


Pazopanib (Votrient®) per al tractament de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat

CT11/2011
INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

La Dra. Mellado declara no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Pazopanib (Votrient®) per al tractament de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, març 2011, Barcelona
Correcció: AIAQS
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B.18895-2011

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Pazopanib (Votrient®) per al tractament de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Berta Sunyer

Cari Almazán


Experts clínics

Begoña Mellado

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

ÍNDEX

Resum.....	5
Resumen.....	7
English abstract.....	9
Introducció.....	11
Objectius	14
Metodologia.....	14
Resultats	15
Avaluació comparada	21
Conclusions.....	25
Annex 1. La tecnologia	26
Annex 2. Metodologia.....	38
Annex 3. Taula d'evidència	41
Annex 4. Eficàcia comparada del pazopanib	43
Abreviacions.....	44
Bibliografia	45

RESUM

Antecedents

El carcinoma de cèl·lules renals (CCR) és un tipus de càncer de ronyó que s'origina en les cèl·lules del túbul renal. El tractament i pronòstic dels pacients depèn de l'estadificació de la malaltia. Molts pacients són diagnosticats amb formes avançades de CCR, que generalment és refractari al tractament. El juny de 2010, el pazopanib va rebre l'autorització de comercialització a la Unió Europea per al tractament de primera línia de pacients amb CCR avançat (CCRa) i de pacients amb malaltia avançada que han rebut tractament previ amb citocines.

Objectius

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència del pazopanib en pacients amb CCRa.

Metodologia

Revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible fins al setembre de 2010. S'ha seleccionat un assaig clínic de fase III. La validesa interna i el grau de recomanació dels estudis inclosos han estat avaluats per un revisor que ha utilitzat els criteris de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). S'ha realitzat una síntesi qualitativa de l'evidència científica.

Resultats

Les dades principals d'eficàcia del pazopanib provenen d'un assaig clínic, aleatoritzat de fase III de bona qualitat, que va incloure 435 pacients amb CCRa o CCR metastàtic sense tractament previ o prèviament tractats amb citocines. El grup intervenció va rebre tractament amb pazopanib a dosis de 800 mg/dia i el grup de control va rebre placebo.

Els resultats disponibles indiquen que el pazopanib millora significativament la supervivència lliure de progressió en cinc mesos comparat amb placebo i redueix un 54% el risc relatiu de progressió de la malaltia segons l'avaluació radiològica d'un comitè independent. Es va observar una tendència similar en les diferents anàlisis de subgrups i de sensibilitat.

El percentatge de pacients amb resposta global fou superior en el grup pazopanib però només un pacient va presentar resposta completa.

En les anàlisis intermèdies de la supervivència global no es van demostrar diferències significatives com tampoc no s'han observat en les anàlisis finals presentades el passat mes d'octubre al 35è Congrés de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica. Tampoc no es van demostrar millores de la qualitat de vida en cap dels dos qüestionaris utilitzats.

Les dades comparatives de seguretat del pazopanib indiquen que el percentatge de pacients que experimenten esdeveniments adversos és més elevat en el grup de pacients tractats amb pazopanib. En la majoria de casos els esdeveniments adversos van ser lleus. Els més freqüents inclouen diarrea, hipertensió, canvis del color del cabell, nàusees, anorèxia i

vòmits. Dins dels esdeveniments adversos greus els més freqüents van ser la hipertensió arterial i la diarrea.

No s'han identificat avaluacions econòmiques originals del pazopanib en la indicació aprovada.

Conclusions

Els resultats mostren que el pazopanib, comparat amb placebo, augmenta la supervivència lliure de progressió tant en els pacients que han rebut tractament previ amb citocines com en els que no. L'augment, però, fou superior en les anàlisis a pacients que no havien rebut citocines prèviament. No obstant això, cal comentar que l'ús de placebo com a comparador no es considera adequat ja que existeixen altres alternatives de tractament, com ara el sunitinib. El pazopanib és ben tolerat i no es van trobar diferències en la qualitat de vida dels pacients.

RESUMEN

Título

Pazopanib (Votrient®) para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

Antecedentes

El carcinoma de células renales (CCR) es un tipo de cáncer de riñón que se origina en las células del túbulo renal. El tratamiento y pronóstico de los pacientes depende de la estadificación de la enfermedad. Muchos pacientes son diagnosticados con formas avanzadas de CCR, que generalmente es refractario al tratamiento. En junio de 2010, el pazopanib recibió la autorización de comercialización en la Unión Europea para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCR avanzado (CCRa) y de pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citocinas.

Objetivos

Analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia, la seguridad y la eficiencia del pazopanib en pacientes con CCRa.

Metodología

Revisión sistemática de la evidencia científica disponible hasta septiembre de 2010. Se ha seleccionado un ensayo clínico de fase III. La validez interna y el grado de recomendación de los estudios incluidos han sido evaluados por un revisor que ha utilizado los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Se ha realizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica.

Resultados

Los datos principales de eficacia del pazopanib provienen de un ensayo clínico, aleatorizado de fase III de buena calidad, que incluyó a 435 pacientes con CCRa o CCR metastásico sin tratamiento previo o previamente tratados con citocinas. El grupo intervención recibió tratamiento con pazopanib a dosis de 800 mg/día y el grupo control recibió placebo.

Los resultados disponibles indican que el pazopanib mejora significativamente la supervivencia libre de progresión en cinco meses comparado con placebo y reduce un 54% el riesgo relativo de progresión de la enfermedad según la evaluación radiológica de un comité independiente. Se observó una tendencia similar en los diferentes análisis de subgrupos y de sensibilidad.

El porcentaje de pacientes con respuesta global fue superior en el grupo pazopanib pero sólo un paciente presentó respuesta completa.

En los análisis intermedios de la supervivencia global no se mostraron diferencias significativas como tampoco se han observado en los análisis finales presentados el pasado mes de octubre en el 35 Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica. Tampoco se mostraron mejoras de la calidad de vida en ninguno de los dos cuestionarios utilizados.

Los datos comparativos de seguridad del pazopanib indican que el porcentaje de pacientes que experimentan acontecimientos adversos es mayor en el grupo de pacientes tratados con pazopanib. En la mayoría de casos los acontecimientos adversos fueron leves. Los más frecuentes incluyen diarrea, hipertensión, cambios del color del cabello, náuseas, anorexia y vómitos. Dentro de los acontecimientos adversos graves los más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la diarrea.

No se han identificado evaluaciones económicas originales del pazopanib en la indicación aprobada.

Conclusiones

Los resultados muestran que el pazopanib, comparado con placebo, aumenta la supervivencia libre de progresión tanto en los pacientes que han recibido tratamiento previo con citocinas como en los que no. Dicho aumento, sin embargo, fue superior en los análisis a pacientes que no habían recibido citocinas previamente. Sin embargo, cabe mencionar que el uso de placebo como comparador no se considera adecuado ya que existen otras alternativas de tratamiento, como el sunitinib. El pazopanib se tolera bien y no se encontraron diferencias en la calidad de vida de los pacientes.

ENGLISH ABSTRACT

Title

Pazopanib (Votrient®) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma.

Background

Renal Cell Carcinoma (RCC) is a type of kidney cancer that originates in the cells of the renal tubule. Patient treatment and prognosis depend on the stage of the disease. Many patients are diagnosed with advanced stages of RCC, which is generally refractory to treatment. Pazopanib received marketing approval by the European Union in June 2010 for the first-line treatment of patients with advanced RCC (advanced renal cell carcinoma) and patients with advanced disease who have been previously treated with cytokines.

Objectives

To analyze the available scientific evidence on the efficacy, safety and efficiency of pazopanib in patients with advanced RCC.

Methodology

A systematic review of the scientific evidence available up until September 2010 was carried out. One phase III clinical trial was selected. Internal validity and the grade of recommendation of the studies included have been assessed by a reviewer who has used the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) criteria. A qualitative synthesis of the scientific evidence has been performed.

Results

The main efficacy data on pazopanib arise from a phase III good quality randomised clinical trial that included 435 patients with advanced RCC or metastatic RCC that had had no previous treatment (naive patients) or that had been treated with cytokines. The intervention group received pazopanib at a dose of 800 mg/day and the control group received placebo.

The available results show that pazopanib significantly improves progression-free survival compared to placebo and reduces by 54% the relative risk of disease progression according to the radiological assessment undertaken by an independent review panel. A similar tendency was noted in the analysis of the different subgroups and in the sensitivity analysis.

The percentage of patients with overall response was higher in the pazopanib group although only one patient presented a complete response.

The intermediate analysis of overall survival did not show any significant differences, neither were any differences observed in the final analyses presented last month of October at the 35th Congress of the European Society of Medical Oncology. No improvements were shown either regarding quality of life in any of the two questionnaires used.

Comparative data on the safety of pazopanib show that the percentage of patients that experience adverse events is higher in the groups of patients treated with pazopanib. In most

cases the adverse events were mild. The most frequent adverse events included diarrhoea, hypertension, a change in hair colour, nausea, anorexia and vomiting. The most frequently occurring severe adverse events included were blood hypertension and diarrhoea.

No original economic assessments of pazopanib have been carried out for the approved indication.

Conclusions

The results show that pazopanib, compared to placebo, increases progression-free survival both in patients previously treated with cytokines as well as in naive patients. However, the analyses carried out showed that such increase was higher in patients who had not been previously treated with cytokines. This notwithstanding, it must be noted that the use of placebo as comparator is not considered to be adequate as here are other treatment alternatives such as for instance sunitinib. Pazopanib is well tolerated and no differences were found regarding patient quality of life.

INTRODUCCIÓ

El carcinoma de cèl·lules renals (CCR), també anomenat hipernefroma, és el tipus més freqüent (90%) dels càncers de ronyó. En la majoria de casos apareix de manera espontània però s'ha descrit també una síndrome de carcinoma hereditari associat a un major risc de desenvolupar neoplàsies, entre les quals hi ha el CCR¹. Els principals factors de risc de la forma espontània són el tabac, l'obesitat i la hipertensió².

El CCR es caracteritza per la manca de signes en estadis precoços, diversitat de manifestacions clíniques i resistència a la radioteràpia i la quimioteràpia. Les proves de diagnòstic inclouen examen físic, recompte sanguini complet, anàlisi metabòlica completa (incloent-hi calci sèric, assaig de la funció hepàtica, lactat-deshidrogenasa i creatinina sèrica), perfil de coagulació i anàlisi d'orina. La tomografia computada (TC) de l'abdomen i la pelvis, amb o sense contrast, es considera essencial en el procés de diagnòstic. La ressonància magnètica (RM) permet fer un estudi de la vena cava inferior si hi ha sospites de tumor. Poden realitzar-se també estudis addicionals amb TC o RM d'altres parts de l'organisme quan les proves inicials suggereixin presència de metastasi. En casos seleccionats, es pot considerar la possibilitat de realitzar una biòpsia amb agulla fina.

El CCR afecta principalment pacients majors de 50 anys i s'observa amb més freqüència en homes que en dones (ràtio 2:1)³. El 30% dels pacients són diagnosticats amb malaltia metastàtica i el 25% amb malaltia localment avançada. D'aquests últims, el 30% acabaran presentant també malaltia metastàtica⁴.

