

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PAZOPANIB ATC L01XE11
(VOTRIENT®)**

Presentata da *Dott.ssa Luciana Tanca, Oncologia Medica, P.O. Businco ASL 8 Cagliari*

In data settembre 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Ha dimostrato efficacia ed un profilo di sicurezza e tollerabilità accettabile con una incidenza ridotta di mielosoppressione, di sindrome mano-piede e di mucosite/stomatite di grado elevato.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

In Europa, il carcinoma renale rappresenta il 3-4 % di tutte le neoplasie dell'adulto con una incidenza maggiore nei paesi occidentali, un picco di incidenza tra i 60-70 anni e un rapporto di 2:1 tra uomini e donne.

Si stima che in Italia si osserveranno circa 12.000 nuovi casi di tumore del rene e delle vie urinarie, di cui circa 10.000 relativi al parenchima renale e 2.000 alle vie urinarie. L'incidenza del tumore del rene e delle vie urinarie, in Italia, mostra un incremento tra gli uomini (+1,5% anno dal 1996 al 2010) e una situazione immutata nelle donne. La mortalità negli uomini e nelle donne è sostanzialmente stabile nel tempo con una modesta differenza tra Nord e Sud Italia (i valori sono maggiori nel Nord e nel Centro Italia sia per quel che riguarda gli uomini sia per quel che riguarda le donne).

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti che hanno manifestato un tumore del parenchima renale è del 69% per gli uomini e del 73% per le donne.

I fattori di rischio sono principalmente il fumo di sigaretta (responsabile del 40% dei casi nei maschi), l'esposizione occupazionale all'arsenico, l'obesità, l'ipertensione e la malattia cistica renale. Tra le altre possibili condizioni predisponenti sono state individuate l'alto numero di gravidanze a termine, l'alto peso alla nascita, il diabete mellito, il basso consumo di frutta e verdura.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Al momento attuale le opzioni terapeutiche sono:

- a) bevacizumab per il trattamento in I° linea in associazione con IFN-alfa del carcinoma renale avanzato o metastatico;
- b) sunitinib nel trattamento del carcinoma renale avanzato o metastatico in I linea;
- c) temsirolimus è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali (RCC) che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici;
- d) sorafenib in II linea dopo il fallimento della terapia con IFN-alfa e/o IL-2 o nei pazienti non idonei a ricevere questi trattamenti;
- e) everolimus in seconda linea nei pazienti che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata.

Trattamento dei pazienti adulti affetti da sottotipi identificati di sarcoma dei tessuti molli (STS) 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. L'efficacia e la sicurezza sono state definite solo in determinati sottotipi tumorali istologici di STS.

Somministrazione

La dose raccomandata di pazopanib nel trattamento di RCC è di 800 mg una volta al giorno.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Per la registrazione è stato presentato uno studio clinico di Fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco vs placebo che ha coinvolto 435 pazienti, randomizzati 2:1 a ricevere pazopanib 800 mg/die o placebo. Di questi pazienti 233 erano naive al trattamento, mentre 202 avevano già ricevuto una terapia a base di IL-2 o INF- α . L'endpoint primario era la valutazione e il confronto tra i due bracci della sopravvivenza libera da progressione (PFS), mentre l'endpoint secondario principale era la sopravvivenza globale (OS); altri endpoint secondari erano il tasso di risposta complessiva e la durata della risposta.

La PFS è stata di 9,2 mesi nel braccio pazopanib rispetto ai 4,2 mesi nel braccio placebo (HR=0,46; 95% CI: 0,34-0,62; p <0,0001); nella popolazione naive al trattamento la PFS mediana è stata di 11,1 mesi vs 2,8 mesi (HR 0,40 95% CI, 0,27-0,60; p 0,0001) mentre nei pazienti già trattati con citochine è stata di 7,4 vs 4,2 mesi (HR, 0,54; 95% CI, 0,35-0,84; p 0,001). Il tasso di risposta globale è stato del 30% vs 3% nel gruppo pazopanib e placebo, rispettivamente, p <0,001. La durata media della risposta è stata superiore a 1 anno.

La valutazione della sopravvivenza globale è ancora in fase di valutazione, poiché al momento del cut-off il numero degli eventi non era sufficiente a stimare l'OS. Non sono state riscontrate differenze tra i due bracci relativamente alla valutazione della qualità della vita.

Gli effetti avversi più comuni nel braccio pazopanib sono stati diarrea, ipertensione, variazioni del colore dei capelli, nausea, anoressia e vomito. Son state riportate aumenti delle transaminasi sieriche (ALT e AST) e della bilirubina. Le più importanti reazioni avverse gravi, riportate in <1% dei pazienti trattati, sono state attacchi ischemici transitori, ictus ischemico, ischemia miocardica, disfunzione cardiaca, perforazioni e fistole gastrointestinali, prolungamento del QT ed emorragie polmonari, gastrointestinali e cerebrali.

Nel 2013 è stato pubblicato uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, per valutare la non inferiorità in termini di efficacia e sicurezza del pazopanib rispetto al sunitinib nel trattamento del carcinoma renale metastatico.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'endpoint primario di efficacia è la progression-free survival (PFS), trattandosi di uno studio di non inferiorità, è stato stabilito un margine di non inferiorità inferiore a 1,25. Gli endpoints secondari includono il tasso di risposta obiettiva, la overall survival, la sicurezza, la qualità della vita e l'utilizzo di risorse mediche.

Tra agosto 2008 e settembre 2011, sono stati arruolati 1110 pazienti (557 nel braccio di trattamento con il pazopanib e 553 in quello con il sunitinib). Dopo l'ingresso nello studio 8 pazienti (3 con pazopanib e 5 con sunitinib) sono usciti dallo studio e non hanno ricevuto alcuna somministrazione di farmaco).

A marzo 2012 (data cut off) 486 pazienti su 554 (88%) nel gruppo di trattamento con il pazopanib e 483 su 548 (88%) hanno interrotto il trattamento.

Risultati

Gli eventi di progressione della malattia si sono verificati in 336 pazienti su 557 (60%) del gruppo di trattamento con il pazopanib e in 323 su 553 (58%) nel gruppo di trattamento con il sunitinib.

La PFS mediana è stata di 8,4 mesi con il gruppo di trattamento con pazopanib (IC 95%: 8,3-10,9) e di 9,5 mesi con il sunitinib (IC 95%: 8,3-11,1).

L'hazard ratio per progressione della malattia o morte per qualunque causa per il pazopanib rispetto al sunitinib (sulla base della valutazione di un valutatore indipendente) è di 1,05 (IC 95%: 0,9-1,22), che rispetta il criterio di non inferiorità.

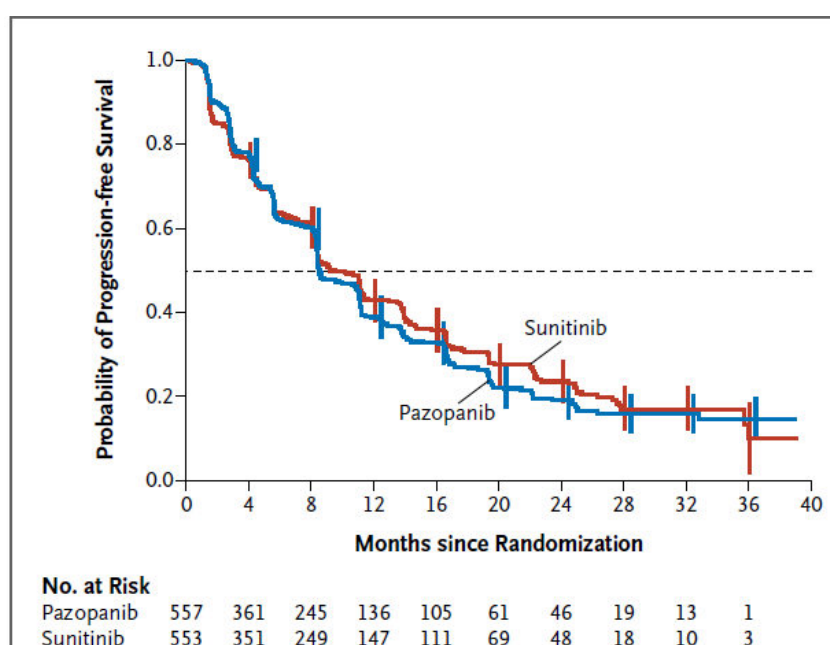


Figura 1: end point primario - PFS

Inoltre, si è osservata una risposta parziale in 170 pazienti trattati con il pazopanib (31%) e in 134 trattati con il sunitinib (24%). Una risposta completa è stata osservata in 1 paziente trattato con il pazopanib e in 3 trattati con il sunitinib. Il tasso di risposta obiettiva è stato maggiore con il pazopanib che con il sunitinib (31% vs 25%, $p=0,03$).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Si sono verificati 502 decessi. La overall survival mediana è stata di 28,4 mesi nel gruppo di trattamento con il pazopanib (IC 95%: 26,2-35,6) e di 29,3 mesi nel gruppo di trattamento con il sunitinib (IC 95%: 25,3-32,5).

L'overall survival è simile nei due gruppi, l'hazard ratio per la morte con pazopanib rispetto al sunitinib è di 0,91 (IC 95%: 0,76-1,08, p=0,28).

La durata mediana del trattamento è stata simile nei due gruppi di pazienti in trattamento: 8,0 mesi nel gruppo con il pazopanib e 7,6 mesi nel gruppo di trattamento con il sunitinib.

La percentuale di pazienti che ha interrotto lo studio per eventi avversi è stata del 24% per il pazopanib e del 20% per il sunitinib, il motivo principale di uscita dallo studio per evento avverso nel gruppo di pazopanib rispetto al sunitinib è stato per anomalie del test della funzione epatica (6% pazopanib vs 1% sunitinib).

Gli eventi avversi più frequenti sono stati diarrea, ipertensione, fatica e nausea. I pazienti in trattamento con il sunitinib hanno avuto un maggior rischio di anomalie ematologiche di grado 3 e 4 quali leucopenia, trombocitopenia, neutropenia e anemia. Mentre, nel gruppo con il pazopanib si è osservato un maggior rischio di aumento dei livelli di alanina aminotransferasi e bilirubina. Non sono state osservate differenze in termini di frequenza di eventi avversi cardiovascolari (vedi figura 2).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

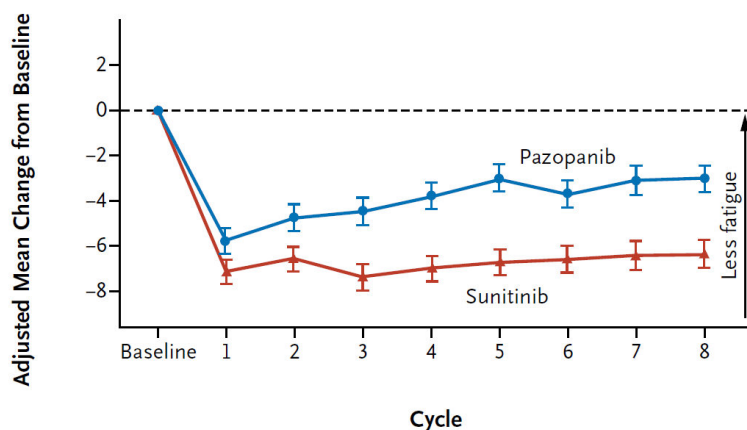
| Event | Pazopanib (N=554) | | | Sunitinib (N=548) | | |
|--|-------------------|-------------|------------|-------------------|--------------|------------|
| | All Grades | Grade 3 | Grade 4 | All Grades | Grade 3 | Grade 4 |
| Adverse events | | | | | | |
| Increased risk with sunitinib — no. of patients (%)† | | | | | | |
| Fatigue‡ | 302 (55) | 58 (10) | 1 (<1) | 344 (63) | 92 (17) | 2 (<1) |
| Hand-foot syndrome‡ | 163 (29) | 32 (6) | 0 | 275 (50) | 62 (11) | 2 (<1) |
| Dysgeusia | 143 (26) | 1 (<1) | 0 | 198 (36) | 0 | 0 |
| Rash | 97 (18) | 4 (1) | 0 | 125 (23) | 4 (1) | 0 |
| Constipation | 94 (17) | 4 (1) | 0 | 130 (24) | 5 (1) | 0 |
| Dyspepsia | 78 (14) | 0 | 0 | 133 (24) | 3 (1) | 0 |
| Stomatitis | 77 (14) | 4 (1) | 0 | 150 (27) | 8 (1) | 0 |
| Hypothyroidism | 67 (12) | 0 | 0 | 133 (24) | 2 (<1) | 0 |
| Pain in a limb | 67 (12) | 2 (<1) | 0 | 91 (17) | 6 (1) | 0 |
| Mucosal inflammation‡ | 61 (11) | 3 (1) | 0 | 141 (26) | 16 (3) | 0 |
| Peripheral edema | 59 (11) | 1 (<1) | 0 | 91 (17) | 2 (<1) | 0 |
| Epistaxis | 48 (9) | 1 (<1) | 0 | 97 (18) | 6 (1) | 0 |
| Pyrexia | 48 (9) | 2 (<1) | 0 | 88 (16) | 6 (1) | 0 |
| Increased blood LDH | 39 (7) | 2 (<1) | 0 | 58 (11) | 3 (1) | 0 |
| Increased blood thyrotropin | 31 (6) | 0 | 0 | 66 (12) | 0 | 0 |
| Gastroesophageal reflux disease | 19 (3) | 1 (<1) | 0 | 56 (10) | 2 (<1) | 0 |
| Yellow skin | 4 (1) | 0 | 0 | 83 (15) | 0 | 0 |
| Increased risk with pazopanib — no. of patients (%)‡ | | | | | | |
| Changes in hair color | 168 (30) | 0 | 0 | 53 (10) | 1 (<1) | 0 |
| Weight loss | 84 (15) | 5 (1) | 0 | 33 (6) | 1 (<1) | 0 |
| Alopecia | 75 (14) | 0 | 0 | 45 (8) | 0 | 0 |
| Hematologic and other laboratory abnormalities | | | | | | |
| Increased risk with sunitinib — no. of patients/total no. (%)¶ | | | | | | |
| Leukopenia‡ | 237/548 (43) | 8/548 (1) | 0/548 | 423/542 (78) | 34/542 (6) | 0/542 |
| Thrombocytopenia‡ | 227/548 (41) | 17/548 (3) | 3/548 (1) | 421/542 (78) | 95/542 (18) | 22/542 (4) |
| Lymphocytopenia‡ | 208/548 (38) | 29/548 (5) | 0/548 | 300/542 (55) | 76/542 (14) | 1/542 (<1) |
| Neutropenia‡ | 203/548 (37) | 20/548 (4) | 5/548 (1) | 370/542 (68) | 103/542 (19) | 6/542 (1) |
| Anemia‡ | 171/548 (31) | 7/548 (1) | 5/548 (1) | 326/542 (60) | 34/542 (6) | 6/542 (1) |
| Hypophosphatemia‡ | 193/539 (36) | 24/539 (4) | 0/539 | 279/533 (52) | 44/533 (8) | 5/533 (1) |
| Hypoalbuminemia | 179/544 (33) | 4/544 (1) | 0/544 | 225/539 (42) | 9/539 (2) | 0/539 |
| Increased creatinine | 177/548 (32) | 4/548 (1) | 0/548 | 250/542 (46) | 5/542 (1) | 3/542 (1) |
| Hypomagnesemia‡ | 125/539 (23) | 1/539 (<1) | 0/539 | 128/535 (24) | 6/535 (1) | 1/535 (<1) |
| Hypermagnesemia‡ | 62/539 (12) | 13/539 (2) | 0/539 | 97/535 (18) | 25/535 (5) | 0/535 |
| Increased risk with pazopanib — no. of patients/total no. (%)¶ | | | | | | |
| Increased AST‡ | 333/547 (61) | 62/547 (11) | 7/547 (1) | 323/541 (60) | 15/541 (3) | 0/541 |
| Increased ALT‡ | 326/547 (60) | 84/547 (15) | 12/547 (2) | 234/540 (43) | 19/540 (4) | 2/540 (<1) |
| Increased total bilirubin‡ | 199/546 (36) | 16/546 (3) | 2/546 (<1) | 144/541 (27) | 11/541 (2) | 2/541 (<1) |
| Increased alkaline phosphatase‡ | 154/547 (28) | 17/547 (3) | 0/547 | 131/540 (24) | 5/540 (1) | 0/540 |
| Hypoglycemia‡ | 83/548 (15) | 2/548 (<1) | 0/548 | 57/541 (11) | 3/541 (1) | 0/541 |

Figura 2: profilo di sicurezza emerso dallo studio clinico

Durante i 6 mesi di trattamento, i punteggi sulla qualità della vita sono risultati migliori per i pazienti in trattamento con il pazopanib rispetto a coloro che hanno ricevuto il sunitinib (Vedi figura seguenti). La figura A mostra l'andamento del punteggio relativo al questionario "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue" (FACIT-F), il punteggio varia su una scala da 0 a 52, punteggi più alti indicano un minore affaticamento. La figura B mostra la variazione media rispetto al basale del punteggio per il dolore al piede basato sul questionario "Supplementary Quality of Life Questionnaire" (SQLQ). Il punteggio è basato su una scala da 0 a 3 per dolore al piede, punteggi più alti indicano più dolore o disagio. Le valutazioni sono state effettuate il giorno 28 di ogni ciclo.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

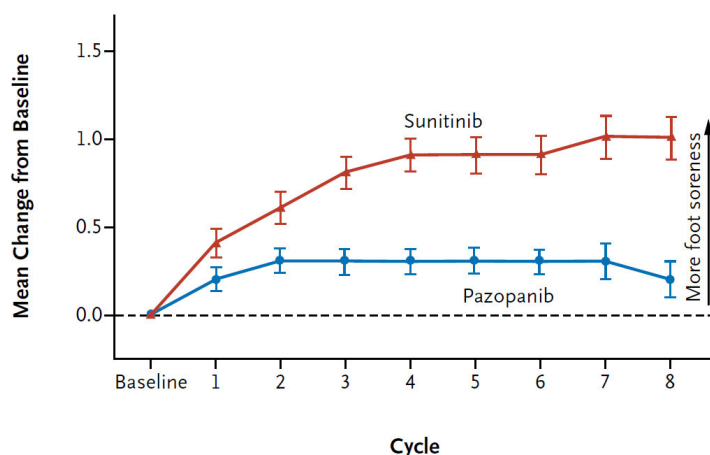
A FACIT-F



No. of Patients with Data

| | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pazopanib | 413 | 353 | 294 | 273 | 228 | 207 | 191 | 159 | 149 |
| Sunitinib | 430 | 375 | 330 | 281 | 241 | 216 | 202 | 174 | 156 |

B SQLQ



No. of Patients with Data

| | | | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Pazopanib | 238 | 199 | 163 | 140 | 123 | 108 | 101 | 83 | 80 |
| Sunitinib | 210 | 182 | 153 | 136 | 116 | 100 | 92 | 80 | 71 |

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

È disponibile il solo studio di confronto diretto pazopanib vs sunitinib. Si tratta di uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, per valutare la non inferiorità in termini di efficacia e sicurezza del pazopanib rispetto al sunitinib nel trattamento del carcinoma renale metastatico. L'endpoint primario di efficacia è la progression-free survival (PFS). I due farmaci hanno mostrato un profilo di efficacia simile (per quanto il disegno di non inferiorità non sia robusto dal punto di vista metodologico). La differenza principale è legata al profilo di sicurezza.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il pazopanib rispetto al sunitinib presenta un profilo di sicurezza differente, che potrebbe riflettersi sui punteggi di qualità della vita, come emerge dallo studio pazopanib vs sunitinib.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

| Medicinali | Prezzo ex factory | Dosaggio consigliata |
|------------------------------------|-------------------|--|
| Pazopanib (Votrient) 30 cps 200 mg | € 819,80 | 800 mg 1 volta al giorno |
| Pazopanib (Votrient) 30 cps 400 mg | € 1.639,61 | |
| Sunitinib (Sutent) 30 cps 12,5 mg | € 1.319, 91 | 50 mg 1 volta al giorno per 4 settimane e riposo per due, il ciclo completo dura sei settimane (non si deve superare la dose di 75 mg al giorno) |
| Sunitinib (Sutent) 30 cps 25 mg | € 2.640,09 | |
| Sunitinib (Sutent) 30 cps 50 mg | € 5.280,17 | |

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Pazopanib ha dimostrato efficacia sovrapponibile sunitinib ma un miglior profilo di tollerabilità e sicurezza. Il costo del trattamento con pazopanib è inferiore rispetto a quello con sunitinib.

9. BIBLIOGRAFIA

1. RCP EMA pazopanib
2. Linee guida AIOM: tumore del rene edizione 2013
3. Sternberg 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 Sternberg CN et al.. J Clin Oncol 2010;28:1061-68;
4. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):722-31. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
5. Farmadati