

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

1. TÍTULO: Pazopanib en el tratamiento del sarcoma avanzado de partes blandas del adulto, previamente tratado con quimioterapia

2. AUTORES Y FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Enero 2014

3. RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo de neoplasias amplio y complejo, tanto histológica como clínicamente, y también terapéutico, dado el manejo multidisciplinario que requieren. Se caracterizan por su infrecuencia, con una incidencia estimada de 4–5 casos /100 000 habitantes /año en Europa, lo que supone un 2% del total de tumores malignos del adulto. Es importante destacar que hasta un 60% del total de SPB se diagnostican en personas de menos de 65 años. Con los tratamientos locales actualmente disponibles, fundamentalmente cirugía y radioterapia, se consigue el control local en >90% de los pacientes. No obstante, hasta un 50% de los SPB agresivos terminarán desarrollando metástasis durante el seguimiento posterior y la mayoría falleciendo de la enfermedad. El único tratamiento disponible en los pacientes no subsidiarios de cirugía de las metástasis, que son la gran mayoría, es la quimioterapia. Sus resultados son limitados, con una supervivencia global mediana en torno a 12-15 meses. Tras la progresión a antraciclinas e ifosfamida, las opciones terapéuticas son escasas. Únicamente trabectedina y gemcitabina, éste último no aprobado, pueden beneficiar a algunos pacientes. La toxicidad de la quimioterapia administrada en diferentes líneas sucesivas, no obstante, suele ser importante, e impactar en la calidad de vida de los pacientes.

Pazopanib, un inhibidor tirosina quinasa de VEGFR y PDGFR, de potente efecto antiangiogénico y actividad antitumoral frente a cáncer renal avanzado, ha mostrado actividad en la siguiente indicación: pacientes con SPB del adulto metastásico, que ha progresado tras tratamiento previo con quimioterapia, con histologías no específicas, con excepción de liposarcoma, y otros tipos menos frecuentes (rabdomyosarcoma embrionario, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, GIST, dermatofibrosarcoma protuberans y sarcoma miofibroblástico inflamatorio). En este grupo de pacientes de especial mal pronóstico y riesgo de toxicidad importante por la quimioterapia repetida, pazopanib se asocia a un incremento significativo importante de la supervivencia libre de enfermedad (SLP), con un perfil de toxicidad favorable y diferente al de la quimioterapia.

4. CONTENIDO:

4.1. Descripción del fármaco y mecanismo de acción

Pazopanib (GW 786034) (Votrient[®]) es una pequeña molécula, de administración oral, con efecto inhibidor de múltiples receptores tirosina quinasa, que posee actividad antitumoral, desarrollado por GlaxoSmithKline (GSK).

Pazopanib es, químicamente, una indazolipirimidina sintética, que se une a la porción intracelular de los receptores tirosina-quinasa de forma competitiva con adenosina trifosfato (ATP). De este modo, pazopanib inhibe la activación del receptor inducida por ATP. Pazopanib inhibe la actividad tirosina quinasa de los siguientes subtipos del receptor de *Vascular Endothelial Growth*

Factor (VEGFR): VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Inhibe también los subtipos del receptor de *Platelet-Derived Growth Factor (PDGFR):* PDGFR-alfa y PDGFR-beta. La inhibición de estos receptores conduce a la supresión de la angiogénesis, al bloquear vías de señalización intracelular implicadas en la proliferación, supervivencia, permeabilidad vascular y migración celular. Asimismo, inhibe también otros receptores tirosina quinasa como *c-kit*, *fibroblast growth factor receptor (FGFR)-1* y *FGFR-3*, y más modestamente *transmembrane glycoprotein receptor tyrosine kinase (c-Fms)*. La actividad antitumoral de pazopanib depende sobre todo de la inhibición de la actividad tirosina quinasa de VEGFR-2, que ejerce un importante efecto antiangiogénico. No obstante, no puede descartarse que la inhibición de otros receptores desempeñe un papel antitumoral en algunos tipos de cáncer.