En el cas de no administració de tractament, els pacients amb CCR avançat i/o metastàtic (CCRa/m) tenen una supervivència mitjana de sis a dotze mesos i una taxa de supervivència a cinc anys entre el 0% i el 20%¹ depenent dels factors de risc abans d'iniciar el tractament: puntuació baixa en l'escala de Karnofski, concentracions elevades de lactat-deshidrogenasa, concentracions baixes d'hemoglobina, nivells elevats de calci "corregit" i inici del tractament abans d'un any des del diagnòstic (o nefrectomia prèvia)⁵. D'acord amb la presència d'aquests factors, el pronòstic dels pacients amb CCRa/m pot classificar-se en: favorable (0 factors de risc i supervivència mediana de trenta mesos), intermedi (1-2 factors de risc i supervivència mediana de catorze mesos) i pobre (≥ 3 factors de risc i supervivència mediana de sis mesos)⁶.

Hi ha cinc tipus principals de CCR: el carcinoma de cèl·lules clares (75-85%), el carcinoma papil·lar (10-15%), el carcinoma de cèl·lules cromòfobes (5%), el carcinoma del túbul col·lector (molt poc freqüent) i el carcinoma no classificat (5%)¹.

Tractament del carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic

El tractament actual del CCR depèn de l'estadificació de la malaltia. En estadificacions inicials es recomana la nefrectomia parcial o radical. En pacients amb carcinomes en estadificacions avançades es recomana l'ús de tractament farmacològic com a única alternativa o a més de la cirurgia.

Tractament farmacològic del carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic

AGENTS CITOTÒXICS

El CCRa/m és molt resistent al tractament quimioteràpic. Diversos estudis han avaluat el paper del 5-fluorouracil, la capecitabina, la gemcitabina i el cisplatí, entre d'altres agents, i en combinació o no amb immunoteràpia, amb taxes de resposta que oscil·len entre el 5% i el 15% sense observar-se millores de la supervivència¹.

CITOCINES

La immunoteràpia amb interleucina-2 (IL-2) i/o interferó alfa (IFN- α) ha estat el tractament estàndard del CCRa/m des dels anys 80 fins a l'aparició dels tractaments dirigits amb una mediana de la supervivència de 10-13 mesos⁷.

No hi ha assaigs clínics aleatoritzats de fase III que demostrin millores de la supervivència global o la mediana de la supervivència lliure de progressió (SLP) després de l'administració d'IL-2 a dosis elevades o en combinació amb IFN- α ⁸. Tanmateix, segons una metanàlisi de la Cochrane⁹, l'IFN- α seria lleugerament millor en comparació d'altres alternatives de tractament (immunoteràpia en diferents règims que incloguin o no tractament amb agents citotòxics) i els millors resultats de la immunoteràpia s'observen en pacients amb CCRa/m amb bon estat de salut i mínima simptomatologia tractats amb IFN- α després de la nefrectomia.

TERÀPIES DIRIGIDES

Els tractaments actualment aprovats per l'Agència Europea del Medicament (EMA) per a pacients amb CCRa/m i que poden administrar-se en primera línia es descriuen a la Taula 1.

Taula 1. Teràpia dirigida aprovada per a CCRa/m per l'EMA^{10,11}

Grup terapèutic	Principi actiu	Indicació EMA	Comparador (Fase III)	Variable principal (n)	SLP (mesos)	SG	Via i pauta d'administració
VEGF-TKI	Sunitib (Sutent®)	CCRa/m (2006)	IFN- α	SLP (n=735)	Sunitinib: 11 ^a Placebo: 5	Sunitinib: 26,4 Placebo: 21,8 (n.s.)	Oral Única dosi diària
	Sorafenib (Nexavar®)	CCRa en què hagi fracassat el tractament amb IFN- α o IL-2 o pacients en què aquests no es consideren adequats	Placebo	SG (n=903)	Sorafenib: 5,5 ^a Placebo: 2,8	Sorafenib: 17,8 Placebo: 15,2 (n.s.)	Oral Dues vegades dia
	Pazopanib (Votrient®)	CCRa/m de 1a línia i per a pacients que prèviament han rebut citosines	Placebo	SLP (n=435)	Pazopanib: 9,2 ^b Placebo: 4,2	n.s.	Oral Única dosi diària
VEGF-A	Bevacizumab (Avastin®)	Tractament de 1a línia combinat amb IFN- α 2a per a pacients amb CCRa/m	Placebo + IFN- α 2a	SG (n=649)	Bevacizumab: 10,2 ^b Placebo: 5,4	Bevacizumab: 23,3 Placebo: 21,3 (n.s.)	Intravenós Cada dues setmanes

a p<0,01 b p<0,0001

CCRa: carcinoma de cèl·lules renals avançat; CCRa/m: carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic; EMA: Agència Europea del Medicament; IFN- α : interferó alfa; IL-2: interleucina 2; ITK: inhibidor tirosina cinasa; mTOR: blanc de la rapamicina

en els mamífers; n.s.: no significatiu; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; VEGF: factor de creixement de l'endoteli vascular

Les principals guies de tractament nacionals¹² i internacionals¹³ recomanen sunitinib en primera línia en pacients amb pronòstic favorable o intermedi. Una altra opció per a aquest grup de pacients és l'administració de bevacizumab combinat amb IFN- α . En pacients amb mal pronòstic es recomana el tractament de primera línia amb temsirolimús. El sorafenib és l'alternativa de tractament en segona línia en pacients que prèviament hagin rebut citocines (Taula 2). En la darrera actualització de les guies de pràctica clínica nacionals es recomana l'ús de pazopanib en primera línia en pacients amb pronòstic favorable o intermedi o en segona línia en pacients que hagin rebut tractament amb citocines.

Taula 2. Recomanacions de tractament ¹²

Tipus de pacient		Fàrmac recomanat
Pacients sense tractament previ	Pronòstic favorable o intermedi	Sunitinib
		Bevacizumab + IFN- α
	Mal pronòstic	Pazopanib
Pacients amb tractament previ	Tractament previ amb citocines	Temsirolimús
	Tractament previ amb ITC	Sorafenib / Pazopanib
		Everolimús

IFN- α : interferó alfa; ITC: inhibidors de la tirosina-cinasa

Pazopanib

El pazopanib (Votrient®) és un inhibidor múltiple de la tirosina-cinasa del receptor del factor de creixement del endoteli vascular (VEGFR) -1, -2, -3; del receptor del factor de creixement derivat de plaquetes (PDGFR) - α y - β ; del receptor del factor de creixement de fibroblasts (FGFR) -1 y -3; i del receptor del factor de cèl·lules mare citocines (c-Kit).

Ha rebut l'aprovació condicional per al tractament de primera línia en pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat (CCRa) i per a pacients amb malaltia avançada que han rebut tractament previ amb citocines (EMA, juny 2010). Prèviament havia estat designat com a medicament orfe.

Es presenta en forma de comprimits de 200 mg i 400 mg en envasos de 30 i 60 unitats (PVL en procés de negociació a desembre de 2010). La dosi recomanada és de 800 mg per via oral una vegada al dia.

La descripció detallada de les característiques del pazopanib es poden consultar en l'Annex 1.

OBJECTIUS

Avaluar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència del pazopanib comparat amb qualsevol alternativa de tractament en pacients amb CCRa.

METODOLOGIA

Revisió sistemàtica de l'evidència científica. La descripció detallada de la metodologia aplicada en l'elaboració d'aquest document es pot consultar en l'Annex 2.

RESULTATS

Resum de l'evidència científica

Estudis inclosos

S'ha identificat un assaig clínic de fase III (**VEG105192**)^{14,15} i un estudi d'extensió (**VEG107769**) que avaluen l'eficàcia i la seguretat del pazopanib en pacients amb CCRa/m a curt i més llarg termini, respectivament. L'estudi d'extensió ha estat presentat en fòrums científics¹⁶ i part de les dades es troben disponibles en l'informe d'avaluació de l'EMA¹⁷.

Característiques principals dels estudis

Les característiques principals dels estudis es descriuen en la Taula 3.

Taula 3. Característiques principals de l'estudi pivotal del pazopanib en CCRa/m

Estudi	Disseny	Objectiu principal	Participants	Intervenció (n)	Grup control (n)
VEG105192 14,15	Fase III Aleatoritzat Cegament doble Comparatiu amb placebo Multicèntric	SLP	Adults amb CCRa/m sense tractament previ o prèviament tractats amb citocines, tumor mesurable, funció renal, hepàtica i hematològica normals i ECOG 0-1	Pazopanib 800 mg/dia (290)	Placebo (145)
VEG107769 16,17	Estudi d'extensió Obert No comparatiu	Seguretat	Adults amb CCRa/m sense tractament previ o prèviament tractats amb citocines, presència (71) de tumor mesurable i funció renal, hepàtica i hematològica normals i ECOG 0-2	Pazopanib 800 mg/dia	n.a.

CCRa/m: carcinoma de cèl·lules renals avançat o metastàtic; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n.a.: no aplica; SLP: supervivència lliure de progressió

DISSENY

L'estudi pivotal (**VEG105192**) és un assaig clínic aleatoritzat, multicèntric, internacional de fase III que compara el pazopanib amb placebo. L'estudi d'extensió (**VEG107769**) és un estudi obert sense grup comparador.

POBLACIÓ

L'estudi pivotal va incloure pacients adults amb CCRa/m^a de cèl·lules clares (o predominantment de cèl·lules clares) sense tractament previ o prèviament tractats amb citocines, tumor mesurable (criteris RECIST), puntuació ECOG ≤ 1 i funció renal, hepàtica i hematològica normals.

Es van excloure pacients amb metàstasi al sistema nerviós central (SNC) o tumors de leptomeninge, pacients amb hipertensió arterial no controlada, interval QTc ≥ 470 microsegons, malaltia cardíaca o vascular (angina inestable, insuficiència cardíaca congestiva, infart de miocardi, angioplàstia o *stent* coronari, accident cardiovascular els sis mesos previs a l'entrada en l'estudi i pacients amb tractament amb fàrmacs anticancerosos

^a Es va definir com a avançada la malaltia no tractable amb cirurgia o radioteràpia i com a metastàtica la malaltia en estadificació IV segons els criteris de l'American Joint Committee of Cancer (AJCC).

en fase d'investigació les quatre setmanes abans de l'estudi o fàrmacs inhibidors dels receptors VEGF –bevacizumab, sunitinib, sorafenib–).

L'estudi d'extensió (**VEG107769**) va incloure pacients assignats a placebo en l'estudi pivotal i que van progressar durant aquest. Els criteris d'inclusió van ser els mateixos que en l'estudi pivotal, exceptuant el fet que es va permetre també la inclusió de pacients amb puntuació ECOG 2.

INTERVENCIÓ

Els pacients de l'estudi pivotal van ser aleatoritzats (2:1) a rebre pazopanib 800 mg/dia (n=290) o placebo (n=145). En l'estudi d'extensió tots els pacients (n=71) van rebre pazopanib 800 mg/dia.

