

Pazopanib

Document: TDM monografie Pazopanib v4.docx
(/Media/Default/Monografieen/TDM%20monografie%20Pazopanib%20v4.docx)

Laatst bijgewerkt:
woensdag 12 september 2018 16:45:00

Synoniemen

Votrient

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Geldt voor: Volwassen patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC) of weke delen sarcoom (STS)

Monster materiaal: EDTA of stolbuis zonder gel, bepaling in plasma of serum

Afname tijdstip: dalspiegels, vlak voor de volgende gift

Bewaar condities: vriezer (-20°C)

Transport: kamertemperatuur (15-25°C)

Interpretatie: dalspiegel > 20,5 mg/L

Toxische conc: dalspiegel > 46 mg/L

Inleiding

Pazopanib is een multi-target tyrosine kinase remmer van de vasculaire endothele groei factor receptor (VEGFR-1, -2 en -3), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR- α and $-\beta$), en stamcel factor receptor (c-KIT) en is geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC) en weke delen sarcoom (STS).^{1 2-4} TDM van pazopanib valt in categorie 2 van TDM evidence level.⁴

Doseringsrichtlijnen

Pazopanib wordt gedoseerd in een vaste dosering van 800mg eenmaal per dag. Toediening dient ten minste 1 uur vóór of 2 uur na het eten plaats te vinden. De fabrikant adviseert bij combinatie met een sterke CYP3A4-remmer de dosering te verlagen naar 400 mg 1x per dag.

Referentiewaarden

Voor effectiviteit dalspiegel > 20,5 mg/L

Voor toxiciteit dalspiegel < 46 mg/L

Therapeutische index 20,5 – 46 mg/L

Spiegelafname

Idealiter wordt er een dalspiegel afgenomen (24 uur na de gift). Na circa 1 week constante dosering wordt een steady-state blootstelling bereikt en kan de eerste spiegel worden afgenomen. Het wordt aanbevolen de monsters in te vriezen bij $\leq -20^{\circ}\text{C}$ indien analyse niet binnen een maand plaatsvindt. Pazopanib in plasma is stabiel gedurende minstens 3 maanden in zowel de koelkast als op kamertemperatuur.⁵

Interpretatie resultaten

In een retrospectieve studie van Suttle et al. is de relatie tussen progressie vrije overleving en pazopanib blootstelling bij patiënten met niercelcarcinoom onderzocht. Een dalspiegel >20,5 mg/L is geassocieerd met een verbeterde progressievrije overleving (19,6 weken vs 52 weken).⁶ Een vergelijkbaar resultaat werd gezien in een studie van Verheijen et al. waarin patiënten een langere progressievrije overleving lieten zien bij een dalspiegel > 20 mg/L (PFS 34,1 weken vs 12,5 weken). Dezelfde trend werd waargenomen voor sarcoma patiënten, echter door de groepomvang was dit voordeel niet statistisch significant (PFS 18,8 weken vs. 8,8 weken).⁷ Bovendien laat Verheijen et al. in een prospectieve studie zien dat met behulp van TDM concentraties boven de streefwaarde kunnen worden bereikt.⁸

Gedurende de eerste fase van behandeling (eerste 3 maanden) vindt er een afname in pazopanib blootstelling plaats. Het mechanisme achter deze afname is nog niet opgehelderd. De streefwaarde van 20,5 mg/L is vastgesteld bij spiegels na 4 weken behandeling. Bij interpretatie van spiegels in de eerste 4 weken van behandeling moet men er dus rekening mee houden dat de spiegel gemiddeld met ~ 25% afneemt over de eerste periode.^{9,10}

Doordat pazopanib verzadigbare absorptie laat zien bij doseringen >600mg lijkt dosisverhoging bij inadequate spiegels bij 800mg minder zinvol.^{9,11} Een mogelijk wijze om dit verzadigingsplafond te verhogen is inname met voedsel. Inname van pazopanib met een Europees ontbijt geeft een stijging in de blootstelling van ca 30%.¹² Een andere mogelijke manier om dit verzadigingsplafond te omzeilen is splitsen van de dosering naar 2dd 400mg. Volgens de simulaties uitgevoerd met het pazopanib populatie model ontwikkeld door Yu et al. geeft het splitsen van de dosering naar 2dd 400mg ook een stijging in de blootstelling van pazopanib.⁹ Dit wordt momenteel in een klinische studie verder onderzocht.⁹

