

Pazopanib (Votrient®)

Carcinoma de células renales avanzado

Información Básica. GENESIS

Fecha 4/4/2011

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pazopanib

Indicación clínica solicitada: Carcinoma de células renales

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud:

La realización de este informe técnico se basa en las siguientes razones:

1. Acuerdos reunión del 18/6/2010 de “Mesures de l'Ús racional del medicament en front la crisi a l'ICO” donde se indica

“Definició de medicaments homòlegs (MH) i negociació amb la indústria farmacèutica segons els fàrmacs proposats i amb aprovació prèvia de la Comissió Farmacoterapèutica i/o dels grups de treball de ICOPraxis”

2. Nuevas evidencias:

Aprobación para la comercialización con fecha 1/4/2011 del fármaco pazopanib en la indicación “tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado y en pacientes que han recibido tratamiento previo con citoquinas para la enfermedad avanzada”.

Se incluye dentro de las evaluaciones del programa PATSFAC, habiendo sido evaluado por CAMUH y pendiente la emisión del dictamen por CATFAC.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Pazopanib

Nombre comercial: Votrient®

Laboratorio: GlaxoSmithKline

Grupo terapéutico. Denominación: Inhibidores directos de la protein-quinasa. Código ATC: L01XE11

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Diagnóstico Hospitalario. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto.

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio

Presentaciones y precio					
Forma farmacéutica y dosis	Envase de unidades	x	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA(*)
Votrient 200 mg comprimidos	30		665806.2	29,1163€	27,1780€
Votrient 400 mg comprimidos	60		665807.9	49,1315€	48,1624€

(*) Precio en España disponible a fecha 1/4/2011

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Es un inhibidor múltiple tirosin quinasa del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) -1, VEGFR-2, VEGFR-3, del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y β , del receptor del factor del crecimiento de fibroblastos (FGFR) -1 y -3, del receptor de citoquinas (Kit), del receptor de la interleucina-2 de células T inducible quinasa (ITK), leucocitos-específicos de la proteína tirosin quinasa (Lck) y del receptor de la tirosin quinasa glicoproteína de transmembrana (c-FMS).

In vitro, inhibe los receptores que inducen la autofosforilación con el ligando de VEGFR-2, Kit y PDGFR- β .

In vivo, inhibe el VEGF inducido por la fosforilación de VEGFR-2 en los pulmones de ratón, la angiogénesis en un modelo de ratón y el crecimiento de algunos xenoinjertos tumorales humanos en ratones. [1]

En el informe EPAR [2] se incluye una tabla con la comparativa de la afinidad de pazopanib, sunitinib y sorafenib frente a varias quinasas recombinantes humanas evaluadas in vitro:

Tabla. Resumen de la acción inhibitoria de quinasas de pazopanib, sunitinib y sorafenib

Enzima	Kiapp * Enzyme (nM)		
	Pazopanib	Sunitinib	Sorafenib
VEGFR-1	15	229	10
VEGFR-2	8	51	4
VEGFR-3	10	30	6
PDGFR α	30	28	2
PDGFR β	14	7	5
FIt-3	230	0.6	22
c-KIT	2.4	0.5	15
B-Raf (Wild Type)	68	470	1.9
B-Raf V600E	160	3000	6.1
C-Raf	109	2000	1.9

* Ki app = constante aparente de inhibición

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA/AEMPS:

- Indicación aprobada: tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado y en pacientes que han recibido tratamiento previo con citoquinas para la enfermedad avanzada. (Abril 2010) [2]

Votrient® se designó como **medicamento huérfano** el 29 de junio del 2006.

La autorización de comercialización de EMA es **condicionada** ya que se espera tener más datos clínicos de pazopanib en comparación con sunitinib en el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales. Esta autorización implica que la Agencia Europea del Medicamento revisará la información nueva disponible al año y actualizará en consecuencia la información de la ficha técnica [3]. Dentro de esta información se incluye los datos del ensayo de no-inferioridad vs sunitinib en la indicación en 1ª línea (estudio COMPARZ)

FDA:

- Tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales. (Octubre 2009) [1]

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

800mg por vía oral una vez al día sin alimentos (al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida). No se debe superar la dosis de 800mg al día.

No se debe triturar los comprimidos debido a la posibilidad de aumento en la tasa de absorción que pueda afectar la exposición sistémica. Si se olvida una dosis, no se debe tomar si es menos de 12 horas hasta la siguiente dosis

La reducción de la dosis inicial debe ser de 400mg, y disminuir o aumentar la dosis adicional en 200mg.

Uso en poblaciones específicas:

Insuficiencia hepática (IH): No se ha establecido completamente la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con IH.

La administración en pacientes con IH leve o moderada debe realizarse con precaución y estrecha vigilancia. En insuficiencia hepática moderada 200mg por vía oral una vez al día.

Pazopanib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: Debido a la eliminación hepática de pazopanib, es poco probable que la IR tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de pazopanib. Se recomienda tener precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30ml/min, al no tener experiencia en esta población.

Interacciones:

- Concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4: El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, claritromicina) pueden aumentar las concentraciones de pazopanib y debe evitarse. Si la coadministración se justifica, se debe reducir la dosis a 400mg. Puede ser necesaria reducciones adicionales en la dosificación, si los efectos adversos ocurren durante la terapia. Esta dosis se predice para ajustar las AUC pazopanib al rango observado sin inhibidores. Sin embargo, no existen datos clínicos con este ajuste de dosis en pacientes recibiendo inhibidores potentes de CYP3A4.
- Concomitante inductores potentes del CYP3A4: El uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina pueden reducir las concentraciones Pazopanib y debe ser evitado. No debe utilizarse en pacientes que no pueden evitar el uso crónico de inductores potentes del CYP3A4. [4]

4.4 Farmacocinética.

- Absorción: se absorbe por vía oral con un tiempo medio para alcanzar la concentración máxima de 2 a 4 horas después de su administración. Hubo un aumento constante en AUC o cm_{\max} a dosis por encima de 800mg de pazopanib.

La biodisponibilidad estimada en los estudios fase I es aproximadamente 20% (rango 13,5-38,9%), relacionándose esta baja biodisponibilidad a la baja solubilidad del fármaco.

