

PAZOPANIB

Primera línea de Carcinoma de Células Renales avanzado y en pacientes pretratados

Informe para la Comisión de Medicamentos de Alto Impacto
Servicio de Salud del Principado de Asturias

Fecha 27/09/2014

ÍNDICE:

| | |
|---|---|
| 1. Identificación del fármaco y autores de informe | 1 |
| 2. Solicitud y datos del proceso de evaluación | |
| 3. Área descriptiva del medicamento y del problema de salud | |
| 4. Área de acción farmacológica | |
| 5. Evaluación de la eficacia | |
| 6. Evaluación de seguridad | |
| 7. Área económica | |
| 8. Evaluación de la conveniencia | |
| 9. Área de conclusiones | |
| 10. Bibliografía | |

Glosario:

CCR: Carcinoma de células renales
SNC: Sistema nervioso central
SG: Supervivencia global
SLP: Supervivencia Libre de Progresión
IFN: Interferón

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pazopanib

Indicación clínica solicitada: Carcinoma de Células Renales avanzado en 1ª línea y en pacientes pretratados.

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez*, Ane Goenaga Ansola*, Isabel Zapico García#

*Servicio de Farmacia. Hospital de Cabueñes

#Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: se realiza este informe a solicitud de la Comisión de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto (CEMAI).

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Pazopanib¹

Nombre comercial: Votrient ®

Laboratorio: Glaxo Group LTD

Grupo terapéutico. Denominación: Otros agentes antineoplásicos, inhibidores directos de protein quinasa ATC: L01XE11

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: Dispensación Hospitalaria

Información de registro: Centralizada

| Presentaciones y precio | | | | |
|---|---------------------------|--------|----------------------------|----------------------------|
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVP + IVA | Coste por unidad PVL + IVA |
| Votrient® 200 mg comp. Recubiertos con película | 30 | 665806 | - | 27,32" |
| Votrient® 400 mg comp. Recubiertos con película | 60 | 665807 | - | 44,55" |

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

| Descripción del problema de salud SEOM ² | |
|---|--|
| Definición | Enfermedad en la que se encuentran células cancerosas en el revestimiento de los túbulos del riñón. La principales subtipos histológicos son: 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 ductos colectores). |
| Principales manifestaciones clínicas | El carcinoma de células renales se asocia con una gran variedad de signos y síntomas, lo cual hace más difícil el diagnóstico. Muchos pacientes no experimentan síntoma alguno hasta que la enfermedad se ha extendido a otros órganos. Se ha descrito como típica la asociación de hematuria, masa y dolor en costado, anemia, fiebre y pérdida de peso. |
| Incidencia y prevalencia | El cáncer de células renales es responsable de un 2% de todos los tumores malignos en el adulto. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. |
| Evolución / Pronóstico | 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. El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen básicamente de dos factores: <ul style="list-style-type: none"> - El estadio de la enfermedad - La edad del paciente y su estado general de salud. En la enfermedad avanzada o metastásica los niveles de hemoglobina, lactato deshidrogenasa (LDH) y calcio en sangre, conjuntamente con el estado general y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, son factores que clasifican a los pacientes en tres grupos de riesgo pronóstico |
| Grados de gravedad / Estadaje | <p>~ Estadio I : el tumor mide 7 centímetros o menos y se encuentra limitado al riñón.</p> <p>~ Estadio II: el tumor mide más de 7 centímetros y se encuentra limitado al riñón.</p> <p>~ Estadio III: el tumor invade la glándula suprarrenal situada justo encima del riñón o la capa de tejido graso que rodea al riñón o los vasos sanguíneos principales del riñón (como la vena cava) y puede invadir los ganglios linfáticos abdominales.</p> <p>~ Estadio IV: el cáncer se extendido a otros órganos como los intestinos, el páncreas, los pulmones, el hígado o los huesos, provocando metástasis a distancia.</p> |

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El CCR es resistente a terapia citotóxica, radiación u hormonoterapia. El tratamiento de la enfermedad avanzada considera previo a la terapia farmacológica la nefrectomía o la metastectomía.

Células claras (fármacos con niveles de evidencia 1)³

| Primera línea | Segunda línea | |
|---|---------------------------------|---|
| | Pretratados con tirosina kinasa | Pretratados con citocinas |
| Sunitinib Temsolimus en pacientes con mal pronóstico Bevacizumab + IFN Pazopanib | Everolimus Axitinib | Axitinib Sorafenib Sunitinib Pazopanib |

Células no claras: Temsolimus en pacientes con mal pronóstico (categoría 1), sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, everolimus, bevacizumab, erlotinib (categoría 2A).

