



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **PAZOPANIB** EN CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES

Introducción

El carcinoma de riñón es una enfermedad definida por el hallazgo de células cancerosas en el revestimiento de los túbulos del riñón. Se clasifica en dos subtipos histológicos: carcinoma de células claras, que representa un 70-80% de los casos y se caracteriza por tener en general un comportamiento más agresivo y carcinoma de células no claras (carcinoma papilar, oncocitoma, carcinoma cromóforo y carcinoma de los ductus colectores).

El carcinoma de células renales (CCR) es responsable de un 2% de todos los tumores malignos en el adulto. El CCR afecta principalmente a pacientes mayores de 50 años y se observa con más frecuencia en hombres que en mujeres (ratio 2:1).

Aproximadamente un 30% de los pacientes se presentarán como enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución. En caso de no administración de tratamiento, los pacientes con CCR avanzado y/o metastático (CCRa/m) tienen una media de supervivencia de 6 a 12 meses y una tasa de supervivencia a 5 años de entre 0% y el 20% dependiendo de los factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento.

El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen básicamente de dos factores:

1. El estadio de la enfermedad
2. La edad del paciente y su estado general de salud.

La aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa (sunitinib, sorafenib, pazopanib y axitinib) del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y, más recientemente, de los inhibidores de la m-Tor (temsirolimus, everolimus), ha modificado el abordaje del cáncer renal avanzado o metastático. Así, en la práctica clínica de nuestro entorno, las citoquinas (IL-2, IFN- α) se han visto progresivamente desplazadas del tratamiento de primera línea en favor de terapias dirigidas.

A continuación se exponen los tratamientos farmacológicos para el abordaje del **CCR de células claras** ligados a niveles de evidencia 1 según las guías NCCN:

- **Primera línea:** sunitinib, temsirolimus (mal pronóstico), bevacizumab + IFN, pazopanib
- **Segunda línea:**
 - Pretratados con tirosina quinasa:* everolimus, axitinib
 - Pretratados con citocinas:* axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **PAZOPANIB**
EN CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES

PROPUESTA DE INCLUSIÓN

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

Indicación formalmente aprobada: Tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales avanzado y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas. [14/06/2010].

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC):

Para esta indicación se considera el ensayo clínico pivotal VEG105192 en fase III, que es un EC doble ciego controlado con placebo. Además está el estudio de extensión de este EC, llamado VEG107769. Y el EC en fase III COMPARZ que es un estudio de no inferioridad frente a sunitinib y no ciego.

EC Pivotal VEG105192 y su extensión (VEG107769)

Fueron incluidos un total de 435 pacientes con cáncer células renales claras, con ECOG ≤ 1 y con buena función renal, hepática y hematológica. La aleatorización fue de 2 para el grupo pazopanib y a 1 para el de placebo. Se excluyó a pacientes con problemas cardiacos. La variable principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión en meses: fue de 9,2 meses en el grupo de pazopanib y de 4,2 meses en el de de placebo. El beneficio es mayor en los pacientes naive, pero también se observa en los que habían sido tratados previamente con citoquinas.

COMPARZ

Es un EC aleatorizado, de no inferioridad, en el que se incluyeron 1.110 pacientes tratados de forma no ciega con pazopanib o sunitinib. Los pacientes incluidos tenían carcinoma renal de células claras, un Karnofsky >70 y una adecuada función orgánica. Se utilizó el tiempo libre de progresión como parámetro principal: el resultado fue no inferior para pazopanib frente a sunitinib (8,4 meses vs 9,5 meses). El perfil de reacciones adversas de cada grupo es diferente, los pacientes tratados con pazopanib presentaron alteraciones de la función hepática, mientras lo pacientes tratados con sunitinib alteraciones hematológicas. En general, hubo menos episodios de reacciones adversas el grupo de pazopanib.

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de **eficacia:**

El tiempo libre de progresión fue de 5 meses más con pazopanib que con placebo en el EC pivotal. El beneficio fue mayor en los pacientes en los que se usaba como tratamiento de 1ª línea. Pazopanib tuvo una eficacia no inferior a sunitinib medida como supervivencia libre de progresión.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **PAZOPANIB**
EN CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES

- Criterio primario de **seguridad**:

Comparado con sunitinib, pazopanib parece disminuir la fatiga crónica y los acontecimientos cardíacos, aunque aumenta la toxicidad hepática y la hipertensión. El informe de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) indica que aunque el perfil de toxicidad es similar al de otros fármacos para carcinoma de células renales, parece que determinados efectos adversos se presentan con mayor incidencia con pazopanib, como son elevación de AST/ALT, decoloración del cabello e hipertensión de todos los grados, y por el contrario otros se presentan con menos incidencia (rash, mucositis, síndrome mano-pie).

- Criterio secundario de **conveniencia**:

Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib, y durante el mismo, se deben realizar pruebas de función hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se debe vigilar la tolerabilidad. Se recomienda una dosis reducida de pazopanib 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Se debe controlar frecuentemente la presión arterial en pacientes tratados con pazopanib.

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos, verapamilo y dilitazem, macrólidos, aprepitant, zumo de pomelo,...) debido al riesgo de una mayor exposición a pazopanib. Igualmente se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hipérico) debido al riesgo de disminuir la exposición a pazopanib.

- Criterio secundario de **coste**:

Pazopanib presenta un coste inferior a sunitinib del orden de 400 € de diferencia por paciente y mes, calculando el precio medio mensual para un tratamiento de 9 meses.

Los pacientes tratados en primera línea con pazopanib no serían susceptibles, siguiendo las indicaciones de ficha técnica, de ser tratados en segunda línea con axitinib. El ensayo clínico de axitinib en segunda línea se hizo sobre pacientes tratados previamente con sunitinib, no con pazopanib, por lo que se desconoce el efecto de axitinib en pacientes tratados previamente con pazopanib. En consecuencia, si se utiliza pazopanib en primera línea los pacientes tendrían menos opciones de tratamiento en segunda línea que si se utiliza sunitinib. Esto, junto con la mayor experiencia de uso de sunitinib, es lo que justifica no incluir pazopanib en



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **PAZOPANIB**
EN CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES

carcinoma renal en la Guía Farmacoterapéutica de Asturias. Puede ser considerado su uso en pacientes seleccionados. Se podrá solicitar pazopanib para carcinoma renal en pacientes en los que sunitinib no sea adecuado o que no lo toleren, con carácter excepcional, de forma individualizada y con el visto bueno de la Dirección de cada Hospital.

DECISIÓN ADOPTADA:

PAZOPANIB (VOTRIENT®) PARA TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE CARCINOMA DE CELULAS RENALES AVANZADO O METASTÁSICO.

Categoría B-1: NO SE INCLUYE en la GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

Comisión de Uso Racional de Medicamentos de Asturias:

José María Fernández Rodríguez, Ana Isabel Iglesias Carbajo, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, José Fernández Díaz, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia M^a Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Manuel Valledor Méndez, Lucía Velasco Rocas.

Basado en el Informe:

PAZOPANIB: Lozano Blázquez A, Goneaga Ansola A, Zapico García I. Primera línea de carcinoma de células renales avanzado y en pacientes pretratados (informe para la CEMAI). Fecha: Septiembre 2014.