La administración de un comprimido de pazopanib 400mg triturado aumenta la AUC (0-72) en un 46% y la cm_{\max} aproximadamente 2 veces y disminuye la t_{max} en aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Por lo tanto, debido a este potencial aumento de la exposición, los comprimidos de pazopanib no deben ser triturados. La exposición sistémica a Pazopanib se incrementa cuando se administra con alimentos.

- Distribución: La unión de Pazopanib a proteínas plasmáticas humanas in vivo fue mayor del 99%.

- Metabolismo: los estudios in vitro han demostrado que Pazopanib se metaboliza por el CYP3A4 con una contribución menor del CYP1A2 y CYP2C8.

- Eliminación: pazopanib tiene una vida media de 30,9 horas tras la administración de la dosis recomendada de 800mg. La eliminación es principalmente a través de las heces, la eliminación renal representa menos de 4% de la dosis administrada.

- Insuficiencia hepática: Los datos provisionales de un estudio de escalada de dosis, se evaluó el efecto de insuficiencia hepática sobre la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con cáncer y función hepática normal y en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa. Las dosis iniciales fueron 800, 400, 200 y 100mg una vez al día para pacientes con función hepática normal, con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. Los datos farmacocinéticos de los pacientes con función hepática normal (n = 12) y moderada (n = 7) indican que el aclaramiento de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada se disminuye en un 50%. La dosis máxima tolerada pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada es de 200mg una vez al día. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal leve o insuficiencia hepática grave.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros esquemas de tratamiento similares										
Nombre	IFN	IL2	IFN-IL2	Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus	Bevacizumab	Everolimus	Pazopanib	
Presentación	Jeringa 3MUI, 4.5MUI,6MUI, 9MU	Vial 18MUI		Capsulas 12,5mg, 25 mg, 50 mg	Comp. 200 mg	Viales 30mg	Viales 400mg, 100mg	Comp 5 y 10 mg	Comprimidos 200mg, 400mg	
Posología	Set. 1:3MUI 3x/sem; Set. 2: 9MUI 3x/sem; A partir set. 3: 18MUI 3x/sem.	Set. 1:18MUI/d x5dies; Set. 2-4: 18MUI/d + 9MUI/d/sem		50mg/día x 4 set. + 2 sem. de descanso	400mg/12h	25mg/semana	10mg/kg c/2 sem.	10mg/dia	800mg/dia	
Características diferenciales	<p>Administración iv o sc Perfil de efectos adversos importantes que hacen interrumpir o retrasar el tratamiento por los efectos adversos.</p> <p>IFN: el 10% interrumpió el tratamiento por toxicidad. Toxicidad grado II-IV: infección 4,3% fatiga 20,9%, hepática 26,9%, migraja 3,8%, náuseas 4,6%, neuropsicológica 9,9%</p> <p>IL2: 6 pacientes murieron por toxicidad relacionada con el tratamiento Toxicidad grado II-IV: Infección 11%, sepsis 2%, fiebre 19%, hipotensión 45%, vómitos 37%, confusión 13%, disnea 10%, hiperbilirrubinemia 9%, trombocitopenia 17%, malestar 14%.</p>			<p>Administración oral. Estudios clínicos en pacientes con pronóstico favorable e intermedio. Perfil de efectos adversos similares: reacciones dermatológicas (eritrodstesia palmo-plantar), náuseas, diarrea, fatiga e hipertensión</p>		<p>Administración en perfusión endovenosa. Estudios clínicos en pacientes con carcinoma renal avanzado y pronostico pobre</p>		<p>Administración en perfusión endovenosa. En combinación IFN. Perfil de efectos adversos: fatiga, astenia proteinuria, neutopenia, hipertensión, eventos tromboembolicos, perforación gastrointestinal.</p>		<p>Administración oral. Estudios clínicos en pacientes que han recibido inhibidores tirosin-quinasa</p> <p>Perfil de efectos adversos: más frecuentes fueron diarrea, hipertensión, cambio color pelo, náuseas, anorexia y vómitos. Grado 3 y 4 hepatotoxicidad e hipertensión</p>

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA [2] (14 de junio de 2010).
Se dispone del informe CEDER [1] de la FDA (enero 2010),
En ambos se ha encontrado un único estudio pivotal en fase III, el estudio VEG105192, multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo en pacientes con carcinoma de célula renal (CR) avanzada y/o metastático que habían progresado a una terapia sistémica previa con citoquinas. Posteriormente se enmendó y se incluyeron pacientes naive (ver #). Los pacientes que han progresado y que se encontraron en la rama placebo se dieron la oportunidad de recibir pazopanib con un estudio abierto VEG107769. [5]

Se dispone de un ensayo fase II (VEG102616) con un diseño randomizado de discontinuación, pero fue revisado por un Comité de Monitorización Independiente que recomendó continuar el tratamiento en un estudio abierto. [6]

Con fecha 14 de junio de 2010, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en PUBMED, con los términos ["Pazopanib" and "renal cell carcinoma" and "Randomized controlled trial"(limits)] no se encontró más estudios que los indicados. Con fecha 30 de marzo de 2011 se repitió la búsqueda y no se encontraron más estudios.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Resultados ensayo pivotal VEG105192

Referencia: Sternberg C, Davis I, Szczylik C, Lee E et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010; 28: 1061-1068 y informe EPAR [2]

-Nº de pacientes: 435 pacientes randomizados (290 en el grupo tratamiento, 145 en el grupo control)
-Diseño: fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo
-Tratamiento grupo activo: pazopanib 800mg/día. Tratamiento grupo control: placebo. (2:1) 1 h antes o 2h después de las comidas.
Tratamiento hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable. Los pacientes que progresaron y que se encontraron en la rama placebo se dio la oportunidad de recibir pazopanib con un estudio abierto VEG107769
-Criterios de inclusión:
1. CR avanzado y/o metastático con enfermedad medible (según RECIST) que han progresado a una línea previa con citoquinas. Posteriormente se modificó ensayo para incluir pacientes naive (#)
2. Histología de células claras o predominantemente.
3. Edad \geq 18 años
4. ECOG \leq 1.
-Criterios de exclusión:
1. Tratamiento previo con fármacos con diana a los receptores VEGF.
2. Metástasis SNC
3. Lesiones leptomenígeas
4. Hipertensión no controlada (PAS \geq 140 o PAD \geq 90) a pesar de tratamiento
5. Intervalo QTc \geq 470 milisegundos o seguimiento cardíaco o vascular des de los 6 meses screening: clases III/IV fallo cardíaco congestivo, angioplastia cardíaca, infarto de miocardio, angina inestable o accidente cerebrovascular.
6. Antecedentes de trombosis venosa profunda en los últimos 6 meses
7. Presencia de herida activa, fractura úlcera o enfermedad vascular periférica
8. Evidencia de diatesis o coagulopatía
-Pérdidas: 6 (3 en cada brazo)
- Variable principal: **supervivencia libre de progresión** (aún así el cálculo de tamaño muestral se realizó en base a la variable supervivencia global, y para detectar un 50% de mejora en la mediana). La progresión por RECIST se evalúa por un comité independiente de evaluación de imágenes (6 radiólogos)
-Variables secundarias. Supervivencia global, tasa de respuesta, duración de la respuesta, calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y EuroQoL-5D), seguridad.
-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar. Todos los pacientes randomizados.

VARIABLE PRINCIPAL

Variable	Pazopanib N=290	Placebo N=145	HR (IC 95%)	p	RRR
Supervivencia libre de progresión SLP (meses)*	9,2 (7,4-12,9)	4,2 (2,8-4,2)	0,46 (IC 95: 0,34-0,62)	<0,001	54% (34-66%)

VARIABLES SECUNDARIAS

Variable	Pazopanib N=290	Placebo N=145	HR	Log-rank p
Supervivencia global SG(meses)	21,1 (19,3-NC)	18,7 (14,6-20,1)	0,73 (0,53-1)	0,02**

Tasa de respuesta objetiva (RC+ RP)	30% (25,1-35,6)	3% (1-6%)	-	
Duración de la respuesta	13,5 (12-15,7)	--	-	
Análisis de subgrupo				
Subgrupo naïve	Pazopanib N=155	Control N=78	HR	Log-rank p
Supervivencia libre de progresión (meses)*	11,1	2,8	0,40 (IC 95: 0,27-0,60)	<0,000001
Supervivencia global SG(meses)	19,8 (15,8-NC)	20,0 (10,5-NC)	0,74 (IC 95: 0,47-1,15)	0,079
Subgrupo pretratados con citoquinas	Pazopanib N=135	Control N=67	HR	Log-rank p
Supervivencia libre de progresión (meses)*	7,4	4,2	0,54 (IC 95: 0,35-0,84)	<0,001
Supervivencia global SG(meses)	NC (17,6-NC)	18,3 (14,2-20,1)	0,72 (IC95: 0,46-1,14)	0,067
*Se definió como el tiempo entre la randomización y la fecha de progresión o muerte				
**Nivel de significación en el análisis interno 0,004; 28% de los pacientes en el grupo pazopanib recibieron otro fármaco posteriormente, 61% de pacientes en grupo placebo recibieron otro fármaco, 48% pasaron a pazopanib				
#Los pacientes naïve podían ser incluidos si seguían una de las siguientes circunstancias:				
<ul style="list-style-type: none"> - Sujetos que viven en países en que no está establecido la primera línea de manera estándar o que hay barreras de acceso a las terapias establecidas (IFN, IL, sunitinib o sorafenib) - Sujetos que viven en países donde IL y IFN están aprobados pero, sin embargo, no son fármacos generalmente establecidos por la comunidad científica local o el médico y el sujeto no la han considerado una opción terapéutica aceptable - Sujetos que ha recaído a tratamiento adyuvante o neo-adyuvante con citoquinas, sin recibir ninguna línea para la enfermedad metastásica 				

Gráfico. Supervivencia libre de progresión (curva Kapla Meier) (población ITT) [2]

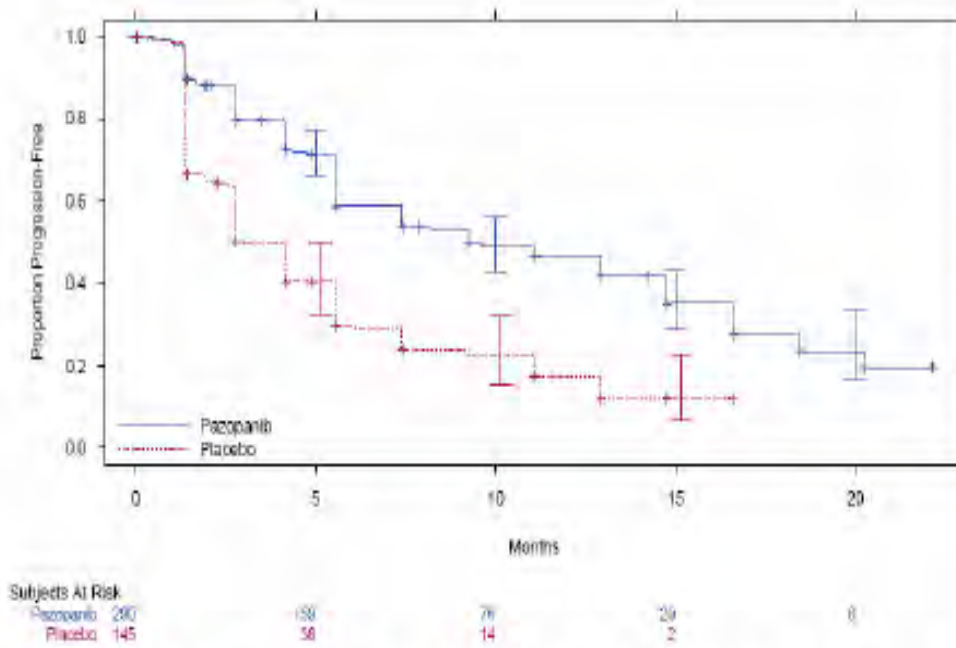


Figure 4. Kaplan-Meier Graph of PFS per IRC Assessment (ITT Population)

Podemos destacar en las características basales de los pacientes según los factores de riesgo según el criterio Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) el 39% de los pacientes de los 2 brazos eran de riesgo favorable, el 55% y 53% del brazo pazopanib y placebo respectivamente de riesgo intermedio y el 3% de los 2 brazos de riesgo pobre. Se desconocía el 3% y 4% el riesgo en el brazo de pazopanib y placebo respectivamente.

En el estudio global la SLP media de pazopanib comparada con placebo fue de 9,2 vs 4,2 meses con un HR=0,46, en el análisis por subpoblación en los pacientes naive esta aumentada la SLP 11,1 vs 2,8 meses HR: 0,40, respecto los pacientes pretratados con citoquinas 7,4 vs 4,2 meses HR: 0,54. En la SG no hay diferencias estadísticamente significativas a favor de pazopanib HR: 0,73 p=0,02. 70 pacientes del grupo placebo recibieron posteriormente pazopanib en el estudio de extensión. El análisis de la SG se realizó con 287 muertes. La tasa de respuesta tumoral fue básicamente limitada a la respuesta parcial, estas retardaron la progresión de la enfermedad con el aumento de la SLP. Se analizó la SLP según la procedencia de los pacientes (región investigada). El 49% de los pacientes fueron de Europa del Este y Rusia. Se destacó menor SLP entre estos pacientes vs de otras regiones.

En el estudio de fase II (VEG102616) diseñado inicialmente como un estudio randomizado de discontinuación, después de 12 semanas de tratamiento, los pacientes con estabilización de la enfermedad fueron randomizados a un doble ciego con placebo. A la vista de los datos disponibles de 60 pacientes en el momento de un análisis intermedio planificado, el Comité Independiente de Seguimiento de Datos (IDMC) recomendó que la aleatorización a placebo en pacientes con enfermedad estable no se siguiese realizando y que a partir de entonces el ensayo continuase como un estudio abierto, de un único brazo en el que todos los pacientes recibieran pazopanib. La variable principal fue después de la revisión del diseño del estudio la tasa de respuesta global (respuesta completa más respuesta parcial), definida según los criterios RECIST. Las variables secundarias fueron duración de la respuesta, SLP y seguridad. Se incluyeron 225 pacientes, la tasa de respuesta fue del 35% (IC 95 28%-41%) similar en los pacientes naive y los que habían sido tratados con alguna terapia previa. La media de duración de la respuesta fue de 68 semanas. La SLP 52 semanas (IC 95 44-60).

Tabla 2. Resultados ensayo VEG102616

Referencia: Hutson T, Davis I, Machiels J et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2010; 28: 475-480 e informe NDA.

-Nº de pacientes: 225 pacientes
-Diseño: fase II, multicéntrico, diseñado inicialmente: randomizado de discontinuación, controlado con placebo; después de la enmienda: abierto y no controlado.
-Tratamiento grupo activo: pazopanib 800mg/día.
- Los pacientes en tratamiento con pazopanib durante 12 semanas los que presentaban RC/RP continuaban a pazopanib, los SD se aleatorizaban a pazopanib vs placebo y los que PD no recibían más tratamiento. Después de la enmienda los pacientes que recibían placebo pasaron a recibir pazopanib.
-Criterios de inclusión:
1. CR avanzado y/o metastático con enfermedad medible (según RECIST).
2. Histología de células claras o predominantemente.
3. Edad ≥ 21 años
4. ECOG ≤ 1.
5. Pacientes naive o pacientes que habían recibido una terapia previa con citoquinas o un régimen con bevacizumab.
-Criterios de exclusión:
1. Metástasis SNC
2. Lesiones leptomeningeas
- Variable principal: tasa de respuesta global según criterio RECIST
-Variables secundarias.: duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión..
-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar. Todos los pacientes.

VARIABLE PRINCIPAL

Variable	Pazopanib
Tasa respuesta global (RC/RP) n, % (IC 95%)	78, 34,7% (28-41)
Tasa respuesta completa n, (%)	3 (1,3%)
Tasa respuesta parcial n, (%)	75 (33,3%)
Tasa respuesta pacientes naive (RC/RP) n, %	52, 33,5
Tasa respuesta completa n, (%)	2 (1,3)
Tasa respuesta parcial n, (%)	50 (32,5)
Tasa respuesta pacientes pre-tratados con citoquinas (RC/RP) n, (%)	26 (37,1%)
Tasa respuesta completa n, (%)	1 (1,4)
Tasa respuesta parcial n, (%)	25 (35,7)

VARIABLES SECUNDARIAS			
Variable	Pazopanib		
Supervivencia libre progresión (semanas) (IC 95%)	52 (44-60)		
Análisis de subgrupo			
Subgrupo ECOG	Pazopanib N=155	HR	p
Supervivencia libre de progresión (semanas) ECOG 0	59 (44-64)	0.55 (0.36-0.85)	0.002
Supervivencia libre de progresión (semanas) ECOG 1	28 (21-52)		
Subgrupo año del diagnóstico	Pazopanib N=135	HR	p
Supervivencia libre de progresión (semanas) > 1 año del diagnóstico	56 (44-68)	0.55 (0.36-0.82)	0.001
Supervivencia libre de progresión (semanas) < 1 año del diagnóstico	28 (20-44)		

Se realizó un análisis del ensayo VEG102616, para demostrar que la eficacia de pazopanib en los pacientes de EEUU era similar al del estudio pivotal. En este estudio se incluyeron 63 pacientes residentes en EEUU. Las variables en este estudio con un solo brazo de tratamiento fue tasa de respuesta. La tasa de respuesta global fue de 34,7% (parecida al estudio controlado con placebo 30%) y similares en los dos grupo los residentes y no en EEUU. [1]

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Este estudio de fase III fue aleatorizado con un esquema 2:1. Aunque el objetivo primario fue la SLP, el cálculo del tamaño de muestra se basó en el número de sujetos necesarios para la detección de un evento en la SG. Teniendo en cuenta un análisis intermedio previsto que se produjera después de aproximadamente 70% del total de muertes, se requerían 287 eventos de muerte en el análisis final para detectar un 50% de mejora de la mediana de SG desde 10 meses a 15 meses en pacientes asignados al azar para recibir pazopanib con un nivel de significación global de un solo lado de 0,025 y la potencia de 0,90. La aplicación de una aleatorización 2:1 y un período incremental de más de 17,5 meses, se estimó que 350 pacientes debían ser incluidos con el fin de observar 287 muertes por un período final mínimo de seguimiento. El tamaño real de la muestra total fue de 435 pacientes con 145 en el grupo placebo y 290 en el de pazopanib. El análisis provisional se realizó con una fecha de corte de 23 de mayo de 2008, cuando habían ocurrido 176 eventos (61% del número necesario de muertes para el análisis final de la SG).

