

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
12 juli 2010

Uw kenmerk
Farma-3011139

Datum
14 januari 2011

Ons kenmerk
ZA/2011003898

Behandeld door
dr. ir. W.G. Goettsch

Doorkiesnummer
(020) 797 8507

Onderwerp
CFH-rapport 10/22: pazopanib (Votrient®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 12 juli 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot pazopanib (Votrient®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/22 dat als bijlage is toegevoegd.

Votrient® (pazopanib), beschikbaar in de vorm van tabletten 200 mg en 400 mg is geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom en voor patiënten die eerder een cytokinebehandeling hebben ondergaan voor het gevorderde stadium van de ziekte.

Bij *eerstelijnsbehandeling* van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom heeft pazopanib op basis van indirecte vergelijking een gelijke waarde ten opzichte van sunitinib. Na falen van voorafgaande behandeling gebaseerd op interferon-alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab) of interleukine-2 of wanneer deze niet werd verdragen, heeft tweedelijnsbehandeling met pazopanib op basis van indirecte vergelijking eveneens een gelijke waarde zowel ten opzichte van sunitinib als sorafenib.

Op grond van een gelijksoortig indicatiegebied, gelijke toedieningsweg en de afwezigheid van klinisch relevante verschillen in eigenschappen kan pazopanib als onderling vervangbaar worden beschouwd met sunitinib. Pazopanib is niet onderling vervangbaar met sorafenib en ook niet met interferon alfa-2a op grond van niet-gelijksoortige indicatiegebieden.

Pazopanib kan voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC, Renal Cell Carcinoma) en voor patiënten die eerder een cytokinebehandeling hebben ondergaan voor het gevorderde stadium van de ziekte worden opgenomen in het GVS. Pazopanib kan op grond van bovenstaande overwegingen als onderling vervangbaar worden beschouwd met sunitinib. Pazopanib en sunitinib kunnen samen worden geplaatst in een cluster op Bijlage 1A van het GVS.

2/ZA/2011003898

Voor pazopanib is geen Daily Defined Dose (DDD) vastgesteld. De aanbevolen dosis in de SPC is 800 mg/dag voor volwassenen. De CFH neemt deze over.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/22

Pazopanib (Votrient®) bij de indicatie 'locoregionaal gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom'

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 20 december 2010

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2010123576

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. pazopanib (Votrient®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.5. Standaarddosering
4	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
5	2.a.7. Literatuur
5	3. Conclusie

1. Inleiding

In de brief van 12 juli 2010 verzoekt de minister van van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Votrient®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. pazopanib (Votrient®)

Samenstelling

Pazopanib (Votrient®) 200 mg en 400 mg. Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg pazopanib (als hydrochloride).

Geregistreeerde indicatie

“Votrient is geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC, Renal Cell Carcinoma) en voor patiënten die eerder een cytokinebehandeling hebben ondergaan voor het gevorderde stadium van de ziekte.”

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor om pazopanib op te nemen op Bijlage 1A van het GVS (Regeling Zorgverzekeringen).

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Sunitinib (Sutent®) is op Bijlage 1B van het GVS opgenomen en is geregistreerd met dezelfde hoofdindicatie als pazopanib, namelijk de eerste- of tweedelijnsbehandeling van gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom na falen van behandeling met interferon-alfa of interleukine-2. Sunitinib heeft als nevenindicatie de behandeling van niet-operatief te verwijderen en/of gemetastaseerde gastro-intestinale stromaceltumoren (GIST) na falen van behandeling met imatinib als gevolg van therapieresistentie of intolerantie. Sorafenib (Nexavar®) is op Bijlage 1B van het GVS opgenomen en is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie eerdere therapie gebaseerd op interferon-alfa of interleukine-2 faalde of die ongeschikt geacht worden voor deze therapie. Sorafenib is echter niet geregistreerd voor eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd/gevorderd niercelcarcinoom. Hierin verschilt sorafenib dus van sunitinib en dit verschil was in 2007 aanleiding om sunitinib en sorafenib te ontclusteren en beide onder te brengen op Bijlage 1B. Interferon alfa-2a is geregistreerd voor een reeks van aandoeningen zoals haarcelleukemie, Kaposi-sarcomen bij AIDS-patiënten, philadelphia-chromosoom positieve chronische myeloïde leukemie, cutaan T-cel lymfoom, chronische hepatitis-B, chronische hepatitis-C, folliculair non-Hodgkin lymfoom, gevorderd niercelcarcinoom en bepaalde vormen van het maligne melanoom. Interferon-alfa heeft een veel breder indicatiegebied dan pazopanib waarbij verscheidene indicaties vaker voorkomen dan het gevorderd niercelcarcinoom. Bevacizumab (Avastin®) is niet opgenomen in het GVS, wel in

de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen voor de hoofdindicatie behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom.

Conclusies:

1. Pazopanib en sunitinib hebben een gelijksoortig indicatiegebied.
2. Pazopanib en sorafenib hebben geen gelijksoortig indicatiegebied.
3. Pazopanib en interferon alfa hebben geen gelijksoortig indicatiegebied
4. Pazopanib en bevacizumab hebben geen gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

De toedieningsweg van pazopanib en sunitinib is gelijk: beide worden oraal toegediend.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Pazopanib en sunitinib zijn beide bestemd voor volwassenen. Voor zowel pazopanib als sunitinib ontbreken voldoende gegevens over veiligheid en effectiviteit voor de behandeling van kinderen en adolescenten tot 18 jaar. Er zijn zowel voor pazopanib als sunitinib beperkte gegevens beschikbaar over toepassing bij ouderen. Pazopanib en sunitinib zijn dus bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op de farmacotherapeutische rapporten van pazopanib en sunitinib.

Pazopanib is net als sunitinib (en sorafenib) een tyrosinekinaseremmer en remt de Vascular Endothelial Growth Factor" receptor-2 (VEGFR-2), stamcelfactorreceptor (c-Kit) en platelet derived growth factor (PDGFR). Vanwege het werkingsmechanisme worden (tyrosine-)kinaseremmers ook aangeduid als '(multi-)targeted therapy'. Pazopanib remt in diersmodellen o.a. angiogenese en groei van humane tumorxenotransplantaten bij muizen.

Resultaten van direct vergelijkend fase III onderzoek tussen pazopanib en sunitinib bij gemetastaseerd/gevorderd niercelcarcinoom zijn nog niet beschikbaar. Significante verbetering van de progressievrije overlevingsduur (PFS) ten opzichte van placebo is met zowel pazopanib als sunitinib in fase III onderzoek aangetoond. Dit gold voor beide middelen zowel voor eerste- als tweedelijns-toepassing. Voor sunitinib is daarnaast bij eerstelijns-toepassing ook verbetering van de algehele overlevingsduur (OS) aangetoond. In het fase III onderzoek naar pazopanib ('VEG105192') bij 435 patiënten is, binnen de subgroep niet eerder systemisch behandelde patiënten, met eerstelijnsbehandeling met pazopanib een mediane PFS van 11 maanden bereikt. Dit kwam overeen met de mediane PFS in het fase III onderzoek van Motzer et al bij een vergelijkbare groep (750 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom (gunstige/intermediaire prognose, 90% voorafgaande nefrectomie), waarin sunitinib als eerstelijnsbehandeling is onderzocht.

Definitieve gegevens ten aanzien van de OS bij eerste- en tweedelijnsbehandeling met pazopanib ontbreken. De PFS die is bereikt bij tweedelijnsbehandeling met sunitinib, als ook met sorafenib, is vergelijkbaar met die van het VEG105192 onderzoek (7,4 maanden versus 8,3/8,7 en 5,5 maanden). Dit betrof patiënten met gemetastaseerd (voornamelijk heldercellig) niercelcarcinoom in de gunstige/intermediaire prognosegroep van wie de eerstelijnsbehandeling was gebaseerd op cytokinen. Echter, tweedelijnsbehandeling met sunitinib is slechts in fase II studies onderzocht en het onderzoek naar sorafenib betrof een zogeheten 'discontinuation trial' (alleen bij afname van de tumorgroei met meer dan 25% werd de studiemedicatie gecontinueerd) waardoor het qua opzet niet geheel vergelijkbaar is met o.a. het VEG105192 onderzoek.

Naast diarree en ontkleuring van het haar heeft pazopanib de klasse-bijwerkingen van de tyrosinekinaseremmers, zoals (ernstige) hypertensie- en hand-voetsyndroom. Bekende bijwerkingen van kinaseremmers zijn ook ernstig gewichtsverlies, hypothyreoïdie en proteïnurie. Pazopanib heeft andere bijwerkingen dan interferon alfa (koorts en koude rillingen en ook depressie), interleukine-2 (zeer ernstig capillary-leak syndroom) en bevacizumab (hematologische bijwerkingen).

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van een gelijksoortig indicatiegebied, gelijke toedieningsweg en de afwezigheid van klinisch relevante verschillen in eigenschappen kan pazopanib als onderling vervangbaar worden beschouwd met sunitinib.

