

American Society of Clinical Oncology

ASCO 2018

ANNUAL MEETING

Chicago, 1-5 giugno 2018

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



205 PAGINE
20 INTERVISTE
42 ARTICOLI

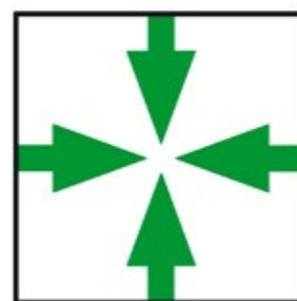


ASCO 2018: oncologi e ricercatori dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano portabandiera della ricerca italiana

Giunto quest'anno alla sua 54ma edizione, il congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) si è aperto con il prestigioso riconoscimento del Merit Award della Conquer Cancer Foundation dell'ASCO a **Sandro Pasquali**, medico oncologo della Struttura Semplice di Chirurgia dei Sarcomi dell'Istituto Nazionale dei Tumori (INT) di Milano.

Il premio è stato attribuito al dottor Pasquali per il lavoro scientifico condotto con **Alessandro Gronchi**, Responsabile della Struttura Semplice di Chirurgia dei Sarcomi dell'INT e **Paolo Casali**, Direttore della Struttura Complessa Oncologia Medica 2 - Tumori Mesenchimali dell'Adulto e Tumori rari.

Si tratta di un'analisi secondaria di uno studio della European Organization for Research and Treatment in Cancer (EORTC) del 2012 sulla chemioterapia adiuvante nei sarcomi delle parti molli. Usando il nomogramma sviluppato e pubblicato nel 2016 da Dario Callegaro, oncologo della Struttura Semplice di Chirurgia dei Sarcomi dell'INT (per cui vinse il premio giovani ricercatori dell'Istituto nel 2017), la popolazione di questo studio EORTC (il più numeroso di quelli fino a qui pubblicati sull'argomento) è stata divisa in fasce di rischio ben precise. In questo modo è stato dimostrato che nelle fasce di pazienti a rischio più alto, l'impatto relativo e assoluto della chemioterapia adiuvante standard è tra i più alti in oncologia, stravolgendo il risultato finale dello studio, sempre presentato e letto come negativo. Questo lavoro



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI

potenzialmente cambierà finalmente lo stato dell'arte su questo argomento, almeno relativamente ai pazienti con patologia che ricade nelle fasce di rischio più alte.

Nell'ambito del carcinoma del colon-retto, il ricercatore dell'INT **Filippo Pietrantonio** ha presentato lo studio **VALENTINO**, condotto con **Filippo De Braud**, Direttore Dipartimento di Oncologia Medica e Ematologia dell'INT. È un trial clinico multicentrico coordinato e sponsorizzato dall'Istituto stesso e che ha arruolato in soli 2 anni 229 pazienti e coinvolto 29 centri italiani. Gli obiettivi dello studio consistono nel valutare la miglior strategia di mantenimento per i pazienti con tumore del colon-retto avanzato o metastatico, selezionati dal punto di vista molecolare (con status wild-type, ovvero non mutato, dei geni RAS) e candidati a un trattamento con chemioterapia associata al farmaco biologico anti-EGFR panitumumab. I risultati dello studio dimostrano la fattibilità del mantenimento de-intensificato con panitumumab o 5-fluorouracile e panitumumab per prolungare nel tempo il controllo della malattia ottenuto inizialmente dal trattamento di combina-

zione più intensivo. Sempre nell'ambito dello studio VALENTINO, sono previste ulteriori comunicazioni a cura di Federica Morano e Salvatore Corallo, ricercatori INT e tra gli autori dello studio.

È spettata invece ad **Andrea Necchi**, Dirigente medico del Dipartimento di Oncologia Medica dell'INT, la presentazione del poster relativo allo studio **PURE-01**, sull'impiego di pembrolizumab in pazienti con carcinoma uroteliale. Riguarda una strategia di trattamento con immunoterapia nel caso di carcinoma uroteliale, quando la malattia è organo-confinata, non metastatica e muscolo-infiltrante. Questo studio rappresenta una delle prime integrazioni dell'immunoterapia con la chirurgia maggiore nei tumori solidi, e segue un'onda che sta rapidamente montando e che riguarderà a breve il trattamento con nuovi farmaci immunoterapici in un contesto di malattia curabile, ai fini di incrementare i tassi di guarigione, limitando gli effetti collaterali.

Giuseppe Procopio, Responsabile dell'Oncologia Medica genitourinaria dell'Istituto, ha presentato, invece, l'abstract relativo allo studio **RESORT**. È la prima iniziativa prospettica che ha cercato di valutare se un trattamento combinato di chirurgia è terapia medica fosse superiore rispetto alla sola chirurgia in pazienti affetti da carcinoma del rene in fase avanzata. Lo studio, i cui risultati sono stati presentati nella sessione orale dedicata ai tumori genitourinari, ha offerto molti spunti prioritari sui criteri di selezione dei pazienti candidabili a tali procedure terapeutiche integrate.

Altrettanto rilevanti sono state le presentazioni di **Filippo de Braud**, Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia, sugli effetti della dieta mima digiuno nei pazienti oncologici, e il ruolo della dottoressa **Marina Garassino**, Responsabile Oncologia Toraco Polmonare della Divisione di Oncologia Medica 1 dell'INT. Nella sessione plenaria dedicata alle neoplasie polmonari, la dottoressa Garassino ha discusso i risultati dello

studio IMPOWER 150, in cui si è confrontata la combinazione di chemioterapia e antiangiogenetici con la combinazione di immunoterapia a chemioterapia e antiangiogenetici.

Da sottolineare, poi, nell'ambito dei sarcomi, la presentazione di **Paolo Casali**, Direttore della Struttura Complessa Oncologia Medica 2 - Tumori Mesenchimali dell'Adulto e Tumori rari, e di **Silvia Stacchiotti**, medico oncologo dell'INT, sulla comparazione di cicli di chemioterapia adiuvante e neoadiuvante in pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli; **Roberta Sanfilippo**, ricercatore dell'INT, ha partecipato, invece, con un poster che ha come oggetto la risposta del liposarcoma alla terapia con trabectedina.

Per i tumori femminili, **Domenica Lorusso**, ginecologa oncologa dell'INT, ha presentato un poster sull'uso della chemioterapia neoadiuvante nel tumore avanzato della cervice uterina; **Giulia Valeria Bianchi**, ricercatrice dell'Istituto, ha presentato, invece, un poster relativo al trattamento del carcinoma mammario avanzato con PIK3CA mutato, mentre **Massimo Di Nicola**, Responsabile della Struttura Semplice di Immunoterapia clinica dei tumori e terapie innovative, ha illustrato un poster avente come oggetto il ruolo di PD-L1 nel carcinoma mammario triplo negativo.

Infine, ultime ma non meno importanti, le presentazioni di **Lisa Licitra**, Responsabile della Struttura complessa Oncologia medica 3 - Tumori Testa - Collo dell'INT, con un poster relativo a un innovativo trattamento per il cancro delle ghiandole salivari, che apre nuove prospettive di cura per questa forma tumorale, di **Laura Locati**, medico oncologo presso la Struttura di Oncologia Medica dei Tumori Testa e collo, che ha esposto un abstract sulle difficoltà nei tumori rari e, infine, di **Michela Casanova**, con un poster che affronta nuove possibilità terapeutiche per gli osteosarcomi recidivanti.

Oncologi e ricercatori dell'Istituto Oncologico Veneto sotto i riflettori del congresso ASCO

Quest'anno, al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), la presenza dei ricercatori e degli oncologi dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) IRCCS è stata importante. Risalta soprattutto l'attribuzione del Merit Award – il premio indipendente assegnato ai migliori giovani oncologi di tutto il mondo – a **Francesca Battaglin**, 33enne padovana di Abano, specialista in tumori gastrointestinali nella U.O.C di Oncologia Medica 1 diretta da Vittorina Zagonel. Il prestigioso riconoscimento è stato attribuito alla dottoressa (che attualmente sta svolgendo un'attività di ricerca presso la University of Southern California di Los Angeles), per lo “studio di polimorfismi dei geni appartenenti alla via del segnale intracellulare per la regolazione dei ritmi circadiani (*clock genes*), deputati alla modulazione di processi cellulari fondamentali, la cui alterazione è implicata nei meccanismi di sviluppo tumorale”.

I risultati di quest'analisi, che hanno permesso alla Battaglin di identificare una variante genetica nel gene *CLOCK* associata a una ridotta risposta al trattamento chemioterapico di prima linea in pazienti affetti da tumore del colon metastatico, sono stati presentati durante i lavori del congresso e premiati proprio con l'attribuzione di uno dei Conquer Cancer Foundation of ASCO Merit Awards.



“I risultati della mia ricerca – precisa la stessa Battaglin – rappresentano una prima evidenza del possibile valore del polimorfismo genetico individuato come marcatore predittivo di risposta al trattamento. Risultati che necessitano di successiva validazione, ma che già rappresentano un ulteriore passo avanti nello sforzo condiviso dalla comunità di ricerca per meglio comprendere i meccanismi che regolano la risposta e la resistenza tumorale alle terapie oncologiche attualmente disponibili”.

Nel programma di ASCO 2018 risaltano poi una serie di importanti interventi di oncologi IOV, in primis quello della professoressa

Valentina Guarneri (Oncologia Medica 2) che ha presentato nella sessione plenaria dedicata al carcinoma mammario i risultati finali dello studio PerELISA, incentrato sul tumore mammario con positività di HER 2 e dei recettori ormonali.

In ambito di glioblastoma, **Giuseppe Lombardi** (specialista tumori cerebrali, Oncologia Medica 1) ha presentato il poster “*A large, multicenter, retrospective study to identify a cutoff of MGMT methylation status by quantitative pyrosequencing approach in patients (PTS) with glioblastoma (GBM)*”, mentre **Marta Schirripa** (Oncologia Medica 1) ha illustrato il poster “*Clinico-pathological and molecular characterisation of BRAF mutant metastatic colorectal cancer (mCRC): Are all mutations created equal?*”, studio

sulle differenziazioni nelle neoplasie coloretali, ambito di ricerca e cura nel quale **Fotios Loupakis** è stato il principale discusant della sessione plenaria (*EGFR and VEGFR Inhibition: Back to the Future*; 5 giugno).

Infine, da segnalare anche la presentazione dello studio firmato da **Gian Luca De Salvo** (responsabile dell'unità Sperimentazioni Cliniche, Biostatistica e Ricerca Clinica dello IOV), illustrato nella sessione plenaria dedicata ai tumori solidi in età pediatrica.

A queste presentazioni si aggiungono i tanti studi portati al congresso, ai quali hanno partecipato gli oncologi IOV, tra cui le quattro ricerche firmate da **Vittorina Zagonel** (Direttore oncologia medica 1), nell'ambito dei tumori coloretali ed epatici (studi **Celestial**, **Keynote 224**, **Valentino**, **Plasma her2**).

“La sottolineatura voluta quest'anno dall'ASCO sulla medicina di precisione e sulla necessità di una sempre più forte medicina traslazionale ci conforta e ci conferma”, sottolinea **Giuseppe Opocher**, Direttore scientifico dello IOV-IRCCS. “Da un lato perché su questi temi il nostro Istituto è decisamente impegnato con tutte le sue forze e con precise scelte organizzative, dall'altro perché è chiaro che più siamo in grado di accorciare i tempi tra risultati della ricerca e attività a fianco del paziente, e più confermiamo la convinzione clinica e sociale che la battaglia contro il cancro è una sfida che si può vincere. La presenza di così tanti oncologi e ricercatori dello IOV quest'anno all'ASCO conforta il lavoro che stiamo svolgendo in conformità con la nostra vocazione e missione di centro di cura e di ricerca d'eccellenza”.

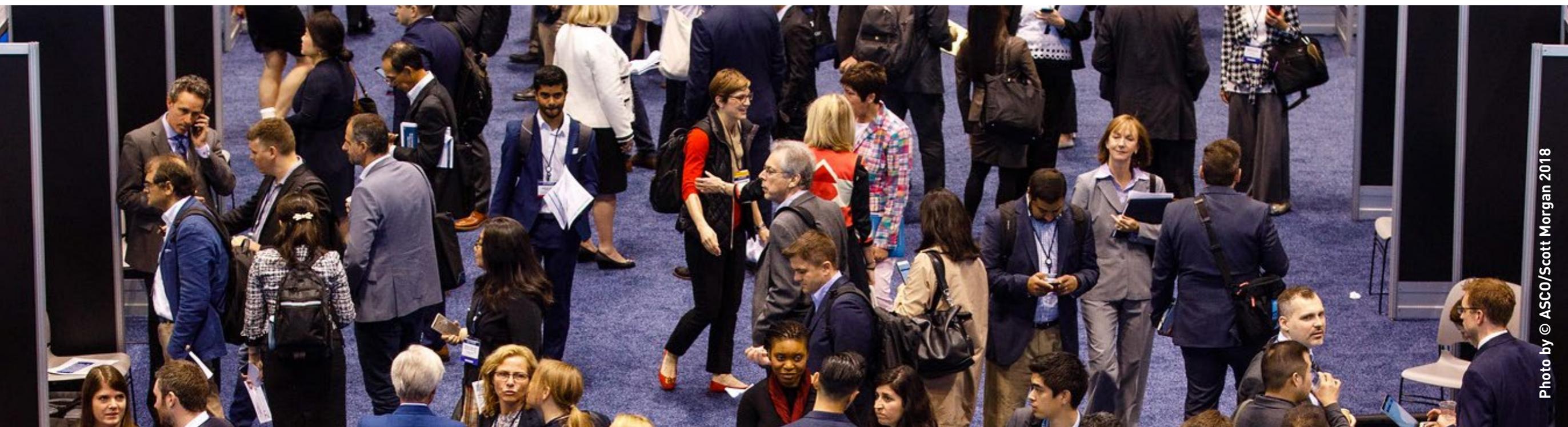


Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci



POLMONE

TUMORI SANGUE

TUMORI CUTANEI

TUMORI FEMMINILI

GENITOURINARIO

GASTROINTESTINALE

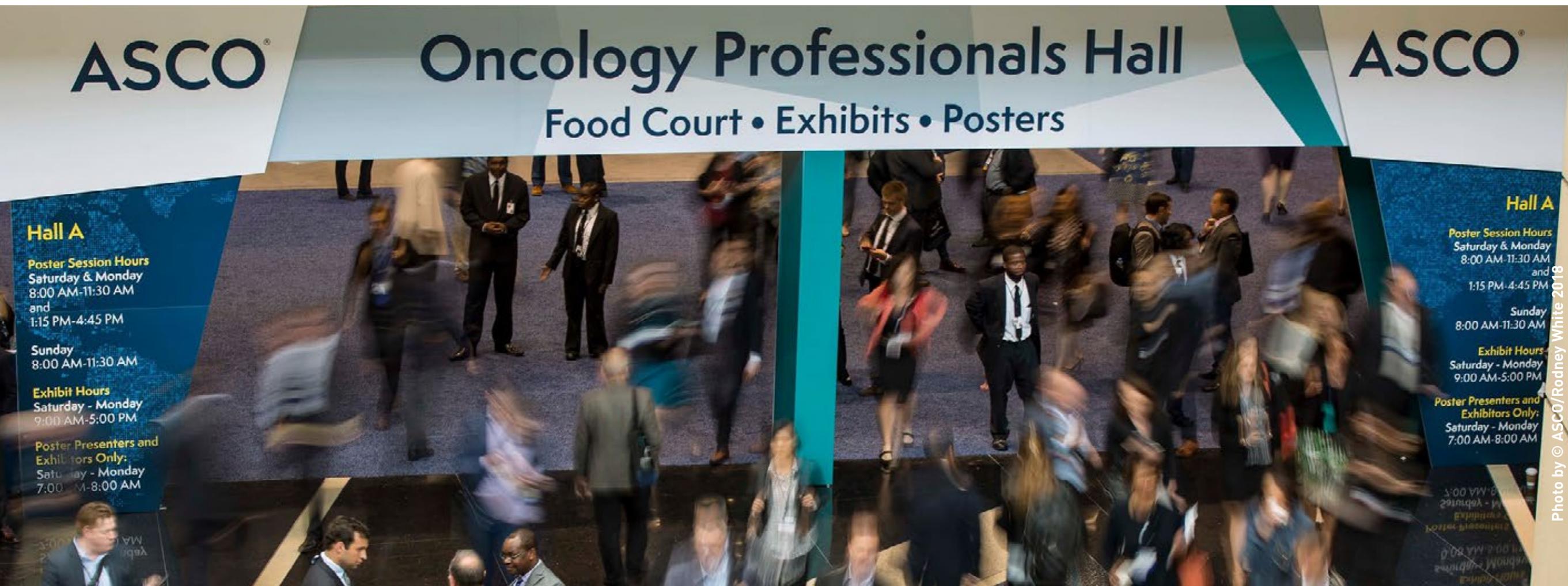
VARIE



Dott. Giordano Beretta

Ricerca oncologica in Italia, a che punto siamo?

 **GUARDA IL VIDEO**



POLMONE

- Ca al polmone avanzato, con pembrolizumab in prima linea chemio evitabile nella maggior parte dei casi
- Ca al polmone squamoso, in prima linea aggiunta di atezolizumab alla chemio ritarda la progressione
- Ca al polmone avanzato, pembrolizumab più chemio possibile nuovo standard di prima linea per il tipo squamoso
- Ca al polmone non squamoso, aggiunta di atezolizumab a chemio più bevacizumab in prima linea migliora la sopravvivenza
- Tumore del polmone: pembrolizumab in prima linea aumenta la sopravvivenza in monoterapia e in combinazione con la chemio
- Ca al polmone ALK+, con alectinib sopravvivenza senza progressione triplicata rispetto allo standard
- Cancro al polmone EGFR-mutato: in prima linea dacomitinib meglio di gefitinib anche sulla sopravvivenza
- Tumore del polmone, nivolumab più chemio in prima linea vince sulla sola chemio, anche in pazienti con PD-L1 < 1%

Ca al polmone avanzato, con pembrolizumab in prima linea chemio evitabile nella maggior parte dei casi

È ora di dire addio alla chemioterapia di prima linea per i pazienti con un cancro al polmone non a piccole cellule in stadio avanzato? In molti casi parrebbe proprio di sì. A indicarlo sono i risultati dello studio **KEYNOTE-042**, un trial multicentrico internazionale di fase III condotto su un'ampia casistica di pazienti con istologia sia squamosa sia non squamosa trattati in prima linea con pembrolizumab e presentato in sessione plenaria all'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a Chicago.

Lo studio ha dimostrato che l'immunoterapia con l'anti-PD-1 pembrolizumab, in prima linea, è più efficace della chemioterapia e migliora in modo significativo la sopravvivenza globale (OS), anche nei pazienti che presentano un'espressione bassa o minima del biomarcatore PD-L1 (il ligando di PD-1 nel checkpoint immunitario PD1/PD-L1)).

Infatti, i pazienti trattati con pembrolizumab nel trial sono sopravvissuti da 4 a 8 mesi in più, a seconda del loro livello di espressione di PD-L1, rispetto a quelli sottoposti alla chemioterapia standard.

Più pazienti trattabili in prima linea con la mono-immunoterapia

Questi risultati potrebbero ampliare notevolmente, addirittura raddoppiare, la popolazione di pazienti con carcinoma polmo-



Prof. Filippo De Marinis

Ca al polmone avanzato, sopravvivenza aumentata con pembrolizumab in prima linea, sia da solo sia aggiunto alla chemio

GUARDA IL VIDEO

nare non a piccole cellule in stadio avanzato trattabili in prima linea con la sola immunoterapia e sono stati salutati come “un traguardo fondamentale” dagli esperti presenti al congresso.

“Fino a ieri, si poteva sostituire la chemioterapia tradizionale con pembrolizumab solo nei pazienti con un'espressione di PD-L1 superiore al 50%. Lo studio KEYNOTE-042, invece, mostra che si può utilizzare l'immunoterapico da solo, al posto della chemioterapia, anche in caso di espressione più bassa di questo biomarcatore, almeno superiore all'1%, e quindi nel 50-60% dei pazienti. Questo rappresenta un enorme passo in avanti” ha

sottolineato ai microfoni di Pharmastar **Filippo de Marinis**, Direttore della Divisione di Oncologia Toracica dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano.

“KEYNOTE-042 è uno studio sicuramente importante sia per la numerosità della casistica sia per il dato di incremento dell'OS mediana osservato in tutta la popolazione studiata, anche se l'entità del beneficio probabilmente dipende soprattutto dall'effetto ottenuto nel sottogruppo con un'espressione di PD-L1 uguale o superiore al 50%” ha aggiunto **Diego Cortinovis**, dell'Unità Operativa di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera S. Gerardo di Monza.

Sopravvivenza maggiore, con meno effetti tossici

Nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, pembrolizumab è risultato associato a un vantaggio di OS del 20% rispetto alla chemioterapia. In quelli con un'espressione più alta di PD-L1, il beneficio dell'immunoterapia rispetto alla chemioterapia è risultato ancora superiore, con un'OS migliore del 23% nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 20\%$ e migliore del 31% in quelli con un'espressione del ligando $\geq 50\%$.

Inoltre, in questo studio, l'immunoterapia ha più che raddoppiato la durata della risposta complessiva al trattamento, indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1.

Il tutto, con l'ulteriore vantaggio di una tollerabilità decisamente migliore. Nei pazienti trattati con pembrolizumab, infatti, si è osservata un'incidenza molto inferiore delle tossicità rispetto a quelli trattati con la chemioterapia, con meno della metà degli eventi avversi di grado 3 o superiore.

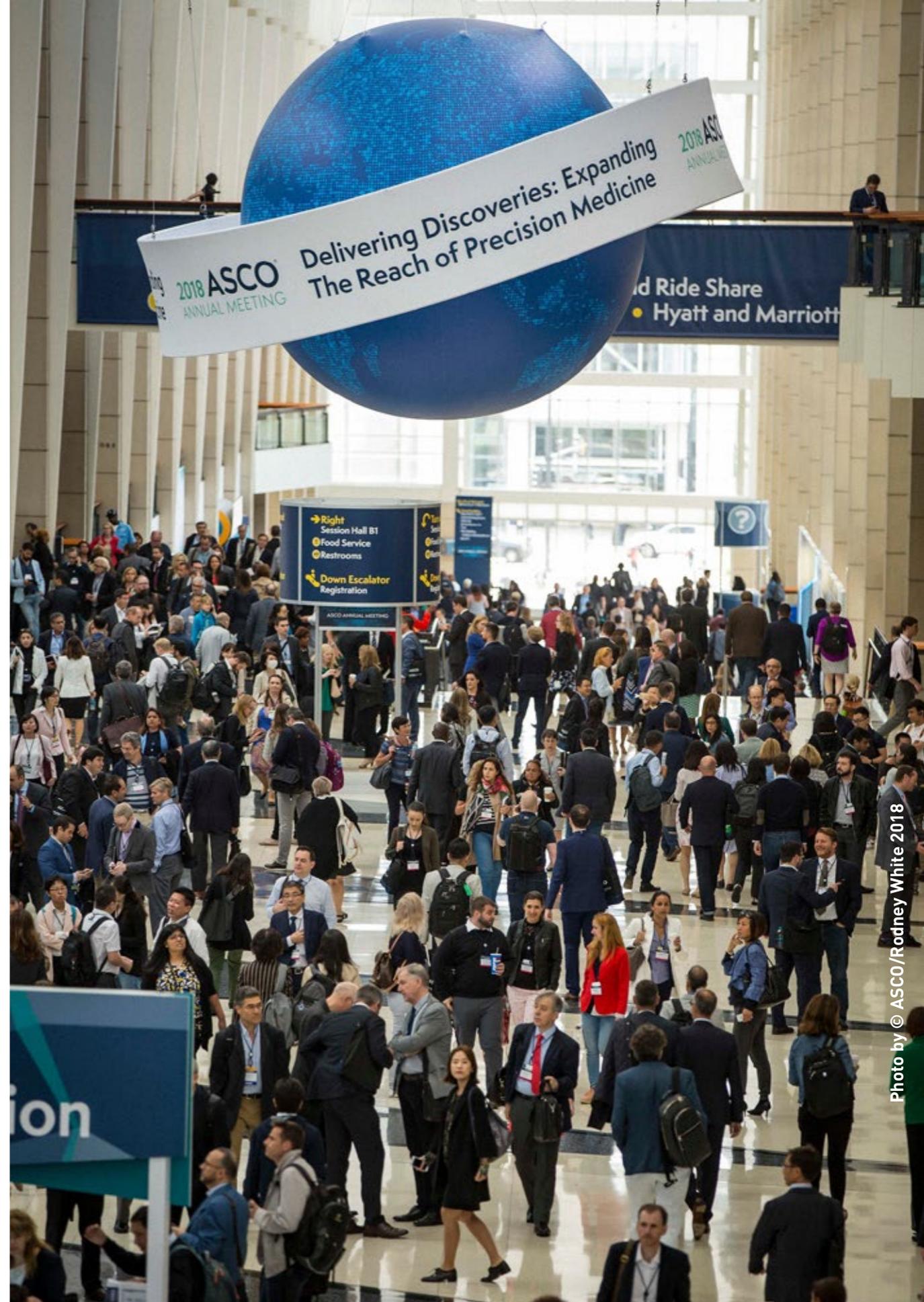


Photo by © ASCO/Rodney White 2018

Una doppia vittoria per i pazienti

In conferenza stampa, l'esperto dell'ASCO **John Heymach**, dell'MD Anderson Cancer Center di Houston, ha detto di considerare i risultati di KEYNOTE-042 come "una doppia vittoria per i pazienti".

L'oncologo ha fatto notare che spesso i progressi nella sopravvivenza per i pazienti con un cancro ai polmoni si sono ottenuti al prezzo di tossicità significative. "In questo caso, al contrario, i pazienti assegnati all'immunoterapia non solo vivono più a lungo ... ma fanno anche un trattamento che è sostanzialmente meno tossico su quasi tutti i fronti", il che ha un forte impatto sulla loro vita quotidiana, perché in genere le tossicità associate a pembrolizumab sono "facilmente gestibili" rispetto a quelle tipiche della chemioterapia e sono reversibili quando si sospende il farmaco.

Secondo Heymach, gli studi attuali e recenti mostrano che "stiamo lasciando un'era nella quale l'unica scelta per i pazienti con carcinoma polmonare era iniziare con la chemioterapia, perché ora possiamo affermare che la stragrande maggioranza dei pazienti può ottenere un beneficio facendo l'immunoterapia anziché la chemio".

I presupposti

Fino a poco tempo fa, la chemioterapia rappresentava la cura standard per il trattamento di prima dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, non 'oncogene addicted', cioè non portatori di mutazioni driver come le mutazioni attivanti di EGFR o le traslocazioni di ALK.

Tuttavia, nello studio di fase III KEYNOTE-024 pembrolizumab ha mostrato di migliorare in modo significativo sia la sopravvivenza libera da progressione (PFS) sia l'OS rispetto alla chemioterapia

come trattamento di prima linea per il carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico, in pazienti senza mutazioni driver e con un'espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, che rappresentano circa un terzo dei casi. Grazie a questi risultati pembrolizumab ha avuto l'ok per quest'indicazione sia in Europa sia negli Stati Uniti.

Altri studi, principalmente di seconda linea, hanno poi suggerito che gli immunoterapici anti-PD-L1 potrebbero essere efficaci anche nei pazienti con un'espressione del biomarcatore scarsa o nulla. Ed è su questa base che ha preso il via lo studio KEYNOTE-042, il trial più ampio finora eseguito su pembrolizumab in monoterapia.

Lo studio KEYNOTE-042

KEYNOTE-042 è uno studio randomizzato, in aperto, che ha coinvolto 1274 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico, con istologia sia squamosa sia non squamosa, aventi un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, ma non portatori di alterazioni genetiche trattabili con farmaci mirati come gli inibitori di EGFR o ALK.

I partecipanti sono stati suddivisi in tre sottogruppi in base al livello di espressione di PD-L1: con Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 50\%$ (599 pazienti), TPS $\geq 20\%$ (818 pazienti) e TPS $\geq 1\%$ (tutti i partecipanti).

In ogni sottogruppo, gli sperimentatori hanno assegnato un ugual numero di pazienti al trattamento con pembrolizumab (200 mg ogni 3 settimane per un massimo di 35 cicli) o alla chemioterapia scelta dal medico fra paclitaxel più carboplatino o pemetrexed più carboplatino, a seconda dell'istologia, per un massimo di 6 cicli.

OS maggiore con l'immunoterapia, a prescindere dall'espressione di PD-L1

L'OS, che era l'endpoint primario dello studio, è risultata significativamente maggiore con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia per tutti i livelli di espressione di PD-L1.

Nel sottogruppo con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, l'OS mediana è risultata di 20,0 mesi con pembrolizumab contro 12,2 mesi con la chemio, con un hazard ratio (HR) pari a HR 0,69 (P = 0,0003).

Nel sottogruppo con espressione di PD-L1 $\geq 20\%$, l'OS mediana è risultata rispettivamente di 17,7 mesi contro 13,0 mesi, con un HR pari a 0,77 (P = 0,0020).

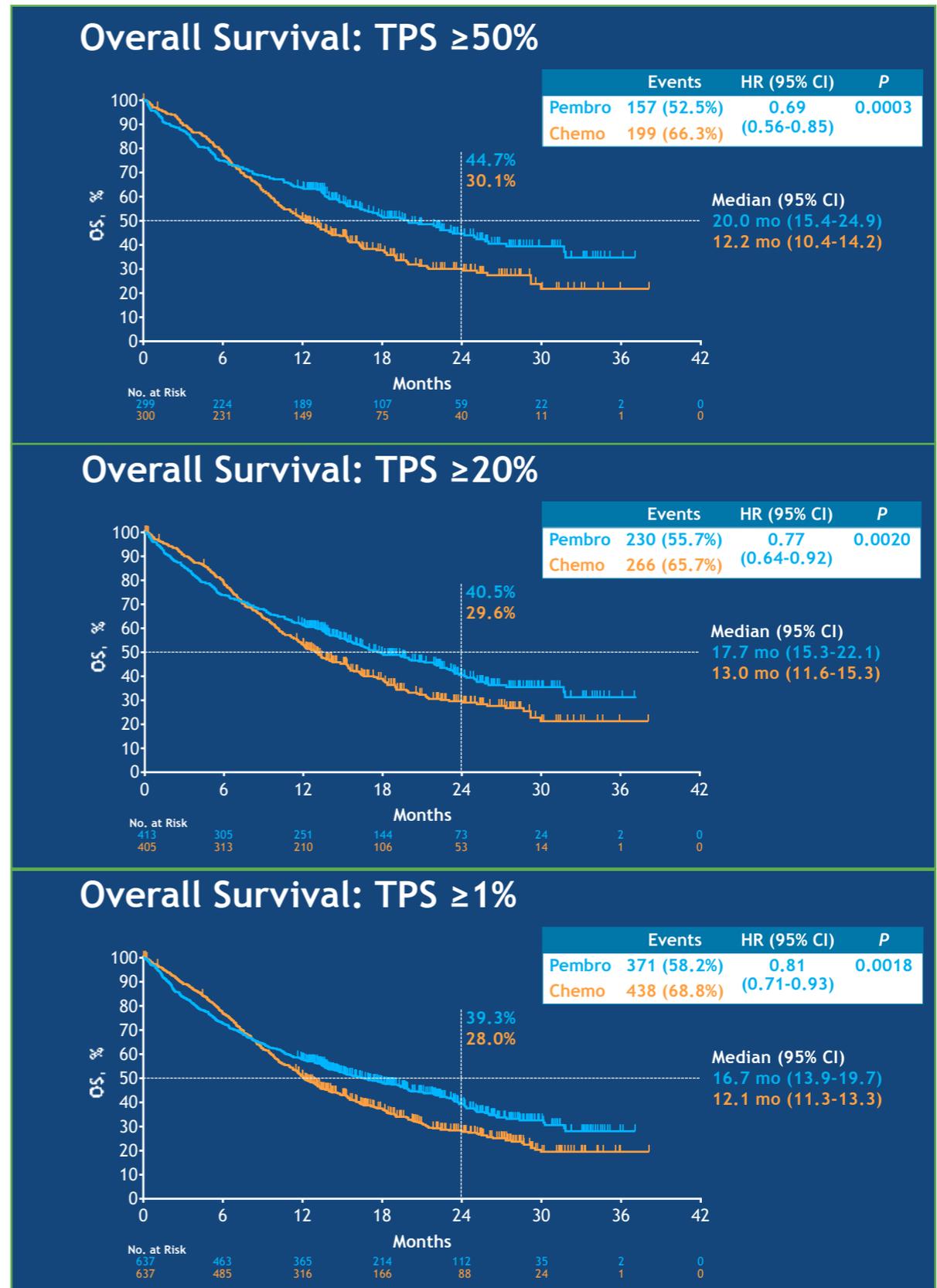
Infine, nel sottogruppo con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, l'OS mediana è risultata rispettivamente di 16,7 mesi contro 12,1 mesi, con un HR pari a 0,81 (P = 0,018).