4.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación

- Carcinoma de células renales avanzado:
 - FDA: Aprobado el 19 de octubre del 2009 para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado
 - EMA: aprobado en junio 2010 para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado en pacientes no tratados previamente o en aquellos que han recibido únicamente citoquinas
- Carcinoma de ovario: Sometido a evaluación por la EMA en agosto 2013, en espera de resolución

4.3. Farmacocinética

4.3.1 Absorción y distribución

Tras la administración de una dosis única oral en ayunas de 800 mg, pazopanib se absorbe con una mediana de 2 a 4 horas hasta lograr concentraciones máximas. La concentración plasmática máxima [C_{máx}] media fue 58.1 mg/mL y el área bajo la curva [AUC] media fue 1037mg h/mL. Los incrementos en la exposición a pazopanib fueron inferiores a los proporcionales a la dosis administrada entre 50-2000 mg/día, sugiriendo una absorción no lineal de la droga. La exposición sistémica fue hasta dos veces superior en ayunas, sugiriendo que pazopanib debe ser tomado al menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos. Se ha descrito una asociación entre el estado de equilibrio y el aumento de la tensión arterial. La biodisponibilidad absoluta media de pazopanib fue del 14-39% después de la administración de una dosis intravenosa única de 5 mg. La unión de pazopanib a proteínas plasmáticas humanas in vivo es >99% y es independiente de la concentración del fármaco a concentraciones entre 10–100 mg/mL .

4.3.2. Metabolismo y eliminación

El metabolismo de pazopanib se produce predominantemente por vía citocromo P450 (CYP) enzima CYP3A4, mientras que CYP1A2 y CYP2C8 desempeñan un papel menor. Hasta siete metabolitos han sido identificados en la circulación sistémica, las heces o la orina. No obstante, pazopanib no modificado fue el principal componente relacionado con la droga en plasma, sangre o heces, y la exposición a pazopanib es la responsable de la mayoría de actividad de la droga. La eliminación de pazopanib se produce principalmente por las heces (82.2%) y únicamente un 2.6% es excretado por la orina. La vida media de la droga, tras una dosis de 800 mg, es de 30.9 horas.

#

4.3.3. Farmacocinética en poblaciones especiales

La exposición sistémica a pazopanib se encuentra reducida en los pacientes con disfunción

hepática. No se recomienda el uso de pazopanib en pacientes con hepatopatía severa, y en los pacientes con hepatopatía moderada se recomienda una reducción de dosis. Por otra parte, el aclaramiento de pazopanib no parece estar influenciado por el aclaramiento de creatinina in un rango de 30–150mL/min. Esta observación y el hecho de que la excreción renal de pazopanib es mínima, indican que su farmacocinética no parece ser alterada significativamente por el deterioro en la función renal, y no se requieren ajustes de dosis en estos niveles de aclaramiento de creatinina. No obstante, no existen datos sobre su uso en pacientes con insuficiencia renal severa o en hemodiálisis.

4.4. Evaluación de la eficacia

4.4.1. Resultados de los ensayos clínicos disponibles

Ensayo fase I: En el estudio inicial fase I de pazopanib en humanos se incluyeron 9 pacientes con sarcoma. Cuatro de ellos alcanzaron estabilizaciones superiores a 6 meses. Sus subtipos histológicos fueron condrosarcoma en dos casos, y leiomiomasarcoma y GIST en un caso cada uno.

Ensayo fase II: La EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) realizó un ensayo clínico fase II multicéntrico en pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado, de grado histológico alto o intermedio, que habían progresado tras tratamiento previo con quimioterapia para enfermedad avanzada (admitiendo hasta dos agentes previos), o que eran ineleables para quimioterapia. Se administró pazopanib 800 mg/día vía oral.

El diseño del estudio establecía cuatro cohortes diferentes de pacientes en función del subtipo histológico: leiomiomasarcoma, liposarcoma, sarcoma sinovial y un grupo que englobaba otros subtipos incluibles diferentes a los citados. Se excluyeron los siguientes subtipos: rabdomiomasarcoma embrionario, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, condrosarcoma y GIST. La variable principal del estudio fue la tasa de pacientes libres de progresión a las 12 semanas, tomando como referencia los criterios propuestos por la EORTC basados en sus ensayos previos en sarcomas utilizando drogas activas e inactivas (X). Se trata de unos criterios ampliamente aceptados en estudios fase II en sarcomas de partes blandas, patología donde la poca frecuencia y la heterogeneidad de la población constituye una dificultad en la identificación de nuevas drogas potencialmente activas. Dicha variable se evaluó separadamente para cada una de las cuatro cohortes incluidas. Se aplicó un diseño en dos etapas de Simon para cada una de las cuatro cohortes, que contemplaba una primera etapa con 17 pacientes que, si se apreciaba actividad, se ampliaba en una segunda fase hasta un total de 37 pacientes por grupo. Variables secundarias fueron la supervivencia libre de progresión, tasa de respuestas, duración de la respuesta, supervivencia global y seguridad.