Pazopanib is niet onderling vervangbaar met sorafenib en ook niet met interferon alfa-2a op grond van niet-gelijksoortige indicatiegebieden.

2.a.5. Standaarddosering

Voor pazopanib is geen Daily Defined Dose (DDD) vastgesteld. De aanbevolen dosis in de SPC is 800 mg/dag voor volwassenen. De CFH neemt deze over.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Pazopanib kan voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC, Renal Cell Carcinoma) en voor patiënten die eerder een cytokinebehandeling hebben ondergaan voor het gevorderde stadium van de ziekte worden opgenomen in het GVS. Pazopanib kan op grond van bovenstaande overwegingen als onderling vervangbaar worden beschouwd met sunitinib. Pazopanib en sunitinib kunnen samen worden geplaatst in een cluster op Bijlage 1A van het GVS.

2.a.7. Literatuur

1. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-40.
2. SPC pazopanib (Votrient®). Votrient -EMA/H/C/001141, 08/07/2010. CHMP/EMA, Londen. Geraadpleegd in september 2010 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf
3. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061-8.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon-alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-24.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-90.

3. Conclusie

Pazopanib in een standaarddosering van 800 mg en sunitinib kunnen samen worden geplaatst in een cluster op Bijlage 1A van het GVS.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport pazopanib (Votrient®) bij de indicatie 'locoregionaal gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom'

Geneesmiddel Pazopanib oraal tablet 200 mg en 400 mg.

Geregistreerde indicatie. "Votrient is geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC, Renal Cell Carcinoma) en voor patiënten die eerder een cytokinebehandeling hebben ondergaan voor het gevorderde stadium van de ziekte."

Dosering. 800 mg per dag.

Werkingsmechanisme. Pazopanib, een tyrosinekinaseremmer, remt in cellen de ligand-geïnduceerde auto-fosforylering van "Vascular Endothelial Growth Factor" receptor-2 (VEGFR-2), stamcelfactorreceptor (c-Kit) en platelet derived growth factor (PDGFR). In diermodellen remt pazopanib o.a. angiogenese en groei van humane tumorxenotransplantaten bij muizen.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In één dubbelblind gerandomiseerd fase III onderzoek was de mediane progressievrije overlevingsduur bij behandeling met pazopanib significant langer (9,2 maanden) ten opzichte van placebo (4,2 maanden) (hazard ratio 0,46 [95% betrouwbaarheidsinterval 0,34-0,64]). Er waren geen significante verschillen in algehele overlevingsduur noch in kwaliteit van leven, wel in tumorrespons. Van de onderzochte patiënten hadden er 233 géén en 202 één eerdere behandeling gehad (75% interferon-alfa, 25% interleukine-2). In de niet eerder behandelde groep werd met pazopanib een mediane progressievrije overleving van 11,1 maanden gehaald, wat vergelijkbaar is met de progressievrije overleving na behandeling met sunitinib of met interferon alfa+bevacizumab. Bij tweedelijnsbehandeling met pazopanib was de mediane progressievrije overleving 7,4 maanden, wat ook vergelijkbaar is ten opzichte van tweedelijnsbehandeling met sunitinib of sorafenib.

Ongunstige effecten. Naast diarree en ontkleuring van het haar heeft pazopanib de klasse-bijwerkingen van de multi targeted receptor tyrosine-kinaseremmers. Bekende bijwerkingen van kinaseremmers zijn ook ernstig gewichtsverlies, hypothyreoïdie en proteïnurie. Pazopanib heeft andere bijwerkingen dan interferon alfa, interleukine-2 en bevacizumab.

Ervaring. De ervaring met pazopanib is beperkt. De ervaring met sunitinib en met sorafenib is voldoende en dus ruimer dan met pazopanib. De ervaring met interferon alfa al dan niet in combinatie met bevacizumab is ruim.

Toepasbaarheid. Pazopanib is even breed toepasbaar als sunitinib en sorafenib, en breder toepasbaar dan interferon alfa.

Gebruiksgemak. Pazopanib wordt oraal toegediend.

Eindconclusie. Bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom heeft pazopanib op basis van indirecte vergelijking een gelijke waarde ten opzichte van sunitinib. Na falen van voorafgaande behandeling gebaseerd op interferon-alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab) of interleukine-2 of wanneer deze niet werd verdragen, heeft tweedelijnsbehandeling met pazopanib op basis van indirecte vergelijking eveneens een gelijke waarde zowel ten opzichte van sunitinib als sorafenib.

1. Aandoening

Symptomen en ontstaanswijze. Kenmerkende symptomen bestaan uit hematurie, pijn in de flank en/of zwelling in de buik. Patiënten met metastasen kunnen symptomen van botpijn, pijnlijke lymfklieren of kortademigheid vertonen.^{1,2} Symptoomloze niercelcarcinomen worden vaak bij toeval ontdekt bij beeldvormend onderzoek ('incidentaal').² Bij volwassenen is niercelcarcinoom de meest voorkomende vorm van niercelkanker (> 90%), naast o.a. sarcomen en lymfomen. De meest voorkomende histopathologische vorm van niercelcarcinoom is de heldercellige vorm (70-80%), gevolgd door de papillaire (10-15%) en chromofobe vorm (3-5%). Meestal is ook sprake van overexpressie van de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Niertumoren metastaseren in het bijzonder naar de longen maar ook naar hersenen, skelet, lymfklieren en bijnieren.¹⁻³

Prevalentie/incidentie. De incidentie van niercelcarcinoom bedraagt ongeveer 11 per 100.000 mannen en 6 per 100.000 vrouwen.⁴ Niercelkanker beslaat 2% van het totale aantal nieuwe gevallen van kanker. De incidentie vertoont een piek tussen 60 en 75 jaar. Bij 25 tot 30% van de patiënten is op het moment van diagnose de tumor gemetastaseerd (ca. 650 patiënten per jaar).⁶ Jaarlijks overlijden in Nederland ongeveer 850 personen aan de gevolgen van niercelkanker.

Ernst/prognose. Gemetastaseerd niercelcarcinoom heeft een slechte prognose. De mediane overleving bedraagt 6 tot 10 maanden en de 2-jaarsoverleving ligt tussen 10 tot 20%.^{2,4} Het natuurlijk beloop is echter zeer variabel. Spontane regressie komt voor bij <1% tot 7%.^{5,6} De meest gebruikte prognostische indeling is de Memorial Sloan Kettering Center Cancer score (MSKCC score).^{7,8} Deze indeling in een gunstige, intermediaire of ongunstige prognostische groep is gebaseerd op de volgende factoren: geen eerdere tumornefrectomie, functionele status (bepaald met de Karnofsky score), verhoogde serum-LDH-activiteit, verhoogde gecorrigeerde serumcalciumconcentratie en anemie. Deze indeling hangt samen met de overleving en is gericht op protocollaire behandeling naar gelang de prognostische groep.¹

Behandeling. Verwijdering van de aangetaste nier (nefrectomie) is behandeling van eerste keus. Bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte zal de nefrectomie palliatief van opzet zijn of, voorafgaand aan immunotherapie, ter verbetering van het behandelresultaat.^{3,9} Klassieke cytostatica en hormonale therapie zijn weinig effectief.¹⁻³

Immunotherapie met de cytokinen interferon alfa (interferon alfa-2a; Roferon-A®) en interleukine-2 (Proleukin®) was tot voor kort de enige immunotherapie van gevorderd heldercellig niercelcarcinoom. De therapie gaat echter gepaard met vaak zeer ernstige hematologische bijwerkingen en het zg. 'vascular leakage' syndroom.¹⁴ Om die reden wordt interleukine-2 in Nederland weinig toegepast. In een meta-analyse werd voor een groep patiënten die met interferon alfa werden behandeld, een mediane algehele overlevingsduur (OS) van ongeveer 13 maanden berekend.¹¹

In de CBO-richtlijn is momenteel nog geen plaats gegeven voor de VEGF-'targeted therapy' o.a. omdat lange termijngegevens van de bijwerkingen nog grotendeels ontbreken.^{2,13} Te verwachten valt dat dit onderwerp wel aan de orde komt in een vernieuwde richtlijn. Voor de patiënten met gunstige of intermediaire prognose zijn er voor de eerstelijnsbehandeling op dit moment twee alternatieven: therapie gebaseerd op cytokinen zoals interferon alfa (dat vaak wordt gecombineerd met bevacizumab) of interleukine-2, en sunitinib. Ongeveer 15% van de patiënten uit de gunstige en intermediaire prognosegroep blijft na behandeling met IFN- α of IL-2 langdurig progressievrij (mediane PFS 10 maanden).^{6,11} Vooral patiënten uit de gunstige prognosegroep met alleen longmetastasen leken te profiteren van eerstelijnsbehandeling gebaseerd op interferon alfa of interleukine-2.^{6,7} Om die reden heeft cytokinetherapie nog steeds, voor deze kleine subgroep, een plaats binnen de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niercarcinoom. Eerstelijnsbehandeling met sunitinib bij patiënten uit de hele gunstige/intermediaire groep gaf echter een langere mediane PFS (namelijk 11 maanden) in vergelijking met interferon alfa.^{14,15} In verband daarmee heeft sunitinib in de Amerikaanse richtlijn een 'category 1 recommendation' (gebaseerd op zowel gerandomiseerd onderzoek als consensus) voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom.¹