Het is rationeel om bij therapietrouwe patiënten met suboptimale respons de dosering bij te stellen op basis van de gemeten plasmaconcentraties.⁸ Circa 60% van de patiënten laat bij de standaard dosering van 800mg een inadequate blootstelling zien.¹³

Toxiciteit

Bij spiegels > 46 mg/L worden meer bijwerkingen met betrekking tot o.a. diarree, verhoging amino transferases, stomatitis en handvoet syndroom gezien. Echter lijkt er geen relatie te zijn tussen de blootstelling en het optreden van bijwerkingen zoals misselijkheid, braken en moeheid.^{6,14}

Achtergrondinformatie

Farmacokinetiek

Pazopanib wordt vanuit het maagdarm kanaal matig geabsorbeerd met een biologische beschikbaarheid van ca 21%.¹⁵ De relatieve lage biologische beschikbaarheid wordt veroorzaakt door de lage oplosbaarheid van het geneesmiddel. In waterig media is het beperkt oplosbaar bij een pH van 1. Het is praktisch onoplosbaar bij een pH>4. De absorptie van pazopanib bij een verhoogde pH door gelijktijdig gebruik van esomeprazol geeft een afname in de blootstelling (AUC) van ca 40%.¹⁶

De biologische beschikbaarheid wordt tevens beïnvloed door voedsel. Pazopanib is zeer lipofiel (cLogP = 3,65). Inname met een hoog vette maaltijd resulteert in een tweevoudige toename van de AUC en Cmax. Het blijkt dat absorptie in een lipofiele omgeving het effect van een verhoogde pH overstemt.¹⁷

Uit onderzoek blijkt dat bij toediening van pazopanib met een Europees ontbijt, dezelfde AUC wordt bereikt met een 25% lagere dosis, in vergelijking met toediening op de lege maag.¹²

Vergelijkbaar met andere TKIs laat pazopanib een inter-patiënt variatie van 27,3% en intra-patiënt variatie 24,7% in blootstelling zien na inname van de standaard dosering van 800mg.^{10,11} Pazopanib is voor 99% gebonden aan plasma eiwitten en heeft een relatief lange halfwaardetijd van ca 31 uur.¹⁸ Excretie gaat voornamelijk via de feces met slechts 4% dat via de nieren wordt uitgescheiden.¹⁵ Pazopanib wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 waarbij CYP1A2 en 2C8 een kleine rol spelen.¹⁶ Van de 7 gevonden metabolieten heeft er 1 (GSK 1268997) dezelfde affiniteit voor de VEGF receptor. De overige metabolieten hebben ten minste een 10-20voudige verminderde activiteit in vergelijking met de moeder stof. Alle metabolieten gezamenlijk dragen voor minder dan 1% bij aan de totale pazopanib blootstelling en dragen daarom niet bij in de effectiviteit van pazopanib.^{15,17}

Farmacogenetica

Polymorfismen lijken geen invloed te hebben op de blootstelling en klaring van pazopanib.¹⁹

Interacties

De absorptie neemt af bij gelijktijdig gebruik met antacida. Pazopanib moet ten minste 2 uur vóór of 4 uur na het antacidum worden ingenomen. De biologische beschikbaarheid neemt af door H₂-antagonisten en protonpompremmers (de oplosbaarheid neemt af naarmate de pH stijgt). Indien gebruik van maagzuurremmers niet kan worden gestaakt luidt het advies om pazopanib in te nemen direct voor het gebruik van secretieremmer. Aanvullend kan overwogen worden om de blootstelling aan pazopanib te bepalen opdat een adequate blootstelling bereikt wordt.

De plasmaconcentratie van pazopanib daalt door CYP3A4-inductoren waaronder rifampicine.

De plasmaconcentratie van pazopanib stijgt door krachtige CYP3A4-remmers waaronder ketoconazol.

