

PERÚ

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°
022-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE PAZOPANIB EN COMPARACION 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**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Marzo, 2016



EsSalud

IETSI

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías.
3. Yuani Miriam Roman Morillo - Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Mariana Ramos- Equipo Técnico del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
5. Alejandra Burela Prado-Equipo Técnico del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
6. Patricia Pimentel Médica oncóloga- Asesora clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
7. Manuel Leiva – Médico Asistente del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud



CITACIÓN

IETSI-EsSalud. 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. 2016.

RCC	Carcinoma de células renales
VEFG	Factor de crecimiento vascular endotelial
PDFG	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
NICE	The National Institute for Health and Care excellence
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
GCP	Guías de práctica clínica
ESMO	European Society of Medical Oncology
Score MSKCC	Score del Memorial Sloan Kettering Cancer Center
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos
OS	Sobrevida global
PFS	Sobrevida libre de enfermedad
ORR	Tasa de respuesta objetiva
AE	Eventos adversos



I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	6
A.	ANTECEDENTES	6
B.	ASPECTOS GENERALES	6
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PAZOPANIB	8
III.	METODOLOGÍA	9
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	9
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	9
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	9
IV.	RESULTADOS	10
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	11
B.	GUÍAS CLÍNICAS:	11
C.	OTRAS EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS	12
D.	REVISIONES SISTEMÁTICAS:	14
E.	META-ANÁLISIS:	15
F.	ENSAYOS CLÍNICOS:	16
V.	DISCUSION	18
VI.	CONCLUSIONES	22
VII.	RECOMENDACIONES	23
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24



I. RESUMEN EJECUTIVO

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se ha encontrado evidencia consistente que el fármaco pazopanib administrado en dosis de 800mg vía oral por día es una intervención recomendada y equivalente a sunitinib, para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma renal de células claras sin tratamiento previo, de pronóstico bueno o intermedio según el score MSKCC y ECOG 0-1.
- De acuerdo a la revisión de la información científica existente, se concluye que el fármaco pazopanib administrado en dosis de 800mg vía oral por día es una intervención equivalente a sunitinib para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma renal de células claras sin tratamiento previo, de pronóstico bueno o intermedio según el score MSKCC y ECOG 0-1.
- Los estudios muestran que pazopanib no es inferior a sunitinib respecto a variables de eficacia como sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad y la tasa de respuesta objetiva, y aunque el estudio de Motzer et al., encuentra diferencias pequeñas respecto a la seguridad relacionadas a la fatiga y síndrome mano-pie en favor a pazopanib, estas diferencias bien podrían explicarse por las limitaciones metodológicas del ensayo clínico, por lo que permanecen por ser corroboradas en futuros estudios independientes.
- Además, existen diferencias respecto a efectos adversos en variables hematológicas (menor probabilidad de trombocitopenia en el grupo de pazopanib) y de la función hepática (menor probabilidad de hepatotoxicidad en el grupo de sunitinib) que no permiten justificar la recomendación de una droga sobre la otra. De hecho, la proporción de discontinuación del tratamiento por cualquier causa fue similar para pazopanib y sunitinib (88% en ambos grupos), aunque la discontinuación por efectos adversos fue ligeramente mayor para el grupo en pazopanib que en el sunitinib, principalmente por la discontinuación debida a la hepatotoxicidad (6% en el grupo de pazopanib, y 1% en el grupo de sunitinib).
- Actualmente, Essalud tiene disponible sunitinib aprobado para su uso fuera del petitorio mediante Dictamen Preliminar 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-ESSALUD-2015 para primera línea de tratamiento en cáncer renal de células claras.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprueba el uso de pazopanib como primera línea de tratamiento en cáncer renal de células claras.



1. INTRODUCCIÓN

El presente informe expone la evaluación del medicamento pazopanib respecto a su uso en pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico que no hayan recibido tratamiento previo. Se realiza esta evaluación a solicitud de las redes de Essalud siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, quienes enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del pazopanib según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente adulto con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo, ECOG 0-1 y factor de riesgo intermedio o bajo MSKCC (5 parámetros: calcio, DHL, HB, intervalo de enfermedad, Karnofsky)
I	Pazopanib 800mg diarios
C	Sunitinib 50mg por día vía oral por 4 semanas, cada 6 semanas
O	Desenlaces clínicos: <ul style="list-style-type: none">- Sobrevida global- Calidad de Vida- Sobrevida libre de enfermedad- Tasa de respuesta objetiva- Eventos adversos

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se realizaron reuniones con el Equipo Técnico de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD, en conjunto con la asesora clínica de IETSI-ESSALUD: la Dra. Patricia Pimentel y el médico especialista en oncología del comité de expertos: el Dr. Manuel Leiva. Las diferentes reuniones ayudaron a precisar la pregunta PICO, la cual fue consensuada de la siguiente forma:

RESUMEN EJECUTIVO

El carcinoma de células renales (RCC) representa el 2-3% de todas las neoplasias malignas a nivel mundial(1), siendo la séptima causa más común de cáncer en varones y la novena causa más común en mujeres(2). En el Perú, el 1.7% de todos los casos de

cáncer reportados entre el 2006 y el 2011 fueron de origen renal(3). El carcinoma renal de células claras representa el 65-90% de todos los RCC (4-6) por lo que la mayor parte de estudios en RCC se hacen tomando como referencia a esta población.

La aparición de RCC se ha asociado a factores como el tabaquismo, obesidad, insuficiencia renal crónica terminal, enfermedad quística renal adquirida, esclerosis tuberosa y la edad avanzada(7,8). Entre el 2-3% de RCC tiene origen hereditario, como aquellos cánceres asociados a la enfermedad de Von Hippel Lindau (7,9,10).

A pesar de haberse observado aumento sostenido en la incidencia de los RCC en los últimos años (7,11) la tasa de sobrevida a 5 años ha aumentado de acuerdo al análisis de los datos del sistema de vigilancia de cáncer de EE.UU (SEER), tanto para el cáncer localizado (de 88.4% entre 1992-95 a 91.8% entre el 2004-2010) como para el cáncer avanzado (de 7.3% entre 1992-95 al 12.3% entre el 2004-2010). Al momento del diagnóstico, entre el 25-30% de pacientes con RCC se presenta con metástasis (12). Después de la nefrectomía entre el 20-30% de pacientes con enfermedad localizada desarrollaran recaídas o progresión (13). Aquellos pacientes que desarrollan metástasis tienen una sobrevida a 5 años menor al 10% (14).

