Regione Emilia-Romagna
Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

Documento PTR n.212 relativo a:

PAZOPANIB

Aprile 2014

Pazopanib

Indicazioni registrate

Pazopanib è un multi-target inibitore orale che alla dose di 800 mg/die è indicato nel trattamento dei pazienti adulti affetti da sottotipi identificati di sarcoma dei tessuti molli (STM) in stato avanzato che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia per malattia metastatica o che sono andati in progressione entro 12 mesi dopo la terapia (neo)adiuvante[1-2].
Pazopanib è altresì già inserito in PTR nel trattamento del carcinoma renale metastatico in I o II linea, secondo le raccomandazioni GREFO comprese all'interno del documento di indirizzo sul trattamento delle neoplasie renali metastatiche[2].

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate.

I trattamenti di riferimento per STM già trattati con una I linea di trattamento contenente antracicline ed ifosfamide sono la trabectedina, la gemcitabina, il docetaxel, la dacarbazina in monochemioterapia, o combinazioni contenenti in genere gemcitabina e/o taxani e/o dacarbaina e/o farmaci alchilanti.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Efficacia e sicurezza di pazopanib nel trattamento di II linea dei STM sono stati valutati in uno studio di fase III randomizzato 2:1, doppio cieco, controllato con placebo (VEG110727, PALETTE). Nello studio sono stati arruolati 369 pazienti affetti da uno dei seguenti sottotipi di STM metastatico già trattato con un trattamento di I linea o recidivati entro 12 mesi di chemioterapia adiuvante:

- STM fibroblastici;
- STM fibroistiocitici;
- Leiomiosarcoma;
- Tumori glomici maligni;
- Rabdomiosarcoma (pleiomorfico e alveolare);
- STM vascolari;
- STM di incerta differenziazione.

Erano esclusi dallo studio i seguenti sottotipi di STM:

- STM adipocitico (tutti i sottotipi);
- Rabdomiosarconi (eccetto alveolari e pleiomrfici);
- Condrosarcomi;
- Osteosarcomi;
- Tumori di Ewing/PNET;
- GIST;
- Dermatofibrosarcoma protuberans;
- Sarcoma miofibroblastico infiammatorio;
- Mesotelioma maligno;
- Tumori mesodermici misti dell'utero.

Obiettivo primario dello studio era la Progression free survival (PFS), obiettivi secondari la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposte (RR), la durata della risposta e la tollerabilità.
I pazienti erano stratificati sulla base del PS secondo ECOG e sul numero di linee di trattamento precedenti.
I dati di efficacia possono così essere riassunti[1, 3]:

Endpoint / popolazione dello studio	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IC)	Valore di P (due code)
PFS				
ITT complessiva Mediana (settimane)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Leiomiosarcoma Mediana (settimane)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	< 0,001
Sottogruppi sarcoma sinoviale Mediana (settimane)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Sottogruppi 'Altri STS' Mediana (settimane)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
OS				
ITT complessiva Mediana (mesi)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomiosarcoma* Mediana (mesi)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Sottogruppi sarcoma sinoviale* Mediana (mesi)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Sottogruppi 'Altri STS'* Mediana (mesi)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59; 1.21)	0,325
Response Rate (CR+PR) % (95 % IC)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Durata della risposta Mediana (settimane) (95 % IC)	38,9 (16,7; 40,0)			

HR = Hazard ratio; ITT = Intent to treat; PFS = Progression-free survival; CR = Complete Response; PR = Partial Response. OS = Overall survival

* Overall survival per i rispettivi sottogruppi istologici del STS (leiomiosarcoma, sarcoma sinoviale e "Altri" STS) deve essere interpretato con cautela a causa del piccolo numero di soggetti e degli ampi intervalli di confidenza.

Le reazioni avverse più comuni osservate in corso di trattamento di II linea nei STM o in corso di trattamento per neoplasia renale metastatica sono stati:

- Diarrea;
- Cambiamento del colore dei capelli;
- Ipopigmentazione della cute;
- Rash esfoliativo;
- Ipertensione;
- Nausea;
- Cefalea;

- Astenia;
- Anoressia;
- Vomito;
- Disgeusia;
- Mucosite;
- Calo ponderale;
- Dolore;
- Aumento delle transaminasi.

Eventi avversi gravi sono stati osservati raramente e possono essere così riassunti

- Attacchi ischemici transitori;
- Ictus ischemici;
- Ischemia miocardica;
- Infarto del miocardio;
- Disfunzione cardiaca;
- Perforazioni e fistole gastrointestinali;
- Prolungamento intervallo QT;
- Fenomeni emorragici o tromboembolici.

Raccomandazioni d'uso nel paziente epatopatico.
In ragione del profilo di tollerabilità del farmaco, è raccomandata cautela nel trattamento del paziente epatopatico; parimenti, è raccomandato un monitoraggio dei valori delle transaminasi prima di iniziare il trattamento, alle settimane 3, 5, 7 e 9, e successivamente al mese 3 e 4 di trattamento.

Conclusioni.
Sulla base dei dati di efficacia e tollerabilità CRF recepisce la nuova indicazione di trattamento di II linea nel trattamento dei STM metastatici, o recidivati entro 12 mesi dopo la terapia (neo)adiuvante, nei seguenti istotipi in cui il farmaco si è dimostrato efficace:

- STM fibroblastici;
- STM fibroistiocitici;
- Leiomiosarcoma;
- Tumori glomici maligni;
- Rabdomiosarcoma (pleiomorfico e alveolare);
- STM vascolari;
- STM di incerta differenziazione.

Si raccomanda peraltro particolare attenzione nel trattamento del paziente epatopatico, ed un attento monitoraggio degli indici di funzionalità epatica in corso di trattamento (analogamente a quanto raccomandato nel trattamento del paziente con neoplasia renale metastatica).

Bibliografia

1. Van der Graaf WT, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double blind, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2012; 379: 1879-86.
2. http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/116-raccomandazioni-renale-rev
3. http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf