



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

QeZZaqaR

Parere negativo per il trattamento del sarcoma sinoviale o del
leiomiosarcoma

Autore: Arianna Bandini

Revisore: Federica Fraenza

Agosto 2026

Il 23 luglio 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha adottato un parere negativo per l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Qezzaqar (catequentinib) per il trattamento dei pazienti affetti da sarcoma sinoviale o da leiomiomasarcoma.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Qezzaqar è catequentinib, un inibitore tirosin-chinasico orale (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI), che esercita l'attività antitumorale inibendo diversi recettori tirosin-chinasici, come il recettore del fattore di crescita vascolare endoteliale 2 (*Vascular Endothelial Growth Factor 2*, VEGFR-2), coinvolti nei processi di angiogenesi, proliferazione cellulare e progressione tumorale^{1,2}. Nello specifico, catequentinib si lega al sito di legame dell'adenosina trifosfato (ATP) presente nel dominio catalitico dei recettori tirosin-chinasici, con conseguente inibizione della trasduzione dei segnali intracellulari coinvolti nella crescita, sopravvivenza e migrazione delle cellule neoplastiche². L'inibizione dell'angiogenesi determina una riduzione dell'apporto di ossigeno e nutrienti alla zona tumorale, contribuendo a rallentarne la crescita e la diffusione metastatica.

Il 22 febbraio 2018, Qezzaqar aveva ottenuto dall'EMA la designazione di farmaco orfano per il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli³.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il sarcoma sinoviale e il leiomiomasarcoma sono due sottotipi rari e aggressivi di sarcoma dei tessuti molli, un gruppo eterogeneo di neoplasie maligne di origine mesenchimale che possono svilupparsi nel tessuto muscolare e adiposo, nei tendini, nei vasi sanguigni e in altri tessuti connettivi⁴. Il sarcoma sinoviale, che rappresenta circa il 5-10% dei sarcomi dei tessuti molli, insorge frequentemente nei tessuti molli profondi degli arti, in prossimità delle grandi articolazioni⁵ e colpisce prevalentemente adolescenti e giovani adulti. Il leiomiomasarcoma, invece, deriva dalle cellule della muscolatura liscia ed è uno dei sottotipi più frequenti di sarcoma dei tessuti molli dell'adulto; può svilupparsi in diverse sedi anatomiche, in particolare nell'utero, nel retroperitoneo e nei grossi vasi sanguigni⁴. Entrambe le neoplasie sono caratterizzate da un decorso clinico aggressivo e da un elevato rischio di recidiva locale e di metastasi, soprattutto a livello polmonare^{4,5}.

Nella malattia localizzata, il trattamento di riferimento è rappresentato dalla resezione chirurgica completa, associata, quando indicato, a radioterapia e, nei pazienti ad alto rischio, a chemioterapia perioperatoria⁵. Nei pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile o metastatica, il trattamento è prevalentemente sistemico⁵. Le attuali linee guida raccomandano come terapia di prima linea regimi a base di antracicline, in monoterapia oppure in associazione con ifosfamide o dacarbazina, mentre nelle linee successive la scelta terapeutica dipende dal sottotipo istologico e dalle caratteristiche cliniche del paziente. Tra le principali opzioni disponibili figurano trabectedina, particolarmente utilizzata nei leiomiomasarcomi e nei liposarcomi, eribulina, pazopanib e combinazioni a base di gemcitabina e docetaxel. Nonostante siano disponibili diverse opzioni terapeutiche, la prognosi dei pazienti con sarcoma sinoviale o leiomiomasarcoma avanzati rimane sfavorevole e le possibilità terapeutiche dopo il fallimento delle linee standard sono limitate. In questo contesto, lo sviluppo di nuovi farmaci a bersaglio molecolare rappresenta un'importante area di ricerca finalizzata a migliorare il controllo della malattia e gli *outcome* clinici.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto del parere

Il parere negativo del CHMP si basa principalmente sui risultati dello studio APROMISS (NCT03016819), uno studio multicentrico di fase III, randomizzato, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di catequentinib in pazienti con sarcoma sinoviale o leiomiomasarcoma avanzati o metastatici

precedentemente trattati^{6,7,8}. Lo studio comprendeva due coorti indipendenti: una dedicata ai pazienti con sarcoma sinoviale e l'altra ai pazienti con leiomiomasarcoma. In entrambe le coorti, l'*endpoint* primario era rappresentato dalla sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS).

Nella coorte dedicata al sarcoma sinoviale, sono stati arruolati 79 pazienti, randomizzati a ricevere catequentinib (n=52) oppure dacarbazina (n=27). Lo studio ha raggiunto l'*endpoint* primario, dimostrando un miglioramento significativo della PFS mediana nel gruppo trattato con catequentinib rispetto al controllo (2,89 vs 1,64 mesi; HR 0,449; IC95% 0,270-0,744; p=0,0015)⁷. A 12 mesi, la percentuale di pazienti liberi da progressione è risultata pari al 26,9% nel gruppo catequentinib rispetto al 3,7% nel gruppo trattato con dacarbazina. Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado ≥ 3 sono stati osservati nel 23,1% dei pazienti trattati con catequentinib e nel 25,9% dei pazienti trattati con dacarbazina; gli eventi avversi più frequenti associati al catequentinib sono stati diarrea e ipertensione⁷.

Nella coorte dedicata al leiomiomasarcoma, sono stati arruolati 111 pazienti, di cui 74 trattati con catequentinib e 36 con placebo⁸. Anche in questo caso lo studio ha raggiunto l'*endpoint* primario, evidenziando un prolungamento significativo della PFS mediana (3,42 vs 1,41 mesi; HR 0,536; IC95% 0,307-0,936; p=0,0265). La sopravvivenza globale mediana è risultata pari a 17,45 mesi nel gruppo catequentinib e 16,33 mesi nel gruppo placebo. Eventi avversi correlati al trattamento di grado ≥ 3 sono stati riportati nel 40,5% dei pazienti trattati con catequentinib rispetto all'8,3% dei pazienti trattati con placebo; gli eventi avversi più comuni comprendevano diarrea, affaticamento, stomatite e ipertensione⁸.

Sebbene l'*endpoint* primario sia stato raggiunto in entrambe le coorti, il CHMP ha concluso che il beneficio osservato in termini di PFS fosse di entità limitata e non supportato da un miglioramento convincente della sopravvivenza globale o del tasso di risposta obiettiva⁶. Inoltre, il Comitato ha evidenziato significative incertezze metodologiche, attribuite principalmente alle ridotte dimensioni dei gruppi di controllo e al potenziale impatto di squilibri nelle caratteristiche di base dei pazienti⁶. Considerando anche il profilo di sicurezza, caratterizzato da eventi avversi gravi in linea con quelli attesi per gli inibitori del *pathway* VEGF, il CHMP ha ritenuto che il rapporto beneficio/rischio di catequentinib non fosse favorevole e ha pertanto espresso parere negativo al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Qezzaqar⁶.

Bibliografia

1. [European Medicines Agency \(EMA\). Qezzaqar \(catequentinib\). European Public Assessment Report \(EPAR\). EMA; 2026.](#)
2. Jiao Q, Bi L, Ren Y, Song S, Wang Q, Wang Y shan. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance. Mol Cancer. 2018 Dec 19;17(1):36. doi:10.1186/s12943-018-0801-5
3. [European Medicines Agency \(EMA\). Public summary of opinion on orphan designation EU/3/18/1972 for the treatment of soft tissue sarcoma. Amsterdam: EMA; 2018.](#)
4. Lee YF, John M, Edwards S, Clark J, Flohr P, Maillard K, et al. Molecular classification of synovial sarcomas, leiomyosarcomas and malignant fibrous histiocytomas by gene expression profiling. Br J Cancer. 2003 Feb 18;88(4):510–5. doi:10.1038/sj.bjc.6600766

5. Cheng H, Yihebal C, Zhang H, Guo L, Shi S. Clinical Characteristics, Pathology and Outcome of 237 Patients With Synovial Sarcoma: Single Center Experience. *Int J Surg Pathol*. 2022 Jun 6;30(4):360–9. doi:10.1177/10668969211056013
6. [European Medicines Agency \(EMA\). Questions and answers on the refusal of the marketing authorisation for Qezzaqar \(catequentinib\). EMA; 2026.](#)
7. Van Tine BA, Chawla SP, Trent JC, Wilky BA, Chugh R, Chmielowski B, et al. A phase III study (APROMISS) of AL3818 (Catequentinib, Anlotinib) hydrochloride monotherapy in subjects with metastatic or advanced synovial sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 May 20;39(15_suppl):11505–11505. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.11505
8. Jones RL, Chawla NS, Attia S, Pollack S, Cranmer LD, Lopez-Pousa A, et al. A randomized phase III trial of catequentinib hydrochloride (AL3818) versus placebo in subjects with metastatic or advanced leiomyosarcoma (LMS). *Journal of Clinical Oncology*. 2025 Jun;43(16_suppl):11506–11506. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.11506