



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 006-DETS-IETSI-2021**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE PAZOPANIB PARA EL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS  
CLARAS RECURRENTE/METASTÁSICO CON INTOLERANCIA A  
SUNITINIB COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN - IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

*Febrero, 2021*



**IETSI** | INSTITUTO DE  
EsSalud | EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR

1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillan - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



## REVISORES CLINICOS

- Sally Corrales Sequeiros - Médica Oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de pazopanib para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma renal de células claras recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib como tratamiento de primera línea. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 006-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú, 2021.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CADTH	Del inglés, <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCR	Carcinoma de células renales
CCRCC	Carcinoma de células renales de células claras
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>
ESMO	Del inglés, <i>European Society for Medical Oncology</i>
ETS	Evaluaciones de tecnología sanitaria
EUA	Del inglés, <i>European Association of Urology</i>
FDA	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i>
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Del inglés, <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IFN $\alpha$ 2a	Interferón alfa 2a
IL2	Interleucina 2
NCCN	Del inglés, <i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	Odds ratio
p-CODR	Del inglés, <i>CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PD-L1	Inhibidores de punto de control del ligando 1 de muerte celular
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RS	Revisiones sistemáticas
RSNWMA	Revisiones sistemática con metaanálisis en red
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Del inglés, <i>Scottish Medicines Consortium</i>
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular



## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
A. ANTECEDENTES .....	9
B. ASPECTOS GENERALES .....	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PAZOPANIB.....	12
<b>III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>14</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	15
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	17
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	20
i. Guías de práctica clínica.....	20
ii. Evaluación de tecnología .....	26
iii. Revisiones sistemáticas .....	28
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>32</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>36</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>38</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>39</b>
<b>IX. ANEXO .....</b>	<b>44</b>
ANEXO N° 1: Condiciones de uso .....	44
<b>X. MATERIAL SUPLEMENTARIO .....</b>	<b>45</b>



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El carcinoma de células renales (CCR) es el tipo más frecuente de cáncer renal y se origina en el revestimiento de los túbulos del riñón dentro de la corteza renal. Representa un 80-85 % de todos los tumores malignos renales. El CCR de células claras (CCRCC) es el subtipo histológico más frecuente (80 %), generalmente tiene una delección del cromosoma 3p y surgen del túbulo proximal.
- Los pacientes con CCRCC metastásico, se encuentran en la etapa más avanzada de la enfermedad y la sobrevida a 5 años es menor al 10 %. Por otro lado, en los pacientes con CCRCC recurrente, la neoplasia puede reaparecer en el riñón o en otras partes del cuerpo incluso años después del tratamiento inicial. Aproximadamente, en el 20-30 % de los pacientes con tumores localizados se produce recurrencia/metástasis luego del tratamiento quirúrgico.
- El tratamiento de los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico es principalmente la terapia sistémica; cuya finalidad es conseguir remisión o impedir la progresión de la enfermedad. La terapia sistémica incluye el tratamiento con medicamentos biológicos (inmunoterapia) y/o inhibidores de puntos de control (IPC) específicos. Los IPC específicos son el IPC del ligando 1 de muerte celular (PD-L1) y el inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Actualmente, la terapia sistémica con interleucina 2 (IL-2) e interferón alfa 2a (IFN $\alpha$ 2a) se usa con menos frecuencia.
- En el contexto de EsSalud, a la fecha, los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico tienen a su disposición medicamentos para terapia sistémica tales como sunitinib e IFN $\alpha$ 2a. Sunitinib es un inhibidor de los receptores de VEGF y del factor de crecimiento derivado de plaquetas en las células cancerígenas, células endoteliales vasculares y pericitos, inhibiendo la proliferación de células tumorales y el desarrollo de vasos sanguíneos tumorales. Sunitinib tiene autorización de uso en el Perú desde el 2008 y ha sido aprobado por Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) - EsSalud en el 2015 como tratamiento de primera línea en pacientes con CCR metastásico.
- Sin embargo, algunos pacientes con CCRCC recurrente/metastásico presentan intolerancia a la terapia con sunitinib, por lo que los especialistas de la institución sugieren el uso de pazopanib como opción de tratamiento a fin de lograr el control de la enfermedad. Los especialistas sugieren que pazopanib sería la opción de tratamiento más adecuada en términos de eficacia y seguridad, comparado con IFN $\alpha$ 2a (la otra alternativa de tratamiento disponible en EsSalud).



- El objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de pazopanib, comparado con IFN $\alpha$ 2a, para el tratamiento de pacientes adultos con CCRCC recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib como tratamiento de primera línea.
- Tras la búsqueda sistemática de evidencia, se identificaron tres guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *European Association of Urology* (EUA) y *European Society for Medical Oncology* (ESMO) que formularon recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes CCRCC recurrente/metastásico en el contexto de primera línea de tratamiento y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS), desarrollada por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), que comparó pazopanib con sunitinib en pacientes con CCRCC metastásico en el contexto de primera línea. No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) ni estudios observacionales que evaluaran de manera directa pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a en la población de interés del presente dictamen. Debido a esto, se incluyó la información procedente de comparaciones indirectas realizadas en una revisión sistemática con metaanálisis en red (RSNWMA) (Rousseau et al., 2016).
- Con respecto a las GPC, las tres guías recomendaron tanto el uso de pazopanib, como de sunitinib en el contexto de primera línea para pacientes con CCRCC recurrente/metastásico; sin embargo, IFN $\alpha$ 2a no forma parte de las alternativas de tratamiento recomendadas. Cada una de las guías tomó en consideración el nivel pronóstico de los pacientes (favorable, intermedio o bajo) al momento de presentar sus recomendaciones. Las GPC de la NCCN y ESMO recomendaron el uso de pazopanib como terapia de preferencia en pacientes con pronóstico favorable, y como terapia opcional en pacientes con pronóstico intermedio o bajo. Por su parte la guía de la EUA recomendó el uso de pazopanib en aquellos que no pueden recibir o tolerar tratamientos combinados de IPC, como terapia opcional en todos los niveles pronósticos. Los estudios de soporte fueron tres ECA que evaluaron pazopanib vs placebo (Sternberg et al., 2010), pazopanib vs sunitinib (Robert J. Motzer et al., 2013) y el estudio PISCES: preferencias de los pacientes entre pazopanib vs sunitinib (Bernard Escudier et al., 2014). Aunque estos ECA respaldaron el uso de pazopanib, en el contexto de primera línea, para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico, ninguno de estos estudios fue incluido en el presente dictamen preliminar porque no evaluaron la eficacia y seguridad comparativa entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a.
- En relación a la ETS de CADTH, el comité a cargo optó por recomendar el uso de pazopanib como tratamiento de primera línea en pacientes CCRCC metastásico con



intolerancia a sunitinib. El comité analizó la evidencia comparativa entre pazopanib y sunitinib (hasta ese momento, año 2012) y la consideró escasa. Estos estudios fueron: una ETS de Aberdeen Health Technology Assessment Group, un ECA que evaluó sunitinib vs IFN $\alpha$ 2a y un estudio retrospectivo. Asimismo, evaluó los resultados de eficacia y seguridad de un ECA fase III que comparó pazopanib vs placebo. Debido a la incertidumbre para determinar una similar o mayor eficacia clínica y costo efectividad comparativa entre pazopanib y sunitinib, el comité de la CADTH consideró recomendar pazopanib sólo para la población de pacientes con intolerancia a sunitinib, considerando: 1) la escasa evidencia que evaluó esta comparación, 2) los resultados del ECA fase III que comparó pazopanib vs placebo; el cual mostró que pazopanib es, al menos, más eficaz e igualmente seguro que placebo, 3) el perfil de seguridad de pazopanib, 4) la necesidad de un tratamiento alternativo para los pacientes intolerantes a sunitinib y 5) la opinión de los pacientes.



- En relación a la RSNWMA, este estudio tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los agentes anti angiogénicos (como pazopanib o sunitinib) de primera línea para el CCR metastásico. La comparación indirecta entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a se realizó mediante estudios que comparaban estos dos medicamentos vs sunitinib. Los resultados mostraron mayor eficacia a favor de pazopanib (en comparación con IFN $\alpha$ 2a) en términos de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP). En relación a la seguridad, los resultados mostraron similares perfiles de seguridad entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a. Cabe mencionar, que, aunque pazopanib presentó mayor riesgo de eventos adversos (EA) relacionados a diarreas y síndrome de pies-manos, mostró menor riesgo de desarrollar anemia de alto grado. Este aspecto es relevante, porque la anemia, sobre todo de alto grado, es considerado un factor pronóstico para la progresión de la enfermedad y/o respuesta al tratamiento (NCCN - National Comprehensive Cancer Network, 2020). En relación a las limitaciones del estudio, es importante destacar que los metaanálisis en red ofrecen evidencia indirecta, por lo cual estos resultados deben tomarse como hipótesis que deben ponerse a prueba y no como resultados definitivos de eficacia comparativa. Por este motivo, aún son necesarios los resultados procedentes de estudios primarios que evalúen de manera directa pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a.



- De acuerdo con evaluaciones realizadas por el IETSI (pazopanib vs sunitinib; sunitinib vs IFN $\alpha$ 2a), la eficacia y seguridad de pazopanib serían no inferiores a la de sunitinib; sin embargo, se debe prestar atención a los EA relacionados a la toxicidad hepática (elevaciones de enzimas hepáticas) producida por pazopanib. Las evaluaciones del IETSI también señalaron que pazopanib, comparado con sunitinib, tiene menor riesgo de fatiga y síndrome de pies-manos. Por otro lado, en la comparación entre sunitinib e IFN $\alpha$ 2a, la eficacia de sunitinib en términos de SLP,

tasa de respuesta objetiva (TRO) y calidad de vida sería superior a la de IFN $\alpha$ 2a, pero manteniendo un perfil de seguridad similar. No obstante, se debe prestar atención a la ocurrencia de eventos cardiovasculares con sunitinib. Por lo descrito, el balance de riesgo/beneficio estaría a favor de sunitinib comparado con IFN $\alpha$ 2a, y pazopanib sería no inferior a sunitinib.

