

Evaluación del tratamiento con Sunitinib y Sorafenib en el Cáncer de Riñón Metastásico

Grupo de Seguimiento

Dr. Henry Albornoz, Lic. Marcela Baldizzoni, MSc. Gustavo Saona, Dr. Abayuba Perna, QF. Silvia Perez, Dr. Fernando Correa

Fondo Nacional de Recursos

Marzo 2011

Introducción

En Diciembre de 2007 se aprobó por la CHA del FNR la incorporación del tratamiento sistémico del cáncer de riñón metastásico; las drogas aprobadas para este uso fueron: *Sunitinib* o *Sorafenib*.

Ambas son drogas de administración oral con acciones anti-angiogénicas y anti-proliferativas que han demostrado efectividad en el tratamiento de esta enfermedad.

En la aprobación de este tratamiento, se estableció evaluar los resultados al año de iniciado el programa. En enero de 2009 se realizó una evaluación que comprendió los pacientes incluidos en el primer año de cobertura; el mismo mostró que los resultados en cuanto a respuesta, supervivencia global y supervivencia libre de progresión en ese momento eran similares a los publicados internacionalmente.

Funcionamiento del programa:

Se elaboró un marco normativo de la cobertura (Normativa de Tratamiento Sistémico del Cáncer de Riñón Metastático), se diseñaron formularios específicos (solicitud, dosis mensuales posteriores) y se ingresó la información en la base de datos del FNR.

La solicitud de cobertura de tratamiento se realiza en el formulario de solicitud, el cual es enviado al FNR acompañado de un resumen de la historia clínica y de los exámenes requeridos. Un equipo técnico integrado por un Médico del FNR y Oncólogo Consultante, valoran caso a caso la pertinencia de la indicación de acuerdo al marco normativo establecido.

Posteriormente, la decisión tomada, las observaciones o los pedidos de información faltante es informada a la institución de origen, a través de una comunicación escrita. En caso de autorización, se realiza una llamada telefónica al paciente para informarle de la resolución y se lo cita a concurrir al FNR para retirar la medicación y al mismo tiempo mantener una entrevista con Lic. Enfermería del equipo.

En la entrevista se realiza una valoración de la calidad de vida actualizada a ese momento y un relevamiento de comorbilidades y medicamentos que está recibiendo. Para los pacientes que no pueden concurrir se entrevista al familiar que retira la medicación o se mantiene un contacto telefónico. El sistema de entrevistas se mantiene en el tiempo con el objetivo de evaluar calidad de vida bajo tratamiento y aparición de eventos adversos al mismo. Toda la información es ingresada en el sistema informático del FNR.

Posteriormente la Química Farmacéutica evalúa interacciones medicamentosas entre los fármacos que recibe habitualmente el paciente y el otorgado por el FNR. En caso de encontrarse interacciones importantes con la drogas indicadas se ingresa esta información en el formulario de seguimiento y el equipo Médico del FNR informa de lo detectado al Oncólogo tratante (esto ha motivado ajustes de dosis y revisiones de planes de tratamiento).

El objetivo del presente estudio fue analizar los resultados de los pacientes con cáncer de riñón metastático tratados con Sunitinib o Sorafenib bajo cobertura del FNR desde el inicio de la misma (diciembre de 2007) hasta octubre de 2010.

Metodología

Se realizó un estudio prospectivo de la cohorte de pacientes tratados con dichos medicamentos que iniciaron el tratamiento bajo cobertura del FNR antes del 1^o de octubre de 2010.

Se analizaron las siguientes variables:

- Supervivencia total, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte (evento) o hasta el último contacto (censura). Se estimó la mediana del tiempo de supervivencia y la proporción de supervivencia acumulada a diferentes períodos de tiempo utilizando el método de Kaplan-Meier.
- Supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta la muerte (evento) o hasta la suspensión o abandono del tratamiento (censura). Se estimó la mediana del tiempo de supervivencia y la proporción de supervivencia acumulada a diferentes períodos de tiempo utilizando el método de Kaplan-Meier.
- Tiempo en tratamiento.
- Respuesta clínica al tratamiento de acuerdo a los criterios RECIST; se calculó la incidencia acumulada de respuesta clínica, separada en respuesta parcial y completa.
- Causas de suspensión del tratamiento (intolerancia, progresión, abandono u otros).
- Presencia de efectos adversos del tratamiento.

Los datos se obtuvieron de:

- Base de datos del FNR, en la cual se ingresa la información de los formularios de “solicitud de inicio de tratamiento” y de “dosis mensuales posteriores”.
- Planilla de los controles y de las entrevistas telefónicas realizadas por la Lic. de Enfermería.
- Datos de fallecimientos reportados por el sistema de seguridad social y por el MSP.
- Dichos datos se reunieron en una base de datos única, la cual se analizó con el programa SPSS 11.5.

Resultados

Hasta el 1^o de octubre de 2010 ingresaron 224 solicitudes de inicio de tratamiento para cáncer de riñón metastático, de ellas se autorizaron 189 (84.4%). Ciento cuarenta y tres (75,7%) iniciaron tratamiento con sunitinib y 46 (24,3%) con sorafenib.

Características de los pacientes

Edad media: 59,6 años (rango 28 – 82)

Sexo

- Masculino: 128 pacientes (67,7%)
- Femenino: 61 pacientes (32.3%)

Procedencia:

- Montevideo: 98 pacientes (51,9%).
- Interior: 91 pacientes (48,1%)

Cobertura:

- Privada: 142 pacientes (75,1%)
- Público: 47 pacientes (24,9%)

Seguimiento y eventos analizados:

La mediana del tiempo seguimiento se ubicó en 688 días, los P75 y 25 fueron 394 y 906 días, respectivamente.

Supervivencia General

Fallecieron 107 pacientes durante el seguimiento. En la Tabla se muestra la supervivencia global y el intervalo de confianza al 95% a 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. La mediana de la supervivencia fue 494 días y los P75 y 25 fueron 195 y 971 días, respectivamente.

Supervivencia General

	Supervivencia					
	3 meses n= 158 % (IC 95%)	6 meses n= 140 % (IC 95%)	9 meses n= 112 % (IC 95%)	12 meses n= 88 % (IC 95%)	18 meses n= 51 % (IC 95%)	24 meses n= 33 % (IC 95%)
Población n= 189	84,1 (78,8-89,3)	76,5 (70,5-82,6)	67,9 (61,1-74,7)	59,4 (52,1-66,8)	46,4 (38,5 – 54,4)	39,3 (31,0 – 47,6)

Supervivencia libre de progresión

Presentaron progresión o fallecieron durante el seguimiento 126 pacientes. En la Tabla se muestra la supervivencia libre de progresión y el intervalo de confianza al 95% a 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión fue 373 días y los P75 y 25 fueron 144 y 683 días, respectivamente.

Supervivencia libre de progresión

	Supervivencia					
	3 meses n= 153 % (IC 95%)	6 meses n= 128 % (IC 95%)	9 meses n= 96 % (IC 95%)	12 meses n= 71 % (IC 95%)	18 meses n= 35 % (IC 95%)	24 meses n= 18 % (IC 95%)
Población n= 189	81,9 (76,4-87,4)	72,0 (65,6-78,5)	60,2 (53,0-67,4)	50,6 (43,0-58,2)	33,2 (25,3 – 41,1)	22,1 (14,4 – 29,8)

Tiempo de tratamiento: mediana 269 días y los P25 y 75 fueron 130 y 487 días, respectivamente.

Respuesta Clínica:

- Respuesta: 65 pacientes (34,4%).
 - Respuesta Completa en 12 (6,3%),
 - Respuesta Parcial en 53 (28%) pacientes.
- Sin respuesta: 113 pacientes (59,8%).
- Sin datos: 11 pacientes (5,8%).

Duración de la respuesta: mediana 295 días y los P25 y 75 fueron 131 y 518 días, respectivamente.

Cambio de tratamiento:

Se solicitaron 45 cambios de tratamiento en 41 pacientes (21,7%). Se autorizaron 24 cambios de tratamiento en 23 pacientes (12,2%); 18 cambiaron de sunitinib a sorafenib,

5 cambiaron de sorafenib a sunitinib y un paciente cambió de sunitinib a sorafenib y luego volvió a sunitinib.

Suspensión de Tratamiento:

El tratamiento se suspendió en 77 pacientes (40,7%).

Causas:

- Progresión lesional: 34 pacientes (18%).
- Intolerancia: 24 pacientes (12,7%).
- Abandono del tratamiento: 1 paciente (0,5%).
- Indicación médica: 18 (9,5%).
- Otros: 2 paciente (1,1%).

Efectos Adversos

Ciento veintiocho pacientes (67,7%) presentaron algún efecto adverso al tratamiento y en 71 pacientes (31,6%) estos eventos adversos fueron moderados o severos (grado III o IV). Motivaron suspensión o solicitud de cambio de la droga utilizada en 37 (19,6%) de los pacientes tratados.

Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, dermatológicos, generales, hematológicos, cardiovasculares y endocrinológicos, los cuales ocurrieron en 39,6%, 29,1%, 20,6%, 13,2%, 8,5% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Cincuenta y seis pacientes (29,6%) presentaron un tipo de efecto adverso, 35 (18,5%) presentaron dos tipos de efectos adversos y 37 (20,6%) presentaron 3 o más tipos de efectos adversos.

Discusión

Los resultados encontrados en la población tratada con cobertura del FNR son comparables a los reportados en los estudios clínicos reportados en la literatura internacional.

La tasa de respuesta fue de 34,43% en la población del FNR, en la literatura se reportan cifras de 31% y 46%^{1 2 3 4}.

La supervivencia global observada fue inferior a la reportada en los ensayos clínicos. La mediana del tiempo de supervivencia y la supervivencia acumulada a dos años en la población del FNR fue 16,2 meses y 39%, respectivamente. La mediana de del tiempo de supervivencia con seguimientos similares a los de la población analizada se ha ubicado entre 19 y 22,8 meses; la supervivencia acumulada a uno y dos años en 65 y 55%, respectivamente^{2,4,5}.

La supervivencia libre de progresión fue similar a la reportada en los ensayos clínicos¹⁻⁵.

La alta frecuencia de efectos adversos y la necesidad de suspensión del tratamiento también fue similar a lo reportado internacionalmente. La suspensión del tratamiento se reportó en 10 y 34% de los pacientes tratados con sorafenib y sunitinib, respectivamente. La presencia de efectos adversos moderados a severos se reportó en 34 y 53,9% de los pacientes tratados con sorafenib y sunitinib, respectivamente⁶.

Conclusiones

La evaluación a tres años de iniciado el programa de tratamiento sistémico del cáncer de riñón metastásico bajo el marco normativo establecido por el FNR mostró resultados muy similares a los reportados internacionalmente en términos de supervivencia libre de progresión y en cuanto al perfil de seguridad del tratamiento.

Bibliografía

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-24.
2. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-34.
3. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM; et al. Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JAMA*. 2006; 295:2516-2524.
4. Motzer R, Hutson T, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for Sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90.
5. Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, et al. A phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: Insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:194-202.
6. London Cancer New Drugs Group. Sunitinib and sorafenib for renal cell carcinoma (update). August 2007.