Se incluyeron 142 pacientes con sarcoma de partes blandas. En tres de las cohortes tratadas con pazopanib se alcanzó la variable primaria, apreciándose un considerable incremento de la tasa de pacientes libres de progresión a las 12 semanas frente al 20% observado en a los controles históricos.

-Sarcoma sinovial: SLP a las 12 semanas 49%

-Leiomiomasarcoma: SLP a las 12 semanas 44%

-Otros subtipos: SLP a las 12 semanas 39%

La cohorte de liposarcoma, sin embargo, fue cerrada precozmente, debido a actividad insuficiente en la primera etapa.

-Liposarcoma: SLP a las 12 semanas 26%

Ensayo fase III (PALETTE): Los resultados del fase II citado, condujeron a la realización de un gran ensayo fase III randomizado, diseñado y llevado a cabo conjuntamente por EORTC y GlaxoSimthKline en 72 hospitales en 13 países. Se incluyeron pacientes adultos diagnosticados de SPB avanzado previamente tratados, que habían progresado dentro de los últimos 6 meses o 12 meses para los pacientes tratados de forma adyuvante. Debían haber recibido al menos un régimen de quimioterapia previo que incluyera antraciclinas y un máximo de 4 líneas en total, o dos líneas si incluían regímenes de poliquimioterapia. En este estudio se incluyeron los subtipos habituales de SPB con la excepción de los liposarcomas de cualquier tipo, dada la pobre actividad en este subtipo observada en el fase II mencionado. Se excluyeron también rbdomiosarcoma embrionario, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, condrosarcoma y GIST. Los pacientes poseían un *performance status* (ECOG) de 0-1. Los pacientes fueron randomizados con una ratio 2:1 a recibir pazopanib 800 mg/día vía oral frente a placebo, en un estudio doble-ciego. Los pacientes fueron estratificados por su estado funcional de la ECOG (PS) (0 o 1) al inicio del estudio y por el número de líneas de tratamiento sistémico previo que recibieron para enfermedad avanzada (0 o 1 vs 2 o más). La variable principal del estudio fue SLP. El tamaño del estudio permitía detectar una diferencia del 15% en la SLP a 6 meses. Se realizó una revisión externa independiente rediológica de la SLP.

Se registraron 372 pacientes, de los que fueron randomizados 369 (pazopanib n= 246 versus placebo n=123). 56% de ellos habían recibido dos o más líneas previas de quimioterapia. Se apreció una diferencia importante en SLP entre ambos brazos: la mediana de SLP fue 4.6 meses (95% IC 3.7–4.8) para pazopanib versus 1.6 meses (0.9–1.8) para placebo (hazard ratio [HR] 0.31, 95% CI 0.24–0.40; p<0.0001). No obstante, no se observaron diferencias en la SG, cuya mediana fue 12.5 meses (10.6–14.8) con pazopanib versus 10.7 meses (8.7–12.8) con placebo (HR 0.86, 0.67–1.11; p=0.25). Este hecho podría estar relacionado con el tamaño de la muestra del estudio, limitada para poner de manifiesto una diferencia de 3 meses, y a los tratamientos posteriores administrados. Se observaron 0 respuestas parciales en el brazo de placebo versus 6% en el de pazopanib. En el análisis multivariado, los factores pronósticos asociados a SLP favorable en los pacientes tratados con pazopanib fueron ECOG-0 y grado histológico bajo o intermedio. No se apreció una interacción significativa con el subtipo histológico.

El análisis de calidad de vida no mostró diferencias significativas entre ambos brazos excepto para diarrea, anorexia, náusea y astenia asociada a pazopanib.

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: PALETTE

Referencia.