Existe evidencia que respalda que el desarrollo de RCC está relacionado con el sistema inmune, por eso en los últimos años la terapia con INF- α e IL-2 han sido investigada ampliamente y aplicada en la práctica clínica. Sin embargo, se ha observado que algunos pacientes no tienen una buena respuesta o no pueden tolerar los eventos adversos (15).

Alrededor del 60% de pacientes con RCC de células claras tienen el gen supresor de tumores VHL inactivado, generándose como consecuencia sobre-expresión del factor inducido por hipoxia (HIF, por sus siglas en inglés). Esta situación aumenta la transcripción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)(16,17) que favorece la angiogénesis.

En los últimos años, los fármacos dirigidos a la anti-angiogénesis han demostrado ser una alternativa prometedora. Entre ellos se encuentran los inhibidores de los receptores de VEGF como el pazopanib.

La presente evaluación tiene por objetivo determinar el efecto sobre la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, calidad de vida, perfil de eventos adversos y tasa de respuesta objetiva de pazopanib en comparación con sunitinib en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo, con ECOG 0-1 y de riesgo intermedio o bajo según MSKCC.

Pazopanib es un inhibidor de un grupo de receptores de tirosina quinasa altamente relacionados. El pazopanib inhibe los receptores del VEGF y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDFG, por sus siglas en inglés) en las células cancerígenas, células endoteliales vasculares y pericitos, inhibiendo la proliferación de células tumorales y el desarrollo de vasos sanguíneos tumorales(18).

Pazopanib tiene autorización de uso en Perú desde el año 2011.

Sunitinib está contraindicado en personas con hipersensibilidad a la sustancia activa o alguno de sus excipientes. Los efectos adversos frecuentemente asociados a pazopanib son: cambios en el color del cabello, diarrea, hipertensión, náusea, falta de apetito, vómito, fatiga, cambios en el sentido del gusto o pérdida del mismo y alteraciones del funcionamiento hepático.

Pazopanib se administra vía oral. La dosis recomendada es de 800mg una vez por día. La dosis puede ser ajustada de acuerdo a la tolerabilidad del paciente, en pasos de 200mg por día para manejar los eventos adversos pero sin exceder los 800mg por día(18).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de pazopanib en comparación con sunitinib sobre la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, calidad de vida, perfil de eventos adversos y tasa de respuesta objetiva de pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo, ECOG 0-1 y factor de riesgo intermedio o bajo MSKCC en las bases de datos MEDLINE. Se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos aun en elaboración o que no hayan sido publicados. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Guideline for Clearinghouse. Por último, también se buscaron GPC y publicaciones en grupos dedicados a la educación, investigación y mejora en la práctica clínica oncológica, tales como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO) y European Society of Medical Oncology (ESMO).



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "carcinoma, renal cell", "clear-cell metastatic renal cell carcinoma", "sunitinib", "pazopanib", "health-related quality of life", "drug-related side effects and adverse reactions"