De mTOR-remmer temsirolimus (Torisel®) heeft alleen een plaats als eerstelijnsbehandeling van patiënten uit de ongunstige prognosegroep.^{1,10}

Na falen van eerstelijnsbehandeling gebaseerd op interferon alfa (vaak in combinatie met bevacizumab) komt behandeling met sunitinib of sorafenib in aanmerking. In een zogeheten 'expanded access trial' (onderzoek en verstrekking aan een ruimere groep dan onderzocht in de registratietrials) werden 4.349 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom behandeld met sunitinib, van wie 2.963 eerder een op cytokine gebaseerde therapie had ondergaan.¹⁶ De mediane progressievrije overlevingsduur (PFS) in de totale groep was 10,9 [10,3-11,2] maanden (bij tweedelijnsbehandeling 10,8 [9,9-11,1] maanden). De algehele overlevingsduur was 18,4 [17,4-19,2] maanden (bij tweedelijnsbehandeling 18,4 [17,2-19,3] maanden).¹⁶ Tweedelijnsbehandeling met sorafenib na behandeling met interleukine-2 of interferon-alfa resulteerde in een mediane PFS van 5,5 maanden (versus 2,8 maanden met placebo, $p < 0,000001$) zonder significant verschil in OS ten opzichte van placebo.^{17,18} Met sunitinib als tweedelijnsbehandeling na eerstelijns therapie met cytokinen is in fase II onderzoek een mediane OS van 16 maanden en een mediane PFS van 8 à 9 maanden gerapporteerd.^{19,20} De Europese behandelrichtlijnen geven op basis van deze gegevens tweedelijnsbehandeling met sorafenib ten opzichte van BSC een meerwaarde.²¹ Het behandelresultaat van sorafenib, indien de patiënten in de eerste lijn met sunitinib zijn behandeld, is slechts in fase II onderzoek bij 52 patiënten onderzocht.²² De conclusies uit dit onderzoek wezen op slechts geringe werkzaamheid bij deze toepassing van sorafenib.

De mTOR-remmer everolimus komt in aanmerking als derdelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom en gunstige of intermediaire prognose, na eerdere behandeling gebaseerd op interferon alfa (of interferon alfa gecombineerd met bevacizumab), gevolgd door sorafenib of sunitinib.²³

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met gunstige of intermediaire prognose bestaat de standaardtherapie in de meeste gevallen uit sunitinib, omdat met sunitinib een sterkere verbetering van de progressievrije- en algehele overlevingsduur is aangetoond dan met op cytokinen gebaseerde eerstelijns therapie. Ook interferon-alfa (meestal in combinatie met bevacizumab) en soms interleukine-2 worden echter toegepast.

Bij patiënten met gunstige of intermediaire prognose die in de eerste lijn waren behandeld met interferon-alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab) bestaat de tweedelijnsbehandeling uit sunitinib of sorafenib. In de tweede lijn moet pazopanib bij deze patiënten dus vergeleken worden met sunitinib of sorafenib. Bij patiënten met gunstige of intermediaire prognose die in de eerste lijn waren behandeld met sunitinib is er geen bewezen effectieve tweedelijnsbehandeling.

Omdat everolimus komt slechts in aanmerking als derdelijnsbehandeling na eerdere behandeling gebaseerd op interferon alfa (of interferon alfa gecombineerd met bevacizumab), gevolgd door sorafenib of sunitinib, moet eerste- of tweedelijnsbehandeling met pazopanib niet worden vergeleken met everolimus.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier²⁴, het EPAR²⁵ en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 20 juli 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: pazopanib, Votrient, renal cell (carcinoma). Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Onderzoek [referentie]	onderzoeks-opzet (LoE)	patiënten n	kenmerken	interventie en controle	follow-upduur (maanden)	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
VEG105192 ^{25,26}	fase III dubbelblind gerandomiseerd (A2)	435	gevorderd/gemetastaseerd niercelcarcinoom; onbehandeld n=233 (54%), tweedelijns na IFN-alfa /IL-2 n=202 (46%); MSKCC risicogroep gunstig: 39% intermediair: 55% ECOG PS 0,1	pazopanib (n=290) vs placebo (n=145)	< 24	PFS, OS, ORR, responsduur, kwaliteit van leven	OS gegevens alleen uit interim-analyse bekend [EPAR]; stratificatie naar behandellijn
VEG107769 ²⁵	open-label vervolg op VEG15192 (B)	71	ziekteprogressie onder placebo tijdens VEG15192; cross-over van placebo naar pazopanib-arm ECOG PS 0,1,2	pazopanib vs placebo	> 17	veiligheid, PFS, OS, ORR,	LoE: B.
VEG102616 ^{25,27}	fase II eerst open-label daarna dubbelblind, gerandomiseerd 'discontinuation' trial met open-label vervolg (A2)	225	onbehandeld n=155 (69%), tweedelijns na IFN-alfa/IL-2 n=70 (31%); MSKCC risicogroep gunstig: 43% intermediair: 41%; na verbreken randomisatie cross-over van placebo naar pazopanib-arm ECOG PS 0,1	pazopanib (n=197) vs placebo (n=28)	open label fase: 3, na randomisatie: mediaan 8,4 (range 0 - 31)	PFS, OS, ORR, responsduur	randomisatie volgde na gunstige eerste interim-resultaten; randomisatie verbroken bij tweede interim-analyse (respons rate 38% na behandeling van de eerste 60 patiënten gedurende 12 weken)

LoE: Level of Evidence. IFN-alfa: interferon-alfa, eventueel gecombineerd met bevacizumab. IL-2: interleukine-2. MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center risicogroep^{7,8}. PFS: progression free survival. OS: overall survival. ORR: objective response rate.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

Onderzoek [referentie]	reden van verwerpen/opmerking
VEG108844 ²⁸	nog gaande, geen resultaten bekend; fase III open-label non-inferioriteitstrial pazopanib versus sunitinib bij onbehandeld gemetastaseerd niercelcarcinoom; geplande inclusie n=876 patiënten. Voorwaarde voor registratie (CHMP adviseerde dubbelblinde opzet)
VEG102616 ^{25,27}	fase II onderzoek (n=255). randomisatie (pazopanib vs. placebo) volgde na gunstige eerste interim-resultaten met alleen pazopanib; randomisatie verbroken bij tweede interim-analyse na behandeling van de eerste 60 patiënten gedurende 12 weken; uiteindelijk 28 patiënten tijdelijk in placebogroep

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

Titel [referentie]	uitgevende instantie
EPAR pazopanib ²⁵	EMA, Londen
Richtlijn Niercelcarcinoom ²	VIKC, Utrecht
Immunotherapy for advanced renal cell cancer (Review) ⁹	Cochrane Collaboration, Oxford
Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma (Review) ²⁹	Cochrane Collaboration, Oxford
Targeted therapy and hand-foot skin reaction in advanced renal cell carcinoma ³⁰	Publicatie (Review artikel)

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van pazopanib is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

1.a. 3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten. De belangrijkste uitkomstmaat is de algehele overlevingsduur (OS), gevolgd door de progressievrije overlevingsduur (PFS) waarbij ziekteprogressie is gedefinieerd volgens de zg. RECIST criteria en de tumorrespons (Complete Respons, Partiële Repons en Stabiele Ziekte), eveneens gedefinieerd volgens de RECIST criteria.³¹

Evidentie. De registratie is gebaseerd op één recent fase III onderzoek 'VEG105192' waarin pazopanib is vergeleken met placebo. Patiënten in de placebo-arm met ziekte-progressie kregen de mogelijkheid om pazopanib te krijgen als deelnemer aan een open-label niet-vergelijkend voortgezet onderzoek 'VEG107769'. De registratie werd voorts ondersteund met het fase II onderzoek 'VEG102616'.

Fase III onderzoek 'VEG105192'.^{25,26} In één dubbelblind gerandomiseerd fase III onderzoek werden 435 patiënten (≥18 jaar) met lokaal gevorderd en/of gemetastaseerd (voornamelijk) heldercellig niercelcarcinoom en 'meetbare ziekte' volgens de RECIST-criteria³¹ (39% gunstige, 54% intermediaire MSKCC prognostische groep, ECOG performance status 0-1) gerandomiseerd naar pazopanib 800 mg/dag of placebo. De mediane PFS met pazopanib was significant langer (9,2 maanden) ten opzichte van placebo (4,2 maanden) (hazard ratio 0,46 [95% betrouwbaarheidsinterval 0,34-0,64]). Er waren geen significante verschillen in algehele overlevingsduur noch in kwaliteit van leven (gemeten met EORTC QLQ-C30 en Euroqol EQ-5D), wel in tumorrespons. De resultaten worden samengevat in tabel 4.