- Ante la mayor eficacia con similar seguridad entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a y la similar eficacia y seguridad entre pazopanib y sunitinib, se valoró el costo del tratamiento con cada medicamento. El costo del tratamiento para un paciente con CCRCC recurrente/metastásico durante un año sería de S/ 97,330.9 con pazopanib, de S/ 117,331.21 con sunitinib y de S/ 7,800.0 con IFN $\alpha$ 2a. Así, a pesar de que el costo de tratamiento con pazopanib es mayor que IFN $\alpha$ 2a, éste es menor al costo de tratamiento con sunitinib; el cual es actualmente el tratamiento de primera línea en EsSalud. No obstante, es necesario un mayor análisis de la costo-efectividad para poder determinar mejor dichas diferencias.
- De este modo, considerando que: *i)* todas las GPC recomiendan el uso de pazopanib, especialmente para aquellos con mejor nivel pronóstico; pero no presentan a IFN $\alpha$ 2a como parte de las alternativas de tratamiento, *ii)* la evidencia procedente de una RSNWMA sugiere que pazopanib tiene mayor eficacia y similar perfil de seguridad que IFN $\alpha$ 2a, *iii)* todas las GPC recomendaron pazopanib y sunitinib (actual primera línea tratamiento disponible en EsSalud) en el mismo grado de recomendación, *iv)* el antecedente de evaluación de medicamentos para el tratamiento de CCRCC recurrente/metastásico realizados por el IETSI refiere que pazopanib es no inferior a sunitinib en términos de eficacia y seguridad; *v)* la necesidad de tratamiento para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico e intolerantes a sunitinib y *vi)* los costos del tratamiento a un año con pazopanib serían similares o incluso menores al costo de la terapia con sunitinib (actual primera línea tratamiento disponible en EsSalud). Podemos concluir que pazopanib supondría una alternativa de tratamiento para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico intolerante a sunitinib.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de pazopanib en pacientes con CCRCC recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de pazopanib comparado con interferón alfa 2a (IFN $\alpha$  2a) para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma renal de células claras recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib como tratamiento de primera línea. Así, el Dr. Miguel Ticona Castro, médico especialista en oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico pazopanib según la siguiente pregunta PICO inicial:



**Tabla 1. Pregunta PICO inicial del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins**

<b>Población</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer renal a células claras recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib
<b>Intervención</b>	Pazopanib
<b>Comparador</b>	Tratamiento de soporte o placebo o cuidado paliativo
<b>Desenlace</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se envió vía correo electrónico propuesta de pregunta PICO a la médica especialista en oncología, Dra. Sally Corrales Sequeiros, para revisión y conformidad de la misma; estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

**Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista**

<b>Población</b>	Paciente adulto con carcinoma renal de células claras recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib como tratamiento de primera línea
<b>Intervención</b>	Pazopanib
<b>Comparador</b>	Interferón alfa 2a
<b>Desenlace</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Calidad de vida Eventos adversos



## B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer renal es la séptima causa más común de cáncer en varones y la décimo quinta causa más común en mujeres y ocurre con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (aproximadamente 2:1). A nivel mundial, la incidencia estandarizada por edad en el 2018 fue de 4.5 casos por cada 100,000 habitantes y en el Perú para el mismo año se registró una incidencia estandarizada por edad de 5.7 casos por cada 100,000 habitantes (GLOBOCAN [Internet], 2018). El carcinoma de células renales (CCR) (también llamado cáncer de riñón o adenocarcinoma renal) es el tipo más frecuente de cáncer renal. En el CCR las células malignas o cancerosas se originan en el revestimiento de los túbulos del riñón de la corteza renal y representa un 80-85 % de todos los tumores malignos renales (Brito et al., 2017). La mayoría de los casos se diagnostican entre la cuarta y la séptima década de la vida, pero se puede presentar a cualquier edad (Brito et al., 2017).

Los síntomas de la enfermedad (hematuria, dolor de espalda, pérdida de peso, fatiga entre otros) tardan en aparecer y como resultado, las personas con CCR a menudo tienen una enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. De este modo, aproximadamente el 17 % de pacientes cursará con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. (Brito et al., 2017). El CCR presenta varios subtipos histológicos: carcinoma de células claras (CCRCC), carcinoma papilar, carcinoma cromóforo y oncocitoma, carcinoma de los conductos colectores y variante sarcomatoide.

El CCRCC (80 %) es el subtipo más frecuente, generalmente tienen una delección del cromosoma 3p y surgen del túbulo proximal. Dado que el CCRCC es el subtipo más común de CCR, la mayor parte de estudios en CCR se hacen tomando como referencia a esta población (Sociedad Española de Oncología Medica SEOM, 2019).

El CCR puede clasificarse en 4 estadios (I,II, III y IV) según el sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) en función de la extensión anatómica de la enfermedad los que permite definir grupos de estadios pronósticos (Bertero et al., 2018). De este modo, la etapa IV corresponde a la etapa metastásica de la enfermedad. Los pacientes con CCRCC en etapa metastásica que presentan una supervivencia a 5 años son menores al 10 % (R. J. Motzer et al., 1996). Asimismo, según los datos del Consorcio Internacional de Base de Datos de Carcinoma de Células Renales Metastásicas, la mediana de supervivencia para los pacientes en estadio metastásico con terapia sistémica es de un poco más de un año (citoquinas) y de 28 meses con terapia sistémica dirigida (inhibidores específicos) (UpToDate [Internet], 2020a).

El CCR recurrente es un cáncer que ha reaparecido después de haber sido tratado quirúrgicamente y puede reaparecer en el riñón o en otras partes del cuerpo incluso años

después del tratamiento inicial. Aproximadamente en el 20-30 % de los pacientes con tumores localizados luego del tratamiento quirúrgico se producen recurrencia/metástasis (Emilio García, 2009).

El manejo quirúrgico de la enfermedad en estadio I a III puede ser curativa, pero hasta un tercio de los pacientes eventualmente recaen. No obstante, para los pacientes con enfermedad metastásica la intervención quirúrgica no es curativa y por lo tanto se recomienda un tratamiento con fármacos que actúen globalmente y lleguen a todos los órganos del cuerpo (tratamiento sistémico) con la finalidad de conseguir remisión de la enfermedad o impedir la progresión de la misma. En pacientes con CCR recurrente/metastásico, la terapia sistémica incluye el tratamiento con medicamentos biológicos (inmunoterapia) e inhibidores de puntos de control específicos como inhibidores de punto de control del ligando 1 de muerte celular (PD-L1) o inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). La terapia sistémica con la interleucina 2 (IL-2) y el IFN $\alpha$ 2a se usan con menos frecuencia actualmente (UpToDate [Internet], 2020b). El CCR recurrente es un cáncer que ha reaparecido después de haber sido tratado quirúrgicamente y puede reaparecer en el riñón o en otras partes del cuerpo incluso años después del tratamiento inicial.

En el contexto de EsSalud, a la fecha, los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico tienen a su disposición medicamentos para la terapia sistémica tales como sunitinib e IFN $\alpha$  2a. Sunitinib es un inhibidor de los receptores de VEGF y del factor de crecimiento derivado de plaquetas en las células cancerígenas, células endoteliales vasculares y pericitos, inhibiendo la proliferación de células tumorales y desarrollo de vasos sanguíneos tumorales. Sunitinib tiene autorización de uso en el Perú desde el 2008 y ha sido aprobado por IETSI-EsSalud en el 2015 como tratamiento de primera línea en pacientes con CCR metastásico en comparación con IFN $\alpha$ 2a. Sunitinib demostró tener efectos favorables en términos de supervivencia libre de enfermedad, tasa de respuesta objetiva y calidad de vida en comparación con IFN $\alpha$  2a (IETSI-EsSalud, 2015b).

Sin embargo, un grupo de pacientes con CCRCC recurrente/metastásico presentan intolerancia a la terapia con sunitinib, por lo que los especialistas de la institución sugieren el uso de pazopanib como opción de tratamiento para estos pacientes con el fin de lograr el control de la enfermedad. Los especialistas sugieren que la eficacia de pazopanib sería muy similar a la sunitinib dado que comparten similares mecanismos de acción y mejor perfil de seguridad, por lo que a su criterio sería una opción de tratamiento superior a IFN $\alpha$  2a.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de pazopanib comparado con IFN $\alpha$  2a para el



tratamiento de pacientes adultos con CCRCC recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib como tratamiento de primera línea.

## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PAZOPANIB

### Pazopanib

Pazopanib (Votrient®) es un inhibidor de múltiples quinasas, que inhibe de manera más potente los receptores de tirosina quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) 1, 2 y 3 que están asociados con el crecimiento tumoral y la angiogénesis. Pazopanib también tiene actividad contra c-KIT (una tirosina quinasa anormal que se encuentra en los tumores del estroma gastrointestinal) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés). La terapia con pazopanib se asocia comúnmente con elevaciones transitorias en la aminotransferasa sérica durante la terapia y se ha relacionado con casos raros, pero ocasionalmente graves e incluso mortales de lesión hepática aguda clínicamente aparente (LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet], 2020).

Pazopanib (Votrient®), ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el 2009 para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado (FDA [Internet], 2020b). Por su parte la agencia europea *European Medicines Agency* (EMA) aprobó el uso de pazopanib para el mercado europeo en junio del 2010 para tratar a pacientes adultos CCR avanzado, como primera línea de tratamiento y en pacientes que han recibido previamente terapia con citquinas (EMA [Internet], 2020b).

El tratamiento con pazopanib, según etiqueta de ambas agencias, se administran como terapia oral a una dosis de 800 mg una vez al día. La etiqueta señala que las dosis podrían modificarse (iniciar en dosis de 400 mg; aumentar o disminuir en 200 mg) con el fin de manejar la tolerabilidad y controlar las reacciones adversas, pero siempre considerando no exceder los 800 mg/día.

En relación a los eventos adversos del uso de pazopanib, las etiquetas señalan que las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) son diarrea, hipertensión, cambios en el color del cabello (despigmentación), diarrea, anorexia y vómitos. Con relación a las advertencias y precauciones las etiquetas advierten el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad, riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QT, riesgo de eventos hemorrágicos, perforación gastrointestinal, hipertensión, hipotiroidismo, proteinuria y daño fetal; por lo cual sugieren usar con precaución o evitar el uso en pacientes que a priori tengan mayor riesgo de desarrollar alguno de estos eventos (EMA [Internet], 2020a; FDA [Internet], 2020a).

En el Perú, pazopanib cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Votrient®, Vorifas®, Votrynib®, Zopan® y Kipanib®, descritos en la Tabla 3. Sin embargo no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)(MINSA, 2018) o el Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2020).

**Tabla 3. Registro sanitario de pazopanib en el Perú**

Nombre	Registro sanitario	Vigencia	Laboratorio	Presentación	Costo
VOTRIENT	EE02868	21/7/2021	Novartis Biosciences Perú S.A. (Glaxo operations uk LTD)	Tableta 400 mg	S/ 200.30
	EE02938	15/8/2021	Novartis Biosciences Perú S.A. (Glaxo operations uk LTD)	Tableta 200 mg	S/ 66.70
VORIFAS	EE02991	29/4/2021	Tecnofarma S.A. (Asofarma S.A.I. y C.)	Tableta 400 mg	S/ 133.33
	EE02990	29/4/2021	Tecnofarma S.A. (Asofarma S.A.I. y C.)	Tableta 200 mg	S/ 66.67
VOTRYNIB	EE03991	29/8/2021	LKM Perú S.A. (Laboratorio LKM S.A.)	Tableta 400 mg	S/ 133.33
	EE03973	26/8/2021	LKM Perú S.A. (Laboratorio LKM S.A.)	Tableta 200 mg	S/ 66.67
ZOPAN	EE05527	13/12/2022	Pharma Roy S.A.C. (Laboratorio Eczane Pharma S.A.)	Tableta 400 mg	S/ 107.87
	EE05531	13/12/2022	Pharma Roy S.A.C. (Laboratorio Eczane Pharma S.A.)	Tableta 200 mg	--
KIPANIB	EE06686	3/12/2023	Gadorpharma SAC (Laboratorio Varifarma S.A.)	Tableta 400 mg	--
	EE06686	3/12/2023	Gadorpharma SAC (Laboratorio Varifarma S.A.)	Tableta 200 mg	--

(\*). Obtenido del observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>).

Fecha de acceso: 06 de agosto 2020.

Considerando las dosis recomendadas de pazopanib según la etiqueta aprobada por la FDA para el tratamiento de CCR metastásico, se estima que el costo de tratamiento para un año, de una persona con CCRCC recurrente/metastásico, que requeriría 730 tabletas de 400 mg de pazopanib, sería de S/ 97,330.9 o 1460 tabletas de 200 mg sería S/ 97,338.2. Para dicho cálculo se consideró el menor costo de cada presentación descritos en la Tabla 3.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre eficacia y seguridad de pazopanib comparado con IFN $\alpha$  2a para el tratamiento de pacientes adultos con CCRCC recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib como tratamiento de primera línea. Se utilizaron las bases de datos *The Cochrane Library*, PubMed, LILACS y el metabuscador TRIP Database, priorizando evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (de tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (de tipo ensayos clínicos aleatorizados). Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*, *The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán)*, Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas (BRISA) y páginas web de organizaciones especializadas en el manejo de CCR.