En tots dos estudis el tractament es va administrar fins a la progressió de la malaltia, toxicitat inacceptable, mort, o abandonament de la medicació per qualsevol altra causa.

OBJECTIU I VARIABLES D'ESTUDI

L'objectiu principal de l'estudi pivotal fou analitzar l'eficàcia del pazopanib. La variable principal fou l'SLP definida com el temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia o mort. Les variables secundàries van incloure la supervivència global, la taxa de resposta objectiva (resposta completa més resposta parcial segons els criteris RECIST), la duració de la resposta, la qualitat de vida (instruments EORTC QLQ-30 i EuroQoL-5D) i la seguretat.

La variable principal de l'estudi d'extensió fou l'avaluació de la seguretat del pazopanib i com a variables secundàries es van mesurar l'SLP, la supervivència global i la resposta tumoral objectiva.

ANÀLISI ESTADÍSTICA

L'anàlisi principal d'eficàcia es va realitzar per intenció de tractar i segons l'avaluació d'un comitè independent centralitzat. Es van realitzar anàlisis addicionals de subgrups previstes per protocol segons el tractament previ rebut (citocines o no tractament) i anàlisis de sensibilitat (incloses anàlisis segons valoració de la resposta per part dels investigadors locals).

CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS INCLOSOS

Les característiques basals de la població inclosa en l'estudi pivotal van ser similars entre els pacients que no havien rebut tractament previ (n=233) i els que havien rebut citocines prèvies (n=202) i entre els grups comparats.

La mitjana d'edat fou de 59,5 anys i la majoria de pacients inclosos van ser homes. El 53,5% dels pacients no havien rebut tractament previ amb citocines. La majoria de pacients tenien risc favorable i intermedi segons els criteris del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC).

Qualitat metodològica dels estudis

L'estudi pivotal és un assaig clínic aleatoritzat de fase III comparat amb placebo. Es considera que el mètode d'aleatorització (centralitzat) i l'emascament de la seqüència d'aleatorització són adequats. Es va proveir medicació oral d'aspecte idèntic. L'avaluació de la variable principal va ser cegada i independent amb criteris estandarditzats (RECIST).

Un total de 80 centres de 23 països van reclutar els pacients. Es descriu el càlcul de la mostra per identificar diferències en la variable principal. Les anàlisis d'eficàcia són per intenció de tractar. Es descriuen els abandonaments i les retirades. El percentatge de pacients que van deixar el tractament, per motius diferents a la progressió de la malaltia, va ser superior en el grup pazopanib, especialment per esdeveniments adversos, decisió dels investigadors i retirada del consentiment.

L'estudi va ser dissenyat per incloure 350 pacients tractats amb citocines. Durant el transcurs de l'estudi es van presentar cinc esmenes, la més important de les quals va permetre la inclusió de pacients que no havien rebut tractament previ per malaltia avançada o metastàtica (una vegada inclosos 7 pacients). La grandària mostral es va adaptar i l'estudi tenia poder estadístic per detectar diferències en l'SLP global i en cada un dels subgrups.

Es considera que el risc de biaix per a la variable principal de l'estudi pivotal és baix amb un grau d'evidència en l'escala de la SIGN 1⁺⁺.

L'estudi d'extensió és un estudi obert no comparatiu amb un risc de biaix elevat.

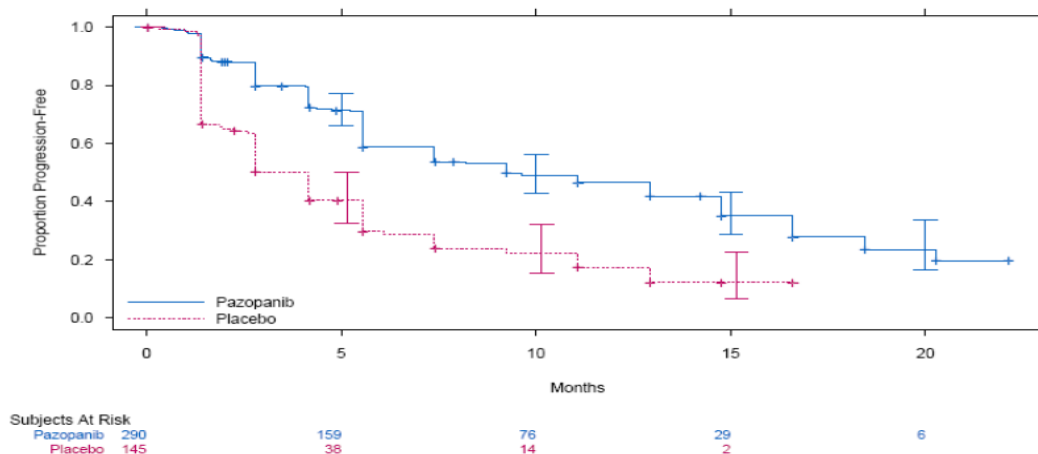
Eficàcia del pazopanib en el carcinoma de cèl·lules renals

Estudi pivotal

SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ

El pazopanib va mostrar una prolongació significativa de l'SLP (HR 0,46; IC 95% 0,34 a 0,62; $p < 0,0001$). La mediana de l'SLP va ser de 9,2 mesos enfront de 4,2 mesos a favor del pazopanib (vegeu la Figura 1).

Figura 1. Supervivència lliure de progressió en l'estudi pivotal (VEG105192) (anàlisi principal)



L'SLP va ser superior en pacients tractats amb pazopanib amb independència si havien rebut tractament previ amb citocines o no (Taula 4).

Els resultats van ser consistents en totes les anàlisis de sensibilitat (que va incloure l'avaluació realitzada pels investigadors locals) i de subgrups realitzats (pronòstic en l'escala MSKCC, tipus de tractament previ, edat, sexe, escala ECOG).

Taula 4. Eficàcia del pazopanib en carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic

VARIABLE PRINCIPAL				
Variable	Pazopanib N=290	Placebo N=145	HR (IC 95%)	p
SLP (mesos, IC95%)	9,2 (7,4-12,9)	4,2 (2,8-4,2)	0,46 (0,34-0,62)	<0,0001
SLP pacients sense tractament previ (mesos, IC95%)	11,1	2,8	0,40 (0,27-0,60)	<0,0001
SLP pacients amb tractament previ amb citocines (mesos, IC95%)	7,4	4,2	0,54 (0,35-0,84)	<0,001
VARIABLES SECUNDARIES				
Variable	Pazopanib N=290	Placebo N=145	HR (IC 95%)	Log-rank p
SG (mesos, IC 95%)	21,1 (19,3-NC)	18,7 (14,6-20,1)	0,73 (0,53-1,00)	0,02 ^a
SG pacients sense tractament previ (mesos, IC 95%)	19,8 (15,8-NC)	20,0 (10,5-NC)	0,74 (0,47-1,15)	0,079
SG pacients amb tractament previ amb citocines (mesos, IC 95%)	NC (17,6-NC)	18,3 (14,2-20,1)	0,72 (0,46-1,14)	0,067
Taxa de resposta objectiva (IC 95%)	30% (25,1-35,6)	3% (0,5-6,4)	-	p<0,001
Taxa de resposta objectiva en pacients sense tractament previ (IC 95%)	32% (24,3-38,9)	4% (01-8,1)	-	No disponible
Taxa de resposta objectiva en pacients amb tractament previ amb citocines (IC 95%)	29% (21,2-36,5)	3% (0-7,1)	--	No disponible
Duració de la resposta (setmanes, IC 95%) ^b	58,7 (52,1-68,1)	--	-	No disponible

SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió

a Unilateral, no assoleix el nivell de significació estadística de superioritat preespecificat de l'anàlisi intermèdia

b Segons revisor independent

TAXA DE RESPOSTA OBJECTIVA

El percentatge de pacients amb resposta global fou superior en el grup tractat amb pazopanib comparat amb placebo (30% enfront de 3%, p<0,001). La mateixa tendència s'observa en les anàlisis de subgrups en funció del tractament previ rebut (Taula 3).

Només un pacient del grup pazopanib va presentar resposta completa. La majoria de pacients presentaven malaltia estable (38% en el grup pazopanib i 40% en el grup placebo).

DURACIÓ DE LA RESPOSTA

La duració de la resposta en el grup pazopanib fou de 58,7 setmanes (Taula 3).

SUPERVIVÈNCIA GLOBAL

Els resultats de les anàlisis intermèdies indiquen una tendència no significativa a la millora de la supervivència global favorable al pazopanib comparat amb placebo en la població global (21,1 mesos enfront de 18,7 mesos [HR 0,73; IC 95%: 0,53-1,0]).

QUALITAT DE VIDA

No es van observar diferències en les puntuacions en cap dels instruments en les avaluacions de fins als 48 mesos.

Estudi d'extensió

Els resultats en l'estudi d'extensió van ser consistents amb els de l'estudi pivotal. La mitjana d'exposició al pazopanib fou de 6,4 mesos. La taxa de resposta fou del 32,4% i la mediana de l'SLP fou de 8,3 mesos (IC 95% 6,1-11,4).

Seguretat de pazopanib en carcinoma de cèl·lules renals

Estudi pivotal

La mitjana d'exposició al tractament fou de 7,4 mesos i de 3,8 mesos per als grups de pazopanib i placebo, respectivament.

Els esdeveniments adversos van ser més freqüents en els pacients que van rebre pazopanib. Els més comuns (qualsevol grau) van ser diarrea (52%), hipertensió (40%), canvi de color del cabell (38%), nàusees (26%), anorèxia (22%) i vòmits (21%).

La proporció de pacients amb efectes adversos greus va ser del 40% i del 20% per als grups de pazopanib i placebo, respectivament. Els més freqüents en el grup pazopanib van ser diarrea (4%) i hipertensió (4%).

Un percentatge similar de pacients van morir durant l'estudi en totes dues branques (4% i 3% en el grup pazopanib i placebo, respectivament). Quatre pacients (1%) tractats amb pazopanib van morir a causa dels efectes adversos greus relacionats amb el tractament (accident vascular cerebral isquèmic, funcionament hepàtic anormal i hemorràgia rectal, peritonitis, funció hepàtica anormal).

Un 3% dels pacients tractats amb pazopanib van experimentar efectes adversos de tipus trombòtic comparat amb un 0% del grup placebo.

Les alteracions analítiques van ser també més freqüents en el grup tractat amb pazopanib, especialment l'augment de la concentració d'enzims hepàtics.

Estudi d'extensió

Finalitzat l'estudi, el 20% dels pacients havien mort, el 56% havien interromput el tractament i un 44% el seguien.

El tipus i la freqüència dels efectes adversos van ser similars als de l'estudi pivotal (hipertensió: 46%; canvis en el color dels cabells: 39%; diarrea: 38%; anorèxia: 24%; i nàusees: 24%).

Avaluacions econòmiques

Cost-efectivitat del pazopanib en pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració del pazopanib en pacients amb CCRa.

Impacte pressupostari

El pazopanib no té, a data de desembre de 2010, preu fixat.