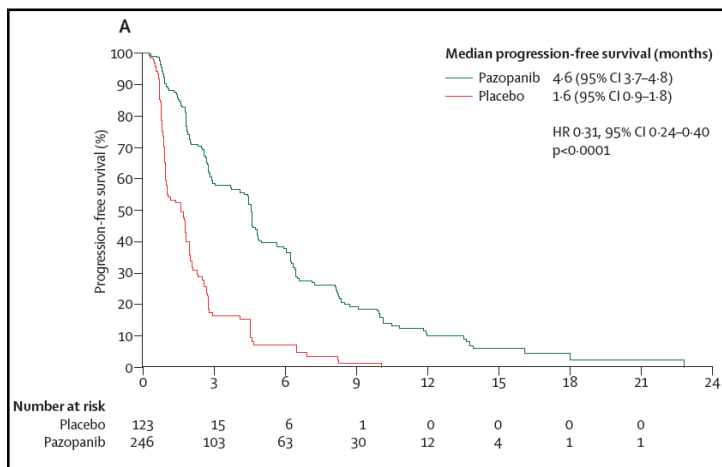
Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico	Fase III randomizado 2:1, doble ciego, multicéntrico
Nº de pacientes:	369
Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control. Duración del tratamiento Hasta progresión o toxicidad intolerable	Pazopanib 800 mg/día vía oral versus placebo
- Variables:	
-variable principal	Supervivencia libre de progresión
-variables secundarias	Supervivencia global, Respuesta objetiva, Seguridad
- Principales criterios de inclusión y de exclusión:	SPB del adulto avanzado, previamente tratado (1 a 4 líneas) PS 0-1, no liposarcoma ni subtipos pediátricos, óseos ni GIST

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio:

Referencia:

Variable	Pazopanib	Placebo	p	HR
Variable principal: SLP	4.6 meses	1.6 meses	<.001	0.31(IC95%= 0.24-0.40)
Supervivencia global	12.5 meses	10.7 meses	.25	0.86(IC95%= 0.67-1.11)
Respuesta objetiva	6%	0		



4.4.2. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

- Las Guías de la ESMO (European Society of Clinical Oncology) publicadas en 2012 presentan pazopanib como una alternativa de tratamiento tras el fracaso o contraindicación de antraciclinas, excepto en el liposarcoma.
- En las Guías NCCN 1.2013 se contempla pazopanib como una alternativa terapéutica en pacientes con SPB avanzados no operables con histologías no específicas.

4.5. Evaluación de la seguridad y tolerancia

La evaluación de la toxicidad de pazopanib en pacientes con SPB avanzado previamente tratados con quimioterapia se basa fundamentalmente en el ensayo PALETTE en el que éste se compara a placebo.

- La tolerancia del fármaco fue aceptable en general, siendo la mayoría de efectos adversos observados grado 1 o 2. Las toxicidades más frecuentes, con una incidencia >25%, fueron astenia, diarrea, náusea y vómito, pérdida de peso, hipertensión arterial, anorexia y disgeusia.
- Las toxicidades grado 3 que se presentaron con más frecuencia en el brazo de pazopanib que en el de placebo fueron: astenia (13% vs 5%), hipertensión (7% vs 3%), anorexia (6% vs 0%), diarrea (5% vs 1%), náusea (3% vs 2%), vómito (3% vs 1%) y mucositis (1% vs 0%).

Únicamente se apreció toxicidad grado 4, astenia, en 2 pacientes, uno de cada grupo. Se reportaron 8 eventos adversos fatales en el brazo de pazopanib, pero sólo uno fue considerado como posiblemente relacionado con el fármaco, un fallo multiorgánico, mientras que en el brazo de placebo se observaron seis.

- Otros efectos adversos de interés fueron hemorragia, frecuentemente epistaxis, en 22% versus 8% de los pacientes. No obstante, un 1% de los pacientes con pazopanib experimentaron hemorragias severas (intracraneal, subaracnoidea y peritoneal). Se observó hipotiroidismo en un 5% de los pacientes tratados con pazopanib.
- La alteración de laboratorio más frecuente (incidencia >25%) asociada a pazopanib fue la elevación de AST, ALT, leucopenia y linfopenia. De especial interés fue la hepatotoxicidad que fue grado 3-4 en los siguientes casos que ocurrieron en >2% de los pacientes tratados con pazopanib: elevación de ALT (10% vs 3%), elevación de AST (8% vs 2%), neutropenia (4% vs 0%), trombocitopenia (4% vs 0%) y elevación de fosfatasa alcalina (3% vs 1%). Estos resultados confirman la importancia de la monitorización estrecha de la función hepática durante el tratamiento, y el ajuste de dosis correspondiente, tal como se ha recomendado en el uso de pazopanib en cáncer renal.
- El perfil de tolerabilidad de pazopanib observado en los pacientes con SPB es consistente con el observado en los pacientes con cáncer renal avanzado, en los que existe una mayor experiencia (x,X). No obstante, se observó una mayor incidencia de eventos tromboembólicos (5% versus 2%, respectivamente), neumotórax (3% vs 1%) y cardiotoxicidad. Se observó un descenso en la fracción de eyección en 16 pacientes con pazopanib (3 de ellos asintomáticos) versus 3 pacientes con placebo. La cardiotoxicidad, escasamente reportada en pacientes con cáncer renal, podría tener especial interés en los pacientes con sarcoma, ya que éstos han recibido previamente doxorubicina, un fármaco potencialmente cardiotoxico. merece especial atención.
- Se requirió reducción de dosis en 39% de los pacientes que recibieron pazopanib frente a 4% con placebo, debido a hipertensión, astenia, diarrea, anorexia, náusea y vómito, síndrome mano-pie y toxicidad hepática. Se requirió interrupción del tratamiento por toxicidad en el 49% frente al 9% de los pacientes, respectivamente. Se suspendió el tratamiento debido a efectos adversos en un 14% versus 1% de los paciente, respectivamente.

4.6. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

En el tratamiento de los SPB avanzados, los tratamientos disponibles son muy escasos. La quimioterapia estándar, o de primera línea, consiste en doxorubicina e ifosfamida, administrados conjuntamente o de forma secuencial. Lamentablemente, sus resultados son a menudo pobres. En la progresión a estos agentes, existen las alternativas mencionadas a continuación, que han mostrado actividad. Los pacientes son con frecuencia jóvenes, y mantienen aceptable estado general hasta muy avanzada la enfermedad, por lo que la administración secuencial de otros agentes activos es la estrategia más utilizada en el tratamiento de esta enfermedad.

- **Trabectedina**, agente quimioterápico de origen marino, de administración endovenosa. Su uso está aprobado por la EMA para el tratamiento de los SPB en los que haya fracasado el tratamiento con antraciclinas e ifosfamida, o bien que no sean candidatos a recibir dichos productos. El estudio de registro constituye un ensayo fase II randomizado que mostró mejoría en la SLP de trabectedina administrada en infusión de 24 horas cada 3 semanas frente a una pauta semanal administrada en 3 horas. El estudio incluyó únicamente dos subtipos de SPB: liposarcoma y leiomiomasarcoma, por ello la eficacia se basa

fundamentalmente en datos de pacientes con liposarcoma o leiomiomasarcoma. Su perfil de toxicidad se encuentra dentro de los característicos de los agentes quimioterápicos.

- **Gemcitabina asociada a docetaxel o dacarbacina.** Es un agente quimioterápico antimetabolito de administración endovenosa, que combinado con docetaxel o dacarbacina han mostrado mejoría de la SLP y SG en ensayos fase II randomizados, promovidos por investigadores independientes. No obstante, gemcitabina no está aprobada para su uso en SPB, ya que no ha sido evaluado por las agencias reguladoras para esta indicación. Se utiliza en ocasiones en la práctica clínica como una alternativa como prescripción fuera de ficha técnica. Estas combinaciones parecen ser especialmente activas en pacientes con leiomiomasarcoma. Su toxicidad es similar a la de otros agentes quimioterápicos.
- **Pazopanib** es el único fármaco cuya aprobación se basa en un ensayo randomizado fase III realizado en pacientes con SPB en progresión tras tratamiento quimioterápico estándar de primera línea. Es el único agente dirigido a dianas moleculares aprobado para el uso de SPB con histologías no específicas, con la excepción del liposarcoma, una histología frecuente, en la que no se ha demostrado beneficio. Un aspecto diferencial importante respecto al resto de medicamentos utilizados en la misma indicación es un perfil de toxicidad distinto, ya que no se trata de un quimioterápico. Este aspecto puede constituir una ventaja relevante en la práctica clínica en pacientes que han desarrollado toxicidad importante con la quimioterapia previa o que poseen riesgo de desarrollarla con una segunda línea.

4.7. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.7.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

- **FDA (Abril/2012):** Aprobación de pazopanib para el tratamiento de pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado previamente tratados con quimioterapia.
- **EMA (Agosto/2012):** Aprobación de pazopanib para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de partes blandas avanzados de subtipos seleccionados que han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica o que han progresado dentro de los 12 primeros meses tras quimioterapia neo/adyuvante.

La eficacia y seguridad de pazopanib sólo se puede considerar establecida para los subtipos de SPB incluidos en el estudio PALETTE y el tratamiento con pazopanib se debe restringir a dichos subtipos de STB. Por lo tanto, los siguientes tipos se excluyen: Sarcoma adipocítico (todos los subtipos), rabdomiosarcoma embrionario, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing / PNET, GIST, dermatofibrosarcoma protuberans, sarcoma miofibroblástico inflamatorio, mesotelioma maligno y tumores mixtos del mesoderma del útero.

- El British Sarcoma Group ha informado en una nota publicada en su página web, que pazopanib para SPB avanzado no será remitido al **NICE** por el *UK Department of Health*, debido a que el reducido número de pacientes no justifica el uso del proceso de evaluación de NICE, y a que el precio de la droga ya está establecido por su aprobación para el cáncer renal avanzado. El **National Cancer Drugs Fund** ha aprobado, para uso en el **NHS en Inglaterra**, la financiación de

pazopanib en el tratamiento del SPB no adipocítico tratado con dos líneas de quimioterapia previa o contraindicación o intolerancia a ésta. Pazopanib en SPB no ha sido aprobado por el **Scottish Medicines Consortium** en Escocia, ni por **All Wales Medicines Strategy Group** en Gales.

4.7.2. Impacto desde el punto de vista médico y Coste oportunidad desde una vertiente clínica

Pazopanib aporta una nueva opción de tratamiento para los pacientes con SPB metastásico, que han progresado al tratamiento convencional de primera línea con quimioterapia. Los resultados de esta quimioterapia convencional son, desafortunadamente, pobres, con una mediana de SLP en torno a 5-6 meses en los ensayos fase III más recientes. Se trata con frecuencia de pacientes jóvenes, que mantienen a menudo un aceptable estado general hasta muy avanzada la enfermedad, y en los que las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad son muy reducidas. Únicamente se encuentra aprobada para esta indicación trabectedina, que produce un aumento de la SLP, pero lamentablemente la mayoría de pacientes acaban progresando en un plazo más o menos breve. Se utilizan también las combinaciones de gemcitabina con docetaxel o dacarbazina, pero estas drogas no se encuentran aprobadas para esta indicación. Los SPB, debido a su infrecuencia y complejidad histológica y terapéutica, constituyen un área en la que el interés por la investigación clínica ha estado, clásicamente menos desarrollada que en otras áreas de la oncología. A ello ha contribuido también su habitual resistencia a las quimioterapias. Por ello, es necesaria la incorporación de nuevas drogas que permitan ampliar la SLP, manteniendo una calidad de vida de los pacientes adecuada, al tratamiento de esta enfermedad. La mejoría en la SLP que aporta pazopanib en el ensayo PALETTE, con una HR de =0.31 frente a placebo, es clínicamente relevante en esta situación de, con frecuencia, ausencia de otras alternativas. El hecho de que no se refleje en una mejoría de la SG puede deberse sobre todo al limitado tamaño muestral, calculado para detectar diferencias en SLP, y también a los tratamientos posteriores, en un momento en que ha habido diversos ensayos clínicos con otros fármacos, algunos de ellos con otros inhibidores tirosina-quinasa de VEGFR.

Por otro lado, las pautas de quimioterapia de primera línea que se utilizan en los SPB se asocian con mucha frecuencia a toxicidad relevante. Ello causa que los tratamientos quimioterápicos posteriores posean una probabilidad importante de producir toxicidad severa acumulativa. Por ello, el disponer de una alternativa terapéutica activa con un perfil de toxicidad diferente al de la quimioterapia, posee una ventaja relevante adicional para aquellos pacientes que han desarrollado toxicidad importante con la quimioterapia o que no pueden recibirla por riesgo de presentarla.

Estimación de pacientes/año:

La incidencia de los sarcomas de partes blandas (SPB) es de 3 casos x 100.000 habitantes/año. Dado que no disponemos de datos de registros nacionales, la estimación sobre la incidencia de SBP en España es solo aproximada, calculándose unos 1400 casos/año. De ellos, aprox. un 40% desarrollarán metástasis, es decir alrededor de 560 casos. Considerando que hay que excluir los pacientes con liposarcoma (aprox 25%), y los pacientes con edad avanzada o comorbilidad (que podrían suponer un 20%), el total de pacientes potencialmente candidatos sería de 336 pacientes. Por otro lado, sabemos que habitualmente solo un 50% de los pacientes que reciben una primera línea de

quimioterapia para SBP, están en condiciones de recibir una segunda o tercera línea, así que una cifra aproximada de pacientes que podrían ser subsidiarios de este tratamiento sería alrededor de **110 pacientes/año**.

5. CONCLUSIONES

- Los tratamientos sistémicos activos disponibles en los pacientes con SPB avanzado son muy limitados, y sus resultados con frecuencia pobres, especialmente tras la progresión a quimioterapia estándar con antraciclinas. La infrecuencia y complejidad de esta patología dificulta la investigación de nuevos tratamientos.
- Pazopanib en monoterapia ha demostrado, en un ensayo fase III frente a placebo, en pacientes con SPB que habían progresado al tratamiento estándar con quimioterapia, asociarse a un incremento significativo de la SLP de 4.6 meses versus 1.6 meses (HR 0.31, 95% CI 0.24–0.40; $p < 0.0001$).
- El beneficio de pazopanib se aprecia en los diferentes subtipos histológicos, con la excepción del liposarcoma. No se han identificado factores clínicos ni marcadores moleculares predictivos de respuesta que permitan una selección de los pacientes a tratar.
- Pazopanib es el primer agente antitumoral dirigido a una diana molecular que se incorpora al tratamiento sistémico de los SPB con histologías no específicas. Dado que posee un perfil de toxicidad diferente al de la quimioterapia, puede constituir una alternativa especialmente adecuada en aquellos pacientes que hayan presentado o posean riesgo de presentar toxicidad severa a la quimioterapia.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación y financiación de pazopanib en el tratamiento del sarcoma avanzado de partes blandas del adulto, según la aprobación de la EMA:

- Enfermedad metastásica o localmente avanzada.
- Progresión tras tratamiento previo con quimioterapia que contenga antraciclinas, o contraindicación para su administración, habiendo recibido hasta un máximo de 4 líneas previas, o dos líneas de tratamientos de combinación.
- Exclusión de los siguientes subtipos: liposarcoma, rhabdomyosarcoma embrionario, condrosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, GIST, dermatofibrosarcoma protuberans y sarcoma miofibroblástico inflamatorio.

La prescripción de pazopanib en esta indicación debe ser realizada por un oncólogo médico.

Se recomienda un Seguimiento estrecho y metódico, en la práctica asistencial de los pacientes que reciben este tratamiento, con especial atención a los siguientes aspectos:

- Monitorización de la función hepática para detectar precozmente la aparición de toxicidad hepática
- Aparición de hipertensión arterial, toxicidad cardíaca o fenómenos tromboembólicos
- Aparición de hipotiroidismo

7. BIBLIOGRAFÍA

Deeks Emma D. Pazopanib In Advanced Soft Tissue Sarcoma Drugs 2012; 72 (16): 2129-2140

Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4188–4196.

ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii92-9.

García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol.* 2011;29:2528–2533.

Hamberg P, Verweij J and Sleijfer S. Angiogenesis Inhibitor (Pre-)Clinical Pharmacology and Activity of Pazopanib, a Novel Multikinase *The Oncologist* 2010, 15:539-547.

Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:4220–4227

Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol.* 2007;25:2755–2763.

NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 1.2013

Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: A phase II study from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27:3126–3132.

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;28:1061–1068.

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.* 2012;379:1879–1886.

Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I et al.; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2002;38:543–549.

Sociedad Española
de Oncología Médica

| SEOM