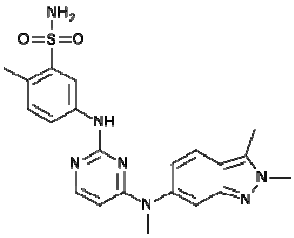
PAZOPANIB CLORHIDRATO
(VOTRIENT® / GLAXOSMITHKLINE, S.A.)

Presentación	Grupo terapéutico
CN 665806: 200 mg comp rec E/30 CN 665807: 400 mg comp rec E/60	L01XE: INHIBIDORES DIRECTOS DE LA PROTEIN-QUINASA
Excipientes	**Naturaleza del recipiente**
Núcleo comprimido: estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona (K30), glicolato sódico de almidón (tipo A) **Cubierta pelicular:** hipromelosa, óxido de hierro rojo (E172), macrogol 400, polisorbato 80, dióxido de titanio (E171)	Frascos de PEAD con un tapón de polipropileno resistente a los niños
Período de validez	**Estabilidad**
2 años Sin condiciones especiales	
Solicitado por	Dr. J. Montalar Salcedo (Jefe Servicio Oncología Médica)
Fecha solicitud	17/05/2011
Fecha autorización en España	14/07/2010
Intercambio terapéutico por/de	Sunitinib

Estructura y mecanismo de acción

Pazopanib es una indazolilpirimidina que compite por con el ATP por los lugares de unión intracelulares de los receptores tirosin-quinasa, inhibiendo por tanto el receptor.



Inhibe tres subtipos del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR): VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3 y dos subtipos del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR): PDGFR-α y PDGFR-β, de las células endoteliales. Esta acción resulta en una inhibición de la angiogénesis por disminución de la vía de activación que implican a la proliferación celular, la supervivencia celular, la permeabilidad vascular y la migración celular.

Los receptores tirosin-quinasa actúan produciendo la inactivación del gen VHL (Von Hippel-Lindau), un gen supresor de tumores que codifica una proteína reguladora de la transcripción del VEGFR y PDGFR, así como los receptores de otras proteínas inducibles mediante hipoxia. La inactivación parcial o completa del gen VHL conduce a la sobreexpresión de los

mencionados ligandos, que inducen la angiogénesis tumoral y la actividad autocrina de las células implicadas.

Finalmente, la actividad de pazopanib es ejercida por una acción antiproliferativa sobre las células endoteliales y, por consiguiente, una inhibición de la angiogénesis tumoral[1-2].

Indicaciones y posología

Pazopanib es el tercer inhibidor de tirosin-quinasa y el sexto agente en recibir aprobación para carcinoma de células renales (CCR) avanzado, concretamente pazopanib tiene indicación de tratamiento en CCR avanzado en primera línea y en aquellos pacientes que han recibido anteriormente terapia con citoquinas para enfermedad avanzada. De los otros inhibidores de la tirosin-quinasa, sunitinib tiene las mismas indicaciones que pazopanib y sorafenib sólo como segunda línea de tratamiento, después de fracasar el tratamiento con citoquinas[3-5].

La posología habitual es de 800 mg una vez al día. Las modificaciones de dosis para el manejo de reacciones adversas deben hacerse escalonadamente en disminuciones de 200 mg, según tolerabilidad individual. No se deben exceder los 800 mg de pazopanib al día.

Población pediátrica:
No está recomendado su uso en menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia renal:
En pacientes con CrCl ≥ 30 ml/min no se requiere ajuste de dosis.
En pacientes con CrCl ≤ 30 ml/min se recomienda precaución por no existir experiencia en este grupo de población.

Insuficiencia hepática:
Leve (elevación de ALT o aumento de bilirrubina hasta 1,5 veces el LSN): 800 mg/día.
Moderada (aumento de bilirrubina de 1,5-3 veces el LSN): se recomienda dosis de 200 mg/día.
Grave: contraindicado

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):
Datos limitados aunque no se observó diferencias clínicamente significativas de seguridad entre pacientes ≥65 años e individuos jóvenes.[3]

Farmacocinética

Pazopanib presenta farmacocinética no lineal y relativa variabilidad interindividual (40% para AUC y Cmax)[3].

Tras una dosis única de 800mg de pazopanib se produce una Cmax 19±13µg/mL que aparece entre 2-4 horas después de la dosis. La $AUC_{0-\infty}$ fue de 650±500µg·h/mL. Se duplicaron la AUC y Cmax de pazopanib al administrarse con los alimentos, por ello debe administrarse dos horas después o una hora antes de las comidas. También se duplica Cmax y AUC cuando los comprimidos se administran triturados.[1,3]

Presenta unión a proteínas plasmáticas en más del 99% y es sustrato de la glicoproteína-P y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

El metabolismo está mediado principalmente por CYP3A4, con menor participación de CYPA2 y CYP2C8, los metabolitos son de 10 a 20 veces menos activos.

La eliminación es principalmente por las heces, siendo la eliminación renal menor del 4%. La vida media de eliminación es de 30,9 horas[1,3].

Efectos adversos

Los efectos adversos graves más importantes recogidos en los ensayos clínicos fueron accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, perforación y fístula gastrointestinal, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral, todos con incidencia <1% [3]. De estos efectos adversos, destacan los accidentes hemorrágicos, como en otros inhibidores de la angiogénesis, relacionándose con eventos mortales. También se registraron eventos mortales debido a función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico. [3]

Los efectos adversos más comunes (>10%) fueron diarrea, cambios en color del pelo (despigmentación), hipertensión, náuseas, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, elevación de ALT y AST.[3] Los que en mayor medida que conllevaron reducción de dosis fueron hipertensión y diarrea. [6]

La discontinuación de tratamiento debido a efectos adversos se produjo mayoritariamente como consecuencia de anomalías en la función y enzimas hepáticas, tales como incremento en los niveles de ALT, AST, e hiperbilirrubinemia. Diarrea y astenia también produjeron discontinuación de tratamiento.[3]

Las recomendaciones para la prevención y el manejo de la hepatotoxicidad por pazopanib incluyen la monitorización de la función hepática antes de iniciar tratamiento con pazopanib y al menos una vez cada cuatro semanas durante los primeros cuatro meses de tratamiento en todos los pacientes y posteriormente en los siguientes casos:

- Aumentos aislados de las transaminasas <8 x LSN: monitorización semanal hasta que los valores de transaminasas vuelvan a Grado 1 o al valor inicial.
- Aumentos >8 x LSN: suspender tratamiento. Si se considera que el beneficio de pazopanib superan los riesgos de la hepatoxicidad.[3]

Se debe monitorizar la tensión arterial y la función tiroidea durante el tratamiento con pazopanib y puede ser necesario tratamiento para controlar los síntomas. Los pacientes en tratamiento con pazopanib deben hacerse análisis de orina y función hepática rutinarios. En pacientes de alto riesgo de prolongación del intervalo QT debe realizarse electrocardiograma y monitorización de electrolitos[7].

Análisis de la evidencia disponible

Se estima que cada año hay unos 58.000 casos nuevos de cáncer de células renales y 13.000 muertes debido a enfermedad en EEUU. Aproximadamente un 30% de los pacientes con nuevo diagnóstico presentan enfermedad avanzada[8]. El CCR es resistente a terapia citotóxica, radiación u hormonoterapia[9]. El tratamiento de la enfermedad avanzada considera previo a la terapia farmacológica la nefrectomía o la metastectomía. Los primeros medicamentos aprobados en este uso fueron las terapias basadas en citoquinas (interferón alfa e interleuquina 2). Posteriormente aparecieron los inhibidores de la m-TOR, temsirolimus y everolimus y finalmente los inhibidores de la tirosin-quinasa ya comentados[1]. Entre todas las opciones terapéuticas las principales guías de práctica clínica recomiendan pazopanib como opción de tratamiento en primera línea.[10,11]

El estudio pivotal fue fase III, aleatorizado y abierto, con revisión independiente de las evaluaciones radiológicas. Se incluyeron 435 pacientes, que podían haber recibido tratamiento previo con citoquinas (n=202) o no (n=233), con diagnóstico de CCR claras o relativamente claras. Entre los criterios de exclusión se encontraban la hipertensión mal controlada, alargamiento del intervalo QT o historia de insuficiencia cardíaca congestiva III/IV, angioplastia, infarto de miocardio, angina inestable o accidente cerebrovascular en los 6 meses anteriores al ensayo. Los pacientes se asignaron a pazopanib 800 mg una vez al día o placebo. Se obtuvo una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) para el total de pacientes de la rama experimental de 9,2 meses frente a 4,2 meses en placebo [HR: 0,46 (IC 95% 0,34-0,62), p<0,0001]. Por subgrupos, se obtuvo mediana de SLP de 11,1 meses para los no tratados previamente frente 2,8 meses para los pacientes con placebo [HR: 0,40 (IC 95% 0,27-0,60), p<0,0001] y 7,4 meses para los pacientes con pazopanib en segunda línea frente 4.2 meses para placebo [HR: 0,54 (IC 95% 0,35-0,84), p<0,001]. La supervivencia global fue significativa en el análisis total de los pacientes pero no por subgrupos siendo de 21,1 para pazopanib y 18,7 meses en placebo [HR: 0,73(IC 95% 0,53-1,00); p=0.02][9].

En el estudio de extensión se incluyeron a 71 pacientes que habían progresado con placebo en el estudio pivotal. Se obtuvo 8,3 meses de mediana de SLP (IC 95% 6,1-11,4) y supervivencia global de 16,8 meses (IC 95% 16,3-No obtenido), que están en concordancia con los resultados de estudios anteriores.[12]

Un ensayo previo a los anteriores, fase II, incluyó 155 pacientes para tratamiento en primera línea y 70 pacientes después de tratamiento con citoquinas o bevacizumab. Todos recibieron tratamiento con pazopanib 800 mg/día. Se obtuvo una tasa de respuesta del 31% y una mediana de SLP de 13 meses.[13]

Está en marcha un estudio de no inferioridad con sunitinib (otro inhibidor del receptor de tirosin-quinasa y considerado el comparador directo de pazopanib) pero hasta que aparezcan los resultados, sólo contamos con los resultados de los ensayos individualmente y de las comparaciones indirectas realizadas.

El informe EPAR de la Agencia Europea del medicamento resume los resultados de efectividad de los ensayos para las principales alternativas en el tratamiento del CCR y se muestra a continuación:

	CONTROL	MEDIANA SLP (meses)	HR SLP (IC 95%)	HR SG (IC 95%)
Pazopanib 1ª/2ª línea (n=435)	Placebo	9,3	0,42 (0,31-0,57)	0,73 (0,52-1,00)
Pazopanib 1ª línea (n=233)	Placebo	10,8	0,36 (0,24-0,55)	0,74 (0,47-1,15)
Sunitinib 1ª línea (n=750)	IFNα	11	0,54 (0,44-0,66)	0,82 (0,67-1,00)
Bevacizumab + IFNα 1ª línea (n=649)	IFNα	10,2	0,63 (0,52-0,75)	0,70 (0,62-1,02)
Bevacizumab + IFNα 1ª línea (n=732)	IFNα	8,5	0,71 (0,61-0,83)	No analizado
Pazopanib 2ª línea (n=202)	Placebo	7,5	0,50 (0,32-0,78)	0,72 (0,46-1,14)
Sorafenib 2ª línea (n=902)	Placebo	5,5	0,51 (0,43-0,60)	0,88 (0,71-1,04)

Tabla 1: SLP y SG para los medicamentos aprobados en CCR[12]

A su vez, la EMA ha realizado comparaciones indirectas con los agentes autorizados (tabla 2):

COMPARACIÓN	HR INDIRECTO	IC 95%
Pazopanib vs IFNα 1ª línea	0,50	0,31-0,81
Pazopanib vs Sunitinib 1ª línea	0,93	0,55-1,56
Pazopanib vs Bevacizumab 1ª línea	0,74	0,45-1,21
Pazopanib vs Sorafenib 2ª línea	0,98	0,61-1,58

Tabla 2: comparación indirecta entre pazopanib y los medicamentos aprobados en CCR[12]

La comparación sale favorable para pazopanib comparado con IFNα y no se puede decir que existan diferencias en SLP respecto a los otros tratamientos.

Grupo Español de Oncología Genitourinaria ha elaborado recomendaciones de tratamiento del CCR según grupos de riesgo. En estas recomendaciones pazopanib aparece como opción terapéutica en primera línea para pacientes de riesgo favorable e intermedio y en segunda línea después de tratamiento con citoquinas para pacientes de riesgo intermedio[8]. El Scottish Medicines Consortium (SMC), sólo considera el uso en primera línea, pues la población elegible para segunda línea, en la práctica es muy pequeña[10].

Respecto a otros inhibidores de la tirosin-kinasa parece tener menos incidencia de síndrome mano-pie, efectos hematológicos y aumentos de lipasa, sin efecto negativo sobre la fracción de eyección ventricular.[1] Como se muestra en la tabla 3 la incidencia de los efectos adversos más representativos es menor en pazopanib, excepto para la hepatotoxicidad, con un 10-40% más de incidencia.

Medicamento	Rash (%)	Sdme mano –pie (%)	Fatiga (%)	Elevación enzimas hepáticas (%)
Pazopanib	8	6	19	>50
Sorafenib	40	30	37	1-10
Sunitinib	27	21	58	39

Tabla 3: comparación de seguridad de los ITK[6]

Respecto a sunitinib que ha sido denominado comparador directo de pazopanib, destacan como efectos adversos la aparición de diarrea (61%), fatiga (54%), hipertensión (30%), síndrome mano-pie (29%) y astenia (20%). También se detectó un 18% de neutropenia y leucopenia y destaca la disminución de la fracción de eyección ventricular en un 13% de los pacientes. Esto obliga a un estrecho control de la función cardíaca, que sería diferencial al manejo del tratamiento con pazopanib[7].

Otro aspecto a considerar en estos tratamientos es como pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes. La calidad de vida relacionada con la salud se determinó en el ensayo fase III de pazopanib con placebo. No se encontraron diferencias entre los grupos de pazopanib y placebo en ningún momento, lo que indica que el tratamiento con pazopanib no empeora la calidad de vida relacionada con la salud[14].

Estudio económico

La aproximación del coste comparado con sunitinib se muestra en la tabla 4.

	PVL Envase/Unitario	Dosis	Coste/ciclo	Coste/año	Coste/total pacientes	Coste incremental
VOTRIENT 400 mg COMP E/60 (pazopanib)	2.829,97 €	800mg/24h	3.961,96 €[a]	35.657,62 €[b]	35.6576,2 €[c]	
SUTENT 50 mg CAPSULAS E/30 (sunitinib)	4.673,28 €	50mg/24h 28 días + 14 días descanso	4.361,84 €[a]	39.256,56 €[b]	39.2565,6 €[c]	+35.989,4€

Tabla 4.Coste de la presentación de pazopanib.
[a]Coste de 42 días de tratamiento
[b]Aproximación a 1 año=378 días (9 ciclos de tratamiento con sunitinib)
[c]Coste para 10 pacientes previstos de tratamiento al año

Pazopanib se administra de forma continua y sunitinib de con ciclos de 42 días compuestos de 28 días de tratamiento y 14 días de descanso. Se ha escogido las dosis estándar para los dos tratamientos. Esto supone un ahorro con la utilización de pazopanib 3.598,94 euros por año y paciente.

El Scottish Medicines Consortium (SMC) evaluó los datos de un análisis coste-utilidad presentado por el laboratorio fabricante. En este estudio, se comparaba pazopanib, sunitinib, IFNα y el mejor tratamiento de soporte. Se incluyeron los costes del tratamiento, la SLP, la SG y las reacciones adversas. Los datos de SLP y SG del mejor tratamiento de soporte se obtuvieron del ensayo pivotal, los de IFNα y sunitinib por adecuación de la función Weibull de la curva de Kaplan-Meier del ensayo de sunitinib. El resultado principal de este estudio fue que el

tratamiento con sunitinib incrementaba en 4.263 £ el coste por paciente por 0,068 años de vida ajustados por calidad (AVAC) es decir el coste adicional por AVAC era de 6.414 £. Para IFNα y mejor tratamiento de soporte el coste por AVAC fue 44.697 £ y 37.126 £, respectivamente. El coste adicional por AVAC era de 100.144£. Según el SMC, el coste adicional por AVAC no resultaba aceptable.[10]

Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
  - o Libre: Pazopanib AND Renal Cell Carcinoma
  - o Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I, IIb
- ✓ Grado de recomendación: A

Conclusiones

Pazopanib es el tercer inhibidor de tirosin-quinasa junto con sorafenib y sunitinib aprobado en cáncer avanzado de células renales. Está aprobado en primera y segunda línea tras terapia con citoquinas. Las principales guías de práctica clínica recomiendan pazopanib como opción de tratamiento en primera línea. Estas recomendaciones se basan en los resultados del ensayo pivotal fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, los resultados de eficacia fueron una de una mediana de SLP de 9,2 meses frente a 4,2 meses para los pacientes con placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, hipertensión, cambios en el color del pelo, náuseas, anorexia y vómitos. Efectos adversos mortales fueron eventos trombóticos, hemorrágicos y hepatotoxicidad.

No existen ensayos comparados con otros tratamientos, de modo que sólo hay datos a través de comparaciones indirectas, éstas sitúan a pazopanib con una eficacia equivalente a sunitinib, a la espera de la conclusión de un ensayo de no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib son los mejores datos de comparación disponibles. Respecto a los efectos adversos de grado 3 y 4 mostró menos incidencia que sunitinib de diarrea, hipertensión, náuseas, vómitos, fatiga, astenia, síndrome mano-pie y efectos hematológicos. Por otro lado, pazopanib presentó mayor incremento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, que se relaciona con la mayor hepatotoxicidad mostrada por pazopanib.

La calidad de vida relacionada con la salud se determinó en el ensayo fase III de pazopanib con placebo. No se encontraron diferencias entre los grupos de pazopanib y placebo en ningún momento, lo que indica que el tratamiento con pazopanib no empeora la calidad de vida relacionada con la salud.

Finalmente, pazopanib parece una opción en el tratamiento de cáncer de células renales avanzado con eficacia equivalente (obtenida por comparación indirecta) y con mejor perfil de seguridad (a la espera de una mayor experiencia de uso) que sunitinib sumado al ahorro económico que supondría el tratamiento de los pacientes con CCR en lugar de ser tratados con sunitinib, se propone la sustitución de sunitinib por pazopanib, siempre que se pueda realizar el intercambio en todos los pacientes.

Grado Recomendación del CIM: A
Se INCLUYE en Guía Farmacoterapéutica sin recomendaciones específicas

BIBLIOGRAFIA

1. Keisner SV, Shah SR. Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. Drugs 2011. 71:443-54.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Pazopanib.
3. Votrient®. Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf
4. Sutent®. Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
5. Nexavar®. Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf
6. LaPlant KD, Louzon PD. Pazopanib: an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor for use in renal cell carcinoma Ann Pharmacother. 2010. 44:1054-60.
7. Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies Oncologist 2011;16 Suppl 2:32-44.
8. Calvo E, Maroto P, del Muro XG, Climent MA, González-Larriba JL, Esteban E, López R, Paz-Ares L, Bellmunt J, Castellano D. Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma. Cancer Metastasis Rev 2010; 29 Suppl 1:1-10.
9. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial J Clin Oncol. 2010; 28:1061-8.
10. Scottish Medicines Consortium Nº676/11. Pazopanib (Votrient). Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pazopanib_Votrient_FINAL_February_2011.doc_for_website.pdf
11. NICE Pazopanib Guidance. Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13346/53185/53185.pdf
12. Votrient®. CHMP Assessment Report. EMA/CHMP/248579/2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/001141/WC500094275.pdf
13. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF, Epstein RJ, Baker KL, McCann L, Crofts T, Pandite L, Figlin RA. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma J Clin Oncol. 2010; 28:475-80.
14. Cella D. Beyond traditional outcomes: improving quality of life in patients with renal cell carcinoma. Oncologist 2011;16 Suppl 2:23-31.

AUTORAS: Dras. Patricia Marrero y Eva Romá

TIEMPO: 30 h
Nº REGISTRO: 12/11