Tabel 4. Gunstige effecten van pazopanib en placebo, bij patiënten met gemetastaseerd of lokaal gevorderd niercelcarcinoom, na maximaal 2 jaar behandeling (VEG105192 onderzoek)^{25,26}

	<i>pazopanib</i> <i>n = 290</i>	<i>placebo</i> <i>n = 145</i>	<i>hazard ratio*</i> <i>(95% BI), p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
PFS, mediaan in maanden (95% BI)	9,2 (7,4 - 12,9)	4,2 (2,8 - 4,2)	0,46 (0,34 - 0,62), p<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
OS, mediaan in maanden (95% BI)	21,1 (19,3 - NTB)	18,7 (14,6 - 20,1)	0,73 (0,53 - 1,00)
Overleden patiënten, n (%)	109 (38)	67 (46)	NG
Gecensord, einde follow-up, n (%)	11 (4)	3 (2)	NG
Gecensord, follow-up gaande, n (%)	170 (59)	75 (52)	NG
ORR, in %	36†	6†	p<0,001
Responduur, mediaan in maanden (95% BI)	13,0† (11,6 - 15,1)	13,9‡ (9,3 - 15,2)	NG

PFS: progression free survival. OS: overall survival, berekend bij geplande interim analyse. ORR: objective response rate. 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. NTB: niet te berekenen. NG: niet getest. * geadjusteerd voor ECOG Performance score (conditie van de patient) en al dan niet voorafgaande systemische behandeling voor de gemetastaseerde/lokaal gevorderde ziekte. † door de onderzoekers berekend. ‡ door onafhankelijke review commissie berekend.

De uitkomsten met betrekking tot de OS zijn berekend bij een geplande interim analyse op 23-05-2008, toen 61% van het uiteindelijk aantal statistisch benodigde 'events' (overlijdens) zich had voorgedaan. Uiteindelijk vond bij 48% van de patiënten in de placebo-groep cross-over plaats naar pazopanib. Patiënten met ziekteprogressie, ongeacht of er sprake was van cross-over, kregen de mogelijkheid om een andere angiogeneseremmer (sunitinib, sorafenib of voor de placebogroep pazopanib) te krijgen na staken van hun trial medicatie. In de placebo-groep werd deze andere angiogeneseremmer uiteindelijk aan 63% van de patiënten gegeven (sorafenib 5%, sunitinib 3%, interferon alfa 3%, interleukine-2 1%, temsirolimus 1%, pazopanib 48%, bevacizumab 0%). In de pazopanib-groep was dit 27% (sunitinib 8%, sorafenib 8%, interferon alfa 6%, interleukine-2 1%, temsirolimus 1%, pazopanib 0,3%, bevacizumab 0,3%).

Van de onderzochte patiënten hadden er 202 één eerdere behandeling gehad (75% interferon-alfa, 25% interleukine-2). In 2006 is het onderzoeksprotocol aangepast zodanig dat patiënten die niet eerder systemisch behandeld waren geweest, ook mochten worden geïncludeerd. Deze 'treatment naive' groep omvatte uiteindelijk 233 patiënten. In deze beide groepen was de PFS met pazopanib significant langer dan met placebo. Echter, noch bij eerstelijnsbehandeling (dus binnen de 'treatment naive' subgroep), noch bij tweedelijnsbehandeling (binnen de 'cytokine-pretreated' groep) verschilde de OS in de interim-analyse met pazopanib significant van die met placebo. In tabel 5 worden de uitkomsten weergegeven naar behandelingslijn.

Tabel 5. Gunstige effecten van pazopanib, naar behandelingslijn (eerste- of tweedelijnsbehandeling), ten opzichte van placebo, bij patiënten met gemetastaseerd of lokaal gevorderd niercelcarcinoom, na maximaal 2 jaar behandeling (VEG105192 onderzoek)^{25,26}

	eerstelijnsbehandeling* (n=233)		tweedelijnsbehandeling† (n=202)	
	pazopanib (n = 155)	placebo (n = 78)	pazopanib (n = 135)	placebo (n = 67)
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
PFS, mediaan in maanden	11,1	2,8	7,4	4,2
Hazard ratio (95% BI), p	0,40 (0,27 - 0,60), <0,001		0,54 (0,35 - 0,84) <0,001	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>				
OS, mediaan in maanden (95% BI)	19,8 (15,8 - NTB)	20,0 (10,5 - NTB)	NTB (17,6 - NTB)	18,3 (14,2 - 20,1)
Hazard ratio (95% BI)	0,74 (0,47-1,15)		0,72 (0,46-1,14)	
Overleden patiënten, n (%)	56 (36)	34 (44)	53 (39)	33 (49)
Gecensord, einde follow-up, n (%)	9 (6)	1 (1)	2 (1)	2 (3)
Gecensord, follow-up gaande, n (%)	90 (58)	43 (55)	80 (59)	32 (48)
ORR, in % (95% BI)	32 (24,3-38,9)	4 (0,0-8,1)	29 (21,2-36,5)	3 (0,0-7,1)

PFS: progression free survival. OS: overall survival, berekend bij geplande interim analyse (23-05-2008) waarbij 61% van het uiteindelijk aantal statistisch benodigde 'events' (overlijdens) zich had voorgedaan. 95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. NTB: niet te berekenen. ORR: objective response rate. * eerstelijnsbehandeling: zonder voorafgaande systemische behandeling voor de gemetastaseerde/lokaal gevorderde ziekte. † tweedelijnsbehandeling: na voorafgaande behandeling met cytokinen (interferon alfa al eventueel in combinatie met bevacizumab of interleukine-2)

Open-label vervolg 'VEG107769'.²⁵ Dit ondersteunende onderzoek was een ongeblindeerd vervolg op het VEG105192 onderzoek. In het vervolgonderzoek werden 71 patiënten met ziekteprogressie op placebo ingesloten. De inclusiecriteria kwamen overeen met die van het VEG105192 onderzoek, behalve dat ook patiënten met een slechtere conditie werden opgenomen (ECOG Performance Status 0,1 of 2 was toegestaan (in VEG105192 alleen ECOG PS 0 of 1)). De mediane PFS bij behandeling met pazopanib was 8,3(6,1-11,4) maanden, de mediane OS 16,8 (16,3-NTB) maanden. De tumorrespons was 32%.

Extrapolatie. In het fase III onderzoek 'VEG105192' leidde zowel eerste- als tweedelijnsbehandeling met pazopanib tot significante en klinisch relevant verbeterde PFS en tumorrespons ten opzichte van placebo. Het verschil in mediane PFS met pazopanib ten opzichte van placebo bedroeg, bij eerstelijnsbehandeling, 8,3 maanden en bij tweedelijnsbehandeling 3,2 maanden. Voor de CFH is de algehele overlevingsduur (OS) de belangrijkste uitkomstmaat, maar de gegevens waren nog onvoldoende lang vervolgd om conclusies ten aanzien van de OS te kunnen trekken. Binnen de niet eerder systemisch behandelde subgroep waren er slechts gegevens tot de interimanalyse, en daar was de OS bij zowel bij eerste- als tweedelijnsbehandeling met pazopanib vergelijkbaar ten opzichte van placebo. Ten tijde van de interim-analyse hadden zich 176 'events' (overlijdens) voorgedaan (109 ofwel 38% in de pazopanib-groep en 67 ofwel 46% in de placebo-groep). Bij ziekteprogressie werd (na staken van trialmedicatie) cross-over of behandeling met een andere angiogenese toegestaan, wat daadwerkelijk plaatsvond bij de meerderheid van de patiënten in de placebo-groep (61%) en bij een groot deel van de patiënten in de pazopanib-groep (28%). De vervolggegevens ten aanzien van OS, die nog niet beschikbaar zijn, zullen hierdoor aan validiteit inboeten. Het EPAR vermeldt niet of de interim-analyse volgens intention-to-treat is gebeurd, noch hoeveel van deze patiënten in de beide groepen cross-over of additionele behandeling wegens progressie hadden ondergaan voor de interim-analyse. De conclusies ten aanzien van de OS zijn daarom met grote onzekerheid omgeven. De analyse van de PFS was wel volgens intention-to-treat. Deze vond plaats toen 90 progressie-events in elke trial-arm hadden plaatsgevonden en ten minste 160 overlijdens waren opgetreden. Het onderzoek was wel dubbelblind uitgevoerd, de gegevens zijn door een onafhankelijke data review commissie tijdens de dubbelblinde fase beoordeeld, de analyse was volgens intention-to-treat, subgroepen waren vooraf gedefinieerd en de resultaten zijn peer-reviewed gepubliceerd.