Anche i tassi di risposta sono risultati più alti tra i pazienti trattati con pembrolizumab: 39,5% contro 32% nel sottogruppo con TPS $\geq 50\%$, 33,4% contro 28,9% in quello con TPS $\geq 20\%$ e 27,3% contro 26,5% in quello con TPS $\geq 1\%$.

Risultato analogo per quanto riguarda la durata della risposta al trattamento, che è stata maggiore con pembrolizumab in tutti e tre i sottogruppi: 20,2 mesi contro 10,8 mesi con TPS $\geq 50\%$, 20,2 mesi contro 8,3 mesi con TPS $\geq 20\%$ e 20,2 mesi contro 8,3 mesi con TPS $\geq 1\%$.

Profilo di tossicità più favorevole

Anche il profilo di tossicità di pembrolizumab è apparso sostanzialmente più favorevole di quello associato alla chemioterapia, con un'incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento rispettivamente del 62,7% contro 89,9%, un'incidenza degli eventi



avversi correlati al trattamento di grado da 3 a 5 rispettivamente del 17,8% contro 41% e un'incidenza di interruzioni della terapia dovute agli eventi avversi rispettivamente del 9,4% e 9%.

Come previsto, gli eventi avversi immuno-mediati sono risultati più frequenti con pembrolizumab: 27,8% contro 7,2% con la chemioterapia. Nel braccio trattato con l'anti-PD-1 c'è stato anche un decesso immuno-correlato, ma gli autori non sono sicuri che sia stato direttamente correlato al trattamento in quanto il paziente era anche in progressione.

Sulla base di questi risultati, ha concluso il primo autore dello studio, **Gilberto Lopes**, del Sylvester Comprehensive Cancer Center presso lo University of Miami Health System in Florida, "pembrolizumab diventa un'opzione per i pazienti che hanno un carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato e non hanno mutazioni di EGFR o traslocazioni di ALK e hanno un'espressione di PD-L1 almeno dell'1%".

Ancora molte domande senza risposta

Tuttavia, l'oncologo ha anche sottolineato che c'è ancora molto lavoro da fare, perché oggi questi pazienti vanno meglio, ma non ancora abbastanza, in quanto nonostante i notevoli progressi

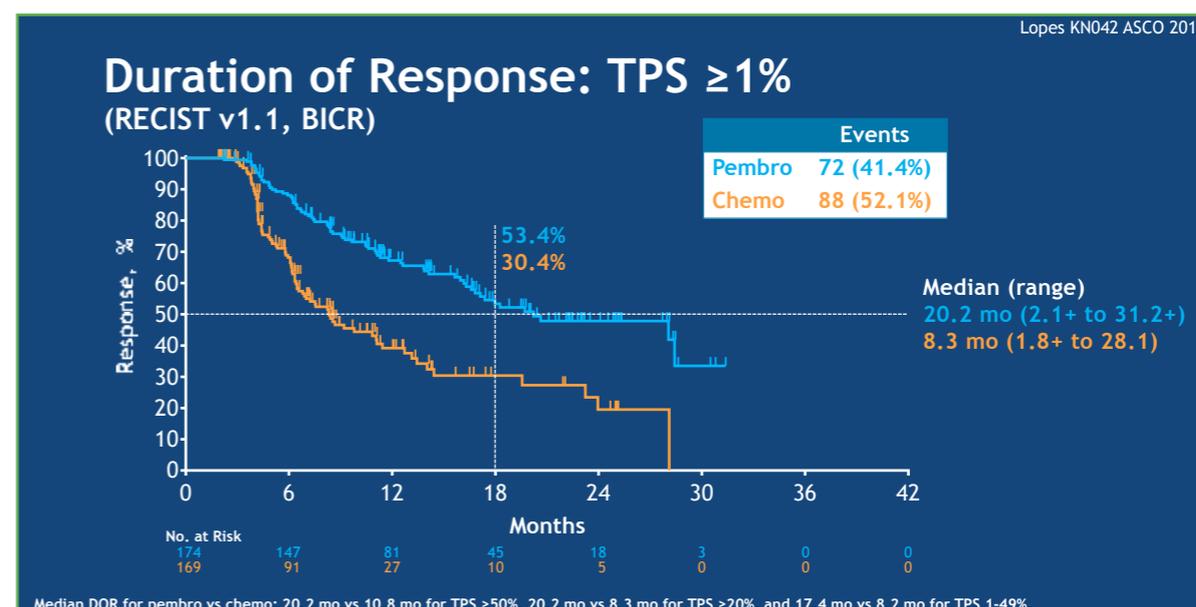
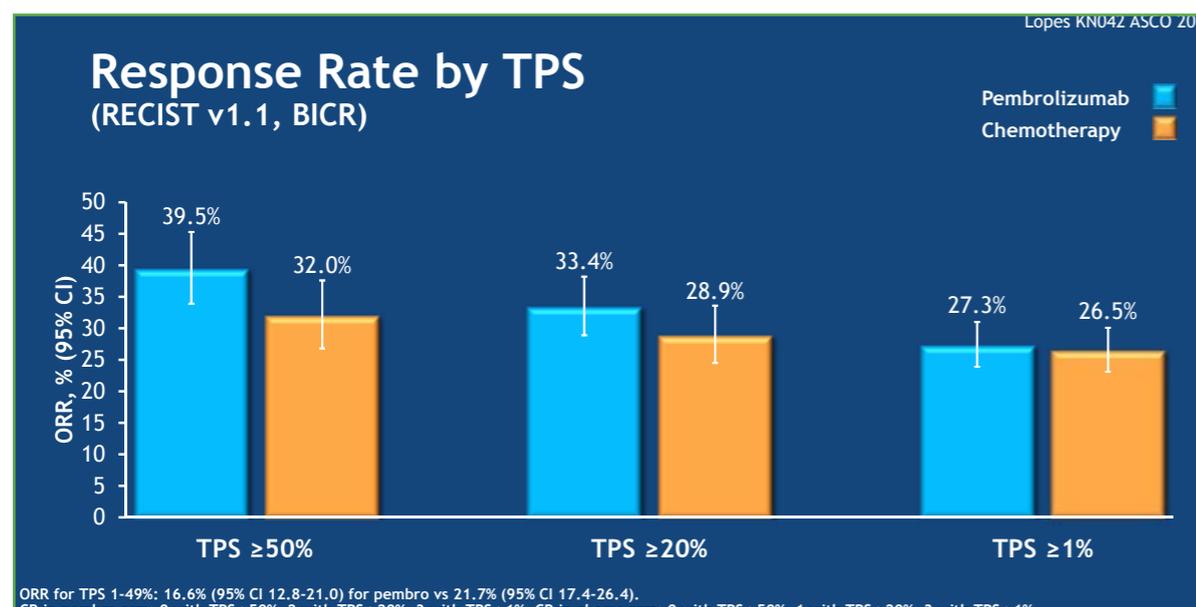
terapeutici degli ultimi anni, nella stragrande maggioranza dei casi il tumore finisce per progredire, fino a portare alla morte del paziente.

Sulla stessa linea anche Heimach, che ha sottolineato come servano ulteriori studi per capire chi può trarre il massimo beneficio da quali farmaci, da soli o in combinazione. "Ci sono ancora importanti domande senza risposta, ma ci sono diversi studi che le stanno affrontando" ha detto l'esperto.

Per esempio, bisogna capire se vi siano pazienti per i quali la combinazione di immunoterapia e chemioterapia è superiore alla sola immunoterapia, se le combinazioni di due immunoterapici sono superiori alla monoterapia, se e come sia possibile integrare immunoterapia e farmaci mirati e come agire quando i pazienti progrediscono dopo la monoterapia con un anti-PD-1.

Un passo avanti fondamentale

"Per ora, penso che si sia comunque raggiunto un traguardo importante, perché si sta chiudendo l'era in cui la chemioterapia era l'unica opzione per i pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule avanzato" ha ribadito Heymach.



“D’ora in poi, quasi tutti i pazienti con questo tumore potranno essere curati senza fare l’immunoterapia: con l’immunoterapia o, se hanno una mutazione driver, con un farmaco mirato appropriato. Perciò l’immunoterapia potrà essere utilizzata dalla stragrande maggioranza di questi pazienti come trattamento di prima linea, e questo rappresenta un reale progresso” ha concluso Heymach.

“Un numero più ampio di pazienti colpiti da questa neoplasia in fase avanzata potrà avere a disposizione questa nuova opzione terapeutica, più efficace e con meno effetti collaterali rispetto alla chemioterapia” ha chiosato de Marinis, anche se, ha osservato Cortinovis, “bisognerà attendere dati di follow-up un po’ più lunghi per poter capire ancora meglio quale sia il beneficio dell’immunoterapia nelle varie sottopopolazioni di pazienti”.

Quali farmaci a quali pazienti?

Leena Gandhi, del Perlmutter Cancer Center della New York University, invitata dagli organizzatori a discutere i risultati dello studio KEYNOTE-042, ha osservato che sebbene l’inibizione di PD-1 abbia “cambiato il panorama” del trattamento del tumore al polmone non a piccole cellule avanzato, resta da capire meglio quali farmaci dare a quali pazienti.

L’esperta ha fatto notare che nello studio in questione la maggior parte del beneficio di pembrolizumab si è visto nel gruppo con un’espressione di PD-L1 \geq del 50% e ha ricordato che nello studio KEYNOTE-189 (pubblicato il 31 maggio sul New England Journal of Medicine), la combinazione di pembrolizumab e chemioterapia ha mostrato di fornire benefici di OS, ma anche di PFS e risposta complessiva, maggiori rispetto a quelli osservati nel KEYNOTE-042.

Un’altra questione che potrebbe influire sulla scelta del trattamento per un dato paziente è quella dei biomarcatori di outcome, come appunto l’espressione di PD-L1, che tuttavia non mostra una buona correlazione con la risposta.



Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

Sebbene il carico di mutazioni del tumore non sia stato ancora validato come biomarcatore di risposta, la Gandhi ha detto che sembra offrire un valore aggiunto quando combinato con i livelli di espressione di PD-L1. Inoltre, ha ricordato, la profilazione molecolare può essere eseguita in tempi sempre più brevi e può quindi offrire informazioni utili per il processo decisionale.

Secondo l’esperta, con un ulteriore perfezionamento dei biomarcatori e una migliore profilazione delle risposte dei pazienti, alla fine sarà possibile individuare gruppi specifici di pazienti che traggono beneficio dall’immunoterapia con singoli farmaci, oppure dalle combinazioni di immunoterapici o dalla combinazione di chemioterapia e immunoterapia.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

G. Lopes, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA4)

[Leggi](#)

Ca al polmone squamoso, in prima linea aggiunta di atezolizumab alla chemio ritarda la progressione

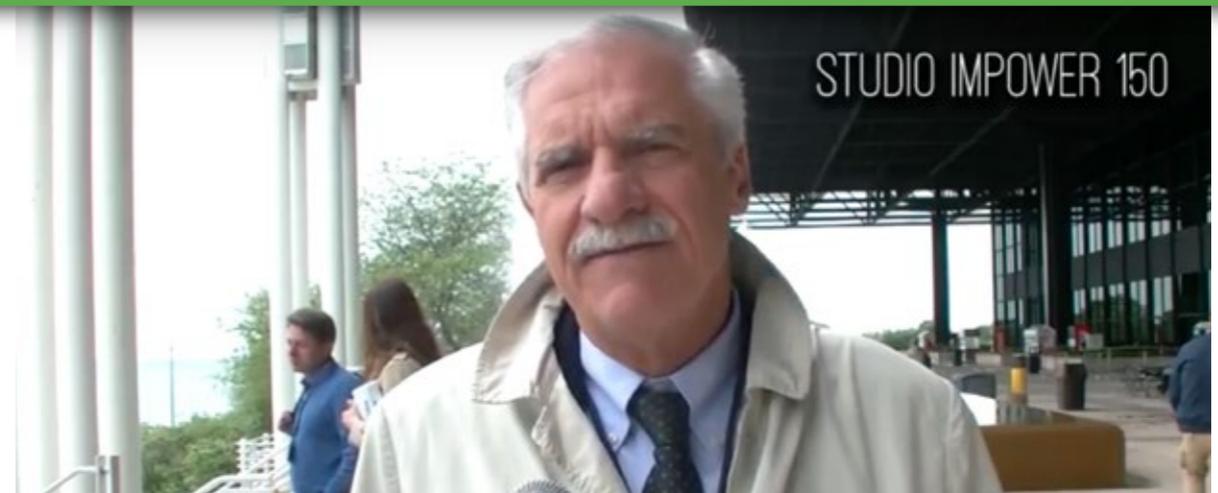
L'aggiunta del farmaco immunoterapico anti-PD-L1 atezolizumab alla chemioterapia di prima linea con carboplatino e nab-paclitaxel in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, con istologia squamosa, ha ridotto del 29% il rischio di progressione della malattia o decesso rispetto alla sola chemioterapia nello studio multicentrico internazionale di fase III **IMPower 131**. I risultati iniziali del trial sono stati presentati al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a Chicago.

Inoltre, la percentuale di pazienti ancora vivi e senza segni di progressione della malattia a 12 mesi dall'inizio del trattamento è risultata più che raddoppiata nel gruppo trattato con atezolizumab più la chemioterapia rispetto al gruppo trattato solo con la chemio e il beneficio è risultato indipendente dall'espressione nel tumore di PD-L1.

In questa prima analisi ad interim dei dati, tuttavia, i ricercatori non hanno trovato una differenza significativa fra i due gruppi per quanto riguarda la sopravvivenza globale (OS).

Un sottotipo istologico difficile da trattare

"Fino ad ora erano stati fatti pochi progressi nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule con istotipo squamoso. I nostri risultati potrebbero, invece, fornire una nuova potenziale opzione terapeutica per questo tipo di cancro" ha affer-



Professor Filippo De Marinis

Ca al polmone metastatico, immunoterapia con atezolizumab combinata con la chemio efficace anche in prima linea

GUARDA IL VIDEO

mato in conferenza stampa il primo autore dello studio, **Robert M. Jotte**, dei Rocky Mountain Cancer Centers di Denver.

"Si pensava che la chemioterapia abbattesse le difese immunitarie del paziente e che sarebbe stato quindi irrazionale combinarla con l'immunoterapia, ma sempre più studi, compreso il nostro, mostrano che la chemio potrebbe in realtà aiutare a scatenare la risposta immunitaria nei confronti del tumore, aiutando l'immunoterapia a funzionare meglio" ha aggiunto l'oncologo.



Photo by © ASCO/Rodney White 2018

“Il carcinoma polmonare non a piccole cellule di tipo squamoso rappresenta il 25-30% dei casi di tumore polmonare non a piccole cellule ed è molto difficile da trattare, con risultati globalmente inferiori a quelli che si ottengono negli adenocarcinomi” ha spiegato ai nostri microfoni **Filippo de Marinis**, Direttore della Divisione di Oncologia Toracica dell’Istituto Europeo di Oncologia di Milano. Meno del 15% dei pazienti con un tumore di questo istotipo in stadio avanzato è ancora vivo un anno dopo la diagnosi e meno del 2% sopravvive fino a 5 anni.

Studi recenti hanno dimostrato che combinare l’immunoterapia con la chemioterapia di prima linea offre un beneficio di sopravvivenza ai pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, con istologia non squamosa. Jotte hanno dunque deciso di testare questa strategia anche in pazienti affetti dallo stesso tumore, ma con istologia squamosa, nello studio IMpower131.

Lo studio IMpower131

IMpower131 è uno studio randomizzato, in aperto, al quale hanno partecipato 317 centri di 27 Paesi, presso i quali sono stati arruolati 1021 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule squamoso in stadio IV, non trattati in precedenza con la chemioterapia e con un performance status ECOG pari a 0 o 1.

Gli autori hanno misurato l’espressione di PD-L1 in tutti i tumori, ma hanno arruolato nello studio pazienti non selezionati in base all’espressione di questo componente del checkpoint immunitario PD-1/PD-L1.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale e in parti uguali a tre gruppi di trattamento: atezolizumab più chemioterapia con la doppietta carboplatino e nab-paclitaxel), sola chemioterapia (con carboplatino e nab-paclitaxel) e atezolizumab più chemioterapia con carboplatino e paclitaxel. A Chicago, tut-

tavia, sono stati presentati i risultati solo dei primi due gruppi, perché quelli relativi al terzo non sono ancora disponibili.

I pazienti sono stati sottoposti a 4-6 cicli di trattamento, seguiti da una terapia di mantenimento con atezolizumab nel primo gruppo e dalla miglior terapia di supporto nel secondo.

Gli endpoint primari del trial erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dagli sperimentatori secondo i criteri RECIST 1.1 e l'OS.

Beneficio di PFS, a prescindere dall'espressione di PD-L1

Dopo un follow-up mediano di 17,1 mesi e un follow-up minimo di 9,8 mesi, la PFS mediana è risultata di 6,3 mesi nel gruppo trattato con atezolizumab contro 5,6 mesi in quello che ha fatto solo la chemioterapia (HR 0,71; IC al 95% 0,60-0,85; P = 0,0001).

Inoltre, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 12 mesi è risultata più che raddoppiata con la combinazione di immunoterapia e chemioterapia rispetto alla sola chemio: 24,7% contro 12%.

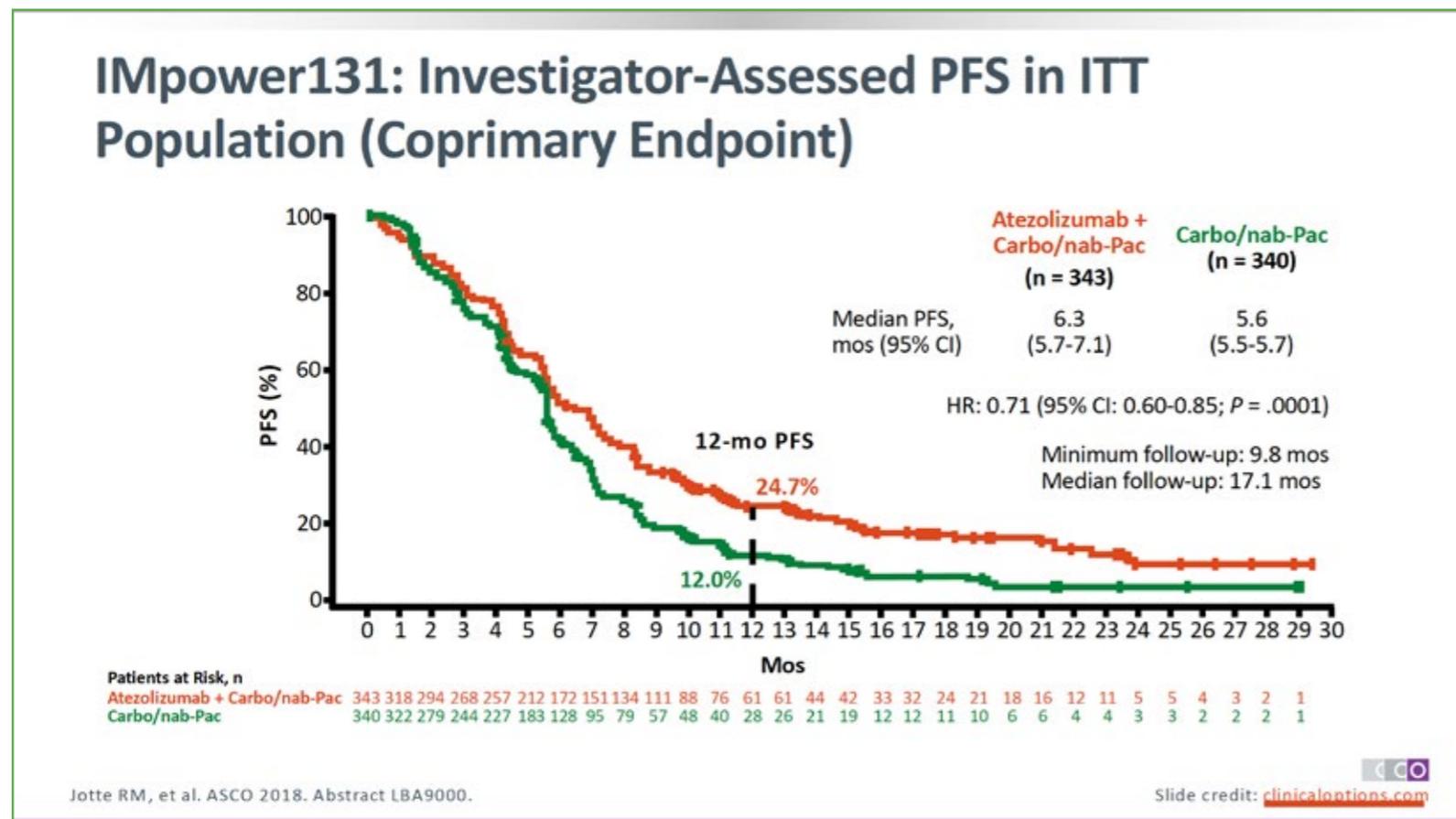
Secondo gli autori, IMpower 131 è il primo studio di fase III su una combinazione basata sull'immunoterapia a mostrare un miglioramento significativo della PFS nel carcinoma polmonare avanzato squamoso. Sebbene la differenza della mediana tra i due gruppi di trattamento sia modesta, il miglioramento è statisticamente significativo e mostra che, in generale, i pazienti con carcinoma polmonare avanzato squamoso possono beneficiare dell'aggiunta dell'immunoterapia al trattamento standard.

Fatto importante, il beneficio di PFS si è osservato in tutti i sottogruppi di pazienti trattati con atezolizumab più la chemioterapia, compresi quelli con tumori PD-L1-negativi o metastasi epatiche. Nel sottogruppo con espressione elevata di PD-L1 (TC 3 o IC 3) l'HR è risultato pari a 0,44, in quello con bassa espressione di PD-L1 pari a 0,70 e in quello dei pazienti PD-L1 negativi pari a 0,81.

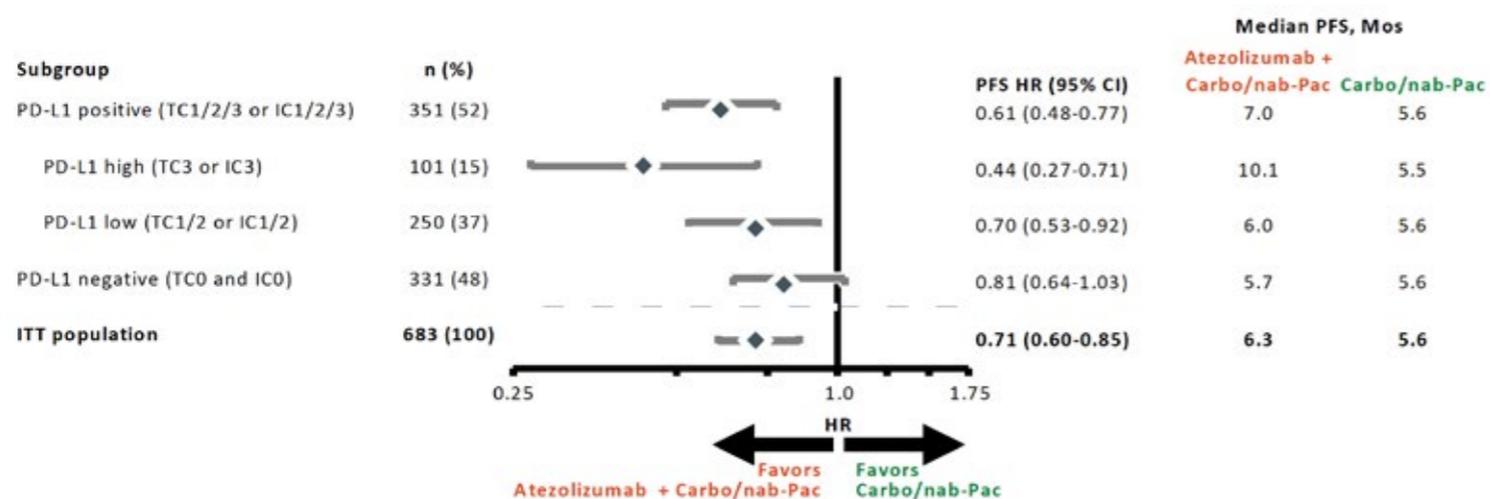
“Lo studio conferma che la combinazione offre un beneficio rispetto alla sola chemioterapia indipendentemente dall'espressione di PD-L1. Più è espresso e meglio è, ma il vantaggio c'è anche nei pazienti PD-L1-negativi” ha sottolineato De Marinis.

Dati di OS ancora immaturi

Oltre alla PFS, anche la percentuale di risposte obiettive confermate e la durata della risposta sono risultate superiori con



IMpower131: Investigator-Assessed PFS by PD-L1 Status



- 12-mo PFS improved across all PD-L1 subgroups with addition of atezolizumab to CT: PD-L1 high, 48% vs 20%; PD-L1 low, 20% vs 9%; PD-L1 negative: 20% vs 12%

Jotte RM, et al. ASCO 2018. Abstract LBA9000.

Slide credit: clinicaloptions.com

atezolizumab più la chemioterapia rispetto alla sola chemio, a prescindere dall'espressione di PD-L1.

I dati di OS, ha riferito Jotte, non sono ancora maturi. Nella prima analisi ad interim, tuttavia, non si è vista una differenza significativa fra i due bracci della mediana, che è risultata di 14 mesi con atezolizumab più la chemio e 13,9 mesi con la sola chemio.

I ricercatori stanno continuando a seguire i pazienti e la prossima analisi ad interim dei dati di OS, ha anticipato l'autore, dovrebbe essere eseguita entro la fine dell'anno.

Profilo di sicurezza in linea con quello dei singoli trattamenti

Quasi tutti i pazienti (il 94,6% nel braccio trattato con l'anti-PD-L1 e il 90,7% di quelli del braccio di confronto) hanno manifestato effetti collaterali correlati al trattamento.

Sebbene l'incidenza degli effetti indesiderati di grado 3 e 4 sia risultata più alta nel gruppo trattato con l'immunoterapia combinata con la chemioterapia (68% contro 57%), il profilo di sicurezza della combinazione, ha detto Jotte, è risultato gestibile, in linea con i rischi noti di ognuno dei singoli trattamenti e senza nuove problematiche di sicurezza.

Gli effetti indesiderati più comuni di atezolizumab comprendono rash cutaneo, colite e riduzione dei livelli degli ormoni tiroidei.

Il commento degli esperti

Lo studio IMpower 131 "amplia notevolmente il gruppo di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule squamoso che potrebbero trarre beneficio dall'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia" ha commentato l'esperto dell'ASCO **David Graham**, del Levine Cancer Institute di Charlotte, nel North Carolina.

"Prima si pensava che i pazienti dovessero avere un'espressione elevata di PD-L1 per trarne beneficio", ma Jotte e gli altri ricercatori hanno ora dimostrato "che non è assolutamente così" ha aggiunto Graham.

Inoltre, ha osservato De Marinis, "anche se il vantaggio offerto dall'aggiunta di atezolizumab in termini di PFS mediana numericamente non è eccezionale, questo risultato, dal punto di vista qualitativo, non è molto diverso da quello ottenuto in altri studi sull'immunoterapia nel tumore al polmone, quindi è chiaro che attendiamo i dati di OS per trarre conclusioni definitive sul valore di quest'aggiunta".

Se anche i dati di OS alla fine mostreranno un beneficio simile quello osservato per la PFS, ha detto, infine, Levine, la combinazione di atezolizumab più la chemioterapia potrebbe diventare un nuovo standard di cura.

Bibliografia

R.M. Jotte, et al. *IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA9000).*

[Leggi](#)

Alessandra Terzaghi



Photo by © ASCO/Brian Powers 2018

Ca al polmone avanzato, pembrolizumab più chemio possibile nuovo standard di prima linea per il tipo squamoso

La combinazione del farmaco immunoterapico anti-PD-1 pembrolizumab con la chemioterapia di prima linea migliora in modo significativo sia la sopravvivenza sia la percentuale di risposta rispetto alla sola chemio nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico, con istologia squamosa. Lo dimostrano i risultati ad interim dello studio multicentrico di fase III **KEYNOTE-407**, uno dei più interessanti sul tumore al polmone presentati quest'anno al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Il trial è il primo a dimostrare l'efficacia di un farmaco anti PD-1 in combinazione con la chemioterapia in questo gruppo di pazienti.

“KEYNOTE 407 è uno studio molto importante perché è stato condotto in pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule in stadio avanzato e con istotipo squamoso. Questi pazienti sono meno numerosi rispetto a quelli con istologia non squamosa e rappresentano circa il 20% dei casi di tumore polmonare, ma sono anche pazienti per i quali ci sono state poche novità negli ultimi anni e in cui fino ad oggi si utilizzavano farmaci chemioterapici vecchi di più di 20 anni” ha spiegato a noi di Pharmastar **Francesco Grossi**, dell'IRCCS AOU San Martino-IST, di Genova.



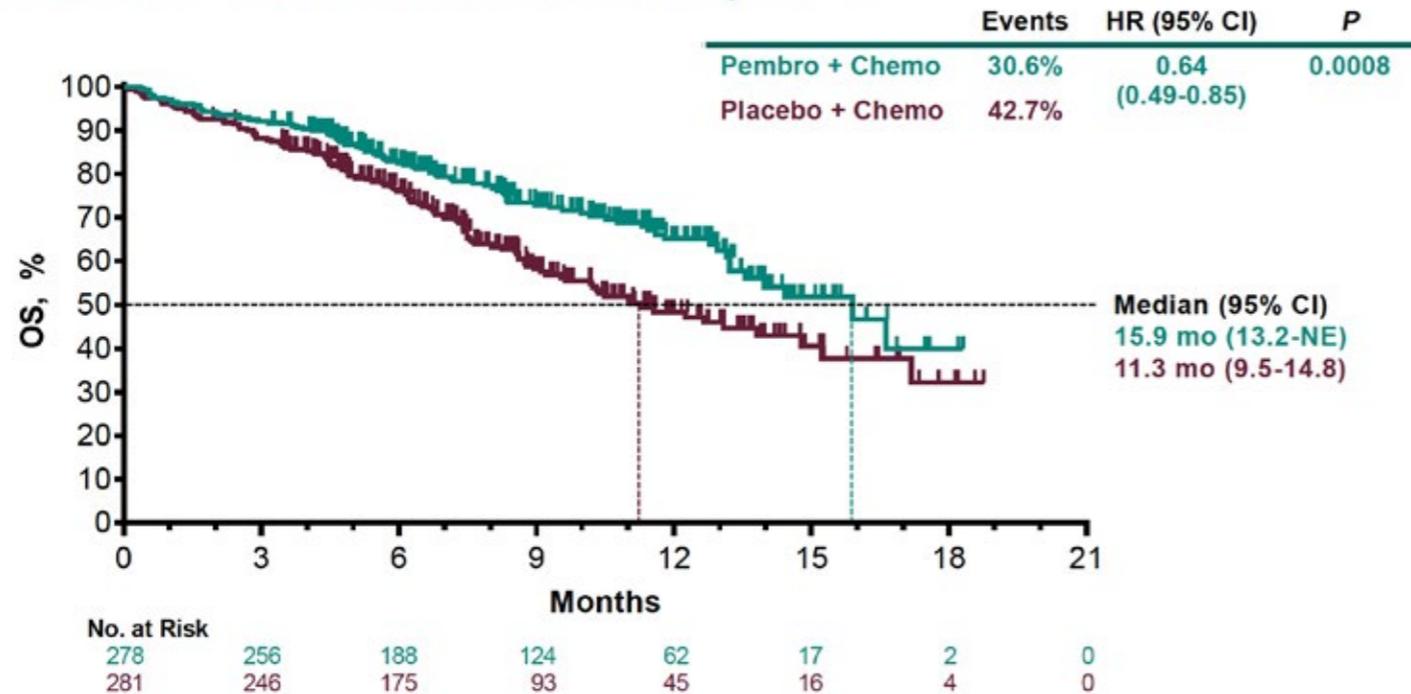
 **GUARDA IL VIDEO**

Miglioramento della sopravvivenza sia globale sia libera da progressione

“Lo studio ha dato risultati estremamente positivi per entrambi gli endpoint primari, che erano la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione” ha aggiunto Grossi.