La finalidad del tratamiento es conseguir remisión de la enfermedad o impedir la progresión de la misma.

Con los tratamientos inmunomoduladores, se ha observado un retraso notable de la proliferación y beneficio significativo en la supervivencia global.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

| Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares | | | | |
|---|--|---|--|--|
| Nombre | Sorafenib | Sunitinib | Bevacizumab | Pazopanib |
| Presentación | Nexavar® 200 mg comp | Sutent 50 mg capsulas duras | Avastin® 400 mg/16 ml Concentrado para perfusión | Votrient® 200mg, 400mg comp |
| Posología | 400 mg dos veces al día | 50 mg/día durante 4 semanas seguida de 2 semanas de descanso, para completar un ciclo de 6 semanas | 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas | |
| Indicación aprobada | CCR avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia | CCR avanzado/metastásico en adultos | En combinación con interferón alfa 2-A para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico. | Tratamiento de primera línea del CCR avanzado y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas |
| Efectos adversos | Toxicidad: náuseas, diarrea, fatiga (29%) , hipertensión (17%) , síndrome palmo plantar (33%) , elevación de enzimas hepáticas (NR) | Toxicidad: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión (30%) , fatiga (54%) , alteraciones gastrointestinales, decoloración de la piel y síndrome palmo plantar (29%) y disminución de la fracción de eyección ventricular en un (13%) , elevación de ALT (51%) y AST | Hipertensión, fatiga o astenia, diarrea, dolor abdominal y proteinuria | Toxicidad: diarrea, cambios en el color del pelo, hipertensión (40%) , náusea, fatiga (19%) , anorexia, vómitos, disgeusia, elevaciones de ALT y AST (53%) . Síndrome mano-pie 7% |

| | | | | |
|-------------------------------------|--|--|-----------------|---|
| | | (56%) | | |
| Utilización de recursos | | | Hospital de día | |
| Conveniencia | Oral | Oral | Intravenoso | Oral |
| Otras características diferenciales | Se recomienda precaución al administrar conjuntamente con compuestos que se metabolizan / eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 o UGT1A9 Administrar fuera de las comidas o con una comida moderada o baja en grasas | Se metaboliza a través de CYP3A4. Se puede tomar con o sin alimentos. | | Metabolismo mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Administrar fuera de las comidas |

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA¹.

4.1 Mecanismo de acción.

Es un potente inhibidor de tirosin kinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascolar (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y β , e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT). 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- 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.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA⁴:

- 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].
- Tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante. [24/05/2012]

FDA⁵:

- Carcinoma de células renales avanzado. [19/10/2009]
- Sarcoma de Tejidos Blandos previamente tratado con quimioterapia.[26/04/2012]

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de pazopanib es 800 mg una vez al día. Pazopanib se debe tomar sin alimentos, una hora antes o dos horas después de las comidas. Los comprimidos recubiertos se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o machacar.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivo de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños entre 2 y 18 años.

Mayores de 65 años: 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 estadísticamente 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 escasa excreción renal de pazopanib y sus metabolitos. 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: Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib, y durante el mismo, se deben realizar pruebas de función hepática, a todos los pacientes para determinar si presentan insuficiencia hepática. La administración de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia sobre la tolerabilidad. La dosis recomendada es de 800 mg una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (bilirrubina hasta 1,5 x LSN). Se recomienda una dosis reducida de pazopanib 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina > 1,5-3 x LSN). Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN).

4.5 Farmacocinética.

Absorción: La Cmax se consigue a las 3,5 horas. La administración de pazopanib con alimentos produjo un aumento de AUC y Cmax de aproximadamente dos veces. Por lo tanto se debe administrar sin alimentos.

Distribución: La unión de pazopanib a proteínas plasmáticas fue mayor del 99 %. Pazopanib es sustrato de P-gp y BCRP.

Metabolismo: la biotransformación de pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8.

Eliminación: Tiene una semivida media de 30,9 horas. La eliminación se produce sobre todo a través de las heces, la eliminación renal representa < 4% de la dosis administrada.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (2010)⁴ y del informe CDER de la FDA (2009)⁵ En ellos se describe un ensayo pivotal en fase III (VEG105192)⁶. También se dispone de un estudio extensión del ensayo pivotal (VEG107769)⁷.

