencia global y para la supervivencia libre de progresión; la calidad de la evidencia fue alta para los dos desenlaces en la comparación pembrolizumab en combinación con axitinib o nivolumab en combinación con ipilimumab versus sunitinib, encontrándose además diferencias entre estos tratamientos; para las demás comparaciones no se encontraron diferencias y la calidad de la evidencia fue moderada a baja.

| Estudio | Intervención | Comparador | Riesgo | Supervivencia global | Supervivencia libre de progresión |
|-----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Wang 2019 | Bevacizumab +INF | Sunitinib | Global | HR: 1,02 (0,81 a 1,3) | HR: 1,08 (0,91 a 1,30) |
| Wang 2019 | Bevacizumab +INF | Pembrolizumab + Axitinib | Global | HR: 1,94 (1,29 a 2,91) | HR: 1,57 (1,21 a 2,04) |
| Motzer 2018/2019 | Nivolumab + Ipilimumab | Sunitinib | Favorable | HR: 1,22 (0,73 a 2,04) | HR: 1,23 (0,90 a 1,69) |
| Motzer 2018/2019 | Nivolumab + Ipilimumab | Sunitinib | Global | HR: 0,71 (IC99,8% 0,59 a 0,86) | HR: 0,85 (0,73 a 0,98) |
| Wang 2019 | Nivolumab + Ipilimumab | Sunitinib | Global | HR: 0,63 (0,50 a 0,79) | HR: 0,82 (0,68 a 0,99) |
| Motzer 2018/2019 | Nivolumab + Ipilimumab | Sunitinib | Intermedio | HR 0,66 (0,50 a 0,87) | NR |
| Motzer 2018/2019 | Nivolumab + Ipilimumab | Sunitinib | Intermedio o No favorable | HR 0,66 (0,54 a 0,80) | HR: 0,77 (0,65 a 0,90) |
| Hahn 2019 | Nivolumab + Ipilimumab | Sunitinib | Intermedio o No favorable | HR: 0,66 (0,54 a 0,80) | HR: 0,76 (0,65 a 0,89) |
| Motzer 2018/2019 | Nivolumab + Ipilimumab | Sunitinib | No favorable | HR 0,57 (0,39 a 0,82) | NR |
| Wang 2019 | Nivolumab + Ipilimumab | Pembrolizumab + Axitinib | Global | HR: 1,19 (0,80 a 1,76) | HR: 1,19 (0,91 a 1,56) |
| Wang 2019 | Pazopanib | Sunitinib | Global | HR: 0,92 (0,8 a 1,07) | HR: 1,05 (0,90 a 1,22) |
| Wang 2019 | Pazopanib | Pembrolizumab + Axitinib | Global | HR: 1,74 (1,21 a 2,49) | HR: 1,53 (1,19 a 1,94) |
| Rini 2019/Powles 2020 | Pembrolizumab+Axitinib | Sunitinib | Favorable | HR: 1,06 (0,60 a 1,86) | HR: 0,79 (0,57 a 1,09) |
| Rini 2019/Powles 2020 | Pembrolizumab+Axitinib | Sunitinib | Global | HR: 0,68 (0,55 a 0,85) | HR: 0,71 (0,60 a 0,84) |
| Rini 2019/Powles 2020 | Pembrolizumab+Axitinib | Sunitinib | Intermedio | HR: 0,63 (0,47 a 0,83) | HR: 0,72 (0,57 a 0,90) |

| Estudio | Intervención | Comparador | Riesgo | Supervivencia global | Supervivencia libre de progresión |
|-----------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Rini 2019/Powles 2020 | Pembrolizumab+Axitinib | Sunitinib | Intermedio o No favorable | HR: 0,63 (0,50 a 0,81) | HR: 0,69 (0,56 a 0,84) |
| Rini 2019/Powles 2020 | Pembrolizumab+Axitinib | Sunitinib | No favorable | HR: 0,59 (0,37 a 0,96) | HR: 0,54 (0,34 a 0,83) |
| Hahn 2019 | Pembrolizumab+Axitinib | Sunitinib | Favorable | HR: 0,70 (0,28 a 1,86) | HR: 0,84 (0,53 a 1,34) |
| Wang 2019 | Pembrolizumab+Axitinib | Sunitinib | Global | HR: 0,53 (0,38 a 0,73) | HR: 0,69 (0,57 a 0,84) |
| Hahn 2019 | Pembrolizumab+Axitinib | Sunitinib | Intermedio o No favorable | HR: 0,50 (0,35 a 0,71) | HR: 0,67 (0,53 a 0,85) |
| Eicheberg 2015 | Sorafenib | Sunitinib | Favorable | NR | HR: 1,30 (IC 90% 0,87 a 1,94) |
| Tomita 2019 | Sorafenib | Sunitinib | Favorable/Intermedio | HR: 0,93 (0,58 a 1,48) | HR: 0,67 (0,42 a 1,08) |
| Eicheberg 2015 | Sorafenib | Sunitinib | Global | HR 1,00 (IC 90% 0,77 a 1,30) | HR 1,19 (IC 90% 0,97 a 1,47) |
| Wang 2019 | Sorafenib | Sunitinib | Global | NR | HR: 1,31 (1,08 a 1,59) |
| Wang 2019 | Sorafenib | Pembrolizumab + Axitinib | Global | NR | HR: 1,90 (1,44 a 2,49) |
| Eicheberg 2015 | Sorafenib | Sunitinib | Intermedio | NR | HR: 1,14 (IC 90% 0,82 a 1,57) |
| Hahn 2019 | Sorafenib | Sunitinib | Intermedio o No favorable | NR | HR: ,00 (0,73 a 1,4) |
| Wang 2019 | Sunitinib | Pembrolizumab + Axitinib | Global | HR: 1,89 (1,36 a 2,63) | HR: 1,45 (1,20 a 1,76) |
| Wang 2019 | Temsirolimus | Sunitinib | Global | HR: 0,90 (0,67 a 1,23) | HR: 1,38 (1,03 a 1,85) |
| Wang 2019 | Temsirolimus | Pembrolizumab + Axitinib | Global | HR: 1,71 (1,09 a 2,67) | HR: 2,0 (1,41 a 2,83) |

En el grupo de riesgo favorable no se encontraron diferencias entre pembrolizumab en combinación con axitinib o sorafenib versus sunitib en supervivencia libre de progresión, pero si en la comparación de nivolumab en combinación con ipilimumab a favor del sunitinib (calidad de la evidencia moderada a baja); en esta última comparación, se encontraron diferencias en la tasa de respuesta a favor del sunitinib (calidad de la evidencia moderada).

En el grupo de riesgo intermedio o desfavorable fue mejor la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta en el grupo que recibió nivolumab en combinación con ipilimumab que en el grupo que recibió sunitinib; también fue mejor la supervivencia global y libre de progresión en el grupo que asignado a pembrolizumab en combinación con axitinib (calidad de la evidencia alta).

En relación con el desenlace calidad de vida, esta fue evaluada en el estudio de Motzer et al 2013 (16) y Motzer et al 2018 (17): en los dos estudios se encontró un cambio en las escalas de calidad de vida a favor del pazopanib o del nivolumab en combinación con ipilimumab versus sunitib.

En relación con los eventos adversos grados 3 y 4 se observaron diferencias a favor de nivolumab en combinación con ipilimumab y de temsirolimus frente a pembrolizumab en combinación con axitinib, de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a sunitinib y de temsirolimus frente a cualquiera de las siguientes moléculas: bevacizumab en combinación con interferón Alpha 2a, pazopanib, sorafenib y sunitinib. A continuación se presentan los resultados reportados en el metanálisis de Wang et al 2019 (11):