El análisis final de la SLP previsto era cuando se produjera al menos 180 eventos de SLP y por lo menos 90 eventos de SLP en el subgrupo de tratamiento previo (primera línea) y 90 en el subgrupo de los pacientes tratados con citoquinas (segunda línea) así como al menos 160 muertes. En el análisis final de la SLP ocurrieron 246 eventos de SLP y 176 muertes. 130 eventos de SLP eran del subgrupo naive (primera línea) y 116 eventos eran del subgrupo con tratamiento previo con citoquina.

Los grupos se encuentran bien balanceados en cuanto a características basales.

En el análisis inicial se planifico estratificar en 3 factores de estratificación, pero en el análisis final solo se realizó 2: por ECOG y terapia previa sistémica por el CR. No se estratifico por nefrectomía previa.

En el informe CEDER se remarca que el estudio en fase III internacional no se incluyeron pacientes residentes en EEUU. [1]

-Validez externa

Este estudio se diseñó en comparación con placebo, pero actualmente hay otros comparadores en el arsenal terapéutico de CRM los inhibidores tirosina quinasa (sunitinib, sorafenib), temsirolimus y bevacizumab. No hay publicado estudios que comparen estos fármacos vs pazopanib. Esta en curso un estudio de fase III de no inferioridad (VEG108844) en pacientes con CR avanzado y/o metastático (con una n de reclutamiento de 876 pacientes) en que se analizara la eficacia de pazopanib vs sunitinib. Este estudio ha estado exigido por la EMA según su aprobación condicional. En la tabla a continuación se describen las características de dicho ensayo:

Table 6: Clinical Study of Pazopanib in Comparison of Sunitinib in Patients with Advanced RCC

Phase	Study ID (time)	Study Population	Key Objectives	Key Design Elements	Major Findings
Phase 3	VEG108844 (ongoing)	Patients with locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (N=876 planned)	Efficacy and safety of pazopanib compared to sunitinib	Randomized, open-label, active-controlled study of pazopanib 800 mg once daily dosed continuously or sunitinib 50 mg PO once daily in 6-week cycles of dosing - 4 weeks of treatment, followed by 2 weeks without treatment.	N/A

Como se indica en la tabla (ver #), la justificación de la comparación con placebo y/o citoquinas depende del estándar de tratamiento en el país y/o según la opinión de la comunidad científica local, hecho que no parece válido. También es cierto que nos hemos de situar en el momento del diseño del ensayo clínico. Pero este hecho no puede diferir de la opinión que en el momento actual placebo o citoquina no es el comparador correcto.

Por esta ausencia de comparación vs fármaco activo, la única posibilidad es realizar comparaciones indirectas. En la siguiente tabla se indica las diversas alternativas con las tasas de respuesta, pero se debe considerar que la mayoría son en base a ensayos clínicos en primera línea. [7]

Tratamiento y respuestas asociadas a diferentes tratamientos de CRM/Citoquinas

Tratamiento	Nº pacientes	Nº ensayos	ORR (%)
IFN- α	1042	29	12
IL-2 bolus altas dosis	537	10	19
IL-2 ambulatoria, dosis bajas	104	6	20
IL-2 + IFN- α	607	23	19
IL-2 + otros	650	22	15

En esta tabla se indica los estudios y resultados que han conducido a la aprobación de los inhibidores tirosina quinasa (sunitinib, sorafenib), temsirolimus y bevacizumab. [1]

Comparación de eficacia del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento					
	Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus	Bevacizumab	Pazopanib
Tipo ensayo	Randomizado, doble ciego comparado con IFN en pacientes naive en CR avanzado y/o metastático	Randomizado, doble ciego comparado con placebo después de una terapia sistémica en CR avanzado y/o metastático	Randomizado, abierto, comparado con IFN en pacientes naive con CR avanzado y/o metastático con \geq 3 de 6 factores de riesgo pronostico.	Randomizado, doble ciego, BEV +IFN comparado con IFN en pacientes con CR avanzado y/o metastático post nefrectomía.	Randomizado, doble ciego, comparado con placebo en pacientes después de una terapia sistémica y naive en CR avanzado y/o metastático.
n (pacientes)	735	769	626	641	435
Variable principal	SLP	SG	SG	SLP	SLP
Resultados SLP	HR : 0,42 (0,32-0,54) Media SLP 11 meses vs 5 meses IFN	HR: 0,44 (0,35-0,55) Media SLP 5,6 meses vs 2,8 meses placebo	HR: 0,74 (0,6-0,91) Media SLP 5,6 meses vs 3,2 meses con IFN	HR: 0,60 (0,49-0,72) Media SLP 10,2 meses vs 5,4 meses IFN	HR: 0,46 (0,34-0,62) Media SLP 9,2 meses vs 4,2 meses placebo

En el informe EPAR [2] también se incluye la comparativa indirecta de los resultados de los ensayos pivotaes, llegándose a realizar estimaciones de HR indirectos:

Tabla. Estimaciones indirectas de HR de pazopanib vs otros fármacos aprobados en c. renal

	HR indirecto	IC 95%
Pazopanib vs IFN 1L	0.50	(0.31, 0,81)
Pazopanib vs Sunitinib 1L	0.93	(0.55, 1,56)
Pazopanib vs Bevacizumab 1L	0.74	(0.45, 1,21)
Pazopanib vs Sorafenib 2L	0.98	(0.61, 1,58)

Pero en esta comparación indirecta se debe tener en cuenta que los estudios incluyen poblaciones con diferentes criterios de inclusión y exclusión (criterios pronósticos, histología, etc) y las consideraciones estadísticas de los tamaños muestrales también se han de tener en cuenta.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentarán en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se realizó una búsqueda en PUBMED con fecha 14 de junio de 2010, en la que se han encontrado una revisión de pazopanib.