PK parameters

	F	Cl	Vd	T1/2	Eiwitbinding	Tmax
		(L/h)	(L)	(h)	(%)	
Pazopanib	~21%	0,27	225 L	31	99	4 uur

Populatiemodellen

Een twee compartimenten model beschrijft de pazopanib concentratie-tijds curve het best. De absorptie fase wordt het best beschreven met twee eerste order processen. 36% van de dosering wordt relatief snel geabsorbeerd (0.4 h^{-1}). De rest van de dosering wordt langzamer geabsorbeerd (0.1 h^{-1}).⁹

Parameters PK model zoals beschreven door Yu et al.⁹

Fast absorption rate constant (KaF)	0.40 h^{-1}
Slow absorption rate constant (KaS)	0.12 h^{-1}
Fraction of fast absorption	36.1 %
Fraction of slow absorption	63.9 %
Lag time between fast and slow absorption (ALAG)	0.98 h
Clearance (CL)	0.27 L/h
Volume of distribution of central compartment (Vc)	2.43 L
Inter-compartment clearance (Q)	0.99 L/h
Volume of distribution of peripheral compartment (Vp)	25.1 L
Relative bioavailability at dose 200 mg (rF200)	1 FIX
Maximum effect of dose levels in bioavailability (Emax)	1 FIX
Dose level with half of bioavailability at dose 200 mg (ED50)	480 mg
Magnitude of decrease in relative bioavailability in time (Ad)	50.1 %
First-order decay constant (λ)	0.15 day^{-1}

Literatuur

1. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, et al: Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 6:2012-21, 2007
2. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al: Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 379:1879-86, 2012
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* 28:1061-8, 2010
4. Heine Rt, Huitema ADR, Mathijssen RHJ, et al: Therapeutic drug monitoring' van tyrosinekinaseremmers: precisiegeneeskunde nog doeltreffender. 2015
5. van Erp NP, de Wit D, Guchelaar HJ, et al: A validated assay for the simultaneous quantification of six tyrosine kinase inhibitors and two active metabolites in human serum using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 937:33-43, 2013
6. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, et al: Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 111:1909-16, 2014
7. Verheijen RB, Swart LE, Beijnen JH, et al: Exposure-survival analyses of pazopanib in renal cell carcinoma and soft tissue sarcoma patients: opportunities for dose optimization. *Cancer Chemother Pharmacol* 80:1171-1178, 2017
8. Verheijen RB, Bins S, Mathijssen RH, et al: Individualized pazopanib dosing: a prospective feasibility study in cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2016
9. Yu H, van Erp N, Bins S, et al: Development of a Pharmacokinetic Model to Describe the Complex Pharmacokinetics of Pazopanib in Cancer Patients. *Clin Pharmacokinet*, 2016
10. de Wit D, van Erp NP, den Hartigh J, et al: Therapeutic drug monitoring to individualize the dosing of pazopanib: a pharmacokinetic feasibility study. *Ther Drug Monit* 37:331-8, 2015
11. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al: Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 15:4220-7, 2009
12. Lubberman FJE, Gelderblom AJ, Jansman F, et al: Food intervention to make therapy with pazopanib more patient-friendly and affordable. *J Clin Oncol* 34:(suppl; abstr 11040), 2016

13. Lankheet NAG, Desar IME, Mulder SF, et al: Optimizing the dose in cancer patients treated with imatinib, sunitinib and pazopanib. *Br J Clin Pharmacol* 83:2195-2204, 2017
14. Lin Y, Ball HA, Suttle B, et al: Relationship between plasma pazopanib concentration and incidence of adverse events in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 29:(suppl 7; abstr 345), 2011
15. Deng Y, Sychterz C, Suttle AB, et al: Bioavailability, metabolism and disposition of oral pazopanib in patients with advanced cancer. *Xenobiotica* 43:443-53, 2013
16. Tan AR, Gibbon DG, Stein MN, et al: Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 71:1635-43, 2013
17. Heath EI, Chiorean EG, Sweeney CJ, et al: A phase I study of the pharmacokinetic and safety profiles of oral pazopanib with a high-fat or low-fat meal in patients with advanced solid tumors. *Clin Pharmacol Ther* 88:818-23, 2010
18. Summary of product characteristics Votrient 400 mg. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf (http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf)
19. US Food and Drug Administration: Pazopanib (Votrient) Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022465s000_ClinPharmR.pdf (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022465s000_ClinPharmR.pdf)

Colofon

Deze monografie is opgesteld door Floor Lubberman en Nielka van Erp.

Deze richtlijn is opgesteld door: drs Floor Lubberman (ziekenhuisapotheker) en dr. Nielka van Erp (ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog), onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, juni 2018.

Bijlage

Revisie