| Intervención | Comparador | Eventos adversos grados 3 o 4 |
|------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Pembrolizumab+Axitinib | Nivolumab + Ipilimumab | OR: 2,60 (1,25 a 5,64) |
| Pembrolizumab+Axitinib | Sunitinib | OR: 1,30 (0,76 a 2,26) |
| Bevacizumab +INF | Pembrolizumab+Axitinib | OR: 1,31 (0,54 a 3,15) |
| Pazopanib | Pembrolizumab+Axitinib | OR: 0,81 (0,37 a 1,70) |
| Temsirolimus | Pembrolizumab+Axitinib | OR: 0,18 (0,06 a 0,57) |
| Sorafenib | Pembrolizumab+Axitinib | OR: 0,77 (0,35 a 1,62) |
| Nivolumab + Ipilimumab | Sunitinib | OR: 0,50 (0,28 a 0,84) |
| Bevacizumab +INF | Nivolumab + Ipilimumab | OR: 3,37 (1,39 a 8,41) |
| Pazopanib | Nivolumab + Ipilimumab | OR: 2,10 (1,00 a 4,67) |
| Temsirolimus | Nivolumab + Ipilimumab | OR: 0,48 (0,16 a 1,41) |
| Sorafenib | Nivolumab + Ipilimumab | OR: 1,00 (0,57 a 1,42) |
| Pazopanib | Bevacizumab +INF | OR: 0,62 (0,26 a 1,46) |
| Temsirolimus | Bevacizumab +INF | OR: 0,14 (0,06 a 0,30) |
| Bevacizumab +INF | Sorafenib | OR: 0,59 (0,28 a 1,14) |
| Bevacizumab +INF | Sunitinib | OR: 1,68 (0,86 a 3,47) |
| Temsirolimus | Pazopanib | OR: 0,23 (0,07 a 0,74) |
| Sorafenib | Pazopanib | OR: 0,94 (0,42 a 2,07) |
| Pazopanib | Sunitinib | OR: 1,04 (0,61 a 1,84) |
| Sorafenib | Temsirolimus | OR: 4,14 (1,15 a 10,71) |
| Temsirolimus | Sunitinib | OR: 0,24 (0,09 a 0,69) |
| Sorafenib | Sunitinib | OR: 1,0 (0,57 a 1,72) |

Evaluación Económica

Se realizó un modelo tipo Markov con tres estadios de salud: libre de progresión, progresión de la enfermedad y muerte. Una vez diagnosticados con la condición de salud previamente mencionada, toda la población del modelo entra al estadio de libre de progresión, donde reciben tratamiento. Este es un estadio bajo el cual la enfermedad se encuentra controlada y el tratamiento está siendo efectivo. En libre progresión, los pacientes pueden presentar eventos adversos asociados al tratamiento; sin embargo, la inclusión de la presencia de eventos adversos no afecta la probabilidad de progresión de la enfermedad, pero sí influye en la calidad de vida e incrementa los costos asociados (24). De allí, los pacientes pueden moverse a un estadio de progresión de la enfermedad, donde el

paciente recibe tratamiento de segunda línea o cuidados paliativos, o mueren. De progresión de la enfermedad, la próxima transición es la muerte. Este es el único estadio absorbente del modelo. En este contexto, los pacientes solo pueden avanzar hacia estadios más graves de la enfermedad.

Se implementa un esquema de modelación diferenciado por tres tipos de riesgo: sin distinguir por tipo de riesgo o riesgo global, riesgo favorable y riesgo intermedio-desfavorable. A su vez, en cada tipo de riesgo se proponen diferentes escenarios de modelación según la evidencia disponible. Para el riesgo global, las tecnologías consideradas en el análisis de costo-efectividad son: sunitinib, pembrolizumab en combinación con axitinib, nivolumab en combinación con ipilimumab, pazopanib, sorafenib, bevacizumab en combinación con interferón alfa y temsirolimus. Debido a que no se cuenta con evidencia a nivel de curvas de supervivencia para todas las tecnologías consideradas, y para las que se cuenta existe diferencia estadísticamente significativa para la curva de supervivencia global (OS) de la tecnología común (comparador), los escenarios propuestos se centran en la alternancia de las curvas base, que son las del comparador. Para el caso en donde se diferencia por tipos riesgo, solo se cuenta con evidencia que puede ser usada en la modelación para las tecnologías: sunitinib, pembrolizumab en combinación con axitinib y nivolumab en combinación con ipilimumab. Dado que para ninguno de los dos riesgos se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las curvas del comparador, el cual es sunitinib, la propuesta de modelo se basa en la comparación de la modelación para distintos escenarios con el uso de HR haciendo la variación entre los del metaanálisis y los presentados en los estudios primarios, y con el uso de las curvas presentadas en los estudios primarios.

