

LA VALUTAZIONE  
DI PAZOPANIB NEL  
TRATTAMENTO DEL SARCOMA  
DEI TESSUTI MOLLI  
(SOFT TISSUE SARCOMA)  
IN FASE METASTATICA

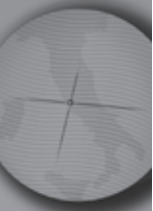
AUTHORS' AFFILIATIONS

**Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Stefano Capri, Francesco Di Nardo, Matteo Raponi, Walter Ricciardi**  
Per il Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie,  
Istituto di Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

**Roldano Fossati**  
Per IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

**Alessia Marocco, Fabio Vecchio, Francesca Patarnello**  
Per GlaxoSmithKline Verona

**Giovanni Apolone, Carlo Barone, Giuseppe Longo, Armando Santoro**  
Advisory Board

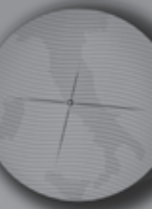


QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 6

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

# Indice

<b>INTRODUZIONE</b>	
<b>INTRODUZIONE AL REPORT DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT DI PAZOPANIB</b>	
<i>Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi</i> .....	<b>1</b>
<b>1. CAPITOLO 1</b>	
<b>I SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI: INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA, DATI EPIDEMIOLOGICI E LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO</b>	
<i>Chiara de Waure, Francesco Di Nardo, Matteo Raponi, Walter Ricciardi</i> .....	<b>3</b>
<b>2. CAPITOLO 2</b>	
<b>PAZOPANIB E CONFRONTO CON ALTRE TERAPIE</b>	
<i>Roldano Fossati, Fabio Vecchio</i> .....	<b>21</b>
<b>3. CAPITOLO 3</b>	
<b>VALUTAZIONE ECONOMICA DI PAZOPANIB RISPETTO ALLE ALTERNATIVE TERAPEUTICHE ATTUALMENTE IN USO</b>	
<i>Stefano Capri, Alessia Marocco, Fabio Vecchio</i> .....	<b>31</b>
<b>4. CAPITOLO 4</b>	
<b>ELEMENTI CHIAVE PER I DECISORI</b>	
<i>Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Stefano Capri, Francesco Di Nardo, Matteo Raponi, Walter Ricciardi, Roldano Fossati, Alessia Marocco, Fabio Vecchio, Francesca Patarnello</i> .....	<b>45</b>



QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 6

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

# Introduzione al Report di Health Technology Assessment di Pazopanib

Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi

Negli ultimi anni lo sviluppo di tecnologie innovative è diventato un elemento di fondamentale importanza per i sistemi sanitari dei Paesi europei.

L'innovazione in Sanità può essere definita come l'introduzione di un processo o un prodotto che nasce al fine di migliorare il trattamento, la diagnosi, la ricerca o la prevenzione, con lo scopo di migliorarne la qualità, la sicurezza, l'efficienza e i costi [1].

Nuove tecnologie come farmaci, dispositivi, strumenti diagnostici, procedure chirurgiche, hanno apportato benefici rilevanti per i pazienti, consentendo un miglioramento anche in termini di efficacia, efficienza e qualità di trattamento.

Tutto ciò ha determinato per i decision makers la necessità di un confronto con nuove sfide per assicurare sempre di più, da un lato cure innovative e di alta qualità e dall'altro, la necessità di gestire tali esigenze con una sempre maggiore limitatezza di risorse, salvaguardando sempre i principi di equità di accesso e possibilità di scelta dei cittadini.

Per rispondere a tali esigenze, si è sviluppato un importante strumento tecnico e culturale, a supporto di un adeguato meccanismo decisionale per le tecnologie sanitarie: l'Health Technology Assessment (HTA).

L'HTA nasce come strumento di valutazione multidisciplinare e multi professionale, nato per dare una risposta operativa al divario tra le risorse limitate di cui il sistema sanitario dispone, la crescente domanda di salute e l'innovazione tecnologica [2-4].

L'HTA consente di individuare quali innovazioni siano in grado di assicurare un giusto valore economico e la sua corretta allocazione nell'ambito delle prestazioni sanitarie [5]; comprende in sé l'analisi e la valutazione critica di tutte le aree sulle quali l'introduzione o l'implementazione o la dismissione di una tecnologia sanitaria può determinare conseguenze [6].

L'HTA può essere quindi rappresentato

come un ponte tra le conoscenze e le decisioni su una frontiera mobile tra scienza e processo decisionale [7], strutturando un insieme di evidenze primarie e secondarie essenziale e flessibile, utile ai decisori, ma anche agli utilizzatori, nelle quali siano proposte valutazioni, contestualizzate e specifiche, di tutti gli aspetti medici ed economici legati alla tecnologia che è oggetto di valutazione.

L'utilizzo dell'HTA come strumento fondamentale per la valutazione dell'impatto delle tecnologie sanitarie dovrebbe essere applicato ad ogni settore dell'innovazione, incentivando la collaborazione tra i policy-makers e i ricercatori, per permettere una razionale allocazione di risorse nei diversi settori del Sistema Sanitario, in particolar modo in uno scenario di risorse limitate come quello attuale. Il suo utilizzo nel campo dei farmaci, anche oncologici, risulta quindi fondamentale, poichè oggi l'accesso dei pazienti ai nuovi farmaci è un percorso lungo e difficile e non sempre razionale, condizionato dalla crescente preoccupazione del sistema relativa alla sua sostenibilità.

## PAZOPANIB

Pazopanib (Votrient®) è una molecola con attività antiangiogenica a somministrazione orale che inibisce il dominio tirosin-chinasi dei recettori VEGFR-1, -2 e -3, PDGFR- $\alpha$  e PDGFR- $\beta$  e del recettore c-KIT, attualmente autorizzato e rimborsato dal SSN Italiano nel carcinoma renale avanzato/metastatico in prima linea di terapia o in pazienti che hanno ricevuto precedentemente un regime a base di citochine da maggio 2011 [8]. Il prodotto ha ottenuto la Decision European Commission in data 3 agosto 2012 con la seguente indicazione: "Votrient 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” [9].

## OBIETTIVO DEL PROGETTO

Lo scopo di questo progetto è stato quello di produrre un report di valutazione, utilizzando la metodologia dell'HTA, relativo all'impatto clinico ed economico di pazopanib nel trattamento nel trattamento del sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata/metastatica dopo fallimento chemioterapico, con il fine di fornire ai decisori e agli operatori sanitari in Italia un utile strumento di supporto al processo decisionale nazionale e regionale.

## METODOLOGIA

Dal punto di vista metodologico, la produzione del report è avvenuta attraverso il contributo di un gruppo di lavoro multidisciplinare, composto dal Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Istituto di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, l'Istituto Mario Negri di Milano e GSK, che ha analizzato e, successivamente, elaborato le informazioni disponibili, producendo un'analisi su ciascuno dei seguenti argomenti: l'epidemiologia e il contes-

to di cura del sarcoma dei tessuti molli, pazopanib e l'efficacia comparata alle altre terapie in uso per il sarcoma e l'analisi economica di pazopanib nell'indicazione del sarcoma dei tessuti molli.

Il progetto è stato strutturato prevedendo le seguenti attività:

- revisione della documentazione disponibile sulla patologia e sul prodotto, nelle dimensioni rilevanti ai processi decisionali citati (efficacia e sicurezza, costo, modalità di utilizzo), con un obiettivo di accesso alle informazioni integrate e validate;
- discussione critica in panel di esperti multidisciplinari e attraverso l'adozione di processi e metodologie per la revisione della qualità delle evidenze, con l'obiettivo di una produzione di raccomandazioni.

Gli esperti esterni che hanno partecipato al progetto, revisionando il lavoro prodotto sono stati:

- Armando Santoro, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano
- Giuseppe Longo, Università degli Studi di Modena
- Giovanni Apolone, IRCCS - Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia
- Carlo Antonio Mario Barone, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma.

## Bibliografia

- [1] Omachonu VK et al. The Innovation Journal: The Public Sector Innovation Journal, 2010; 15(1):2010: 2
- [2] Battista RN. Towards a paradigm for technology assessment. In: Peckham M, Smith R, Eds. The scientific basis of health services. London: BMJ Publishing Group, 1996
- [3] Battista RN, Hodge Mj. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. CMAJ 1999;160:1464-7
- [4] Croce D. Valutazione delle tecnologie: quale futuro? Benchmarking delle tecnologie sanitarie in provinciali di Varese: risultati dello studio AN.TE.VA. Liuc, Università Carlo Cattaneo, 2012
- [5] Kanavos P. Il futuro dell' Health Technology Assessment. In: Health Technology Assessment. Quaderni di Monitor. 2009; 23 (Suppl.4):7-16
- [6] Ham C, Hunter Dj, Robinson R. Evidence Based policymaking. BMJ. 1995;310(6972):71-2
- [7] Battista RN. Scienze della salute, decisioni politiche e valutazione delle tecnologie: sta espandendosi il ruolo degli epidemiologi? Epidemiologia e Prevenzione, 1994:15
- [8] Gazzetta Ufficiale n. 104 del 6-5-2011
- [9] <http://www.ema.europa.eu>



# 1. I sarcomi dei tessuti molli: inquadramento della patologia, dati epidemiologici e linee guida per il trattamento

Chiara de Waure, Francesco Di Nardo, Matteo Raponi, Walter Ricciardi

## SUMMARY

I sarcomi dei tessuti molli (STM) rappresentano lo 0,6% circa di tutti i nuovi tumori che si sviluppano in Italia ogni anno, ma il trend è in aumento. Infatti, mentre nell'anno 2012 sono stati osservati circa 1.900 casi, ci si aspetta di registrare 2.100 casi nel 2020 e 2.300 casi nel 2030. I STM colpiscono leggermente più spesso i maschi e i residenti delle regioni del Nord. Possono manifestarsi in forme varie e di gravità molto diverse tra loro: le stime di sopravvivenza a 5 anni variano complessivamente dal 58% al 66%, ma possono arrivare al 16% in presenza di metastasi. In Italia la mortalità è compresa tra 0,6-1 abitante per 100.000.

Il trattamento dei STM dipende dallo stadio della malattia ed è regolato da linee guida italiane (Associazione Italiana di Oncologia Medica, AIOM) e internazionali. La patologia in fase locale limitata è generalmente trattata chirurgicamente. La chirurgia è spesso adottata anche per i STM in fase locale avanzata che non abbiano metastatizzato o che abbiano coinvolto solo i polmoni. Nel caso di patologie metastatiche in sedi diverse dai polmoni o comunque non operabili, la prognosi è infausta e la sopravvivenza mediana è di 10-12 mesi. Durante tale periodo, si somministra la terapia palliativa in forma di monochemioterapia o polichemioterapia (a base di antracicline e ifosfamide) con percentuali di risposta diverse che non modificano tuttavia la sopravvivenza complessiva del paziente. Altri farmaci, tra cui pazopanib, sono impiegati in seconda linea o destinati a specifici istotipi.

## 1. I SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI: INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA

I sarcomi sono tumori che si sviluppano dalle cellule di origine mesenchimale, ovvero

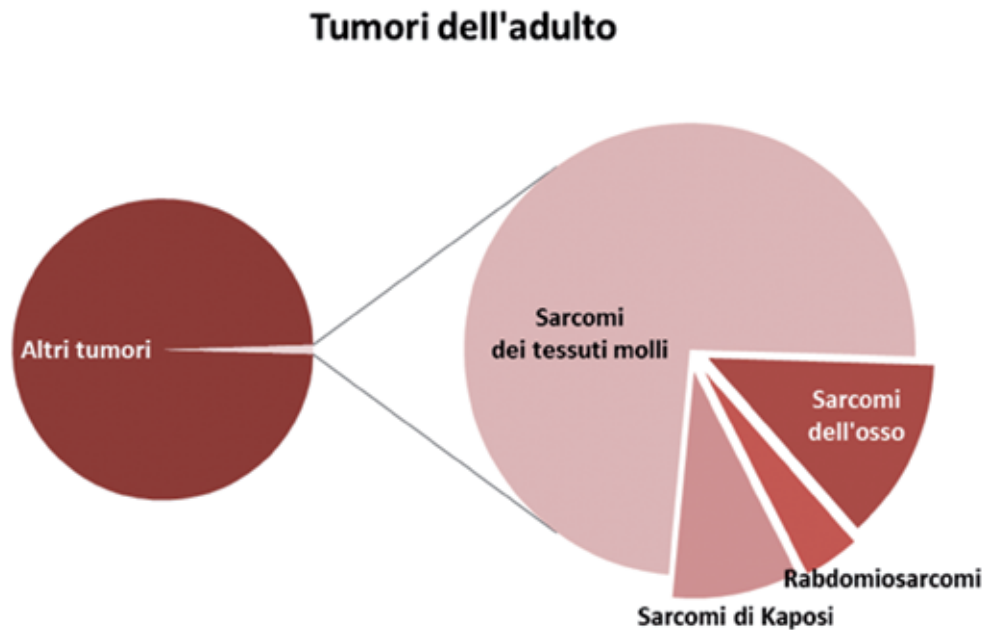
quelle che costituiscono il tessuto connettivo, le cartilagini, le ossa, il muscolo liscio e striato e il tessuto adiposo. La parola "sarcoma" è pertanto usata per definire diverse condizioni maligne molto diverse tra loro sia per quanto riguarda il tessuto di origine che la storia naturale e la prognosi [1]. Ad esempio, i sarcomi generatisi da cellule adipose sono definiti liposarcomi, mentre quelli provenienti dal tessuto cartilagineo prendono il nome di condrosarcomi. Tra i sarcomi si distinguono i sarcomi dei tessuti molli (STM), i cui diversi istotipi sono elencati in tabella 1 secondo l'ultima classificazione (2002) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [1]. Altri sarcomi comprendono quelli dell'osso (osteosarcomi e condrosarcomi) e i rhabdomiosarcomi, tumori generatisi dal muscolo striato i quali non appartengono al gruppo dei STM, benché vi siano spesso associati. Il sarcoma di Kaposi, pur rientrando nella classificazione dei tumori dei tessuti molli e potendo metastatizzare, può essere in questa sede considerato a parte, vista la sua stretta associazione con l'infezione da virus HIV e le peculiari caratteristiche epidemiologiche e cliniche.

I sarcomi rappresentano meno dell'1% di tutti i tumori solidi dell'età adulta, ma oltre un quinto dei tumori solidi in età pediatrica. Tra i sarcomi, quelli a carico dell'osso rappresentano il 12,7% mentre i rimanenti assommano all'87,3%. Tuttavia, il sarcoma di Kaposi e il rhabdomiosarcoma rappresentano rispettivamente il 3,8% e il 10,1% dei sarcomi non ossei; questo equivale a dire che i STM, come considerati in questo report, rappresentano il 75,1% di tutti i sarcomi (Figura 1) [2-4].

La particolarità della classificazione della World Health Organization (WHO) è quella di suddividere tali entità in tre gradi: maligni, a malignità intermedia (localmente aggressivi o raramente metastatizzanti) e benigni. Di queste classi, in tabella 1 viene presentata solo quella dei tumori maligni.

FIGURA 1

DISTRIBUZIONE DEI TUMORI MALIGNI NELLA POPOLAZIONE ADULTA



I STM costituiscono dunque un'eterogenea classe di malattie tumorali maligne, le quali si distinguono tra loro prevalentemente sulla base dell'aspetto microscopico (differenziazione cellulare e tipo istologico), ma anche in base alla presentazione clinica, al comportamento e alla localizzazione. Queste lesioni maligne sono accomunate da una crescita continua, da recidive locali multiple e dalla possibilità di metastatizzare in sedi distanti dal tumore primitivo, frequentemente ai polmoni, anche se non sono rare metastasi ai linfonodi regionali e/o al fegato [5]. Il solo tipo istologico non permette di predire efficacemente il decorso clinico della patologia e per tale ragione oggi si fa ampiamente ricorso al grado istologico che meglio predice la potenziale malignità di un sarcoma, dividendo i tumori in tre gradi [1, 6-9]:

- Grado 1 Lesione a basso grado di malignità, in cui, con malignità, intendiamo il rischio di recidiva e metastasi
- Grado 2 Lesione a grado intermedio di malignità
- Grado 3 Lesione francamente maligna.

Il grado istologico può essere stimato in due modi diversi in base al sistema impiegato. Il sistema FNCLCC (French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) [8-9] prende in considerazione i seguenti parametri:

differenziazione cellulare, conta delle cellule in mitosi e presenza di necrosi.

Il sistema NCI (United States National Cancer Institute) [7], invece, prende in considerazione il tipo istologico, la cellularità, il pleomorfismo e la conta delle cellule in mitosi.

Nonostante alcune discrepanze, i due sistemi forniscono risultati solitamente sovrapponibili. Tali sistemi sono ampiamente accettati anche in Italia. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), infatti, considera il grado istologico così definito nella valutazione delle indicazioni dei farmaci chemioterapici. Il grado istologico non si sostituisce alla diagnosi istologica, non si applica a tutti i tipi di lesione e si può definire solo sui tumori primitivi, ma si è dimostrato efficace nel predire la sopravvivenza globale a 10 anni (superiore all'80% per il grado 1, tra il 60 ed il 70% per le lesioni di grado 2 e prossima al 30% per le lesioni di grado 3) [1, 6-9].

Per quanto riguarda la stadiazione, si fa riferimento ai criteri dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) [10] (Tabella 2).

I fattori genetici possono pesantemente influenzare il rischio di sviluppare un STM [4]. Infatti, diverse sindromi genetiche aumentano il rischio di sviluppare un sarcoma, in particolare la neurofibromatosi (anche nota come malattia di von Recklinghausen), la sindrome di



TABELLA 1

CLASSIFICAZIONE WHO DEI TUMORI MALIGNI DEI TESSUTI MOLLI (CON ESCLUSIONE DI QUELLI DELLO SCHELETRO E DEL MUSCOLO STRIATO). MODIFICATA DA FLETCHER CDM ET AL. [1]	
Liposarcomi	Liposarcoma dedifferenziato Liposarcoma mixoide Liposarcoma a cellule rotonde Liposarcoma pleomorfo Liposarcoma di tipo misto Liposarcoma non altrimenti specificato
Fibrosarcomi	Fibrosarcoma dell'adulto Mixofibrosarcoma Sarcoma fibromixoide di basso grado Sarcoma epitelioide sclerosante
Tumori fibroistocitari	Sarcoma pleomorfo indifferenziato Sarcoma pleomorfo indifferenziato con cellule giganti Sarcoma pleomorfo indifferenziato con flogosi prominente
Tumori perivascolari e vascolari	Tumore maligno del glomo Emangioendotelioma epitelioide Angiosarcoma dei tessuti molli
Altri	Leiomiomasarcoma Condrosarcoma mesenchimale Sarcoma sinoviale Sarcoma epitelioide Sarcoma alveolare delle parti molli Sarcoma a cellule chiare dei tessuti molli Condrosarcoma mixoide extrascheletrico Tumore di Ewing extrascheletrico Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde Tumore rabdoide extrarenale Mesenchimoma maligno Sarcoma intinale

Li-Fraumeni ed il retinoblastoma ereditario. Nella neurofibromatosi, un disordine autosomico dominante, la compromessa espressione di un allele NF1 comporta l'aumento del 10% del rischio di sviluppare un tumore maligno della guaina dei nervi periferici nell'arco della vita [4]. La sindrome di Li-Fraumeni, anch'essa autosomica dominante, è dovuta alla mutazione di TP53 nella linea germinale. Questa conduce a un aumentato rischio di STM, al punto che la presenza di un STM in giovane età nell'ambito familiare è considerato un criterio per la diagnosi di tale sindrome [4]. I soggetti che sopravvivono a un retinoblastoma ereditario, dovuto alla mutazione del gene RB1, hanno un rischio aumentato di sviluppare STM. Il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, ma è molto più pronunciato per gli osteosarcomi, per i quali è stato calcolato aumentare di circa 500 volte [4].

Sono noti anche diversi fattori ambientali di rischio per i STM. L'associazione più studiata è quella con gli agenti chimici, in particolare erbicidi e pesticidi. Sebbene non siano chiari i meccanismi d'azione di queste sostanze, vi sono evidenze che l'esposizione professionale a diossine raddoppi il rischio di decesso per STM e che l'esposizione ai clorofenoli aumenti dell'80% il rischio di sviluppare tale patologia. Inoltre, è stato osservato che nelle popolazioni professionalmente esposte ad acido fenossi-acetico, l'incidenza di STM è più che raddoppiata e che gli oli da taglio aumentano il rischio di sviluppare la patologia del 65% [2, 5]. Per quanto riguarda l'esposizione a radiazioni, sono stati riportati numerosi casi di STM in soggetti sottoposti a radioterapia in un periodo variabile tra i 2 ed i 40 anni dal termine dell'irradiazione [5]. In tali soggetti le

TABELLA 2

CRITERI DI STADIAZIONE DELL'AJCC

<b>Primary tumor (T)<sup>a</sup></b>				
TX	Primary tumor cannot be assessed			
T0	No evidence of primary tumor			
T1	Tumor 5 cm or less in greatest dimension			
T1a	Superficial tumor			
T1b	Deep tumor			
T2	Tumor >5 cm in greatest dimension			
T2a	Superficial tumor			
T2b	Deep tumor			
<b>Regional lymph nodes (N)<sup>b</sup></b>				
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed			
N0	No regional lymph node metastasis			
N1	Regional lymph node metastasis			
<b>Distant metastasis (M)</b>				
M0	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis			
<b>Anatomic stage/prognostic groups</b>				
Stage IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Stage IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
Stage IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Stage IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Stage III	T2a	N0	M0	G3
	T2b	N0	M0	G3
Stage IV	Any T	N1	M0	Any G
	Any T	Any N	M1	Any G

<sup>a</sup>Superficial tumor is located exclusively above the superficial fascia without invasion of the fascia; deep tumor is located either exclusively beneath the superficial fascia, superficial to the fascia with invasion of or through the fascia, or both superficial yet beneath the fascia.

<sup>b</sup>The presence of positive nodes (N1) in M0 tumors is considered stage III.

lesioni tendono a manifestarsi generalmente nell'area prossima al campo di irradiazione [2]. Gli studi sui possibili agenti eziologici dei STM hanno investigato numerosi altri potenziali fattori di rischio, con esiti dibattuti o in attesa di conferma [2, 5]. Sono stati condotti pochi studi su ormoni femminili e parità, i quali non hanno evidenziato associazioni significative con i STM [4]. Alcune malattie infettive sono risultate associate ai STM: in uno studio [11] sembrano emergere associazioni con l'Herpes zoster (OR aggiustato = 2,3, IC95% 1,1-4,9), la varicella (OR aggiustato = 2,1, IC95% 1,2- 4,1), e la

parotite epidemica (OR aggiustato = 2,0, IC95% 1,1-3,8). In più occasioni è stata osservata una maggiore incidenza di STM in prossimità di inceneritori, fenomeno probabilmente associato all'emissione di diossine e per la conferma del quale sono necessari ulteriori studi [4]. Non c'è ancora consenso sul ruolo di fumo, alcool e consumo di droghe nello sviluppo di STM, e anche gli studi sull'associazione dei STM con la qualità delle acque destinate al consumo umano non hanno condotto a risultati definitivi [4]. Per quanto riguarda i STM in età pediatrica, questi sono stati associati all'uso di antibiotici nella

TABELLA 3

PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER STM	
SINDROMI GENETICHE	Neurofibromatosi Sindrome di Li-Fraumeni Retinoblastoma ereditario
ESPOSIZIONE AD AGENTI CHIMICI	Acidi fenossi-acetici (silvicoltura, agricoltura) Clorofenoli (segherie) Oli da taglio (officine meccaniche) Cloruro di vinile (fabbricazione di materie plastiche) Arsenico (vignaioli) Diossina (combustione civile e industriale, inceneritori di rifiuti solidi urbani)
CHEMIOTERAPIA RADIOTERAPIA	Agenti alchilanti, per lo più nel trattamento della LLA in età pediatrica Aree al margine della zona irradiata, tipicamente dopo almeno 3 anni
LINFEDEMA CRONICO	Mastectomia radicale per cancro al seno (sindrome di Stewart-Treves) Linfedema congenito Filariasi con linfedema cronico
CORPI ESTRANEI E PROCESSI INFIAMMATORI CRONICI	

LLA: leucemia linfatica acuta

prima infanzia (RR aggiustato = 6,81, IC95% 1,13-71,18) [12], mentre non è chiaramente definito il ruolo dell'età materna e del peso alla nascita e non sono stati condotti studi sui fattori legati alla crescita e allo sviluppo, nemmeno su soggetti adolescenti [4]. La tabella 3 riporta un elenco dei fattori più probabilmente associati a tale gruppo di tumori.

## 2. INCIDENZA E PREVALENZA: DATI INTERNAZIONALI E NAZIONALI

Nel mondo, i STM colpiscono 2,8-5,1 soggetti su 100.000 ogni anno, con una lieve prevalenza nei maschi (rapporto M:F = 1,1) e un'incidenza che aumenta con l'avanzare dell'età (Tabella 4) [2-4].

Il rischio di ricevere una diagnosi di STM in Italia è dello 0,2% nei maschi e dello 0,16% nei soggetti di sesso femminile; questo equivale a dire che per osservare un caso è necessario seguire, fino all'età di 84 anni, 279 uomini e 436 donne [13].

Sempre in Italia, i STM rappresentano lo 0,6% di tutti i tumori incidenti (esclusi quelli non melanomatosi della cute). Tra il 2003 e il 2005, sono stati registrati in Italia 4,0 casi ogni 100.000 uomini e 3,0 casi ogni 100.000 donne all'anno, mentre nel periodo

1998-2002 erano stati osservati 3,3 casi ogni 100.000 uomini e 2,7 casi ogni 100.000 donne. L'incidenza è, pertanto, in aumento e questo è particolarmente vero per il genere maschile, dove l'incremento si registra in tutte le classi di età ed è particolarmente elevato nelle regioni del Nord [14-15]. L'incidenza dei STM sembra maggiore nelle regioni del Nord (3, 2,9 e 2,4 per 100.000 rispettivamente al Nord, al Centro e al Sud nei maschi e 2,1, 1,4 e 1,6 per 100.000 nelle donne) [13]; complessivamente si stima pertanto che in Italia si siano verificati 1.900 casi nel 2012 e che, quindi, l'incidenza sia pari a 3,2 per 100.000 all'anno. Il fatto che l'incidenza sia maggiore nelle regioni del Nord si può probabilmente imputare alla diversa distribuzione dei fattori di rischio per STM sul territorio nazionale. Infatti, nelle regioni del Nord sono più frequenti le esposizioni lavorative a inquinanti agricoli e industriali e non sono state escluse, come possibile causa, le diverse abitudini alimentari, anche se per confermare l'associazione con l'alimentazione sono necessari ulteriori studi [11, 16-17].

Questo si traduce anche in dati di prevalenza differenti per macro-area regionale (Tabella 5).

Secondo le proiezioni attuali, considerando l'incidenza costante nel tempo, il numero totale di nuovi casi di STM attesi nel 2020 e nel 2030 è pari a 2.100 e 2.300 [13].

TABELLA 4

DISTRIBUZIONE PER FASCE D'ETÀ E GENERE DEI STM [3]

Entity	EU overall		Sex				Age							
			Male		Female		0-14 years		15-24 years		25-64 years		65+ years	
	Observed cases	Rate SE	Rate SE	Rate SE	Rate SE	Rate SE	Rate SE	Rate SE	Rate SE	Rate SE	Rate SE	Rate SE		
1995-2002														
<i>Sarcomas</i>														
Soft tissue sarcoma	38,127	4.7 <0.1	4.4 <0.1	5.0 <0.1	0.9 <0.1	1.3 <0.1	4.4 <0.1	13.1 <0.1	0.1					
Soft tissue sarcoma of head and neck	2314	0.3 <0.1	0.4 <0.1	0.2 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.2 <0.1	1.0 <0.1	0.2 <0.1	1.0 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Soft tissue sarcoma of limbs	8287	1.0 <0.1	1.1 <0.1	1.0 <0.1	0.1 <0.1	0.3 <0.1	0.9 <0.1	3.0 <0.1	0.1					
Soft tissue sarcoma of superficial trunk	3731	0.5 <0.1	0.5 <0.1	0.4 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.4 <0.1	1.4 <0.1	0.1					
Soft tissue sarcoma of mediastinum	209	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	
Soft tissue sarcoma of heart	120	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.0 a	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	
Soft tissue sarcoma of breast	1499	0.2 <0.1	<0.1 <0.1	0.4 <0.1	<0.1 <0.1	0.4 <0.1	0.2 <0.1	0.4 <0.1	<0.1 <0.1	0.2 <0.1	0.6 <0.1	1.0 <0.1	0.4 <0.1	
Soft tissue sarcoma of uterus	3989	0.5 <0.1	0.0 a	1.0 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.6 <0.1	<0.1 <0.1	0.6 <0.1	1.0 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Other soft tissue sarcomas of genitourinary tract	1919	0.2 <0.1	0.2 <0.1	0.3 <0.1	0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.2 <0.1	<0.1 <0.1	0.2 <0.1	0.7 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Soft tissue sarcoma of viscera	4070	0.5 <0.1	0.6 <0.1	0.5 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.4 <0.1	<0.1 <0.1	0.4 <0.1	1.8 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Soft tissue sarcoma of paratestis	262	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.0 a	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Soft tissue sarcoma of retroperitoneum and peritoneum	2295	0.3 <0.1	0.3 <0.1	0.3 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.3 <0.1	<0.1 <0.1	0.3 <0.1	0.9 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Soft tissue sarcoma of pelvis	115	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Soft tissue sarcoma of skin	2465	0.3 <0.1	0.3 <0.1	0.3 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.3 <0.1	<0.1 <0.1	0.3 <0.1	0.7 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Soft tissue sarcoma of paraorbit	54	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	
Soft tissue sarcoma of brain and other parts of nervous system	1531	0.2 <0.1	0.2 <0.1	0.2 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.2 <0.1	<0.1 <0.1	0.2 <0.1	0.3 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Embryonal rhabdomyosarcoma of soft tissue	493	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.25 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	
Alveolar rhabdomyosarcoma of soft tissue	261	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	
Ewing's family tumours of soft tissue	426	0.1 <0.1	0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	
Bone sarcoma	6474	0.8 <0.1	0.9 <0.1	0.7 <0.1	0.7 <0.1	1.2 <0.1	0.7 <0.1	1.2 <0.1	<0.1 <0.1	0.7 <0.1	1.2 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Osteosarcoma	1835	0.2 <0.1	0.3 <0.1	0.2 <0.1	0.3 <0.1	0.5 <0.1	0.1 <0.1	0.2 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.2 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Chondrogenic sarcomas	1965	0.2 <0.1	0.3 <0.1	0.2 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.3 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.5 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Chordoma	352	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Vascular sarcomas	26	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.0 a	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	
Ewing's family tumours	1046	0.1 <0.1	0.2 <0.1	0.1 <0.1	0.3 <0.1	0.4 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	
Epithelial tumours (adamantinoma)	69	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	
Other high grade sarcomas (fibrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma)	146	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	
Gastrointestinal stromal sarcoma	535	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.0 a	<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	<0.1 <0.1	0.1 <0.1	0.2 <0.1	0.1 <0.1	0.1 <0.1	

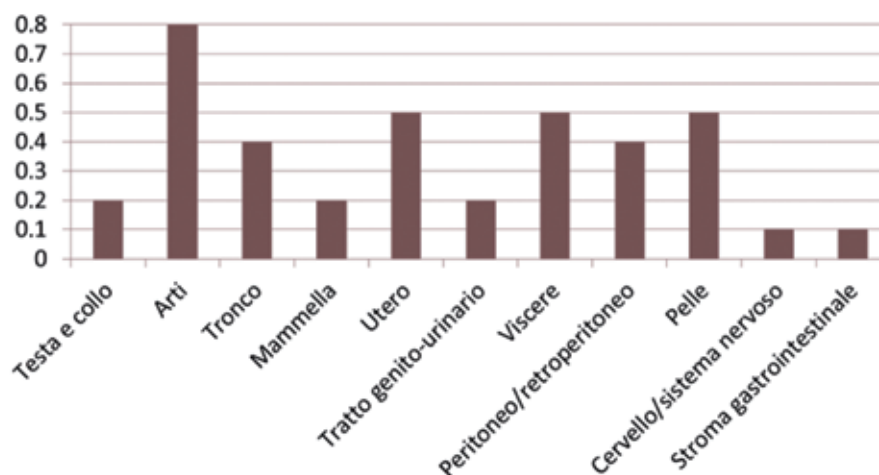
TABELLA 5

TASSI DI PREVALENZA STANDARDIZZATI PER ETÀ E SESSO (PER 100.000) STRATIFICATI PER MACRO-AREA AL GENNAIO 2006 [18]

Macro-area	Age class				
	0-44	45-59	60-74	75+	All ages
<b>♂ MALE</b>					
North West	22	46	96	145	50
North East	19	54	85	123	44
Centre	17	41	75	113	39
South	17	41	64	95	32
<b>♀ FEMALE</b>					
North West	15	47	64	87	40
North East	16	42	62	94	39
Centre	16	46	57	62	35
South	19	43	43	49	29
<b>♂ ♀ MALE &amp; FEMALE</b>					
North West	19	47	78	107	45
North East	17	48	73	104	41
Centre	17	43	65	82	37
South	18	42	53	67	31

FIGURA 2

DISTRIBUZIONE DEI STM PER DISTRETTO CORPOREO NEI PAESI DELL'EUROPA MERIDIONALE (TASSI STANDARDIZZATI PER 100.000). ADATTATA DA STILLER CA ET AL [3]



La figura 2 riporta la distribuzione dei STM per i singoli distretti corporei. I distretti più colpiti sono gli arti (0,8 casi su 100.000 abitanti/anno), seguiti da utero, visceri e tronco. In particolare, circa il 55-60% dei STM si sviluppa negli arti, il 15-20% nel tronco, il 15% negli organi interni, nel retroperitoneo o nella cavità addominale e l'8-10% nella regione testa/collo [19].

I STM della pelle, generalmente poco frequenti nel resto d'Europa, interessano 0,5 abitanti su 100.000 all'anno nei Paesi dell'Europa meridionale. I STM più raramente osservati sono quelli dei vasi, seguiti da quelli del tessuto periorbitario, della pelvi e del cuore [3].

### 3. STORIA NATURALE DEI SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI

Nell'inquadramento della storia naturale dei STM faremo riferimento alla mortalità, alla sopravvivenza e alla qualità di vita, contemplando tanto i dati internazionali quanto quelli nazionali. A tal fine abbiamo effettuato una ricerca su PubMed volta a identificare reviews, systematic reviews, meta-analisi, studi multicentrici o monocentrici che si siano focalizzati sulla mortalità e la storia naturale dei STM, restringendo l'analisi agli ultimi 10 anni. Inoltre la ricerca è stata effettuata anche sui motori di ricerca generici e su quelli delle Istituzioni e delle Società Scientifiche che si interessano della problematica (National Cancer Institute – NCI, National Program of Cancer Registries (NPCR),

National Cancer Society – NCS, Associazione Italiana Registri Tumori – AIRTUM).

La sopravvivenza dei soggetti affetti da STM è associata a diversi aspetti che comprendono l'età e il genere del paziente, così come la stadiazione, il grado del tumore e la risposta alla terapia [20-23]. Per i tumori di alto grado, lo stadio, in particolare l'estensione, costituisce il fattore prognostico più rilevante [24].

Il NCI ha riportato che la sopravvivenza a 5 anni dei STM è di circa il 66%. In particolare la sopravvivenza stimata è dell'84% in caso di tumori confinati al sito primario, ossia localizzati, del 62% per quelli con diffusione oltre la sede primaria o interessamento linfonodale e del 16% in quelli con localizzazioni a distanza [25]. Lo sviluppo di metastasi, elemento prognostico sfavorevole, avviene complessivamente nel 50% dei casi con STM [26]; in particolare fino al 30% dei pazienti sviluppa una metastasi durante il follow-up [27]. Essendo dunque stato stimato in 1.900 il numero di casi di STM in Italia nel 2012, si prevede che di questi 800 saranno interessati da metastasi (480 le svilupperanno durante il follow-up mentre 320 soggetti avranno ricevuto una diagnosi di STM già in fase metastatica).

Lo studio di Gutierrez [28] ha esaminato un totale di 9.642 STM registrati nel Florida Cancer Data System dal 1981 al 2004. La sopravvivenza mediana è risultata di 25 mesi con una probabilità cumulativa di sopravvivere a 5 anni del 23,6%. Le percentuali di sopravvivenza sono risultate ampiamente dipendenti dal grado,

dalla dimensione e dallo stadio della lesione come illustrato in tabella 6.

Anche il tipo tumorale e la localizzazione sono risultati associati alla sopravvivenza; le lesioni localizzate in sede retroperitoneale e al tronco hanno una prognosi peggiore, così come gli istiocitomi fibrosi maligni, i leiomiiosarcomi e i tumori stromali gastrointestinali (Tabella 7).

Complessivamente il tasso di mortalità standardizzato per età e calcolato al 2009 negli Stati Uniti risulta pari a 1,5 per 100.000 (IC95% 1,5-1,6) negli uomini e a 1,1 per 100.000 (IC95% 1,1-1,2) nelle donne [29].

In Europa lo studio di Stiller et al. [3], condotto su 45.568 casi diagnosticati tra il 1995 e il 2002 nell'ambito di un progetto europeo che ha visto il coinvolgimento di 89 registri (Surveillance of rare cancer in Europe

- RARECARE), ha messo in evidenza una sopravvivenza complessiva a 5 anni del 58% con grosse differenze a seconda del tipo istologico (Figura 3). In particolare, i STM della pelle sono risultati associati a una migliore prognosi; al contrario i sarcomi del mediastino e del cuore hanno mostrato probabilità di sopravvivenza a 5 anni inferiori al 15%. Le probabilità di sopravvivenza non sono risultate diverse per i due generi e sono risultate inferiori per i soggetti con più di 64 anni.

Dalla consultazione del rapporto 2009 dell'AIRTUM risulta che in Italia i STM contribuiscono allo 0,4% del totale dei decessi per malattie neoplastiche degli uomini e allo 0,5% delle donne. La sopravvivenza a 5 anni è stimata del 61%, 62% e 61% rispettivamente nelle coorti 1990-1994, 1995-1999 e 2000-2004

TABELLA 6

FATTORI ASSOCIATI ALLA SOPRAVVIVENZA DEI STM [28]

	n	% of total	Median survival	5-year survival	10-year survival	P value
Overall	8249	100	25	23.6	7.9	
Gender						
Male	4038	49.0	25	23.1	7.0	0.606
Female	4211	51.0	25	24.1	8.8	
Age at diagnosis						
≤50	1888	22.9	26	25.9	11.3	<0.022
51-70	3175	38.5	25	25.9	9.6	
>70	3186	38.6	24	20.7	5.3	
Race						
Caucasian	7286	89.3	25	24.1	8.1	0.002
Non-Caucasian	870	10.7	20	18.8	6.2	
Stage						
Localized	5139	62.3	39	33.0	11.6	<0.001
Regional	1762	21.4	20	17.6	5.2	
Distant	1348	16.3	8	6.6	1.5	
Grade						
Low grade	2284	49.8	40	34.4	10.2	<0.001
High grade	2298	50.2	19	15.2	3.9	
Size (cm)						
≤5.00	985	35.7	33	20.4	0.9	<0.010
5.01-10.00	856	31.0	24	10.4	1.9	
>10.00	916	33.2	19	9.7	1.5	

TABELLA 7

PROGNOSI DEI STM IN FUNZIONE DEL TIPO E DELLA LOCALIZZAZIONE [28]

	n	Median survival	5-year survival	10-year survival	Liposarcoma	Fibrosarcoma	MFH
Liposarcoma	1569	40	35.9	13.0			<0.001
Fibrosarcoma	496	32	31.6	12.9	0.355	0.355	0.001
MFH	2598	25	23.2	7.1	<0.001	0.001	
LMS/GIST	3586	21	18.7	6.0	<0.001	<0.001	0.001
	n	Median survival	5-year survival	10-year survival	Head and neck	Trunk	Extremity
Head and neck	591	38	30.7	7.3		<0.001	0.477
Trunk	4158	20	19.4	7.1	<0.001		<0.001
Extremity	2533	34	30.5	10.8	0.477	<0.001	
Retroperitoneum	967	21	22.5	5.3	<0.001	0.379	<0.001

MFH: istiocitoma fibroso maligno; LMS: leiomiiosarcoma; GIST: tumori stromali gastrointestinali

[13]. La probabilità di sopravvivere 5 anni, essendo sopravvissuto un anno dalla diagnosi, è pari a 74% negli uomini e a 85% nelle donne, mentre la probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto i primi 5 è rispettivamente dell'85% e del 92% [13]. I tassi di mortalità standardizzati (Tabella 8) sono rimasti stabili nel tempo con alcune differenze tra macro-aree regionali [13].

La sopravvivenza varia anche con l'età alla diagnosi: a 5 anni essa risulta pari al 76%, 73%, 63%, 54% e 45% rispettivamente nella fascia di

età 15-44 anni, 45-54 anni, 55-64 anni, 65-74 anni e 75-99 anni [30] (Figura 4).

Benchè con le amputazioni e la chirurgia di salvataggio (cfr. dopo) sia possibile determinare un miglioramento della prognosi in termini di sopravvivenza, non vanno dimenticate le sequele in termini di disabilità che tali interventi comportano e che vanno a interessare circa il 50% dei soggetti che sopravvivono [31].

Il Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) si è proposto di studiare la prognosi di 20.304 pazienti trattati per una patologia tumorale in

FIGURA 3

PROBABILITÀ DI SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI IN ACCORDO AL TIPO DI TUMORE [3]

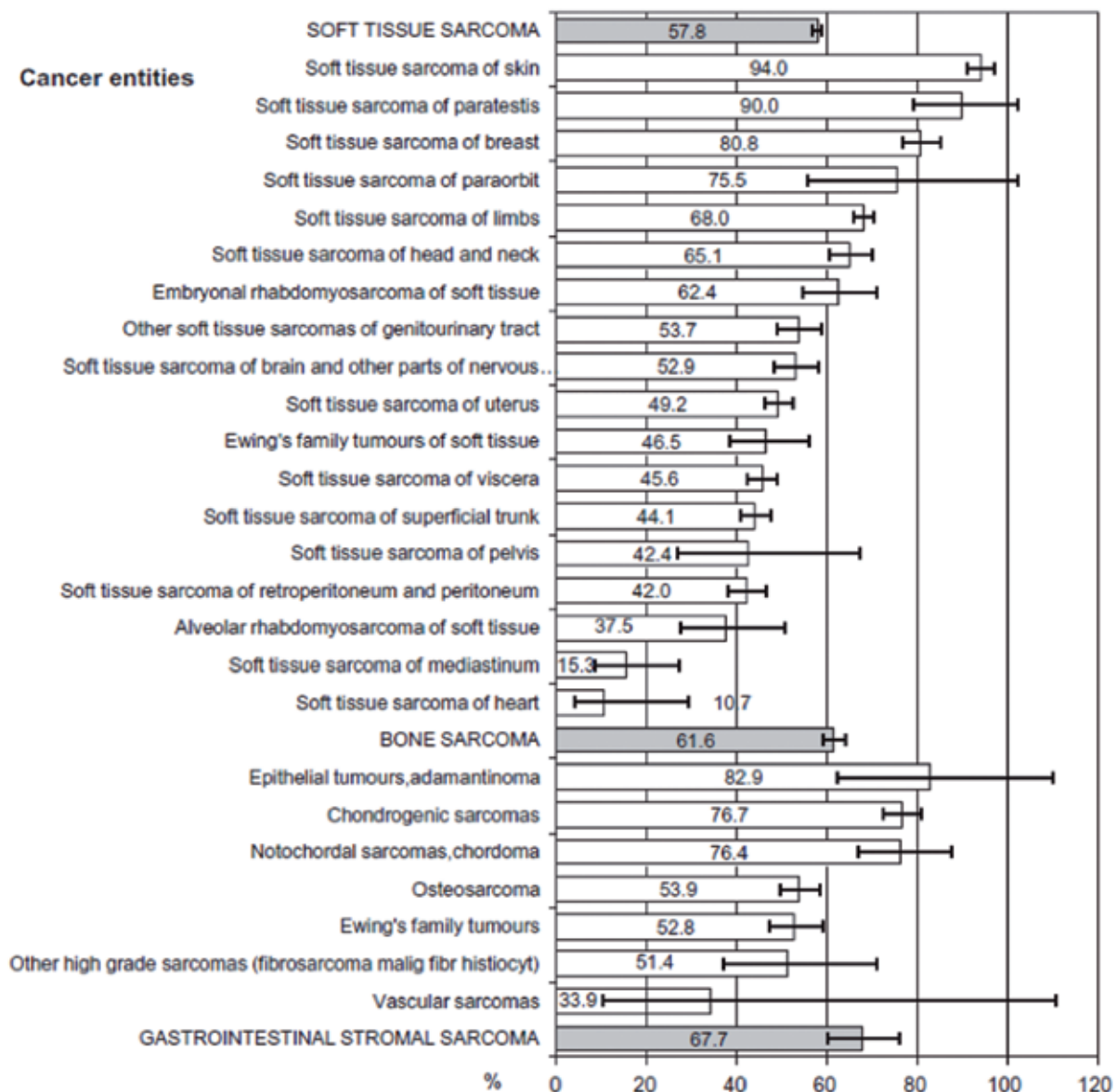
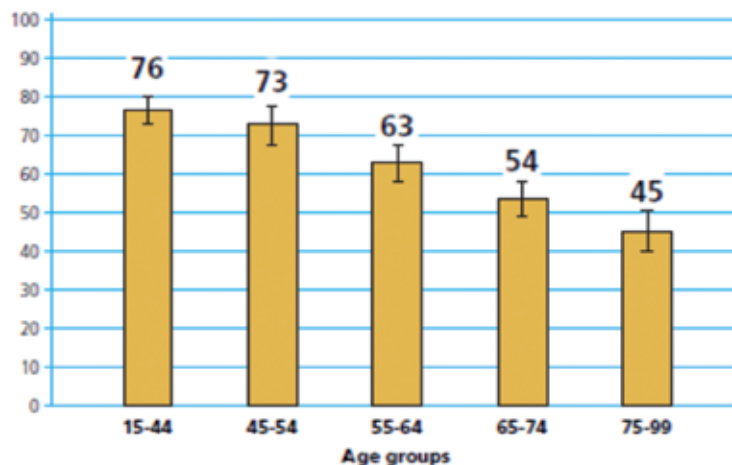


TABELLA 8

TASSI STANDARDIZZATI DI MORTALITÀ, STRATIFICATI PER GENERE E AREA GEOGRAFICA [13]			
	NORD	CENTRO	SUD
MASCHI	1 per 100.000	1 per 100.000	0,8 per 100.000
FEMMINE	0,8 per 100.000	0,8 per 100.000	0,6 per 100.000

FIGURA 4

PROBABILITÀ DI SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI, 2000-2004 [30]



età pediatrica o adolescenziale in 26 Centri degli Stati Uniti e del Canada [32]. Lo studio ha dimostrato che i soggetti con un STM hanno un rischio del 4% di sviluppare tumori secondari in un arco temporale di 20 anni rispetto a una percentuale complessiva, calcolata indipendentemente dalla tipologia di tumore primario, del 3,2%. Inoltre, i soggetti sopravvissuti a un STM con età inferiore ai 16 anni hanno mostrato di avere punteggi significativamente inferiori nella componente fisica della qualità di vita rispetto ai controlli senza storia di precedente tumore [33]. Questo comportamento è stato descritto anche nei tumori a carico del Sistema Nervoso Centrale, delle ossa e di Wilms o a seguito di una diagnosi di linfoma o leucemia [33]. Il grado di compromissione e di disabilità, misurati con gli score della Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) e Toronto Extremity Salvage (TESS), sono influenzati dalla profondità di localizzazione del tumore. Infatti, benchè paragonabili al baseline, i tumori superficiali a carico delle estremità (sede più comunemente interessata) non mostrano differenze significative nei due score a seguito dell'intervento chirurgico; contrariamente, quelli profondi mostrano un significativo peggioramento di entrambi gli score che porta quindi all'istaurarsi di differenze sta-

tisticamente significative in fase postoperatoria (MSTS medio preintervento e postintervento di 86,9% e 83,0% rispettivamente,  $p=0,001$ ; TESS medio pari a 83,0% e 79,4% rispettivamente in fase pre e postoperatoria,  $p=0,015$ ) [34].

#### 4. LINEE GUIDA INTERNAZIONALI E NAZIONALI PER L'APPROCCIO TERAPEUTICO

Esistono diverse linee guida internazionali e nazionali che possono essere consultate nella gestione dei STM. In questa sede riporteremo quelle italiane dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) [35], quelle dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) [36] e quelle del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [37].

Secondo le linee guida dell'AIOM del 2012, nel caso di *malattia in fase locale limitata*, il trattamento di prima istanza è la chirurgia; essa deve avere margini adeguati e dovrebbe essere volta a minimizzare i danni funzionali ed estetici. Un intervento radicale, però, presenta spesso sequele funzionali invalidanti e viene generalmente sostituito da un intervento ampio, purchè seguito da radioterapia.



Nel caso il sarcoma sia di alto grado e/o a sede profonda e/o di dimensioni > 5 cm, la chirurgia viene accompagnata dalla radioterapia locale che, in questi casi, viene associata come trattamento adiuvante per ridurre il rischio di recidiva [38]; infatti, una chirurgia ampia associata a radioterapia determina un controllo locale simile alla resezione radicale [39]. La chemioterapia dei STM può avvalersi di pochi farmaci moderatamente attivi, anche se negli ultimi anni ne sono stati identificati di nuovi dotati, tuttavia, di attività solo su specifici tipi istologici. Convenzionalmente i farmaci ritenuti attivi nei STM sono le antracicline (adriamicina e epirubicina), l'ifosfamide e la dacarbazina.

La chemioterapia adiuvante dopo chirurgia radicale è oggetto di controversia. Nella meta-analisi di Pervaiz è stato confermato un beneficio, in termini sia di sopravvivenza libera da malattia sia di sopravvivenza globale. Tale vantaggio è risultato superiore nei pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia a base di antracicline e ifosfamide [40]. Un recente studio, però, ha evidenziato come l'uso della chemioterapia adiuvante non abbia comportato vantaggi in termini di *overall survival* (OS) dopo resezione ottimale di STM localizzati [41]. Vi è consenso sul fatto che la chemioterapia adiuvante possa essere proposta al paziente con STM ad alto rischio informandolo, però, dell'incertezza del risultato sulla base degli studi sinora disponibili [42-43]. Il rischio di sviluppare metastasi a distanza in pazienti con lesioni ad alto grado con volume da 5 a 10 cm è del 34%, aumenta al 43% per lesioni di 10-15 cm e al 58% per lesioni > 15 cm [44].

In casi selezionati, la chemioterapia può essere praticata in fase preoperatoria con finalità neoadiuvanti, per migliorare il controllo sia locale che a distanza [45]. Bisogna sottolineare, però, che non vi sono evidenze che la chemioterapia primaria, in forme aggredibili chirurgicamente, possa offrire un vantaggio nel controllo sia locale che a distanza.

Secondo le linee guida AIOM 2012, si definisce malattia localmente avanzata un tumore non operabile, oppure operabile ma solo a prezzo di un intervento demolitivo. Nel primo caso la scelta deve propendere per un intervento citoriduttivo (chemioterapico e/o radioterapico) volto a ricondurre la *malattia a una reseccabilità*. Nel secondo caso possono essere proposte due strategie: un intervento demolitivo in grado di risolvere il problema,

oppure una terapia citoriduttiva (radioterapia e/o chemioterapia) seguita dalla chirurgia.

Vi è consenso sulla necessità di personalizzazione della scelta terapeutica e di consenso informato del paziente, il quale va reso consapevole delle implicazioni di un intervento di chirurgia demolitiva, ma anche dell'incertezza del risultato di una terapia citoriduttiva.

Le possibili opzioni terapeutiche finalizzate alla citoriduzione comprendono la chemioterapia neoadiuvante, la radioterapia preoperatoria o l'associazione delle due [46].

La finalità della chemioterapia preoperatoria è duplice: ridurre la massa tumorale, per facilitare un intervento conservativo con scopo citoriduttivo propriamente detto, e sterilizzare i foci metastatici. In studi clinici controllati il tasso di risposta della neoplasia primitiva si aggira sul 30-40%, ma un intervento più conservativo, rispetto a quello pianificato, è ottenibile solo nel 20-30% dei casi [47]. I farmaci utilizzati con finalità neoadiuvante sono generalmente le antracicline (adriamicina o epirubicina) in associazione a ifosfamide. Lo studio italiano dell'Italian Sarcoma Group, recentemente concluso, ha posto a confronto due bracci di trattamento: 3 cicli preoperatori di farmorubicina e ifosfamide, comuni ai 2 bracci, con successivo intervento chirurgico seguito o dal solo controllo oppure da altri 2 cicli con lo stesso regime. Lo studio ha dimostrato l'equivalenza delle due strategie sia nel controllo locale che a distanza [48]. Anche alla luce di questo, la chemioterapia preoperatoria è ormai ampiamente applicata, anche se non è ancora da considerarsi un trattamento standard.

Per quanto concerne la *malattia in fase metastatica*, le linee guida dell'AIOM asseriscono che per la *malattia polmonare operabile* non esistono orientamenti basati su prove di efficacia che siano applicabili a tutte le situazioni; ogni caso va quindi valutato singolarmente. Vi è, comunque, consenso nel raccomandare il trattamento chirurgico, come prima scelta, nella malattia polmonare con un numero limitato di metastasi, senza altre localizzazioni extrapolmonari e in cui l'intervento possa essere microscopicamente completo e accettabile. Non esistono studi controllati che supportino queste affermazioni, anche se si è concordi sulla potenzialità eradicante della metastasectomia polmonare. Al contrario, una metastasectomia parziale o con presenza di malattia extrapolmonare concomitante non porta beneficio per il paziente [49].

Nella decisione clinica, oltre al numero di metastasi, vanno considerati anche la posizione delle lesioni secondarie nel polmone, il performance status del paziente, il tempo alla progressione dopo intervento sul STM primitivo o dopo precedente metastasectomia e, infine, se le metastasi sono sincrone o metacrone al sarcoma primitivo. Si è infine concordi sull'utilità di metastasectomie reiterate in presenza di ricaduta di malattia, rispettando sempre i sopraindicati criteri di radicalità e di selezione dei pazienti [50].

La chemioterapia in fase preoperatoria o postoperatoria è frequentemente prescritta, anche se non vi sono studi pubblicati sull'efficacia di questi due approcci. Sia in fase preoperatoria che postoperatoria, l'associazione tra antracicline e ifosfamide sembra essere la scelta più opportuna. Non esiste, però, evidenza che una chemioterapia adiuvante dopo metastasectomia polmonare per metastasi polmonari metacrone porti a un miglioramento della sopravvivenza.

La *malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare* determina una prognosi infausta in pochi mesi (sopravvivenza mediana di 10-12 mesi).

Non vi sono evidenze che una malattia metastatica solo extrapolmonare, pur operabile, si giovi di un intervento chirurgico; in questi pazienti vi è consenso nel proporre una chemioterapia con finalità palliativa. Le percentuali di risposta con la monochemioterapia non superano il 20%; con la polichemioterapia possono giungere a 30-35%, ma il tempo alla progressione resta di soli 3-4 mesi con un miglioramento, quindi, della risposta, ma non della sopravvivenza [51-52]. La terapia va scelta informando il paziente e considerando eventuali pretrattamenti, le condizioni generali, la funzionalità renale, epatica e midollare.

Considerando la finalità palliativa, si può proporre una monochemioterapia a base di antracicline o ifosfamide o con farmaci rivolti specificamente verso l'istotipo. L'associazione di due farmaci risulta più efficace nella risposta, ma anche più tossica [53].

Le linee guida 2012 dell'ESMO per il trattamento dei STM in stadio avanzato prevedono l'utilizzo di antracicline come terapia standard di prima linea. In particolare, la monoterapia con doxorubicina ha dimostrato un tasso di risposta del 20-30% con un effetto dose-dipendente, in cui risposte ottimali sono

state ottenute a dosi comprese tra 75 e 90 mg/mq [54]. Sebbene non vi siano evidenze formali di superiorità rispetto alla monoterapia in termini di OS mediana, l'uso di doxorubicina in associazione a ifosfamide è considerato a oggi il trattamento d'elezione. Trial clinici randomizzati evidenziano, infatti, come combinazioni con ifosfamide, a dosi < 7,5 g/mq, producano un incremento del tasso di risposta del 50% rispetto alla monoterapia, seppur con un significativo aumento del profilo di tossicità [55]. Non è stata dimostrata, invece, nessuna differenza nell'OS, che si attesta intorno ai 12 mesi [56]. Negli angiosarcomi, i taxani figurano come opzione alternativa [57], così come gemcitabina in associazione o meno a docetaxel. Infine, nei leiomiomiomi, a causa della minor attività dell'ifosfamide, sono consigliati regimi a base di doxorubicina e dacarbazina.

Anche le linee guida americane del NCCN 2012 prevedono l'utilizzo di agenti chemioterapici in monoterapia (doxorubicina, ifosfamide, dacarbazina) o di combinazioni contenenti antracicline per pazienti affetti da forme metastatiche [37].

Passando alla gestione del paziente in seconda linea, in accordo alle linee guida AIOM 2012, non vi sono dati concreti sull'efficacia della chemioterapia nel prolungare la sopravvivenza, né sono disponibili studi che confrontino la chemioterapia alla sola terapia di supporto. A oggi, il trattamento raccomandato, se non utilizzato in prima linea, è l'ifosfamide ad alte dosi (dosi maggiori di 10 g/mq per ciclo) di cui è segnalata una moderata attività anche in pazienti pretrattati con dosi convenzionali dello stesso farmaco. L'infusione del farmaco può essere praticata in 3-4 giorni o come infusione protratta di 14 giorni, meno tossica e più idonea particolarmente in un trattamento palliativo [58-60].

In specifici istotipi, alcuni farmaci mostrano un'attività antitumorale particolare. Ad esempio, il paclitaxel e la gemcitabina sono attivi nell'angiosarcoma [61], la trabectedina è particolarmente attiva nel liposarcoma mixoide/a cellule rotonde, negli altri liposarcomi e nel leiomiomiomi [62-63] e il regime gemcitabina +/- docetaxel è attivo nel leiomiomiomi, in particolare dell'utero [64]. La dacarbazina è particolarmente attiva nel leiomiomiomi anche in associazione con gemcitabina [65]; il pazopanib è attivo nei leiomiomiomi e nel sinovialsarcoma [66].

Le evidenze sono limitate, ma conside-

rando la rarità dei sarcomi e a maggior ragione dei sottotipi istologici, è legittimato un utilizzo selettivo, legato all'istotipo, di tali farmaci, meglio se all'interno di studi clinici e/o serie prospettiche di casi.

Vi sono inoltre evidenze preliminari di un'attività specifica del sunitinib e degli altri antiangiogenetici nel sarcoma alveolare delle parti molli, nel tumore fibroso solitario e nel sarcoma a cellule chiare e di sorafenib nei sarcomi vascolari e nel leiomiomasarcoma e nell'angiosarcoma [67-69].

Anche nelle linee guida ESMO si sottolinea come le opzioni terapeutiche disponibili in seconda linea siano a oggi limitate così come le evidenze a loro supporto. Analogamente a quelle dell'AIOM, le linee guida europee prevedono l'utilizzo di ifosfamida a dosaggi standard per quei pazienti che non l'hanno ricevuta in prima linea e ad alte dosi (circa 14 g/mq) in pazienti che l'hanno già ricevuta precedentemente [70]. L'infusione del farmaco può essere praticata in 3-4 giorni o come infusione protratta di 14 giorni [59-60].

Analogamente all'AIOM, un'altra opzione terapeutica indicata dall'ESMO è la trabectedina, approvata in Europa nel 2007 come seconda o ulteriore linea di trattamento in alcuni tipi di STM. Il farmaco si è dimostrato efficace nel liposarcoma e nel leiomiomasarcoma; nel liposarcoma mixoide, in particolare, è stata riportata una peculiare attività, con modificazioni tissutali ravvisate prima della riduzione della massa tumorale [62-63]. Risposte alla trabectedina sono state osservate anche in altri sottotipi istologici, incluso il sarcoma sinoviale. Il farmaco ha mostrato un basso tasso di risposta, ma una stabilizzazione della malattia in molti pazienti con una OS mediana di circa 1 anno [71], dato interessante se si considera che la sopravvivenza media dopo progressione al trattamento di prima linea è di circa 6 mesi [62]. La somministrazione avviene mediante infusione endovenosa di 24 ore ogni tre settimane.

Anche in seconda linea esistono alcune evidenze che la terapia di combinazione sia più efficace rispetto alla monoterapia: tali evidenze si riferiscono al confronto gemcitabina + docetaxel vs gemcitabina e dacarbazina + gemcitabina vs dacarbazina, quest'ultimo nei leiomiomasarcomi [64-65].

Inoltre, gemcitabina e dacarbazina hanno dimostrato attività antitumorale nei leiomiomasarcomi, mentre pazopanib è risultato in grado di

migliorare la sopravvivenza libera da malattia in diversi istotipi ad eccezione dei liposarcomi [72]. Anche ridaforolimus è risultato in grado di migliorare la sopravvivenza libera da malattia [73].

La figura 5 riassume i farmaci e i sottotipi istologici per cui essi sono raccomandati dal NCCN [37]. Non compare la trabectedina poiché non ha ancora ricevuto l'approvazione da parte dell'FDA, mentre nell'angiosarcoma compaiono sunitinib e sorafenib. Compare per la prima volta pazopanib, approvato il 26 aprile 2012, inserito come possibile monoterapia nel sarcoma delle estremità, retroperitoneale e intraddominale.

L'uso di questi farmaci è possibile in Centri di riferimento e le linee guida AIOM raccomandano una consultazione con tali strutture quando si faccia diagnosi di una di queste forme molto rare di tumore. Al contrario, l'impiego indiscriminato di nuovi farmaci in tutte le forme di sarcomi metastatici sfuggiti alla terapia convenzionale, non è raccomandabile al di fuori di studi pianificati e non è ammesso dalle Autorità Regolatorie. Inoltre, linee di trattamento oltre la seconda linea non hanno dimostrato alcuna efficacia sul prolungamento della sopravvivenza; quindi, esse possono essere considerate solo per la palliazione dei sintomi in caso di istotipi provvisti di sensibilità particolare a specifici farmaci e la loro prescrizione deve essere sempre condivisa con il paziente.

## CONCLUSIONI

- I sarcomi sono una classe eterogenea di condizioni maligne che rappresentano meno dell'1% di tutti i tumori solidi dell'età adulta ma oltre il 20% in età pediatrica. Tra i sarcomi, il 12,7% è a carico delle strutture ossee. I sarcomi dei tessuti molli (STM), a esclusione del sarcoma di Kaposi e del rabdomiosarcoma, costituiscono circa il 75% dei sarcomi. Il 55-60% dei STM si sviluppa negli arti, il 15-20% nel tronco, il 15% negli organi interni, nel retroperitoneo o nella cavità addominale e l'8-10% nella regione testa/collo.
- Nel Mondo, i STM colpiscono 2,8-5,1 soggetti su 100.000 ogni anno, con una lieve prevalenza nei maschi. In Italia essi rappresentano lo 0,6% di tutti i tumori incidenti; si sviluppa un caso

FIGURA 5

LINEE GUIDA NCCN PER IL TRATTAMENTO DEI STM [37]

National Comprehensive Cancer Network®		NCCN Guidelines Version 1.2012		NCCN Guidelines Index		
NCCN		Soft Tissue Sarcoma		Soft Tissue Sarcoma, Table of Contents		
				Discussion		
<b>SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA<sup>a,b</sup></b>						
<b>Extremity, Retroperitoneal, Intra-abdominal</b> <b>Combination regimens</b> • AD (doxorubicin, dacarbazine) <sup>1,2</sup> • AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna) <sup>3,4</sup> • MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine) <sup>5</sup> • Ifosfamide, epirubicin, mesna <sup>6</sup> • Gemcitabine and docetaxel <sup>7,8</sup> • Gemcitabine and vinorelbine <sup>9</sup> <b>Single agents</b> • Doxorubicin <sup>10, 11</sup> • Ifosfamide <sup>6,12</sup> • Epirubicin • Gemcitabine • Dacarbazine • Liposomal doxorubicin <sup>13</sup> • Temozolomide <sup>14</sup> • Vinorelbine <sup>15</sup> • Pazopanib <sup>c,16,17</sup>		<b>Angiosarcoma</b> • Paclitaxel <sup>18,19</sup> • Docetaxel • Vinorelbine • Sorafenib <sup>20</sup> • Sunitinib <sup>21</sup> • Bevacizumab <sup>22</sup> • All other systemic therapy options as per extremity sarcoma		<b>Desmoid Tumors (Aggressive fibromatosis)</b> • Sulindac <sup>23</sup> or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including celecoxib <sup>d</sup> • Tamoxifen <sup>24</sup> • Toremifene <sup>25</sup> • Methotrexate and vinblastine <sup>26</sup> • Low-dose interferon <sup>27</sup> • Doxorubicin-based regimens <sup>28,29,30</sup> • Imatinib <sup>31,32</sup> • Sorafenib <sup>33</sup>		<b>GIST</b> • Imatinib <sup>34,35</sup> • Sunitinib <sup>36</sup> <b>Disease progression after imatinib and sunitinib</b> • Sorafenib <sup>37,38,39</sup> • Nilotinib <sup>40,41,42</sup> • Dasatinib <sup>43</sup>
<b>Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma</b> • Bevacizumab and temozolomide <sup>44</sup> • Sunitinib <sup>45,46</sup>		<b>Pigmented Villonodular Synovitis/Tenosynovial Giant Cell Tumor (PVNS/TGCT)</b> • Imatinib <sup>47</sup>				
<b>Alveolar soft part sarcoma (ASPS)</b> • Sunitinib <sup>48,49</sup> (category 2B)		<b>PEComa, Recurrent Angiomyolipoma, Lymphangiomyomatosis</b> • Sirolimus <sup>50,51,52,53</sup>				
<b>Chordoma (All recommendations are category 2B)</b> <b>Combination regimens</b> • Imatinib and cisplatin <sup>54</sup> • Imatinib and sirolimus <sup>55</sup> <b>Single agents</b> • Imatinib <sup>56,57</sup> • Sunitinib <sup>46</sup>		<b>Inflammatory Myofibroblastic Tumor (IMT) with ALK Translocation</b> • Crizotinib <sup>58</sup>				

<sup>a</sup>Alveolar soft part sarcoma and clear cell sarcomas are generally not sensitive to chemotherapy.  
<sup>b</sup>References for regimens, see SARC-E 2 of 3.  
<sup>c</sup>Pazopanib should not be used for lipogenic sarcomas.  
<sup>d</sup>The risk of cardiovascular events may be increased in patients receiving celecoxib. Physicians prescribing celecoxib should consider this emerging information when weighing the benefits against risks for individual patients. (FDA Talk Paper T04-61, Dec 23, 2004)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2012, 02/27/12 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2012. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SARC-E  
1 of 4

ogni 279 uomini osservati da 0 a 84 anni mentre nelle donne è necessario osservare 436 soggetti per rilevare un caso. L'incidenza è maggiore nelle regioni del Nord e nei maschi e si stima che complessivamente sia pari a 3,2 per 100.000 all'anno. Il dato è in aumento, in particolare nel genere maschile; in ogni caso, non considerando tale trend e stimando l'incidenza stabile, ci si aspetta di registrare 2.100 casi nel 2020 e 2.300 nel 2030.

- Le stime di sopravvivenza a 5 anni variano complessivamente dal 58% al 66%. Tuttavia, il grado istologico, lo stadio e la sede della lesione influenzano ampiamente la sopravvivenza. In particolare la sopravvivenza a 5 anni è stimata dell'84% in caso di tumori confinati al sito primario, del 62% per quelli con diffusione oltre la sede

primaria o interessamento linfonodale e del 16% in quelli con localizzazioni a distanza. Con riferimento alla sede, i STM con peggior prognosi sono risultati quelli a carico del mediastino e del cuore. Complessivamente, il tasso di mortalità è variabile, in Italia, da 0,6 a 1 per 100.000.

- Con riferimento alla gestione dei STM, le linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica suggeriscono di distinguere:
  - *La malattia in fase locale limitata*: il trattamento di elezione è la chirurgia, eventualmente accompagnata da radioterapia adiuvante, nel caso di lesioni di alto grado e/o a sede profonda e/o di dimensioni > 5 cm. La chemioterapia adiuvante può

essere considerata nei casi ad alto rischio (alto grado, con dimensioni superiori a 10 cm, se superficiali, o a 5 cm, se profondi).

- *La malattia localmente avanzata*: in tal caso si può optare per un trattamento demolitivo, oppure per uno citoreducente finalizzato a ricondurre la lesione alla reseccabilità attraverso chemioterapia neoadiuvante, radioterapia preoperatoria o l'associazione delle due. I farmaci utilizzati con finalità neoadiuvante sono generalmente le antracicline in associazione a ifosfamide.
- *La malattia metastatica polmonare*: si raccomanda il trattamento chirurgico delle metastasi in associazione

alla chemioterapia a base di antracicline e ifosfamide.

- *La malattia metastatica polmonare non operabile o extrapolmonare*: la scelta ricade su una terapia palliativa come la monochemioterapia o la polichemioterapia (a base sempre di antracicline e ifosfamide) che, pur avendo percentuali di risposta diversa, non modificano, la sopravvivenza complessiva del paziente.

In seconda linea, non vi sono dati concreti sull'efficacia della chemioterapia ma il trattamento raccomandato, se non utilizzato in prima linea, è l'ifosfamide ad alte dosi. A questa si aggiungono i nuovi farmaci destinati a specifici isotipi, come trabectedina, gemcitabina, dacarbazina, ridaforolimus, pazopanib, sunitinib e sorafenib.

## Bibliografia

- [1] Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization Classification of tumors: pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press, 2002.
- [2] Haller DG, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Medical, Surgical, & Radiation Oncology. Online edition. Disponibile su: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management> (ultimo accesso: marzo 2013).
- [3] Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49(3):684-95.
- [4] Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2012;2(1):14.
- [5] Pollock RE. American Cancer Society atlas of clinical oncology: soft tissue sarcomas. Hamilton, Ontario: BC Decker 2002.
- [6] Costa J. The grading and staging of soft tissue sarcomas. In: Pathobiology of Soft Tissue Tumors, Fletcher CD, McKee PH, eds. Churchill Livingstone: Edinburgh 1990; 221-38.
- [7] Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 1984;53:530-41.
- [8] Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15:350-62.
- [9] Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984;33: 37-42.
- [10] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer 2010.
- [11] Franceschi S, Serraino D. Risk factors for adult soft tissue sarcoma in northern Italy. *Ann Oncol* 1992;3(Suppl 2):S85-8.
- [12] Hartley AL, Birch JM, McKinney PA, et al. The Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): case control study of children with bone and soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 1988, 58(6):838-42.
- [13] AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2012.

- Intermedia editore, Brescia 2012.
- [14] Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM). I tumori in Italia. Rapporto 2009 Disponibile su: [www.registro-tumori.it](http://www.registro-tumori.it) (ultimo accesso: marzo 2013).
- [15] Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM). I tumori in Italia. Rapporto 2006. Disponibile su: [www.registro-tumori.it](http://www.registro-tumori.it) (ultimo accesso: marzo 2013).
- [16] Serraino D, Franceschi S, La Vecchia C, Carbone A. Occupation and soft-tissue sarcoma in northeastern Italy. *Cancer Causes Control* 1992;3(1):25-30.
- [17] Serraino D, Franceschi S, Talamini R, Frustaci S, La Vecchia C. Non-occupational risk factors for adult soft-tissue sarcoma in northern Italy. *Cancer Causes Control* 1991;2(3):157-64.
- [18] AIRTUM. I tumori in Italia. Rapporto 2010. *Epidemiol Prev* 2010;34:5-6.
- [19] National Cancer Society (NCS): What Is a Soft Tissue Sarcoma? Disponibile su: [http://www.cancer.org/docroot/cr/content/cr\\_2\\_4\\_1x\\_what\\_is\\_sarcoma\\_38.asp?sitearea=cri](http://www.cancer.org/docroot/cr/content/cr_2_4_1x_what_is_sarcoma_38.asp?sitearea=cri) (ultimo accesso: marzo 2013).
- [20] Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: A study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91:1914.
- [21] Kilkenny JW 3rd, Bland KI, Copeland EM 3rd. Retroperitoneal sarcoma: The University of Florida experience. *J Am Coll Surg* 1996;182:329.
- [22] Miyajima K, Oda Y, Oshiro Y, et al. Clinicopathological prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma: A multivariate analysis. *Histopathology* 2002;40:353.
- [23] Oda Y, Tamiya S, Oshiro Y, et al. Reassessment and clinicopathological prognostic factors of malignant fibrous histiocytoma of soft parts. *Pathol Int* 2002;52:595.
- [24] American Academy of Orthopaedic Surgeons. Neoplasms of Bone and Connective Tissue. In: *Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States: Prevalence, Societal and Economic Cost*. Aaos 2008. Disponibile su <http://www.boneandjointburden.org/> (ultimo accesso: marzo 2013).
- [25] National Cancer Society. Survival by stage of soft tissue sarcoma. Disponibile su: <http://www.cancer.org/cancer/sarcoma-adultsofttissuecancer/detailedguide/sarcoma-adult-soft-tissue-cancer-survival-rates> (ultimo accesso: marzo 2013).
- [26] Schmitt T, Kasper B. New medical treatment options and strategies to assess clinical outcome in soft-tissue sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(8):1159-67.
- [27] Mastrangelo G, Coindre JM, Ducimetiere F. Incidence of Soft Tissue Sarcoma and Beyond. A Population-Based Prospective Study in 3 European Regions. *Cancer* 2012;118(21):5339-48.
- [28] Gutierrez JC. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res* 2007;141(1):105-14.
- [29] National Program of Cancer Registries (NPCR). United States Cancer Statistics (USCS). Disponibile su: <http://apps.nccd.cdc.gov/uscs/cancersbyraceand-ethnicity.aspx> (ultimo accesso: marzo 2013).
- [30] I tumori in Italia. Rapporto AIRTUM 2011. Sopravvivenza, tumore dei tessuti molli / soft tissue cancer. *Epidemiol Prev* 2011; 35(5-6) suppl 3: 1-200.
- [31] Parsons JA, Davis AM. Rehabilitation and quality-of-life issues in patients with extremity soft tissue sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5(6):477-88.
- [32] Robison LL, Green DM, Hudson M. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2005;104(11 Suppl):2557-64.
- [33] Speechley KN, Barrera M, Shaw AK, Morrison HI, Maunsell E. Health-related quality of life among child and adolescent survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2536-43.
- [34] Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, et al. The influence of anatomic location on functional outcome in lower-extremity soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11(5):476-82.
- [35] AIOM. Linee guida. Sarcomi dei Tessuti Molli e GIST. Disponibili su: <http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/Sarcomi+dei+tessuti+molli+e+gist/1,1991,0> (ultimo accesso: marzo 2013).
- [36] ESMO. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Supplement 7):vii92-vii99.
- [37] NCCN Guidelines Version 2.2011. Soft Tissue Sarcoma. Disponibile su: [http://www.lecba-rakoviny.cz/dokumenty/NCCN\\_Guidelines\\_sarcoma\\_2011.pdf](http://www.lecba-rakoviny.cz/dokumenty/NCCN_Guidelines_sarcoma_2011.pdf) (ultimo accesso: marzo 2013).
- [38] Leibel SA, Tranbaugh RF, Wara WM, Beckstead JH, Bovill EG, Phillips TL. Soft tissue sarcomas of the extremities: survival and patterns of failure with conservative surgery and postoperative irradiation compared to surgery alone. *Cancer* 1982;50(6):1076-83.
- [39] Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196(3):305-15.
- [40] Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable

- soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113:573-581.
- [41] Blay JY, Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. *Oncologist* 2009;14(10):1013-20.
- [42] Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1238-47.
- [43] Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol* 2010;21(12):2436-41.
- [44] Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24(4):619-25.
- [45] Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37(9):1096-103.
- [46] Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010;11(6):561-70.
- [47] Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001419.
- [48] Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2012;30(8):850-6.
- [49] Roth JA, Putnam JB Jr, Wesley MN, Rosenberg SA. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastases from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 1985;55(6):1361-6.
- [50] Temple LK, Brennan MF. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2002;14(1):35-44.
- [51] van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer* 2002;38(18):2397-406.
- [52] Lorigan P, Verweij J, Papai Z, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3144-50.
- [53] Spira AI, Ettinger DS. The use of chemotherapy in soft-tissue sarcomas. *Oncologist* 2002;7(4):348-59.
- [54] Eriksson M. Histology-driven chemotherapy of soft-tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii270-6.
- [55] Verma S, Younus J, Stys-Norman D, et al. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* 2008;34(4):339-47.
- [56] Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M, et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 2010;46(1):72-83.
- [57] Penel N, Bui BN, Bay JO, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008;26:5269-74.
- [58] Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998;21(3):317-21.
- [59] Lee SH, Chang MH, Baek KK, et al. High-dose ifosfamide as second- or third-line chemotherapy in refractory bone and soft tissue sarcoma patients. *Oncology* 2011;80(3-4):257-61.
- [60] Meazza C, Casanova M, Luksch R, et al. Prolonged 14-day continuous infusion of high-dose ifosfamide with an external portable pump: feasibility and efficacy in refractory pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(4):617-20.
- [61] Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999;86(10):2034-7.
- [62] 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):4188-96.
- [63] Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):595-602.
- [64] Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel com-

- pared with gemcitabine alone in patients with meta-  
static soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance  
for research through collaboration study 002. *J Clin  
Oncol* 2007;25(19): 2755-63.
- [65] 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(18):2528-33.
- [66] Kasper B, Hohenberger P. Pazopanib: a promising  
new agent in the treatment of soft tissue sarcomas.  
*Future Oncol* 2011;7(12):1373-83.
- [67] Khanh D, Doroshow JH, Shivaani K. Antiangiogenic  
approaches for the treatment of advanced synovial  
sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2012;24(4):425-30.
- [68] Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, et al. Sunitinib in  
advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a  
direct antitumor effect. *Ann Oncol* 2011;22(7):1682-90.
- [69] Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E, et al. Sorafenib  
for patients with advanced angiosarcoma: a phase II  
Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO).  
*Oncologist* 2012;17(2):260-6.
- [70] Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose  
ifosfamide: circumvention of resistance to standard-  
dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J  
Clin Oncol* 1995;13:1600-8.
- [71] Gajdos C, Elias A. Trabectedin: safety and efficacy in  
the treatment of advanced sarcoma. *Clin Med Insights  
Oncol* 2011;5:35-43.
- [72] van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib  
for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a ran-  
domised, double-blind, placebo-controlled phase 3  
trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879-86.
- [73] Chawla SP, Staddon AP, Baker LH, et al. Phase II  
study of the mammalian target of rapamycin inhibi-  
tor ridaforolimus in patients with advanced bone and  
soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2012;30(1):78-84.





## 2. Pazopanib e confronto con altre terapie

Roldano Fossati, Fabio Vecchio

### SUMMARY

Pazopanib (Votrient®) è una molecola ad attività anti-angiogenetica, somministrata oralmente, dotata di buona attività e tollerabilità sia in tumori solidi che nel carcinoma renale metastatico. L'attività di pazopanib nel sarcoma dei tessuti molli (STM) è stata valutata attraverso lo studio registrativo PALETTE, un trial multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco che ha coinvolto 360 pazienti, trattati in rapporto 2:1 con pazopanib alla dose di 800 mg/die o placebo. Endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS): i risultati hanno mostrato un aumento statisticamente significativo della PFS, 4,6 mesi (95% CI; 3,7, 4,8) per pazopanib e 1,6 mesi (95% CI; 0,9, 1,8) per placebo (HR= 0,31 [95% CI; 0,24, 0,40],  $p < 0,001$ ). I risultati relativi alla sopravvivenza globale non sono risultati statisticamente significativi con una Overall Survival (OS) mediana nel braccio placebo di 10,7 mesi (95% CI: 8,7, 12,4) e nel braccio sperimentale con pazopanib di 12,5 mesi (95% CI: 10,6, 14,8). Il profilo di tossicità di pazopanib è stato accettabile ed in termini di qualità della vita non vi sono state significative differenze tra i due bracci di trattamento.

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di confrontare pazopanib con le alternative terapeutiche disponibili e sono stati inclusi 4 studi clinici randomizzati in aggiunta allo studio PALETTE (Demetri 2009; Garcia-Del-Muro 2011; Pautier 2012; van Oosterom 2002). Tali studi hanno confrontato differenti regimi terapeutici e presentavano differenti caratteristiche in termini di popolazione e outcomes che sono stati attentamente valutati nella revisione. Complessivamente, la revisione sistematica ha messo in luce come le evidenze nell'ambito di tale patologia siano limitate e come solo un confronto indiretto tra pazopanib ed i relativi comparatori, seppur con alcune limitazioni,

potrebbe permettere di trarre delle conclusioni sul confronto in termini di efficacia e sicurezza per il trattamento del sarcoma in seconda linea o successive.

È stata inoltre effettuata una ricerca degli studi in corso nel trattamento dei sarcomi e sono stati individuati 5 studi clinici.

### PAZOPANIB

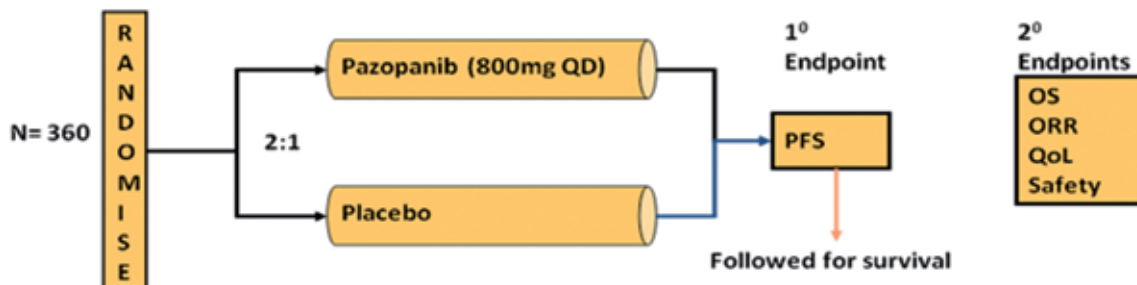
Pazopanib (Votrient®) è una piccola molecola con attività antiangiogenica somministrata per via orale che agisce inibendo il dominio tirosin-chinasico dei recettori VEGFR-1, -2 e -3, dei recettori PDGFR- $\alpha$  e PDGFR- $\beta$ , nonché del recettore c-KIT1. Il recettore per il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), mediano una potente attività pro-angiogenica, favorendo quindi lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni e conseguentemente lo sviluppo di metastasi. C-KIT1 è considerato un proto-oncogene in quanto ha un'attività essenziale per il differenziamento, la maturazione, la proliferazione e la funzionalità cellulare ed una sua disregolazione può determinare una crescita incontrollata di alcune cellule. Pazopanib ha già mostrato un buon grado di attività negli studi clinici precedentemente condotti, sia di fase I che di fase II, sia su differenti tumori solidi che nel carcinoma renale metastatico. Tale attività era inoltre correlata ad un buon profilo di tollerabilità e ad un numero relativamente contenuto di eventi avversi seri [1-2].

Lo studio registrativo di pazopanib nell'indicazione del sarcoma dei tessuti molli in fase metastatica è un trial multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco che ha coinvolto 369 pazienti, trattati in rapporto 2:1 con pazopanib alla dose di 800 mg/die o placebo (studio PALETTE) (figura 1) [3].

La randomizzazione è stata stratificata sulla

FIGURA 1

DISEGNO DELLO STUDIO CLINICO PALETTE



base del WHO performance status (0-1) e del numero di precedenti linee di terapia per malattia avanzata (0-1, 2 o più linee). L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (progression free survival -PFS), definita come l'intervallo di tempo intercorso tra la data di randomizzazione e la data di progressione di malattia (valutata radiologicamente in accordo ai criteri RECIST v.1.0) o di morte senza progressione. Il principale endpoint secondario era la sopravvivenza globale (overall survival -OS). Ulteriori obiettivi secondari sono stati la valutazione della PFS in 3 diversi istotipi (leiomiomasarcoma, sarcoma sinoviale e altri istotipi eleggibili), la percentuale di risposta globale (Overall Response Rate -ORR), intesa come la somma delle risposte complete e parziali al trattamento, il tempo alla risposta (Time to response -TTR), la durata della risposta, la sicurezza e tollerabilità e la qualità di vita (Quality of Life - QoL). La sicurezza del trattamento è stata analizzata mediante la rilevazione degli eventi avversi definiti secondo il sistema dei National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for adverse events (versione 3.0). L'analisi della qualità di vita è stata condotta attraverso la somministrazione di due questionari: EORTC QLQ-C30 (versione 3) e EQ5D [4-5]. I principali criteri d'inclusione adottati per arruolare i pazienti dello studio sono stati: evidenza istologica di STM metastatico di grado basso, intermedio ed alto (escluso GIST e liposarcoma), documentata progressione di malattia ad un regime terapeutico contenente antracicline, progressione dopo un massimo di 4 linee terapeutiche per malattia avanzata di cui non più di 2 potevano essere combinazioni di farmaci, nessun precedente trattamento con farmaci inibitori dell'angiogenesi e WHO performance status compreso tra 0 e 1. PALETTE ha arruolato 369 pazienti ed è stato il primo studio di fase III randomizzato a

dimostrare l'efficacia di Pazopanib in pazienti in seconda linea o successive di terapia nel sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata o metastatica. Le analisi effettuate sulla Progression Free Survival (PFS) hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante per pazopanib confrontato a placebo (figura 2). La PFS media è stata di 4.6 mesi (95% CI; 3.7, 4.8) nel braccio pazopanib rispetto a 1.6 mesi (95% CI; 0.9, 1.8) nel braccio placebo (HR= 0.31 [95% CI; 0.24, 0.40],  $p < 0.001$ ). È stata inoltre condotta un'analisi per sottogruppi pre-specificata la quale ha mostrato come il vantaggio di pazopanib in termini di differenza in PFS nei confronti di placebo è stato consistente in tutti e tre i sottogruppi istologici indagati: leiomiomasarcoma, sarcoma sinoviale e altri sarcomi (figura 3).

I risultati finali dell'analisi sulla sopravvivenza globale non sono risultati statisticamente significativi con una Overall Survival (OS) mediana nel braccio placebo di 10.7 mesi (95% CI: 8.7, 12.4) e nel braccio sperimentale con pazopanib di 12.5 mesi (95% CI: 10.6, 14.8); HR = 0.86 (95% CI: 0.67, 1.11,  $p = 0.251$ ) (figura 4). Questo risultato "disgiunto" (miglioramento della PFS senza ricadute sull'OS) è piuttosto frequente nella ricerca clinica soprattutto nei farmaci a bersaglio molecolare e viene comunemente interpretato come il risultato dei trattamenti impiegati "a valle" del trattamento sperimentale (ciò comprende anche l'eventuale cross-over dei trattamenti). Nello studio PALETTE, infatti, più del 60% dei pazienti ha ricevuto una terapia di terza linea dopo aver discontinuato il trattamento in seguito a progressione.

I risultati sulla percentuale di risposta globale (ORR) hanno mostrato una percentuale di risposta del 6% nel braccio pazopanib (per un totale di 11 risposte parziali) contro lo 0% nel

FIGURA 2

CURVA DI KAPLAN MEIER DELLA PFS (ENDPOINT PRIMARIO) DELLO STUDIO PALETTE (LANCET 2012)

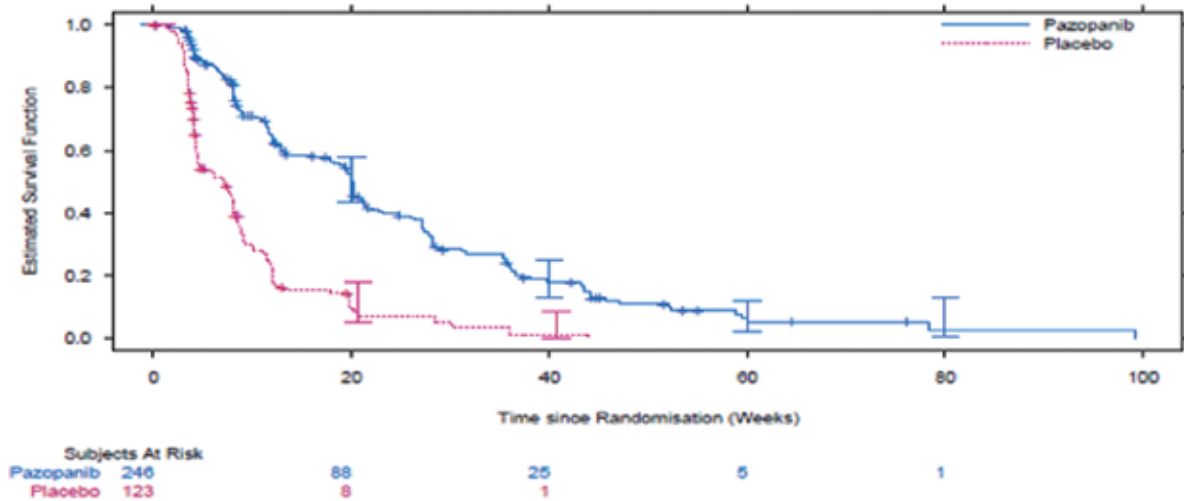
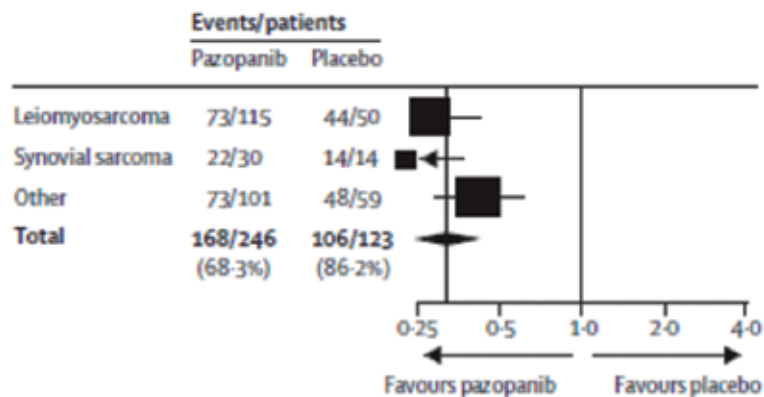


FIGURA 3

ANALISI PREDITTIVA PER GRUPPO ISTOLOGICO DELLO STUDIO PALETTE (LANCET 2012)



braccio placebo. Non vi è stata nessuna risposta completa (CR) in entrambi i bracci. Per quanto riguarda la tollerabilità del farmaco, pazopanib ha complessivamente mostrato un profilo di tossicità accettabile, in linea con quello mostrato dal farmaco nel trattamento del carcinoma renale avanzato. Gli eventi avversi più comuni nel gruppo pazopanib sono stati astenia, diarrea, nausea, calo ponderale e ipertensione. Nello studio sono stati inoltre registrati complessivamente 16 casi di decremento della frazione d'eiezione ventricolare (3 nel braccio placebo), 13 eventi tromboembolici (3 nel braccio placebo) e 8 casi di pneumotorace (1 nel braccio placebo). Per quanto riguarda la qualità di vita i risultati ottenuti non hanno mostrato significative differenze negli indici

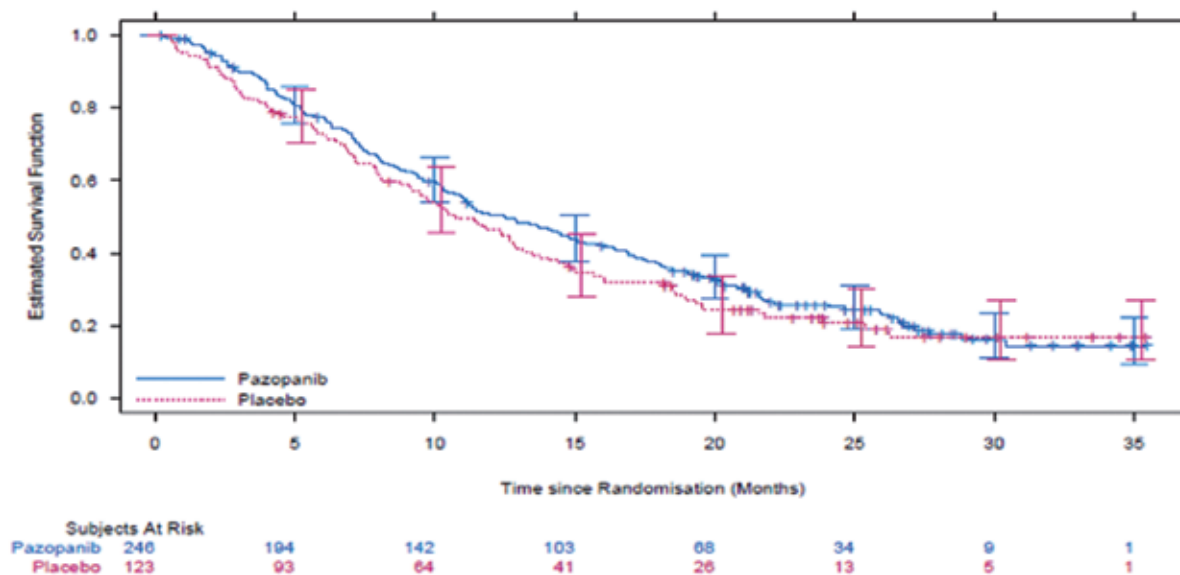
globali tra i due bracci di trattamento anche se peggioramenti di 10 o più punti si sono registrati nel braccio pazopanib nelle scale di misurazione di alcuni eventi avversi quali diarrea, mancanza di appetito, ipertensione e astenia. Inoltre, i dati sulla qualità di vita, dopo la dodicesima settimana di trattamento non erano disponibili, per cui non è stato possibile trarre una conclusione definitiva sull'impatto di pazopanib sulla qualità di vita.

### CONFRONTO DI PAZOPANIB CON ALTRI TRATTAMENTI

Al fine di operare un confronto fra i risultati dello studio PALETTE e quelli disponibili per

FIGURA 4

CURVA DI KAPLAN MEIER DELL'OS FINALE (ENDPOINT SECONDARIO) DELLO STUDIO PALETTE (LANCET 2012)



gli altri trattamenti farmacologici utilizzati in questo setting, e quindi esplorare la possibilità per pazopanib di costituire una reale alternativa terapeutica, è stata condotta una revisione sistematica della letteratura. La revisione sistematica è stata realizzata considerando un periodo di tempo compreso tra il 1980 ed il 1 marzo 2012 e mediante la ricerca dei database Medline, EMBASE e dei database Cochrane per gli studi clinici e per le revisioni sistematiche (CENTRAL e CSDR). Sono stati inoltre consultati tutti gli abstract presentati nei principali congressi a partire dal 2007 (ASCO, ESMO, ECCO CTOS e MST5) e i database degli studi non ancora pubblicati. Sono stati inclusi tutti gli studi randomizzati basati sul trattamento farmacologico in seconda linea del STM avanzato o metastatico, escludendo gli studi pubblicati non in lingua inglese. Tutti gli studi sono stati vagliati per l'inclusione e valutati sia criticamente che qualitativamente da due revisori indipendenti mentre un terzo revisore aveva la funzione di risolvere eventuali discrepanze. La ricerca ha prodotto 5 studi clinici randomizzati in aggiunta allo studio Palette (Demetri 2009;[6] Garcia-Del-Muro 2011;[7] Pautier 2012;[8] Van der Graaf 2011;[3] van Oosterom 2002[9]). (tabella1).

#### Principali caratteristiche degli studi inclusi

Dei cinque studi inclusi nella revisione

sistematica, due erano studi di confronto fra diverse schedule dello stesso farmaco (Demetri 2009; Van Oosterom 2002). Il primo ha comparato due diversi dosaggi e schedule di somministrazione di trabectedina (1.5 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 24 ore ogni 3 settimane vs 0.58 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 3 ore ogni settimana). Lo studio di van Oosterom ha comparato ifosfamide 5g/m<sup>2</sup>/die in infusione di 24 ore vs ifosfamide 3g/m<sup>2</sup>/die in infusione di 4 ore per 3 giorni consecutivi, sia come prima che come seconda linea di terapia.

Dei restanti due studi, oltre a quello di pazopanib, lo studio di Garcia-Del-Muro ha confrontato dacarbazina in monoterapia versus la combinazione con gemcitabina. Lo studio di Pautier ha confrontato invece la combinazione di gemcitabina e docetaxel con gemcitabina in monoterapia. Nessun trial ha confrontato direttamente Pazopanib con gli altri trattamenti disponibili nel sarcoma ed in generale le evidenze di confronto disponibili in seconda linea o successive risultano essere limitate a pochi studi.

#### Metodi

Da un punto di vista metodologico tutti gli studi inclusi sono studi clinici randomizzati (RCT) con disegno parallelo ma con alcune

TABELLA 1

## PRINCIPALI CARATTERISTICHE E RISULTATI DEGLI STUDI INCLUSI NELLA REVISIONE SISTEMATICA

STUDIO	TRATTAMENTO	COMPARATORE	FASE	SAMPLE SIZE	POPOLAZIONE	RISULTATI
VEG110727-PALETTE VAN DER GRAAF 2011	Pazopanib 800 mg/die Orale	Placebo	III	369	STM elevato intermedio o basso grado di malignità; STM fibroblastico, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma; PS di 0 o 1; massimo 4 linee precedenti di terapie sistemiche per la malattia avanzata, di cui non più di 2 linee come regimi di associazione; età compresa tra 18 anni a 83 anni.	PFS: Pazopanib vs placebo = 4.6 m vs 1.6 m OS: Pazopanib vs placebo = 12.6 m vs 10.7 m ORR: Pazopanib vs placebo 6% vs 0% SD > 8 m: Pazopanib vs placebo = 54.5% vs 26.8%
DEMETRI 2009	Trabectedina 1.5 mg/m <sup>2</sup> Infusione di 24 ore ogni 3 settimane	Trabectedina 0.58 mg/m <sup>2</sup> Infusione di 3 ore ogni settimana	II	270	Liposarcoma non operabile e / o metastatico o leiomiomasarcoma; ECOG PS 0 o 1, non più di 2 precedenti linee di terapia con farmaci citotossici; età compresa tra 20 anni e 80 anni.	PFS: 1.5mg/m <sup>2</sup> vs 0.58mg/m <sup>2</sup> = 3.3 m vs 2.3 m OS: 1.5mg/m <sup>2</sup> vs 0.58mg/m <sup>2</sup> = 13.9 m vs 11.8 m ORR: 1.5mg/m <sup>2</sup> vs 0.58mg/m <sup>2</sup> = 5.6% vs 1.6% TTP: 1.5mg/m <sup>2</sup> vs 0.58mg/m <sup>2</sup> = 3.7 m vs 2.3 m
STUDIO GEIS (GARCIA-DELMURO 2011)	Gemcitabina 1800 mg/m <sup>2</sup> Tasso di infusione fisso (10 mg/m <sup>2</sup> /minuto) Dacarbazina 500 mg/m <sup>2</sup> ogni 2 settimane	Dacarbazina 1200 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane	II	113	STM in stadio avanzato non resecabile o metastatico; PS compreso tra 0 e 2; nessuna terapia precedente con gemcitabina o dacarbazina, pazienti in progressione dopo trattamento con doxorubicina e ifosfamide	PFS: GEM-DAC vs DAC = 4.2 m vs 2 m OS: GEM-DAC vs DAC = 6.8 m vs 8.2 m ORR: GEM-DAC vs DAC = NS
PAUTIER 2012	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> totali in 100 minuti nei giorni 1 e 8 e 15 di ciascun ciclo	Gemcitabina 900 mg/m <sup>2</sup> totali in 90 minuti nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> in 60 minuti al giorno 8 di ciascun ciclo	II	44*	Leiomiomasarcoma metastatico o non resecabile; PS ≤ 2; pazienti già trattati con un regime precedente a base di antracicline; malattia misurabile secondo i criteri RECIST 1.0	PFS: GEM vs GEMDOC = 6.3 m vs 3.4 m OS: GEM vs GEMDOC = 15 m vs 13 m ORR: GEM vs GEMDOC = 14% vs 5%
VAN OOSTEROM 2002	Ifosfamide 5 g/m <sup>2</sup> Infusione di 24 ore ogni 3 settimane	Ifosfamide 3 g/m <sup>2</sup> /day somministrata in 4 ore in 3 giorni consecutive ogni 3 settimane	II	58*	Malattia ricorrente e non suscettibile di terapia potenzialmente locale o malattia metastatica; PS compreso tra 0-2; età compresa tra 22 e 75 anni.	OS: Ifo 5g/m <sup>2</sup> vs 3gm <sup>2</sup> = 45 sett. vs 36 sett. RR: Ifo 5g/m <sup>2</sup> vs 3gm <sup>2</sup> = 6% vs 8% TTP: Ifo 5g/m <sup>2</sup> vs 3gm <sup>2</sup> = 6 sett. vs 14 sett.

\* Pautier 2012, popolazione con sarcoma non uterino. Van Oosterom 2002, numero pazienti in 2a linea

differenze per quanto riguarda la scelta del cieco e del trattamento nel braccio di controllo, la popolazione di pazienti, e il disegno dello studio. Lo studio PALETTE, differentemente dagli altri studi, è l'unico studio di fase III e ad essere stato condotto in doppio cieco, essendo gli altri studi tutti di fase II e in aperto. È stato infine possibile recuperare le informazioni sulla durata (mediana) del follow up solo di tre studi: Demetri (41 mesi), Garcia-Del-Muro (14.5 mesi per gemcitabina-dacarbazina e 14 mesi per Dacarbazina) e lo studio PALETTE (14.9 mesi per pazopanib e 14.6 per placebo). Da un punto di vista qualitativo è stato possibile una valutazione approfondita solo sullo studio PALETTE, che è stato l'unico a descrivere sia la metodologia usata per la randomizzazione che per il mascheramento nella generazione della sequenza, e per tali aspetti è stato considerato a basso rischio di bias. Per tutti gli altri non è stato possibile effettuare una valutazione approfondita, ma nonostante ciò non sono stati rilevati punti che potessero portare a ritenere tali studi ad alto rischio di bias.

### Partecipanti

I cinque studi inclusi presentano caratteristiche abbastanza omogenee da un punto di vista della patologia (STM avanzato o metastatico) e per quanto concerne il Performance Status dei pazienti e compreso tra 0 e 2. Tutti gli studi hanno arruolato pazienti in progressione ad un precedente trattamento con antracicline e ifosfamide o pazienti che fossero intolleranti a tali regimi con una età media dei pazienti compresa tra 49 (Garcia-Del-Muro 2011) e 56 anni (PALETTE). Gli studi hanno complessivamente arruolato pazienti con differenti istotipi di sarcoma ma l'istotipo maggiormente diffuso è stato il leiomiomasarcoma. Tutti gli studi inoltre hanno riportato il numero di pazienti randomizzati nei vari bracci di trattamento ma solo lo studio di Demetri prevedeva la possibilità di cross-over tra i due bracci.

## RISULTATI

### Progression Free Survival (PFS) e overall survival (OS)

Per quanto riguarda i dati di PFS e OS, nello

studio PALETTE è stato riscontrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS di pazopanib rispetto al braccio placebo (4.6 mesi vs 1.6 mesi), con un hazard ratio (HR) di 0.35 (95% CI 0.26-0.48;  $p < 0.001$ ). Per quanto riguarda invece l'OS non è stata registrata una differenza statisticamente significativa nel confronto pazopanib vs placebo (12.6 mesi vs 10.7 mesi rispettivamente), con un HR uguale a 0.87 (95% CI: 0.67-1.12;  $p = 0.25$ ). Questo risultato "disgiunto" (PFS migliorato ma senza ricadute sull'OS) è piuttosto frequente nella ricerca clinica specie di farmaci a bersaglio molecolare e viene comunemente interpretato come il risultato dei trattamenti somministrati "a valle" di quelli sperimentali (comprendendo con ciò anche l'eventuale cross-over dei trattamenti). Nello studio PALETTE, ad esempio, più del 60% dei pazienti hanno ricevuto una terapia di terza linea dopo aver discontinuato il trattamento in seguito a progressione. Nello studio di Demetri con Trabectedina è stata registrata una differenza di PFS in favore del braccio Trabectedina 1.5 mg/m<sup>2</sup> (PFS a 3 mesi pari al 51.5% vs 44.7%) e a 6 mesi (35.5% vs 27.5%). Anche la PFS mediana è risultata essere superiore con la schedula 1.5 mg/m<sup>2</sup> in infusione di 24 ore ogni 3 settimane (3.3 mesi vs 2.3 mesi). Non vi è stata invece nessuna differenza significativa in termini di OS tra le due schedule di terapia (mediana pari a 13.9 mesi vs 11.8 mesi, rispettivamente). Nello studio di Garcia-Del-Muro la mediana di PFS è risultata maggiore nel braccio di combinazione gemcitabina-dacarbazina rispetto al braccio dacarbazina in monoterapia (4.2 mesi vs 2 mesi;  $p = 0.005$ ). La combinazione gemcitabina-dacarbazina si è inoltre dimostrata superiore in termini di mediana di OS (16.8 mesi vs 8.2 mesi). Nello studio di van Oosterom, considerando solamente l'utilizzo di ifosfamide in seconda linea, la mediana di OS è stata di 45 settimane per ifosfamide in infusione di 5 g/m<sup>2</sup> in 24 ore contro 36 settimane per ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup>/die in 3 giorni. Inoltre, nello studio è stato riportato una percentuale di sopravvivenza a 2 anni pari al 25% in entrambi i bracci di trattamento. Per quanto riguarda lo studio di Pautier, considerando solamente i risultati ottenuti nel leiomiomasarcoma non uterino, la mediana di PFS è stata di 6.3 mesi nel braccio con gemcitabina in monoterapia e di 3.4 mesi nel braccio di combinazione gemcitabina-docetaxel. Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la percentuale di PFS tra i due bracci di trattamento sia a 3 che

6 mesi. In termini di sopravvivenza globale è stato registrata una mediana di 15 mesi nel braccio con sola gemcitabina rispetto ai 13 mesi del braccio di combinazione.

### Response Rate

Nello studio PALETTE è stata registrata una differenza significativa nel tasso di risposte globali (ORR) e di risposte parziali a favore di pazopanib rispetto a placebo (6% vs 0%). Inoltre, nel gruppo pazopanib il 54.5% dei pazienti ha avuto una stabilità di malattia superiore a 8 mesi a differenza del 26.8% nel gruppo placebo; una percentuale significativamente maggiore di pazienti è andata, di conseguenza, in progressione nel braccio placebo rispetto a pazopanib (62% vs 27%). Nello studio di van Oosterom, tra i pazienti che hanno ricevuto ifosfamide in seconda linea, il tasso di risposta è stato del 6% (95% CI 1-19%) per ifosfamide 5 g/m<sup>2</sup> in 24 ore e dell' 8% (95% CI 2-20%) per ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup>/die in 3 giorni. Nello studio di Demetri il tasso di risposte globali è stato maggiore per trabectedina 1.5 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane che per la schedula a 0.58 mg/m<sup>2</sup> ogni settimana (5.6% vs 1.6% rispettivamente). Infine, lo studio di Garcia-Del-Muro non ha riportato una differenza statisticamente significativa nella percentuale di risposta globale tra il braccio di combinazione gemcitabina-dacarbazina e dacarbazina in monoterapia, ma vi è stata comunque una differenza rilevante sia nel tasso di risposte parziali (9% vs 4%) che in quello di stabilità di malattia (38% vs 19%), a favore del braccio di combinazione. Nello studio di Pautier, nel gruppo di pazienti con leiomiomasarcoma non uterino, il tasso di risposte è stato del 14% (95% CI, 3-35%) nel braccio con gemcitabina in monoterapia contro il 5% (95% CI, 0-26%) del braccio di combinazione. La percentuale di risposta è stata calcolata dal numero di risposte parziali (3 vs 1, a favore del braccio con gemcitabina in monoterapia), in quanto non è stata riportata alcuna risposta completa in entrambi i bracci di trattamento. Lo studio ha inoltre riportato la percentuale di "non-progressione", sostanzialmente costituita dall'insieme del tasso di risposte e di stabilità di malattia. Tale percentuale è risultata pari al 68% per gemcitabina in monoterapia e al 63% per il braccio di combinazione.

### Tempo alla progressione (TTP)

Il tempo alla progressione è stato riportato come variabile d'esito solo in due studi: Demetri 2009 e van Oosterom 2002. Nello studio di Demetri il TTP era definito come il tempo intercorso tra la randomizzazione del paziente e l'inizio della progressione o morte. La mediana del TTP è stata maggiore con trabectedina 1.5 mg/m<sup>2</sup> comparata alla schedula settimanale a 0.58 mg/m<sup>2</sup>, 3.7 mesi vs 2.3 mesi (revisione centralizzata) con un HR di 0.73 (95% CI: 0.55 - 0.97; p=0.03). Nello studio di van Oosterom, è stata riportata per ifosfamide in seconda linea una mediana di TTP di 6 settimane per la schedula con 5 g/m<sup>2</sup> in 24 ore e di 14 settimane (95% CI 13-39%) per quella con 3 g/m<sup>2</sup>/die in 3 giorni.

### Tempo e durata della risposta (TTR e DOR)

Questi parametri sono stati valutati solamente nello studio PALETTE, dove il tempo alla risposta (TTR) era definito come il tempo intercorso tra la data di randomizzazione e la data della risposta documentata. Nel caso di pazopanib la mediana del TTR è stata di 1.87 e 1.94 mesi con valutazione locale e centralizzata rispettivamente. La durata della risposta (DOR) era calcolata come il tempo che intercorre tra la risposta e la prima evidenza di progressione di malattia. In questo caso la mediana della durata della risposta è stata di 7.41 mesi (valutazione locale) e 8.98 mesi (valutazione centralizzata). Non è stato possibile fare un confronto di questi due parametri nei due bracci di trattamento per l'assenza di risposte nel gruppo placebo.

### Qualità di vita

Lo studio PALETTE è stato l'unico a riportare dati qualità di vita, ottenuti attraverso la somministrazione dei questionari EORTC QLQ-30 (basale e a 4, 8 e 12 settimane) e Euro-Qol 5D (EQ-5D) a 4 settimane dall'inizio del trattamento. La differenza tra pazopanib e placebo non è stata statisticamente significativa per quanto riguarda gli indici globali sebbene sia stato osservato nel braccio pazopanib un peggioramento nella qualità di vita legato ad alcuni eventi avversi quali diarrea, nausea, vomito, astenia e perdita di appetito. Tali eventi appaiono in linea con il profilo di tossicità di pazopanib.

### Tossicità ed eventi avversi

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza e tossicità dei trattamenti è stato possibile ottenere dati da tutti e cinque gli studi presenti nella revisione sistematica. Nello studio PALETTE è stato riscontrato un numero maggiore di eventi avversi nel gruppo pazopanib rispetto a quello con placebo. Come sopra riportato, gli eventi più comuni (registrati in più del 40% dei pazienti) sono stati: astenia, diarrea, nausea e calo ponderale. In ogni caso pazopanib non ha determinato un aumento significativo del rischio di eventi di grado 3-4 rispetto a placebo eccetto per l'astenia, (grado 3: 13% vs 5%). Nello studio Garcia-Del-Muro è stato riportato un maggior numero di eventi avversi nel braccio di combinazione gemcitabina-dacarbazina e una maggiore incidenza di alcuni eventi avversi quali astenia, anemia, leucopenia e neutropenia occorsi in più del 75% dei pazienti. Inoltre nel braccio di combinazione sono stati registrati un maggior numero di eventi relativi a nausea e vomito rispetto al braccio con dacarbazina in monoterapia. Non vi è una differenza statisticamente significativa per quanto concerne il numero di eventi avversi seri (grado 3-4) o morte tra i due bracci di trattamento eccetto che per la neutropenia e trombocitopenia. Una qualche tossicità ematologica di grado 3 o 4 era presente in più di un terzo della popolazione trattata con la combinazione. I principali eventi avversi dello studio di Demetri sono stati: anemia, nausea, astenia ed aumento delle transaminasi. Anche in questo studio la tossicità ematologica di grado 3 e 4 è risultata significativa (ad esempio, la neutropenia di grado 3 o 4 ha interessato il 26% dei pazienti randomizzati nel braccio risultato più efficace (5 g/m<sup>2</sup> q3wk in 24 h), e il 21% in quello meno efficace). Nello studio di van Oosterom sono state riscontrate importanti tossicità ematologiche in entrambi i bracci di trattamento. La tossicità ematologica di grado 4 ha raggiunto picchi di incidenza pari al 39% e al 46% per leucopenia e neutrofilia, rispettivamente, nei pazienti reclutati nello schema ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> in 3 giorni. Per quanto concerne, invece, la tossicità non ematologica, i più comuni eventi avversi sono stati nausea, vomito, neurotossicità, alopecia ed infezioni, con una maggiore incidenza nel braccio con ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> in 3 giorni e quindi con un trend comparabile a quello della

tossicità ematologica. La tossicità neurologica di grado 3, in tale braccio, ha avuto un'incidenza pari all'11% dei pazienti. Per quanto riguarda lo studio di Pautier le maggiori tossicità rilevate erano di tipo ematologico dove la piastrinopenia di grado 3/4 è stata riscontrata nel 18% dei cicli di chemioterapia somministrata (braccio combinazione) mentre tra le tossicità non ematologiche, il più frequente evento avverso è stato l'astenia, riportata in grado 3/4 nel 4% di tutti i cicli del regime di combinazione. In generale, gemcitabina in monoterapia ha mostrato un profilo di tossicità più favorevole rispetto al braccio di combinazione.

### Studi in corso nel trattamento dei sarcomi

È stata effettuata una ricerca nell'archivio americano degli studi clinici in corso (database di clinical trials.gov) in maniera tale da aprire una finestra su tutti gli studi attivi e non ancora pubblicati nel trattamento del sarcoma dei tessuti molli in 2<sup>a</sup> linea. Consultare questo archivio permette di avere una visione d'insieme sugli studi futuri e capire quindi quali possano essere eventuali nuovi approcci terapeutici con i quali si dovranno confrontare le attuali terapie. Dalla ricerca è emerso come vi siano 5 studi attualmente in corso che confrontano diversi regimi terapeutici nel sarcoma dei tessuti molli:

1) Phase III Random Trial of 120-Min Infusion Gemcitabine v. 90-Min Infusion Gemcitabine + Docetaxel in Unresectable Soft Tissue Sarcoma: A Multi-Disciplinary Trial of the North Amer. Sarcoma Study Group of the Connective Tissue Oncology Society

Lo studio è di fase III, in aperto, randomizzato e confronta la combinazione gemcitabina e docetaxel con gemcitabina in monoterapia. Gemcitabina è somministrata in due diversi regimi (infusione in 120 min vs infusione 90 min). I pazienti arruolabili non devono aver fallito più di 3 linee di chemioterapia, per cui la popolazione in studio includerà non solamente pazienti in 2<sup>a</sup> linea. Lo studio ha come endpoint primario il la sopravvivenza libera da progression. Come endpoint secondario, lo studio confronterà la percentuale di pazienti liberi da progression o morte a 3 mesi e 6 mesi tra i due bracci. Ulteriori endpoint secondari sono l'overall survival, la percentuale di risposta e la tossicità.



Lo studio è stato condotto principalmente nel Nord America e sponsorizzato dall' American Sarcoma Group. L'arruolamento è attualmente completato.

2) A Randomized, Double-Blind Phase II, Study of Gemcitabine Alone or in Combination With Pazopanib for Refractory Soft Tissue Sarcoma

Si tratta di un studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, che confronta gemcitabina + placebo o gemcitabina in combinazione con pazopanib nel trattamento di pazienti con sarcoma dei tessuti molli refrattario. I pazienti arruolati devono aver ricevuto una precedente linea di chemioterapia fino ad un massimo di tre linee per il trattamento della malattia metastatica e devono necessariamente aver ricevuto un precedente regime con antracicline. L'endpoint primario dello studio è la PFS mentre quelli secondari sono l'OS, la percentuale di risposta globale e, in due diversi sottogruppi istologici (liposarcoma vs altri sarcomi), il profilo di sicurezza e tollerabilità della combinazione gemcitabina+pazopanib. Da ultimo, sarà valutata la PFS in quei pazienti trattati con solo pazopanib nel cross-over. Lo studio inoltre intende valutare potenziali biomarkers predittori di risposta a pazopanib. Lo studio è multicentrico ed in fase di reclutamento. L'arruolamento previsto è di 80 pazienti ed il completamento è stato stimato nel marzo 2015.

3) NGR016: Randomized Phase II Study Evaluating Two Doses of NGR-hTNF Administered Either as Single Agent or in Combination With Doxorubicin in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma (STS)

Lo studio NGR016 è uno studio di fase II, randomizzato, in aperto, che confronta NGR-hTNF somministrato in monoterapia o in combinazione con doxorubicina in pazienti con sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata o metastatica, che hanno precedentemente ricevuto una o più linee di terapia. Lo studio prevede 4 bracci di trattamento in modo che si possano anche confrontare due diversi dosaggi di NGR-hTNF ( $0.8 \mu\text{g}/\text{m}^2$  and  $45 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ). La doxorubicina è somministrata nel braccio di controllo a dosaggio fisso ( $60 \text{mg}/\text{m}^2$  ogni 21 giorni). La variabile d'esito principale dello studio è rappresentata dalla PFS mentre obiettivi secondari sono la OS, ORR, durata del controllo della malattia, profilo di sicurezza e tossicità. Lo studio è ancora in fase di

reclutamento e prevede di arruolare 96 pazienti entro la fine dell'anno 2013.

4) A Randomized, Open-label, Phase II, Multi-center Trial of Gemcitabine (G) With Pazopanib (P) or Gemcitabine (G) With Docetaxel (T) in Previously Treated Subjects With Advanced Soft Tissue Sarcoma

Lo studio è di fase II, randomizzato, in aperto e ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia di gemcitabina in combinazione con pazopanib o con docetaxel. Gemcitabina viene somministrata al dosaggio di  $1000 \text{mg}/\text{m}^2$  nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo quando in associazione a pazopanib ( $800 \text{mg}$  giornaliero) mentre nel braccio con docetaxel ( $100 \text{mg}/\text{m}^2$  al giorno 8) segue la stessa schedula di somministrazione ma il dosaggio è ridotto a  $900 \text{mg}/\text{m}^2$ . In entrambi i bracci di trattamento la durata del ciclo è di 21 giorni. I pazienti arruolati possono avere ricevuto fino a 3 linee di chemioterapia per la malattia avanzata. L'obiettivo principale dello studio è la PFS mentre come obiettivo secondario è prevista l'OS. Lo studio è multicentrico ed ancora in fase attiva di reclutamento. Si prevede di arruolare 90 pazienti entro il novembre 2013.

5) Randomized, Phase II Trial of AZD6244 Alone and AZD6244 Plus Temozolomide for Soft-Tissue Sarcomas

Studio randomizzato, in aperto, di fase II, che confronta un inibitore di MEK (selumetinib o AZD6244) somministrato oralmente in monoterapia o in combinazione con temozolomide (IV) nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata o metastatica. L'obiettivo primario dello studio è il confronto della PFS tra i due bracci di trattamento, mentre obiettivi secondari sono il tasso di risposta ed il profilo di tossicità. I pazienti arruolati nello studio non possono aver ricevuto più di due linee di terapia per la malattia metastatica o avanzata e non devono aver precedentemente ricevuto un altro MEK-inibitore né un m-TOR inibitore quale temozolomide. Lo studio è attualmente attivo ma la fase di reclutamento è stata conclusa. Il sample size stimato è di 70 pazienti.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Dai risultati della revisione sistematica chiaramente emerge come le evidenze sulla terapia del sarcoma dei tessuti molli in seconda linea o successive siano estremamente limitate.

La ricerca bibliografica non ha individuato nessuno studio che permettesse di confrontare direttamente pazopanib con le altre terapie farmacologiche. Può essere utile ricordare che pazopanib è l'unico farmaco che è stato messo a confronto con placebo e che, pertanto, ha potuto chiaramente dimostrare di essere in grado di modificare la storia naturale della malattia. Il suo profilo di tossicità sembra confrontarsi favorevolmente con gli altri approcci terapeutici valutati in letteratura, a fronte di una via di somministrazione (quella orale) che offre vantaggi non trascurabili nella gestione dei pazienti affetti da questa grave e,

purtroppo, ancora fatale patologia. Nonostante la revisione sistematica della letteratura abbia messo chiaramente in evidenza la rilevante eterogeneità degli studi sul sarcoma dei tessuti molli, eterogeneità ascrivibile alla mancanza di comparatore comune negli studi valutati, un confronto indiretto tra pazopanib e altri approcci terapeutici sembra ancora praticabile.

Tale tipo di confronto, seppur con alcune limitazioni, potrebbe consentire di poter trarre delle utili indicazioni sul confronto in termini di efficacia e sicurezza tra i trattamenti del sarcoma in seconda linea o successive.

### Bibliografia

- [1] Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(12):4220-7.
- [2] Hutson TE, Davis ID, Machiels JP et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):475-80
- [3] van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1879-86
- [4] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76.
- [5] Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33: 337-43.
- [6] Demetri GD, Chawla SP, 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 2 study of two different schedules. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4188-96
- [7] Garcia-Del-Muro X, Lopez-Pousa A, Maurel J et al. (2011) 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. *Journal of Clinical Oncology.* 29(18): 2528-2533.
- [8] Pautier P, Floquet A, Penel N et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *Oncologist.* 2012;17(9):1213-20
- [9] van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer.* 2002;38(18):2397-406



### 3. Valutazione Economica di Pazopanib rispetto alle alternative terapeutiche attualmente in uso

Stefano Capri, Alessia Marocco, Fabio Vecchio

#### SUMMARY

La revisione sistematica della letteratura economica e dei report HTA disponibili al pubblico per i diversi trattamenti farmacologici impiegati nel sarcoma dei tessuti molli (STM) ha evidenziato un numero limitato di studi disponibili, con ampie differenze dal punto di vista metodologico. I report di HTA disponibili si riferiscono tutti al farmaco trabectedina. È stata condotta un'analisi di costo-efficacia nella prospettiva del SSN, che ha confrontato pazopanib con le attuali principali alternative disponibili in 2<sup>a</sup> linea per il STM, ovvero trabectedina, ifosfamide, GEMDOC (gemcitabina+docetaxel) e BSC (miglior terapia di supporto). Pazopanib si dimostra dominante rispetto a trabectedina e ifosfamide, ha cioè per paziente un costo totale inferiore ed un'efficacia, misurata in QALY, superiore; nel confronto con le altre alternative non risulta costo-efficace. L'analisi di impatto sul budget ha confrontato lo scenario terapeutico attuale, nel quale non è disponibile pazopanib, con uno scenario futuro che vede pazopanib fra le opzioni terapeutiche per questo setting. I risultati mostrano un risparmio per il SSN a seguito dell'introduzione di pazopanib nel panorama terapeutico in esame, che aumenta al crescere della quota di penetrazione di pazopanib.

#### A. REVISIONE DELLA LETTERATURA

Al fine di ricercare tutte le evidenze disponibili in termini di analisi economiche per i diversi trattamenti farmacologici utilizzati nel sarcoma dei tessuti molli (STM) in fase metastatica è stata condotta una revisione sistematica della letteratura. I database consultati sono stati: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, ISI Web of Science, DARE, NHS

EED e HTA database. La ricerca ha prodotto 7 risultati comprendenti 4 studi di costo-efficacia [1-4] e 3 rapporti di Health Technology Assessment [5-7].

#### Risultati

Lo studio di Soini et al. ha valutato il farmaco trabectedina in termini di costo-efficacia e costo-utilità [1]. L'analisi ha confrontato trabectedina seguita da End stage treatment comparata a End Stage treatment (inteso come qualunque trattamento di seconda linea) in pazienti con sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata o metastatica dopo una prima linea con antracicline o ifosfamide. L'analisi è stata effettuata utilizzando un modello di Markov che ha operato il confronto tra i due trattamenti (Trabectedina-EST vs EST), considerando tre diversi stati di malattia (stabilità di malattia, progressione e morte) ed infine un tasso di sconto annuale del 3%. I parametri di efficacia considerati erano basati su un confronto indiretto ed i risultati espressi in termini di rapporto incrementale per LY (anno di vita guadagnato) e per QALY (Quality Adjusted Life Years). Globalmente trabectedina si è dimostrata superiore a EST in termini di overall survival (OS) mentre in termini di costi è stato riscontrato un costo incrementale per LY di €36,778 (threshold €50,000 per LYG) e di €42,633-47,735 per QALY. L'analisi ha mostrato come trabectedina possa essere cost-effective in questo setting di pazienti.

Lo studio di Coriat et al. è stato condotto allo scopo di valutare la fattibilità della somministrazione di ifosfamide in infusione continua per 5 giorni su un piccolo campione di 13 pazienti [2]. Si tratta di un piccolo studio pilota che ha incluso una valutazione economica sul

confronto tra ifosfamide (infusione continua per 5 giorni) e ifosfamide somministrata secondo il regime convenzionale, il quale può richiedere il ricovero ospedaliero. Lo studio ha mostrato come ifosfamide somministrata in infusione continua sia un regime ben tollerato mentre, in termini di costi, seppure l'analisi presenta dei risultati limitati, tale regime ha mostrato un profilo di costo-efficacia favorevole rispetto alla somministrazione classica (costo per un ciclo di terapia € 1,891 vs € 6,256 rispettivamente).

Lo studio di Perrier et al. è basato su una valutazione di costo-efficacia della gestione dei pazienti con sarcoma dei tessuti molli confrontando i costi e gli esiti in relazione all'aderenza o meno alle linee guida disponibili [3]. Lo studio è stato condotto retrospettivamente in due regioni in Francia e in Italia. I risultati sono stati espressi in termini di costo medio relativamente al confronto tra aderenza vs non aderenza alle linee guida. Lo studio conclude mostrando come l'aderenza alle linee guida favorisca un contenimento dei costi rispetto alla non-aderenza (€ 23,571 vs € 27,313 rispettivamente).

Lo studio di Porter et al. aveva l'obiettivo di valutare in termini di costo-efficacia diverse strategie di intervento nel sarcoma dei tessuti molli in fase metastatica (chirurgia polmonare, chemioterapia, chirurgia+chemioterapia, nessun trattamento) [4]. I dati sui costi presentati nello studio sono stati ottenuti da pazienti sottoposti a resezione polmonare e/o trattati con chemioterapia a base di doxorubicina e ifosfamide in due ospedali degli USA. Al fine di stabilire un metodo di confronto tra le diverse strategie è stato ipotizzato un miglioramento di 12 mesi in termini di sopravvivenza con la chemioterapia. In conclusione, la chirurgia ha mostrato un migliore profilo di costo-efficacia (\$ 20,339 per LYG vs \$ 99,033 per LYG relativamente a 6 cicli di chemioterapia) mentre la chemioterapia comparata al non trattamento non risulta essere costo-efficace (\$ 104,210 per LYG).

La ricerca sui rapporti di HTA, ha dato come risultato tre rapporti completi e attinenti alla valutazione del farmaco trabectedina. Il rapporto pubblicato dall' Agenzia Catalana di Valutazione delle Tecnologie (AARTM) ha valutato in termini di costi ed efficacia la trabectedina scegliendo come comparatori gemcitabina e docetaxel, seppure non vi siano alternative terapeutiche approvate in seconda

linea [5]. Il rapporto non ha identificato studi che comparassero direttamente trabectedina con le altre alternative terapeutiche, inclusi placebo o terapia di supporto. La trabectedina non si è dimostrata costo-efficace, con un rapporto incrementale di costo-efficacia di £ 40.000/QALY. Il rapporto conclude che, alla luce delle informazioni disponibili, trabectedina è da considerarsi un farmaco ad uso limitato.

Il rapporto dell'Agenzia gallese di HTA (AWMSG) ha messo a confronto trabectedina con EST (end of stage treatment) definito come l'insieme di tutti i trattamenti possibili nella seconda linea in pazienti con sarcoma metastatico dei tessuti molli [6]. È stato stimato per trabectedina un costo incrementale per QALY guadagnato pari a £ 21,257 rispetto a EST, ma il "rapporto ha evidenziato come vi siano diversi parametri di incertezza che limitano l'interpretazione dei risultati. In conclusione non è stato possibile dimostrare né l'efficacia clinica né la differenza in termini di costi di trabectedina rispetto a EST, e per tali motivi il farmaco non è stato raccomandato in Galles per l'uso in pazienti con sarcoma dei tessuti molli che hanno fallito una prima linea di terapia.

Il rapporto pubblicato dal NICE ha confrontato trabectedina con la migliore terapia di supporto [7]. È stato stimato un rapporto incrementale di costo-efficacia pari a £ 34,500 per QALY guadagnato e valutato secondo i criteri di fine vita. Il NICE ha concluso evidenziando la necessità di modificare lo schema di accesso per i pazienti che hanno fallito una prima linea con ifosfamide e antracicline e raccomandando trabectedina come possibile opzione terapeutica, ma a condizione che l'azienda produttrice si impegnasse a coprire i costi del trattamento oltre il quinto ciclo di terapia ovvero per quei pazienti particolarmente responsivi.

## B. ANALISI COSTO-EFFICACIA

L'obiettivo della seguente valutazione economica è quello di valutare e quantificare i costi di pazopanib e delle altre terapie rispetto ai benefici clinici sia in termini di QALY (Quality Adjusted Life Years) che di LY (Life Years), in pazienti con sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata o metastatica precedentemente trattati con ifosfamide e/o antracicline.

### Struttura del modello economico

Il modello utilizzato è un “partitioned-survival model” sviluppato in Microsoft Excel ed in grado di stimare i costi attesi, i QALY e i LY in pazienti con sarcoma dei tessuti molli metastatico già trattati con una precedente linea di chemioterapia e che hanno ricevuto un trattamento con pazopanib o con altre terapie. La struttura del modello prevede che i pazienti possano trovarsi in tre differenti stati di salute mutualmente esclusivi l'uno con l'altro:

- Pre-progressione (PFS)
- Post-progressione (PPS)
- Morte

Gli stati di pre e post progressione descrivono lo stato iniziale e intermedio del modello e sono descritti rispettivamente dalla sopravvivenza libera da progressione (PFS) e dalla sopravvivenza post progressione (PPS).

Il modello prevede che tutti i pazienti all'inizio della terapia si trovino nello stato di pre-progressione e che vi sia la probabilità di passare nello stato di post-progressione o morte in qualunque momento. Il modello è rappresentato schematicamente nella figura 1, che mette in evidenza quali siano le transizioni permesse.

I soggetti che popolano il modello possono restare nel medesimo stato di salute oppure passare in un altro oppure progredire fino a morte. È stato assunto che tutti i trattamenti farmacologici siano assunti fino a progressione di malattia a meno che i soggetti nel modello passino direttamente dallo stato di pre-progressione allo stato di morte. L'approccio utilizzato nel modello è simile a quello del modello di Markov dal quale si differenzia per il fatto che non richiede una probabilità di transizione tra i diversi stati di salute [8]. La quota di pazienti in ogni stato nel corso del tempo è stata stimata empiricamente dai dati delle curve di sopravvivenza per la PFS

e OS. Questo tipo di approccio permette quindi di stimare la proporzione di pazienti nello stato di post-progressione (PPS) semplicemente dalla differenza tra le curve di OS e PFS. Nel modello si è inoltre assunto che i costi e la qualità di vita fossero dipendenti sia dal trattamento ricevuto che dal tempo stimato nei diversi stati di salute. L'approccio basato sul modello di sopravvivenza partizionato garantisce una rilevante trasparenza consentendo di fare una previsione della quota di pazienti in ogni stato di salute e conseguentemente di prevedere i QALY guadagnati. Questo metodo è stato infatti già utilizzato precedentemente in valutazioni economiche di terapie target per patologie in fase avanzata o metastatica, fra cui la valutazione di pazopanib nel carcinoma renale metastatico [9-10].

### Caratteristiche del modello

L'orizzonte temporale utilizzato nel modello è stato di 10 anni dall'inizio del trattamento. Questa scelta permette di garantire un'adeguata proiezione della vita e garantisce di stimare in maniera appropriata tutti i costi e benefici del trattamento [11]. La lunghezza di ciascun ciclo è di 1 settimana. Il modello è stato sviluppato secondo la prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), tenendo in considerazione solo i costi sanitari diretti relativi al sarcoma e applicando un tasso di sconto annuo del 3% sia per i costi che per i benefici. La tabella 1 riporta le principali caratteristiche del modello.

### Scenario dell'analisi

Lo scenario dell'analisi è focalizzato sul confronto di pazopanib con le attuali alternative terapeutiche comunemente usate in pazienti

FIGURA 1

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEL MODELLO



TABELLA 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL MODELLO		
DETTAGLIO		DESCRIZIONE
ORIZZONTE TEMPORALE	10 anni	Assunzione
LUNGHEZZA CICLO	1 settimana	Risultati più rapidi e comparabili a durata ciclo 1 giorno
SCONTO PER ATTUALIZZAZIONE COSTI E BENEFICI	3%	Valore adattato al contesto italiano
PROSPETTIVA DELL'ANALISI	SSN	Solo costi diretti sanitari

con sarcoma dei tessuti molli metastatico che hanno già ricevuto una prima linea di terapia. Il modello inoltre permette di confrontare pazopanib con la miglior terapia di supporto (BSC = Best Supportive Care), intesa come tutti i trattamenti utilizzati nel trattamento di supporto al paziente con malattia avanzata o metastatica (terapia del dolore, fluido-terapia, terapia nutrizionale e altre terapie). Riassumendo, oltre a pazopanib sono stati considerati i seguenti comparatori:

- trabectedina 1.5 mg/m<sup>2</sup> in infusione 24h al giorno 1 di un ciclo di 3 settimane (1q3w)
- ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> in infusione di 4 ore nei giorni 1-3 di un ciclo di 3 settimane (3q3w)
- GEMDOC: gemcitabina 900 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1 e 8 di un ciclo di 3 settimane (2q3w) + docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> nel giorno 8 di un ciclo di 3 settimane (1q3w)
- BSC (Best Supportive Care, Miglior Terapia di Supporto)

#### Dati di efficacia

Per quanto concerne i dati di efficacia clinica (PFS, OS ed eventi avversi) per pazopanib e BSC, questi sono stati ottenuti dallo studio registrativo [12]: le curve di sopravvivenza per la PFS e l'OS per sono state stimate utilizzando il modello di regressione AFT (Accelerated Failure Time) [13]. I principali parametri di efficacia per pazopanib e BSC sono mostrati nella Tabella 2.

Per quanto riguarda il confronto di pazopanib con tutti gli altri comparatori, in assenza di trials clinici di confronto diretto

(vedi revisione sistematica della letteratura, capitolo 2), non è stato possibile condurre un confronto diretto aggiustato o una “network meta-analysis”, per cui si è deciso di effettuare un confronto indiretto non aggiustato che potesse garantire una stima dell'hazard ratio (HR) per questi trattamenti. In questo caso la PFS per tutti i comparatori ad eccezione di BSC è stata stimata utilizzando la PFS di pazopanib e la stima di HR di ciascun trattamento vs pazopanib, utilizzando la seguente formula (l'esempio è riferito al confronto con ifosfamide):

$$PFS_{\text{ifosfamide}}[t] = PFS_{\text{pazopanib}}[t]^{HR_{\text{ifosfamide vs Pazopanib}}}$$

Un confronto indiretto non aggiustato presenta importanti limitazioni e può essere influenzato dalle differenze della popolazione e dalla differente metodologia utilizzata nei vari studi. Questo effetto confondente può essere maggiormente rilevante nel confronto della OS piuttosto che della PFS. Pertanto per la stima della OS per tutti gli altri comparatori usati nel modello è stato utilizzato il metodo della “PPS-based analysis”. L'OS in questo caso è stata stimata combinando la PFS per i vari comparatori (calcolata come descritto precedentemente) ed il valore di PPS (sopravvivenza post-progression) di pazopanib. Nella scelta di tale approccio si è assunto che la PPS fosse indipendente dal trattamento e che quindi tutte le differenze in OS fossero legate al valore di PFS. Questa assunzione è già stata utilizzata in altre analisi di costo-efficacia in ambito oncologico [10]. I valori di HR dei diversi comparatori versus pazopanib sono riportati nella Tabella 3.

TABELLA 2

PFS E OS MEDIANA PER PAZOPANIB E BSC DA STUDIO PALETTE			
	PFS-OS (MEDIANA)		HR
	PAZOPANIB	BSC	
PFS (settimane)	20.1 (95% CI: 18.9-24.9)	6.6 (95% CI: 4.4-8.1)	0.39 (95% CI: 0.30-0.52. p<0.001)
OS (mesi)	12.6 (95% CI: 10.9-14.9)	10.7 (95% CI: 9.0-13.1)	0.87 (95.6% CI: 0.67-1.13 p=0.256)

TABELLA 3

HR DI CONFRONTO DEI PRINCIPALI COMPARATORI UTILIZZATI NEL MODELLO		
TRABECTEDINA VS PAZOPANIB	1.1076	Demetri 2009
IFOSFAMIDE VS PAZOPANIB	1.1013	Van Oosterom 2002
GEMDOC VS PAZOPANIB	1.01	Pautier 2012

TABELLA 4

INCIDENZA DI EVENTI AVVERSI DI GRADO 3 E 4 INCLUSI NEL MODELLO							
	ANEMIA	DIARREA	NEUTROPENIA FEBBRILE	NAUSEA VOMITO	TROMBOCITOPENIA	INNALZAMENTO ALT	INNALZAMENTO AST
PAZOPANIB	6,43%	4,77%	0,10%	6,84%	4,00%	9,87%	8,19%
BSC	2,00%	1,80%	0,20%	2,80%	0,00%	3,62%	2,00%
TRABECTEDINA	13,58%	0,89%	5,30%	13,51%	15,68%	43,15%	35,34%
IFOSFAMIDE	6,52%	1,18%	0,20%	9,17%	3,84%	3,62%	2,00%
GEMDOC	25,5%	1,18%	0,20%	2,98%	39,80%	3,62%	0,51%

### Stima degli eventi avversi e qualità della vita

I valori dell'incidenza degli eventi avversi di grado 3 e 4 inclusi nel modello sono basati sui dati dello studio PALETTE per il confronto tra pazopanib e BSC [12], mentre per gli altri farmaci deriva dai principali trial clinici [14-16] (Tabella 4).

Per quanto riguarda la stima della qualità di vita, il modello considera una differenza tra lo stato di pre e post-progressione. I valori di utilità derivano dal trial clinico registrativo di pazopanib e dal "Single Technology Appraisal" del NICE per trabectedina, a sua volta derivato dalla letteratura scientifica di riferimento [30]. L'effetto degli eventi avversi sui valori di utilità non è stato considerato nell'analisi. I valori di utilità considerati nel modello sono riportati in tabella 5.

### Dati di costo

Il modello considera i costi diretti sanitari relativi alla fase di pre e post progressione. Le voci di costo considerate nel modello sono state:

- Costi dei trattamenti farmacologici
- Costi di somministrazione di ciascuna terapia
- Costi degli eventi avversi associate alle terapie
- Costi relativi alla 3a linea di terapia.

### Costi di acquisizione e di somministrazione farmaci

Il modello calcola la quantità di farmaco somministrato (considerando una superficie corporea di 1.8 m<sup>2</sup> e un peso medio di 70 kg) e il numero di somministrazioni in base alla posologia prevista e al valore di efficacia

TABELLA 5

VALORI DI UTILITÀ	
	VALORE DI UTILITÀ
BSC pre-progressione	0.68
BSC post-progressione decremento assoluto	0.25
Farmaco pre-progressione	0.67
Farmaco post-progressione decremento assoluto	0.239

imputato nel modello. Il calcolo dei costi ha tenuto in considerazione il fatto che l'effettivo consumo di farmaco può essere diverso da quello previsto a causa di interruzione del trattamento e di riduzioni della dose introducendo nell'analisi il parametro dell'intensità relativa di dose (RDI). Il costo di acquisizione di pazopanib è stato considerato tenendo in considerazione l'attuale prezzo del farmaco ex-factory al netto degli sconti obbligatori per legge e dell'accordo di "cost-sharing" negoziato con AIFA, mentre non sono stati considerati costi di somministrazione in quanto terapia orale. Per quanto riguarda gli altri comparatori presenti nell'analisi, si è tenuto conto delle diverse modalità di rimborso da parte del SSN per i farmaci oncologici ad alto costo somministrati per via infusione in regime di day-hospital. Una recente analisi ha mostrato come nella maggior parte delle regioni italiane tali farmaci (contenuti nel cosiddetto "file F") vengano rimborsati in modo completo, associando però una tariffa DRG di Day Hospital (DH) per la somministrazione infusione ridotta del 90%; sia trabectedina che docetaxel sono farmaci, fra quelli considerati, che vengono rimborsati secondo questa modalità [17]. Nella presente analisi si è deciso di tenere in considerazione questa modalità di rimborso, pertanto per docetaxel e trabectedina sono stati considerati i costi farmacologici ex-factory al netto degli sconti obbligatori per legge e un costo ridotto per la somministrazione (tariffa day hospital DRG 410 ridotta del 90%) pari a €43,10. Per quanto riguarda ifosfamide, che non rientra nei farmaci inclusi in "file F", il costo del farmaco è compreso all'interno della specifica tariffa DRG utilizzata per il rimborso. In questo caso, la tariffa considerata è stata calcolata attraverso una media tra il DRG previsto per il ricovero ordinario e quello in DH [18]. Tale scelta è stata dettata dall'attuale pratica clinica, per cui il farmaco viene somministrato almeno nella metà dei pazienti in regime di ricovero ordinario

(expert opinion). È stata inoltre effettuata una stima dei costi della BSC utilizzando i dati provenienti dalla letteratura nazionale [19]. Tutti i costi relativi ai comparatori utilizzati nel modello sono stati riportati nella Tabella 6.

La somministrazione di GEMDOC prevede l'utilizzo contemporaneo di fattori di crescita e nel modello è stato considerato un costo medio per filgrastim, somministrato al dosaggio di 0,15 mg/m<sup>2</sup> per 7 giorni, di € 58 per somministrazione, considerando il prezzo della specialità più economica presente sul mercato. L'utilizzo di fattori di crescita è stato considerato anche per ifosfamide che per trabectedina, dove una certa quota di pazienti richiede una profilassi con fattori di crescita. Il panel di esperti ha stimato un utilizzo di questi ultimi nel 50% dei pazienti. La somministrazione di ifosfamide prevede il trattamento con Mesna, in questo caso il costo del trattamento concomitante è stato considerato incluso nella tariffa DRG utilizzata nell'analisi.

#### Costi Eventi Avversi

Per quanto riguarda il costo degli eventi avversi, nel modello sono stati tenuti in considerazione i costi relativi agli eventi avversi di grado 3 e 4 ponderati per la frequenza cumulativa di insorgenza per i diversi trattamenti [12,14-16]. Tali costi sono stati ottenuti dalla letteratura nazionale di riferimento [21-23] (Tabella 7). Per quanto riguarda l'aumento delle transaminasi (ALT, AST) è stata assunta una media di due esami ematici necessari per il monitoraggio dei valori fino al rientro nei limiti (expert opinion).

#### Costi relativi alla 3a linea di terapia

Il modello ha tenuto in considerazione i costi relativi alla terza linea di terapia utilizzando i dati dello studio PALETTE (data on file). Le terapie di 3a linea maggiormente utilizzate



TABELLA 6

## SOMMARIO DEI PRINCIPALI COSTI DI ACQUISIZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

TRATTAMENTI	COSTO UNITARIO EX-FACTORY (PER CPR O FIALA)	COSTO SOMMINISTR.	RDI (PFS)	RDI (GIORNALIERA)	FONTE DEI DATI PER RDI
Pazopanib	€ 55	-	0.87	0.97	Van Der Graaf W [12]
Trabectedina	€ 1.704,21	€ 43,1	0.86	0.9	Judson 2007 [20]
Ifosfamide	incluso nel DRG somministr.	€ 1.173,00	0.93	0.86	Van Oosterom 2002 [15] Assunzione
GEMDOC Gemcitabina Docetaxel	€ 68,60 €355,01	€ 43,1	0.75	0.65	Assunzione
BSC	€ 21,00	-	1.00	1.00	Roggeri 2007 [18]

TABELLA 7

## COSTI DEI PRINCIPALI EVENTI AVVERSI NEL MODELLO

EVENTO	COSTO	FONTE DEI DATI
Anemia	€ 1,323	Mickisch 2010
Diarrea	€ 394	Nuijten 2012
Neutropenia Febbrile	€ 2,957	Pazopanib HTA RCC
Nausea-Vomito	€ 375	Pazopanib HTA RCC
Trombocitopenia	€ 443	Pazopanib HTA RCC
Innalzamento ALT	€ 9	Assunzione*
Innalzamento AST	€ 9	Assunzione*

erano state: trabectedina 21%, ifosfamide 8% e GEMDOC 7%. Nello stesso trial clinico, la durata di terapia con pazopanib in terza linea era stata inferiore del 25% rispetto a quella di seconda linea e pertanto questo fattore di riduzione è stato utilizzato nel calcolo della durata media delle terapie di terza linea e corrisponde a 3,75 mesi. La stima così ottenuta del costo medio della terapia di terza linea è pari a €11.506,65.

#### Unità di misura per l'analisi di costo-efficacia

Le principali unità di misura per i risultati dell'analisi sono il costo/QALY e il costo/LY guadagnati. I risultati del modello sono stati presentati sulla base del calcolo del rapporto tra la differenza dei costi tra le

varie alternative terapeutiche confrontate e le differenze di efficacia in termini di QALY, LY, PFLY guadagnati per ciascun trattamento.

#### Analisi di sensibilità

È stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica per fornire una valutazione dell'incertezza relativa al risultato medio. In questa analisi tutti i parametri inseriti nel modello sono stati fatti variare di un +/- 20%.

#### RISULTATI

I risultati dell'analisi sono presentati in tabella 8. Nel confronto di pazopanib con

TABELLA 8

RISULTATI DELL'ANALISI DI COSTO-EFFICACIA DI PAZOPANIB VERSUS ALTRI COMPARATORI									
OUTCOMES (SCONTATI)	COMPARATORI					DIFFERENZA PAZOPANIB VERSUS			
	PAZO-PANIB	TRABE-CTEDINA	IFOSFA-MIDE	GEM-DOC	BSC	TRABE-CTEDINA	IFOSFA-MIDE	GEMDOC	BSC
LY	1.403	1.360	1.362	1.399	1.288	0.043	0.041	0.004	0.115
PFLY	1.374	1.333	1.335	1.370	1.261	0.042	0.039	0.004	0.113
PPLY	0.495	0.452	0.455	0.491	0.202	0.043	0.040	0.004	0.293
QALY	0.879	0.880	0.880	0.879	1.059	-0.001	-0.001	0.000	-0.179
Costi terapie	€ 11,464	€ 16,579	€ 13,480	€ 5,086	€ 1,869	-€ 5,115	-€ 2,016	€ 6,378	€ 9,595
Costi somministr.	-	€ 176	Incl. costi terapie	€ 777	-	-€ 176	-	-€ 777	-
Costi AE	€ 186	€ 845	€ 163	€ 546	€ 79	-€ 660	€ 22	-€ 360	€ 106
Costi PP	€ 11,460	€ 11,470	€ 11,470	€ 11,461	€ 4,625	-€ 10	-€ 9	-€ 1	€ 6,836
Costi Totali	€ 23,110	€ 29,070	€ 25,114	€ 17,870	€ 6,573	-€ 5,960	-€ 2,004	€ 5,240	€ 16,537
COSTO/LY						DOMINANTE	DOMINANTE	€ 1,245,157	€ 146,156
COSTO/QALY						DOMINANTE	DOMINANTE	€ 1,811,694	€ 123,588

le diverse alternative terapeutiche, i risultati mostrano come pazopanib sia dominante, ossia più efficace e meno costoso, nei confronti di trabectedina e di ifosfamida, mentre non risulta avere un profilo di costo-efficacia favorevole sia nei confronti di GEMDOC che della BSC.

I risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica sono riportati in tabella 9 e figura 2.

## DISCUSSIONE

I risultati dell'analisi mettono in evidenza come pazopanib sia dominante e quindi abbia minor costo e maggior efficacia solo nei confronti di trabectedina e ifosfamida, mentre nel confronto con gli altri comparatori, seppur con risultati differenti, pazopanib non è risultato costo-efficace.

L'analisi qui presentata presenta diverse limitazioni dovute principalmente all'assenza di

dati solidi di confronto fra le diverse alternative terapeutiche. Un'ulteriore limitazione è relativa ai parametri di qualità della vita: tali parametri infatti, in mancanza di dati specifici, sono stati ottenuti dallo studio registrativo di pazopanib e applicati anche alle tutte le altre terapie. Inoltre, non è stato possibile stimare un decremento in termini di utilità correlato all'incidenza e alla durata media degli eventi avversi correlati alle diverse terapie farmacologiche. Infine, i costi relativi alla fase di fine vita non sono stati presi in considerazione a causa di una limitazione nella struttura del modello.

## C. ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET

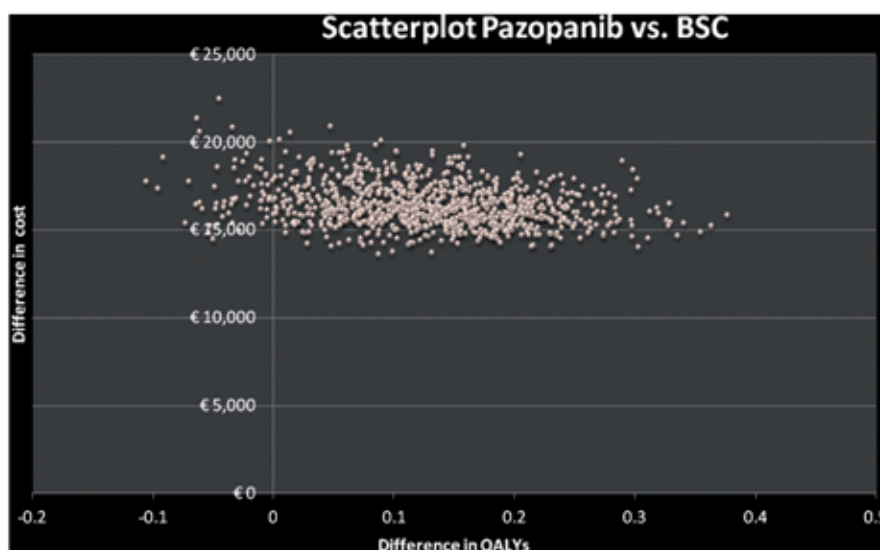
L'obiettivo dell'analisi è quello di calcolare l'impatto economico, in termini di differenza di costi, di uno scenario futuro, che prevede l'introduzione di pazopanib, rispetto all'attuale

TABELLA 9

RISULTATI MEDI DI 1.000 SIMULAZIONI DI ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA									
OUTCOMES (SCONTATI)	COMPARATORI					DIFFERENZA PAZOPANIB VERSUS			
	PAZO-PANIB	TRABE-CTEDINA	IFOSFA-MIDE	GEM-DOC	BSC	TRABECTE-DINA	IFOSFA-MIDE	GEMDOC	BSC
LY	1.382	1.342	1.342	1.381	1.261	0.039	0.039	0.001	0.121
PFLY	0.503	0.462	0.462	0.502	0.204	0.040	0.040	0.001	0.299
QALY	0.661	0.634	0.636	0.657	0.535	0.027	0.025	0.004	0.127
Costi Totali	€ 23,016	€ 27,458	€ 23,421	€ 17,641	€ 6,586	-€4,442	-€ 405	€ 5,376	€ 16,431
COSTO/LY						DOMINANTE	DOMINANTE	€ 5,344,731	€ 136,220
COSTO/QALY						DOMINANTE	DOMINANTE	€ 1,331,066	€ 129,619

FIGURA 2

RAPPRESENTAZIONE GRAFICA DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA DI PAZOPANIB VS BSC



scenario per la seconda linea di trattamento dei pazienti affetti da STM in stadio metastatico. La prospettiva dell'analisi è quella del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano.

#### Materiali e metodi

Il modello utilizzato è un “survival partition model”, con una struttura analoga al modello usato nell'analisi di costo-efficacia. Ogni

paziente entra nel modello in una condizione di progression free survival (PFS) al momento dell'inizio della terapia e da questo stato può progredire o morire (figura 1). Una nuova coorte di pazienti, la cui numerosità è stabilita dai dati epidemiologici nazionali, entra nel modello ogni anno.

Il modello calcola nella prospettiva del SSN i costi totali annui per il trattamento dei pazienti con STM metastatico in seconda linea, considerando due scenari:

- “Scenario attuale” che corrisponde all’attuale trattamento della patologia
- “Scenario futuro” nel quale si considera una graduale introduzione di pazopanib fra le alternative terapeutiche, diminuendo di conseguenza l’intensità di impiego delle altre.

L’impatto sul budget di pazopanib corrisponde alla differenza fra i costi dei due scenari sopra citati. L’orizzonte temporale scelto per quest’analisi corrisponde a tre anni. L’analisi economica è stata focalizzata solamente sull’utilizzo di pazopanib in seconda linea, che rappresenta l’indicazione principale, a causa della mancanza d’informazioni relative ai trattamenti oggi utilizzati nella piccola e selezionata popolazione di prima linea che potrebbe beneficiare del nuovo farmaco (pazienti che sono andati in progressione entro 12 mesi dalla chemioterapia (neo) adiuvante) [24].

La popolazione considerata nel modello corrisponde ai pazienti con malattia metastatica eleggibili per una terapia di seconda linea (esclusi quelli affetti da GIST e liposarcoma), stimata essere pari a 450 pazienti l’anno. La Tabella 10 riporta il flusso e le referenze adottate per stimare il numero di pazienti eleggibili al trattamento con pazopanib in un anno, partendo dalla popolazione italiana 2012.

I trattamenti farmacologici considerati sono quelli correntemente usati per il trattamento di seconda linea e corrispondono a quelli riassunti nella tabella sottostante (tabella 11).

I trattamenti farmacologici sopraccitati e le loro attuali percentuali di utilizzo sono stati utilizzati per calcolare il costo del trattamento della patologia STM metastatici in seconda linea nello “scenario attuale”.

Nello “scenario futuro”, in cui viene simulata la situazione in cui sia disponibile anche pazopanib fra le alternative terapeutiche per il trattamento del STM metastatico, è stata ipotizzata una progressiva sostituzione di pazopanib alle attuali terapie in uso in seconda linea secondo questo schema:

- scenario d’adozione 20% al primo anno
- scenario d’adozione 35% al secondo anno
- scenario d’adozione 50% al terzo anno.

Si è assunto che pazopanib si sostituisca proporzionalmente alle attuali terapie utilizzate in seconda linea.

Nell’analisi economica, al fine di stimare il costo del trattamento patologia STM metastatico in seconda linea, sono stati considerati i

costi delle terapie farmacologiche: per ogni alternativa terapeutica sono stati valorizzati i costi farmacologici, i costi di somministrazione dei farmaci e i costi correlati alla gestione dei principali eventi avversi di grado 3 e 4. Non sono stati considerati altri costi medici diretti (visite mediche, diagnostica...) in quanto non si ritiene differiscano fra le diverse terapie considerate.

Analogamente all’analisi di costo-efficacia, i costi dei trattamenti farmacologici sono calcolati in base al dosaggio medio (calcolato per una superficie corporea di 1,8m<sup>2</sup> ed un peso di 70 Kg), alla frequenza di somministrazione, aggiustati per l’intensità di dose (RDI) e alla durata del trattamento, calcolato in base alla PFS derivante dallo specifico studio clinico. Il costo di acquisizione di pazopanib è stato considerato tenendo in considerazione l’attuale prezzo del farmaco “ex-factory” al netto degli sconti obbligatori per legge e dell’accordo di “cost-sharing” negoziato con AIFA, mentre non sono stati considerati costi di somministrazione in quanto terapia orale. Per quanto riguarda gli altri comparatori presenti nell’analisi, si è tenuto conto delle diverse modalità di rimborso da parte del SSN per i farmaci oncologici ad alto costo somministrati per via infusoriale in regime di day-hospital (vedi dettaglio metodologico analisi di costo-efficacia). Per docetaxel e trabectedina sono stati considerati i costi farmacologici “ex-factory” al netto degli sconti obbligatori per legge e un costo ridotto per la somministrazione (tariffa day hospital DRG 410 ridotta del 90%) pari a €43,10. Per quanto riguarda ifosfamide e gemcitabina, il costo del farmaco è compreso all’interno della specifica tariffa DRG utilizzata per il rimborso. Nel caso di ifosfamide, la tariffa considerata è stata calcolata attraverso una media del DRG previsto per il ricovero ordinario e quello in DH [18]. Tale scelta è stata dettata dall’attuale pratica clinica, per cui il farmaco viene somministrato almeno nella metà dei pazienti in regime di ricovero ordinario (expert opinion). È stata inoltre effettuata una stima dei costi della BSC utilizzando i dati provenienti dalla letteratura nazionale [19]. Tutti i costi relativi ai comparatori utilizzati nel modello sono stati riportati nella Tabella 12.

Per le terapie endovenose, laddove applicabile, è stato considerato lo spreco di farmaco, seppure nei centri ospedalieri che possiedono un’unità per l’allestimento dei farmaci antitumorali (UFA) lo spreco di farmaco può considerarsi minimo.

TABELLA 10

STIMA DEI PAZIENTI POTENZIALMENTE ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO CON VOTRIENT (PAZOPANIB) NEL SARCOMA DEI TESSUTI MOLLI (STM) SECONDO LE INDICAZIONI AUTORIZZATE		
POPOLAZIONE/SOTTOGRUPPI	NUMERO PAZIENTI	FONTE
Stima popolazione generale italiana 2012	60.916.192	ISTAT 2012
Casi incidenti STM escluso il GIST (3,03/100.000)	1.846	Mastrangelo 2012 [25] AIRTUM [26]
Casi incidenti STM escluso GIST e liposarcoma (89,6%)	1.654	Wibmer 2010 (media ponderata tra più studi) [27]
- Pazienti in stadio metastatico alla diagnosi (13,1%) - Pazienti in stadio non metastatico alla diagnosi (86,9%)	217 1437	Leahy 2012 (studio SABINE) [28]
Pazienti in stadio non metastatico alla diagnosi che progrediscono allo stadio metastatico nell'anno in esame (32,5%)	467	Pervaiz 2008 (Sarcoma Meta-analysis Collaboration 2008) [29]
<i>Totale pazienti con malattia metastatica nell'anno</i>	684 (217+467)	
Pazienti eleggibili ad una terapia di 1L (87%)	595	-Analisi quant. Cegedim 2012
<b>Pazienti eleggibili ad una terapia di 2L (75,6%)</b>	<b>450</b>	Leahy 2012 (studio SABINE) [28]

TABELLA 11

TRATTAMENTI FARMACOLOGICI ATTUALMENTE UTILIZZATI IN SECONDA LINEA (2L) PER IL TRATTAMENTO DEL STM E LORO PERCENTUALI DI UTILIZZO	
TERAPIE	UTILIZZO IN 2L
Dacarbazina	9%
Gemcitabina+docetaxel	26%
Gemcitabina	6%
Ifosfamide (alte dosi)	17%
Trabectedina	43%

(fonti: ricerca di mercato Cegedim Italy June 2012, IMS Onco 3)

TABELLA 12

COSTI DI ACQUISIZIONE E SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI		
TRATTAMENTI	COSTO UNITARIO (PER CPR O FIALA)	COSTO SOMMINISTR.
Pazopanib	€ 55	-
Trabectedina	€ 1.704,21	€ 43,1
Ifosfamide	Già incluso nel DRG	€ 1.604 per ciclo
GEMDOC Gemcitabina Docetaxel	€ 68,60 €355,01	€ 43,1
Gemcitabina	Già incluso nel DRG	€431
BSC	€ 21,00	-

A conclusione dell'analisi è stata condotta un'analisi di sensibilità univariata che ha interessato i principali input del modello a cui si poteva attribuire un maggior grado di incertezza:

- numerosità pazienti con STM metastatico, esclusi liposarcomi e GIST (+/- 20%)
- percentuale di utilizzo trabectedina (+ 20%)
- tariffa di rimborso dei farmaci a somministrazione endovenosa (+/- 20%).

## RISULTATI

I risultati finali dell'analisi di impatto sul budget derivanti dal confronto fra i costi dello "scenario attuale" (l'attuale trattamento dei pazienti

con STM in seconda linea) rispetto allo "scenario futuro", in cui viene simulata l'introduzione graduale di pazopanib nell'arco temporale di tre anni, sono presentati in tabella 13.

I risultati dell'analisi di impatto sul budget mostrano come l'introduzione di pazopanib in un mercato peculiare caratterizzato da chemioterapie a basso costo e da un farmaco, trabectedina, dai costi molto elevati, genera dei risparmi per il SSN, che aumentano al crescere della quota di penetrazione di pazopanib.

L'analisi di sensibilità di tipo univariata ha dimostrato la solidità dei risultati dell'analisi di impatto sul budget al variare dei valori associati ai parametri con maggior grado di incertezza (tabella 14). Il parametro che maggiormente influisce sui risultati è la tariffa utilizzata per quantificare i costi infusionali.

TABELLA 13

RISULTATI FINALI DELL'ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET (RISULTATI ESPRESSI IN EURO)			
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
SCENARIO ATTUALE	5,290,509	4,912,031	4,537,656
SCENARIO FUTURO	5,711,059	5,711,059	5,711,059
DIFFERENZA ASSOLUTA	-420,551	-799,028	-1,173,403
DIFFERENZA %	<b>-7.4%</b>	<b>-14.0%</b>	<b>-20.5%</b>

TABELLA 14

RISULTATI DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ UNIVARIATA: RISULTATI ESPRESSI COME DIFFERENZA DI COSTO FRA LO SCENARIO ATTUALE E LO SCENARIO FUTURO PRIMO/SECONDO/TERZO ANNO			
VALORE FATTO VARIARE NELL'ANALISI	DIFFERENZA COSTI SCENARIO ATTUALE -SCENARIO FUTURO ANNO 1(€)	DIFFERENZA COSTI SCENARIO ATTUALE -SCENARIO FUTURO ANNO 2(€)	DIFFERENZA COSTI SCENARIO ATTUALE -SCENARIO FUTURO ANNO 3(€)
NUMEROSITÀ PAZIENTI CON STM METASTATICO + 20%	-504,661	-958,833	-1,408,084
NUMEROSITÀ PAZIENTI CON STM METASTATICO - 20%	-336,440	-639,222	-938,723
PERCENTUALE DI UTILIZZO TRABECTEDINA + 20%	-474,767	-853,244	-1,227,620
COSTI SOMMINISTRAZIONE E.V. +20%	-597,931	-1,110,596	-1,627,344
COSTI SOMMINISTRAZIONE E.V. -20%	-243,170	-487,460	-719,462

## Bibliografia

- [1] Soini EJ, García San Andrés B, Joensuu T. Trabectedin in the treatment of metastatic soft tissue sarcoma: cost-effectiveness, cost-utility and value of information. *Ann Oncol.* 2011;22(1):215-23
- [2] Coriat R, Mir O, Camps S et al. Ambulatory administration of 5-day infusion ifosfamide+mesna: a pilot study in sarcoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 ;65(3):491-5
- [3] Perrier L, Buja A, Mastrangelo G et al. Clinicians' adherence versus non adherence to practice guidelines in the management of patients with sarcoma: a cost-effectiveness assessment in two European regions. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:82
- [4] Porter GA, Cantor SB, Walsh GL et al. Cost-effectiveness of pulmonary resection and systemic chemotherapy in the management of metastatic soft tissue sarcoma: a combined analysis from the University of Texas M. D. Anderson and Memorial Sloan-Kettering Cancer Centers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(5):1366-72
- [5] Trabectedin (Yondelis) in the treatment of soft tissue sarcomas. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM), 2009
- [6] Trabectedin (Yondelis) for advanced soft tissue sarcoma. Wales Medicine Strategy Group, 2008
- [7] Trabectedin in Soft Tissue Sarcomas (STM). National Institute for Clinical Excellence NICE TA 185, February 2010
- [8] Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making* 1993;13(4):322-38
- [9] Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, Liwing J, Aschan J, Lothgren M. The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. *European journal of haematology* 2010;85(6):484-91
- [10] Fleeman N, Bagust A, Boland A et al. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment* 2011;15(42):1-100
- [11] Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *Journal of American Medical Association* 1996;276(15):1253-8
- [12] Van Der Graaf W, Blay JY, Cawla S et al on behalf of EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the Palette Study Group. *The Lancet*, on line May 16 2012 (5)
- [13] Wei LJ. The accelerated failure time model: a useful alternative to the Cox regression model in survival analysis. *Statistics in Medicine* 1992;11(14-15):1871-9
- [14] 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):4188-96
- [15] van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer.* 2002;38(18):2397-406.
- [16] Pautier P, Floquet A, Penel N et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *Oncologist.* 2012;17(9):1213-20
- [17] Pammolli F. et al. I farmaci oncologici in Italia: innovazione e sostenibilità economica. CERM 2012
- [18] Tariffario DRG TUC 2010
- [19] Roggeri D, Saramin C, Terrazzani G, Zusso M, Giusti P, Chinellato A. Resource consumption and coSTM of treating pain in patients affected by cancer in a district of northeast Italy. *Pharmacol Res.* 2007;56(4):329-34.
- [20] Judson I, Al-Muderis O, Scott D, Lloyd A, Alonso F, Garcia B. Cost of management of metastatic soft tissue sarcoma. National Cancer Research Institute (NCRI) Cancer Conference 2007 Birmingham, UK. NCRI; 2007
- [21] Mickisch G, Gore M, Escudier B, Procopio G, Walzer S, Nuijten M. CoSTM of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-alpha2a compared with sunitinib. *Br J Cancer.* 2010;102(1):80-6
- [22] Nuijten MJ, de Castro Carpeño J, Chouaid C et al. A cross-market cost comparison of erlotinib versus pemetrexed for first-line maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;76(3):465-71
- [23] Valutazione degli effetti clinici ed economici di una nuova tecnologia sanitaria (Pazopanib) nel trattamento di prima e seconda linea del carcinoma renale nello stadio avanzato e/o metastatico. *Italian Journal of Public Health* 2011, 8 (3), Suppl. 2: S1-54.

- 
- [24] Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) Pazopanib
- [25] Mastrangelo G et al. Incidence of soft tissue sarcoma and beyond: A population-based prospective study in 3 European regions. *Cancer*. 2012
- [26] Banca dati AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) – Rapporto 2009
- [27] Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Annals of Oncology* 2010, 21: 1106-1111
- [28] M. Leahy, X. Garcia del Muro, P. Reichardt et al. Chemotherapy treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic soft tissue sarcoma. The Sarcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) study. *Annals of Oncology* 2012
- [29] Pervaiz N et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008
- [30] PharmaMar. Yondelis (Trabectedin) for the treatment of soft tissue sarcoma: PharmaMar Single Technology Appraisal to the National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE 2009





## 4. Elementi chiave per i decisori

Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Stefano Capri, Francesco Di Nardo, Matteo Raponi, Walter Ricciardi, Roldano Fossati, Alessia Marocco, Fabio Vecchio, Francesca Patarnello

### SUMMARY DEL REPORT

I sarcomi dei tessuti molli (STM) rappresentano all'incirca lo 0,6% di tutti i nuovi tumori che si sviluppano in Italia ogni anno, con un trend in aumento. Infatti, mentre nell'anno 2012 sono stati osservati circa 1900 casi, ci si aspetta di registrare 2.100 casi nel 2020 e 2.300 casi nel 2030.

I STM colpiscono leggermente più spesso i maschi e i residenti delle regioni del Nord. Possono manifestarsi in forme varie e di gravità molto diverse tra loro: le stime di sopravvivenza a 5 anni variano complessivamente dal 58% al 66%, ma possono arrivare al 16% in presenza di metastasi. In Italia la mortalità è compresa tra 0,6-1 abitante per 100.000.

Il trattamento dei STM dipende dallo stadio della malattia ed è regolato da linee guida italiane (Associazione Italiana di Oncologia Medica, AIOM) e internazionali. La patologia in fase locale limitata è generalmente trattata chirurgicamente. La chirurgia è adottata anche per i STM in fase locale avanzata che hanno metastatizzato o che coinvolgono solo i polmoni. Nel caso di patologie metastatiche in sedi diverse dai polmoni o comunque non operabili, la prognosi è infausta e la sopravvivenza complessiva del paziente è limitata a 3-4 mesi, durante i quali si somministra la terapia palliativa. Tale terapia si basa generalmente su monochemioterapia o polichemioterapia (a base di antracicline e ifosfamide) che hanno percentuali di risposta diversa e non modificano la sopravvivenza complessiva del paziente. Altri farmaci sono stati impiegati in seconda linea o destinati a specifici istotipi, tra cui pazopanib e trabectedina, trattati in questo report, ma anche gemcitabina, dacarbazina, ridaforolimus, sunitinib e sorafenib.

Pazopanib (Votrient®) è una molecola ad attività anti-angiogenetica somministrata oralmente dotata di buona attività e tollerabilità sia in tumori solidi che nel carcinoma renale metastatico. L'attività di pazopanib nel sarcoma dei tessuti molli (STM) è stata valutata

attraverso lo studio registrativo PALETTE, un trial multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco che ha coinvolto 360 pazienti, trattati in rapporto 2:1 con pazopanib alla dose di 800 mg/die o placebo (studio PALETTE). Endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS): i risultati hanno mostrato un aumento statisticamente significativo della PFS: 4.6 mesi (95% CI; 3.7, 4.8) per pazopanib e 1.6 mesi (95% CI; 0.9, 1.8) per placebo (HR= 0.31 [95% CI; 0.24, 0.40],  $p < 0.001$ ). I risultati relativi alla sopravvivenza globale non sono risultati statisticamente significativi con una Overall Survival (OS) mediana nel braccio placebo di 10.7 mesi (95% CI: 8.7, 12.4) e nel braccio sperimentale con pazopanib di 12.5 mesi (95% CI: 10.6, 14.8). Il profilo di tossicità di pazopanib è stato accettabile ed in termini di qualità della vita non vi sono state significative differenze tra i due bracci di trattamento.

Alla conclusione dello studio clinico, alcuni centri in Italia hanno potuto utilizzare il farmaco all'interno di un programma di Uso Terapeutico di Medicinale sottoposto a Sperimentazione Clinica (ex Uso Compassionevole). Alla chiusura del programma, in corrispondenza con la pubblicazione nella GU della nuova indicazione il 6 Luglio 2013, sono arrivate 271 richieste di inclusione nel programma e, a partire da queste, 229 pazienti sono stati trattati o sono in corso di terapia con pazopanib.

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura al fine di confrontare pazopanib con le alternative terapeutiche disponibili e sono stati inclusi 4 studi clinici randomizzati in aggiunta allo studio PALETTE (Demetri 2009; Garcia-Del-Muro 2011; Pautier 2012; van Oosterom 2002). Tali studi hanno confrontato differenti regimi terapeutici e presentavano differenti caratteristiche in termini di popolazione e outcome che sono stati attentamente valutati nella revisione. Complessivamente, la revisione sistematica ha messo in luce come le evidenze comparative nell'ambito di tale patologia siano limitate e come solo un confronto indiretto tra

pazopanib ed i relativi comparatori, seppur con alcune limitazioni, possa consentire di trarre delle conclusioni sul confronto in termini di efficacia e sicurezza per il trattamento del sarcoma in seconda linea o successive. È stata inoltre effettuata una ricerca degli studi in corso nel trattamento dei sarcomi e sono stati individuati 5 studi clinici.

La revisione sistematica della letteratura economica e dei report HTA disponibili al pubblico per i diversi trattamenti farmacologici impiegati nel sarcoma dei tessuti molli (STM) ha evidenziato un numero limitato di studi disponibili, con ampie differenze dal punto di vista metodologico. I report di HTA disponibili si riferiscono tutti al farmaco trabectedina. È stata condotta un'analisi di costo efficacia nella prospettiva del SSN, che ha confrontato pazopanib con le attuali principali alternative disponibili in seconda linea (2L) per il STM, ovvero trabectedina, ifosfamide, GEMDOC (gemcitabina+docetaxel) e BSC (miglior terapia di supporto). Pazopanib si dimostra dominante rispetto a trabectedina e ifosfamide, ha cioè un costo totale per paziente inferiore ed un'efficacia, misurata in QALY, superiore; nel confronto con le altre alternative non risulta costo-efficace. L'analisi di impatto sul budget ha confrontato lo scenario terapeutico attuale, nel quale non è disponibile pazopanib, con uno scenario futuro che vede pazopanib fra le opzioni terapeutiche per questo setting. I risultati mostrano un risparmio per il SSN a seguito dell'introduzione di pazopanib nel panorama terapeutico in esame, che aumenta al crescere della quota di pazienti trattati con pazopanib rispetto alle alternative disponibili.

## DISCUSSIONE CRITICA DEL REPORT

### Approccio HTA per una patologia rara

Qualsiasi tecnologia sanitaria andrebbe inquadrata nell'ambito di un moderno approccio di sanità pubblica e di modello generale di funzionamento dei sistemi sanitari e delle strutture che ne fanno parte. In quest'ottica, l'Health Technology Assessment (HTA) si configura come strumento ideale di valutazione, capace di fornire ai decisori le prove scientifiche atte a intraprendere le scelte migliori in termini di efficacia, efficienza, ed equità. Questo è altrettanto vero per le

patologie cosiddette "rare" o comunque osservate meno frequentemente. Queste infatti, sebbene abbiano un impatto minore sulla popolazione, possono essere gravate da costi elevati, sia in virtù delle proprietà intrinseche alle stesse patologie, sia in considerazione dei pochi investimenti che queste malattie notoriamente attraggono e la conseguente scarsità di tecnologie disponibili. Una limitata disponibilità di alternative terapeutiche può riflettersi in cure meno efficaci o comunque meno costo-efficaci. I STM sono patologie non frequenti e molto diverse tra loro sia in termini di manifestazioni e gravità, sia in termini di cure adeguate richieste. La sopravvivenza dei pazienti negli stadi più avanzati, seppur trattati con diverse terapie, ad oggi è ancora molto bassa e di breve durata. Alla luce di queste considerazioni è necessario fornire ai decisori forti evidenze al fine di orientare le loro scelte in un contesto molto complesso che rischia di essere ampiamente trascurato.

### Epidemiologia

Per quanto riguarda la disponibilità di dati epidemiologici, è doveroso sottolineare che ad oggi in Italia non è disponibile un dato esaustivo della reale distribuzione della patologia sul territorio nazionale. Tuttavia, i registri tumori attivi che vanno a costituire il network AIRTUM raccolgono da molti anni i dati relativi ai STM. Sebbene la copertura del territorio nazionale sia solo parziale, essa è stata giudicata sufficiente a fornire stime attendibili sulla diffusione della patologia e in grado di evidenziare differenze nella distribuzione tra macro-aree territoriali, tra i due generi e nelle diverse fasce d'età. I dati osservati sui registri nazionali sono inoltre confrontabili col quadro di riferimento dell'epidemiologia internazionale e caratterizzati da un trend temporale omogeneo e plausibile.

### Pratica clinica del trattamento dei STM

Il confronto con gli esperti ha fatto emergere quanto l'approccio ai STM sia molto variabile e fondamentalmente legato all'istotipo, sebbene non sia stato standardizzato un protocollo terapeutico per ogni singolo tipo di tumore. Spesso, inoltre, la pratica clinica è influenzata

dall'esperienza e dalle valutazioni personali dei singoli operatori, i quali possono trovarsi ad operare in centri molto diversi tra loro in termini di specializzazione e volumi di attività per patologia. Tutto ciò determina una mancanza di consenso generale sulle terapie più appropriate ed una conseguente necessità di coordinamento tra gli operatori specialisti, al fine di promuovere un confronto attivo che contribuisca ad indirizzare la ricerca.

### Variabilità regionale/locale

In questa sede è doveroso riconoscere che non si è riusciti ad esplorare sufficientemente la variabilità della tipologia delle strutture dove i STM sono trattati. Queste possono inoltre riscontrare notevoli differenze anche in base alla loro localizzazione sul territorio nazionale, riflettendosi in una grande eterogeneità regionale, come segnalato dagli esperti.

### Confronto indiretto

Come già detto, le evidenze sulla terapia del STM in seconda linea sono limitate. Non esistono studi che confrontano direttamente pazopanib con le altre terapie. Inoltre, l'assenza di un comparatore comune utilizzato nei vari studi rende necessario l'utilizzo di un confronto indiretto non tradizionale per poter operare confronti fra le diverse terapie in termini di efficacia e sicurezza. In questa analisi pazopanib è risultato di efficacia sovrapponibile agli altri farmaci, mentre per gli aspetti di sicurezza, i diversi farmaci hanno profili di tossicità diversi tra loro in termini di tipologia di eventi avversi registrati.

### Studio clinico e profilo di sicurezza del farmaco

Durante lo studio registrativo di fase III, pazopanib è stato confrontato con placebo, scelta dettata dal fatto che non esiste uno standard terapeutico riconosciuto nel trattamento di seconda linea a livello globale e che vi è un'ampia eterogeneità di trattamenti utilizzati in prima linea nei pazienti candidati all'arruolamento. Il tempo libero da progressione di malattia, l'endpoint primario scelto per questo studio, è ampiamente utilizzato come endpoint negli studi clinici in oncologia, soprattutto nel

setting metastatico, anche se alcuni operatori preferiscono avere a disposizione una misura della sopravvivenza globale.

### Terapia orale

Pazopanib, oggetto di questa valutazione, è l'unico farmaco a somministrazione orale tra i farmaci impiegati in seconda linea per i STM. Questo, oltre a determinare un approccio organizzativo innovativo per la gestione di tale patologia, potrebbe incontrare il favore degli operatori sanitari e degli stessi pazienti. Laddove diverse possibilità terapeutiche offrano vantaggi clinici di poco dissimili tra loro, diventa importante considerare aspetti legati alla qualità di vita. Questo può essere considerato persino prioritario in soggetti già molto fragili in termini di benessere psicofisico a causa dell'impatto della patologia. Inoltre, l'implementazione di una terapia orale per il trattamento in seconda linea dei STM sgraverebbe di alcuni costi e carichi di lavoro il Sistema Sanitario Nazionale. Resta da considerare quanto il passaggio ad una terapia orale possa impattare sul monitoraggio degli eventi avversi e sull'aderenza alla terapia.

### Valutazione di costo-efficacia

La valutazione economica di pazopanib nel trattamento degli STM, effettuata tramite l'analisi costo-efficacia, ha i seguenti limiti: 1) i dati di efficacia sono derivati da confronti indiretti; 2) la dimensione ristretta della popolazione trattabile (malattia rara) porta all'utilizzo di dati relativi sia all'efficacia, sia agli eventi avversi privi di solidità statistica; 3) i limiti precedenti, coniugati con l'incertezza associata ai costi dei follow-up e degli eventi avversi, portano a considerare con cautela i risultati prodotti dal modello.

## CONCLUSIONI

Considerate le evidenze trattate nel rapporto di HTA, il gruppo di lavoro ritiene appropriato l'utilizzo di pazopanib per il trattamento di pazienti affetti da STM in fase metastatica in seconda o successiva linea di terapia. Questa indicazione viene indirizzata ai diversi livelli decisionali: nazionale, regionale/aziendale e professionisti sanitari.

Il numero di pazienti potenzialmente eleggibili ad un trattamento con Pazopanib è limitato a circa 500 pazienti l'anno.

I motivi della raccomandazione sono:

- Il STM metastatico presenta ad oggi un bisogno clinico parzialmente insoddisfatto, come riportato dagli studi disponibili in letteratura e dal confronto con gli esperti.
- Pazopanib è la prima terapia orale disponibile per i pazienti affetti da STM metastatico. L'introduzione di farmaci orali nel trattamento del STM potrebbe incontrare le preferenze dei clinici e dei pazienti, determinando maggior flessibilità e minor impatto sulla routine quotidiana.
- Il profilo clinico di pazopanib soddisfa i requisiti di efficacia clinica anche in confronto con le alternative terapeutiche, ma sono auspicabili per

il futuro ulteriori studi che mettano a confronto direttamente i farmaci disponibili.

- Pazopanib presenta un profilo di sicurezza paragonabile alle alternative terapeutiche attualmente disponibili, pur nei limiti delle attuali evidenze scientifiche.
- Nell'analisi di costo-efficacia, pazopanib si dimostra dominante rispetto a trabectedina e ifosfamide: ha cioè per paziente un costo totale inferiore ed un'efficacia, misurata in QALY, superiore; nel confronto con le altre alternative non risulta costo-efficace.
- L'analisi di impatto sul budget mostra un risparmio per il SSN a seguito dell'introduzione di pazopanib nel panorama terapeutico in esame.