Se realizó una búsqueda adicional en la página web de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) para poder identificar ensayos clínicos en curso, corroborar los resultados y eventos adversos (EA) reportados en las publicaciones.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos Mesh<sup>1</sup>, así también términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

<sup>1</sup> Término MeSH: Es el acrónimo de *Medical Subject Headings*, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

Las estrategias de búsqueda en PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS junto con los resultados obtenidos se encuentran en las tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

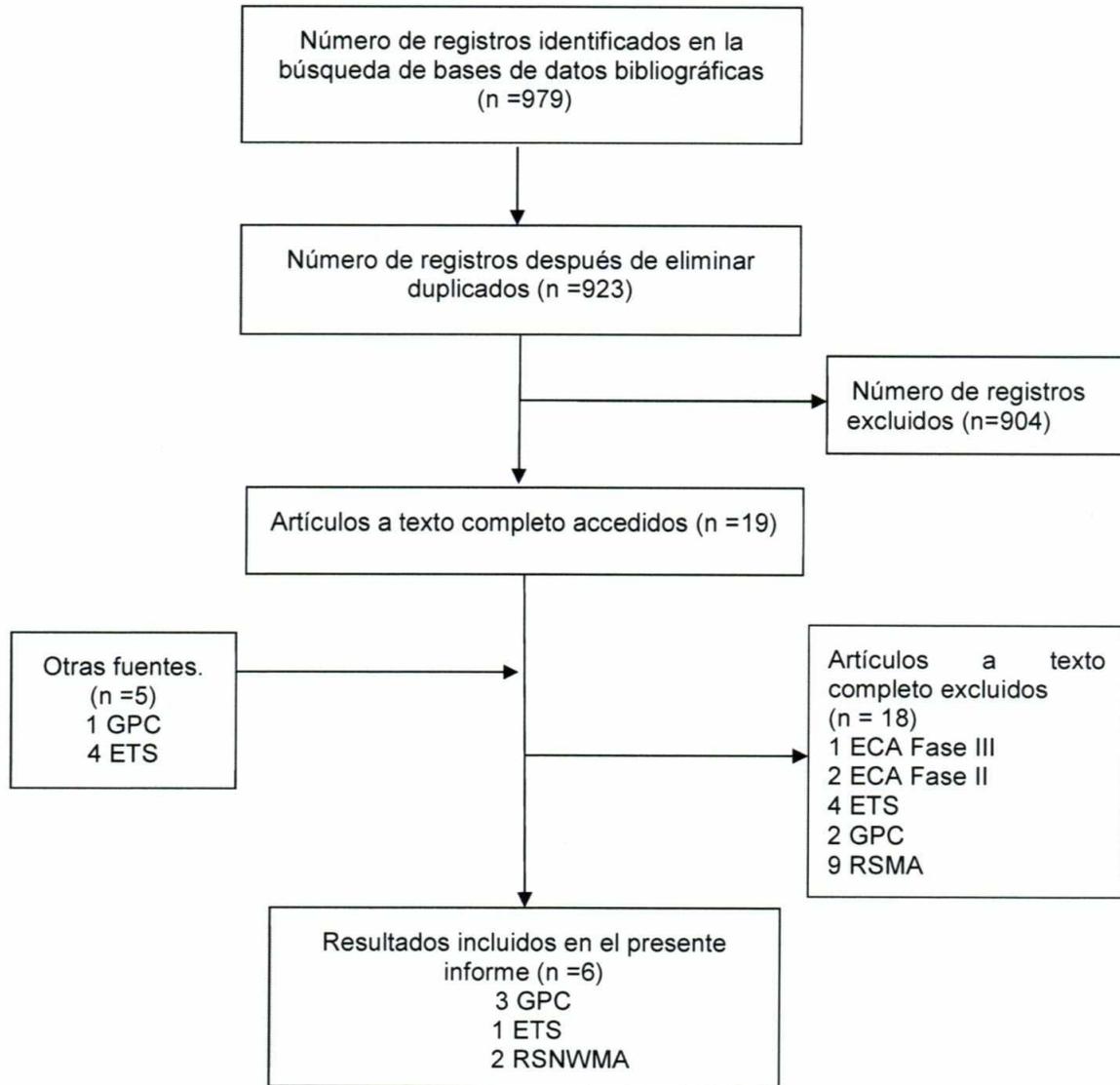
La búsqueda bibliográfica se centró en GPC (actualizadas y/o publicadas en los dos últimos años), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos, con y sin metaanálisis publicadas en los últimos años, así también, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) fase III que respondieran de manera específica a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen. No obstante, no se identificaron ECA de fase III que correspondieran con la pregunta PICO, por lo cual se optó por ampliar la búsqueda a estudios que evaluaran de manera directa (ECA fase II) y estudios observacionales o indirecta (metaanálisis en red) la pregunta PICO de interés.

No obstante, al no encontrar estudios que evaluaran pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a en la población de pacientes con CCRCC recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib, se optó por incluir estudios que evaluaran pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a en pacientes con CCRCC recurrente/metastásico sin tratamiento previo, es decir en el contexto de primera línea. Esto, bajo la premisa de que un paciente con intolerancia a un medicamento en primera línea, no podría recibir dicho medicamento (al margen de que éste pueda ser eficaz o no) por lo que el siguiente medicamento podría considerarse también de primera línea. De este modo, frente a la ausencia de evidencia que evalúa pacientes con intolerancia sunitinib, se optó por evaluar evidencia procedente de pacientes con CCRCC recurrente/metastásico en el contexto de primera línea que compare pazopanib versus IFN $\alpha$ 2a.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de los estudios se llevó a cabo evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo. Sólo se incluyeron documentos en inglés o español según la fuente consultada. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

#### IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma de selección de Bibliografía Encontrada (David Moher, 2009)



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, ECA= ensayo clínico aleatorizado, RSNWMA=revisión sistemática con network metaanálisis (análisis en red), RSMA=revisión sistemática con metaanálisis.

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de pazopanib como tratamiento de pacientes adultos con CCRCC recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib como tratamiento de primera línea. La presente sinopsis describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS con o sin metaanálisis o metaanálisis en red y estudios primarios).

### Guías de práctica clínica

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020. “*Kidney Cancer*” (NCCN - National Comprehensive Cancer Network, 2020).
- European Association of Urology (EAU), 2019. “*Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma*” (Albiges et al., 2019).
- European Society for Medical Oncology (ESMO), 2019. “*Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*” (B. Escudier et al., 2019).

#### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes guías fueron excluidas por no cumplir con los criterios de elegibilidad en relación con la fecha de actualización y/o publicación:

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2014. “*SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma*” (Bellmunt et al., 2014).
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2018. “*SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017)*” (Gallardo et al., 2018).

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). “*pCODR Expert Review Committee (pERC)*:

*Pazopanib hydrochloride (Votrient)*” (CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2012).

#### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes ETS fueron excluidas debido a que evalúan una población distinta al de la pregunta PICO.

- 
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “*Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma Technology appraisal guidance [TA215]*” (NICE, 2013).
  - Scottish Medicine Consortium (SMC). “*Pazopanib 200mg, 400mg film-coated tablets (Votrient®) SMC No.(676/11)*” (SMC Scottish Medicines Consortium, 2011).
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). “*pCODR Expert Review Committee (pERC): Pazopanib hydrochloride (Votrient)*” (CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2013).
  - Vargas et al., 2019. “*Economic evaluation of sunitinib versus pazopanib and best supportive care for the treatment of metastatic renal cell carcinoma in Chile: costeffectiveness analysis and a mixed treatment comparison*” (Vargas et al., 2019).

#### **Revisiones sistemáticas**

##### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- 
- Rousseau et al., 2016. “*First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis*” (Rousseau et al., 2016).

##### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

La presente RS con metaanálisis en red (RSNWMA, por sus siglas en inglés) fue excluida debido a que no evaluó desenlaces de relevancia clínica para el paciente como lo son la SG, por otro lado, luego de la valoración a través de la herramienta AMSTAR fue considerado de menor calidad que la RSNWMA de Rosseau et al., 2016, el cual si fue incluido como parte de la evidencia del presente dictamen. Asimismo, la RS de Chang incluye dos ECA relacionados a la comparación indirecta entre pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a, los cuales también fueron considerados por Rosseau.

- Chang et al., 2016. “Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-analysis based on phase 3 RCTs” (Chang et al., 2016).

Las siguientes RS fueron excluidas debido a que no evaluaron a la población específica de interés para la pregunta PICO (pacientes con CCRCC intolerantes a sunitinib), ni comparan en el contexto de primera línea a pazopanib versus IFN $\alpha$ 2a.



- Manz et al., 2020. “Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis” (Manz et al., 2020).
- Takyar et al., 2016. “First-line therapy for treatment-naive patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: a systematic review of published randomized controlled trials” (Takyar et al., 2016).



- Climent et al., 2018. “Systematic review and survival meta-analysis of real world evidence on first-line pazopanib for metastatic renal cell carcinoma” (Climent et al., 2018).
- Kourie et al., 2018. “The merit of tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant setting of high-risk renal cell carcinoma: a meta-analysis” (Kourie et al., 2018).
- Larkin et al., 2015. “First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis” (Larkin et al., 2015).



- Unverzang et al., 2017. “Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma” (Unverzagt et al., 2017).
- Larkin et al., 2013. “Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis” (Larkin et al., 2013).
- Leung et al., 2011. “Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis” (Leung & Chan, 2011).
- Tan et al., 2015. “Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis” (Tan et al., 2015).

## Ensayos clínicos

### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Los siguientes ECA fueron excluidos debido a que no evalúan a la población de interés de la PICO ni compara pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a.

- Sternberg et al., 2010. "Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial" (Sternberg et al., 2010).
- Xie et al., 2015. "Phase II study of pazopanib as second-line treatment after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: a Southern China Urology Cancer Consortium Trial" (Xie et al., 2015).
- Hainsworth et al., 2013. "Pazopanib as second-line treatment after sunitinib or bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: a Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II Trial" (Hainsworth et al., 2013).

**Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:** Hasta la fecha del presente dictamen no se encontraron registros de ningún ensayo clínico en curso que evalúen pazopanib como el tratamiento de pacientes adultos con CCRCC recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib.

## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

Cabe mencionar, que ninguna de las guías referentes a CCR, hasta la fecha, brindan recomendaciones específicamente para pacientes intolerantes a sunitinib. No obstante, se consideraron las recomendaciones de terapias de primera línea para la población de pacientes con CCRCC recurrente/metastásico. Esto, debido a que se considera como terapia de primera línea a la siguiente opción de tratamiento en aquellos pacientes que no reciben sunitinib por intolerancia, puesto que esto está al margen de que el tratamiento con sunitinib sea efectivo o no.



**The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020. “Kidney Cancer” (NCCN - National Comprehensive Cancer Network, 2020)**

Esta GPC fue desarrollada por la *National Comprehensive Cancer Network* para el diagnóstico y manejo del cáncer renal. Las recomendaciones de esta guía fueron formuladas empleando un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías<sup>2</sup> (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso de expertos que forman parte de comité elaborador de la guía. De los 49 miembros del panel elaborador de la guía, cuatro declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce pazopanib (GlaxoSmithKline-Novartis), como se muestra en el siguiente enlace: <https://www.nccn.org/disclosures/guidelinepanellisting.aspx>.

Esta GPC recomienda el uso de pazopanib como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CCRCC recurrente/metastásico (nivel de recomendación 2A). Según el nivel pronóstico del paciente<sup>3</sup> (favorable, intermedio o bajo), la recomendación del uso de pazopanib es considerado como régimen “de preferencia” u “otros regímenes”. Así, para aquellos pacientes con grado de pronóstico favorable, pazopanib es uno de los regímenes de preferencia. En tanto, para aquellos pacientes con nivel pronóstico intermedio o bajo, pazopanib es considerado como otros regímenes recomendados.

La evidencian de soporte para la recomendación de uso de pazopanib, fueron: un ECA fase III (NCT00334282) que comparó pazopanib vs placebo como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRCC metastásico. El comité consideró la publicación de los resultados

<sup>2</sup> Nivel de las recomendaciones basado en el nivel de evidencia y consenso, según la NCCN

<b>Categoría 1</b>	Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada
<b>Categoría 2A</b>	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada
<b>Categoría 2B</b>	Basado en evidencia de nivel inferior, hay consenso de NCCN de que la intervención es apropiada
<b>Categoría 3</b>	Basado en evidencia de cualquier nivel, existe un gran desacuerdo de NCCN de que la intervención es apropiada

<sup>3</sup> Nivel pronóstico, según el consorcio internacional de bases de datos de carcinoma metastásico de células renales (IMDC)

- **Grupo de riesgo favorable:** sin factores pronósticos
- **Grupo de riesgo intermedio:** uno o dos factores pronósticos
- **Grupo de bajo riesgo:** tres o más factores pronósticos

Factores:

1. Menos de un año desde el momento del diagnóstico hasta la terapia sistémica
2. Estado de rendimiento <80% (Karnofsky)
3. Hemoglobina <límite inferior de lo normal (normal: 120 g / L o 12 g / dL)
4. Calcio> límite superior de lo normal (Normal: 8.5 - 10.2 mg / dL)
5. Neutrófilos> límite superior de la normalidad (Normal: 2.0 - 7.0 x10<sup>9</sup> / L)
6. Plaquetas> límite superior de lo normal (Normal: 150,000 - 400,000)

de SLP y SG a los 20 meses de seguimiento (Sternberg et al., 2010) y a los 40 meses (Sternberg et al., 2013). Asimismo, se consideró la evidencia procedente de dos ECA fase III: COMPARZ (NCT00720941) y PISCES (NCT01064310). El estudio COMPARZ evaluó la no inferioridad de pazopanib comparado con sunitinib en pacientes con CCRCC metastásico en el contexto de primera línea (Robert J. Motzer et al., 2013). Por su parte el estudio PISCES evaluó la preferencia de los pacientes con CCRCC metastásico entre los tratamientos con pazopanib y sunitinib (Bernard Escudier et al., 2014). Cabe resaltar, que ninguno de estos estudios fue considerado como parte de la evidencia para este dictamen preliminar, puesto que no evalúan a pacientes con intolerancia a sunitinib ni evalúan la comparación entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a y de este modo no se responden a nuestra PICO de interés. No obstante, la evidencia respalda el uso de pazopanib en el contexto de primera línea para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico en general.



Por otro lado, cabe mencionar que la guía recomienda tanto pazopanib como sunitinib en el mismo contexto y grado de recomendación. Contrariamente, no presenta a IFN $\alpha$ 2a como parte de las alternativas de tratamiento para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico.

Esta GPC, según los criterios establecidos en el dominio 3 del instrumento AGREE II que evalúa la calidad metodológica de las GPC, presenta ciertas limitaciones en su metodología como son la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la revisión externa por pares. Los detalles respecto a la elaboración y metodología de actualización se encuentran en la página web de la organización <https://www.nccn.org>.

En resumen, la guía recomienda el uso de pazopanib como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRCC recurrente/metastásico. La evidencia de respaldo se ajusta a este contexto de primera línea (ECA fase III), no obstante, dicha evidencia no fue considerada para nuestro dictamen preliminar puesto que no responden específicamente a la PICO de interés. Por otro lado, la guía recomienda tanto pazopanib como sunitinib, sin embargo, no presenta a IFN $\alpha$ 2a como parte de las alternativas de tratamiento para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico.

**European Association of Urology (EAU), 2019. “Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma” (Albiges et al., 2019)**

Esta GPC fue desarrollada por la *European Association of Urology* para el tratamiento de pacientes con CCR, la cual representa la versión actualizada del documento publicado en

el año 2017. Para la evaluación del nivel de la evidencia se utilizó el sistema de clasificación del Centro de Oxford de la medicina basada en la evidencia (Oxford Centre for Evidence-based Medicine [Internet], 2020) que cataloga la evidencia en 5 niveles (I, II, III, IV y V) siendo "I" el de mayor nivel de la evidencia, y los grados de recomendación utilizando el sistema "Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation" (GRADE), que valoran como fuerte o débil las recomendaciones establecidas, tal como se describe en la página web de la EAU en la sección métodos (European Association of Urology [Internet], 2020). En relación al conflicto de interés, de los 18 miembros del panel elaborador de la guía, cinco declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce pazopanib (GlaxoSmithKline-Novartis), como se muestra en el siguiente enlace: <https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/#>.

Respecto a la pregunta PICO de interés, la EUA recomienda el uso pazopanib como tratamiento alternativo de primera línea para pacientes con CCRCC metastásico que no pueden recibir o tolerar a los tratamientos combinados de inhibidores de puntos de control inmune (prembolizumab/axitinib o ipilimumab/nivolumab). Asimismo, la recomendación de uso de pazopanib se aplica para todos los grados niveles pronósticos (favorable, intermedio o bajo). El nivel de evidencia se valoró como 1b, lo que quiere decir basado en un ECA fase III, y con grado de recomendación: fuerte. La evidencia de soporte se trató del estudio COMPARZ, un ECA fase III que evaluó la no inferioridad de pazopanib comparado con sunitinib en pacientes con CCRCC metastásico en el contexto de primera línea (Robert J. Motzer et al., 2013).

Por otro lado, similar a la guía de la NCCN, esta guía recomienda tanto pazopanib como sunitinib en el mismo contexto y grado de recomendación. Contrariamente, no presenta a IFN $\alpha$ 2a como parte de las alternativas de tratamiento para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico.

De acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II, que evalúa el rigor metodológico, esta GPC utiliza métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, describe la revisión externa por pares antes de su publicación y la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo para las recomendaciones (descrito en el material suplementario de la GPC). Sin embargo, no se describe de manera clara los criterios para la sección de la misma, tampoco se describe las fortalezas y limitaciones de la evidencia de respaldo, ni las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos. Los detalles de la metodología de elaboración de las guías de la EUA se encuentran en su página web: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#2>, y no se detallan dentro del documento de la GPC publicada.

En resumen, esta guía recomienda el uso de pazopanib como alternativa de tratamiento de primera línea en pacientes con CCRCC metastásico que no pueden recibir o tolerar a los tratamientos combinados de inhibidores de puntos de control inmune. Asimismo, la guía recomienda tanto pazopanib como sunitinib, sin embargo, no presenta a IFN $\alpha$ 2a como parte de las alternativas de tratamiento para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico.

**European Society for Medical Oncology (ESMO), 2019. “Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (B. Escudier et al., 2019)**

Esta GPC fue desarrollada por la *European Society for Medical Oncology* para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con CCR. El desarrollo de la GPC sigue los lineamientos de los procedimientos operativos estándar de la ESMO para el desarrollo de guías de práctica clínica. (ESMO [Internet], 2020). Para la evaluación del nivel de la evidencia y grados de recomendación se utilizó el sistema adaptado de la *Infectious Diseases Society of America-United State Public Health Service Grading System*<sup>4</sup>, que cataloga la evidencia en 5 niveles (I, II, III, IV y V) siendo “I” el de mayor nivel de la evidencia, y los grados de recomendación en 5 niveles también, siendo A: fuertemente recomendado y E: no recomendado. En relación al conflicto de interés, de los 9 miembros del panel elaborador de la guía, cinco declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce pazopanib (GlaxoSmithKline-Novartis).

Respecto a la pregunta PICO de interés, ESMO recomienda el uso de pazopanib como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CCRCC metastásico. La guía plantea

<sup>4</sup> Nivel de evidencia y grado de recomendación utilizados por ESMO

Nivel de evidencia	
I	Pruebas de al menos un gran ensayo aleatorizado y controlado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad
II	Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica más baja) o metaanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada
III	Estudios prospectivos de cohorte
IV	Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles.
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos.
Grado de recomendación	
A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado
B	Evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso, generalmente no recomendado
E	Pruebas sólidas contra la eficacia o para el resultado adverso, nunca recomendado

dicha recomendación con distintos grados de fuerza dependiendo del nivel pronóstico del paciente<sup>5</sup> (favorable, intermedio o bajo). Así, para aquellos pacientes con grado de pronóstico favorable, la guía recomienda pazopanib como terapia de preferencia con nivel de recomendación IA. Para aquellos pacientes con nivel pronóstico intermedio y bajo, recomienda el uso de pazopanib como tratamiento opcional con grado de recomendación IB y IIC, respectivamente.



La evidencia de soporte para la recomendación de uso de pazopanib, fueron: un ECA fase III que comparó pazopanib vs placebo como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRCC metastásico. El comité consideró la publicación de los resultados de SLP y SG a los 20 meses de seguimiento (Sternberg et al., 2010). Asimismo, se consideró la evidencia procedente de dos ECA fase III : COMPARZ (NCT00720941) que evaluó la no inferioridad de pazopanib comparado con sunitinib en pacientes con CCRCC metastásico en el contexto de primera línea (Robert J. Motzer et al., 2013). De este modo, el comité señala que la recomendación de pazopanib se sustenta en los beneficios de pazopanib en términos de SLP comparado con placebo para esta población. Además, brinda la recomendación de uso de pazopanib en el mismo grado que sunitinib basados en la evidencia procedente del estudio COMPARZ de no inferioridad.



Por otro lado, similar a las guías previamente descritas, esta guía recomienda tanto pazopanib como sunitinib en el mismo contexto y grado de recomendación. Contrariamente, no presenta a IFN $\alpha$ 2a como parte de las alternativas de tratamiento para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico.



De acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II, que evalúa el rigor metodológico, esta GPC utiliza métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, presenta los criterios para la sección de la misma, presenta la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo para todas las recomendaciones y describe la revisión externa por pares antes de su publicación. Sin embargo, no se describe de manera clara las fortalezas y limitaciones de la evidencia de

<sup>5</sup> Nivel pronóstico, según el consorcio internacional de bases de datos de carcinoma metastásico de células renales (IMDC)

- **Grupo de riesgo favorable:** sin factores pronósticos
- **Grupo de riesgo intermedio:** uno o dos factores pronósticos
- **Grupo de bajo riesgo:** tres o más factores pronósticos

Factores:

1. Menos de un año desde el momento del diagnóstico hasta la terapia sistémica
2. Estado de rendimiento <80% (karnofsky)
3. Hemoglobina <límite inferior de lo normal (normal: 120 g / L o 12 g / dL)
4. Calcio > límite superior de lo normal (Normal: 8.5 - 10.2 mg / dL)
5. Neutrófilos > límite superior de la normalidad (Normal: 2.0 - 7.0 x10<sup>9</sup> / L)
6. Plaquetas > límite superior de lo normal (Normal: 150,000 - 400,000)

respaldo, ni las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos. Los detalles de la metodología de elaboración de la guía se encuentran en su página web: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology>.

En resumen, esta guía recomienda el uso de pazopanib como tratamiento de elección para los pacientes con CCRCC metastásico con pronóstico favorable y como tratamiento opcional para los pacientes con pronóstico intermedio o bajo. Cabe mencionar que la guía recomienda tanto pazopanib como sunitinib, sin embargo, no presenta a IFN $\alpha$ 2a como parte de las alternativas de tratamiento para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico.

## ii. Evaluación de tecnología

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). "pCODR Expert Review Committee (pERC): Pazopanib hydrochloride (Votrient)" (CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2012)**

Esta ETS, desarrollada por la CADTH- *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) a través de su comité de expertos (pERC), evaluó el tratamiento con pazopanib y elaboró recomendaciones como guía de decisión para el reembolso, basándose en la evidencia clínica, análisis costo efectividad y las perspectivas del paciente. De esta forma, esta serie de recomendaciones brindan alcances respecto a los tratamientos recomendados por los expertos en oncología. Estas recomendaciones sirven como guía para proceder al reembolso económico de los gastos realizados por el tratamiento que recibe un paciente a través de su sistema de salud.

En esta ETS, el comité pERC opta por aprobar el reembolso de pazopanib como tratamiento de primera línea para los pacientes con CCRCC metastásico con nivel pronóstico favorable o intermedio y que son intolerantes a sunitinib. La recomendación del comité señala que el aspecto de la intolerancia a sunitinib debe valorarse clínicamente y desde la perspectiva del paciente. Además, se aclara que la recomendación no aplica para todos los pacientes, sino solo para aquellos con intolerancia a sunitinib. Esto debido a que hasta la fecha de elaboración de la ETS (2012) no se contó con evidencia suficiente que permita ampliar la recomendación a todos los pacientes con CCRCC metastásico como tratamiento de primera línea. Al respecto, debemos señalar que posteriormente se publicó una ETS de CADTH (CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2013) que amplía la recomendación de uso para los todos los pacientes CCRCC metastásico como tratamiento de primera línea.

De este modo, podemos recalcar que si bien CADTH, actualmente, aprueba el uso de pazopanib como tratamiento de primera línea para todos los pacientes con CCRCC metastásico, a la fecha de elaboración de esta ETS (2012), CADTH considero brindar pazopanib como terapia alternativa a aquellos pacientes con intolerancia a sunitinib (nuestra población de interés) basados en la evidencia procedente del ECA fase III, que evalúa pazopanib vs placebo (Sternberg et al., 2010). Los resultados de eficacia sobre los que deliberó el comité fueron la SLP a favor de pazopanib (9,2 meses frente a 4,2 meses, cociente de riesgo (HR) = 0,46,  $p < 0,0001$ ) y la supervivencia global (no se encontró diferencias estadísticamente significativas). Por otro lado, el comité considero a sunitinib como el mejor comparador para pazopanib, puesto que sunitinib es el tratamiento de elección (en ese momento). El comité señaló que la evidencia que evaluó la comparación entre pazopanib y sunitinib fue limitada. Por lo que, siendo sunitinib el medicamento de elección, ellos optaron por recomendar el uso de pazopanib solo a la población específica con intolerancia a sunitinib. Cabe destacar que dentro de la valoración de la evidencia para esta ETS no se consideró el uso de IFN $\alpha$ 2a como opción de tratamiento para estos pacientes (CCRCC metastásico).



En relación a la seguridad, basados en los resultados del estudio de Sternberg et al (ECA fase III), el comité señaló que el perfil de seguridad es adecuado. Para ello, tomaron en consideración los resultados de la incidencia de EA como el síndrome mano-pie, mucositis/estomatitis, proteinuria, trombocitopenia e hipotiroidismo que ocurrieron con una incidencia menor al 10 % cada uno, con eventos adversos de grado tres y grado cuatro notificados en menos del 1 %. El comité indicó que la baja incidencia del síndrome mano-pie con pazopanib puede ser un beneficio para los pacientes, particularmente aquellos que no pueden tolerar sunitinib.



Asimismo, el comité destacó la necesidad de una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes con intolerancia a sunitinib. A su vez, refirió que hay diferencia entre intolerancia y progresión luego de la terapia con sunitinib, por lo que, para el caso de progresión, se tenía una opción de tratamiento (contexto de segunda línea). No obstante, el comité declaró que para aquellos pacientes con intolerancia a sunitinib era necesario una opción de tratamiento diferente. Desde la perspectiva del paciente, la calidad de vida, los eventos adversos y la posibilidad de elección de tratamientos que se ajusten mejor a sus necesidades fueron los aspectos que manifestaron los representantes de pacientes y que el comité pERC considero al momento de valorar la eficacia y la costo-efectividad.

En relación al análisis de la costo-efectividad, el comité evaluó pazopanib en comparación con sunitinib. Para ello se consideró el precio confidencial de pazopanib (descuento al precio de lista), el 10 % de descuento al precio de lista de sunitinib y otros escenarios económicos. El comité señaló que debido a la escasa evidencia de comparaciones directas



entre pazopanib y sunitinib era difícil establecer la efectividad clínica del modelo económico. Asimismo, indicó que existe incertidumbre sobre los costos debido a posibles acuerdos confidenciales de ajuste de precios de cada medicamento y debido a las modificaciones de las dosis que ocurren comúnmente en la práctica clínica. Finalmente, el comité concluyó que existe incertidumbre considerable en la estimación de la costo-efectividad. Así también, indicó que, si se asumieran precios y dosis estándar similares, pazopanib puede ser más costo-efectivo en relación con sunitinib.

### Análisis

La ETS desarrollada por CADTH responde directamente a la PICO al brindar recomendaciones de uso de pazopanib para la población de interés del presente dictamen preliminar (pacientes CCRCC metastásico intolerantes a sunitinib). No obstante, emplea evidencia que compara pazopanib vs sunitinib y no pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a, como tratamiento de primera línea. Al respecto, la ETS de CADTH se formula con el objetivo de evaluar pazopanib como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRCC metastásico. En ese contexto, el comité ve pertinente comparar pazopanib vs sunitinib por ser éste la terapia de elección. Debido a: 1) la escasa evidencia que evaluó esta comparación, 2) los resultados del ECA fase III que comparó pazopanib vs placebo; el cual mostró que pazopanib es, al menos, más eficaz e igualmente seguro que placebo, 3) el perfil de seguridad de pazopanib, 4) la necesidad de un tratamiento alternativo para los pacientes intolerantes a sunitinib y 5) la opinión de los pacientes, el comité opta por recomendar el uso de pazopanib solo para aquellos pacientes con CCRCC metastásico intolerantes a sunitinib.

### iii. Revisiones sistemáticas

**Rousseau et al., 2016. "First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis" (Rousseau et al., 2016)**

El objetivo de esta RSNWMA fue evaluar la eficacia y seguridad de los agentes antiangiogénicos de primera línea recomendados para el CCR metastásico. Dentro de los tratamientos evaluados se incluyó a pazopanib, sunitinib, así como a IFN $\alpha$ 2a. Para ello se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos Medline y Embase hasta julio de 2014. Los artículos se limitaron a aquellos publicados en inglés. La revisión y selección de estudios se desarrolló por dos investigadores independientes. Se incluyeron ECA de fase 3 que evaluaron eficacia y seguridad de cualquier fármaco para el tratamiento de primera línea del CCR metastásico.

Se incluyeron ECA que cumplieran con los siguientes cinco criterios de elegibilidad: i) tratamientos recomendados en primera línea para pacientes con CCR metastásico no tratados previamente con citocinas (al menos recomendado por NCCN, ESMO-ESSO-ESTRO o Pautas de la EAU); ii) el estudio comparó cualquier par de las siguientes intervenciones: placebo, IFN $\alpha$ 2a, sorafenib, pazopanib, sunitinib, axitinib, bevacizumab más IFN $\alpha$ 2a; iii) el estudio midió cualquiera de los siguientes resultados: tasa de respuesta, tasa de control de la enfermedad, SLP, SG y seguridad; iv) se pudo recuperar el artículo completo del estudio y se proporcionaron datos suficientes para el análisis, incluidos: número de pacientes, medianas, cocientes de riesgo, intervalos de confianza (IC) del 95 % y valor p de los resultados de supervivencia en cada grupo, y / o número de pacientes por grupo para resultados cualitativos; y v) los revisores lograron el consenso para incluir el estudio.



Se excluyeron ensayos que incluían sólo a pacientes de mal pronóstico. Los autores indicaron que esto fue con el fin de limitar la heterogeneidad y permitir la comparabilidad en pacientes homogéneos que no habían recibido previamente citocinas.

Respecto a la pregunta PICO de interés, la presente RSNWMA no identificó ningún estudio primario que comparara de manera directa pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a para los pacientes con CCRCC metastásico. Por lo que, analizamos los resultados de la comparación indirecta entre pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a procedentes del metaanálisis en red. De este modo, la presente RSNWMA incluyó dos ECA que permitieron realizar la comparación indirecta entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a. El primero, un ECA fase III (NCT00083889) que evaluó la eficacia y seguridad de sunitinib vs IFN $\alpha$ 2a como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRCC metastásico con estado de desempeño ECOG 0-1. El segundo, un ECA fase III (NCT00720941) que evaluó la eficacia y seguridad de pazopanib vs sunitinib como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRCC metastásico con estado de desempeño ECOG 0-1. Para esta comparación indirecta, el comparador común fue sunitinib.



Los desenlaces de eficacia fueron SLP y SG que se evaluaron a través del Odds ratio (OR) con IC del 95 %. La seguridad se evaluó también a través del cálculo del OR para los desenlaces de toxicidad de alto grado ( $\geq 3$ ), hipertensión, fatiga, náuseas, anorexia, pérdida de peso, reacción de pies y manos, diarrea y anemia. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante las estadísticas de Cochran I<sup>2</sup>. Cuando I<sup>2</sup> > 50 % se consideró heterogeneidad entre los estudios. La evidencia directa e indirecta de la eficacia se estimó mediante un modelo jerárquico bayesiano de efectos aleatorios.

## Resultados

Las características de los estudios primarios incluidos, que permitieron la comparación indirecta entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a fueron los siguientes:

**Tabla 4.** Características de los estudios incluidos relevantes para el análisis en red que permite responder a la pregunta PICO

ECA	Autor	Tamaño muestral total	Agente	Comparador	Desenlace primario	Otros desenlaces
NCT00083889	Motzer 2007; Motzer 2009	750	Sunitinib	IFN $\alpha$	SLP	TRO, SG, EAS, muerte
NCT00720941	Motzer 2013; Motzer 2014	1110	Pazopanib	Sunitinib	SLP	TRO, SG, EAS, muerte

#### Sobrevida libre de progresión

Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de pazopanib en términos de SLP comparado con IFN $\alpha$ 2a, OR=2.5; IC del 95 %: 1.9 – 3.4.

#### Sobrevida global

Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de pazopanib en términos de SG comparado con IFN $\alpha$ 2a, OR=1.6; IC del 95 %: 1.2 – 2.4.

#### Eventos adversos

El OR de desarrollar cada uno de los eventos adversos se evaluó independientemente:

- **Hipertensión, fatiga, anorexia, pérdida de peso y náuseas:** no se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a.
- **Diarrea:** El OR de desarrollar diarrea (todos los grados) para el tratamiento con pazopanib en comparación con IFN $\alpha$ 2a fue de OR=12; IC del 95 %: 1.0 – 160.
- **Síndrome de pies y manos:** El OR de desarrollar síndrome de pies y manos (todos los grados) para el tratamiento con pazopanib en comparación con IFN $\alpha$ 2a fue de OR=6.6; IC del 95 %: 3.6 – 14.
- **Anemia:** El OR de desarrollar anemia (alto grado) para el tratamiento con IFN $\alpha$ 2a en comparación con pazopanib fue de OR=2.1; IC del 95%: 1.4 – 3.1



### Análisis crítico

Los resultados de las comparaciones indirectas entre pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a sugieren que el tratamiento con pazopanib presenta mayor eficacia en términos de SG. Respecto a la seguridad, los resultados mostraron mayor riesgo de eventos adversos como diarreas y síndrome de pies y manos para el tratamiento con pazopanib, no obstante, estos fueron valorados para todos los grados. Por otro lado, los resultados mostraron mayor riesgo de desarrollar anemia de alto grado para el tratamiento con IFN $\alpha$ 2a comparado con pazopanib. La anemia es un EA bastante relevante, considerado incluso un factor pronóstico para el desarrollo de la enfermedad y/o respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedades neoplásicas en general, más aun en pacientes con CCRCC metastásico (NCCN - National Comprehensive Cancer Network, 2020).

Los estudios incluidos que permitieron el análisis en red entre pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a, evaluaron poblaciones similares en términos de edad de los pacientes, proporción de hombres y mujeres, antecedentes de tratamientos (todos sin tratamiento previo), igual dosis y esquema de tratamiento con sunitinib (comparador común), tiempo de seguimiento (aproximadamente 36 meses).

Por otro lado, debemos resaltar que los resultados de los metaanálisis en red presentan limitaciones. Estos resultados derivan de comparaciones indirectas, por lo que corresponden a resultados que probablemente se obtendrían de comparaciones directas. Sin embargo, dichos resultados aún deben ser confirmados con estudios que comparen pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a de manera directa. Asimismo, los resultados de los metaanálisis en red podrían verse afectados por el método estadístico utilizado o la experticia del estadista evaluador, la disponibilidad de todos los datos de cada estudio primario necesarios para realizar las comparaciones, entre otros. A su vez, es necesario que para realizar los metaanálisis en red se puedan cumplir con ciertos criterios como la transitividad, homogeneidad y consistencia de los estudios incluidos. Al respecto, los estudios que se incluyeron para la evaluación indirecta entre pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a, mostraron ser similares (como se describe líneas arriba) por lo que podríamos asumir homogeneidad de los estudios, con ello considerar la transitividad a través del comparador común: sunitinib. En cuanto a la consistencia (medir la concordancia entre la evidencia directa e indirecta), este puede evaluarse estadísticamente, no obstante, no se reportan los resultados obtenidos para este test en esta RSNWMA, tan solo se menciona que fueron consistentes.



## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible en torno a la eficacia y seguridad de pazopanib comparado con IFN $\alpha$  2a para el tratamiento de pacientes adultos con CCRCC recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib como tratamiento de primera línea. Los desenlaces de interés fueron sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, calidad de vida y eventos adversos.

La búsqueda sistemática de la literatura hasta julio del 2020, identificó tres GPC: la guía de la NCCN del 2020, la guía de la EUA del 2019 y la guía de ESMO del 2019; 1 ETS desarrollada por CADTH: “*pCODR Expert Review Committee (pERC): Pazopanib hydrochloride (Votrient)*” y una revisión sistemática con metaanálisis en red publicada por Rousseau et al. 2016. Cabe resaltar dos puntos importantes, Primero -en relación a la población- la población de interés del presente dictamen corresponde a pacientes con CCRCC recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib; no obstante, también se incluyó evidencia indirecta de pacientes sin tratamiento previo (contexto de primera línea). Se optó por incluir a estos últimos debido a la ausencia de evidencia para los pacientes con intolerancia a sunitinib y bajo la premisa de que un paciente con intolerancia a un medicamento en primera línea, no podría recibir dicho medicamento (al margen de que éste pueda ser eficaz o no), por lo que el siguiente medicamento podría considerarse también de primera línea. Segundo –en relación a la selección de estudios- tras la búsqueda sistemática no se identificaron estudios primarios (ECA fase III, fase II o estudios observacionales) que evaluaran de manera directa pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a en la población de interés, descritos previamente, por lo que se incluyó la evidencia procedente del metaanálisis en red (comparación indirecta) entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a en el contexto de primera línea.

Con respecto a las GPC, las tres guías recomendaron el uso de pazopanib en el contexto de primera línea para pacientes con CCRCC recurrente/metastásico. Cada una de las guías tomó en consideración el nivel pronóstico de los pacientes (favorable, intermedio o bajo) como un aspecto importante al momento de presentar sus recomendaciones. Así, las guías recomendaron el uso de pazopanib, según el nivel pronóstico del paciente en diferentes grados de recomendación y/o preferencias de uso, es decir como tratamiento preferente o tratamiento opcional. Las guías de la NCCN y ESMO recomendaron el uso de pazopanib como terapia de preferencia en pacientes con CCRCC recurrente/metastásico con pronóstico favorable, y como terapia opcional en pacientes con pronóstico intermedio o bajo. Por su parte, la guía de la EUA recomendó el uso de pazopanib como terapia opcional de primera línea para los pacientes que no pueden recibir o tolerar a los tratamientos combinados de inhibidores de puntos de control inmune (pembrolizumab/axitinib o ipilimumab/nivolumab) y en todos los niveles pronósticos. Los estudios que soporte que



emplearon las guías fueron 3 ECA que evaluaron: pazopanib vs placebo (Sternberg et al., 2010), pazopanib vs sunitinib (Robert J. Motzer et al., 2013) y el estudio PISCES: preferencias de los pacientes entre pazopanib vs sunitinib (Bernard Escudier et al., 2014); todos ellos en el contexto de primera línea. No obstante, ninguno de estos estudios fue considerado como parte de la evidencia para el presente dictamen preliminar porque no evaluaron a pacientes con intolerancia a sunitinib ni evaluaron la comparación entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a y de este modo no responden a nuestra PICO de interés. No obstante, la evidencia respalda el uso de pazopanib en el contexto de primera línea para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico en general. Por otro lado, ninguna de las GPC presenta a IFN $\alpha$ 2a como parte de las alternativas de tratamiento. Finalmente, cabe resaltar que todas las guías recomiendan tanto el uso de pazopanib como el de sunitinib para el mismo contexto (según niveles pronósticos) con iguales grados de recomendación.

En relación a la ETS de CADTH, el comité a cargo optó por recomendar el uso de pazopanib como tratamiento de primera línea en pacientes CCRCC metastásico con intolerancia a sunitinib. El comité evaluó pazopanib en el contexto de primera línea, por lo cual consideró a sunitinib el tratamiento de comparación más adecuado dado que fue el tratamiento estándar de preferencia hasta ese momento. El comité analizó la evidencia comparativa entre pazopanib y sunitinib (hasta esa fecha, año 2012) y la consideró escasa. Estos estudios fueron: una ETS de Aberdeen Health Technology Assessment Group (Kilonzo, 2010), un ECA que evaluó sunitinib vs IFN $\alpha$ 2a (Robert J. Motzer et al., 2007) y un estudio retrospectivo (Heng et al., 2011). Asimismo, evaluó los resultados de eficacia y seguridad de un ECA fase III que comparó pazopanib vs placebo (Sternberg et al., 2010). El comité de la CADTH consideró recomendar pazopanib para la población de pacientes con intolerancia a sunitinib, considerando los siguientes aspectos: 1) la escasa evidencia que evaluó esta comparación (pazopanib vs sunitinib), 2) los resultados del ECA fase III que comparó pazopanib vs placebo; el cual mostró que pazopanib es, al menos, más eficaz e igualmente seguro que placebo, 3) el perfil de seguridad de pazopanib, 4) la necesidad de un tratamiento alternativo para los pacientes intolerantes a sunitinib y 5) la opinión de los pacientes.

En relación a la RSNWMA, este estudio tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los agentes anti angiogénicos (como pazopanib o sunitinib) de primera línea para el CCR metastásico. La comparación indirecta entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a se realizó mediante estudios que comparaban estos dos medicamentos vs sunitinib, dado que ninguno de los estudios primarios incluidos evaluó de manera directa pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a. Los resultados mostraron mayor eficacia a favor de pazopanib, comparado con IFN $\alpha$ 2a, en términos de SG y SLP. En relación a la seguridad, los resultados mostraron similar perfil de seguridad entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a. No obstante, en detalle, a pesar que el tratamiento con pazopanib presentó mayor riesgo de EA relacionados a diarreas y síndrome de pies-manos, también

mostró menor riesgo de desarrollar anemia de alto grado, comparado con IFN $\alpha$ 2a. En ese sentido, cabe resaltar que la anemia, sobre todo de alto grado, es considerada un factor pronóstico para la progresión de la enfermedad y/o respuesta al tratamiento (NCCN - National Comprehensive Cancer Network, 2020). Por lo tanto, este sería un aspecto a favor de la seguridad con pazopanib, en comparación con IFN $\alpha$ 2a. En relación a las limitaciones de este estudio, es importante destacar que los metaanálisis en red ofrecen evidencia indirecta, por lo cual estos resultados deben tomarse como hipótesis que deben ponerse a prueba y no como evidencia definitiva de eficacia comparativa. Por lo que aún es necesaria la evidencia procedente de estudios primarios que comparen de manera directa pazopanib vs IFN $\alpha$ 2a.

Por otro lado, previamente, el IETSI realizó evaluaciones de eficacia y seguridad de medicamentos para el tratamiento de primera línea para los pacientes con CCRCC metastásico. En el 2015, evaluó la eficacia y seguridad de sunitinib comparado con IFN $\alpha$ 2a (IETSI-EsSalud, 2015b). Tras la evaluación, el IETSI concluyó que sunitinib ofrecía un mejor perfil de eficacia (SLP, TRO y calidad de vida) y similar perfil de seguridad que IFN $\alpha$ 2a; por lo tanto, desde esa fecha se brinda sunitinib como opción de tratamiento preferente y de primera línea a pacientes con CCRCC metastásico. Sin embargo, también destacó que se debe prestar atención a la ocurrencia de eventos adversos cardiovasculares con sunitinib. En el 2016, evaluó la eficacia y seguridad de pazopanib vs sunitinib para la misma población (IETSI-EsSalud, 2016). En esta otra evaluación, IETSI concluyó que pazopanib fue no inferior a sunitinib en eficacia (SG, SLP y TRO) y seguridad para el tratamiento en primera línea de pacientes con CCRCC metastásico. Aunque destacó que la evidencia evaluada, mostró pequeñas diferencias respecto a la seguridad relacionadas a la fatiga y síndrome mano-pies a favor de pazopanib (menor incidencia de estos EA con pazopanib). En relación a EA en los análisis de laboratorio, pazopanib presentó menor probabilidad de trombocitopenia, pero mayor probabilidad de hepatotoxicidad (elevación de enzimas hepáticas en grado 3 y 4). Adicionalmente, se observó que la discontinuación del tratamiento por EA fue ligeramente mayor con pazopanib que con sunitinib (6 % vs 1 %), aunque de manera global la tasa de discontinuación fue similar entre ambos medicamentos. Por todo ello, el IETSI concluyó que la evidencia no permitía justificar la recomendación de una droga sobre la otra. Además, tomando en cuenta que EsSalud tenía sunitinib aprobado para su uso fuera del Petitorio de Farmacológico de EsSalud, no se aprobó el uso de pazopanib como tratamiento de primera línea para pacientes con CCRCC metastásico. En función de estos antecedentes de evaluación realizados por el IETSI, la seguridad de uso de pazopanib sería no inferior a sunitinib, aunque se debe prestar principal atención a los EA relacionados a la toxicidad hepática. Por lo descrito, el balance de riesgo/beneficio estaría a favor de sunitinib comparado con IFN $\alpha$ 2a, y pazopanib sería no inferior a sunitinib.



De este modo, en función de las evaluaciones llevadas a cabo por el IETSI y los resultados de la RSNWMA, se podría considerar que el perfil de seguridad de pazopanib es aceptable. Comparado con IFN $\alpha$ 2a, pazopanib tiene menor incidencia de EA relacionados a anemia; aunque mayor incidencia de diarrea y síndrome de pies-manos. Por otro lado, comparado con sunitinib, pazopanib tiene menor síndrome de pies -manos y fatiga; pero mayor incidencia de EA relacionados a hepatotoxicidad.

Ante la mayor eficacia con similar seguridad entre pazopanib e IFN $\alpha$ 2a y que pazopanib es no inferior a sunitinib, se valoró el costo del tratamiento con cada medicamento. El costo del tratamiento para un paciente con CCRCC recurrente/metastásico durante un año sería de S/ 97,330.9 con pazopanib, S/ 117,331.21<sup>6</sup> con sunitinib y S/ 7,800.07 con IFN $\alpha$ 2a. Por ello, a pesar de que el costo de tratamiento con pazopanib es mayor que IFN $\alpha$ 2a, éste es menor al costo de tratamiento con sunitinib; el cual es el tratamiento de primera línea en EsSalud. No obstante, es necesario un mayor análisis de la costo-efectividad para poder determinar mejor dichas diferencias.

Por todo lo expuesto, considerando que: *i)* todas las GPC recomiendan el uso de pazopanib, especialmente para aquellos con mejor nivel pronóstico, pero no presentan a IFN $\alpha$ 2a como parte de las alternativas de tratamiento, *ii)* la evidencia procedente de una RSNWMA sugiere que pazopanib tiene mayor eficacia y similar perfil de seguridad que IFN $\alpha$ 2a, *iii)* todas las GPC recomendaron pazopanib y sunitinib (actual primera línea tratamiento disponible en EsSalud) en el mismo grado de recomendación, *iv)* el antecedente de evaluación de medicamentos para el tratamiento de CCRCC recurrente/metastásico realizados por el IETSI refiere que pazopanib es no inferior a sunitinib en términos de eficacia y seguridad; *v)* la necesidad de tratamiento para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico e intolerantes a sunitinib y *vi)* los costos del tratamiento a un año con pazopanib serían similares o incluso menores al costo de la terapia con sunitinib (actual primera línea tratamiento disponible en EsSalud), podemos concluir que pazopanib podría considerarse como una alternativa de tratamiento para el control de los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico intolerante a sunitinib. Por lo tanto, se recomienda pazopanib como una alternativa de tratamiento farmacológico para estos pacientes.

<sup>6</sup> El costo de tratamiento de un año con sunitinib se calculó considerando la dosis de 50mg por día durante 4 semanas, más dos semanas de descanso, lo que representa un ciclo de tratamiento. Así, serían 9 ciclos de tratamientos en un año., por lo que, serían necesarios 252 días de tratamiento. Tomando en cuenta el costo actual de sunitinib por tableta de 25mg obtenido del sistema SAP, de S/ 232.8, el costo del tratamiento a un año con sunitinib a una dosis de 50mg sería S/ 117.331.2. Las fuentes consultada para corroborar las dosis de tratamiento y costos fueron los dictámenes preliminares de IETSI (IETSI-EsSalud, 2015b, 2018).

<sup>7</sup> El costo de tratamiento de un año con IFN $\alpha$ 2a se calculó considerando la dosis de 9 000000 UI (ampolla), 3 veces por semana vía subcutánea. Tomando en cuenta el costo actual de IFN $\alpha$ 2a de 9 000000 UI (ampolla) obtenido del sistema SAP, de S/ 50.00, el costo del tratamiento a un año sería de S/ 7,800.00. Las dosis del tratamiento se obtuvieron del reporte preliminar de IETSI (IETSI-EsSalud, 2015a).

## VI. CONCLUSIONES

- Previamente, IETSI aprobó el uso de sunitinib como tratamiento de primera línea para pacientes con CCRCC recurrente/metastásico, concluyendo que sunitinib presenta mayor eficacia y similar perfil seguridad que IFN $\alpha$ 2a. Asimismo, evaluó pazopanib vs sunitinib, concluyendo que ambos medicamentos tendrían similar eficacia y seguridad, por lo que teniendo aprobado a sunitinib como medicamento fuera de petitorio, no se aprobó el uso de pazopanib.
- Actualmente, en el contexto de EsSalud, se tiene la necesidad de una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes con intolerancia a sunitinib. Así, considerando que sunitinib es superior a IFN $\alpha$ 2a y que pazopanib sería similar a sunitinib, los especialistas consideran a pazopanib como una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes con intolerancia a sunitinib.
- El presente dictamen evaluó la mejor evidencia disponible en torno a la eficacia y seguridad de pazopanib, comparado con IFN $\alpha$ 2a, para el tratamiento de pacientes adultos con CCRCC recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib como tratamiento de primera línea.
- Se identificaron tres GPC elaboradas por NCCN, EUA y ESMO que formularon recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con CCRCC recurrente/metastásico en el contexto de primera línea de tratamiento; una ETS, desarrollada por CADTH, que comparó pazopanib con sunitinib en pacientes CCRCC metastásico en el contexto de primera línea y una RSNWMA.
- Así, considerando: *i)* todas las GPC recomiendan el uso de pazopanib, especialmente para aquellos con mejor nivel pronóstico, pero no presentan a IFN $\alpha$ 2a como parte de las alternativas de tratamiento, *ii)* la evidencia procedente de una RSNWMA sugiere que pazopanib tiene mayor eficacia y similar perfil de seguridad que IFN $\alpha$ 2a, *iii)* todas las GPC recomendaron pazopanib y sunitinib (actual primera línea tratamiento disponible en EsSalud) en el mismo grado de recomendación, *iv)* el antecedente de evaluación de medicamentos para el tratamiento de CCRCC recurrente/metastásico realizados por el IETSI refiere que pazopanib es no inferior a sunitinib en términos de eficacia y seguridad; *v)* la necesidad de tratamiento para los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico e intolerantes a sunitinib y *vi)* los costos del tratamiento a un año con pazopanib serían similares o incluso menores al costo de la terapia con sunitinib (actual primera línea tratamiento disponible en EsSalud), podemos concluir que pazopanib podría considerarse como una alternativa de tratamiento



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 006-DETS-IETSI-2021  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE PAZOPANIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS  
CLARAS RECURRENTE/METASTÁSICO CON INTOLERANCIA A SUNITINIB COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

para el control de los pacientes con CCRCC recurrente/metastásico intolerante a sunitinib.

- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de pazopanib en pacientes con CCRCC recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## VII. RECOMENDACIONES

El equipo evaluador recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con pazopanib. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Se recomienda realizar la evaluación del paciente respecto a la hepatotoxicidad y otras reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albiges, L., Powles, T., Staehler, M., Bensalah, K., Giles, R. H., Hora, M., Kuczyk, M. A., Lam, T. B., Ljungberg, B., Marconi, L., Merseburger, A. S., Volpe, A., Abu-Ghanem, Y., Dabestani, S., Fernández-Pello, S., Hofmann, F., Kuusk, T., Tahbaz, R., & Bex, A. (2019). Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibition Is the New Backbone in First-line Treatment of Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, 76(2), 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.022>

Bellmunt, J., Puente, J., Garcia de Muro, J., Lainez, N., Rodríguez, C., & Duran, I. (2014). SEOM clinical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Clinical & Translational Oncology*, 16(12), 1043-1050. <https://doi.org/10.1007/s12094-014-1219-1>

Bertero, L., Massa, F., Metovic, J., Zanetti, R., Castellano, I., Ricardi, U., Papotti, M., & Cassoni, P. (2018). Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: An overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 472(4), 519-531. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2276-y>

Brito, J., Golijanin, D., & Layton, J. (2017). Cancers of the Kidney, Renal Pelvis, and Ureter. En S. C. McKean, J. J. Ross, D. D. Dressler, & D. B. Scheurer (Eds.), *Principles and Practice of Hospital Medicine*, 2e (Vol. 1-Book, Section). McGraw-Hill Education. [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1137618591](https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1137618591)

CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). (2012). *Votrient for metastatic renal cell carcinoma—Details*. CADTH.Ca. <https://www.cadth.ca/votrient-metastatic-renal-cell-carcinoma-details>

CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). (2013). *Votrient for metastatic renal cell carcinoma—Resubmission—Details*. CADTH.Ca. <https://www.cadth.ca/votrient-metastatic-renal-cell-carcinoma-resubmission-details>

Chang, X., Zhang, F., Liu, T., Yang, R., Ji, C., Zhao, X., Xu, L., Liu, G., & Guo, H. (2016). Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: A network meta-analysis based on phase 3 RCTs. *Oncotarget*, 7(13), 15801-15810. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7511>

Climent, M. A., Muñoz-Langa, J., Basterretxea-Badiola, L., & Santander-Lobera, C. (2018). Systematic review and survival meta-analysis of real world evidence on first-line pazopanib for metastatic renal cell carcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 121, 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.009>

EMA [Internet]. (2020a). *Etiqueta aprobada por EMA: Votrient (pazopanib)*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_en.pdf)

EMA [Internet]. (2020b). *Votrient (pazopanib)*. Fecha de acceso 06 Agosto 2020. [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votrient>

Emilio García, P. M. J. (2009). *Recidiva local del tumor renal*. <http://scielo.isciii.es/pdf/aeu/v33n5/v33n5a18.pdf>



Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., Grünwald, V., Gillessen, S., Horwich, A., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). (2019). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(5), 706-720. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>

Escudier, Bernard, Porta, C., Bono, P., Powles, T., Eisen, T., Sternberg, C. N., Gschwend, J. E., De Giorgi, U., Parikh, O., Hawkins, R., Sevin, E., Négrier, S., Khan, S., Diaz, J., Redhu, S., Mehmud, F., & Cella, D. (2014). Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(14), 1412-1418. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8267>

ESMO [Internet]. (2020). *ESMO Guidelines Methodology*. Fecha de acceso: Agosto 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology>

EsSalud. (2020). *Petitorio Farmacológico de EsSalud actualizado*. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval\\_prod\\_farm\\_otros\\_normatv.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html)

European Association of Urology [Internet], S.-O. (2020). *EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma: Methodology*. Fecha de acceso 07 agosto 2020. Uroweb. <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#2>

FDA [Internet]. (2020a). *Etiqueta aprobada por FDA: VOTRIENT (pazopanib) tablets*. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/022465lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022465lbl.pdf)

FDA [Internet]. (2020b). *Votrient (pazopanib hydrochloride) Tablets. Drug Approval History*. Fecha de acceso: 06 Agosto 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022465s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022465s000TOC.cfm)

Gallardo, E., Méndez-Vidal, M. J., Pérez-Gracia, J. L., Sepúlveda-Sánchez, J. M., Campayo, M., Chirivella-González, I., García-Del-Muro, X., González-Del-Alba, A., Grande, E., & Suárez, C. (2018). SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017). *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 20(1), 47-56. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1765-4>

GLOBOCAN [Internet]. (2018). *Cancer today: Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, both sexes, all ages for cancer by site*. <http://gco.iarc.fr/today/home>

Hainsworth, J. D., Rubin, M. S., Arrowsmith, E. R., Khatcheressian, J., Crane, E. J., & Franco, L. A. (2013). Pazopanib as second-line treatment after sunitinib or bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: A Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II Trial. *Clinical Genitourinary Cancer*, 11(3), 270-275. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2013.04.006>

Heng, X., U, V., Mh, T., J, K., F, D., L, W., C, K., Bi, R., & Tk, C. (2011, junio 15). *Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy*. *Cancer*; *Cancer*. <https://doi.org/10.1002/cncr.25750>

IETSI-EsSalud. (2015a). *Eficacia y seguridad de sunitinib en comparación con interferon alfa 2a en pacientes con diagnóstico de carcinoma de células renales claras metastásico sin tratamiento previo. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFYOTS-DETS*



IETSI-2015. Lima, Perú.  
[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/dictamen\\_004\\_Sunitinib.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/dictamen_004_Sunitinib.pdf)

IETSI-EsSalud. (2015b). *Eficacia y Seguridad de sunitinib en comparación con interferón alfa-2a en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 004-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2015.* Lima, Perú.  
[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/dictamen\\_004\\_Sunitinib.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/dictamen_004_Sunitinib.pdf)

IETSI-EsSalud. (2016). *Eficacia y seguridad de pazopanib en comparación con sunitinib en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo, ECOG 0.1 y factor de riesgo intermedio o bajo MSKCC. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 022-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016.* Lima, Perú.  
[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen\\_Preliminar\\_022\\_pazopanib\\_cancer\\_renal\\_metastasisico.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen_Preliminar_022_pazopanib_cancer_renal_metastasisico.pdf)

IETSI-EsSalud. (2018). *Eficacia y seguridad de sunitinib para el tratamiento de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado, metastásico, no resecable, y tratado con al menos dos líneas de tratamiento (octreotide y quimioterapia). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 033-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018.* Lima, Perú.  
[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_033\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_IETSI\\_2018.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_033_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf)

Kilozzo, M. (2010). *Pazopanib for the first line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: A Single Technology Appraisal.*  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta215/documents/renal-cell-carcinoma-first-line-metastatic-pazopanib-evidence-review-group-report2>

Kourie, H. R., Bakouny, Z., Eid, R., Haddad, F. G., & Kattan, J. (2018). The merit of tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant setting of high-risk renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Future Oncology (London, England)*, 14(9), 829-835. <https://doi.org/10.2217/fo-2017-0333>

Larkin, J., Paine, A., Foley, G., Mitchell, S., & Chen, C. (2015). First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(13), 1915-1927. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1058359>

Larkin, J., Paine, A., Tumor, I., Cappelleri, J. C., Healey, P. J., Foley, G., Mitchell, S., Kroes, M., & Chen, C. (2013). Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(1), 27-39. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.758713>

Leung, H. W. C., & Chan, A. L. F. (2011). Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: Indirect comparison meta-analysis. *Clinical Therapeutics*, 33(6), 708-716. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.05.003>

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. (2020). Pazopanib. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. [Updated 2020 May 10]. Fecha de acceso: 06 Agosto 2020. En *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548110/>

Manz, K. M., Fenchel, K., Eilers, A., Morgan, J., Wittling, K., & Dempke, W. C. M. (2020). Efficacy and Safety of Approved First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatments in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Advances in Therapy*, 37(2), 730-744. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01167-2>

MINSA. (2018). *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA*. Lima, Perú.

Motzer, R. J., Bander, N. H., & Nanus, D. M. (1996). Renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 335(12), 865-875. <https://doi.org/10.1056/NEJM199609193351207>

Motzer, Robert J., Hutson, T. E., Cella, D., Reeves, J., Hawkins, R., Guo, J., Nathan, P., Staehler, M., de Souza, P., Merchan, J. R., Boleti, E., Fife, K., Jin, J., Jones, R., Uemura, H., De Giorgi, U., Harmenberg, U., Wang, J., Sternberg, C. N., ... Choueiri, T. K. (2013). Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 369(8), 722-731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>

Motzer, Robert J., Hutson, T. E., Tomczak, P., Michaelson, M. D., Bukowski, R. M., Rixe, O., Oudard, S., Negrier, S., Szczylik, C., Kim, S. T., Chen, I., Bycott, P. W., Baum, C. M., & Figlin, R. A. (2007). Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 356(2), 115-124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>

NCCN - National Comprehensive Cancer Network. (2020). *Kidney Cancer. Version 1.2021—July 15, 2020*. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)

NICE. (2013). *Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma Technology appraisal guidance [TA215]*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215/chapter/1-Guidance>

Oxford Centre for Evidence-based Medicine [Internet]. (2020). *Levels of Evidence (March 2009)*. Fecha de Acceso: Agosto 2020. CEBM. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

Rousseau, B., Kempf, E., Desamericq, G., Boissier, E., Chaubet-Houdou, M., Joly, C., Saldana, C., Bousson, H., Neuzillet, C., Macquin-Mavier, I., Oudard, S., Salomon, L., de la Taille, A., & Tournigand, C. (2016). First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 107, 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.08.012>

SMC Scottish Medicines Consortium. (2011). *Pazopanib 200mg, 400mg film-coated tablets (Votrient®) SMC No.(676/11)*. Scottish Medicine Consortium. [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2121/pazopanib\\_votrient\\_final\\_february\\_2011doc\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2121/pazopanib_votrient_final_february_2011doc_for_website.pdf)

Sociedad Española de Oncología Médica SEOM. (2019). *Cáncer renal—SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019*. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/renal?showall=1>

Sternberg, C. N., Davis, I. D., Mardiak, J., Szczylik, C., Lee, E., Wagstaff, J., Barrios, C. H., Salman, P., Gladkov, O. A., Kavina, A., Zarba, J. J., Chen, M., McCann, L., Pandite, L., Roychowdhury, D. F., & Hawkins, R. E. (2010). Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(6), 1061-1068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764>



Sternberg, C. N., Hawkins, R. E., Wagstaff, J., Salman, P., Mardiak, J., Barrios, C. H., Zarba, J. J., Gladkov, O. A., Lee, E., Szczylik, C., McCann, L., Rubin, S. D., Chen, M., & Davis, I. D. (2013). A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 49(6), 1287-1296. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.010>

Takyar, S., Diaz, J., Sehgal, M., Sapunar, F., & Pandha, H. (2016). First-line therapy for treatment-naive patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: A systematic review of published randomized controlled trials. *Anti-Cancer Drugs*, 27(5), 383-397. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000335>

Tan, Q., Wang, W., Long, Y., & Chen, G. (2015). Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 9(6), 2275-2280. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2427>

Unverzagt, S., Moldenhauer, I., Nothacker, M., Roßmeißl, D., Hadjinicolaou, A. V., Peinemann, F., Greco, F., & Seliger, B. (2017). Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD011673. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011673.pub2>

UpToDate [Internet]. (2020a). *Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma—UpToDate*. Fecha de acceso: 05 Agosto 2020. [https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma?search=metastatic%20kidney%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=8~150&usage\\_type=default&display\\_rank=8#H3](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma?search=metastatic%20kidney%20cancer&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8#H3)

UpToDate [Internet]. (2020b). *Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma—UpToDate*. Fecha de acceso: 06 Agosto del 2020. [https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/systemic-therapy-of-advanced-clear-cell-renal-carcinoma?search=metastatic%20kidney%20cancer&topicRef=15719&source=see\\_link#H3876174751](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/systemic-therapy-of-advanced-clear-cell-renal-carcinoma?search=metastatic%20kidney%20cancer&topicRef=15719&source=see_link#H3876174751)

Vargas, C., Balmaceda, C., Rodríguez, F., Rojas, R., Giglio, A., & Espinoza, M. A. (2019). Economic evaluation of sunitinib versus pazopanib and best supportive care for the treatment of metastatic renal cell carcinoma in Chile: Cost-effectiveness analysis and a mixed treatment comparison. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 19(5), 609-617. <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1580572>

Xie, M., He, C. S., Huang, J. K., & Lin, Q. Z. (2015). Phase II study of pazopanib as second-line treatment after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: A Southern China Urology Cancer Consortium Trial. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 51(5), 595-603. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.005>

## IX. ANEXO

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de pazopanib 800 mg vía oral por día, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico\* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, según lo establecido en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Pacientes adultos con carcinoma renal de células claras recurrente/metastásico con intolerancia a sunitinib como tratamiento de primera línea.
<b>Grupo etario</b>	18 años o más.
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	6 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento†</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se deben cumplir con los siguientes 4 criterios:</li> <li>- Pacientes con carcinoma renal de células claras recurrente/metastásico diagnosticado histopatológicamente.</li> <li>- Intolerancia a sunitinib como tratamiento de primera línea según informe de evaluación del comité de farmacovigilancia del hospital (previa notificación de sospecha de reacciones adversas a sunitinib en hoja amarilla).</li> <li>- ECOG 0-1</li> <li>- Ausencia de progresión de la enfermedad durante el tratamiento a sunitinib (progresión clínica o imageneológica demostrada).</li> <li>- Ausencia de contraindicación de uso de pazopanib según lo señalado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID.</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento† con el Anexo N° 07</b>	Reporte del seguimiento clínico por el médico oncólogo tratante, reporte laboratorial (perfil hepático, perfil renal, hemograma, otros), reporte radiológico (ecografías, electrocardiograma) y reporte reacciones adversas a pazopanib a través del informe del comité de farmacovigilancia de la institución.
<b>Criterios para la suspensión del medicamento.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</li> <li>- Otros, según información de etiqueta del producto.</li> </ul>

\*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología.

† El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.



## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed		Resultado
	Fecha de búsqueda: 14 de julio de 2020		
Estrategia	#1	(Pazopanib[Supplementary Concept] OR Votrient[tiab] OR Pazopanib[tiab]) AND (Carcinoma, Renal Cell[Mesh] OR Renal-Cell Carcinoma*[tiab] OR Renal-Cell Adenocarcinoma*[tiab] OR Nephroid Carcinoma*[tiab] OR Grawitz[tiab] OR Hypernephroid Carcinoma*[tiab] OR Kidney-Cell Carcinoma*[tiab] OR Kidney-Cell Adenocarcinoma*[tiab] OR Hyperneph[r]*[tiab] OR Collecting Duct[tiab])	764

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 14 de julio de 2020		
Estrategia	#1	Pazopanib:ti,ab,kw	515
	#2	Votrient:ti,ab,kw	30
	#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	916
	#4	(Renal-Cell NEAR/1 Carcinoma*):ti,ab,kw	2474
	#5	(Renal-Cell NEAR/1 Adenocarcinoma*):ti,ab,kw	3
	#6	(Nephroid NEAR/1 Carcinoma*):ti,ab,kw	0
	#7	Grawitz:ti,ab,kw	0
	#8	(Hypernephroid NEAR/1 Carcinoma*):ti,ab,kw	0
	#9	(Kidney-Cell NEAR/1 Carcinoma*):ti,ab,kw	1
	#10	(Kidney-Cell NEAR/1 Adenocarcinoma*):ti,ab,kw	0
	#11	Hyperneph[r]:ti,ab,kw	6
	#12	(Collecting NEAR/1 Duct):ti,ab,kw	44
	#13	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2509
	#14	#1 OR #2	515
	#15	#13 AND #14	209

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 14 de julio de 2020		
Estrategia	#1	Pazopanib OR Votrient [Words]	6