A continuación, se muestran los resultados de los modelos en términos de costo-efectividad según grupo de riesgo y escenarios de modelación:

Modelo sin distinguir por tipo de riesgo

Los resultados para los tres escenarios de modelación indican que bevacizumab combinado con interferón alfa, sorafenib y temsirolimus son estrategias dominadas, en cuanto presentan mayores costos y menores AVAC que otras alternativas. Por su parte, pazopanib, nivolumab combinado con ipilimumab y pembrolizumab combinado con axitinib son estrategias que reportan AVAC incrementales, pero el costo por AVAC es superior al umbral de costo-efectividad. Por lo tanto, sunitinib resulta ser la estrategia costo-efectiva en ambos escenarios de modelación sin distinguir por tipo de riesgo o en riesgo global.

| Población | Escenario | Estrategias | Costos | Costos Incremental | AVAC | AVAC Incremental | RICE | Referencia |
|--|-----------|--------------------------|------------------|--------------------|-------|------------------|-------------------|------------------------|
| No se distingue por grupo de riesgo (Global) | 1 | Sorafenib | \$ 367.590.300 | | 2,047 | | | |
| | | Bevacizumab + IFN | \$ 681.180.800 | \$ 313.590.548 | 2,062 | 0,0149 | \$ 20.992.874.297 | Sorafenib |
| | | Sunitinib | \$ 190.007.900 | -\$ 177.582.376 | 2,437 | 0,0349 | Dominante | Sorafenib |
| | | Temsirolimus | \$ 307.894.100 | \$ 117.886.222 | 2,144 | 0,0384 | \$ 3.071.113.349 | Sunitinib |
| | | Pazopanib | \$ 203.283.300 | \$ 13.275.383 | 2,547 | 0,0622 | \$ 213.543.011 | Sunitinib |
| | | Nivolumab + Ipilimumab | \$ 817.366.600 | \$ 614.083.379 | 2,047 | 0,2934 | \$ 2.092.798.711 | Pazopanib |
| | | Pembrolizumab + Axitinib | \$ 1.655.026.000 | \$ 837.659.150 | 2,082 | 0,1094 | \$ 7.658.764.323 | Nivolumab + Ipilimumab |
| | 2 | Sorafenib | \$ 322.992.900 | | 1,796 | | | |
| | | Bevacizumab + IFN | \$ 597.576.100 | \$ 274.583.188 | 1,811 | 0,0154 | \$ 17.880.329.980 | Sorafenib |
| | | Sunitinib | \$ 167.212.000 | -\$ 155.780.886 | 1,834 | 0,038 | Dominante | Sorafenib |
| | | Temsirolimus | \$ 274.793.500 | \$ 107.581.545 | 1,874 | 0,0398 | \$ 2.702.390.977 | Sunitinib |
| | | Pazopanib | \$ 181.799.400 | \$ 14.587.375 | 1,898 | 0,0646 | \$ 225.815.757 | Sunitinib |
| | | Nivolumab + Ipilimumab | \$ 738.103.200 | \$ 556.303.830 | 2,222 | 0,3237 | \$ 1.718.756.265 | Pazopanib |
| | | Pembrolizumab + Axitinib | \$ 1.507.475.000 | \$ 769.371.715 | 2,35 | 0,1283 | \$ 5.995.824.090 | Nivolumab + Ipilimumab |

Modelo riesgo favorable

Los resultados muestran que nivolumab combinado con ipilimumab es una estrategia dominada, ya que representa menos AVAC a un costo mayor que sunitinib. Por su parte, pembrolizumab combinado con axitinib reporta mayores AVAC que sunitinib y nivolumab con ipilimumab; sin embargo, la RICE se encuentra muy por encima del umbral de costo-efectividad. Por lo tanto, la estrategia costo-efectiva para el modelo de riesgo favorable en los tres escenarios de modelación es sunitinib.