El nombre de pacients amb CCRa/m tributaris de tractament a Catalunya és de 254, dels quals 198 s'espera que rebin tractament sistèmic¹⁸. Atès que existeixen diferents molècules disponibles al mercat amb la mateixa indicació, s'haurà de veure de quina manera es reparteixen les quotes de mercat.

AVALUACIÓ COMPARADA

Població

L'EMA ha aprovat l'ús del pazopanib per al tractament de primera línia de pacients amb CCRa que no han rebut tractament previ i en pacients prèviament tractats amb citocines.

L'estudi pivotal en què es basa l'aprovació només va incloure pacients adults (edat mitjana aproximadament de 60 anys, rang 28-85) amb CCRa/m de cèl·lules clares (o predominantment de cèl·lules clares) sense tractament previ o prèviament tractats amb citocines amb bon estat de salut (ECOG \leq 1) i funció renal, hepàtica i hematològica normals, i va excloure pacients amb metàstasis a l'SNC o tumors de leptomeninge. Tampoc no es van incloure pacients amb altres malalties greus o no controlades com insuficiència cardíaca congestiva, angina inestable, infart de miocardi recent o arítmia.

El reclutament de pacients es va fer en un total de 80 centres de 23 països repartits en els 5 continents. Els pacients sense tractament previ amb citocines van ser reclutats només en països on aquestes estan disponibles però no es consideren un tractament eficaç i on el tractament estàndard dels pacients era el tractament de suport. No s'informa de quins són aquests països. Es desconeix l'impacte en la validesa externa de l'estudi.

No hi ha dades de l'eficàcia en pacients pediàtrics, amb insuficiència renal o hepàtica.

No hi ha dades de l'eficàcia del pazopanib en pacients que hagin rebut tractament previ amb fàrmacs diferents a citocines.

Comparador

L'estudi pivotal es va dissenyar per comparar l'eficàcia del pazopanib enfront de placebo. Abans de posar en marxa l'estudi pivotal (2006), però, l'EMA havia suggerit al laboratori titular realitzar, en vista dels resultats ja disponibles sobre el sunitinib en el context de càncer renal metastàtic, un estudi que comparés el pazopanib amb tractament actiu.

En l'actualitat, l'arsenal terapèutic disponible per a pacients amb CCRa/m inclou el sunitinib o el bevacizumab combinat amb IFN- α en primera línia (val a dir que la darrera no és l'opció més habitual) o el sorafenib en pacients tractats prèviament amb citocines.

A petició de l'EMA, i com a part dels estudis necessaris per obtenir-ne l'aprovació definitiva, s'ha iniciat un assaig clínic de fase III de no inferioritat (VEG108844) en pacients amb CCRa/m per comparar l'eficàcia del pazopanib enfront de sunitinib en primera línia. A data d'avui l'estudi no ha finalitzat i no hi ha dades disponibles.

Eficàcia

Les dades principals d'eficàcia del pazopanib provenen d'un assaig clínic aleatoritzat de fase III de bona qualitat. Tanmateix, com s'exposa en paràgrafs anteriors, les dades disponibles comparen els seus beneficis amb placebo i qualsevol comparació dels beneficis ha de ser indirecta.

Els resultats disponibles indiquen que el pazopanib millora significativament l'SLP (variable principal d'estudi) en cinc mesos comparat amb placebo i redueix un 54% el risc relatiu de progressió de la malaltia segons l'avaluació radiològica d'un comitè independent i aplicant-hi criteris validats de mesura de la resposta en tumors sòlids com els criteris RECIST.

Una tendència similar s'ha observat en les diferents anàlisis de subgrups i de sensibilitat. En concret, sembla que els beneficis del pazopanib s'observarien amb independència si els pacients han rebut tractament previ amb citocines o si el pazopanib s'administra en primera línia per malaltia metastàtica, si bé en els primers els beneficis serien superiors.

En l'informe de l'EMA es presenten taules comparatives de l'eficàcia dels diferents tractaments farmacològics disponibles per a pacients amb CCRa (Annex 4) i un resum d'estimacions de l'hazard ratio de l'SLP del pazopanib relatiu a aquests (estimacions realitzades pel laboratori titular i presentades en fòrums científics¹⁹). Les comparacions suggereixen que el pazopanib és superior a l'IFN- α en el tractament de primera línia (HR 0,50; IC95% 0,31-0,81) i que no és estadísticament diferent al sunitinib (HR 0,93; IC 95% 0,55-1,56) o bevacizumab + IFN- α (HR 0,74; IC 95% 0,45-1,21) també en primera línia i a sorafenib (HR 0,98; IC95% 0,61-1,58) en segona línia. Es tracta de comparacions indirectes ajustades en pacients de característiques similars però qualsevol interpretació ha de fer-se amb precaució.

Si la milloria en SLP és un marcador intermedi de benefici en supervivència global en malaltia metastàtica és una qüestió no clarament establerta en oncologia i existeixen dades contradictòries en diferents tumors. Sobre la base de models matemàtics, Broglio et al.²⁰ proposen que un benefici en SLP però una absència de benefici en supervivència global no implica necessàriament una manca de benefici terapèutic, especialment en els càncers amb SLP perllongada (com serien els carcinomes renals de risc baix o intermedi). En aquests darrers casos, l'SLP seria una variable òptima de benefici terapèutic. D'altra banda, en un estudi recentment publicat, en el qual s'analitza l'evolució de 1.158 pacients amb carcinoma renal metastàtic tractats amb agents dirigits contra dianes terapèutiques, l'SLP als tres i sis mesos es relaciona directament amb la supervivència global²¹.

L'ús del RECIST en CCRa per avaluar l'eficàcia dels agents dirigits contra dianes específiques està en discussió, ja que la majoria dels pacients presenten estabilització de la malaltia més que disminució significativa de la grandària dels tumors. L'ús dels criteris RECIST podria estar infraavaluant l'eficàcia dels fàrmacs. Pot ser que els tumors responguin encara que no disminueixi la grandària. Es veuen canvis radiològics, com la disminució de vascularització, canvis en la densitat intratumoral o disminució de la captació del PET, fets que estarien indicant resposta terapèutica i que no són mesurables aplicant el RECIST. Per aquest motiu, s'està avaluant l'ús d'altres criteris de resposta (com el criteri Choi) o tècniques radiològiques (TC, RM, ecografia amb contrast dinàmic o PET)²².

El percentatge de pacients amb resposta global fou superior en el grup pazopanib, però només un pacient va presentar resposta completa. Sembla que el pazopanib actuaria com a citostàtic estabilitzant la malaltia. Aquest és un fenomen comú en els agents contra dianes específiques utilitzats en CCR, on les respostes completes són rares, essent el percentatge de respostes al voltant del 30% amb el sunitinib i el pazopanib, i clarament inferior amb els

altres. El que s'observa amb aquests fàrmacs és que en la majoria dels casos els tumors deixen de créixer, disminueix la vascularització i canvien les seves característiques radiològiques. Per tant, es considera que l'estabilització de la malaltia indica també un benefici clínic. En el cas del pazopanib, s'estaria parlant d'un 69% de benefici clínic (38% d'estabilitzacions + de 31% de respostes).

Cal destacar també que en les anàlisis intermèdies de la supervivència global no es van demostrar diferències significatives (segons nivell de significació estadística preespecificat per protocol) com tampoc no s'han observat en les anàlisis finals presentades el passat mes d'octubre en el 35è Congrés de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (pazopanib 22,9 mesos i placebo 20,5 mesos, HR 0,91 IC 95% 0,71-1,16)²³. La informació disponible és limitada però semblaria que les anàlisis van incloure els pacients inicialment assignats a placebo i que van rebre pazopanib en l'estudi d'extensió.

El pazopanib no ha demostrat millores de la qualitat de vida en cap dels dos qüestionaris utilitzats, un d'específic per a pacients amb càncer i d'altre general. En l'estudi de sunitinib de primera línia aquest es comparava amb interferó, essent l'impacte en la qualitat de vida favorable a favor del sunitinib, ja que el comparador és un agent de toxicitat elevada. En el cas del pazopanib, que es compara amb placebo, també es pot interpretar que no hi va haver diferències en la qualitat de vida.

Seguretat

Es disposa de dades comparatives de seguretat del pazopanib en pacients amb CCRa que indiquen que el percentatge de pacients que experimenten esdeveniments adversos (qualsevol grau i greus) és més elevat en el grup de pacients tractats amb pazopanib. En la majoria de casos els esdeveniments adversos són lleus. Els més freqüents inclouen diarrea, hipertensió, canvis del color del cabell, nàusees, anorèxia i vòmits. Dins dels esdeveniments adversos greus, els més freqüents van ser hipertensió arterial i diarrea.

Els esdeveniments adversos greus relacionats amb l'administració del pazopanib segons els investigadors locals van ser diarrea, anèmia, alteració de la funció hepàtica, hepatotoxicitat, hipertensió arterial i vòmits.

L'administració de pazopanib s'ha relacionat amb mort per problemes hepàtics, hemorràgics i cardiovasculars i peritonitis.

No s'han observat diferències clínicament rellevants en la seguretat en pacients majors i menors de 65 anys.

La comparació indirecta dels perfils de seguretat dels agents disponibles per al tractament de primera i segona línia de pacients amb CCRa suggereix que, tot i existir un efecte de classe, els perfils són diferents. La taxa d'esdeveniments adversos greus és similar en tots els fàrmacs. La interpretació dels resultats requereix considerar l'efecte del diferent temps d'exposició als fàrmacs en cada un dels estudis¹⁹. Com a avantatge, el pazopanib indueix menys síndrome mà-veu i citopènia que els seus predecessors, sorafenib i sunitinib.

Cost-efectivitat

No s'han identificat avaluacions econòmiques originals del pazopanib en la indicació aprovada.

Encara no s'ha establert el preu del medicament a Espanya i per tant no es pot fer una estimació de l'impacte pressupostari que haurà de tenir en compte la competència i el repartiment de les quotes de mercat de les diferents molècules disponibles per a la mateixa indicació.

CONCLUSIONS

- El pazopanib (Votrient®) ha obtingut l'aprovació condicional de l'EMA per al tractament de primera línia de CCRa i per a pacients amb malaltia avançada que han rebut tractament previ amb citocines.
- L'aprovació d'indicació es basa en estudis realitzats ad hoc per part del laboratori titular.
- Les dades principals d'eficàcia provenen d'un assaig clínic, aleatoritzat de fase III de bona qualitat però comparat amb placebo que va incloure pacients amb càncer de cèl·lules renal, principalment de component clar.
- No hi ha resultats d'estudis que comparin el pazopanib amb altres alternatives de tractament disponibles per a la mateixa indicació.
- Els resultats mostren que el pazopanib augmenta l'SLP comparat amb placebo, hagin rebut o no els pacients tractament previ amb citocines. L'augment va ser superior en les anàlisis a pacients que no havien rebut citocines prèvies.
- El pazopanib millora la taxa de resposta objectiva comparat amb placebo amb valors que serien similars als obtinguts amb el sunitinib.
- El pazopanib no ha demostrat millores en la supervivència global en anàlisis preliminars ni en la qualitat de vida.
- Els esdeveniments adversos relacionats amb el pazopanib són diarrea, canvi del color del cabell, hipertensió, nàusees, anorèxia i augment de la concentració d'enzims hepàtics.
- No s'han publicat estudis econòmics amb pazopanib i en l'actualitat no disposa de preu a l'Estat espanyol.