L'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia con carboplatino più paclitaxel o nab-paclitaxel ha mostrato, infatti, di ridurre del 36% il rischio di decesso rispetto alla sola chemioterapia e la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 15,9 mesi nel gruppo trattato con la combinazione contro 11,3 mesi

Overall Survival at IA2, ITT



Data cutoff date: Apr 3, 2018.

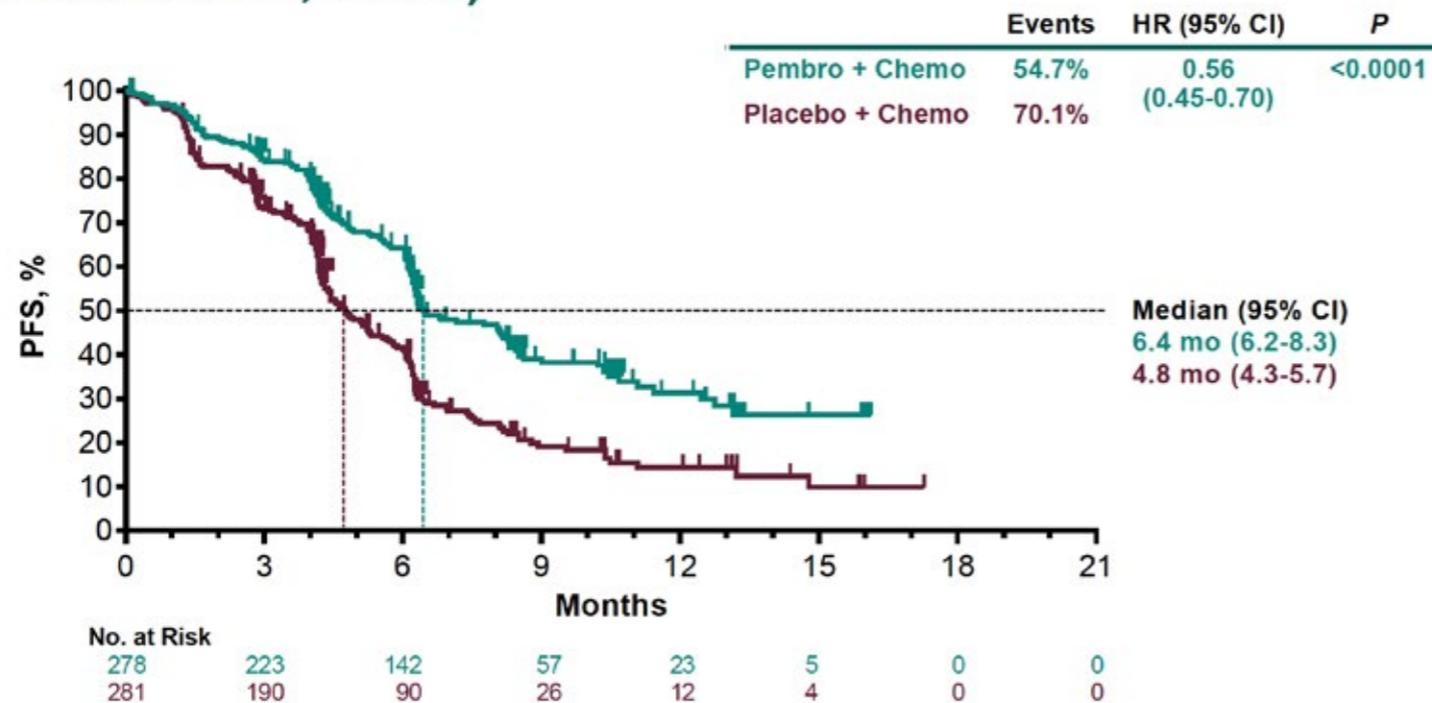
in quello trattato con la sola chemio (HR 0,64; IC al 95% 0,49-0,85; P = 0,0008).

Il beneficio di OS è stato osservato indipendentemente dal livello di espressione del biomarcatore PD-L1 (il ligando di PD-1 nel checkpoint immunitario PD-1/PD-L1), dal tipo di taxano della doppietta chemioterapica, dall'età, dal sesso e dal performance status ECOG del paziente.

Combinando l'anti-PD-1 con la chemio si è migliorata anche la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la cui mediana è risultata di 6,4 mesi nel gruppo trattato con l'aggiunta di pembrolizumab contro 4,8 mesi in quello trattato con la sola chemioterapia, con una riduzione del 44% del rischio di progressione o decesso associata al trattamento con la combinazione (HR 0,56; IC al 95% 0,45-0,70; P < 0,0001).

Progression-Free Survival at IA2, ITT (RECIST v1.1, BICR)

Paz-Ares KN407 ASCO 2018



BICR, blinded, independent central review. Data cutoff date: Apr 3, 2018.

Anche se il beneficio di PFS si è osservato per tutti i livelli di espressione di PD-L1, gli autori hanno trovato una correlazione tra aumento dell'espressione del biomarcatore e maggiore entità del beneficio.

"I dati suggeriscono che la combinazione pembrolizumab più carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel dovrebbe diventare un nuovo standard di cura per il trattamento di prima linea del carcinoma metastatico non a piccole cellule squamoso, indipendentemente dall'espressione di PD-L1"



ha affermato l'autore principale dello studio, **Luis Paz-Ares**, dell'Ospedale Universitario 12 de Octubre di Madrid, presentando i dati.

Il disegno dello studio

Lo studio KEYNOTE-407 è un trial randomizzato, controllato e in doppio cieco che ha coinvolto 559 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IV, con istologia squamosa, non trattati in precedenza e con un ECOG performance status pari a 0 o 1.

I partecipanti sono stati trattati con carboplatino (AUC 6) e paclitaxel (200 mg/m²) ogni 3 settimane o nab-paclitaxel settimanale (100 mg/m²) più pembrolizumab (200 mg ogni 3 settimane) oppure un placebo per 4 cicli (ogni 3 settimane), seguiti dal solo pembrolizumab (200 mg ogni 3 settimane) o un placebo per un massimo di 31 cicli, per un totale potenziale di 35 cicli. Dopo i primi 4 cicli, i pazienti assegnati al braccio di controllo potevano passare al trattamento con pembrolizumab per i potenziali ulteriori 31 cicli.

Il protocollo dello studio prevede tre analisi ad interim prima dell'analisi finale, che sarà effettuata dopo che si saranno re-

gistrati 361 decessi. All'ASCO Paz-Ares ha presentato i risultati della seconda analisi ad interim (la prima effettuata sui dati di OS e PFS), con dati raccolti e analizzati fino al 3 aprile 2108, quando 349 pazienti erano già in progressione o deceduti.

Al momento dell'analisi erano stati trattati 279 pazienti nel braccio assegnato a pembrolizumab più chemioterapia e 280 nel braccio assegnato alla sola chemio. Nel braccio trattato con l'anti-PD-1, 121 pazienti erano ancora in trattamento e 157 avevano interrotto l'assunzione del farmaco, nella maggior parte dei casi a causa della progressione della malattia (in 99 pazienti) o di eventi avversi (in 48 pazienti). Nel braccio di controllo, i pazienti ancora in trattamento erano 72 e quelli che avevano sospeso il farmaco 208, di cui 166 a causa della progressione della malattia e 25 a causa di eventi avversi.

Le caratteristiche di base dei partecipanti erano ben bilanciate nei due bracci di trattamento. In quello trattato con pembrolizumab più chemio, l'età mediana era di 65 anni (range: 29-87), il 79,1% dei pazienti era di sesso maschile, il 73,7% aveva un performance status ECOG pari a 1, il 7,2% aveva metastasi cerebrali stabili e il 92,1% era fumatore o ex-fumatore. Inoltre, il 60,8% dei pazienti era stato trattato con paclitaxel come taxano.

Vantaggio della combinazione pembrolizumab-chemio con tutti i livelli di espressione di PD-L1

“Un altro dato molto interessante dello studio KEYNOTE-407 riguarda l’analisi dei sottogruppi di pazienti stratificati sulla base dell’espressione di PD-L1” ha osservato Grossi.

Gli autori del trial hanno misurato l’espressione del biomarcatore con il Tumor Proportion Score (TPS) e hanno suddiviso i pazienti in tre sottogruppi: con TPS < 1%, con TPS compreso fra 1% e 49% e con TPS ≥ 50%. Nel braccio assegnato a pembrolizumab, i pazienti con TPS < 1% erano il 34,2%, quelli con TPS fra 1% e 49% il 37,1% e quelli con TPS ≥ 50% il 26,1%, mentre le percentuali corrispondenti nel braccio di controllo erano rispettivamente del 35,2%, 37% e 26%.

“Si è osservato un vantaggio a favore della combinazione di immunoterapia e chemioterapia sia nei pazienti con una forte espressione di PD-L1, sia in quelli con espressione intermedia del biomarcatore sia in quelli con espressione del ligando inferiore all’1%. Questo è un aspetto molto importante perché implica che possiamo usare questa combinazione in tutti i pazienti, indipendentemente dal loro grado di espressione di PD-L1” ha sottolineato Grossi.

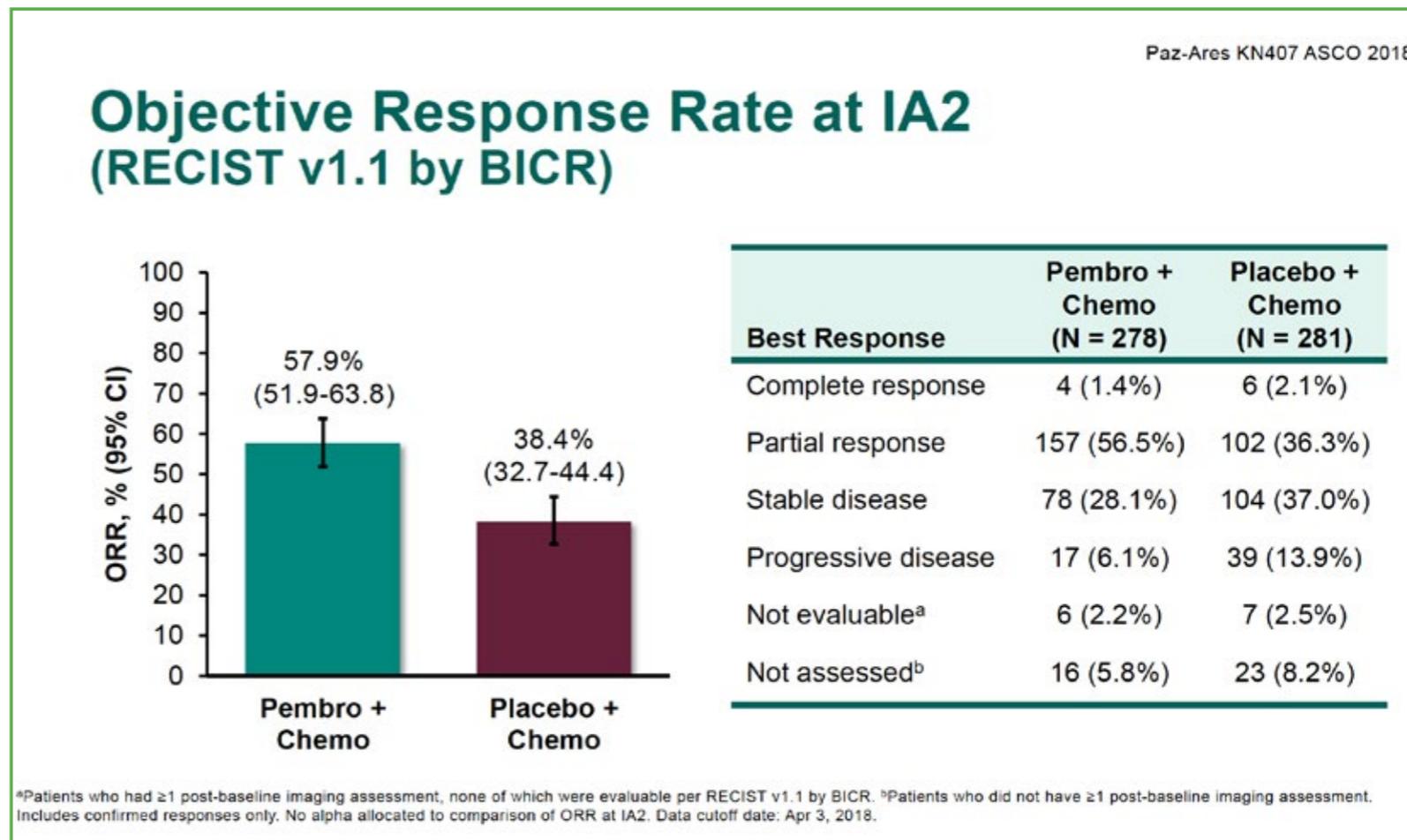
Infatti, l’HR per l’OS è risultato pari a 0,61, 0,57 e 0,64 a favore del braccio trattato con pembrolizumab combinato con la chemio rispettivamente nel sottogruppo con TPS < 1%, in quello con TPS fra 1% e 49% e in quello con TPS ≥ 50%.

Negli stessi tre sottogruppi, l’HR per la PFS è risultato pari rispettivamente a 0,68, 0,56 e 0,37 a favore del braccio assegnato all’anti-PD-1 in aggiunta alla chemio.

Miglioramento della risposta

Un endpoint secondario chiave dello studio era il tasso di risposta complessiva (ORR), anch’esso migliorato dall’aggiunta dell’immunoterapia alla chemio. L’ORR è risultato, infatti, del 57,9%, nel braccio trattato con pembrolizumab contro 38,4% nel braccio di controllo, con un tasso di risposta completa rispettivamente dell’1,4% contro 2,1% e un tasso di risposta parziale rispettivamente del 56,5% contro 36,3%.

La durata mediana della risposta è stata rispettivamente di 7,7 mesi contro 4,8 mesi.



Inoltre, i pazienti che hanno mostrato una stabilizzazione della malattia sono stati rispettivamente il 28,1% e 37%, quelli andati in progressione rispettivamente il 6,1% e 13,9% e quelli in cui non si è potuta valutare la risposta rispettivamente il 2,2% e 2,5%.

Conferme sul profilo di sicurezza

Lo studio KEYNOTE-407 conferma anche il profilo di sicurezza di pembrolizumab già emerso in altri trial.

Gli eventi avversi di tutte le cause di grado 3/5 hanno avuto un'incidenza del 69,8% nel braccio trattato con la combinazione pembrolizumab più chemio e 68,2% nel braccio di controllo, mentre gli eventi avversi correlati al trattamento che ne hanno determinato l'interruzione hanno avuto un'incidenza rispettivamente del 23,4% contro 11,8%.

Gli eventi avversi immuno-mediati di grado 3/5 e le reazioni all'infusione si sono manifestati rispettivamente nel 10,8% dei pazienti contro il 3,2%, mentre si sono registrati eventi avversi correlati al trattamento rivelatisi fatali rispettivamente nel 3,6% dei pazienti contro il 2,1%.

Sulla base di questi risultati, MSD, l'azienda che produce pembrolizumab, ha già presentato alle autorità regolatorie la domanda per ampliare le indicazioni del farmaco, in modo da comprenderne l'uso in combinazione con la chemioterapia standard come trattamento di prima linea per i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, con istologia squamosa.

Secondo molti, molti il via libera arriverà in tempi brevi e la combinazione ha tutte le carte in regola per diventare presto l'opzione terapeutica leader per il trattamento di prima linea di questi pazienti, con la monoterapia con pembrolizumab come alternativa, grazie ai risultati positivi dello studio KEYNOTE-042, presentato anch'esso all'ASCO.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

L.G. Paz-Ares, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl; abstr 105).

[Leggi](#)

Ca al polmone non squamoso, aggiunta di atezolizumab a chemio più bevacizumab in prima linea migliora la sopravvivenza

L'aggiunta del farmaco immunoterapico atezolizumab a una terapia standard di prima linea per il carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico, con istologia non squamosa, cioè l'antiangiogenetico bevacizumab più la chemioterapia con carboplatino e paclitaxel, ha ridotto il rischio di decesso del 22% rispetto a bevacizumab più la chemioterapia. Il dato è uno dei risultati principali dello studio randomizzato di fase III **IMpower 150**, presentato a Chicago al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

mesi nel braccio trattato solo con bevacizumab più chemio (HR 0,78; IC al 95% 0,64-0,96; P 0,0164).

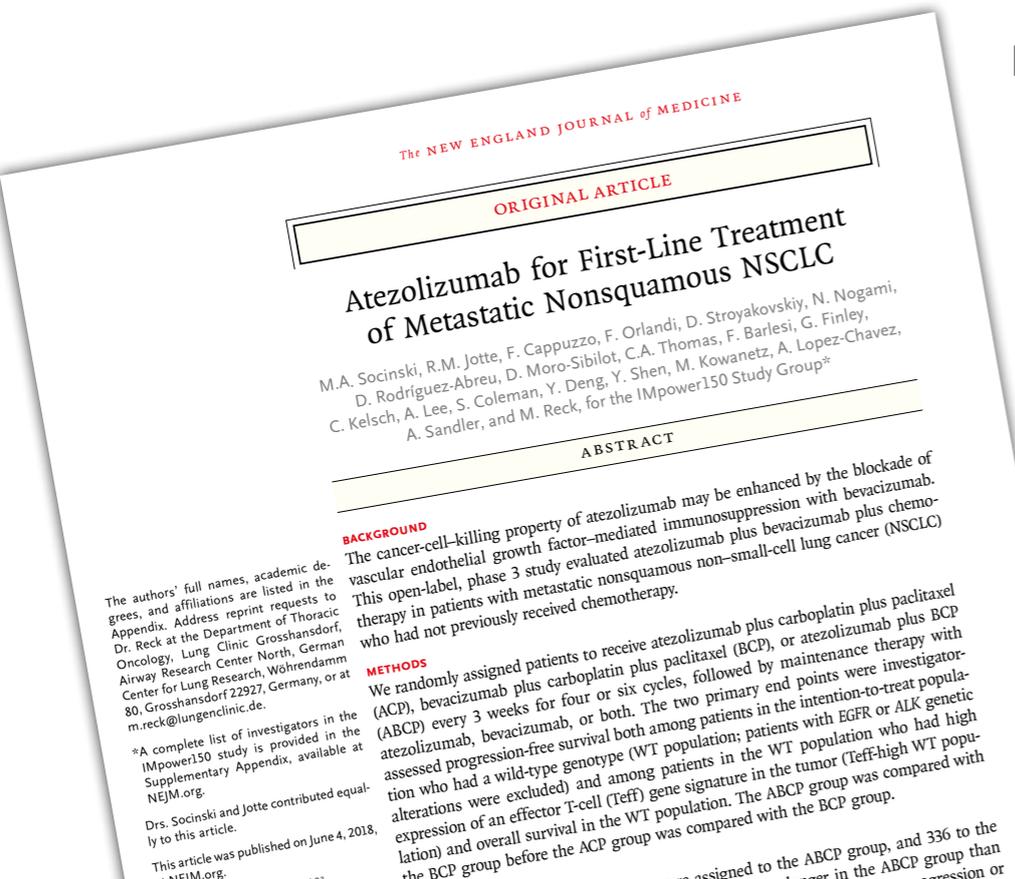
I dati aggiornati di sopravvivenza libera da progressione (PFS) presentati al congresso confermano, inoltre, che la combinazione contenente atezolizumab, un inibitore dei checkpoint immunitari diretto contro il ligando di PD-1 PD-L1, rallenta anche la progressione della malattia e ha ridotto del 41% il rischio di progressione o decesso.

La PFS mediana è risultata rispettivamente di 8,3 mesi contro 6,8 mesi (HR 0,59; IC al 95% 0,50-0,70; P < 0,0001).

La sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 19,2 mesi nel braccio trattato con l'anti-PD1 in aggiunta a bevacizumab più chemio contro 14,7

"Lo studio IMpower150 ha centrato i suoi due endpoint primari, l'OS e la PFS e ha evidenziato un beneficio statisticamente e clinicamente significativo della combinazione di atezolizumab più bevacizumab e la chemioterapia rispetto ai soli bevacizumab e chemioterapia nel setting della terapia di prima linea per il cancro al polmone non a piccole cellule, non squamoso" ha detto il primo autore del trial, **Mark A. Socinski**, del Florida Hospital Cancer Institute di Orlando.

"Questo risultato è stato confermato non solo nei pazienti che esprimono PD-L1, ma anche in quelli PD-L1 negativi, che in questo studio erano circa il 50%" ha sottolineato ai microfoni di Pharmastar **Filippo de Marinis**, Direttore della Divisione di



Oncologia Toracica dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano. "Ciò implica che con questo farmaco non occorre necessariamente misurare l'espressione del ligando prima del trattamento, perché funziona in ogni caso, anche se in misura maggiore nei pazienti PD-L1 positivi".

Il razionale e il disegno di IM-power 150

Atezolizumab è un anticorpo monoclonale anti-PD-L1 attualmente approvato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico in seconda linea, cioè in pazienti in cui la malattia ha progredito nonostante la terapia di prima linea a base di platino.

Socinski e i colleghi (tra cui anche l'italiano **Federico Cappuzzo**, dell'AUSL Romagna di Ravenna) hanno ipotizzato che in prima linea bevacizumab, al di là delle sue proprietà antiangiogeniche, potrebbe potenziare l'attività antitumorale di atezolizumab inibendo l'immunosoppressione mediata dal VEGF e promuovendo l'infiltrazione nel tumore delle cellule T.

Per testare la validità di quest'ipotesi, i ricercatori hanno arruolato nello studio IMpower150 1202 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, non squamoso, in stadio IV (popolazione intention-to-treat), non trattati in precedenza con la chemioterapia, e li hanno assegnati in parti uguali a tre bracci, uno trattato con atezolizumab più carboplatino e paclitaxel (ACP, braccio A), uno con atezolizumab più bevacizumab più carboplatino e paclitaxel (ABCP, braccio B) o il terzo con beva-

cizumab più carboplatino e paclitaxel (BCP, braccio C). Tutti i trattamenti sono stati somministrati ogni 3 settimane, per 4-6 cicli, seguiti da un mantenimento con il solo atezolizumab nel braccio A, atezolizumab più bevacizumab nel braccio B e il solo bevacizumab nel braccio C.

La popolazione studiata conteneva anche pazienti cosiddetti 'onco-gene addicted', cioè portatori di mutazioni di EGFR o traslocazioni di ALK), esclusi, tuttavia, dalle analisi degli endpoint primari e i partecipanti non erano selezionati in base all'espressione di PDL1.

I due endpoint primari del trial erano la PFS nella popolazione intention-to-treat sia nei pazienti wild-type per EGFR e ALK sia nei pazienti wild-type con espressione elevata della signature genica legata alle cellule T effettrici (Teff) e l'OS nella popolazione wild-type.

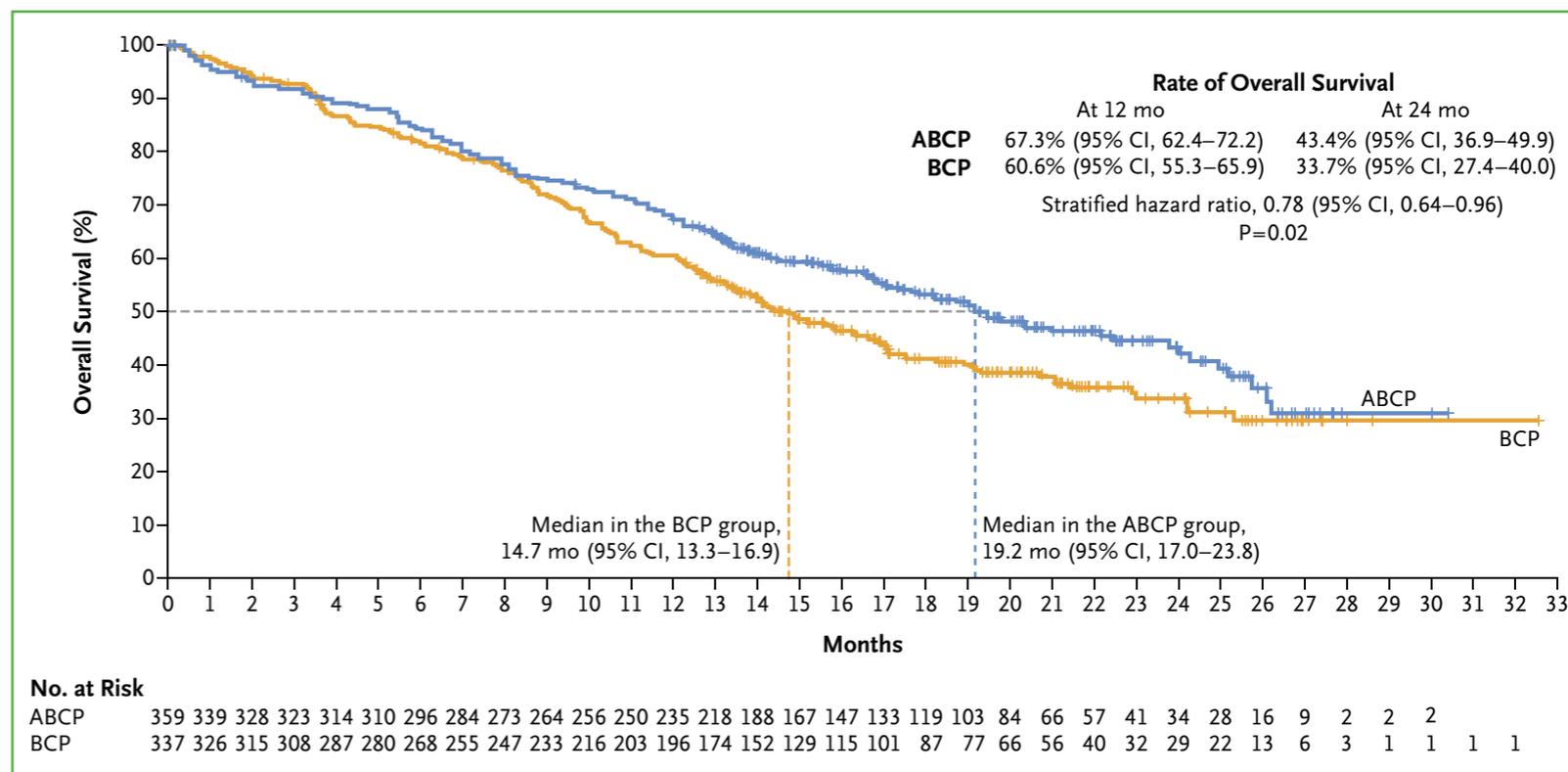
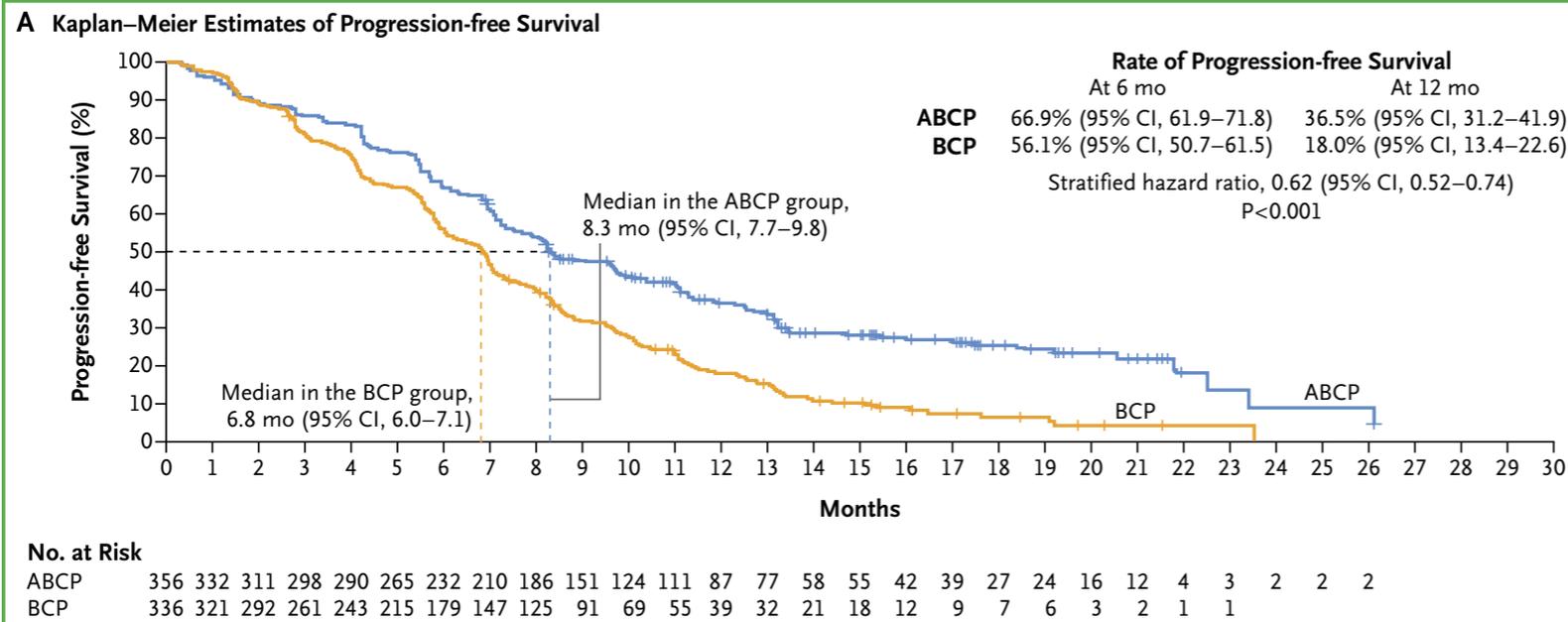


Figure 3. Interim Analysis of Overall Survival in the ABCP Group and the BCP Group.

Shown are Kaplan–Meier estimates of overall survival among the patients in the WT population. The date of data cutoff was January 22, 2018. At the earlier cutoff date of September 15, 2017, four patients were initially reported as having an EGFR mutation or an ALK translocation and were later confirmed to have WT genotype; this has been corrected in the analysis with the data cutoff at January 22, 2018.



l'OS a 24 mesi è risultata rispettivamente del 43% contro 34%.

La PFS a 12 mesi è risultata rispettivamente del 38% e 20% e quella a 18 mesi rispettivamente del 27% contro 8%. “Il beneficio statisticamente e clinicamente significativo dell’aggiunta di atezolizumab a bevacizumab più la chemioterapia era già stato osservato e ha continuato ad aumentare con il proseguire del follow-up” ha osservato Socinski.

Anche la percentuale di risposta complessiva (ORR) è risultata superiore con la combinazione dei quattro farmaci (63,5% contro 48%), così come quella di risposta completa (3,7% e 1,2%).

Includendo nella popolazione intention-to-treat non solo i pazienti wild-type ma anche quelli con alterazioni di EGFR e ALK, l'OS mediana è migliorata ulteriormente, arrivando a 19,8 mesi nel braccio assegnato alla combinazione con atezolizumab contro

Figure 2. Investigator-Assessed Progression-free Survival in the ABCP Group and the BCP Group.
Panel A shows the Kaplan–Meier estimates of progression-free survival among the patients in the WT population. Panel B shows the hazard ratios (with 95% confidence intervals) for investigator-assessed progression-free survival in biomarker subgroups. Stratified hazard ratios are given for the ITT population (all enrolled patients, including those with EGFR or ALK genetic alterations), the WT population, and the Teff-high WT population; unstratified hazard ratios are given for the patients with EGFR or ALK genetic alterations, all programmed death ligand 1 (PD-L1) subgroups, and the subgroup of patients with low Teff gene-signature expression. The PD-L1 subgroups comprised 692 patients, and the Teff subgroups 658 patients; PD-L1 status and Teff gene-signature expression were evaluated among the patients in the WT population. PD-L1 status was determined by immunohistochemical analysis: TC3 or IC3 indicates PD-L1 expression on at least 50% of tumor cells or at least 10% of tumor-infiltrating immune cells (high PD-L1 expression); TC1/2/3 or IC1/2/3, PD-L1 expression on at least 1% of tumor cells or tumor-infiltrating immune cells (PD-L1-positive); TC1/2 or IC1/2, PD-L1 expression on at least 1% of tumor cells or tumor-infiltrating immune cells and less than 50% of tumor cells or less than 10% of tumor-infiltrating immune cells (low PD-L1 expression); TC0/1/2 and IC0/1/2, PD-L1 expression on less than 50% of tumor cells and less than 10% of tumor-infiltrating immune cells (low or negative PD-L1 expression); and TC0 and IC0, PD-L1 expression on less than 1% of tumor cells and tumor-infiltrating immune cells (PD-L1-negative). Patients with a sensitizing EGFR mutation or ALK translocation were included in the study if they had had disease progression or the occurrence of unacceptable side effects with at least one approved targeted therapy. The date of data cutoff was September 15, 2017.