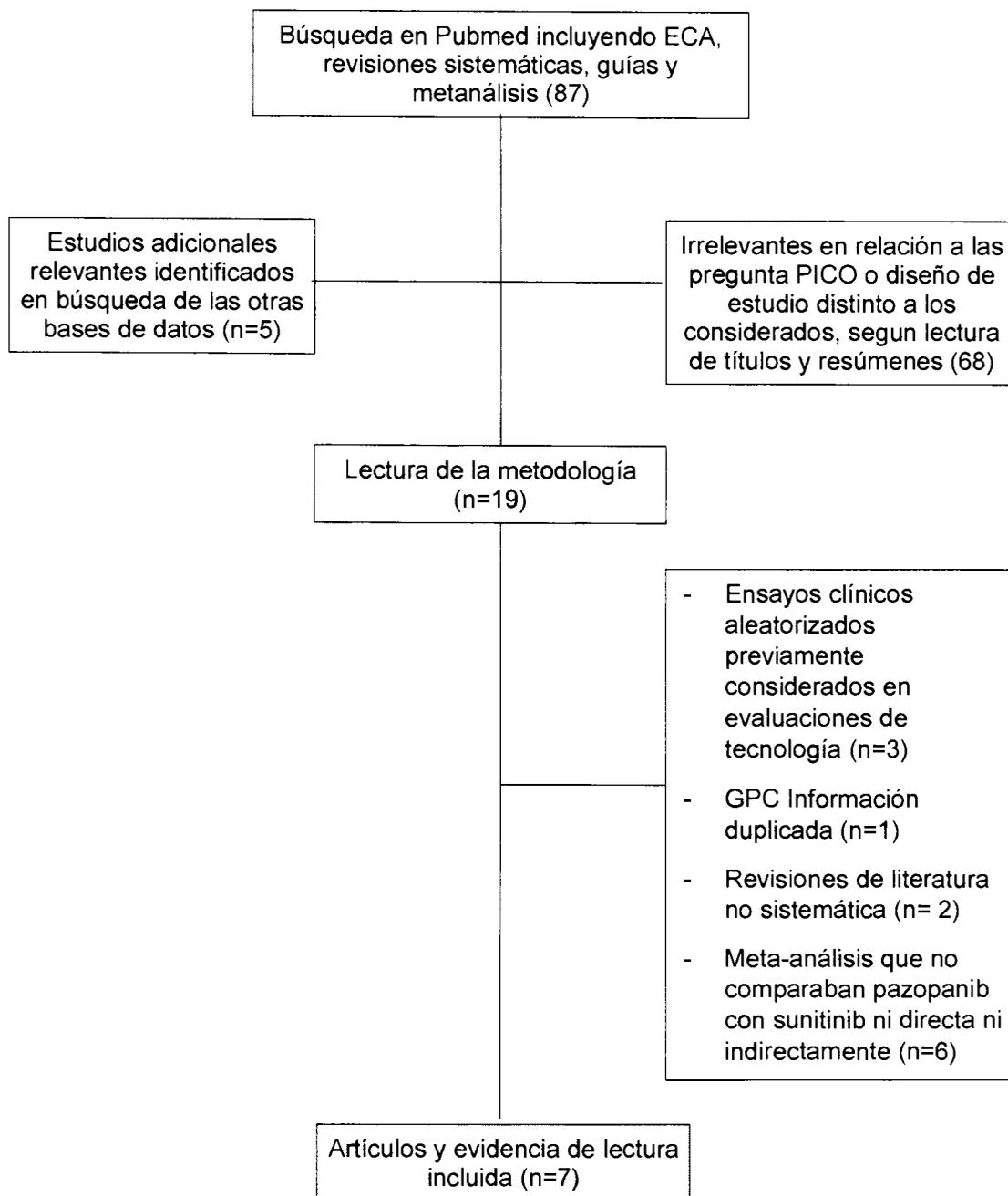


C. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se seleccionaron guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos que permitieran responder a la pregunta PICO. Ensayos clínicos publicados después del cierre de búsqueda en las revisiones sistemáticas incluidas.



Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada



Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de pazopanib como tratamiento de primera línea para pacientes con diagnóstico de RCC de células claras metastásico sin tratamiento previo, en comparación con sunitinib. Se presenta la evidencia simplificada y correspondiente a guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y meta-análisis de los últimos 3 años; así como los ensayos clínicos con fecha de publicación posterior a las revisiones sistemáticas incluidas.

Guías Clínicas: Se incluyeron las recomendaciones generales de las guías de la European Society of Medical Oncology (ESMO), de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y del Canadian Kidney Cancer Forum

Evaluación de tecnología: Se incluyó la evaluación de tecnología de pazopanib realizada por NICE

Revisiones Sistemáticas: Se incluyó una revisión sistemática de la biblioteca Cochrane

Meta-análisis: se incluyó un meta-análisis.

Ensayos Clínicos: se incluyó un ensayo clínico (i.e., ensayo COMPARZ)

Ensayos clínicos en curso registrados en clinicaltrials.gov: No se encontró ninguno relacionado a la pregunta PICO.

La guía de práctica clínica elaborada por ESMO (2014)(19), en relación a la terapia sistémica del carcinoma renal de células claras metastásico, divide sus recomendaciones para el tratamiento de primera línea en función del pronóstico del paciente de acuerdo al score MSKCC (20). Para aquellos pacientes con pronóstico bueno o intermedio recomienda el uso de cualquier inhibidor de los receptores de la tirosina quinasa: incluyendo pazopanib y sunitinib, con el mismo nivel de evidencia y grado de recomendación (IA) Sin embargo, es importante destacar que pazopanib no ha sido evaluado en pacientes de mal pronóstico de acuerdo a MSKCC, por lo que no se recomienda su uso en este grupo. Para pacientes de mal pronóstico esta guía recomienda como tratamiento el uso de temsirolimus (IIA) y como opciones alternativas sorafenib (IIIB) y sunitinib (IIIA).

IA corresponde a un nivel de evidencia que se basa en “por lo menos un ECA grande de alta calidad metodológica, es decir con un bajo riesgo de sesgo o de un meta-análisis de ECAs bien conducidos sin heterogeneidad entre dichos ECAs” y la

recomendación es fuerte “ya que la evidencia para eficacia es fuerte y existe un beneficio clínico sustancial.”

IIA corresponde a un nivel de evidencia que se basa en un ECA pequeño o en un ECA grande con sospecha de sesgo, es decir con una pobre calidad metodológica o un meta-análisis basado en dichos ECAs o de ECAs que presenta heterogeneidad” y la recomendación es fuerte “ya que la evidencia para eficacia es fuerte y existe un beneficio clínico sustancial.”

IIIA corresponde a un nivel de evidencia que se basa en “estudios de cohorte prospectivos” y la recomendación es fuerte “ya que la evidencia para eficacia es fuerte y existe un beneficio clínico sustancial.”

IIIB corresponder a un nivel de evidencia que se basa en “estudios de cohorte prospectivos” y “generalmente se recomienda por tener una evidencia moderada a fuerte con respecto a la eficacia, pero con un beneficio clínico limitado”.

La guía de práctica clínica elaborada por el NCCN (v1.2016)(8), en relación a la terapia sistémica del carcinoma renal de células claras metastásico también recomienda pazopanib y sunitinib, entre otros inhibidores de los receptores de tirosina quinasa, como terapia de primera línea con categoría 1 de recomendación (basada en alto nivel de evidencia y clasificada como apropiada por consenso del panel revisor del NCCN). Ambos fármacos tienen el mismo nivel de recomendación.

La guía de práctica clínica elaborada por el Canadian Kidney Cancer Forum (2015)(21) en relación a la terapia sistémica del carcinoma renal de células claras metastásico también recomienda pazopanib y sunitinib, entre otros inhibidores de los receptores de tirosina quinasa, como terapia de primera línea ambos con categoría 1 de recomendación (basada en alto nivel de evidencia).

C. OTRAS EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS

Evaluación de tecnología de NICE (2011, revisada el 2013)(18) NICE realizó una evaluación sobre la evidencia acerca de efectividad clínica y el costo-efectividad de pazopanib como terapia de primera línea para RCC avanzado y/o metastásico. La evaluación de pazopanib estuvo justificada por los requerimientos tanto de pacientes líderes de opinión en el tema (a los que ellos llaman “pacientes expertos”) y médicos especialistas, quienes brindaron los siguientes argumentos:

- Para el momento en que se realizó la evaluación de tecnología aquí descrita, sunitinib era el único fármaco aprobado en el Reino Unido como terapia de primera línea para RCC metastásico.

- Los pacientes expertos mencionaron que, si bien sunitinib es considerado como un tratamiento efectivo, también está asociado a varios eventos adversos como resultado de su toxicidad. Estos eventos incluyen hipertensión, fatiga, diarrea y síndrome de manos y pies (este último calificado como intolerable por los pacientes).
- Los médicos especialistas expresaron que el esquema usado para la administración de sunitinib considera dos semanas de descanso tras cada cuatro semanas de administración debido a que los pacientes no podían tolerar el tratamiento por más tiempo. Asimismo, algunos pacientes requerían de un ajuste de dosis para mantener la tolerancia al fármaco. Los médicos especialistas consideraban que las dos semanas de descanso y el ajuste de dosis tienen impacto en la efectividad clínica del medicamento.
- Tanto los médicos especialistas como los pacientes expertos sugirieron pazopanib como una alternativa útil por tener un mejor perfil de eventos adversos que sunitinib.

Evaluación de la efectividad clínica realizada por NICE: Esta evaluación de tecnología se basó en la evidencia relacionada al ensayo clínico VEG105192 que compara pazopanib vs placebo más tratamiento de soporte proporcionado por los desarrolladores del fármaco. Al momento de la evaluación, el grupo evaluador no encontró un ensayo clínico que comparara directamente pazopanib con sunitinib pero consideró que la metodología del ensayo VEG105192 era adecuada. Adicionalmente, los desarrolladores proporcionaron un estudio de comparación indirecta entre pazopanib y otras alternativas incluyendo el ensayo de Motzer et al 2009 (22) donde se compara sunitinib contra INF- α , el cual resultó comparable a VEG105192 en cuanto a la población estudiada. Los desenlaces clínicos de ambos estudios fueron PFS, OS y eventos adversos.

En base a esta revisión, NICE resalta los siguientes comentarios:

- Pazopanib es recomendado como tratamiento de primera línea para pacientes con carcinoma renal avanzado que no recibieron terapia previa con citoquinas y con status de desempeño ECOG 0 o 1 y los fabricantes hacen la disminución del costo en un 12.5% como acordado.
- Con respecto al ECOG, NICE insta a los clínicos a tener en cuenta cualquier discapacidad física, sensorial o del aprendizaje del paciente, así como dificultades para la comunicación que pudiesen afectar el ECOG. De ser así deberán realizar los ajustes que consideren necesarios.
- NICE recomienda que aquellos pacientes que vienen siendo tratados con pazopanib pero que no cumplan con los criterios arriba mencionados, deben tener la opción de continuar su tratamiento hasta que los clínicos consideren apropiado discontinuarlo.



NICE concluye que a pesar de no contar con ensayos de evaluación directa entre sunitinib y pazopanib, el estudio VEG105192 es evidencia suficiente para aseverar que pazopanib incrementa la PFS y OS comparado con placebo; sin embargo, existe incertidumbre acerca de la magnitud precisa de la ganancia de sobrevida global. La comparación indirecta realizada por los desarrolladores sugiere que pazopanib es probablemente comparable en efectividad a sunitinib.

Por otro lado, NICE menciona que la evidencia de la comparación indirecta indica que el número de efectos adversos fue generalmente menor para pazopanib que para sunitinib, a pesar de que solo se encontró diferencia estadísticamente significativamente para "fatiga"; sin embargo, la comparación indirecta no incluyó síndrome de manos y pies.

Así, NICE para el tratamiento de cáncer renal recomienda sunitinib y pazopanib como alternativas de tratamiento para primera línea(23), basándose en la evaluación de tecnología de sunitinib realizada en el año 2009(24) y la evaluación de tecnología de pazopanib realizada en el año 2011(18), la cual se detalla en los párrafos anteriores

Coppin et al (2011); The Cochrane Group (25): Revisión sistemática realizada para el grupo Cochrane con el objetivo de estimar el efecto de las terapias moleculares dirigidas, entre ellos pazopanib, en pacientes con carcinoma renal avanzado (RCC). La revisión incluyó solo ensayos clínicos aleatorizados publicados en inglés hasta junio del 2011 (este documento es una actualización de un documento previo cuya búsqueda incluyó estudios hasta el 2008) que incluyeran un inhibidor de la tirosina quinasa en al menos un brazo. La búsqueda se realizó en MEDLINE, EMBASE y la biblioteca Cochrane, suplementada por resúmenes publicados en las conferencias más importantes de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, Organización Europea del Cáncer, la Sociedad Europea de Oncología Médica y de la AUA. El desenlace clínico primario fue sobrevida libre de enfermedad (PFS). Los desenlaces clínicos claves de efectividad secundarios incluyeron sobrevida global (OS) y tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada con los criterios RECIST. Veintiocho (28) ensayos clínicos aleatorizados fueron identificados pero dos fueron excluidos por tener una muestra muy pequeña. De los 26 estudios restantes, 15 evaluaron directamente un inhibidor del VEGF, entre ellos pazopanib. Dentro de las características comunes más importantes entre los estudios estuvo la estratificación por estatus de actividad, nefrectomía previa, y pronóstico. La mayoría de estudios tuvo como unidad de análisis individuos con RCC de células claras por lo que los resultados de la revisión aplica directamente a estos pacientes.

Los autores de la evaluación concluyen que:

- Al momento del análisis solo se contaba con un ensayo clínico aleatorizado de fase III que comparaban pazopanib vs placebo en pacientes sin tratamiento previo o tratados previamente con citoquinas (26).
- El desenlace clínico primario (PFS) fue sustancialmente más prolongado en aquellos tratados con pazopanib que en aquellos tratados con placebo (mediana 9.2 vs 4.2 meses, HR 0.54, $P < 0.001$) y fue consistente en ambos grupos de pacientes. Por otro lado, no hubo diferencia en la OS al comparar ambos tratamientos (mediana 22.9 vs 20.5 meses, HR 0.91, valor $p = 0.22$).
- En esta revisión de Coppin et al no se incluyeron los resultados del estudio COMPARZ que compara directamente pazopanib vs sunitinib ya que al momento de realizada la revisión estos aún no habían sido publicados.

Haaland et al (2014)(27): Estudio titulado “Comparative effectiveness of approved first line anti-angiogenic and molecularly targeted therapeutic agents in the treatment of good and intermediate risk metastatic clear cell renal cell carcinoma”. Es un estudio de meta-comparación de cuatro ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo de evaluar la efectividad de agentes de primera línea en el tratamiento del RCC de células claras metastásico, en pacientes con riesgo bajo o intermedio. El estudio incluyó ensayos clínicos de fase 3 publicados en los últimos 10 años (hasta el 2014) que compararon varios inhibidores de la tirosina quinasa, incluyendo pazopanib, sunitinib e INF-alfa entre ellos. Para la comparación de los desenlaces de eficacia se usó modelos lineales de efectos mixtos. Este modelo permite comparar la heterogeneidad inter-estudios, en aquellos en los que no se realizó una comparación directa. Los análisis consideraron el intervalo de confianza y el intervalo de predicción respectivamente, ambos al 95% de confianza. Seis publicaciones fueron incluidas en el análisis de las cuales solo una realizaba una comparación directa entre pazopanib y sunitinib (estudio COMPARZ)(28). En cuanto a los desenlaces clínicos de interés: la meta-estimación del riesgo instantáneo de sobrevida global fue 0.91 (IC 95%: 0.76-1.08), indicando que fue similar para pazopanib vs sunitinib. En cuanto a la meta-estimación de la sobrevida libre de progresión, se evidencia variabilidad moderada entre estudios de acuerdo al test de heterogeneidad ($Q=1.58$; $p=0.208$). Al margen de ello, el riesgo instantáneo de sobrevida libre de progresión fue de 1.05 (IC95%:0.86-1.28; IP95%:0.83-1.33) para pazopanib vs sunitinib. Este valor tampoco es estadísticamente significativo. En relación a la tasa de respuesta, tampoco hubo diferencias, siendo el OR encontrado fue de 1.35 (IC95%:1.00-1.81; IP95%:0.97-1.86) en pazopanib vs sunitinib, con baja heterogeneidad inter estudios ($Q=1.11$; $p=0.293$). Finalmente, en cuanto al perfil de eventos adversos, el estudio afirma que no hay diferencia entre pazopanib y sunitinib, especialmente en aquellos de mayor severidad, con tasas de 0.73 (IC95%:0.70-0.77) y 0.74 (IC95%:0.71-0.78), respectivamente. Los eventos adversos evaluados fueron trombocitopenia, neutropenia, fatiga, diarrea, náusea, pérdida de apetito, proteinuria,



hipertensión arterial, aumento de temperatura corporal, cefalea, disfunción tiroidea, pérdida de peso y disnea. Es importante mencionar que este estudio tiene limitaciones, como el haber realizado comparaciones indirectas entre fármacos por falta de publicaciones que comparen directamente ambos tratamientos. Asimismo, a pesar de que los ensayos clínicos incluidos eran de buena calidad, había algunas diferencias entre ellos en cuanto a escenarios y poblaciones, las cuales pudieron haber afectado la comparabilidad.

De la evaluación del estudio destaca que, de acuerdo al análisis, no existe diferencia entre pazopanib y sunitinib en cuanto a OS, PFS, RR o perfil de eventos adversos.

1. EVIDENCIA DE EFECTOS

Motzer et al (2013)(28): Estudio titulado “Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma”. Estudio COMPARZ. Ensayo clínico aleatorizado de fase III de no inferioridad, que comparó la sobrevida libre de progresión de enfermedad como desenlace principal entre pazopanib y sunitinib. La población de estudio incluyó pacientes de 18 años o más, con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico o avanzado, sin tratamiento previo. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con metástasis cerebral, hipertensión arterial no controlada o comorbilidad cardiovascular dentro de los 6 meses previos al despistaje. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación de 1:1, habiendo sido previamente estratificados de acuerdo a tres variables: status en el score Karnofsky (70-80 vs 90-100), nivel de lactato deshidrogenasa (>1.5 o ≤ 1.5 veces el límite superior) y nefrectomía previa (sí o no). Pazopanib fue administrado en dosis diaria de 800mg por vía oral y sunitinib fue administrado en ciclos de 6 semanas, 4 semanas a dosis diaria de 50mg seguida de 2 semanas de descanso. El tratamiento fue administrado hasta que la enfermedad progresara, ocurrieran eventos adversos inaceptables y se retirara el consentimiento informado. El desenlace clínico primario fue la sobrevida libre de progresión de enfermedad (PFS) y los secundarios fueron tasa de respuesta objetiva, sobrevida global, seguridad, calidad de vida relacionada a salud y uso de servicios de salud. La progresión de la enfermedad se evaluó usando tomografía computarizada o resonancia magnética. La calidad de vida relacionada a salud fue medida con varias escalas que incluyeron: la Evaluación Funcional de la terapia de enfermedades crónicas FACIT-F para evaluar fatiga, la Evaluación Funcional del tratamiento anticanceroso (FACT), el índice de síntomas renales (FKSI-19), el Cuestionario de satisfacción con la terapia anticancerosa (CTSQ) y el Cuestionario suplementario de calidad de vida (SQLQ) para evaluar inflamación de la boca, la garganta, las manos y los pies. Los desenlaces primarios en calidad de vida fueron fatiga (FACIT-F) y los eventos adversos del tratamiento (FSKI-19). Para el análisis de no inferioridad se fijó como punto de corte $HR=1.25$. Se enroló 554 pacientes en el grupo de pazopanib y 548 en el de sunitinib. La mediana del PFS fue 8.4 (IC95% 8.3 a 10.9) meses para pazopanib y de 9.5 (8.3 a 11.1) meses para sunitinib. El riesgo instantáneo de PFS se

mantuvo dentro del rango de no inferioridad (i.e., límite superior <1.25) ($HR=1.05$, $IC95\%$ 0.99 a 1.22), evidenciado que dentro de los márgenes permitidos no hay diferencia entre pazopanib y sunitinib. Por otro lado, la tasa de respuesta objetiva fue mayor en pazopanib que en sunitinib (31% vs 25%, $p=0.03$) de acuerdo al panel revisor independiente, pero en el análisis realizado por los investigadores no se encontró diferencia entre ambos fármacos (33% vs 29%, $p=0.12$). En cuanto a la sobrevida global, la mediana fue 28.4 ($IC95$ 26.2 a 35.6) meses para pazopanib y 29.3 (25.3 a 32.5) meses para sunitinib. No se encontró diferencia en la OS entre ambos grupos ($HR=0.91$; $IC95\%$ 0.76 a 1.08). Un nuevo análisis realizado en el 2014, confirmó el hallazgo(29).

Con respecto al perfil de eventos adversos, se observó un porcentaje similar de discontinuación del tratamiento en pazopanib vs sunitinib (i.e., 88% para ambos grupos), siendo la principal causa las alteraciones en la función hepática (6% vs 1%, para pazopanib y sunitinib, respectivamente). Los eventos adversos más comunes fueron diarrea, fatiga, hipertensión arterial y náusea. Sin embargo, se reportaron eventos adversos frecuentes específicos para cada fármaco. Con sunitinib estos eventos fueron síndrome de manos y pies, inflamación de mucosas, estomatitis, hipotiroidismo, disgeusia, dispepsia, epistaxis y fatiga. Por otro lado, pazopanib generó cambios en el color del cabello, pérdida de peso, y alopecia. Con respecto a los eventos adversos de grado de severidad 3 y 4, se menciona que la fatiga, el síndrome de manos y pies y la inflamación de mucosa fueron más frecuentes con sunitinib que con pazopanib (~17% vs ~10%, ~11% vs 6% y 3% vs 1%), respectivamente). Sin embargo no se presenta un valor p, ni el valor alfa corregido para las múltiples comparaciones. Finalmente, en cuanto a la calidad de vida relacionada a salud, los desenlaces primarios predefinidos fueron en relación a al cuestionario de evaluación funcional de fatiga (FACIT-F) y a la sección de efectos adversos al tratamiento del índice de síntomas de riñón en la evaluación funcional de terapia para cáncer (FKSI-19). Se encontró diferencias estadísticamente significativas en relación a la diferencia del cambio de la media en relación al puntaje basal de FACIT-F ($p<0.001$) y del puntaje de la sección de eventos adversos al tratamiento de FKSI-19 ($p=0.03$). Sin embargo, estos hallazgos deben ser interpretados a la luz de las limitaciones del estudio como será mencionado en la sección de Discusión del presente dictamen.



V. DISCUSION

La presente evaluación de tecnología recoge recomendaciones en guías de práctica clínica y evidencia de revisiones sistemáticas y evaluaciones de tecnologías respecto al efecto sobre la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, tasa de respuesta objetiva, eventos adversos y calidad de vida de pazopanib en comparación con sunitinib en pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras metastásico sin tratamiento previo (es decir, el uso de pazopanib como primera línea de tratamiento).

Previo a discutir la evidencia encontrada en la presente evaluación, se debe tener en cuenta que Essalud ha aprobado el uso fuera del petitorio de sunitinib como primera línea de tratamiento en cáncer renal de células claras metastásico, por lo que al momento la Institución ya ofrece a la población asegurada de un tratamiento biológico ampliamente usado y recomendado en guías de práctica clínica internacionales. Así, en dicho contexto es que se propone el uso de pazopanib para cubrir el mismo nicho clínico respecto al cáncer renal. Es así que al tener ya disponible un producto farmacéutico en la institución, el pazopanib requeriría demostrar que ofrece beneficios clínicos no cubiertos por sunitinib o que supera en magnitud los beneficios que ya se obtienen con este último producto. Con ello, la presente evaluación se centra primordialmente en aquella evidencia generada a partir de estudios que comparan directamente pazopanib con sunitinib como lo hace el ensayo clínico COMPARZ de Motzer et al.

Así, en el estudio de Motzer et al., se ha encontrado evidencia robusta de calidad que pazopanib no es inferior que sunitinib respecto a desenlaces clínicos claves desde la perspectiva del paciente, como es la sobrevida global. Además, este estudio encuentra que pazopanib no es inferior que sunitinib en otros desenlaces de tipo intermedio como sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva. Con estos hallazgos, Motzer et al., evidencian que pazopanib tiene relativamente una eficacia similar que sunitinib respecto a desenlaces clínicos directamente relacionados al cáncer renal. El hecho que estos hallazgos hayan sido generados a partir del análisis en la población de intención a tratar y para desenlaces duros (como es la sobrevida global) o desenlaces medidos con rigurosidad para disminuir la posibilidad de riesgo de sesgo de medición (como es la sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva) permite tener confianza en la calidad de evidencia que éstos representan. Esto es especialmente relevante para ensayos clínicos de etiqueta abierta y donde el fabricante de la molécula estudiada financia y participa de todo el proceso de realización del estudio, incluyendo la recolección de datos, análisis estadísticos y elaboración de reportes, como es el caso del estudio de Motzer et al.

Estas características mencionadas del estudio de Motzer et al., (i.e., etiqueta abierta y donde el fabricante realiza el análisis de los datos) son de especial relevancia en la



interpretación de sus hallazgos respecto a desenlaces más subjetivos como calidad de vida o efectos adversos como fatiga y otros medidos en este ensayo clínico. De hecho, la puntuación de desenlaces subjetivos autoreportados por los participantes en un estudio clínico tiende a tener una variabilidad importante a través de los participantes que depende de aspectos diferentes al efecto de las drogas que están siendo estudiadas. Estos aspectos que influyen en estas variables subjetivas incluyen por ejemplo percepciones previas que puedan tener tanto el participante como el investigador respecto a las drogas estudiadas. Así, por ejemplo, si el investigador o el participante tiene la percepción que una de las drogas causa más fatiga, entonces al conocer qué droga está recibiendo el participante en el ensayo clínico puede preguntar o registrar el síntoma de una manera que se condiga con su percepción previa y así introducir un sesgo sistemático que puede llevar a un resultado espurio. Lo mismo se cumpliría con el reporte del síntoma por parte del participante si éste conoce qué droga está tomando y tiene algún tipo de información previa acerca de la misma. Este sesgo puede adquirir aún una mayor dimensión de influencia, si quienes realizan el análisis de los datos pertenecen a la industria fabricante, quien obtendría réditos económicos dependiendo de los resultados del estudio. Este tipo de sesgo al que los desenlaces subjetivos son susceptibles es minimizado cuando el diseño del ensayo clínico es doble ciego, donde ni el investigador ni el paciente pueden conocer cuál es medicamento que por aleatorización se le ha asignado al paciente durante el tiempo del estudio. Este no el caso del estudio de Motzer et al., que como ya se ha mencionado es de etiqueta abierta.

Tener en cuenta esta potencial susceptibilidad al sesgo de desenlaces subjetivos en ensayos clínicos de etiqueta abierta y donde el fabricante interviene en diferentes fases del estudio, es clave para interpretar los hallazgos del estudio de Motzer et al., respecto a desenlaces como seguridad y calidad de vida. De hecho, este ensayo clínico reporta entre sus principales resultados que pazopanib tiene un mejor perfil de seguridad y calidad de vida que el sunitinib basado principalmente en diferencias respecto a variables como fatiga y síndrome mano-pie. Específicamente, Motzer et al., en el análisis de la población de intención a tratar reportaron que el 55% de los participantes en el grupo en pazopanib reportó fatiga de cualquier grado, mientras que este porcentaje fue de 63% para el grupo en sunitinib. Al no presentarse intervalos de confianza ni valores p, es difícil valorar la robustez y la precisión de las diferencias estadísticas. Esto es especialmente relevante en el contexto que el estudio no hace ajustes en el valor alfa (α) para establecer un nivel de significancia que toma en cuenta las comparaciones múltiples que se realizan para valorar diferencias entre pazopanib y sunitinib respecto a 69 variables de seguridad y calidad de vida. De hecho, el estudio compara ambas drogas respecto a estas 69 variables, de las que en 56 de ellas hace 3 comparaciones independientes. Con ello, para estas variables, se deben haber hecho al menos 182 comparaciones independientes. Con este número de comparaciones, y utilizando el método de Bonferroni para ajustar el valor alfa para proclamar significancia estadística debió haber sido establecido en 0.0002 y no quedar en 0.05 como ha sido tomado por Motzer et al. para proclamar significancia estadística



de los resultados. Así, se hace difícil interpretar la consistencia de los resultados de este estudio puesto que al no ajustar el valor alfa por múltiples comparaciones, con 182 comparaciones se espera que hallan al menos 9 que sean espurias al haberse proclamado como significativas un nivel de alfa de 0.05.

Además, es de notar que la diferencia entre 55% (pazopanib) y 63% (sunitinib) es de solo 8 puntos porcentuales para niveles de fatiga de cualquier grado, y para los niveles de fatiga de grado 3 es de 7 puntos porcentuales la diferencia entre las dos drogas (10% en el grupo de pazopanib y 17% en el grupo de sunitinib). Para los niveles más severos de fatiga (grado 4), las diferencias entre sunitinib y pazopanib fueron casi imperceptibles dado que para ambos grupos la frecuencia fue de menos del 1%. Estas pequeñas diferencias entre los grupos, especialmente para aquellos grados de fatiga de mayor relevancia clínica (grado 3 y grado 4), se hacen difíciles de interpretar por las limitaciones descritas. Específicamente, el hecho que haya sido de etiqueta abierta y analizados los datos por el fabricante bien pueden explicar estas pequeñas diferencias, especialmente cuando no se presentan valores p y no se ha tomado en cuenta el ajuste por comparaciones múltiples para proclamar significancia estadística.

Por su parte, en el caso del efecto adverso síndrome mano-pie de cualquier grado, el grupo en sunitinib presentó un mayor porcentaje de pacientes que lo presentaron (50%) mientras que este porcentaje fue de 29% para el grupo en pazopanib. Sin embargo, las diferencias se acortan de manera importante para los grados clínicamente de mayor relevancia. Así, para el síndrome mano-pie de grado 3 la diferencia entre los grupos es de solo 5 puntos porcentuales (6% para pazopanib y 11% para sunitinib), y casi imperceptible para el grado 4 de este síndrome de mano-pie. Similares resultados se encontraron para la inflamación de mucosas. Así, se trasluce nuevamente como en el caso de fatiga, las diferencias entre los grados de mayor relevancia clínica (grado 3 y grado 4) en el síndrome mano-pie las diferencias son pequeñas entre sunitinib y pazopanib, siendo además que deben interpretarse tomando en cuenta las limitaciones ampliamente explicadas en los párrafos precedentes.

Estos hallazgos son además concordantes con los resultados obtenidos en el mismo estudio de Motzer et al., respecto a las escalas de calidad de vida, donde las diferencias entre los grupos también se presentaron pequeñas, siendo esto reconocido por los mismos autores del estudio. Además, es menester notar que la proporción de personas que discontinuaron el tratamiento o se retiraron del estudio, la cual es un indicador tanto de eficacia como de seguridad del tratamiento, resultó ser en ambos casos del 88%. Sin embargo, hubo una ligera mayor probabilidad de discontinuar por razones de efectos adversos en el grupo de pazopanib (24%) que en el grupo de sunitinib (20%), atribuyéndose esta diferencia a que la hepatotoxicidad fue más frecuente en el grupo de pazopanib que en el de sunitinib (6% versus 1%, respectivamente).

Además, respecto a variables de seguridad más objetivas como trombocitopenia y hepatotoxicidad, el estudio de Motzer et al, encuentra que el grupo de sunitinib tuvo una mayor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 que el grupo de pazopanib, pero menor frecuencia de alteraciones de proteínas hepáticas del mismo grado. Es importante resaltar aquí que en este estudio, los efectos adversos que contribuyeron en mayor medida a la discontinuación permanente del tratamiento o retiro del estudio fueron los efectos adversos hepatotóxicos que ocurrieron con mayor probabilidad en el grupo de pazopanib.

Toda esta evidencia generada por el estudio de Motzer et al., tomando en cuenta sus limitaciones, sugiere que la diferencia respecto a efectos adversos y calidad de vida entre pazopanib y sunitinib permanece aún por ser determinada en estudios con diseños específicos para confirmar las tendencias sugeridas en el estudio de Motzer et al. De hecho, a juzgar por los resultados de este estudio, no es claro que pazopanib genere menos efectos adversos y mejor calidad de vida que sunitinib, y que de existir realmente estas diferencias respecto a la fatiga y síndrome de mano-pie y calidad de vida principalmente relacionada a estos síntomas, éstas serían tan pequeñas que difícilmente se traducirían en un beneficio clínico claramente mayor para los pacientes que reciben pazopanib frente a los que reciben sunitinib. Asimismo, no es claro el balance riesgo-beneficio cuando se toman juntos los riesgos hematológicos y hepatológicos atribuibles a cada una de las dos drogas, lo que hace difícil vislumbrar cualquier superioridad en el beneficio que ofrece una sobre la otra droga. Sin embargo, en el contexto en que la evidencia sugiere que el beneficio clínico global que ofrece el pazopanib es en general similar al ofrecido por el sunitinib, de haber diferencias en los costos de tratamiento entre ellos, las pequeñas diferencias entre los perfiles de seguridad de las drogas sí se podrían traducir en un mejor perfil de costo-efectividad en favor de uno u otro medicamento.

Este hallazgo se condice con lo encontrado en las guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología y revisiones sistemáticas revisadas en la presente evaluación, donde se reconoce que tanto el pazopanib y el sunitinib son de similar beneficio para el tratamiento de cáncer renal de células claras como primera línea y por ello ser alternativas sin que se puedan hacer recomendaciones específicas sobre contextos clínicos en que una de las drogas es de preferencia sobre la otra. Las diferencias en aspectos de seguridad encontradas son pequeñas y su impacto clínico debe ser identificado mediante estudios de costo-efectividad. Actualmente, Essalud tiene disponible sunitinib aprobado para su uso fuera del petitorio mediante Dictamen Preliminar 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-ESSALUD-2015. Debido a que pazopanib no ha demostrado tener un ámbito clínico donde ofrezca un beneficio que no esté ya cubierto por sunitinib, no es posible justificar su uso a juzgar por la evidencia disponible al momento. Sin embargo, se recomienda realizar un estudio de costo-efectividad donde se pueda esclarecer para un contexto como el de Essalud, si las potenciales diferencias respecto a la seguridad y el costo de los tratamientos representan una diferencia en el beneficio global de una droga sobre la otra.



VI. CONCLUSIONES

- De acuerdo a la revisión de la información científica existente, se concluye que el fármaco pazopanib administrado en dosis de 800mg vía oral por día es una intervención equivalente a sunitinib para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma renal de células claras sin tratamiento previo, de pronóstico bueno o intermedio según el score MSKCC y ECOG 0-1.
- Los estudios muestran que pazopanib no es inferior a sunitinib respecto a variables de eficacia como sobrevida global, la sobrevida libre de enfermedad y la tasa de respuesta objetiva, y aunque el estudio de Motzer et al., encuentra diferencias pequeñas respecto a la seguridad relacionadas a la fatiga y síndrome mano-pie en favor a pazopanib, estas diferencias bien podrían explicarse por las limitaciones metodológicas del ensayo clínico, por lo que permanecen por ser corroboradas en futuros estudios independientes.
- Además, existen diferencias respecto a efectos adversos en variables hematológicas (menor probabilidad de trombocitopenia en el grupo de pazopanib) y de la función hepática (menor probabilidad de hepatotoxicidad en el grupo de sunitinib) que no permiten justificar la recomendación de una droga sobre la otra. De hecho, la proporción de discontinuación del tratamiento por cualquier causa fue similar para pazopanib y sunitinib (88% en ambos grupos), aunque la discontinuación por efectos adversos fue ligeramente mayor para el grupo en pazopanib que en el sunitinib, principalmente por la discontinuación debida a la hepatotoxicidad (6% en el grupo de pazopanib, y 1% en el grupo de sunitinib).
- Actualmente, Essalud tiene disponible sunitinib aprobado para su uso fuera del petitorio mediante Dictamen Preliminar 004-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-ESSALUD-2015 para primera línea de tratamiento en cáncer renal de células claras.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprueba el uso de pazopanib como primera línea de tratamiento en cáncer renal de células claras.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar un estudio de costo-efectividad donde se pueda esclarecer para un contexto como el de Essalud, si las potenciales diferencias respecto a la seguridad y el costo de los tratamientos representan una diferencia en el beneficio global de una droga sobre la otra.



1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 May 10;24(14):2137–50.
2. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 2009 Mar 28;373(9669):1119–32.
3. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú [Internet]. Available from: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
4. Patard J-J, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2763–71.
5. Minardi D, Lucarini G, Santoni M, Mazzucchelli R, Burattini L, Pistelli M, et al. VEGF expression and response to sunitinib in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2013 Nov;33(11):5017–22.
6. Jonasch E, Futreal PA, Davis IJ, Bailey ST, Kim WY, Brugarolas J, et al. State of the science: an update on renal cell carcinoma. *Mol Cancer Res MCR*. 2012 Jul;10(7):859–80.
7. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii49–56.
8. NCCN guidelines. Kidney cancer. 2015 [Internet]. :50. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf
9. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jun 1;24(16):2505–12.
10. Escudier B, Choueiri TK, Oudard S, Szczylik C, Négrier S, Ravaud A, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma after failure of immunotherapy: new paradigm from a large phase III trial with shark cartilage extract AE 941. *J Urol*. 2007 Nov;178(5):1901–5.
11. Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol*. 2010 May;7(5):277–85.
12. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. *Eur Urol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Nov 20];58(3):398–406. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283810005919>
13. Rouvière O, Bouvier R, Négrier S, Badet L, Lyonnet D. Nonmetastatic renal-cell carcinoma: is it really possible to define rational guidelines for post-treatment follow-up? *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Apr;3(4):200–13.

14. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Sep 19 [cited 2015 Nov 20];335(12):865–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199609193351207>
15. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):2972–80.
16. Wiesener MS, Münchenhagen PM, Berger I, Morgan NV, Roigas J, Schwiertz A, et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. *Cancer Res*. 2001 Jul 1;61(13):5215–22.
17. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Feb 10;23(5):1028–43.
18. Pazopanib for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2015 Dec 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta215>
19. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii49–56.
20. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
21. North, Scott, Basappa, Naveen, Basiuk, Joan. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum consensus update. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2015;9(5-6):164–70. Available from: <http://www.kidneycancer canada.ca/media/954412/2894-10790-1-pb.pdf>
22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584–90.
23. Renal cancer overview - NICE Pathways [Internet]. [cited 2016 Mar 21]. Available from: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/renal-cancer#content=view-node%3Anodes-first-line-treatment-for-advanced-and-metastatic-renal-cancer>
24. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Mar 21]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta169>
25. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD001425.



26. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061–8.
27. Haaland B, Chopra A, Acharyya S, Fay AP, Lopes G de L. Comparative effectiveness of approved first-line anti-angiogenic and molecularly targeted therapeutic agents in the treatment of good and intermediate risk metastatic clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:592.
28. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722–31.
29. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1769–70.