Ficha tècnica Pazopanib

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Votrient 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de pazopanib (como hidrocloreto).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Con forma de cápsula, de color rosa y marcado con GS JT en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Votrient está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales avanzado (CCR) y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Votrient sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos.

Adultos

La dosis recomendada de pazopanib es de 800 mg una vez al día.

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis se deben hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de pazopanib no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica

Pazopanib no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de pazopanib en pacientes de 65 años y mayores son limitados. En los estudios de pazopanib en CCR, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de pazopanib entre individuos de al menos 65 años e individuos más jóvenes. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.

Insuficiencia renal

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de pazopanib debido a la baja excreción renal de pazopanib y sus metabolitos (ver sección 5.2). Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina por encima de 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min, al no tener experiencia con pazopanib en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática

No se ha establecido completamente la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4). La administración de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia debido al posible aumento de la exposición al medicamento. Son insuficientes los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática leve para proporcionar una recomendación del ajuste de la dosis, pero sí se recomienda una dosis reducida de pazopanib de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver sección 5.2).

Pazopanib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Forma de administración

Pazopanib se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (ver sección 5.2). Votrient comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o machacar (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos

Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas mortales) durante el uso de pazopanib. No se han establecido completamente la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática preexistente. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia. Se recomienda una dosis reducida de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver sección 4.2). Son insuficientes los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática leve para proporcionar una recomendación del ajuste de la dosis. Pazopanib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

En ensayos clínicos con pazopanib, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, AST) y de la bilirrubina (ver sección 4.8). Se han notificado incrementos aislados de ALT y AST, que en la mayoría de los casos, no presentaron elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina. Se deben monitorizar los análisis de suero hepático antes de iniciar el tratamiento con pazopanib y al menos una vez cada 4 semanas durante los 4 primeros meses de tratamiento, y según esté clínicamente indicado. Después de este período deben continuar con una monitorización periódica.

- Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas ≤ 8 X límite superior de la normalidad (LSN) pueden continuar el tratamiento con pazopanib con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.
- Los pacientes con las transaminasas > 8 X LSN deben interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con pazopanib con una dosis reducida y revisar los análisis del suero hepático semanalmente durante 8 semanas (ver sección 4.2). Si después de reiniciar el tratamiento con pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas > 3 X LSN, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.
- Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas > 3 X LSN con elevaciones de bilirrubina > 2 X LSN, se debe realizar un fraccionamiento de la bilirrubina. Si la bilirrubina directa (conjugada) es > 35 % de la bilirrubina total, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.

Hipertensión

La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. A los pacientes se les debe monitorizar la hipertensión y tratar con terapia antihipertensiva estándar, cuando sea necesario (ver sección 4.8)

La hipertensión se produce al principio del curso del tratamiento (el 88% sucede en las primeras 18 semanas). En el caso de hipertensión persistente a pesar de la terapia antihipertensiva, se puede reducir la dosis de pazopanib (ver sección 4.2). Se recomienda la suspensión temporal en los pacientes si la hipertensión es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de pazopanib. El tratamiento con pazopanib puede reanudarse una vez que la hipertensión esté controlada adecuadamente.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes

En ensayos clínicos con pazopanib han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes (ver sección 4.8). Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen antiarrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en aquellos con una importante enfermedad cardíaca preexistente.

Mientras se esté utilizando pazopanib se recomienda la monitorización basal y periódica de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (e.j. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Acontecimientos trombóticos arteriales

En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio (ver sección 4.8). Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer cualquiera de estos acontecimientos. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Acontecimientos hemorrágicos

En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado acontecimientos hemorrágicos (ver sección 4.8). No se recomienda utilizar pazopanib en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fístula

En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula (ver sección 4.8). Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fístula.

Cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de pazopanib en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) pueden dificultar la cicatrización de heridas, el tratamiento con pazopanib debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con pazopanib después de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de cicatrización adecuada. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en pacientes con dehiscencia de la herida.

Insuficiencia cardíaca

No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave.

Hipotiroidismo

En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de hipotiroidismo (ver sección 4.8). Se recomienda analizar en el laboratorio los valores de referencia de la función tiroidea y los pacientes con hipotiroidismo deben ser tratados según la práctica médica estándar antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con pazopanib. Se debe realizar un seguimiento periódico de la función tiroidea y tratarla como una práctica médica estándar.

Proteinuria

En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado casos de de proteinuria. Se recomienda analizar los valores iniciales y realizar análisis de orina durante el tratamiento así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en aquellos pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4.

Embarazo

En estudios preclínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con pazopanib, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib (ver sección 4.6).

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

Lactancia

No se ha establecido el uso seguro de pazopanib durante la lactancia. Se desconoce si pazopanib se excreta en la leche materna. No hay datos en animales sobre la excreción de pazopanib en la leche, por tanto el riesgo en el lactante no puede ser excluido. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con pazopanib.

Fertilidad

Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con pazopanib (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se puede predecir que exista un efecto perjudicial en estas actividades a partir de la farmacología de pazopanib. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de acontecimientos adversos de pazopanib cuando se examina la habilidad del paciente para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas si sienten mareo, cansancio o debilidad.

4.8 Reacciones adversas

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal CCR (VEG105192, n=290), el estudio de extensión (VEG107769, n=71) y el estudio complementario de Fase II (VEG102616, n=225), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (total n=586) en pacientes con CCR (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas graves más importantes fueron accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral. Todas las reacciones adversas fueron notificadas en < 1 % de los pacientes tratados.

Entre los eventos mortales que posiblemente tuvieron relación con pazopanib se incluyeron la hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/hemoptisis, función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico.

Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado se incluyen: diarrea, cambios en el color del pelo, hipertensión, náusea, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en pacientes con CCR se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$

no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de ensayos clínicos. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n=586)

Clasificación de Órganos por Sistema	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	25 (4 %)	3 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Frecuentes	Neutropenia	17 (3 %)	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Frecuentes	Leucopenia	14 (2 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	23 (4 %)	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	122 (21 %)	6 (1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipofosfatemia	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	3 (< 1 %)	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	92 (16 %)	0	0
	Frecuentes	Cefalea	41 (7 %)	0	0
	Frecuentes	Mareo	19 (3 %)	0	1 (< 1 %)
	Frecuentes	Letargia	12 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Parestesia	12 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	5 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	4 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poco frecuentes	Ictus isquémico	1 (< 1 %)	0	0	
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración del color de las pestañas	3 (< 1 %)	0	0
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Bradycardia	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Disfunción cardiaca	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	225 (38 %)	34 (6%)	0
	Frecuentes	Sofocos	11 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Rubefacción	5 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	16 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Disfonía	15 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Embolia pulmonar	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hemoptisis	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	286 (49 %)	19 (3 %)	2 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Náusea	161 (27 %)	3 (< 1 %)	0
	Muy frecuentes	Vómitos	89 (15 %)	7 (1 %)	1 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^a	60 (10 %)	8 (1 %)	0
	Frecuentes	Dispepsia	24 (4 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Estomatitis	24 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Flatulencia	20 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Distensión abdominal	15 (3 %)	0	0
	Poco frecuentes	Ulceración de la boca	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Movimientos intestinales frecuentes	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Perforación del intestino grueso	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia bucal	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Fístula enterocutánea	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematemesis	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hematoquecia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia hemorroidal	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Perforación de íleon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Melenas	1 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Poco frecuentes	Pancreatitis	1 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal alta	1 (< 1 %)	0	0	
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Función hepática anormal	20 (3 %)	6 (1 %)	0
	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	18 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad	5 (< 1 %)	3 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Ictericia	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Poco frecuentes	Hepatitis	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	231 (39 %)	1 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Erupción	52 (9 %)	3 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Alopecia	50 (9 %)	0	0
	Frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	43 (7 %)	7 (1 %)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	25 (4 %)	0	0
	Frecuentes	Eritema	15 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Prurito	13 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Despigmentación de la piel	13 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	12 (2 %)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	9 (2 %)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	7 (1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Prurito generalizado	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	2 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción eritomatosa	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción generalizada	1 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Erupción macular	1 (< 1 %)	0	0	
Poco frecuentes	Erupción prurítica	1 (< 1 %)	0	0	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia	15 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Espasmos musculares	12 (2 %)	0	0
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria	40 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en tracto urinario	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Menorragia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (< 1 %)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	1 (< 1 %)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	139 (24 %)	16 (3 %)	0
	Frecuentes	Astenia	41 (7 %)	8 (1 %)	0
	Frecuentes	Inflamación de mucosa	27 (5 %)	2 (< 1 %)	0
	Frecuentes	Edema ^b	19 (3 %)	0	0
	Frecuentes	Dolor torácico	14 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Poco frecuentes	Trastorno de las membranas mucosas	1 (< 1 %)	0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa	83 (14%)	28 (5 %)	4 (< 1 %)
	Muy frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	72 (12%)	17 (3 %)	3 (< 1 %)

Frecuentes	Disminución de peso	38 (6 %)	2 (< 1 %)	0
Frecuentes	Creatinina elevada en sangre	13 (2 %)	2 (< 1 %)	0
Frecuentes	Bilirrubina elevada en sangre	11 (2 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d	10 (2 %)	1 (< 1 %)	0
Frecuentes	Lipasa elevada	9 (2 %)	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Frecuentes	Aumento de la presión arterial	6 (1 %)	0	0
Frecuentes	Elevación de la hormona estimulante de tiroides en sangre	6 (1 %)	0	0
Frecuentes	Gamma-glutamyltransferasa elevada	6 (1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas	6 (1 %)	2 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	5 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Urea elevada en sangre	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Amilasa elevada en sangre	4 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Glucosa disminuida en sangre	4 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Elevación de las transaminasas	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poco frecuentes	Presión arterial diastólica elevada	2 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	2 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Presión arterial sistólica aumentada	1 (< 1 %)	0	0
Poco frecuentes	Prueba anormal de función hepática	1 (< 1 %)	0	0

Los siguientes términos se han combinado:

^a Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen

^b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara

^c Disgeusia, ageusia e hipogeusia

^d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos.

^e Disminución del apetito y anorexia

4.9 Sobredosis

Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de pazopanib en estudios clínicos de toxicidad limitante de dosis. No existe un antídoto específico para la sobredosis con pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Inhibidores de protein kinasa, código ATC: L01XE11

Mecanismo de acción

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y $-\beta$, e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores CI50, de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos preclínicos, pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR- β en las células.

In vivo, pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplantes de tumores humanos en ratones.

Ensayos clínicos

Se evaluó la seguridad y la eficacia de pazopanib en CCR en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo. Los pacientes (N=435) con CCR avanzado y/o metastásico fueron aleatorizados para recibir 800 mg de pazopanib una vez al día o placebo. El objetivo primario del estudio fue determinar y comparar en los dos brazos de tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) siendo la variable secundaria principal la supervivencia global (SG). Los otros objetivos fueron evaluar la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta.