Aangezien van het nog lopende direct vergelijkend onderzoek tussen pazopanib en sunitinib nog geen resultaten bekend zijn, is een indirecte vergelijking aangewezen voor de effectiviteitsbepaling van pazopanib in eerste en tweede lijn ten opzichte van de standaardbehandeling. In tabel 6 worden de uitkomsten van eerste- en tweedelijnsbehandeling met pazopanib vergeleken met uitkomsten uit eerder onderzoek voor sunitinib, interferon alfa (eventueel in combinatie met bevacizumab) en sorafenib.

Eerstelijnsbehandeling. In het fase III onderzoek van Motzer et al.^{14,15} bij een vergelijkbare groep van 750 patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom (gunstige/intermediaire prognose, 90% voorafgaande nefrectomie), is met eerstelijnsbehandeling met sunitinib een mediane PFS gerapporteerd van 11 maanden. Dit komt overeen met de mediane PFS die in het 'VEG105192' onderzoek met pazopanib is bereikt.²⁵ In het onderzoek van Motzer et al.¹⁵ werd met interferon alfa (de behandeling in de controlegroep) een mediane PFS van 8 maanden bereikt. In andere fase III onderzoeken werd interferon alfa gecombineerd met bevacizumab, wat samenging met een mediane PFS van 10,2 (AVOREN onderzoek^{11,32}) en 8,5 maanden [CALGB 90206 onderzoek^{33,34}]. De PFS bij eerstelijnsbehandeling met pazopanib was langer in de indirecte vergelijking met interferon-alfa zonder bevacizumab, maar kwam overeen met de combinatie interferon-alfa met bevacizumab (tabel 6).

Tweedelijnsbehandeling. Definitieve gegevens ten aanzien van de OS bij tweedelijnsbehandeling met pazopanib ontbreken. De PFS die in fase III onderzoek is bereikt bij tweedelijnsbehandeling met sunitinib, als ook met sorafenib, is vergelijkbaar met die van het VEG105192 onderzoek (7,4 maanden versus 8,3/8,7 en 5,5 maanden, tabel 6). Het onderzoek naar sunitinib betrof patiënten met gemetastaseerd (voornamelijk heldercellig) niercelcarcinoom in de gunstige/intermediaire prognosegroep. Echter, het onderzoek naar sorafenib betrof een zogeheten 'discontinuation trial' (alleen bij afname van de tumorgroei met meer dan 25% werd de studiemedicatie gecontinueerd) waardoor het qua opzet niet goed vergelijkbaar is met o.a. het VEG105192 onderzoek.²⁵ Hierdoor is de indirecte vergelijking mogelijk van beperkte waarde. De indirecte vergelijking is geen formele meta-analyse of weergave van gepoolde gegevens uit meerdere studies.

Tabel 6. Progressievrije overlevingsduur (PFS) in de pazopanib-arm van het VEG105192 onderzoek en in de sunitinib-, interferon-alfa+-bevacizumab- en sorafenib-armen in fase II- en III onderzoeken bij patiënten met gemetastaseerd of lokaal gevorderd niercelcarcinoom en gunstige/intermediaire prognose, naar behandellijn

Onderzoek	onderzoeksbarm		PFS (maanden)	
	behandeling	n	eerstelijns-behandeling*	tweedelijns-behandeling†
VEG105192 ^{25,26}	pazopanib	290	11,1	7,4
NCT00098657/ NCT00083889 ^{14,15}	sunitinib	335	11,0	
A6181006 ¹⁹	sunitinib	105	NVT	8,3‡
RKTC-0511-014 ²⁰	sunitinib	63	NVT	8,7‡
NCT00098657/NCT00083889 ¹⁵	IFN	121 ¹⁵	8,0	NVT
BO17705E AVOREN ^{11,12,32}	IFN+BEV	327	10,2	NVT
CALGB 90206 ^{33,34}	IFN+BEV	369	8,5	NVT
TARGET ^{17,18}	sorafenib	451	NVT	5,5
Di Lorenzo ²²	sorafenib	52	NVT	3,7 ‡§

PFS: progression free survival (mediaan, in maanden). NVT Niet van toepassing. IFN+-BEV=interferon-alfa eventueel met bevacizumab. * eerstelijnsbehandeling: zonder voorafgaande systemische behandeling voor de gemetastaseerde/lokaal gevorderde ziekte. † tweedelijnsbehandeling: na voorafgaande behandeling met cytokinen (interferon alfa eventueel in combinatie met bevacizumab, of interleukine-2) tenzij anders aangegeven. ‡ fase II onderzoek. § eerstelijnsbehandeling bij 50 patiënten sunitinib en bij 2 patiënten sunitinib/interferon.²²

Conclusie. Definitieve gegevens ten aanzien van de OS, als maat voor de effectiviteit, bij eerste- en tweedelijnsbehandeling met pazopanib ontbreken. De resultaten van meerdere fase II en fase III onderzoeken wijzen op vergelijkbare PFS als maat voor de werkzaamheid bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd en/of gemetastaseerd

niercelcarcinoom, in de gunstige en intermediaire prognosegroep, met pazopanib ten opzichte van sunitinib en interferon alfa al dan niet gecombineerd met bevacizumab. Het beschikbare fase III onderzoek laat ook vergelijkbare werkzaamheid zien bij tweedelijnsbehandeling met pazopanib ten opzichte van sunitinib en sorafenib, bij patiënten die in de eerste lijn waren behandeld met cytokinen (hetzij interferon alfa al dan niet gecombineerd met bevacizumab hetzij interleukine-2).

1.b. 3b Ongunstige effecten

Uit het EPAR en klinisch onderzoek naar pazopanib, sunitinib, interferon alfa, bevacizumab en sorafenib zijn de bijwerkingen bekend zoals samengevat in tabel 7.^{25,26,35-38}

Tabel 7. Bijwerkingen van pazopanib en vergeleken behandelingen

	<i>pazopanib</i>	<i>sunitinib</i>	<i>sorafenib</i>	<i>interferon alfa +bevacizumab</i>	<i>interleukine-2</i>
meest frequent	ontkleuring van het haar, stomatitis, leverenzym-stijging	hematologische bijwerkingen, bloedingen	hematologische bijwerkingen, gewichtsverlies, bloedingen, huidreacties	koorts, koude rillingen, spierpijn, stemmingsdaling	angst en verwardheid, pijn op de borst inclusief angina pectoris, hypotensie, hoesten, misselijkheid met of zonder braken, diarree, stomatitis, erytheem/uitslag, oligurie met verhoogd serumureum en -creatinine, pijn/reacties op de injectieplaats, koorts met of zonder rillingen, lusteloosheid en vermoeidheid, gewichtstoename met oedeemvorming, gewichtsafnam
ernstig	hypertensie, diarree, hand-voetsyndroom, cardiovasculaire stoornissen*, gastrointestinale perforatie en -fistel, bloedingen†, dodelijk leverfalen, proteïnurie, hypothyreoïdie, sterke vermagering	hypertensie, diarree, hand-voetsyndroom, diarree, ernstige neutropenie, daling linker-ventrikel-ejectiefractie, proteïnurie, hypothyreoïdie, sterke vermagering	hypertensie, diarree, hand-voetsyndroom, gewichtsverlies, bloedingen, proteïnurie, hypothyreoïdie, sterke vermagering	hematologische bijwerkingen, trombo-embolische gebeurtenissen, maag-darmperforaties, depressie	hematologische bijwerkingen, 'capillary leak syndrome' met shock, stollingsstoornissen, inclusief diffuse intravasale stolling, veranderingen in de mentale toestand (o.a. onrust, depressie, hallucinaties), 'adult respiratory distress syndrome', neuropathie, spraak-stoornissen, gastro-intestinale bloeding inclusief rectale bloeding, haematemesis, myocardinfarct, myocarditis, bloedingen, nierinsufficiëntie, , pancreatitis, stevens-johnsonsyndroom, necrose op de injectieplaats

*QTc-verlenging, vasculaire gebeurtenissen met name arteriële trombo-embolische gebeurtenissen
 † graad 3,4 en 5 hematurie, neusbloeding, hemoptysis en rectaal bloedverlies.

Evidentie.^{25-28, 35-38} De belangrijkste ernstige bijwerkingen waren TIA, ischemische beroerte, myocardischemie, hartdysfunctie, maagdarmporatie en -fistels, QT-verlenging en pulmonale, gastro-intestinale en cerebrale bloedingen. Alle bijwerkingen zijn gemeld bij < 1% van de behandelde patiënten. Fatale gebeurtenissen die als mogelijk gerelateerd aan het gebruik van pazopanib werden beschouwd, waren onder meer gastro-intestinale bloedingen, longbloeding/hemoptysis, abnormale leverfunctie, darmperforatie en ischemische beroerte. De meest voorkomende bijwerkingen (bij ten minste 10% van de patiënten) van elke graad waren

onder meer: diarree, veranderde haarkleur, hypertensie, misselijkheid, vermoeidheid, anorexie, braken, dysgeusie, verhoogde alanine-aminotransferase en verhoogde aspartaat-aminotransferase. De aard van de bijwerkingen van pazopanib komt overeen met die van de multi targeted receptor tyrosine-kinaseremmers als klasse. Direct vergelijkend onderzoek tussen pazopanib en sunitinib ontbreekt. De belangrijkste bijwerkingen van de multi targeted receptor tyrosine-kinaseremmers zijn vooral vermoeidheid, hypertensie, hand-voetsyndroom en hematologische bijwerkingen inclusief bloedingen. Daarnaast komen hypothyreoïdie, sterke vermagering en proteïnurie voor als dosis-beperkende bijwerkingen van alle TK-remmers. In het fase III-onderzoek naar pazopanib kwamen dosisreducties vanwege hypertensie voor bij 21 van de 290 patiënten in de pazopanib-arm versus 2 van 145 in de placebo-arm, maar ernstige hypertensie bij gebruik van pazopanib was zeldzaam. In een meta-analyse van negen onderzoeken bij 4.599 patiënten met gevorderd niercelcarcinoom of hepatocellulair carcinoom die behandeld werden met sorafenib, is een incidentie van hypertensie van 23,4% (16,0-32,9) gevonden.³⁹ De incidentie van ernstige (graad 3 of 4) hypertensie met sorafenib was 5,7%. In alle klinische onderzoeken (558 patiënten) kwam een toename van de QTc-tijd tot boven 500 msec voor bij 1,8% van de patiënten met pazopanib. In deze onderzoeken kwam één geval van hartstilstand ('cardiac arrest') voor, bij gebruik van pazopanib. In het fase III onderzoek VEG105192 was de incidentie van arteriële trombo-embolische gebeurtenissen bij gebruik van pazopanib hoger dan bij placebo (3,85 versus 0 per 100 patiëntjaar). In het fase III onderzoek was de incidentie van graad 3, 4 en 5 bloedingen hoger bij gebruik van pazopanib dan bij placebo (graad 3 bloedingen: 1,28 versus 0, graad 4 bloedingen: 0,43 versus 0, graad 5 bloedingen: 1,71 versus 0 per 100 patiëntjaar). De meest voorkomende bloedingen waren hematurie, epistaxis (neusbloeding), hemoptysis (longbloeding) en rectaal bloedverlies. Bij 9 patiënten in de pazopanib-arm (en 2 in de placebo-arm) ging het om ernstige bloedingen, waarvan 3 gevallen mogelijk gerelateerd waren aan de behandeling (retroperitoneale bloeding, hematurie en bloedende oesofagus-varices).

Kenmerkend voor de behandeling met interferon alfa zijn de bijwerkingen koorts, gebrek aan eetlust, vermoeidheid, slapt(e)asthenie en misselijkheid. Stemningsdaling en depressie zijn dosis- en behandelingbeperkende bijwerkingen van interferon alfa. Deze kwamen zowel bij interferon alfa monotherapie als bij de combinatie met bevacizumab veelvuldig (25-45%) voor. Verdere frequente (>10%) bijwerkingen van interferon alfa waren gewrichtspijn, rugpijn, depressie en gewichtsafname. Behandeling met bevacizumab + interferon alfa versus alleen interferon alfa resulteerde bij 28% respectievelijk 12% in het voortijdig staken van het gebruik van ten minste één van deze middelen. Dit gebeurde twee tot drie keer vaker bij de met bevacizumab behandelde patiënten, maar deze werden ook langduriger behandeld. Kenmerkende bijwerkingen van bevacizumab zijn neusbloedingen (27%), hypertensie (4%), en proteïnurie; deze treden niet op bij interferon alfa monotherapie. Dit gold ook voor (zeer) ernstige bijwerkingen van de combinatie van interferon alfa+bevacizumab als bloedingen (3%), arteriële (1%) en veneuze (2%) trombo-embolische gebeurtenissen, maag-darmperforaties (1%), gebrekkige wondgenezing (<1%) en hartfalen (<1%). Het cytokine interleukine-2 wordt weinig toegepast (zie Hoofdstuk 1. Aandoening, paragraaf Behandeling) in verband vaak zeer ernstige hematologische bijwerkingen en met de potentieel fatale bijwerking 'vascular leakage' syndroom, waarbij shockverschijnselen kunnen optreden.

Conclusie. Naast diarree en ontkleuring van het haar heeft pazopanib de klasse-bijwerkingen van de multi targeted receptor tyrosine-kinaseremmers, zoals (ernstige) hypertensie- en hand-voetsyndroom. Bekende bijwerkingen van deze groep geneesmiddelen zijn ook ernstig gewichtsverlies, hypothyreoïdie en proteïnurie. Pazopanib heeft andere bijwerkingen dan interferon alfa (koorts met koude rillingen en ook depressie), interleukine-2 (zeer ernstig 'vascular leakage' syndroom) en bevacizumab (hematologische bijwerkingen).

3c1 Ervaring

Tabel 8. Ervaring met pazopanib en vergeleken behandelingen*

	<i>pazopanib</i>	<i>sunitinib</i>	<i>interferon alfa</i>	<i>bevacizumab</i>	<i>sorafenib</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x				
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		x		x	x
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt			x		

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

In vergelijking met de beperkte ervaring met pazopanib is de ervaring met sorafenib en sunitinib voldoende. Sunitinib is in 2006 geregistreerd. Bevacizumab is in Europa voor het eerst begin 2005 geregistreerd. Voor de verschillende indicaties zijn inmiddels wereldwijd meer dan 200.000 patiënten met bevacizumab behandeld zodat de ervaring met bevacizumab zeker voldoende is.

Conclusie. De ervaring met pazopanib is beperkt. De ervaring met sunitinib en met sorafenib is voldoende en dus ruimer dan met pazopanib. De ervaring met interferon alfa al dan niet in combinatie met bevacizumab is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Pazopanib is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en bij overgevoeligheid.

Specifieke groepen: Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van pazopanib bij kinderen, ouderen en bij (voorgenomen) zwangerschap.

Interacties: Het gebruik van pazopanib dient vermeden te worden in combinatie met inductoren of remmers van het leverenzymstelsel CYP3A4, glycoproteïne of borstkankerresistentie-eiwit (BCRP). Gebruik van grapefruitsap en van geneesmiddelen die de activiteit van o.a. het leverenzym CYP3A4 remmen (o.a. ketoconazol, claritromycine, atazanavir) of induceren (o.a. rifampicine) moet vermeden worden. Gelijktijdige blootstelling aan lapatinib (een substraat en zwakke remmer van CYP3A4 en P-gp en een sterke remmer van BCRP) resulteert in sterke toename van de blootstelling aan pazopanib.

Overig: Bij patiënten met matig verminderde leverfunctie moet de dosis van pazopanib verminderd worden. Waarden van de leverenzymen, elektrolyten en schildklierfuncties moeten gemeten worden tijdens het gebruik. In verband met mogelijke hartritmestoornissen en hypertensie moeten voor en tijdens de behandeling electrocardiogrammen gemaakt worden en elektrolyten gecontroleerd worden. Pazopanib moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met risico op trombose of bloedingen, gastro-intestinale perforatie en fistels, verstoorde wondheling en proteïnurie.

Voor sunitinib en sorafenib geldt in essentie dezelfde toepasbaarheid als voor pazopanib. Het gebruik van interferon alfa (en ook interleukine 2) kent vele beperkingen die onder meer zijn gerelateerd aan de algehele conditie van de patiënt, de leverfunctie, het bloedbeeld, de aanwezigheid van hersenmetastasen en van comorbiditeit.

Conclusie. Pazopanib is even breed toepasbaar als sunitinib en sorafenib, en breder toepasbaar dan interferon alfa.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 9. Gebruiksgemak van pazopanib en vergeleken behandelingen

	<i>pazopanib</i>	<i>sunitinib</i>	<i>sorafenib</i>	<i>interferon alfa</i>	<i>bevacizumab</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	oraal	oraal	oraal	subcutaan	intraveneuze infusie	pazopanib, sunitinib, sorafenib: gebruiks-
toedieningsfrequentie	1 x/dag	1 x/dag gedurende	2 x/dag	3 x/week	1 x/14 dagen	

cyclus van 4 weken, gevolgd door 2 weken zonder inname	vriendelijker
--	---------------

Pazopanib en sorafenib moeten niet met (vetrijk) voedsel ingenomen worden. Sunitinib kan worden ingenomen onafhankelijk van de voedselinname.

Conclusie. Pazopanib wordt oraal toegediend evenals sunitinib en sorafenib. Interferon alfa en bevacizumab worden intraveneus toegediend.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom in de gunstige of intermediaire prognosegroep (volgens de indeling van Motzer) heeft pazopanib een gelijke waarde ten opzichte van sunitinib en een gelijke waarde ten opzichte van cytokinetherapie zoals interferon alfa al dan niet in combinatie met bevacizumab, of interleukine-2.

Na falen van voorafgaande behandeling gebaseerd op interferon-alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab) of interleukine-2 of wanneer deze niet werd verdragen, heeft tweedelijnsbehandeling met pazopanib bij deze patiënten eveneens een gelijke waarde ten opzichte van sunitinib.

Er zijn onvoldoende gegevens om de therapeutische waarde van pazopanib te bepalen bij tweedelijns-toepassing na falen van eerstelijnsbehandeling met sunitinib.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Op basis van indirecte vergelijkingen tussen studies, kan worden geconcludeerd dat klinisch relevante verschillen met sunitinib afwezig zijn. Pazopanib en sunitinib hebben een vergelijkbare werkzaamheid en effectiviteit. Hoewel het bijwerkingenprofiel van beide producten grote overeenkomsten vertoont, zijn er wel graduele verschillen waar te nemen. Op grond van de gedefinieerde criteria is pazopanib onderling vervangbaar met sunitinib. GSK acht pazopanib daarom clusterbaar met sunitinib. Dit wordt mede ondersteund door de keuze van de EMA om een voorwaardelijke registratie te verlenen met als eis direct vergelijkend onderzoek tussen pazopanib en sunitinib.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Definitieve gegevens ten aanzien van de OS, als maat voor de effectiviteit, bij eerste- en tweedelijnsbehandeling met pazopanib ontbreken. De resultaten van meerdere fase II en fase III onderzoeken wijzen op vergelijkbare PFS bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom in de gunstige en intermediaire prognosegroep, met pazopanib ten opzichte van sunitinib en interferon alfa al dan niet gecombineerd met bevacizumab. Ten aanzien van de vergelijking tussen eerstelijnsbehandeling met pazopanib en interleukine-2 zijn onvoldoende gegevens beschikbaar. Het beschikbare fase III onderzoek laat ook vergelijkbare werkzaamheid zien bij tweedelijnsbehandeling met pazopanib ten opzichte van sunitinib en sorafenib, bij patiënten die in de eerste lijn waren behandeld met cytokinen (hetzij interferon alfa al dan niet gecombineerd met bevacizumab hetzij interleukine-2).

Onderzoeksgegevens naar de plaats van pazopanib als tweedelijnsbehandeling in de groep die in de eerste lijn was behandeld met sunitinib, ontbreken. De bijwerkingen van pazopanib komen grotendeels overeen met die van de multi targeted receptor tyrosine-kinaseremmers als klasse, waartoe ook sunitinib en sorafenib behoren.

5. Literatuur

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Kidney cancer. V.2.2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf

2. Landelijke werkgroep urologische tumoren. Richtlijn niercelcarcinoom. Versie 1.2. VIKC, Utrecht 2006. Geraadpleegd in september 2010 via www.oncoline.nl.
3. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet 2009 ; 373 : 1119-32.
4. VIKC Kankerregistratie. Gegevens Nederlandse kankerregistratie 1998-2003. Geraadpleegd in september 2010 via www.ikcnet.nl.
5. Oliver RT, Nethersell AB, Bottomley JM. Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal cell carcinoma. Br J Urol 1989; 63: 128-31.
6. Mulder PHM de, Haanen JBAG, Sleijffer S, et al. Angiogeneseremmers voor de systemische behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom: sunitinib, sorafenib, bevacizumab en temsirolimus. Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152: 371-5.
7. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999; 17: 2530-40.
8. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi J, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23: 832-41.
9. Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD001425. DOI: 10.1002/14651858.CD001425.pub2.
10. Hudes G, Carducci M, Tornozak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 2271-81.
11. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007; 370: 2103-11.
12. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol 2010; 28: 2144-50.
13. Mulders PFA, Brouwers AH, Hulsbergen-van der Kaa CA, et al. Richtlijn 'Niercelcarcinoom'. Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152: 376-80.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon-alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115-24.
15. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27: 3584-90.
16. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. Lancet Oncol 2009; 10: 757-63.
17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 125-34.
18. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 2009; 27: 3312-8.
19. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006; 295: 2516-24 (+ editorial p 2537).
20. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24: 16-24.
21. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. Guidelines on Renal cell carcinoma. European Association of Urology, Arnhem, 2009. Geraadpleegd in september 2010 via http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/RCC.pdf.
22. Lorenzo Di G, Carteni G, Autorino R, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 4469-74.
23. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport everolimus (Afinitor®) bij de indicatie gevorderd niercelcarcinoom. CVZ, Diemen, 2010. Geraadpleegd in september 2010 via http://www.cvz.nl/binaries/live/CVZ_Internet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1002+everolimus+afinitor.pdf
24. SPC pazopanib (Votrient®). Votrient -EMA/H/C/001141, 08/07/2010. CHMP/EMA, Londen. Geraadpleegd in september 2010 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf
25. EPAR pazopanib (Votrient®). EMA/CHMP/248579/2010, 08/07/2010. CHMP/EMA, Londen.
26. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010; 28: 1061-8.

27. Hutson TE, Davis ID, Machiels J-P H, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 475-80.
28. NCT00720941. Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COMPARZ). Geraadpleegd in september 2010 via www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720941?term=NCT00720941&rank=1
29. Coppin C, Le L, Porzsolt F, et al. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006017. DOI: 10.1002/14651858.CD006017.pub2.
30. Yang CH, Chuang CK, Hsieh JJ, et al. Targeted therapy and hand-foot skin reaction in advanced renal cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9:459-70.
31. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-216.
32. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- α 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1470-6.
33. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5422-8.
34. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2137-43.
35. SPC sunitinib (Sutent®). Rev.8, 10/09/08. CHMP/EMEA, Londen. Geraadpleegd in september 2010 via <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/emea-combined-h687nl.pdf>
36. SPC interferon alfa (Roferon-A®). CBG, Den Haag, 2010. Geraadpleegd in september 2010 via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h24155.pdf> .
37. SPC bevacizumab (Avastin®). CHMP/EMEA, Londen. Geraadpleegd in september 2010 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
38. SPC sorafenib (Nexavar®). Rev. 9 13/08/09. CPMP/EMEA, Londen. Geraadpleegd in september 2010 via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf .
39. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 117-123.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 20 december 2011

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	[geneesmiddel]	[geneesmiddel]
prijs*		
kosten per 28 dagen		

*Bron: Z-index. [Maand, jaar.]

CFH-advies

Bij eerstelijnsbehandeling kan pazopanib, in de gunstige en intermediaire prognosegroep, als alternatief voor sunitinib of interferon alfa (al dan niet gecombineerd met bevacizumab) worden ingezet. De voorkeur gaat echter uit naar sunitinib of interferon alfa (al dan niet gecombineerd met bevacizumab), vanwege de ruimere ervaring.

Tweedelijnsbehandeling bij patiënten die in de eerste lijn waren behandeld met cytokinen (hetzij interferon alfa al dan niet gecombineerd met bevacizumab hetzij interleukine-2) kan bestaan uit pazopanib, als alternatief voor sunitinib of sorafenib. De voorkeur gaat echter uit naar sunitinib of sorafenib, omdat daarmee grotere ervaring is opgedaan dan met pazopanib. Er is geen plaats voor pazopanib als tweedelijnsbehandeling in de groep die in de eerste lijn was behandeld met sunitinib, omdat onderzoeksgegevens hiervoor ontbreken.

Preparaattekst

Hoofdstuk:

Stofnaam: pazopanib

Merknaam: Votrient®

Fabrikant:

Samenstelling:

ATC-code:

Vergoedingsstatus:

WTB/bijlage 2/etc.:

Eigenschappen:

Indicaties:

Contra-indicaties:

Zwangerschap:

Lactatie:

Bijwerkingen:

Interacties:

Waarschuwingen/Voorzorgen:

Overdosering:

Dosering:

Benodigde vervolgacties Kompas:

In het Inleidend deel van Hoofdstuk 17 kan aandacht gegeven worden aan de behandelstrategie met VEGF-‘targeted therapy’ bij gevorderd niercelcarcinoom:

VEGF-‘targeted’ therapie met multi targeted receptor tyrosine-kinaseremmers (pazopanib, sunitinib, sorafenib) en mTOR-remmers (temsirolimus, everolimus) bij patiënten met lokaal gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom is vooral onderzocht bij patiënten met tumoren van het heldercellige type.

Bij eerstelijnsbehandeling, in de gunstige en intermediaire prognosegroep volgens de MSKCC-criteria, gaat de voorkeur uit naar sunitinib of interferon alfa (al dan niet gecombineerd met bevacizumab). Interleukine-2 heeft als eerstelijnsbehandeling van het gevorderd niercelcarcinoom een beperkte plaats, vanwege de toxiciteit. Pazopanib kan als alternatief voor sunitinib of op cytokinen gebaseerde therapie worden ingezet. Met pazopanib is echter geringere ervaring

opgedaan en direct vergelijkend onderzoek tussen pazopanib en sunitinib of interferon alfa/bevacizumab ontbreekt. Bij patiënten in de gunstige of intermediaire prognosegroep hangt de keus tussen sunitinib en cytokinetherapie vooral af van de conditie van de patiënt, aangezien sunitinib in de praktijk gepaard gaat met relatief veel bijwerkingen en de bijwerkingen van de kinaseremmers anders zijn dan die van interferon alfa. Bij patiënten in de gunstige prognosegroep en indien de ziekte beperkt is tot uitsluitend longmetastasen komt op cytokinen gebaseerde therapie in aanmerking. Temsirolimus heeft in de eerstelijnsbehandeling uitsluitend een plaats voor patiënten in de ongunstige prognosegroep volgens de MSKCC-criteria.