Circa il 10% dei pazienti presentava mutazioni di EGFR e il 2-5% dei pazienti aveva un riarrangiamento di ALK. Inoltre, il 14% aveva già metastasi epatiche all’inizio dello studio.

OS e PFS migliorate, anche nei pazienti EGFR+/ALK+ o con metastasi epatiche

Nella popolazione intention-to-treat wild-type, l'OS a 18 mesi è risultata del 53% nel braccio trattato con atezolizumab aggiunto a bevacizumab più la doppietta a base di platino contro 41% nel braccio trattato solo con bevacizumab più la chemio, mentre

14,9 mesi nel braccio trattato solo con bevacizumab e chemioterapia (HR 0,76).

Nel sottogruppo dei soli pazienti con alterazioni di EGFR o ALK l'OS mediana non è risultata valutabile nel braccio assegnato ai quattro farmaci ed è risultata di 17,5 mesi in quello trattato con la doppietta (HR 0,54).

Gli autori hanno trovato una sopravvivenza migliore del previsto anche nei pazienti con metastasi epatiche. In questo sottogrup-

po, nei pazienti wild-type l'OS mediana è risultata di 13,2 mesi nel braccio trattato con il regime ABCP contro 9,1 mesi in quello trattato solo con BCP (HR 0,54), mentre nel sottogruppo senza metastasi epatiche l'OS mediana è risultata rispettivamente di 19,8 mesi contro 16,7 mesi (HR 0,83).

“La combinazione atezolizumab più bevacizumab e chemioterapia ha dimostrato di offrire un beneficio di sopravvivenza rispetto ai soli bevacizumab più chemioterapia in anche in due sottogruppi di pazienti – quelli con alterazioni di EGFR o ALK e quelli con metastasi epatiche che in genere non traggono vantaggio dall'immunoterapia” ha sottolineato De Marinis. “Ad oggi questo risultato non era stato ottenuto da nessun altro immunoterapico; atezolizumab è il primo a mostrare un reale vantaggio in queste categorie di pazienti”

Beneficio a prescindere dall'espressione di PD-L1, ma correlato a bevacizumab

Un altro risultato degno di nota dello studio riguarda il beneficio dell'aggiunta di atezolizumab dimostrato a prescindere dal grado di espressione di PD-L1, anche se maggiore nel sottogruppo con espressione più alta del ligando.

Nel sottogruppo con alta espressione di PD-L1 (TC3 o IC3; 136 pazienti), l'OS mediana è risultata di 25,2 mesi con la combinazione contenente atezolizumab contro 15 mesi con i soli bevacizumab più chemio (HR 0,70; IC al 95% 0,43-1,13), mentre l'ORR è risultata rispettivamente del 69% contro 49% e la durata della risposta rispettivamente di 22,1 mesi contro 7 mesi.

Nel sottogruppo con bassa espressione di PD-L1 (TC1/2 o IC1/2; 226 pazienti), invece, l'OS mediana è risultata rispettivamente di 20,3 mesi contro 16,4 mesi (HR 0,80; IC al 95% 0,55-1,15), mentre nel sottogruppo PD-L1-negativo (TC0 / IC0; 339 pazienti) è

risultata rispettivamente di 17,1 mesi contro 14,1 mesi (HR 0,82; IC al 95% 0,62-1,08).

I risultati del confronto fra il braccio A, quello trattato con atezolizumab più carboplatino e paclitaxel (ACP) e il braccio trattato con bevacizumab più carboplatino e paclitaxel, che aveva l'obiettivo di quantificare l'efficacia di atezolizumab non in aggiunta, ma in sostituzione di bevacizumab, hanno mostrato miglioramenti della sopravvivenza meno pronunciati con il primo trattamento.

“Questo suggerisce che l'interazione tra l'anti-PD-L1 l'anti-VEGF è importante in questi pazienti” ha detto Socinski, aggiungendo che questi dati dimostrano come la combinazione di atezolizumab più bevacizumab e chemioterapia fornisca un nuovo standard di cura, in particolare per le popolazione di pazienti chiave analizzate nello studio.

Profilo di sicurezza senza sorprese

Il profilo di sicurezza della combinazione a quattro farmaci non ha riservato sorprese, ha riferito Socinski, ed è apparso sostanzialmente la somma dei profili già noti dei singoli agenti.

Gli eventi avversi di grado 3 o 4 correlati al trattamento hanno avuto un'incidenza del 57% nel braccio trattato con atezolizumab e 49% in quello trattato con bevacizumab più la doppietta chemioterapica, mentre si sono verificati eventi avversi gravi rispettivamente nel 44% e 34% dei pazienti.

Gli eventi avversi più comuni di grado 3/4 sono stati rash (rispettivamente nel 2% e 1% dei pazienti) e l'epatite (nel 5% e 1%).

L'aggiunta dell'anti-PD-L1 all'anti-VEGF non ha aumentato il rischio di eventi immuno-correlati, ha sottolineato Socinski.

Sulla base dei dati dello studio IMpower150, la Food and Drug Administration sta attualmente esaminando con iter di revisione prioritaria la domanda di approvazione di atezolizumab in aggiunta a bevacizumab più carboplatino e paclitaxel come trattamento di prima linea per nuova applicazione aggiuntiva di farmaci per il regime ABCP in NSCLC metastatico non squamoso. L'agenzia statunitense dovrebbe decidere in merito entro il 5 settembre 2018. Analoga domanda è stata presentata alla European Medicines Agency nel febbraio scorso.

“Una volta approvata in Europa, ci vorrà ancora un po’ di tempo perché questa combinazione con atezolizumab abbia il via libera dell’Agenzia Italiana del Farmaco e sia quindi disponibile an-

che per i nostri pazienti” ha osservato De Marinis. “Non appena lo sarà, costituirà importante aiuto per l’oncologo nella scelta della prescrizione terapeutica”

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M.A. Socinski MA, et al. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph 3 study of atezolizumab (atezo) chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl; abstr 9002).

[Leggi](#)

M.A. Socinski, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* Published online June 4, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948

[Leggi](#)



Photo by © ASCO/Rodney White 2018

Tumore del polmone: pembrolizumab in prima linea aumenta la sopravvivenza in monoterapia e in combinazione con la chemio

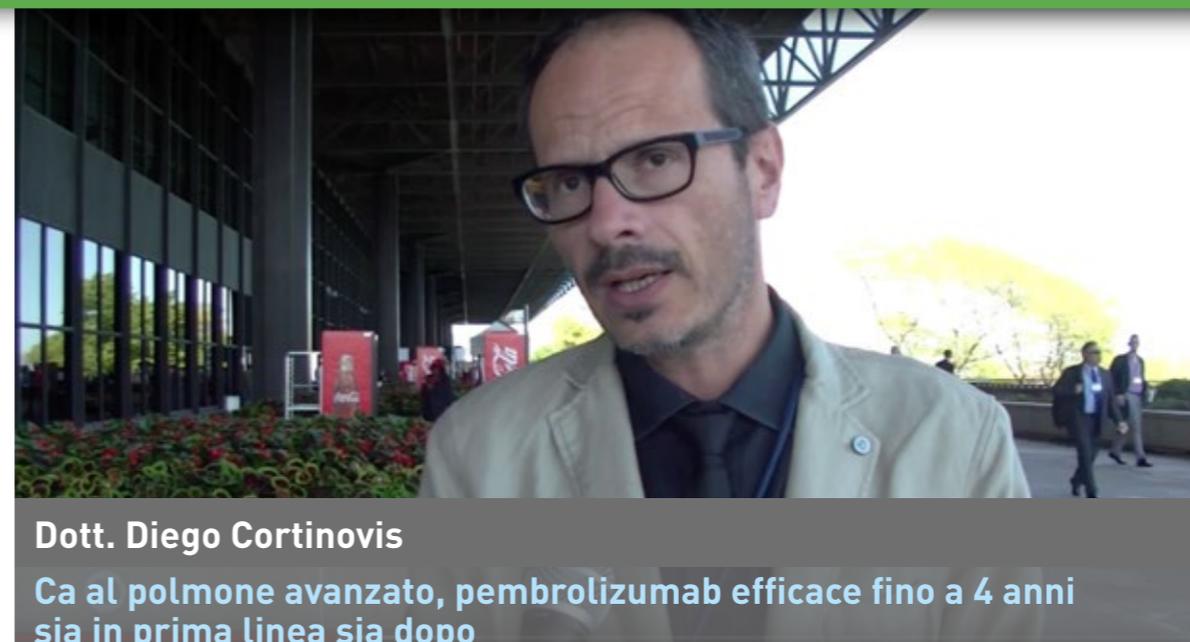
Sempre più pazienti colpiti da tumore del polmone in stadio avanzato potranno beneficiare dell'immunoterapia in prima linea, anche grazie ai risultati ottenuti con pembrolizumab sia in monoterapia sia in combinazione con la chemioterapia, in entrambe le istologie (squamosa e non squamosa).

È quanto dimostrano due studi di fase III condotti con pembrolizumab, **KEYNOTE-042** e **KEYNOTE-407**, presentati al 54° congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Studio KEYNOTE-042

In particolare, i risultati dello studio KEYNOTE-042, presentati nella sessione plenaria, hanno evidenziato che pembrolizumab in monoterapia, in prima linea, migliora significativamente la sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia anche in presenza di una bassa espressione del biomarcatore PD-L1 (uguale o superiore all'1%).

Nello studio sono stati arruolati 1.274 pazienti colpiti dalla forma più frequente di tumore del polmone, quella non a piccole cellule (NSCLC, non small cell lung cancer) con istologia squamosa o non squamosa.



Dott. Diego Cortinovis

Ca al polmone avanzato, pembrolizumab efficace fino a 4 anni sia in prima linea sia dopo

 **GUARDA IL VIDEO**

“Questo studio dimostra che la monoterapia con pembrolizumab funziona non solo nei pazienti con alta espressione di PD-L1 ($\geq 50\%$) ma anche in condizioni di minore espressione di questo biomarcatore (PD-L1 compreso tra 1% e 49%) - spiega **Filippo de Marinis**, Direttore della Divisione di Oncologia Toracica all'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano -. Pembrolizumab può essere considerato la prima applicazione del concetto di medicina di precisione all'immunoterapia nel tumore del polmone. Lo studio mostra un beneficio maggiore con pembrolizumab rispetto al trattamento standard nei due terzi delle persone colpite dalla più

comune forma di tumore del polmone. Quindi un ampio numero di pazienti colpiti da questa neoplasia in fase avanzata potrà avere a disposizione una nuova opzione di trattamento con maggiore efficacia e minori effetti collaterali rispetto alla chemioterapia”.

Studio KEYNOTE-407

I risultati del secondo studio, il KEYNOTE-407, che ha coinvolto 559 pazienti, hanno confermato per la prima volta l'efficacia di un farmaco anti PD-1 in combinazione con la chemioterapia (carboplatino più paclitaxel o nab-paclitaxel) in pazienti con NSCLC metastatico, con istologia squamosa.

A questa analisi ad interim, lo studio ha dimostrato che pembrolizumab più la chemioterapia migliora in maniera significativa la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione e le risposte rispetto alla sola chemioterapia. In questo studio la combinazione di pembrolizumab e chemioterapia ha ridotto del 36% il rischio di morte rispetto alla sola chemioterapia.

In entrambi gli studi, inoltre, viene confermato il profilo di sicurezza di pembrolizumab: gli eventi avversi gravi si sono manifestati meno frequentemente nei pazienti che hanno ricevuto pembrolizumab rispetto alla chemioterapia.

Pembrolizumab è l'unica molecola anti PD-1 ad aver dimostrato un miglioramento della sopravvivenza in ben cinque studi condotti nel tumore del polmone non a piccole cellule.

“Con questi nuovi dati – aggiunge De Marinis – pembrolizumab in prima linea aumenta significativamente la sopravvivenza globale in circa l'80% di tutti i pazienti con tumore del polmone ed è l'unico anti PD-1 ad aver raggiunto, ad oggi, un aumento della sopravvivenza globale in tutti gli studi sul NSCLC. Resta di fondamentale importanza la determinazione dell'espressione di PD-L1 al momento della diagnosi per la scelta della strategia ottimale di trattamento per ciascun paziente”.

In Italia, a maggio 2017, l'Agenzia regolatoria italiana (AIFA) ha approvato pembrolizumab in prima linea per i pazienti colpiti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata che esprimono il biomarcatore PD-L1 in misura uguale o superiore al 50%.

Nel 2017 sono state stimate in Italia più di 41.800 nuove diagnosi di tumore del polmone (oltre il 30% fra le donne). Rappresentano l'11% di tutti i nuovi casi di cancro nella popolazione generale. Si registra una marcata diminuzione di incidenza negli uomini (in relazione a una altrettanto marcata riduzione dell'abitudine al fumo), pari a -1,7%/anno negli anni più recenti. A questa tendenza fa purtroppo riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne (+3,1%/anno dal 2003 al 2017), proprio per la maggiore diffusione del vizio del fumo in questa parte della popolazione.

PD-L1 è un biomarcatore comunemente utilizzato per predire la risposta agli inibitori dei checkpoint immunitari, incluso pembrolizumab.

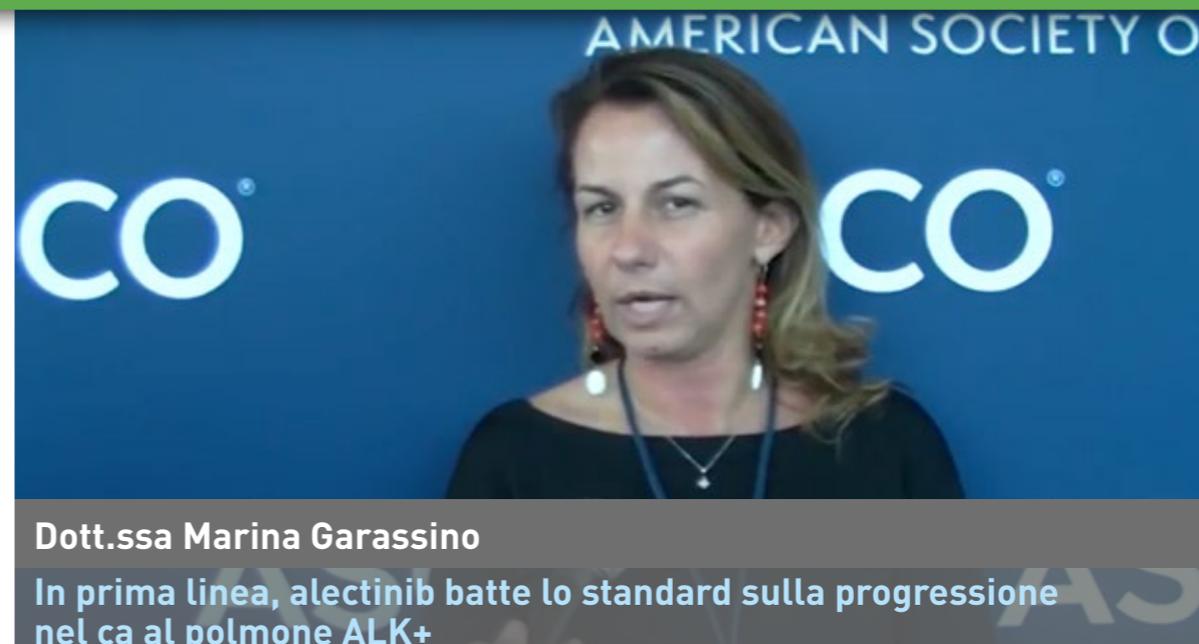
Ca al polmone ALK+, con alectinib sopravvivenza senza progressione triplicata rispetto allo standard

Il nuovo inibitore di ALK alectinib continua a dimostrarsi meglio tollerato e associato a una sopravvivenza libera da progressione (PFS) più lunga rispetto all'attuale standard of care, crizotinib, come trattamento di prima linea per i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato ALK positivo (ALK+).