En la revisión de Bukowski [8] se concluye que pazopanib tiene actividad en el CR, que podría ser similar a sunitinib. El perfil de toxicidad es el que parece diferenciar pazopanib a las terapias alternativas (incluyendo bevacizumab, sunitinib, sorafenib). Por ejemplo comparado con sunitinib, pazopanib parece disminuir la fatiga crónica y los acontecimientos cardíacos, aunque aumenta la toxicidad hepática y la hipertensión. Los resultados del estudio que compara pazopanib con sunitinib nos reportara más información.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

NICE (Febrero 2011)

Tras la realización del informe de evaluación de tecnología correspondiente (STA), se decide:

1. Se recomienda pazopanib como una opción de tratamiento en primera línea para las personas con carcinoma de células renales:
 - que no hayan recibido antes terapia con citoquinas y con un ECOG de 0 o 1 y
 - si el fabricante proporciona pazopanib con un 12.5% de descuento en el precio de lista, y proporciona una posible futura rebaja vinculado al resultado del estudio COMPARZ (estudio de no inferioridad que compara pazopanib vs sunitinib) según lo acordado en los términos del régimen de acceso de los pacientes (patient access scheme) y que se confirmará cuando los datos COMPARZ estén disponibles.
2. Se deberá hacer los ajustes que se consideren oportunas cuando se utilice el estado ECOG, o cuando haya algún tipo de discapacidad física, sensorial, de aprendizaje o dificultades de comunicación que podrían afectar ECOG.
3. Las personas que están siendo tratados con pazopanib en carcinoma de células renales avanzado y que no cumplen los criterios anteriores se deberá dar la opción de continuar tratando hasta que se considere oportuno la finalización del tratamiento.
(ver apartado 7.2.b. como complemento de la información indicada)

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (v.2.2010)

Se ha añadido pazopanib como una opción de tratamiento de primera línea para aquellos pacientes con histología predominante de células claras (categoría 1) y para aquellos con histología de células no claras (categoría 3). Además, Pazopanib se ha incorporado en las opciones de tratamiento posterior para aquellos con histología predominante de células claras después de la terapia de citoquinas (categoría 1) y después de otros inhibidores de la tirosina quinasa (categoría 3). [9]

Informe de evaluación de Votrient® por la FDA: no se recomienda la utilización de pazopanib tras el fracaso a cualquier otro tratamiento inhibidor de VEGF (sunitinib, sorafenib o bevacizumab):

La indicación propuesta es similar a los otros cinco productos aprobados para la enfermedad. Sin embargo, everolimus está indicado en pacientes que han recibido previamente sunitinib o sorafenib. El mecanismo de acción de pazopanib contra la RCC es similar a sunitinib, sorafenib y bevacizumab, pues el uso de pazopanib u otros productos vía anti-VEGF tras el fracaso del tratamiento con alguno de ellos no se ha demostrado ser clínicamente beneficioso. Por lo tanto, no se recomienda el uso de pazopanib tras el fracaso del tratamiento con los otros inhibidores de la vía de señalización del VEGF. Del mismo modo, no se recomienda el uso de otros inhibidores de la señalización del VEGF tras el fracaso del tratamiento con pazopanib.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Las reacciones adversas graves más importantes fueron accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, insuficiencia cardiaca, 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.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Los estudios de seguridad están basados principalmente en el estudio de fase III controlado VEG105192. Para el análisis de seguridad, también se utilizó dos estudios en CR y 8 estudios adicionales que se administró pazopanib en monoterapia en no CR y se describió la información de seguridad hepática. [1]

Los resultados de seguridad para el estudio pivotal de fase III son los siguientes:

Parameter	Grade											
	Pazopanib (n = 290)						Placebo (n = 145)					
	Any*		3		4		Any *		3		4	
No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Adverse event												
Diarrhea	150	52	9	3	2	< 1	13	9	1	< 1	0	
Hypertension	115	40	13	4	0		15	10	1	< 1	0	
Hair color changes	109	38	1	< 1	0		4	3	0		0	
Nausea	74	26	2	< 1	0		13	9	0		0	
Anorexia	65	22	6	2	0		14	10	1	< 1	0	
Vomiting	61	21	6	2	1	< 1	11	8	3	2	0	
Fatigue	55	19	7	2	0		11	8	2	1	2	
Asthenia	41	14	8	3	0		12	8	0		0	
Abdominal pain	32	11	6	2	0		2	1	0		0	
Headache	30	10	0		0		7	5	0		0	
Clinical chemistry												
ALT increase	152	53	30	10	5	2	32	22	2	1	0	
AST increase	152	53	21	7	2	< 1	27	19	1	< 1	0	
Hyperglycemia	115	41	2	< 1	0		47	33	2	1	0	
Total bilirubin increase	102	36	7	3	2	< 1	15	10	2	1	1	
Hypophosphatemia	95	34	11	4	0		16	11	0		0	
Hypocalcemia	91	33	4	1	4	1	35	26	2	1	1	
Hyponatremia	86	31	11	4	4	1	35	24	6	4	0	
Hypomagnesemia	31	11	9	3	0		13	9	3	2	0	
Hypoglycemia	47	17	0		1	< 1	4	3	0		0	
Hematologic												
Leukopenia	103	37	0		0		9	6	0		0	
Neutropenia	94	34	3	1	1	< 1	9	6	0		0	
Thrombocytopenia	89	32	2	< 1	1	< 1	7	5	0		1	
Lymphocytopenia	86	31	11	4	1	< 1	34	24	2	1	0	

*Adverse events with an incidence of $\geq 10\%$ in the pazopanib arm are displayed.
†Clinical laboratory abnormalities with an incidence of $\geq 30\%$ in the pazopanib arm or with a 5% increase in incidence in the pazopanib arm compared with the placebo arm are displayed.

Referencias:						
- Pazopanib: Sternberg CN, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28:1061-65[5] y Informe EPAR [2]"						
- Sunitinib: Motzer RJ, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal-cell carcinoma. <i>JAMA</i> 2006; 296:2516-24 [10]"						
Comparación de resultados de seguridad en los ensayos pivotaes de pazopanib y sunitinib respectivamente"						
Resultados de seguridad						
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Grado 3		Grado 4		Cualquier grado	
	Pazopanib (%)	Sunitinib (%)	Pazopanib (%)	Sunitinib (%)	Pazopanib (%)	Sunitinib (%)
- Diarrea	3	5	<1	0	52	53
- Hipertensión	8	4	0	0	40	24
- Náuseas	<1	3	0	0	26	44
- Vómitos	2	4	<1	0	21	24
- Fatiga	2	7	0	0	19	55
- Astenia	3	4	0	0	14	17
- Incremento ALT	10	2	2	1	53	46
- Incremento AST	7	2	<1	0	53	52
- Aumento bilirrubina	3	1	<1	0	36	19
- Hipofosfatemia	4	4	0	1	34	36
- Leucopenia	0	5	0	0	37	78
- Neutropenia	1	11	<1	1	34	72
- Trombocitopenia	<1	8	<1	0	32	65
- Linfopenia	4	12	<1	0	31	60

Respecto a los resultados de calidad de vida descritos en el ensayo pivotal, no se registraron diferencias clínicamente importantes (relativas a las diferencias mínimas importantes) establecidas en los cuestionarios (EORTC QLQ-C30) y EuroQol (EQ-5D) que se les realizó a los pacientes a las semanas 6, 12, 18, 24 y 48.

El perfil de efectos adversos comparativo con otros fármacos aprobados en c. renal se debe realizar también a través de comparaciones indirectas, con los problemas que conlleva. En el informe EPAR de EMA [2, indica que aún este común de perfil de toxicidad, parece que determinados efectos adversos se presentan con mayor incidencia con pazopanib, como son elevación de AST/ALT y decoloración del cabello y hipertensión de todos los grados y por el contrario otros en menor (rash, mucositis, síndrome mano-pie)

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No se ha encontrado información relativa a seguridad en fuentes secundarias.

- Evaluaciones previas por organismos independientes:
- Opiniones de expertos:
- Otras fuentes: Alertas de la AEM, Centros de Farmacovigilancia, FDA, EMEA...
- Otros posibles efectos adversos provenientes de comunicaciones de casos o estimables del efecto de clase:

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

- Precauciones:
 - Alteraciones hepáticas: incrementos de los niveles de transaminasas y bilirrubina. Se han descrito casos severos y fatales por hepatotoxicidad. Se debe monitorizar la función hepática al inicio del tratamiento y regularmente durante el tratamiento. [1]
 - Prolongación del intervalo QT y torsades de pointes: utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo de desarrollar prolongación del intervalo QT. Se debe monitorizar electrocardiograma y electrolitos. [1]
 - Eventos de hemorragia fatal: no se ha estudiado en pacientes con hemoptisis, con hemorragia cerebral o gastrointestinal en los últimos 6 meses y se debe evitar en estos pacientes. [1]
 - Eventos tromboembólicos: se han descrito y pueden ser fatales. Utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo. [1]
 - Perforación gastrointestinal o fístulas: se ha descrito perforaciones fatales. Se debe utilizar en precaución en pacientes con riesgo. [1]
 - Hipertensión: la presión arterial debe estar bien controlada el iniciar el tratamiento. Se debe monitorizar durante el tratamiento. [1]

- Se debe interrumpir el tratamiento temporalmente si se realiza un procedimiento quirúrgico. [1]
- Hipotiroidismo: se debe monitorizar la función tiroidea. [1]
- Proteinuria: se debe monitorizar las proteínas en orina. Discontinuar con grado 4 de proteinuria. [1]

-Embarazo y lactancia: puede causar daños fetales. Se desconoce si pazopanib se excreta por la leche materna y el efecto en el lactante a su exposición. Se recomienda discontinuar la lactancia o pazopanib después de considerar el beneficio potencial materno y el riesgo potencial del lactante. [1,4]

-Contraindicaciones: Ninguna. [1]

-Interacciones:

- Inhibidores CYP3A4: Evitar con inhibidores potentes. Considerar reducir la dosis de pazopanib cuando se administra concomitantemente.
- Inductores CYP3A4: Considerar una alternativa concomitante con medicación sin o con mínima inducción potencial o evitar.
- Sustratos CYP: No se recomienda la administración concomitante con medicamentos con estrecho margen terapéutico que son metabolizados con CYP3A4, CYP2D6 o CYP2C8. [1,4]
- Inhibidores glucoproteína-P (P-gp) o proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) se deben evitar debido a riesgo de incremento de la exposición a pazopanib

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a sus alternativas								
	IFN	IL-2	Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus	Bevacizumab	Everolimus	Pazopanib
Precio unitario (PVL+IVA)	348,33 € (pluma 60 MUI)	128,4 € (vial 18MUI/1ml sc)	4860 € (30 cáps 50mg)	3545,48 € (112 comp 200mg)	873,6 € (vial 30mg)	328,73 € (vial 100mg) 1224,52 (vial 400mg)	3295,688 (30 compr 10mg)	2.889,74 (60 compr 400mg)**
Posología	Sem 1: 3MUI 3x/sem; Sem 2: 9MUI 3x/sem; A partir setm 3: 18MUI 3x/sem.	Sem 1: 18MUI/d x5dies; Sem 2-4: 18MUI/d _{1,2} + 9MUI/d _{3,5} /sem Sem 5: descanso	50mg/día x 4 sem + 2 sem descanso	400mg/12h	25mg/sem	10mg/kg c/2 sem	10mg/día	800mg /día
Coste tratamiento 6 semanas (Peso 70 Kg)	(252 MUI x 6 setm / 60 MUI)= 5 plumas x 348,33 = 1.742 €	(128,4€ x5 + (128,4€ x2 + 64,2€ x3) x3 sem + 128,4€ x5) = 2.633 €	4.536€	5.318€	5.242 €	6.429 €*	4.614€	4.045€
Costes asociados a						IFN: 252MUI (6 sem)/60 MUI= 5 plumas x 348,33= 1742€		
Coste global	1.742 €	2.633 €	4.536€	5.318€	5.242 €	8.171	4.614€	4.045€

* Acuedos adoptados por la comisión interministerial de Precios de los medicamentos de 15 de febrero de 2011 en relación con el PVL máximo.

En esta comparación económica sólo se tiene en cuenta el coste en los medicamentos, y no está incluidos otros costes como serían los asociados a la administración en el Hospital de Día por parte de los fármacos temsirolimus y bevacizumab, y los de dispensación (hospitalaria o comunitaria según aprobación) en la situación de los fármacos orales.

Carcinoma renal metastático (1ª línea)

Actualmente se dispone en primera línea de carcinoma renal metastático como alternativa de pazopanib, sunitinib, temsirolimus y bevacizumab. La aportación en cuanto a eficacia de interferón y de la interleukina, solos o en combinación, es baja, con tasas de respuesta que van del 5 hasta un 20%.

Podemos realizar una comparación indirecta de los datos del estudio de pazopanib vs placebo con las nuevas alternativas, que aunque no es metodológicamente correcto, puede dar otro punto de vista en el análisis. [2, 7]

	Sunitinib	Temsirolimus	Bevacizumab	Pazopanib	Placebo
Precio/ciclo* (PVL)	4536€	5242 €	6429 €	4045€	0€
PFS (meses)	11	5,6	10,2	11,1**	2,8
Coste hasta a progresión	31752€	20966,4€	45001,1€	28318,1€	0€
Coste incremental vs placebo (hasta progresión)	31752€	20966,4€	45001,1€	28318,1€	
Coste/mes adicional libre de progresión vs placebo	3872€	7488€	6081€	3411,8€	
Coste incremental sunitib vs pazopanib	3433,9€				
Coste incremental temsirolimus vs pazopanib		-7351,7€			
Coste incremental bevacizumab vs pazopanib			16683€		

*Ciclo= 6 semanas de tratamiento

**Datos del e.c. pivotal pazopanib en el sub-grupo de pacientes naive

Carcinoma renal metastático (2ª línea)

Actualmente se dispone en segunda línea de carcinoma renal metastático como alternativa de pazopanib, sunitinib, sorafenib y everolimus.

El coste de eficacia incremental se tiene que realizar con el coste diferencial y la NNT de la terapia estándar, pero:

- No tenemos ensayos que comparan directamente pazopanib con sunitinib (en curso) o sorafenib o everolimus.
- Los estudios pivotaes de sunitinib en segunda línea son fase II no comparativos.

	Sunitinib	Sorafenib	Everolimus	Pazopanib	Placebo
Precio/ciclo* (PVL)	4536€	5318€	4614€	4045€	0€
PFS (meses)	8,2 (7,8-10,4)	5,6	4,9 (4,0-5,5)	8,3 (6,1-11,4)	1,9** (1,8-1,9)
Coste hasta a progresión	22680€	21273€	13842€	20227€	0€
Coste incremental vs placebo	22680€	21273€	13842€	20227€	
Coste/mes adicional libre de progresión vs placebo	3600€	5749€	4614€	3160€	
Coste incremental sunitib vs pazopanib	2453€				
Coste incremental sorafenib vs pazopanib		1046€			
Coste incremental everolimus vs pazopanib			-6385€		

Podemos realizar una comparación indirecta de los datos del estudio de pazopanib vs placebo con las alternativas, que aunque no es metodológicamente correcto, puede dar otro punto de vista en el análisis. [7]

*Ciclo= 6 semanas de tratamiento

** Datos del e.c. pivotal aprobación everolimus en 2ª línea, fase III (everolimus vs placebo)

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

El laboratorio farmacéutico solicitante (GSK) presentó un modelo económico de evaluación de coste-efectividad de pazopanib vs sunitinib, interferon y el mejor de los soportes, que fue sometido a análisis por NICE.

En dicho modelo se asume:

1. Utilidad: los valores de utilidad de 0,7 para pacientes sin progresión de enfermedad y que la progresión se asocia con un decremento en utilidad de 15%. Los decrementos de la utilidad por efectos adversos se utilizan en el análisis de sensibilidad.
2. Costes. Se definen de partida dos líneas de "access scheme"
 - a. descuento de 12,5% en el precio de pazopanib
 - b. la descripción de que se comercializa "in-confidence" basado en la publicación de los datos del estudio COMPARZ

Considerando a), se indican los datos indicados en la tabla.

El Comité de evaluación del NICE evaluó los datos y considerando la sensibilidad, redefine los datos de ICER, indicados en la tabla.

Pazopanib vs	Coste-incremental	QUALY incremental	ICER	
			Datos GSK	Datos NICE
Sunitinib	122£	0,068	1.790£	1.790-5.330£
Interferon	27.921£	0,717	38.925£	21.600-72.300£
Mejor soporte	32.216£	0,979	32.898£	

NICE considera que la evidencia de soporte no es ideal al no haber la comparación directa pazopanib vs sunitinib o interferon.

Finalmente el Comité del NICE decide:

Se recomienda pazopanib como una opción de tratamiento en primera línea para las personas con carcinoma de células renales:

- que no hayan recibido antes terapia con citoquinas y con un ECOG de 0 o 1 y
 - si el fabricante proporciona pazopanib con un 12.5% de descuento en el precio de lista, y proporciona una posible futura rebaja vinculado al resultado del estudio COMPARZ (estudio de no inferioridad que compara pazopanib vs sunitinib) según lo acordado en los términos del régimen de acceso de los pacientes (patient access scheme) y que se confirmará cuando los datos COMPARZ estén disponibles.
2. Se deberá hacer los ajustes que se consideren oportunas cuando se utilice el estado ECOG, o cuando haya algún tipo de discapacidad física, sensorial, de aprendizaje o dificultades de comunicación que podrían afectar ECOG.
 3. Las personas que están siendo tratados con pazopanib en carcinoma de células renales avanzado y que no cumplen los criterios anteriores se deberá dar la opción de continuar tratando hasta que se considere oportuno la finalización del tratamiento.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Votrient® (Pazopanib). Clinical NDA Review.
2. Votrient CHMP assessment report 14 June 2010 EMA/CHMP/248579/2010
3. Summary of opinión (inicial authorisation). Votrient(R).EMA/CHMP/10905/2010. Rev1.
4. Pazopanib. In DRUGDEX® System. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. <http://www.thomsonhc.com> (con acceso el 14-06-2010).
5. Sternberg C, Davis I, Szczylik C, Lee E et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010; 28: 1061-1068.
6. Hutson T, Davis I, Machiels J et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2010; 28: 475-480.

7. Informe "Sorafenib tratamiento del carcinoma renal avanzado, después del fracaso de la terapia con interferón o interleukina-2 o cuando su uso se considera inadecuado". Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia. 2007
8. Bukowski R, Yasothan U, Kirkpatrick P. Pazopanib. Nature Reviews. Drug Discovery 2010; 9: 17-18.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (v.2.2010).
10. Motzer RJ, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal-cell carcinoma. JAMA 2006; 296:2516-24
11. Szczylik C, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus inteferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2007;25:Abstract 5025
12. Hudes G, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-81
13. Escudier BJ, et al. Final results of the phase III, randomized, doublé-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon-alfa 2^a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009;27:Abstract 5020