El estudio VEG105192 es un estudio en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, internacional y controlado con placebo donde se evalúa la eficacia y seguridad de pazopanib frente a placebo en pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

El estudio VEG107769 es un ensayo abierto que muestra los datos extendidos del ensayo pivotal.

También se dispone de un ensayo en fase III (COMPARZ)⁸ abierto, randomizado. Es un estudio de no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib respecto a la supervivencia libre de progresión.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

| Variables empleadas en el ensayo clínico | | | |
|--|-----------------------------------|---|-----------------------------|
| EFICACIA | Enunciado | Descripción | Variable intermedia o final |
| Variable principal | Supervivencia libre de progresión | Intervalo de tiempo entre la fecha de randomización progresión o muerte | Variable Intermedia |
| Variable secundaria a | Supervivencia global | Intervalo de tiempo entre la fecha de | Variable Final |

| | | | |
|-----------------------|-----------------------|---|---------------------|
| Variable secundaria b | Tasa de respuesta | randomización y muerte | Variable Intermedia |
| Variable secundaria c | Duración de respuesta | Proporción de pacientes que han experimentado regresión tumoral | Variable Intermedia |
| | | Intervalo de tiempo en el que se mantiene la regresión tumoral | |

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Referencia: Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of Randomized Phase III trial⁶

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

- Nº de pacientes: 435 pacientes randomizados (290 en el grupo tratamiento y 145 en el grupo control)
- Diseño: Estudio fase 3, randomizado, doble ciego, multicentrico, internacional, controlado con placebo.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Grupo activo: pazopanib 800 mg/día. Grupo control:placebo
- Randomizado según ECOG (0 vs 1), nefrectomía previa (sí vs no), tratamiento sistémico previo (naive vs pretratado con citocinas)
- Criterios de inclusión: diagnóstico de carcinoma renal de células claras, > 18 años, ECOG ≤ 1, adecuada función renal, hepática y hematológica.
- Criterios de exclusión: metástasis de SNC, lesiones leptomeníngicas, hipertensión mal controlada, intervalo QT ≥ 470 milisegundos, alguno se los siguientes episodios en los 6 meses previos: fallo cardiaco clase III/IV, angioplastia o stent cardiaco, infarto de miocardio, angina inestable o accidente cerebrovascular.
- Pérdidas: Grupo tratamiento: 3 pérdidas y en el grupo control 3 pérdidas.
- Tipo de análisis: Por intención de tratar
- Cálculo de tamaño muestral: Pacientes necesarios para obtener un 80% de mejoría con una potencia de 90% para SLP y 50 de mejoría para SG, suponiendo $\alpha=2,5$ y randomización 2:1

Resultados

| Variable evaluada en el estudio | Pazopanib N (290) | Placebo N (145) | HR (IC 95%) | p |
|--|--------------------------------|----------------------------|-------------------|--------|
| Resultado principal - Mediana Supervivencia libre de progresión (SLP) | Meses 9,2 | Meses 4,2 | 0,46 0,34-0,62 | 0,0001 |
| Resultados por subgrupos - Mediana Supervivencia libre de progresión (SLP) | | | | |
| - Naive | 11,1 | 2,8 | 0,4 (0,27-0,6) | 0,0001 |
| - Pretratados con citocinas | 7,4 | 4,2 | 0,54 (0,35-0,84) | 0,001 |
| Resultados secundarios de interés - Tasa de respuesta | Nº pacientes (%) 88 (30%) | Nº pacientes (%) 5 (3%) | | |
| - Duración media de respuesta (semanas) | 58,7 (IC 95% 52,1-68,1) | | | |
| Resultados por subgrupos - Ratio de respuesta | | | | |
| - Naive | 49 (32%) (IC95% 24,3-38,9) | 3 (4%) (IC 95% 0-0,81) | | |
| - Pretratados con citocinas | 39 (29%) (IC 95% 21,2-36,5) | 2 (3%) (IC 95% 0-7,1) | | |

Resultados del estudio de extensión

| Variable evaluada en el estudio | Pazopanib N (290) IC (95%) | Placebo N (145) IC (95%) | HR (IC 95%) | |
|--|-------------------------------|-----------------------------|------------------|--|
| Resultado principal - Mediana Supervivencia Global (SG) | Meses 22,9 (19,9-25,4) | Meses 20,5 (15,6-27,6) | 0,91 (0,71-1,16) | |
| Resultados por subgrupos - Mediana Supervivencia Global (SG) | | | | |
| - Naive | 22,9 (17,6-25,4) | 23,5 (12-34,3) | 1,01 (0,72-1,42) | |
| - Pretratados con citocinas | 22,7 (19,3-28,3) | 18,7 (14,2-26,3) | 0,82 (0,57-1,16) | |

El estudio de Cella et al⁹ estudió la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con carcinoma renal avanzado tratados con pazopanib versus placebo usando las herramientas EORTC QLQ-C30 y EQ-5D. Los resultados demostraron que los pacientes tratados con pazopanib tuvieron menos deterioro de calidad de vida relacionada con la salud que los pacientes tratados con placebo, aunque el resultado fue estadísticamente significativo sólo con la escala EQ-5D. Los pacientes que mejor respondieron al tratamiento sufrieron menos deterioro de la calidad de vida.

Referencia: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma⁸

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

- Nº de pacientes: 1110 pacientes randomizados (557 en el grupo tratamiento y 553 en el grupo control)
- Diseño: Estudio fase 3, randomizado, abierto, multicéntrico, internacional.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Grupo activo: pazopanib 800 mg/día. Grupo control: sunitinib 50 mg/día durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso. Randomización 1:1.
- Estratificados según Karnofsky (70 o 80 vs 90 o 100), LDH (>1,5 vs ≤1,5), nefrectomía (si o no)
- Criterios de inclusión: diagnóstico carcinoma renal avanzado o metastásico con componente de células claras, > 18 años, naive, Karnofsky >70, adecuada función orgánica.
- Criterios de exclusión: metástasis cerebrales, hipertensión mal controlada.
- Tipo de análisis: Por intención de tratar
- Cálculo de tamaño muestral: Pacientes necesarios para tener 631 eventos de SLP con una potencia de 80%.

Resultados

| Variable evaluada en el estudio | Pazopanib N (557) IC (95%) | Sunitinib N (553) IC (95%) | HR | IC 95% |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------|-----------|
| <i>Resultado principal</i> - Mediana Supervivencia libre de progresión (SLP) global | Meses 8,4 (8,3-10,9) | Meses 9,5 (8,3-11,1) | 1,05 | 0,9-1,22 |
| <i>Resultados secundarios de interés</i> - Respuesta completa - Respuesta parcial | Nº pacientes 1 170 (31%) | Nº pacientes 3 134 (24%) | | |
| - Mediana de supervivencia global | Meses 28,4 (26,2-35,6) | Meses 29,3 (25,3-32,5) | 0,91 | 0,76-1,08 |

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

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

El diseño del estudio pivotal es adecuado para establecer la eficacia y seguridad de pazopanib frente a placebo en la variable principal (supervivencia global).

En la metodología del ensayo se comenta que los pacientes se clasifican en varios grupos, pero a la hora de mostrar los resultados, no se muestran todos los subgrupos definidos.

El ensayo de extensión es un ensayo abierto.

El estudio COMPARZ está bien diseñado para demostrar la no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib, aunque hay que tener en cuenta que es un ensayo abierto. Aunque es un estudio de no inferioridad, el tipo de análisis utilizado fue por intención de tratar. La robustez del análisis primario fue testado haciendo un análisis de sensibilidad incluyendo el análisis de los datos por protocolo.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

En pacientes con carcinoma de células renales, se recomiendan diferentes fármacos inmunomoduladores según el estadio, por lo tanto, en el ensayo pivotal, el placebo no es un buen comparador. En el estudio se comenta que el comparador es el placebo ya que en ese momento no se disponía otros fármacos inmunomoduladores.

El estudio COMPARZ definió un buen comparador, ya que sunitinib es una de las alternativas que se dispone. Además el tipo de paciente incluido en el estudio se asemeja a los pacientes que nos podemos encontrar en la práctica diaria en nuestro hospital.

C. Relevancia clínica de los resultados

La mediana de supervivencia global y la tasa de respuesta global es mejor en el grupo de pazopanib que en el de placebo tanto en pacientes naive como en pacientes pretratados con citocinas. Este estudio confirma los resultados obtenidos en otros ensayos.

Al tratarse de un ensayo con placebo como grupo control y actualmente disponer de alternativas terapéuticas, los resultados tienen una relevancia limitada.

El estudio COMPARZ demuestra que el pazopanib no es inferior a sunitinib en cuanto a la supervivencia libre de progresión se refiere. El perfil de reacciones adversas de cada grupo es diferente, los pacientes tratados con pazopanib han sufrido alteraciones de la función hepática, mientras lo pacientes tratados con sunitinib alteraciones hematológicas. En general, el grupo de pazopanib ha sufrido menos episodios de reacciones adversas.

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

La supervivencia libre de progresión de pazopanib es 5 meses más que el placebo. Si comparamos pazopanib frente a sunitinib, la supervivencia libre de progresión de sunitinib es 1 mes más que la de pazopanib. La supervivencia global de pazopanib es 2 meses más que placebo.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

El estudio COMPARZ (ensayo abierto de no inferioridad) demuestra que el pazopanib no es inferior a sunitinib en cuanto a la supervivencia libre de progresión se refiere.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Estas diferencias, no suponen mucha relevancia clínica (1 mes de SLP y 2 meses de SG), por lo que se pueden considerar alternativas terapéuticas equivalentes

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En la revisión de Bukowski¹⁰ 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.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 06/02/2014 se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed. Se dispone de 2 ensayos comparaciones indirectas publicados.

El estudio de Powles et al¹¹ compara de manera indirecta la toxicidad de sunitinib frente a la de pazopanib. Para el estudio se eligieron dos ensayos abiertos en fase II con diseño y variables parecidos. Se incluyeron pacientes naive con carcinoma renal de células claras. Los estudios fueron realizados por la misma institución y los mismos investigadores y los criterios de inclusión de pacientes establecidos fueron parecidos. La mayor diferencia observada fue el fármaco usado, pazopanib 800 mg/día continuo y sunitinib 4 semanas de tratamiento y dos de descanso. Se demostró que el perfil de toxicidad de cada fármaco es diferente, sunitinib fue relacionado con

mucositis y fatiga, mientras pazopanib se asoció a diarrea. El grupo de sunitinib tuvo más reducciones de dosis debida a la toxicidad.

El estudio de Leung et al¹² compara de manera indirecta la eficacia de sunitinib, sorafenib y pazopanib frente placebo y interferon α . Incluye 3 ensayos clínicos en fase III, internacionales, multicéntricos y randomizados y un ensayo clínico en fase II. Las características de pacientes incluidos en esta comparación indirecta son parecidas, diagnosticados de metástasis de carcinoma de células claras, algunos habían sufrido nefrectomía y todos tenía un ECOG m1. Los resultados demuestran que los inhibidores de kinasa son superiores frente a placebo e IFN α . Sunitinib puede ofrecer algún beneficio frente a sorafenib en cuanto a SLP. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre sorafenib y pazopanib.

Los resultados deben de interpretarse con cautela ya que se trata de estudios indirectos y no de ensayos clínicos.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

No procede

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Según la Guía **NCCN** en pacientes con predominantemente células claras, en primera línea el uso de pazopanib tiene una recomendación con categoría 1.

En terapias secuenciales, en paciente pretratados con inhibidores de tirosina kinasa, pazopanib está en categoría 1. En pacientes tratados con citocinas el uso de pazopanib tiene recomendación de categoría 1.

En pacientes que no presentan histología de células claras el uso de pazopanib está con categoría 2A.

Según la Guía de la **Asociación Europea de Urología** del año 2013¹³ en pacientes con carcinoma de células renales con histología de células claras en primera línea el tratamiento de pazopanib tiene una recomendación con categoría 1b. En segunda línea, en pacientes pretratados con citocinas, pazopanib tiene recomendación con categoría 1b.

En pacientes sin histología de células claras, no define un tratamiento estándar.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

NICE¹⁴ considera pazopanib para uso en primera línea en pacientes con carcinoma renal avanzado, que no ha recibido tratamiento previo con citocinas y tiene un ECOG de 0 o 1.

NHS Scotland (Scottish Medicines Consortium)¹⁵: Pazopanib se recomienda en pacientes con carcinoma renal avanzado en primera línea y en los que han recibido tratamiento previo con citocinas.

5.4.3 Opiniones de expertos

5.4.4 Otras fuentes.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

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 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.

Los resultados de seguridad para el estudio pivotal de fase III son los siguientes:¹⁶

Referencia: Sternberg CN, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2010; 28:1061-65[5] y Informe EPAR [2]

| Parámetro | | Pazopanib (n=290) | | | | | | Placebo (n=145) | | | | | |
|----------------|------------------------|-------------------|----|-----|----|-----|----|-----------------|----|-----|----|-----|----|
| | | Todos los G* | | G 3 | | G 4 | | Todos los G | | G 3 | | G 4 | |
| | | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Efecto adverso | Diarrea | 150 | 52 | 9 | 3 | 2 | <1 | 13 | 9 | 1 | <1 | 0 | |
| | Hipertensión | 115 | 40 | 13 | 4 | 0 | | 15 | 10 | 1 | <1 | 0 | |
| | Cambio color del pelo | 109 | 38 | 1 | <1 | 0 | | 4 | 3 | 0 | | 0 | |
| | Nauseas | 74 | 26 | 2 | <1 | 0 | | 13 | 9 | 0 | | 0 | |
| | Anorexia | 66 | 22 | 6 | 2 | 0 | | 14 | 10 | 1 | <1 | 0 | |
| | Vómitos | 61 | 21 | 6 | 2 | 1 | <1 | 11 | 8 | 3 | 2 | 0 | |
| | Fatiga | 55 | 19 | 7 | 2 | 0 | | 11 | 8 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| | Astenia | 41 | 14 | 8 | 3 | 0 | | 12 | 8 | 0 | | 0 | |
| | Dolor abdominal | 32 | 11 | 6 | 2 | 0 | | 2 | 1 | 0 | | 0 | |
| Cefalea | 30 | 10 | 0 | | 0 | | 7 | 5 | 0 | | 0 | | |
| Bioquímica | Incremento ALT | 152 | 53 | 30 | 10 | 5 | 2 | 32 | 22 | 2 | 1 | 0 | |
| | Incremento AST | 152 | 53 | 21 | 7 | 2 | <1 | 27 | 19 | 1 | <1 | 0 | |
| | Hiperglucemia | 115 | 41 | 2 | <1 | 0 | | 47 | 33 | 2 | 1 | 0 | |
| | Incremento Bilirrubina | 102 | 36 | 7 | 3 | 2 | <1 | 15 | 10 | 2 | 1 | 1 | <1 |
| | Hipofosfatemia | 95 | 34 | 11 | 4 | 0 | | 16 | 11 | 0 | | 0 | |
| | Hipocalcemia | 91 | 33 | 4 | 1 | 4 | 1 | 35 | 26 | 2 | 1 | 1 | <1 |
| | Hiponatremia | 86 | 31 | 11 | 4 | 4 | 1 | 35 | 24 | 6 | 4 | 0 | |
| | Hipomagnesemia | 31 | 11 | 9 | 3 | 0 | | 13 | 9 | 3 | 2 | 0 | |
| | Hipoglucemia | 47 | 17 | 0 | | 1 | <1 | 4 | 3 | 0 | | 0 | |
| Hematológicos | Leucopenia | 103 | 37 | 0 | | 0 | | 9 | 6 | 0 | | 0 | |
| | Neutropenia | 94 | 34 | 3 | 1 | 1 | <1 | 9 | 6 | 0 | | 0 | |
| | Trombocitopenia | 89 | 32 | 2 | <1 | 1 | <1 | 7 | 5 | 0 | | 1 | <1 |
| | Linfocitopenia | 86 | 31 | 11 | 4 | 1 | <1 | 34 | 24 | 2 | 1 | 0 | |

*Se describen incidencias >10% en el brazo pazopanib

Comparación indirecta de datos de seguridad en los ensayos pivotaes de pazopanib y sunitinib:

Referencias:

- **Pazopanib:** Sternberg CN, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2010; 28:1061-65[5] y Informe EPAR [2]
- **Sunitinib:** Motzer RJ, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal-cell carcinoma. JAMA 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 |
| - Hipofofatemia | 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 |

El perfil de efectos adversos comparativo con otros fármacos aprobados en carcinoma renal se debe realizar también a través de comparaciones indirectas, con los problemas que conlleva. En el informe EPAR de EMA, indica que aunque el perfil de toxicidad es común, 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).

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No procede

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones de uso:

Embarazo y lactancia: Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con pazopanib.

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 animal es 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

Hipertensión: En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticados (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/ Síndrome de leucoencefalopatía posterior

reversible (RPLS): Se han notificado casos de PRES/RPLS asociados al uso de pazopanib. El PRES/RPLS pueden presentarse en forma de cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, pudiendo ser mortales. Los pacientes que desarrollen PRES/RPLS deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib.

Disfunción cardíaca/fallo cardíaco: No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con fallo cardíaco de moderado a grave o en aquellos con una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

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. 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.

Acontecimientos trombóticos arteriales: En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, y accidente isquémico transitorio. Se han observado acontecimientos mortales. Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer acontecimientos trombóticos que hayan tenido un historial clínico de acontecimientos trombóticos.

Acontecimientos trombóticos arteriales: En los estudios clínicos con pazopanib se han producido acontecimientos tromboembólicos venosos entre los que se incluyen trombosis venosa y embolia pulmonar mortal.

Microangiopatía trombótica: Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en ensayos clínicos de pazopanib en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con topotecan. Los pacientes que desarrollen MAT deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib.

Acontecimientos hemorrágicos: En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado acontecimientos hemorrágicos. No se ha estudiado el uso de 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 significativo de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fístula: En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fístula. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fístula.

Hipotiroidismo: En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de hipotiroidismo. 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.

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 síndrome nefrótico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones:

- Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp) o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) debido al riesgo de una mayor exposición a pazopanib. Se recomienda hacer una selección alternativa de medicamentos concomitantes que no tengan potencial de inhibir o presenten un potencial mínimo de inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP. Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a pazopanib.
- Se han observado casos de hiperglucemia durante el tratamiento concomitante con ketoconazol.
- Se debe tener precaución con la administración concomitante de pazopanib con sustratos de uridín difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (e.j. irinotecan) debido a que pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.
- Se debe evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con pazopanib.

7. AREA ECONOMICA**7.1 Coste tratamiento. Coste incremental****Primera línea**

| Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s | | | |
|--|------------------------------------|---|--|
| | Medicamento | | |
| | Pazopanib Votrient® 400 mg comp | Sunitinib Sutent® 50 mg cap | Bevacizumab Avastin® vial + Interferon 2a Roferon® 9 MU |
| Precio unitario (PVL+IVA) * | 43,65 " | 162,01 " | 30,38 " Roferon + 328,73 " (Avastin 100mg) 1224,52 (Avastin 400mg) |
| Posología | 800 mg/día | 50 mg/día (2 semanas de descanso cada 6) | 10 mg/kg/2 semanas + 9 MU 3 veces/semana |
| Coste día | 87,31 " | 162,01 " | |
| SLP | 9 meses | 9 meses | 10 meses |
| Coste tratamiento hasta progresión | 23.575,99 " | 27.217,1 " | 51.563,34 " |
| Costes directos asociados ** | | | |
| Coste tratamiento/año | | | |
| Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia | | +3641,11 " | +27.987,65 " |

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.

**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.

****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Segunda línea

No se realizan los cálculos, ya que pazopanib en pacientes pretratados está indicado solo tras tratamiento con citoquinas y en primera línea prácticamente ya no se usa este régimen.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

NICE¹⁷ considera pazopanib para uso en primera línea en pacientes con carcinoma renal avanzado, que no ha recibido tratamiento previo con citoquinas y tiene un ECOG de 0 o 1.

NHS Scotland (Scottish Medicines Consortium)¹⁸: Pazopanib se recomienda en pacientes con carcinoma renal avanzado en primera línea y en los que han recibido tratamiento previo con citoquinas.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Si consideramos los datos del COMPARZ y a sunitinib y pazopanib alternativas terapéuticas equivalentes el análisis a realizar sería de minimización de costes.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/

El carcinoma de células renales es el tipo más frecuente de cáncer de riñón, representando aproximadamente el 3% de todos los cánceres en adultos. Aproximadamente un 30% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, y una proporción significativa de pacientes con enfermedad localizada tratados con nefrectomía curativa, recaen posteriormente con enfermedad metastásica.

Las proyecciones indican que el cáncer renal en España sigue una tendencia de aumento en la incidencia, mortalidad y prevalencia¹⁹. El envejecimiento de la población y las mayores tasas de obesidad tienen un papel importante en este incremento.

Teniendo en cuenta estos datos, se hace un cálculo de pacientes candidatos a tratamiento de segunda línea:

La incidencia de carcinoma renal de células claras en España es de 8,2/100.000 habitantes, por lo que en el Principado de Asturias, con una población de 1.058.976²¹, se diagnosticarían anualmente 87 casos nuevos.

- De éstos, 26 pacientes (30%) presentarían enfermedad metastásica.
 - A estos habría que añadir los pacientes que no presentan enfermedad metastásica al diagnóstico pero que progresan tras nefrectomía, que serían un 25% (22 pacientes), en total 26+22=48 pacientes.
 - De los 48 pacientes sólo serían susceptible de quimioterapia por su PS y pronóstico un 80%: 38 pacientes candidatos a tratamiento, que supondrían un coste a nivel autonómico de 895.887,62".
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

No procede

9. AREA DE CONCLUSIONES.**9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas**

- Pazopanib ha demostrado en el estudio pivotal ser superior a placebo en cuanto a supervivencia libre de progresión pacientes con metástasis de carcinoma renal (9,2 meses vs 4,2 meses respectivamente)

El estudio COMPARZ que ha comparado pazopanib frente a sunitinib, ha demostrado que pazopanib es no inferior a sunitinib (8,4 meses vs 9,5 meses) en cuanto a eficacia.

- Los efectos adversos más frecuentes observados son diarrea, náuseas, anorexia, fatiga, hipertensión. También se han observado alteraciones hepáticas, eventos tromboembólicos y hemorragia. Pazopanib ha demostrado no producir tantas reacciones adversas como el síndrome mano-pie, mielosupresión y estomatitis.
- El coste por paciente de pazopanib es inferior a sunitinib y bevacizumab mas interferon.

9.2 Decisión

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: Ver GUIA GINF
Identificar si la propuesta incluye la retirada de la GFT de otros fármacos

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)**9.4 Plan de seguimiento**

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ficha Técnica Sorafenib (Votrient®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf
- ² Sociedad Española de Ontología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/renal#content> Accedido 19-02-2014
- ³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (v.1.2015).
- ⁴ European Medicines Agency. Votrient® EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001141/human_med_001337.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Accedido 26/09-2014.
- ⁵ FDA. Pazopanib CDER. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist Accedido 19-02-2014
- ⁶ 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.
- ⁷ Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1287-96.
- ⁸ Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-31.
- ⁹ Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antràs L, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):311-23.
- ¹⁰ 1. Bukowski RM, Yasothan U, Kirkpatrick P. Pazopanib. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(1):17-8.
- ¹¹ Powles T, Sarwar N, Jones R, Wilson P, Boleti E, Protheroe A, et al. An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(17):3171-6.
- ¹² Leung HWC, Chan ALF. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. *Clin Ther*. 2011;33(6):708-16.
- ¹³ Asociación Europea de Urología. Disponible en: http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LRV2.pdf Accedido 19-02-2014
- ¹⁴ NICE Pazopanib Guidance. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13346/53185/53185.pdf> Accedido 19-02-2014
- ¹⁵ Scottish Medicines Consortium N°676/11. Pazopanib (Votrient). Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pazopanib_Votrient_FINAL_February_2011.doc_for_website.pdf Accedido 19-02-2014
- ¹⁶ Informe del Grupo Génesis-SEFH Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#P Accedido: 19/02/2014
- ¹⁷ NICE Pazopanib Guidance. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13346/53185/53185.pdf> Accedido 19-02-2014
- ¹⁸ Scottish Medicines Consortium N°676/11. Pazopanib (Votrient). Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pazopanib_Votrient_FINAL_February_2011.doc_for_website.pdf Accedido 19-02-2014

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

È Nombre y apellidos:

Ana Lozano Blázquez^a, Ane Goenaga Ansola^a, Isabel Zapico García^b

È Institución en la que trabaja:

Hospital de Cabueñes^a, Hospital Universitario Central de Asturias^b

È Institución que le vincula al informe: idem

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autoras

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

| | Actividad | Institución | Fecha |
|---|-----------|-------------|-------|
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento) | | | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos) | | | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones) | | | |
| Financiación por participar en una investigación | | | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías | | | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía | | | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe | | | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía | | | |

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

| | Actividad | Institución | Fecha |
|--|-----------|-------------|-------|
| Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio | | | |
| Dotación significativa de material a la unidad o servicio | | | |
| Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio | | | |
| Ayuda económica para la financiación de una investigación | | | |
| Financiación de programas educativos o cursos para la unidad | | | |

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

FIRMA