Del total de 435 pacientes en este ensayo, 233 pacientes no habían recibido tratamiento previo y 202 eran pacientes en segunda línea que recibieron un tratamiento previo con IL-2 o INF α . El estado funcional de los pacientes (ECOG) fue similar entre los grupos de pazopanib y placebo (ECOG 0: 42% vs. 41%; ECOG 1: 58% vs. 59%). La mayoría de los pacientes tenían factores de pronóstico MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer, favorables (39 %) o intermedios (54 %).

Todos los pacientes presentaron histología de células claras o predominante histología de células claras. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían 3 o más órganos implicados en su enfermedad y la mayoría de los pacientes presentaban el pulmón (74 %), y/o los ganglios linfáticos (54%) como localización metastásica de la enfermedad en la situación inicial.

Una proporción similar de pacientes en cada brazo no habían recibido tratamiento previo o habían sido pretratados con citoquinas (53 % y 47 % en el brazo de pazopanib; 54 % y 46% en el brazo de Placebo). En el grupo pretratado con citoquinas, la mayoría (75%) habían recibido tratamiento basado en interferón. Proporciones similares de pacientes en cada brazo tuvieron nefrectomía previa (89% y 88% en los brazos de pazopanib y placebo, respectivamente) y/o radioterapia previa (22% y 15% en los brazos de pazopanib y placebo, respectivamente).

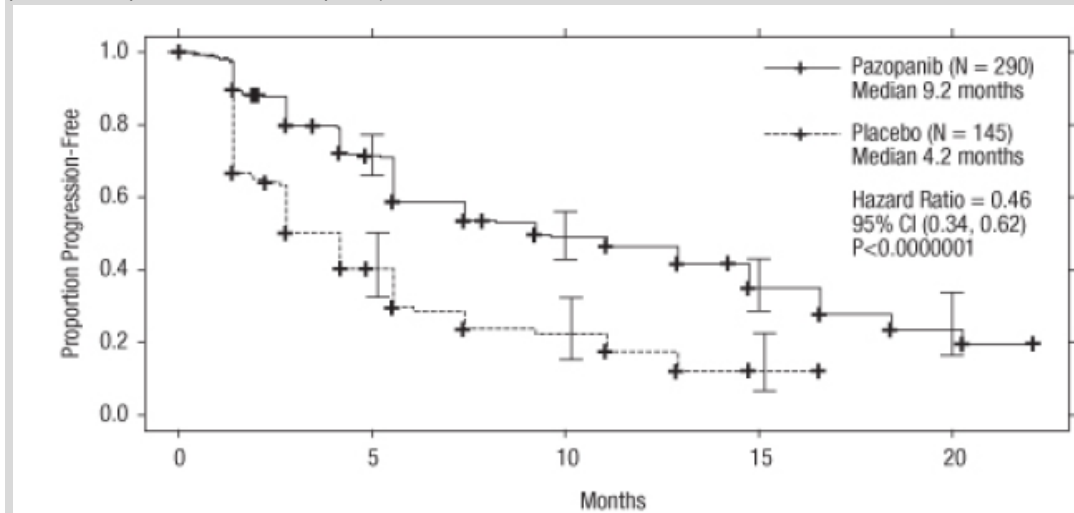
El análisis primario de la variable principal SLP está basada en la evaluación de la enfermedad mediante una revisión radiológica independiente en toda la población de estudio (pacientes que no han recibido tratamiento previo y pretratados con citoquinas).

Tabla 2: Resultados de eficacia global por una evaluación independiente

Variables/Población de estudio	Pazopanib	Placebo	HR (95% IC)	Valor de P (one-sided)
SLP				
ITT global*	N = 290	N = 145		
Mediana (meses)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Tasa de respuesta	N = 290	N = 145		
% (95% IC)	30 (25,1;35,6)	3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

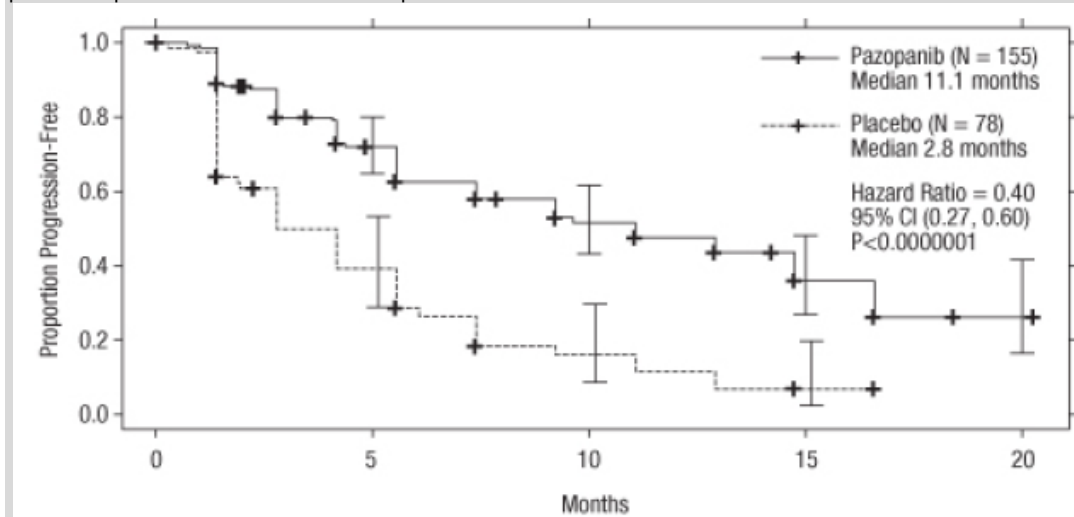
HR = Hazard ratio; ITT = intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión. * - Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y pretratadas con citoquinas.

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población global (Poblaciones que no han recibido tratamiento previo y poblaciones pretratadas con citoquinas)



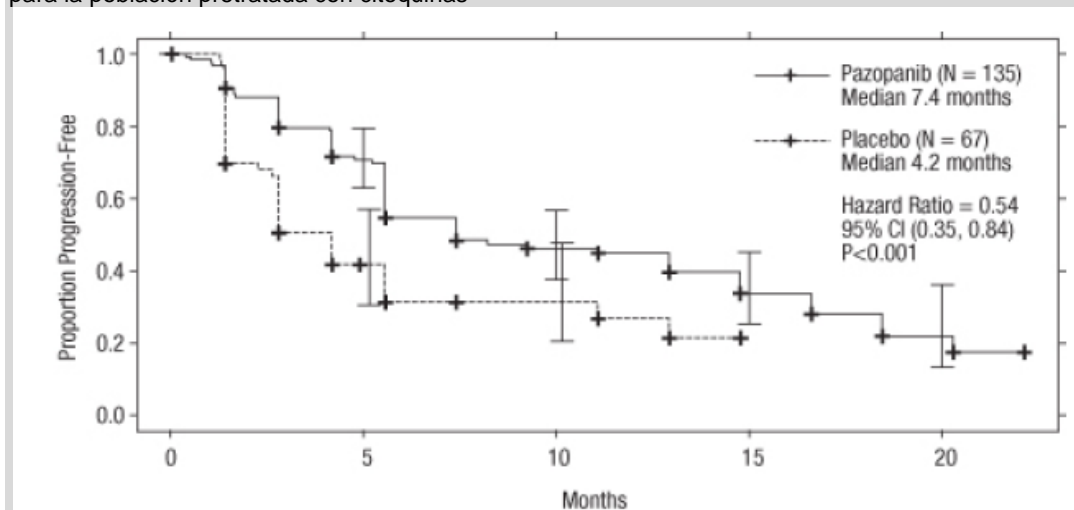
Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Supervivencia Libre de Progresión. Pazopanib (N=290) Mediana de 9,2 meses; Placebo (N=145) Mediana de 4,2 meses; Harzard ratio = 0,46; 95 % IC (0,34; 0,62), P < 0,0000001

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población que no ha recibido tratamiento previo.



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Supervivencia Libre de Progresión. Pazopanib (N=155) Mediana de 11,1 meses; Placebo (N=78) Mediana de 2,8 meses; Harzard ratio = 0,40; 95 % IC (0,27; 0,60), P < 0,0000001

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión según una evaluación independiente para la población pretratada con citoquinas



Eje horizontal: Meses; Eje vertical: Supervivencia Libre de Progresión. Pazopanib (N=135) Mediana de 7,4 meses; Placebo (N=67) Mediana de 4,2 meses; Harzard ratio = 0,54; 95 % IC (0,35; 0,84), P < 0,001 Para los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 11,9 semanas y la mediana de la duración de la respuesta fue de 58,7 semanas según la revisión independiente.

En el momento del análisis de la variable primaria, los datos de supervivencia global no estaban lo suficientemente desarrollados.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para la Calidad de Vida Global utilizando EORTC QLQ-C30 y EuroQoL EQ-5D.

En un ensayo Fase 2 de 225 pacientes con carcinoma de células renales localmente recurrente o metastásico, la tasa de respuesta objetiva fue del 35% y la mediana de la duración de la respuesta fue de 68 semanas, según la revisión independiente. La mediana de la SLP fue de 11,9 meses.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Votrient en todos los subgrupos de población pediátrica en Carcinoma de Células Renales (ver sección 4.2 para más información sobre el uso pediátrico).

Este medicamento se ha autorizado con una "aprobación condicional".

Esta modalidad de aprobación significa que se espera más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento y esta ficha técnica se actualizará cuando sea necesario

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 19 ± 13 µg/ml tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un AUC_∞ de aproximadamente 650 ± 500 µg.h/ml. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUCT. No hubo un aumento constante en el AUC o en la C_{max} a dosis de pazopanib mayores de 800 mg.

La exposición sistémica a pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos.

La administración de pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el AUC y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas (ver sección 4.2).

La administración de un comprimido machacado de 400 mg de pazopanib aumentó el AUC(0-72) en un 46 % y la C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la t_{max} aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos machacados en relación con la administración de comprimidos enteros (ver sección 4.2).

Distribución: la unión de pazopanib a proteínas plasmáticas humanas *in vivo* fue mayor del 99%, independientemente de la concentración, en el intervalo de 10-100 µg/ml. Los estudios *in vitro* sugieren que pazopanib es sustrato de P-gp y BCRP.

Biotransformación: los resultados de estudios *in vivo* demostraron que el metabolismo de pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales de pazopanib representaban sólo el 6% de la exposición en plasma. Uno de estos metabolitos inhibe la proliferación de células endoteliales de vena umbilical humana estimulada por VEGF, con una potencia similar a la de pazopanib. El resto de los metabolitos son de 10 a 20 veces menos activos. Por tanto, la actividad de pazopanib depende principalmente de la exposición a la molécula original.

Eliminación: pazopanib se elimina lentamente, con una semivida media de 30,9 horas tras la administración de la dosis recomendada de 800 mg. La eliminación se produce principalmente a través de las heces; la eliminación renal representa < 4 % de la dosis administrada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: los resultados indican que menos del 4 % de la dosis de pazopanib administrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. Los resultados de un modelo farmacocinético poblacional (datos de individuos con valores del aclaramiento de creatinina entre 30,8 ml/min y 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática: en individuos con insuficiencia hepática moderada, la mediana de la C_{max} y el AUC (0-6 hr) de pazopanib a una dosis de referencia de 800 mg una vez al día, aumentaron dos veces en comparación con individuos con función hepática normal. En base a los datos de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética, la dosis de pazopanib debe reducirse a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada (ver sección 4.2). No se dispone de datos en individuos con insuficiencia hepática leve. Pazopanib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica de pazopanib fue evaluado en ratones, ratas, conejos y monos. En los estudios a dosis repetidas en roedores, los efectos en una variedad de tejidos (hueso, dientes, lecho de la uña, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñón y páncreas) parecen estar relacionados con la farmacología de la inhibición de VEGFR y/o la interrupción de las vías de señalización de VEGF y con la mayoría de los efectos que ocurren a niveles de exposición plasmática inferiores a los observados en la clínica. Otros efectos observados incluyeron pérdida de peso corporal, diarrea y/o morbilidad que fueron, o bien secundarios a los efectos gastrointestinales locales causados por la elevada exposición del medicamento en la mucosa local (monos) o bien, efectos farmacológicos (roedores). Se observaron lesiones hepáticas proliferativas (focos de eosinófilos y adenoma) en hembras de ratón a exposiciones 2,5 veces la exposición en humanos basada en el AUC.

Efectos reproductivos, en la fertilidad y teratogénicos

Pazopanib ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administró en ratas y conejos a exposiciones más de 300 veces inferiores a la exposición en humanos (basada en el AUC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y post-implantación aumentada, resorciones tempranas, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformación cardiovascular. En roedores también se observó disminución del cuerpo lúteo, aumento de quistes y atrofia de ovarios. En un estudio de fertilidad en ratas macho no hubo efecto sobre el apareamiento o la fertilidad, pero se observaron disminuciones en el peso del testículo y del epidídimo, con reducciones en las tasas de producción de esperma, movilidad del esperma y concentraciones de esperma testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al AUC.

Genotoxicidad

Pazopanib no causó daño genético cuando se analizó en pruebas de genotoxicidad (test de Ames, test de aberración cromosómica de linfocitos periféricos humanos y micronúcleos de ratas in vivo). Un intermedio sintético utilizado en la fabricación de pazopanib, que también está presente en pequeñas cantidades en el principio activo final, no fue mutagénico en el Test de Ames pero fue genotóxico en el test de linfoma en ratón y en el test de micronúcleos de ratón in vivo.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con pazopanib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Povidona (K30)
Glicolato sódico de almidón (tipo A)

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Óxido de hierro rojo (E172)
Macrogol 400
Polisorbato 80
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de PEAD con un tapón de polipropileno resistente a los niños que contiene 30 ó 90 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX 2. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia/efectivitat, seguretat i eficiència

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica sense restriccions temporals i fins al setembre de 2010 en les bases de dades bibliogràfiques següents: MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library Plus en espanyol, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (EED), Tripdatabase, ISI Web of Knowledge. S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu més endavant).

També s'han consultat llocs web i recursos com ara: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA), Grupo de Evaluación de Novedades Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (GENESIS), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Pharmaceutical Benefit Advisory Committee (PBAC) d'Austràlia, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) de Nova Zelanda.

Per tal de recuperar la literatura més rellevant s'han utilitzat combinacions de termes que feien referència tant al fàrmac com a la patologia per a la qual està indicat. Els termes que s'han fet servir s'han tractat de recuperar en els diferents camps (títol, resum, paraules clau o descriptors), tot adaptant-los al llenguatge, l'estructura i les possibilitats de recuperació que oferia cadascuna de les fonts d'informació. Els resultats d'aquesta cerca s'han interseccionat amb les anomenades estratègies preconstruïdes o "filtres metodològics" que han servit per destriar potencials estudis d'interès.

Finalment, totes les referències recuperades es van incloure en un programa gestor de referències bibliogràfiques, a partir del qual es van eliminar els duplicats.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat també amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assajos clínics de fase III, estudis experimentals, estudis d'extensió, avaluació econòmica (anàlisi cost-efectivitat, cost-benefici i cost-utilitat).

- **Tipus de participants:** pacients amb càncer de cèl·lules renals avançat.
- **Tipus d'intervenció:** pazopanib (Votrient).

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** revisió sistemàtica, metanàlisi, estudi observacional, registres, sèrie de casos.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums (1) i a text complet (2). Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (Taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

Estratègies de cerca

PUBMED

#17 Search #14 OR #15 OR #16 04:36:55 22

#16 Search #13 AND #10 04:36:23 0

#15 Search #13 AND #9 04:36:11 6

#14 Search #13 AND #8 04:35:49 19

#13 Search #11 AND #12 04:35:20 43

#12 Search #6 OR #7 04:34:48 20721

#11 Search #4 OR #1 OR #5 04:34:27 118

#10 Search costs and cost analysis[MESH] OR cost-benefit analysis[MESH] OR cost allocation[MESH] OR cost control[MESH] OR cost of illness[MESH] OR cost savings[MESH] OR cost sharing[mesh] OR health expenditures[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR fees and charges[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti] 04:33:48 359650

#9 Search systematic[sb] 04:33:36 141990

#8 Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR follow up studies[mesh] OR multicenter study[pt] OR OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti] OR OR "extension[ti] 04:33:22 2157728

#7 Search "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] 04:33:05 17123

#6 Search Carcinoma[ti] AND renal[ti] 04:32:49 13533

#5 Search votrient 04:32:24 3

#1 Search pazopanib 04:32:15 118

#4 Search pazopanib [Substance Name] 04:32:01 49

SCOPUS

#5 #2 AND #3 AND #4 23

#4 (TITLE(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multicent* OR observational) OR TITLE(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*) OR TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price*))

#3 TITLE-ABS-KEY((renal OR kidney) AND carcinoma)

#2 TITLE-ABS-KEY(pazopanib OR votrient)

COCHRANE LIBRARY, CRD, TRIPDATABASE

Pazopanib OR Votrient

GOOGLE (CERCA AVANÇADA)

Pazopanib health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf

Votrient health technology assessment OR evaluation report OR drug report filetype:pdf

ANNEX 3. TAULA D'EVIDÈNCIA

[NCT00334282 (VEG105192), (VEG107769)] – Pazopanib en pacients amb carcinoma renal avançat o metastàtic

DISSENY	INTERVENCIÓ	PARTICIPANTS	VARIABLES DE RESULTATS D'INTERÈS	COMENTARIS
<p><u>Autor i any</u> VEG105192 (Sternberg 2010)</p> <p><u>País</u> Argentina, Austràlia, Àustria, Brasil, Corea, Eslovàquia, Itàlia, Polònia, Regne Unit, Rússia i Xile</p> <p><u>Objectiu</u> Eficàcia del pazopanib en pacients amb carcinoma renal avançat o metastàtic</p> <p><u>Finançament</u> GlaxoSmithKline Pharmaceuticals</p> <p><u>Disseny</u> Assaig clínic aleatoritzat, grups paral·lels, multicèntric, fase III, cegament doble, comparatiu amb placebo</p> <p><u>Qualitat global</u> 1++ (vegeu fonts de biaix de l'estudi)</p>	<p><u>Intervenció</u> <i>Grup intervenció</i> Pazopanib 800 mg/dia, 1 hora abans o 2 hores després dels menjars <i>Grup control</i> Placebo</p> <p>En ambdós grups es podia modificar la dosi segons criteris preestablerts (no especificats)</p> <p>Avaluació cada 6 setmanes fins a la 24 i posteriorment cada 8 setmanes fins a la progressió. Avaluació de la seguretat al dia 8 i cada 3 setmanes fins a la 24 i posteriorment cada 4 setmanes fins al final del tractament. Escàner ossi cada 24 setmanes i anàlisi d'hormones tiroïdals cada 12 setmanes.</p> <p>Es va continuar el tractament fins a la progressió de la malaltia, toxicitat inacceptable, mort, o abandonament de la medicació per qualsevol altra causa.</p> <p><u>Comparació</u> Pazopanib vs. placebo</p>	<p><u>Criteris d'inclusió</u> Pacients adults amb carcinoma renal avançat o metastàtic amb mostres de cèl·lules clares, sense tractament previ o prèviament tractats amb citocines. Presència de tumor mesurable (criteris RECIST), puntuació ECOG ≤1. Funció renal, hepàtica o hematològica adequades.</p> <p><u>Criteris d'exclusió</u> Metàstasi a l'SNC o lesions leptomeninges; pacients amb HTA no controlada; interval QTc ≥470 ms; malaltia cardíaca o vascular en els 6 mesos previs (angina inestable, insuficiència cardíaca congestiva, infart de miocardi, angioplàstia o stent coronari, ACV)</p> <p><u>Nre. pacients aleatoritzats</u> 435 (assignació 2:1)</p> <p><u>Nre. pacients inclúsio</u> Per la variable principal Pazopanib: 290 pacients Placebo: 145 pacients</p> <p><u>Sexe (home, %)</u> Pazopanib: 198, 68% Placebo: 109, 75%</p> <p><u>Edat: mediana (rang)</u> Pazopanib: 59 (28-85) Placebo: 60 (25-81)</p> <p><u>Tractament sistèmic previ</u> <u>(% pazopanib:placebo)</u> Sense tractament: 53%:54% Citocines: 47%:46%</p>	<p><u>Principal</u> Supervivència lliure de progressió (temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia o mort)</p> <p><u>Secundàries</u> Supervivència global Resposta tumoral objectiva (resposta completa més resposta parcial segons criteris RECIST) Duració de la resposta Seguretat (classificació NCI v3.0) Qualitat de vida (EORTC QLQ-30 i EuroQoL-5D) basal i a les setmanes 6, 12, 18, 24 i 48</p> <p>RISC DE BIAIX</p> <p><u>Mètode d'aleatorització</u> Adequada. Assignació intervenció: placebo 2:1. Estratificada per puntuació ECOG basal (0, 1), tractament sistèmic previ (no, sí) i per nefrectomia prèvia (no, sí)</p> <p><u>Encobriment de la seqüència d'aleatorització</u> Adequat. Aleatorització centralitzada</p> <p><u>Cegament</u> Estudi amb cegament doble, amb medicació oral d'aspecte idèntic Avaluació cegada i independent (per un comitè extern) de la variable principal amb criteris estandarditzats (RECIST)</p> <p><u>Seguiment</u> Tots els pacients van rebre el tractament.</p> <p>Van deixar el tractament –per motius diferents a progressió– 227 (78%) en grup intervenció i 131 (90%) en grup placebo. Causes (% pazopanib:placebo): mort (4%:6%); efectes adversos (14%:6%); desviacions del protocol (<1%:<1%); decisió investigador (3%:<1%); retirada del consentiment (6%:3%)</p> <p><u>Comentaris:</u> Inicialment el protocol només acceptava la inclusió de pacients prèviament tractats amb citocines; després de la inclusió de 7 pacients es va esmenar per permetre també la inclusió de pacients prèviament no tractats. Càlcul de la grandària de la mostra, un cop esmenat el protocol, per mostrar una millora del 80% (HR:0.56) (amb una potència del 80%) o una millora del 100% (HR 0.5) (amb una potència del 90%) per a la variable principal. Es va calcular que l'estudi havia d'observar 90 esdeveniments de la variable principal (avaluades pel comitè extern) en cada una de les subpoblacions i almenys 160 morts (equivalent al reclutament de 400 pacients). No es va realitzar cap anàlisi intermèdia de la variables principal però per a la variable de supervivència global es va basar en una anàlisi amb un total esperat del 70% dels esdeveniments en el moment del final de l'estudi.</p>	<p><u>Autors</u> El tractament amb pazopanib prolonga la supervivència lliure de progressió i la resposta tumoral en comparar-lo amb placebo en pacients amb carcinoma renal avançat o metastàtic amb tractament previ amb citocines o en pacients sense tractament previ. El tractament mostra un perfil de toxicitat acceptable</p> <p><u>Revisors</u> Els pacients sense tractament previ van ser inclosos de països on els tractaments amb citocines no estiguessin disponibles o no considerats de primera línia de tractament. Els pacients del grup placebo amb progressió de la malaltia (puntuació ECOG ≤2, sense afectació orgànica i sense cap altre tractament sistèmic des de la progressió) van poder formar part d'un estudi d'extensió, obert, en què el principal objectiu va ser l'avaluació de la seguretat</p>

RESULTATS

Supervivència lliure de progressió (temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia o mort): en el moment de l'anàlisi el pazopanib va mostrar una prolongació significativa de la supervivència lliure de progressió (HR 0.46; IC 95% 0.34 a 0.62; $p < 0,0001$). La mediana del temps de progressió va ser de 9,2 mesos en front 4,2 mesos a favor del pazopanib. En la subpoblació de pacients sense tractament previ, el pazopanib va mostrar una prolongació de la supervivència lliure de progressió (HR 0.40; IC95% 0.27 a 0.60; $p < 0,0001$). La mediana del temps de progressió va ser d'11,1 mesos enfront de 2,8 mesos a favor del pazopanib. En la subpoblació de pacients amb tractament previ amb anticitocines, el pazopanib va mostrar una prolongació de la supervivència lliure de progressió (HR 0.54; IC 95% 0.35 a 0.84; $p < 0,001$). La mediana del temps de progressió va ser de 7,4 mesos enfront de 4,2 mesos a favor del pazopanib. Els resultats van ser consistents en totes les anàlisis de sensibilitat (que va incloure l'avaluació realitzada pels investigadors) i de subgrups realitzats (pronòstic en l'escala MSKCC, tipus de tractament previ, edat, sexe, escala ECOG).

Resposta tumoral objectiva: el percentatge de pacients amb resposta global en el grup que va rebre pazopanib fou del 30% (IC 95% 25.1 a 35.6) mentre que en el grup que va rebre placebo fou del 3% (IC 95% 0.5 a 6.4). En el subgrup de pacients no tractats prèviament els percentatges foren del 32% i del 4% per als grups de pazopanib i placebo, respectivament, mentre que en el subgrup de pacients prèviament tractats amb citocines els percentatges foren del 29% i del 3% per als grups de pazopanib i placebo, respectivament.

Duració de la resposta: en el grup de pacients tractats amb pazopanib fou de 58,7 setmanes, no s'obtenen dades del grup que va rebre placebo.

Supervivència global: no es van observar diferències en aquesta variable en el moment de l'anàlisi (176 esdeveniments).

Qualitat de vida (en la població de pacients amb disponibilitat de dades): el percentatge de resposta fou $>90\%$ en els dos grups. Les puntuacions en les escales EORTC QLQ-30 i EuroQoL-5D no van mostrar diferències significatives entre els grups de tractament en les avaluacions fins als 48 mesos.

Seguretat: la mitjana d'exposició al tractament fou de 7,4 mesos i de 3,8 mesos per als grups de pazopanib i placebo, respectivament. Els efectes adversos foren més freqüents en els pacients que van rebre pazopanib. Els més comuns foren diarrea (52%), hipertensió (40%), canvis en el color dels cabells (38%), nàusees (26%), anorèxia (22%) i vòmits (21%). La proporció de pacients amb efectes adversos greus fou del 40% i del 20% per als grups de pazopanib i placebo, respectivament. Els més comuns foren hipertensió i diarrea. Les morts per efectes adversos foren del 4% i del 3% per als grups de pazopanib i placebo, respectivament. Un 3% dels pacients tractats amb pazopanib van experimentar efectes adversos de tipus trombòtic enfront de cap pacient entre els que van rebre placebo. Les alteracions analítiques foren també més freqüents en el grup que va rebre pazopanib, sobretot elevacions de les enzimes hepàtiques.

Resultats de l'estudi d'extensió (VEG107769): es van incloure 71 pacients en què la mitjana d'exposició al pazopanib fou de 6,4 mesos. En finalitzar la fase d'extensió el 20% dels pacients van morir, el 56% van interrompre el tractament i un 44% el seguïen. Els tipus i freqüència dels efectes adversos fou similar (hipertensió: 46%; canvis en el color dels cabells: 39%; diarrea: 38%; anorèxia: 24%; i nàusees: 24%). La resposta tumoral fou del 32,4% i la mediana de supervivència lliure de progressió fou de 8,3 mesos (IC 95% 6.1 a 11.4).

ACV: accident cerebrovascular; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EuroQoL-5D: EuroQuol questionnaire; HTA: hipertensió arterial; ms: mil·lsegon; MSKCC score: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center score; NCI: National Cancer Institute; QTc: interval QTc; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SNC: sistema nerviós central

ANNEX 4. EFICÀCIA COMPARADA DEL PAZOPANIB

	Control	Analysis	PFS HR (95% CI)	Median PFS of test arm (months)	OS HR (95% CI)	ORR
Pazopanib 1L/2L (N=435)	Placebo	Final PFS Interim OS	0.42 (0.31,0.57)	9.3	0.73 (0.52,1.00)	30%
Pazopanib 1L (N=233)	Placebo	Final PFS Interim OS	0.36 (0.24,0.55)	10.8	0.74 (0.47,1.15)	32%
Sunitinib 1L (N=750)	IFN α	Interim PFS ¹ Interim OS	0.42 (0.32,0.54)	10.9	0.65 (0.45,.94)	28%
		Final PFS Final OS	0.54 (0.44,0.66)	11.0	0.82 (0.67,1.00)	39%
Bevacizumab + IFNα 1L AVOREN (N=649)	IFN α	Final PFS Interim OS	0.63 (0.52,0.75)	10.2	0.70 (0.62,1.02)	31%
Bevacizumab + IFNα 1L CALGB 90206 (N=732)	IFN α	Final PFS	0.71 (0.61, 0.83)	8.5	NA	26%
Bevacizumab + IFNα 1L Pooled (N=1381)	IFN α	Final PFS	0.68 (0.60, 0.76)	NA	NA	NA
Pazopanib 2L (N=202)	Placebo	Final PFS Interim OS	0.50 (0.32,0.78)	7.5	0.72 (0.46,1.14)	29%
Sorafenib 2L (N=902)	Placebo	Interim PFS ² Interim OS	0.44 (0.35,0.55)	5.5	0.72 (0.54, 0.94)	2%
		Final PFS Final OS	0.51 (0.43,0.60)	5.5	0.88 (0.74,1.04)	10%

1. The evaluation of RR and PFS in this analysis is based on 660 subjects.

2. The evaluation of PFS in this analysis is based on 769 subjects.

Font: Informe públic d'avaluació de l'EMA (pàg. 48)

ABREVIACIONS

CCR:	carcinoma de cèl·lules renals
CCR/a:	carcinoma de cèl·lules renals avançat
CCRa/m:	carcinoma de cèl·lules renals avançat o metastàtic
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA:	Agència Europea del Medicament
EORTC QLQ-30:	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life questionnaire Core 30
EuroQoL-5D:	EuroQuol questionnaire
HR:	hazard ràtio
IC 95%:	interval de confiança del 95%
IFN- α :	interferó alfa
IL-2:	interleucina-2
MSKCC:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
RECIST:	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RM:	Ressonància magnètica
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLP:	supervivència lliure de progressió
SNC:	sistema nerviós central
TC:	tomografia computada

BIBLIOGRAFIA

1. Cooney MM, Remick SC, Vogelzang NJ. Promising systemic therapy for renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2005;6(5):357-65.
2. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;176(6):2353-8.
3. Schöffski P, Dumez H, Clement P, Hoeben A, Prenen H, Wolter P, et al. Emerging role of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced renal cell cancer: a review. *Ann Oncol.* 2006;17(8):1185-96.
4. Patel PH, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2006;94(5):614-9.
5. Mekhail T, Abou-Jawde R, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):832-41.
6. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(35):5601-8.
7. McDermott DF. Update on the application of interleukin-2 in the treatment of renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2):716s-20s.
8. Goodman VL, Rock EP, Dagher R, Ramchandani RP, Abraham S, Gobburu JV, et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(5):1367-73.
9. Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001425. DOI: 10.1002/14651858.CD001425.pub2. (darrera modificació 18 maig 2006).
10. Ainsworth NL, Lee JS, Eisen T. Impact of anti-angiogenic treatments on metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(12):1793-805.
11. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2144-50.
12. Calvo E, Maroto P, del Muro XG, Climent MA, González-Larriba JL, Esteban E, et al. Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29 Suppl 1:1-10.

13. 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.* 2010;58(3):398-406.
14. 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.* 2010;28(6):1061-8.
15. Hawkins RE, Hong SJ, Ulys A, Roski J, Hong B, Sternberg C. An open-label extension study to evaluate safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [Abstract 5110]. A: 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Orlando, Florida (US); May-June 2009.
16. Hawkins RE. Quality of life (QOL) in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) treated with pazopanib: results from a phase III double-blind, placebo-controlled trial. A: 15th Congress of the European Cancer Organisation. Berlin (Germany); September 2009.
17. Votrient (Pazopanib). CHMP assessment report [monografia a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2010 [consultat desembre 2010]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001141/WC500094275.pdf
18. Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH). Everolimús (Afinitor®) per al tractament del carcinoma de cèl·lules renals. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.
19. McCann L, Amit O, Pandite L, Amado RG. An indirect comparison analysis of pazopanib versus other agents in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (Abstract 413) [pòster]. A: 2010 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). San Francisco, CA (US); March 2010.
20. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(23):1642-9.
21. Heng DY, Xie W, Bjarnason GA, Vaishampayan U, Tan MH, Knox J, et al. Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer.* 2010. [Epub ahead of print]
22. Van der Veldt AM, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, Boven E. Targeted therapies in renal cell cancer: recent developments in imaging. *Target Oncol.* 2010;5(2):95-112.
23. Sternberg CN, Hawkins RE, Szczylik C, et al. Randomized, double-blind Phase III study of Pazopanib in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): final overall survival (OS) results. A: 35th ESMO Multidisciplinary Congress. Milan (Italy); October 2010.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu