



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

***Pazopanib***  
***nel carcinoma a cellule chiare del rene avanzato***  
***(I e II linea di terapia)***

**A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)**

Raccomandazione d'uso n.32  
aprile 2014

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cavanna Luigi, *Oncologia, Ausl Piacenza*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Frassoldati Antonio - *Oncologia, Arcispedale S. Anna - Cona Ferrara*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini - CRF*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*  
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*  
Zamagni Claudio - *Oncologia, Policlinico S.Orsola Malpighi, Az. Ospedaliero-Universitaria Bologna*

### Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*



© Regione Emilia-Romagna 2014

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

**Il presente documento rappresenta un aggiornamento del documento DocPTR116: "Farmaci biologici per il trattamento del tumore renale metastatico o non operabile in tutte le linee di terapia. Sunitinib, temsirolimus, bevacizumab, pazopanib, sorafenib ed everolimus"** del gennaio 2012, nella parte che riguarda il pazopanib

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Pazopanib nel carcinoma a cellule renali avanzato (I e II linea di terapia). *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, aprile 2014*

## Indicazione registrata EMA/AIFA

Pazopanib è indicato negli adulti nel trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto un precedente trattamento con una citochina per malattia avanzata.

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito clinico

E' raccomandabile l'impiego di pazopanib nei pazienti con tumore del rene avanzato in prima linea e nei pazienti che hanno ricevuto un precedente trattamento a base di citochine per la malattia avanzata?

### Raccomandazione

#### Negativa debole

Nei pazienti con tumore del rene avanzato il **pazopanib**, in prima linea o dopo trattamento con citochine per la malattia avanzata **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione formulata sulla base di:*

**evidenze considerate di qualità: bassa** ★★☆☆

**rapporto benefici/rischi: incerto** 😞

### Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo globale di pazopanib nel 20% dei pazienti affetti da tumore renale avanzato in prima linea o che abbiano ricevuto un precedente trattamento a base di citochine per la malattia avanzata.

## Contesto attuale e linee guida disponibili

Il carcinoma renale è una malattia rara e rappresenta il 2-3% delle neoplasie maligne. Le stime di incidenza in Italia riferite al 2012, sono intorno ai 10.000 nuovi casi, di cui l'85% di tipo istologico a cellule renali. L'incidenza risulta in crescita, soprattutto grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche. Circa il 25-30% dei pazienti incidenti presentano metastasi già alla diagnosi (AIOM 2013). Lo stadio della malattia alla diagnosi è il principale fattore prognostico, con una sopravvivenza a 5 anni che varia dal 71 al 97% per le neoplasie confinate al rene, dal 20 al 53% per i tumori localmente avanzati, mentre non supera il 10% per i tumori in stadio IV.

Il carcinoma renale è scarsamente sensibile alla chemioterapia e all'ormonoterapia e l'immunoterapia con citochine è stata per molti anni il trattamento di scelta, pur con risultati di efficacia scarsi e a fronte di una tossicità non trascurabile.

I maggiori progressi nel trattamento medico del carcinoma renale sono derivati, negli ultimi anni, dalla comprensione dei meccanismi molecolari implicati nella patogenesi di questa neoplasia, che hanno consentito di individuare utili bersagli terapeutici.

Nelle forme familiari e nella maggior parte delle forme sporadiche di carcinoma renale a cellule chiare, vi è una mutazione a carico del gene VHL (Von Lippel-Lindau), con conseguente accumulo del fattore inducibile da ipossia (HIF) e attivazione della cascata antiangiogenetica, con aumentata espressione di VEGF, PDGF e TGF-alfa implicati nell'induzione della proliferazione cellulare e dell'angiogenesi.

Sul VEGF e successivamente sull'mTOR (target della rapamicina) sono stati disegnati i farmaci a bersaglio molecolare attivi contro il carcinoma a cellule renali:

- Farmaci diretti verso il VEGF: sunitinib, sorafenib, bevacizumab in combinazione con IFN- $\alpha$ , pazopanib e axitinib.
- Inibitori del target della rapamicina: temsirolimus e everolimus.

Le linee guida sul carcinoma a cellule renali più aggiornate al momento sono quelle NCCN[1] e quelle ESMO[2]. Le linee guida AIOM[3] fanno riferimento a quelle europee dell'ESMO e sono state aggiornate nel 2013.

Pazopanib (Votrient®) è una piccola molecola ad attività antiangiogenetica a somministrazione orale. È un inibitore che blocca il dominio tirosin-chinasico dei recettori VEGFR-1, -2 e -3, dei recettori PDGFR- $\alpha$  e - $\beta$ , nonché del recettore c-KIT1. A differenza di altri inibitori tirosin-chinasici, pazopanib non inibisce invece il recettore Flt-3.

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito clinico

E' raccomandabile l'impiego di **Pazopanib** nei pazienti con tumore del rene avanzato in prima linea e nei pazienti che hanno ricevuto un precedente trattamento a base di citochine per la malattia avanzata?

### Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

**Sternberg CN et al. 2010** *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:1061-8*

E' uno studio di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 435 pazienti (233 naive e 202 precedentemente trattati con citochine) affetti da RCC con istologia prevalentemente a cellule chiare (dopo l'arruolamento di 7 pz il protocollo è stato emendato e sono stati arruolati anche pazienti naive), con età mediana di 59-60 anni, con malattia metastatica escluse le metastasi a livello del SNC, PS 0-1 (ECOG). I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere Pazopanib alla dose di 800 mg al giorno o placebo continuativamente fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario dello studio era la PFS, i secondari erano: OS, ORR, il tempo alla progressione e la sicurezza. Lo studio appare correttamente pianificato in termini di potenza statistica per l'endpoint primario. La PFS mediana, valutata nella popolazione ITT, è statisticamente migliore nel gruppo trattato con pazopanib rispetto a quello sottoposto a placebo (9.2 v 4.2 mesi; HR=0.46; 95% CI: 0.34-0.62; P <.0001); nella popolazione naive la PFS è stata di 11.1 v 2.8 mesi (HR= 0.40; 95% CI: 0.27-0.60; p <.0001) e in quella precedentemente trattata con citochine di 7.4 vs 4.2 mesi (HR= 0.54; 95% CI: 0.35-0.84; p < .001). La valutazione della OS è ancora in corso, al tempo del cut off dello studio gli eventi raggiunti (176 dei 247 richiesti) non consentivano di stimare la sopravvivenza globale. L'ORR è stato del 30% con il pazopanib rispetto ad un 3% con il placebo (p<.001). La durata di risposta mediana al trattamento con pazopanib è stata superiore ad un anno. Con il farmaco sperimentale gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea, ipertensione, modifiche della pigmentazione dei capelli, nausea, anoressia e vomito. Non si sono evidenziate però modifiche statisticamente significative nella qualità della vita tra i pazienti trattati con pazopanib e quelli sottoposti a placebo.

**Risk of bias:** il farmaco sperimentale è stato confrontato con placebo pur in presenza di alternative terapeutiche efficaci (sunitinib, sorafenib, bevacizumab).

**Stime imprecise:** il campione di popolazione studiata (233 pazienti naive e 202 pazienti pretrattati con citochine) è piccolo e solleva dubbi di imprecisione sulla stima dei benefici.

**Trasferibilità nella pratica clinica:** si evidenzia un problema di trasferibilità del risultato alla pratica clinica rispetto al quesito posto (terapia di prima linea o dopo trattamento con citochine), in quanto lo studio disponibile valuta il trattamento in una popolazione costituita per circa il 47% da pazienti già pretrattati con citochine.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate **la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel BASSA.**

**COMPARZ trial.** Motzer RJ et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31

Studio RCT di fase III in aperto (con rivalutazione indipendente dei dati di efficacia secondo i criteri RECIST) di non inferiorità, secondo un margine predefinito di 1.25, di pazopanib 800 mg/die continuativo verso sunitinib 50 mg/die per 4 settimane seguite da 2 di intervallo. La randomizzazione 1:1 è stata stratificata per PS (100-90 vs 80-70 [0 vs 1]), valore di LDH (>1.5 vs <1.5 volte il limite superiore di norma) e nefrectomia (sì vs no). Obiettivo principale era la PFS; secondari la OS, ORR, la tossicità, la QOL (valutati il gg 28 dei primi 9 cicli, e il gg 42 nei cicli successivi) e l'utilizzo delle risorse sanitarie. Dall'agosto 2008 al settembre 2011, 1.110 pazienti (ottenuti dalla fusione di due trial successivi) affetti da carcinoma renale a cellule chiare avanzato, naive al trattamento, sono stati randomizzati a ricevere pazopanib (557) o sunitinib (553) fino a progressione, tossicità inaccettabile o ritiro del consenso. La PFS mediana è risultata di 8.4 mesi nel braccio con pazopanib e di 9.5 mesi con sunitinib. L'HR per la PFS stimato per pazopanib verso sunitinib di 1.05 (95%CI, 0.90-1.22). L'ORR è stato più alto con pazopanib che con sunitinib (31% vs 24%; P=0.03). La sopravvivenza mediana è stata di 28.4 mesi per il gruppo trattato con pazopanib e di 29.3 mesi per il braccio sottoposto a sunitinib (HR 0.91, 95%CI, 0.76-1.08; P=0.28). La durata mediana del trattamento è stata simile per i due gruppi (8.0 mesi con pazopanib vs 7.6 mesi con sunitinib); il 44% e il 49% hanno rispettivamente interrotto la dose e il 44% e il 51% rispettivamente l'hanno ridotta. Il 24% dei pazienti trattati con pazopanib hanno interrotto il trattamento (principalmente per anomalie degli enzimi epatici) rispetto al 20% dei pazienti trattati con sunitinib. Tossicità cutanea, ematologica, ipotiroidismi, mucosite, dispepsia, disfagia e fatigue, sono state più frequenti nel braccio con sunitinib. Con pazopanib si sono verificati maggiormente alopecia, perdita di peso e cambiamento del colore dei capelli, alterazione degli enzimi epatici. Eventi fatali correlati al trattamento si sono verificati nell'1% in entrambi i bracci. La QOL è risultata migliore nel braccio con pazopanib e vi è stato un simile utilizzo di risorse sanitarie per i due gruppi.

**Stime imprecise:** la valutazione di non inferiorità è stata effettuata secondo un margine molto ampio (1.25). L'analisi di efficacia si è svolta in aperto con successiva rivalutazione indipendente. I dati di safety sono stati raccolti dagli sperimentatori non al termine di ogni singolo ciclo ma al 28 gg, che consiste nel momento di inizio della fase di wash out per il trattamento con sunitinib.

Sulla base delle considerazioni sopra riportate **la qualità complessiva delle evidenze è stata considerata dal panel BASSA.**

## Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione (11 marzo 2014).

*Bilancio  
Benefici rischi*

**Il bilancio benefici/rischi** è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **INCERTO**. (votazione: 1 favorevole, 6 INCERTO, 3 sfavorevole).

*Forza della  
raccomandazione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. (votazione: 1 positiva debole, 7 negativa debole, 1 negativa forte).

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con tumore del rene avanzato il **pazopanib**, in prima linea o dopo trattamento con citochine, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati).

## Bibliografia

- 1 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney cancer. Versione 2.2014. Disponibile on line: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) (ultimo accesso 04/04/2014)
- 2 Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Annals of Oncology* 2012 23:65-71
- 3 AIOM Linee Guida Tumori del Rene Edizione 2013. Disponibile on line: [http://www.aiom.it/C\\_Common/Download.asp?file=/Site\\$/Attivita\\_Scientifica/Linee\\_Guida/2013/Rene\\_V8\\_10.10.13.pdf](http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site$/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2013/Rene_V8_10.10.13.pdf) (ultimo accesso 04/04/2014)
- 4 Stenberg CN 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
- 5 Motzer RJ et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31

### Legenda

#### Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★☆☆
bassa	★★☆☆☆
Molto bassa	★☆☆☆☆

#### Valutazione benefici/rischi:

😊	favorevole
😐	incerto
☹️	sfavorevole



## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di pazopanib
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione