

Análisis de sobrevida de los pacientes con cáncer de células renales en tratamiento con sunitinib en la Caja Costarricense de Seguro Social en el periodo 2007 al primer semestre del 2012.

Shing Mi Ching Fung¹, José Antonio Castro Cordero¹.

Resumen

El sunitinib se utiliza en pacientes con cáncer de células renales (CCR) y dado el alto costo es necesario evaluar la respuesta clínica en función de la sobrevida libre de progresión. Objetivo: Evaluar la efectividad del sunitinib en pacientes con cáncer de células renales en Hospitales de la Seguridad Social de 2007 a junio 2012. Material y métodos: estudio observacional, tipo prescripción-indicación en pacientes con CCR y uso de sunitinib en el periodo de estudio. Resultados: Del análisis de sobrevida se obtuvo, la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 13,2 meses y la sobrevida global fue de 17,7 meses. El 85% de los casos al finalizar habían progresado y el 63% falleció. Los mayores de 60 años presentaron una mayor sobrevida que los menores [14,8, (IC95% 13,15-16,39), 10,8 (IC95% 8,57- 13,10) respectivamente]. Conclusiones: La sobrevida global que se obtuvo en los pacientes, supera lo encontrado en los ensayos clínicos, alcanzado una sobrevida libre de progresión superior al año y global cercana al año y medio.

Palabras claves: *Sunitinib, cáncer de células renales, sobrevida global, sobrevida libre de progresión.*

Abstract

Sunitinib, a high cost drug, is used in renal cell carcinoma (RCC) treatment. The aim of the study was to evaluate the clinical response in progression-free survival of patients with renal cell carcinoma in hospitals of the Caja Costarricense de Seguro Social from 2007 to June 2012. Methods: observational, cross-sectional, prescription-indication study. A survival analysis was conducted in 48 patients. Outcomes: Global survival was 17.7 months and progression-free survival median was 13.2 months. Patients older than 60 years old had longer survival time than younger, 14.8 (IC95% 13.15-16.39): 10.8 (IC95% 8.57-13.10). Conclusion: progression-free survival showed was longer than one year. Global survival in patients with renal cell carcinoma exposed to sunitinib was longer than reported in clinical trials.

Key words: *sunitinib, renal cell carcinoma, global survival, progression-free survival.*

(1) Dirección de Farmacoepidemiología. Área de Farmacoeconomía Caja Costarricense de Seguro Social. San José, Costa Rica.

Fecha de recepción: 13 de septiembre de 2013. **Fecha de aceptación:** 13 de diciembre de 2013

Correspondencia: Shing Mi ching Fung.

Dirección de Farmacoepidemiología. Edificio Laureano Echandi

Apartado 10105-1000 San José – Costa Rica

.Tel. (506) 2539-1071. Fax. (506) 2539-1071, 2539-1072. Correo electrónico: smching@ccss.sa.cr.

El malato de sunitinib inhibe los receptores de tirosina quinasa (RTK) que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Este inhibidor fue aprobado por la FDA el 26 de enero de 2006¹, para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCR). El sunitinib en los ensayos clínicos demostró una mayor eficacia al prolongar la sobrevida libre de progresión y global²⁻⁶, por encima del interferón *alfa* que se consideraba la terapia estándar en esta enfermedad en ese momento², razón por la cual las guías de práctica clínica basadas en evidencia lo recomiendan como primera línea de tratamiento⁷.

Actualmente el sunitinib es un medicamento que no está incluido en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). No obstante, la utilización de este medicamento a cargo institucional es autorizado por caso individual, por parte de un comité centralizado; la prescripción es exclusivamente de los especialistas en oncología que atienden en los hospitales nacionales. Es importante indicar que la CCSS es el principal proveedor público de servicios de atención a la salud y entrega los medicamentos sin costo adicional a los pacientes, con una cobertura universal y equitativa.

Dado que el tratamiento con sunitinib es tan personalizado en un contexto de Seguridad Social y debido al alto costo de esta terapia, se consideró necesario evaluar la respuesta clínica obtenida por los pacientes con el uso de sunitinib, en función de la sobrevida libre de progresión y global.

Objetivo general

Evaluar la efectividad del sunitinib en el tratamiento de los pacientes con cáncer de células renales en los Hospitales de Referencia durante el periodo 2007 a junio 2012, CCSS.

Objetivos específicos

Recopilar la información de los pacientes autorizados para el uso de sunitinib por el Comité Central de Farmacoterapia a nivel institucional durante el periodo 2007 – junio 2012.

Describir las características de los pacientes con cáncer de células renales que están en tratamiento con sunitinib.

Estimar la sobrevida global y libre de progresión de los pacientes con cáncer de células renales en tratamiento con sunitinib.

Material y métodos

Se propuso una investigación aplicada y observacional, bajo una aproximación prescripción-indicación, según los principios y metodología estándar para los estudios de utilización de medicamentos^{8, 9,10}.

Se definió como población de estudio: Todos los pacientes que tienen CCR que el Comité Central de Farmacoterapia (CCF) les autorizó el uso de sunitinib como tratamiento, a nivel institucional, entre el año 2007 y el primer semestre del 2012.

Las variables analizadas fueron: Edad, sexo, comorbilidades, ECOG inicial y posterior al tratamiento, fecha de inicio de tratamiento, fecha de defunción, fecha de la última evaluación clínica del paciente, respuesta al tratamiento y condición del paciente, sobrevida global y libre de progresión. Se tomó como fecha

de corte para el valorar la condición de vivo o fallecido de los pacientes el 11 de octubre de 2012.

Para la recolección de la información, se revisaron las bases de datos del CCF, de donde se obtuvo el listado de pacientes, posteriormente se procedió a ir a los centros de salud para realizar la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes.

La información de los pacientes se registró en una base de datos desarrollada en el programa Microsoft Excel, para luego proceder a hacer el análisis de los datos por medio de estadística descriptiva, utilizando para las variables cualitativas distribuciones de frecuencia absolutas y relativas, y para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión. Además se elaboraron gráficas de sobrevida y estimaciones de Kaplan – Meier.

Resultados

Durante el periodo 2007 al primer semestre del 2012 se avaló un total de 68 pacientes con CCR para el tratamiento con sunitinib. De estos únicamente se incluyeron en este estudio 48 pacientes, debido a que 10 pacientes no llegaron a iniciar el tratamiento por complicaciones de su enfermedad y de otros 10 casos no fue posible disponer de la información del expediente clínico.

En cuanto a la distribución por sexo, se puede observar un predominio en el sexo masculino de un 69% y un 31% en el sexo femenino, lo que da una razón de masculinidad de 2.2 hombres por cada mujer. En relación a la edad, tenemos que el promedio de edad fue de 59,9 años, con una desviación estándar de

10,4 y un rango de 34 a 79 años. En el 46% de los pacientes se encontraron registradas comorbilidades, siendo las más frecuentes la hipertensión arterial (29%) y la diabetes mellitus tipo 2 (8%) (Cuadro 1). El 90% de los pacientes fueron sometidos a nefrectomía.

El 79% de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con sunitinib se encontraban según la escala de medición de la calidad de vida (ECOG) en un nivel 0 o 1, y solo 6% poseían un nivel de 2, es decir que en su mayoría los sujetos logran realizar las tareas de la vida cotidiana (Cuadro 1). La metástasis más frecuentemente fue en pulmón con un 54%, por otra parte las neoplasias renales se localizaban con mayor frecuencia en el lado izquierdo (50%), y en el 4% fueron bilaterales (Cuadro 1).

En relación al resultado de la terapia con sunitinib, se obtuvo que el 85% de los pacientes presentaron progresión de su enfermedad y que el 63% falleció, en cuanto a la valoración de la calidad de vida posterior al tratamiento, el 51% mantuvo un nivel de ECOG 0 o 1, mientras que un 21% presentó un nivel superior a esto (Cuadro 1).

Cuadro 1. Descripción de las variables analizadas en los pacientes con CCR y en tratamiento con sunitinib. CCSS. 2007 – junio 2012.

Variables	N	%
Sexo		
Femenino	15	31%
Masculino	33	69%
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	14	29%
Diabetes mellitus tipo 2	4	8%
Otras	4	8%
Sin comorbilidades	26	54%
ECOG inicial		
0	21	44%
1	17	35%
2	3	6%
No registrado	7	15%
Metastásis		
Pulmón	26	54%
Óseas	4	8%
Hígado	3	6%
Retroperitoneo	3	6%
Otros	7	15%
Sin metástasis	5	10%
Lado de la neoplasia		
Izquierdo	24	50%
Derecho	19	40%
Bilateral	2	4%
No registrado	3	6%
Progresión de la enfermedad		
No	7	15%
Sí	41	85%
Condición del paciente		
Vivo	18	38%
Fallecido	30	63%
ECOG final		
0	15	31%
1	10	21%
2	5	10%
3	2	4%
4	3	6%
No registrado	13	27%

Del análisis de la sobrevida realizado se obtuvieron los siguientes resultados: en forma general la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 13,2 meses, y por sexo el femenino fue de 13,1 meses y el masculino de 14,3 meses, sin que la diferencia entre géneros no fuera estadísticamente significativa,

cuando se valora por grupo de edad se observó que los pacientes mayores de 60 años presentaban una sobrevida libre de progresión mayor que los menores, diferencia que sí fue estadísticamente significativa (Cuadro 2).

En cuanto a la sobrevida global de los pacientes, la mediana fue de 17,7 meses, y por sexo el femenino fue de 16,2 meses y el masculino de 17,7 meses, sin que la diferencia entre géneros no fuera estadísticamente significativa, a pesar de que se encontró una diferencia estadística en la sobrevida libre de progresión por grupo de edad, al valorar la sobrevida global está no fue significativa (Cuadro 2).

Cuadro 2. Mediana de sobrevida libre de progresión y global de los pacientes con CCR y que se les autorizó el tratamiento con sunitinib. CCSS. 2007 – junio 2012.

	Sobrevida libre de progresión			Sobrevida global		
	Mediana	IC 95%		Mediana	IC 95%	
General	13,2	9,69	16,78	17,7	14,82	20,58
Sexo						
Femenino	13,1	5,02	21,18	16,2	8,63	23,70
Masculino	14,3	9,13	19,54	17,7	14,58	20,89
Grupo de edad						
< 60 AÑOS	10,8	8,57	13,10	16,9	13,10	20,70
>= 60 AÑOS	14,8	13,15	16,39	18,7	,00	45,46

La figura 1 muestra la sobrevida global de los pacientes con CCR, en donde se puede observar que a partir de los 20 meses la sobrevida disminuye a un 40% y este se mantiene constante cerca de los 40 meses en donde desciende a un 35% aproximadamente, y en los 50 meses este es de un 25%.

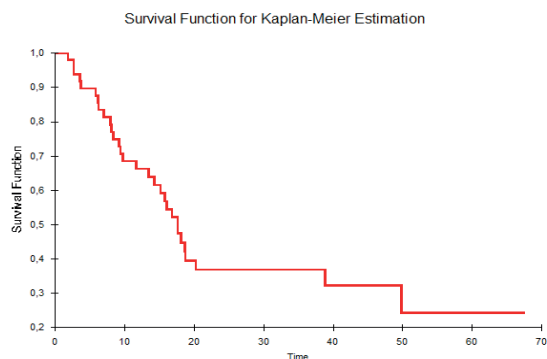


Figura 1. Estimación de Kaplan Meier de la sobrevida global para los pacientes con CCR a los que se les autorizó el tratamiento con sunitinib. CCSS. 2007- junio 2012.

En el gráfico 2, se observa que antes de los 20 meses la sobrevida de los pacientes es muy similar independientemente de su edad, pero después de este muestra una diferencia marcada entre los pacientes <60 años con los ≥ 60 años.

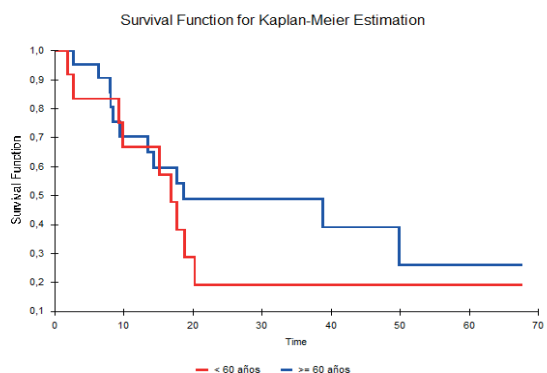


Figura 2. Estimación de Kaplan Meier de la sobrevida global para los pacientes con CCR a los que se les autorizó el tratamiento con sunitinib según grupo de edad.

En el gráfico 3, se aprecia que la sobrevida global de los pacientes con un ECOG inicial de 0 es más favorable en contraposición de un ECOG inicial en 1 ó 2.

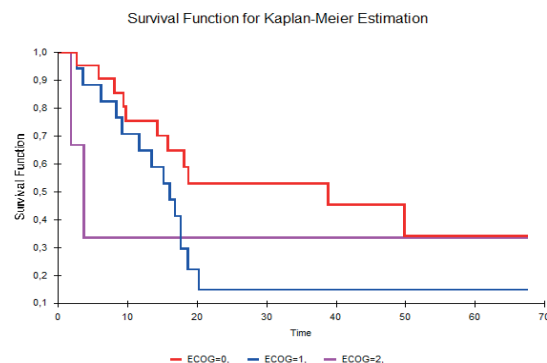


Figura 3. Estimación de Kaplan Meier de la sobrevida global para los pacientes con CCR a los que se les autorizó el tratamiento con sunitinib según nivel de ECOG. CCSS. 2007 - junio 2012.

Conclusiones

Del análisis realizado se destaca que más del 79% de los pacientes previo al inicio de tratamiento se encontraban en un nivel de ECOG 0 o 1 lo cual va acorde con lo recomendado por las guías del NICE. Se observó un predominio del sexo masculino y en promedio los pacientes rondaban los 60 años, y casi la mitad asociaban alguna comorbilidad, siendo la más frecuente la hipertensión arterial, factor que se ha considerado como de riesgo para el desarrollo de este tipo de tumores¹¹⁻¹⁶. En relación a la enfermedad metastásica, se observó que el sitio de metástasis más frecuente fue pulmón lo que va de acuerdo a los descrito en la literatura¹⁷.

La sobrevida global de los pacientes con CCR a partir de los 20 meses disminuye a un 40% y este se mantiene constante cerca de los 40 meses, con una mediana de sobrevida a progresión de 13.2 meses y la de sobrevida global de 17,7 meses. Además el 15% de los pacientes se mantuvieron libres de progresión al finalizar el análisis y el 38% se mantuvieron vivos. En los estudios

clínicos donde se compara la sobrevida libre de progresión entre el sunitinib y el interferón *alfa*, los pacientes con sunitinib alcanzan una sobrevida libre de progresión de 11 meses² y en nuestro estudio esta ronda los 13,2 meses, lo que significa que se están un efectividad ligeramente superior a la eficacia demostrada en los ensayos clínicos, y por ende la terapia está cumpliendo con las expectativas esperada.

Referencias

1. Food and Drug Administration. Drug Approval Package. Sutent (Sunitinib Malate) Capsules. [Internet]. 2006 Abril. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021938s000_021968s000_Sutent.cfm.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferón alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 ene 11; 356(2):115-124. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>.
3. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 ene 1; 24(1):16-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>.
4. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Mar 1;25(7):884-896. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17327610>.
5. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 ene 1; 24(1):25-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314617>.
6. Gore ME, Szczlik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Aug;10(8):757-763. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940>.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance 169. NSH [Internet]. 2011 Feb 4. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/TA169>.
8. OMS. Cómo investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud. Indicadores seleccionados del uso de medicamentos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 1993 (Serie sobre investigaciones, N° 07). Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2975s/1.html>.
9. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2 ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p.1-23.
10. Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2 ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p.67-92.
11. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, Kiemeny LA. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Oct; 60(4):615-21.
12. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1305.
13. Choi MY, Jee SH, Sull JW, Nam CM. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int*. 2005;67(2):647.
14. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008;167(4):438.
15. Vatten LJ, Trichopoulos D, Holmen J, Nilsen TI. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer*. 2007;97(1):112.
16. Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC, Curhan GC. A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16(9):1099.
17. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(6):2261.