Tweedelijnsbehandeling bij patiënten die in de eerste lijn waren behandeld met cytokinen kan bestaan uit pazopanib, als alternatief voor sunitinib of sorafenib. De voorkeur gaat echter uit naar sunitinib of sorafenib, omdat daarmee grotere ervaring is opgedaan dan met pazopanib en omdat direct vergelijkend onderzoek tussen pazopanib en sunitinib of sorafenib ook in de tweede lijn ontbreekt. Er is geen plaats voor pazopanib, noch voor sorafenib noch voor everolimus, als tweedelijnsbehandeling in de groep die in de eerste lijn was behandeld met sunitinib, omdat onderzoeksgegevens hiervoor ontbreken.

Derdelijnsbehandeling met everolimus voor patiënten in de gunstige en intermediaire prognosegroep heeft alleen een plaats indien de eerstelijnsbehandeling had bestaan uit cytokinen en tweedelijnsbehandeling uit sunitinib of sorafenib. Voor overige groepen is everolimus niet voldoende onderzocht.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **pazopanib (Votrient®)**

Aanvraag: 1A

Besproken op: 22 november 2010 en 20 december 2010

22 november 2010

Agendapunt 8

8A. Pazopanib (Votrient®) CFH 76/2064

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De claim van de fabrikant is opname op bijlage 1A in een cluster met sunitinib, dat net als pazopanib geregistreerd is voor eerste- en tweedelijnsbehandeling voor gevorderd niercelcarcinoom.

Het FT-rapport is naar aanleiding van de eerste bespreking aangepast. De conclusies zijn niet gewijzigd. De weergave van de bijwerkingen is meer toegespitst op dosisbeperkende klinisch relevante bijwerkingen.

Het CFH-advies is herschreven waarbij duidelijk is aangegeven dat er geen plaats is voor pazopanib als tweedelijnsbehandeling indien de eerstelijnsbehandeling bestond uit sunitinib, omdat daarvoor onderzoeksgegevens ontbreken. Aan de "benodigde vervolgacties Kompas" is een tekstvoorstel toegevoegd waarin de behandelstrategie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom uitgebreider wordt toegelicht, met aandacht voor andere VEGF-“targeted” middelen.

Discussie

De Commissie merkt op dat in de alinea over de bijwerkingen de bijwerkingen van interleukine-2 niet worden aangegeven. Deze komen elders in de tekst aan de orde. Verder vindt de Commissie dat uit de conclusie niet duidelijk naar voren komt dat pazopanib minder bijwerkingen heeft dan interferon alfa. Uit de EPAR en het ontbreken van direct vergelijkende studies heeft het secretariaat echter niet kunnen opmaken dat interferon alfa beter of meer of minder bijwerkingen dan de kinase remmers geeft. De Commissie stelt voor dat in de conclusie wordt aangegeven dat de kinaseremmers andere bijwerkingen hebben dan de cytokinen en zonder dat je kunt zeggen welke ernstiger zijn. Wel moet de ernst van de bijwerkingen van cytokinen niet worden onderschat, zoals het woord ‘griepachtig beeld’ lijkt te suggereren. De bijwerkingen van interleukine-2 kunnen zeer ernstig en potentieel levensbedreigend zijn, de formulering ‘griepachtig beeld’ bij interferon alfa moet worden aangepast en depressie als bijwerking van interferon-alfa moet in de conclusie worden gemeld. De Commissie stelt voor dat tabel 6 beter gestructureerd wordt zodat de tijdas duidelijker wordt. De voetnoot onder de tabel over de overall survival moet worden verwijderd. Effecten in de referentie-arm van de aangehaalde onderzoeken en de hazard ratios worden niet in de tabel opgenomen. Een gepoolde analyse met hazard ratios wordt wel in het EPAR weergegeven, maar deze lenen zich niet voor presentatie in het FT-rapport. Het secretariaat licht toe dat de gegevens in de actieve-behandelarm slechts worden gepresenteerd om een indruk van de behandel-effecten in andere studies te geven, waarmee de commissie instemt. In de tekst wordt toegelicht dat de indirecte vergelijking in tabel 6 geen formele meta-analyse of mixed-treatment comparison is.

Bij tabel 7 “Bijwerkingen van pazopanib en vergeleken behandelingen” staat bij pazopanib het hand-voetsyndroom bij meest frequente bijwerkingen en bij sunitinib staat het hand-voetsyndroom bij ernstige bijwerkingen. Dit is inconsequent en moet worden aangepast. In de tabel moet ook als bijwerking worden opgenomen “sterke vermagering” dit staat nu in de tekst onder de tabel als bijwerking van de TK-remmers. Naar aanleiding van het CFH-advies in combinatie met “Benodigde vervolgacties Kompas” merkt de Commissie op dat er een discrepantie in het CFH-advies zit in de formulering van de plaats voor pazopanib, sorafenib en everolimus is. Wat is de plaats van everolimus? In de alinea “Benodigde vervolgacties Kompas” wordt ook temsirolimus genoemd, echter niet in het CFH-advies. Het secretariaat past dit aan door het CFH-advies te beperken tot de plaatsbepaling van pazopanib en alleen in de “Benodigde vervolgacties Kompas” in te gaan op de overige behandelingen.

Docnr.:2011006764

Zaaknr. 2010028280

De Commissie vindt de zinsdelen dat (direct vergelijkende) onderzoeksgegevens ontbreken, niets toevoegen in het CFH-advies. Dit wordt uit het CFH-advies gehaald.

CFH-rapport

De Commissie stelt voor dat in de passage bij klinisch relevante verschillen in eigenschappen uit de tekst de zinsdelen over de Overall Survival worden weggelaten omdat er nog geen definitieve gegevens over de overall survival beschikbaar zijn.

Besluit

Het FT-rapport en het CFH-rapport worden aangepast naar aanleiding van de discussie in de vergadering. De conclusie is dat bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom pazopanib een gelijke waarde heeft ten opzichte van sunitinib. Na falen van een voorafgaande behandeling gebaseerd op interferon-alfa (al dan niet in combinatie met bevacizumab) of interleukine-2 of wanneer deze niet werd verdragen, heeft tweedelijnsbehandeling met pazopanib eveneens een gelijke waarde ten opzichte van sunitinib en ten opzichte van sorafenib. Het advies is dat pazopanib in aanmerking komt voor opname op bijlage 1A in een cluster met sunitinib.

20 december 2010

Agendapunt 10

Pazopanib (Votrient®; 1A) CFH 165/8

Inleiding

Het betreft de derde bespreking. De claim van de fabrikant is opname op bijlage 1A, in een cluster met sunitinib, dat net als pazopanib geregistreerd is voor eerste en tweede lijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom. Naar aanleiding van de vorige bespreking en de reactie van de fabrikant zijn de conclusies tekstueel iets gewijzigd. De ongunstige effecten zijn nader beschreven en tabel 6 is aangepast naar aanleiding van de discussie in de CFH.

Discussie

FT-rapport

Bij de ongunstige effecten staat "kinaseremmers". Dit moet gewijzigd worden in "Multi targeted receptor tyrosine-kinase remmers". Besloten wordt om in de samenvatting niet de precieze bijwerkingen te noemen, omdat deze in het rapport zelf goed zijn verwoord en een samenvatting van de bijwerking zoals dit er nu staat te algemeen is verwoord. In tabel 7 bij ernstige bijwerkingen is toegevoegd "tijdens gebruik". De Commissie stelt voor om dit niet toe te voegen of dit weg te laten en aan te geven dat dit nog niet duidelijk is.

CFH-rapport

Bij de conclusie van het CFH-rapport wordt de aanbevolen standaarddosering van pazopanib voor volwassenen aangegeven. Dit zal op een andere wijze worden geformuleerd die in lijn is met andere CFH-rapporten.

Brief

In de brief aan de fabrikant wordt aangegeven welke concept-richtlijn wordt bedoeld.

Besluit

Bij eerstelijnsbehandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom heeft pazopanib op basis van indirecte vergelijking een gelijke waarde ten opzichte van sunitinib. Na falen van voorafgaande behandeling gebaseerd op interferon-alfa of interleukin-2 of wanneer deze niet werd verdragen, heeft tweedelijnsbehandeling met pazopanib op basis van indirecte vergelijking eveneens een gelijke waarde zowel ten opzichte van sunitinib als sorafenib. Advies is opname op bijlage 1A in een cluster met sunitinib.