| Población | Escenario | Estrategias | Costos | Costos Incremental | AVAC | AVAC Incremental | RICE | Referencia |
|------------------|-----------|--------------------------|------------------|--------------------|-------|------------------|--------------------|------------------------|
| Riesgo favorable | 1 | Nivolumab + Ipilimumab | \$ 509.611.300 | | 2,418 | | | |
| | | Sunitinib | \$ 342.741.900 | -\$ 166.869.402 | 2,588 | 0,1696 | Dominante | Nivolumab + Ipilimumab |
| | | Pembrolizumab + Axitinib | \$ 1.209.261.000 | \$ 866.518.867 | 2,738 | 0,1509 | \$ 5.743.831.680 | Sunitinib |
| | 2 | Nivolumab + Ipilimumab | \$ 601.263.500 | | 2,479 | | | |
| | | Sunitinib | \$ 342.578.700 | -\$ 258.684.789 | 2,583 | 0,1046 | Dominante | Nivolumab + Ipilimumab |
| | | Pembrolizumab + Axitinib | \$ 1.234.377.000 | \$ 891.798.803 | 2,6 | 0,0167 | \$ 53.458.580.513 | Sunitinib |
| | 3 | Nivolumab + Ipilimumab | \$ 1.150.011.000 | | 2,474 | | | |
| | | Sunitinib | \$ 342.645.900 | -\$ 264.870.348 | 2,587 | 0,113 | Dominante | Nivolumab + Ipilimumab |
| | | Pembrolizumab + Axitinib | \$ 1.150.011.000 | \$ 807.365.211 | 2,594 | 0,0062 | \$ 129.191.450.945 | Sunitinib |

Modelo riesgo intermedio-desfavorable

Los resultados para los tres escenarios de modelación muestran que tanto nivolumab combinado con ipilimumab y pembrolizumab combinado con axitinib son estrategias más costosas y que reportan mayor AVAC en comparación con sunitinib. Sin embargo, la RICE para estas dos alternativas supera el umbral de costo-efectividad. En ese sentido, la estrategia costo-efectiva para riesgo intermedio-desfavorable es sunitinib.

| Población | Escenario | Estrategias | Costos | Costos Incremental | AVAC | AVAC Incremental | RICE | Referencia |
|--------------------------------|-----------|--------------------------|----------------|--------------------|-------|------------------|-------------------|------------------------|
| Riesgo intermedio-desfavorable | 1 | Sunitinib | \$ 235.928.595 | | 1,675 | | | |
| | | Nivolumab + Ipilimumab | \$ 491.444.493 | \$ 255.515.899 | 2,032 | 0,3567 | \$ 716.374.851 | Sunitinib |
| | | Pembrolizumab + Axitinib | \$ 873.488.279 | \$ 382.043.786 | 2,226 | 0,1938 | \$ 1.971.819.083 | Nivolumab + Ipilimumab |
| | 2 | Sunitinib | \$ 235.918.026 | | 1,678 | | | |
| | | Nivolumab + Ipilimumab | \$ 488.931.719 | \$ 253.013.692 | 2,033 | 0,3549 | \$ 712.877.962 | Sunitinib |
| | | Pembrolizumab + Axitinib | \$ 844.944.376 | \$ 356.012.657 | 2,076 | 0,0431 | \$ 8.261.665.952 | Nivolumab + Ipilimumab |
| | 3 | Sunitinib | \$ 236.161.435 | | 1,677 | | | |
| | | Nivolumab + Ipilimumab | \$ 514.659.605 | \$ 278.498.170 | 2,015 | 0,3383 | \$ 823.207.425 | Sunitinib |
| | | Pembrolizumab + Axitinib | \$ 951.914.309 | \$ 437.254.704 | 2,041 | 0,0259 | \$ 16.878.151.737 | Nivolumab + Ipilimumab |

Valoración del posicionamiento terapéutico

Se realizó un panel de valoración de posicionamiento terapéutico, conformado por: un médico internista, especialista en oncología, PhD en cáncer renal; un médico especialista en hematología, especialista

en oncología clínica; tres médicos urólogos especialistas en oncología; y un médico internista especialista en nefrología. Se presentaron los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad y de la evaluación económica, luego se procedió a realizar la votación de manera independiente y anónima para el grupo de riesgo favorable y el grupo de riesgo intermedio o desfavorable.

Recomendación

Con base en el proceso previamente descrito se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:

| Grupo de riesgo | Tecnología | Posición |
|--------------------------------|---------------------------------|------------|
| Riesgo favorable | Pembrolizumab + axitinib | Posición 1 |
| | Sunitinib | Posición 2 |
| | Bevacizumab + interferón alfa 2 | Posición 3 |
| | Pazopanib | Posición 4 |
| | Sorafenib | Posición 5 |
| Riesgo intermedio-desfavorable | Nivolumab + Ipilimumab | Posición 1 |
| | Pembrolizumab + axitinib | Posición 2 |
| | Sunitinib | Posición 3 |
| | Pazopanib | Posición 4 |
| | Temsirolimus | Posición 5 |

| Grupo de riesgo | Tecnología | Posición |
|-----------------|---------------------------------|------------|
| | Bevacizumab + interferón alfa 2 | Posición 6 |
| | Sorafenib | Posición 7 |
| | | |

Referencias bibliográficas

- Lázaro M, Valderrama BP, Suárez C, de-Velasco G, Beato C, Chirivella I, et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019). Clin Transl Oncol. 2020;22(2):256–69.
- Quiroga Matamoros W, Fernandez F, Citarella Otero D, Rangel J, Estrada Guerrero A, Patiño ID. Guía de manejo del carcinoma de células renales. Urol Colomb. 2016;25(2):169–89.
- Padala SA, Kallam A. Cancer, Clear Cell Renal Carcinoma. StatPearls. 2020.
- World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today. 2020.
- Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):93–105.
- de Vries E, Meneses MX, Piñeros M. Years of life lost as a measure of cancer burden in Colombia, 1997-2012. Biomedica. 2016;36(4):547–55.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(5):706–20.
- Wolters Kluwer. Lexicomp [Internet]. [cited 2020 Aug 6]. Available from: <https://online.lexi.com/lco/action/home>
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información de medicamentos -



- Buscador para profesionales sanitarios [Internet]. [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
10. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), IETS. Medicamentos a un clic [Internet]. [cited 2020 Nov 12]. Available from: http://www.medicamentosaunclic.gov.co/contenidos/Que_es_FTN.aspx
 11. Wang J, Li X, Wu X, Wang Z, Zhang C, Cao G, et al. Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: A Bayesian network analysis. *EBioMedicine*. 2019 Sep;47:78–88.
 12. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Ye XY, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2019 Nov;2(6):708–15.
 13. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer Von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, et al. SWITCH: A randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol*. 2015 Nov;68(5):837–47.
 14. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec;370(9605):2103–11.
 15. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116–27.
 16. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722–31.
 17. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–90.
 18. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):1370–85.
 19. Tomita Y, Naito S, Sassa N, Takahashi A, Kondo T, Koie T, et al. Sunitinib Versus Sorafenib as Initial Targeted Therapy for mCC-RCC With Favorable/Intermediate Risk: Multicenter Randomized Trial CROSS-J-RCC. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Aug;18(4):e374–85.
 20. Négrier S, Gravis G, Pérol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, et al. 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.
 21. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May;356(22):2271–81.
 22. Ravaud A, Barrios CH, Alekseev B, Tay MH, Agarwala SS, Yalcin S, et al. RECORD-2: Phase II randomized study of everolimus and bevacizumab versus interferon α -2a and bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2015 Jul;26(7):1378–84.
 23. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer AG, Hariharan S, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol*. 2014 Mar;32(8):752–9.
 24. Casciano R, Chulikaviti M, Di Lorenzo G, Liu Z, Baladi JF, Wang X, et al. Economic evaluation of everolimus versus sorafenib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of first-line sunitinib. *Value Heal*. 2011 Sep;14(6):846–51.

25. Ariza LET. Búsqueda, consolidación y cálculo de pesos corporales para modelamiento económico de medicamentos

en pacientes colombianos por grupo de edad. 2015.