La conferma arriva dai dati aggiornati di sicurezza ed efficacia dello studio multicentrico di fase III **ALEX**, presentati a Chicago al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), fra i quali spicca, in particolare, una PFS più di tre volte superiore nel gruppo trattato con alectinib rispetto al gruppo trattato con crizotinib; un risultato definito dagli esperti "senza precedenti" fra gli inibitori di ALK in questa popolazione di pazienti e confermato anche nel sottogruppo con metastasi cerebrali.

"Alectinib ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto a crizotinib indipendentemente dalla presenza di metastasi nel sistema nervoso centrale" scrivono nelle conclusioni gli autori, coordinati da **D. Ross Camidge**, dell'Università del Colorado di Aurora.

Inoltre, la qualità della risposta ottenuta con alectinib è evidenziata dalla maggior durata e dalla maggiore profondità della risposta rispetto a crizotinib, in pazienti con e senza metastasi cerebrali basale.



Dott.ssa Marina Garassino

In prima linea, alectinib batte lo standard sulla progressione nel ca al polmone ALK+

 **GUARDA IL VIDEO**

Possibile nuovo standard di cura

Alectinib è risultato anche più tollerabile nonostante il trattamento più lungo, "il che consolida il possibile posizionamento di alectinib come standard di cura per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule ALK+" concludono ricercatori.

"Gli ultimi risultati dello studio ALEX mostrano un sostanziale miglioramento dell'efficacia con alectinib, che triplica la mediana della PFS rispetto alla terapia standard con crizotinib" ha affermato in una nota **Filippo de Marinis**, Direttore della Divi-



sione di Oncologia Toracica dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, che ha partecipato allo studio ALEX.

“Sono risultati molto importanti, perché dimostrano come il farmaco permetta di tenere sotto controllo la malattia per oltre 30 mesi, offrendo ai pazienti una soluzione più efficace e tollerabile e allo stesso tempo consenta di superare l'approccio più comune di somministrazione sequenziale dei farmaci a bersaglio molecolare” ha aggiunto l'oncologo italiano.

“In questo modo alectinib apre nuovi orizzonti per i pazienti candidandosi a diventare un trattamento di prima linea” ha sottolineato de Marinis.

Alectinib è un inibitore orale di ALK altamente selettivo e attivo nel tessuto cerebrale; il farmaco è stato approvato nel novembre scorso dalla Food and Drug Administration e il mese successivo dalla European Medicines Agency per il trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico ALK+, proprio sulla base dei risultati dello studio ALEX.

Lo studio ALEX

ALEX è un trial multicentrico internazionale, randomizzato e in aperto, che ha coinvolto 303 pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule in stadio IIIB/IV non sottoposti in precedenza ad alcuna terapia sistemica per la malattia avanzata, alcuni dei quali presentavano già metastasi cerebrali, asintomatiche, al momento dell'arruolamento.

I partecipanti sono stati assegnati casualmente in parti uguali al trattamento con alectinib 600 mg due volte al giorno oppure crizotinib 250 mg due volte al giorno e l'endpoint primario del trial era la PFS valutata dagli sperimentatori secondo i criteri RECIST v1.1, mentre tra gli endpoint secondari vi erano la per-

centuale di risposta obiettiva (ORR), il tempo di comparsa della progressione nel SNC, la durata della risposta, la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza.

La prima analisi dei risultati aveva già evidenziato il prolungamento significativo della PFS offerto da alectinib rispetto allo standard of care nella popolazione di pazienti studiata. Infatti, la PFS mediana allora non era ancora stimabile nel braccio trattato con alectinib ed era risultata pari a 11,1 mesi in quello trattato con crizotinib (HR 0,47; IC al 95% 0,34-0,65; $P < 0,001$).

Beneficio di PFS confermato e aumentato, anche con metastasi cerebrali

Ora, al congresso americano, sono stati presentati dati aggiornati, raccolti fino all'1 dicembre 2017, con un follow-up di altri 10 mesi. I nuovi risultati confermano il senso di quelli precedenti e aumentano ulteriormente il beneficio di alectinib rispetto al farmaco di confronto.

Al momento dell'ultima analisi, il 47% dei pazienti trattati con alectinib e il 76,8% di quelli trattati con crizotinib erano in progressione o deceduti e la PFS valutata dallo sperimentatore era di 34,8 mesi nel braccio assegnato ad alectinib contro 10,9 mesi nel braccio assegnato a crizotinib; questa differenza si traduce in una riduzione del 57% del rischio di progressione della malattia o decesso con alectinib rispetto al farmaco di confronto (HR 0,43; IC al 95% 0,32-0,58).

Il vantaggio di alectinib rispetto allo standard si è mantenuto anche nel sottogruppo di pazienti con metastasi cerebrali al basale, nel quale la PFS mediana è risultata di 27,7 mesi con il nuovo ALK-inibitore contro 7,4 mesi con lo standard (HR 0,35; IC al 95% 0,22-0,56). Nel sottogruppo senza metastasi cerebrali, invece, la PFS mediana è risultata rispettivamente di 34,8 mesi contro 14,7 mesi (HR 0,47; IC al 95% 0,32-0,71).

Risposte più profonde e durature con alectinib

Anche la risposta al trattamento e la sua durata sono state superiori nel gruppo trattato con alectinib. Infatti, l'ORR è risultata dell'82,9% con il farmaco sperimentale contro 75,5% con lo standard, con rispettivamente sette contro tre risposte complete e 119 contro 111 risposte parziali, mentre la durata della risposta è risultata rispettivamente di 33,3 mesi contro 11,1 mesi (HR 0,33; IC al 95% 0,23-0,48).

I dati di OS, riferiscono gli autori, erano ancora immaturi al momento dell'ultima analisi.

Tollerabilità superiore

Nonostante la durata del trattamento significativamente maggiore con alectinib che non con crizotinib (27 mesi contro 10,8 mesi), la percentuale di pazienti con eventi avversi di grado 3-5 è risultata più bassa nel gruppo trattato con il primo farmaco (45% contro 51%), così come quella dei pazienti che hanno sviluppato eventi avversi tali da dover ridurre il dosaggio (rispettivamente 16% contro 21%) o interrompere il trattamento (rispettivamente 22% contro 25%).

Nella maggior parte dei casi, l'incidenza degli eventi avversi è risultata più alta tra i pazienti trattati con crizotinib, ma l'anemia e l'aumento della bilirubina sono risultati più frequenti con alectinib (rispettivamente 22% contro 7% e 16% contro 2%), così come la mialgia (16% contro 2%).

Infine, il 4% dei pazienti assegnati ad alectinib ha manifestato eventi avversi fatali, nessuno però ritenuto correlato al trattamento, contro il 5% dei pazienti assegnati allo standard, nei quali due di tali eventi sono stati messi in relazione al trattamento.

Il parere di un'esperta

“I pazienti con tumore al polmone avanzato ALK-positivo hanno una prognosi sfavorevole, e spesso presentano versamenti pleurici e metastasi a distanza, tra cui metastasi cerebrali. In questi pazienti, ottenere una PFS di quasi 35 mesi è un risultato incredibile e alectinib si è dimostrato oltretutto anche molto ben tollerato” ha commentato ai nostri microfoni **Marina Garassino**, responsabile della Struttura semplice di Oncologia Toraco-polmonare presso la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

Inoltre, ha aggiunto l'esperta italiana, “l'inibitore di ALK attualmente in commercio, crizotinib, non controlla bene le metastasi cerebrali, che in questo tipo di pazienti sono estremamente frequenti, mentre alectinib ha dimostrato nello studio ALEX di offrire un controllo molto elevato di tali metastasi”.

Nel trial, infatti, “i pazienti con metastasi cerebrali hanno mostrato una prognosi paragonabile a quella dei pazienti che non le avevano, un dato che nel tumore del polmone non si era mai osservato prima e che, in un'ottica di multidisciplinarietà, cambia

anche il rapporto con il radioterapista per il trattamento delle lesioni cerebrali, perché ora con alectinib si può pensare di utilizzare solo la radioterapia nei pochi casi in cui il farmaco non funziona o nei casi in cui il paziente dopo circa 3 anni di trattamento col farmaco inizia a mostrare segni di progressione” ha sottolineato la specialista.

Alla luce di questi risultati, ha concluso Garassino, “alectinib ha ottime chance di diventare un nuovo standard per la terapia di prima linea del tumore al polmone con riarrangiamenti di ALK, perché consente di tenere sotto controllo la malattia per quasi 3 anni, di prevenire l'insorgenza delle metastasi cerebrali e, nei pazienti che già le hanno, di ridurle, probabilmente senza l'uso della radioterapia”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

D.R. Camidge, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9043).

[Leggi](#)



Photo by © ASCO/Max Gersh 2018

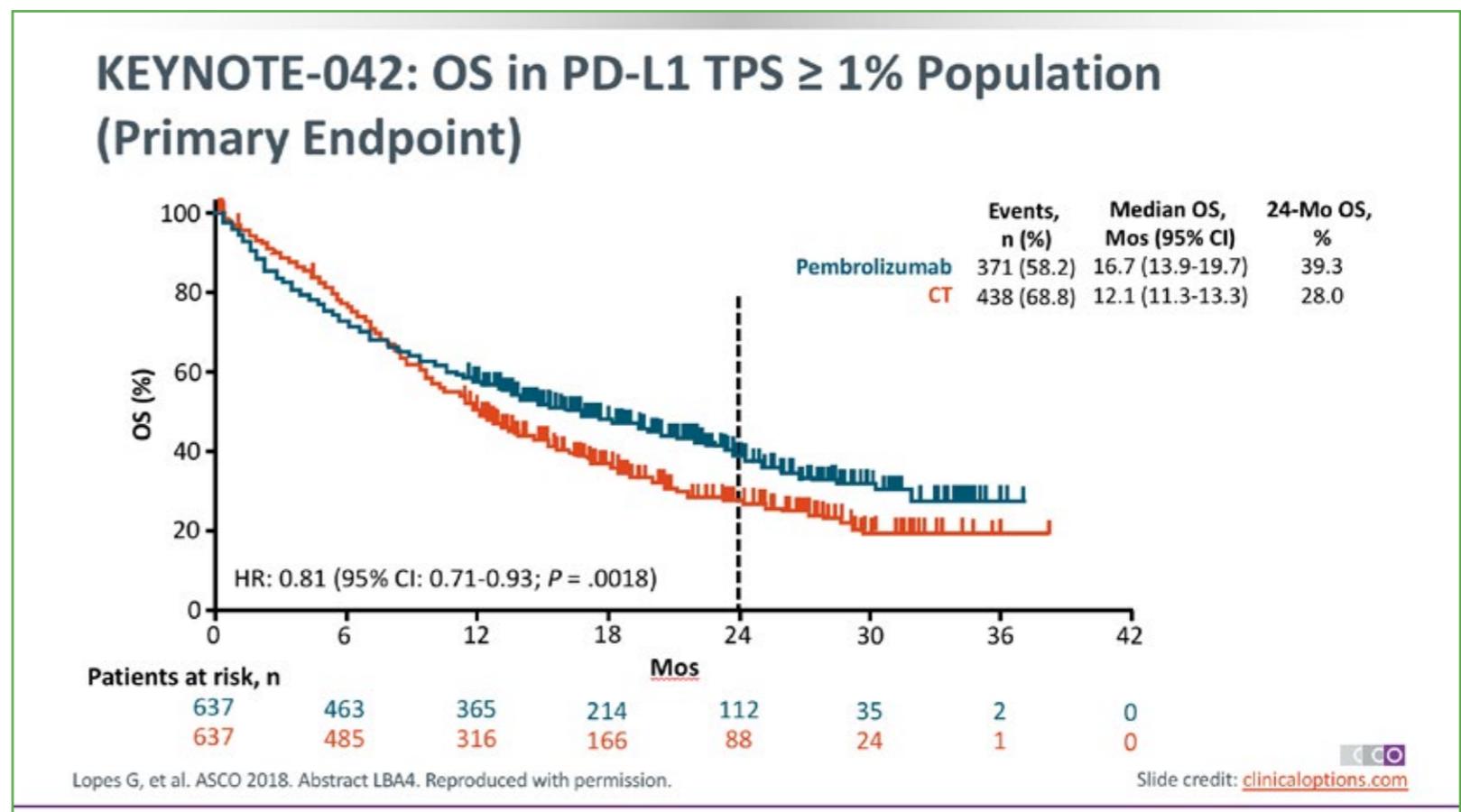
Cancro al polmone EGFR-mutato: in prima linea dacomitinib meglio di gefitinib anche sulla sopravvivenza

Al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) dello scorso anno erano stati presentati i risultati dell'analisi della sopravvivenza libera da progressione (PFS) dello studio di fase III **ARCHER 1050**, poi pubblicati su Lancet Oncology. Dimostravano come dacomitinib riducesse significativamente il rischio di decesso o progressione del 41% rispetto a gefitinib nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato con mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Quest'anno, al congresso americano sono stati presentati i dati maturi sulla sopravvivenza globale (OS), che depongono a favore di dacomitinib.

I pazienti (n = 452) con NSCLC in stadio IIIb/IV di nuova diagnosi o recidivato, che esprimevano una mutazione EGFR (delezione nell'esone 19 o la mutazione L858R nell'esone 21 ± la mutazione T790M nell'esone 20) e senza metastasi cerebrali sono stati assegnati casualmente, in rapporto 1:1, al trattamento in 28 giorni con dacomitinib orale (n = 227) alla dose di 45 mg/die o gefitinib orale (n = 225) 250 mg/die. I pazienti sono stati stratificati per razza e tipo di mutazione dell'EGFR (esone 19 contro esone 21).

Le caratteristiche al basale erano bilanciate tra i due gruppi. Nel braccio dacomitinib, il 75% dei pazienti era asiatico rispetto al 78% del braccio gefitinib e quasi il 65% non aveva mai fumato rispetto al 64% dell'altro braccio. L'età mediana era di 61 e 62 anni, rispettivamente. La durata mediana del follow-up è stata di 31,1 mesi.

L'OS mediana è risultata di 34,1 mesi per i pazienti assegnati a dacomitinib rispetto ai 26,8 mesi di quelli assegnati a gefitinib.



Il cut-off dei dati per l'analisi di OS è stato fissato il 17 febbraio 2017, con 220 (48,7%) decessi osservati in quel momento. L'hazard ratio (HR) per l'OS è risultato di 0,76 (P = 0,0438) a favore di dacomitinib. La percentuale di OS a 30 mesi è stata del 56,2% nel braccio di dacomitinib e 46,3% nel braccio di gefitinib. Un solo paziente trattato con dacomitinib e 11 trattato con gefitinib hanno presentato metastasi cerebrali in progressione.

Le analisi di OS nei sottogruppi si sono dimostrate coerenti con l'analisi principale per la maggior parte delle caratteristiche di base.

La PFS mediana è risultata pari a 14,7 mesi nel braccio di dacomitinib contro 9,2 mesi nel braccio di gefitinib.

Sulla base di questi risultati, "dacomitinib deve essere considerato come una nuova opzione nel trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC avanzato e mutazioni di EGFR", ha sottolineato **Tony Mok**, direttore del Dipartimento di Oncologia Clinica dell'Università Cinese di Hong Kong, che ha presentato i dati.

Dacomitinib è un inibitore irreversibile di seconda generazione della tirosin-chinasi (TKI) dell'EGFR, mentre gefitinib è un inibitore reversibile della stessa tirosin-chinasi. I risultati dello studio forniscono la prima evidenza di un vantaggio di OS in un confronto diretto randomizzato di due TKI attivi sull'EGFR come terapia di prima linea per il NSCLC con EGFR mutato.

L'esposizione a un TKI dell'EGFR di terza generazione è stata del 9,7% nel braccio di dacomitinib e dell'11,1% nel braccio di gefitinib. In questo sottogruppo, l'OS mediana è stata di 36,7 mesi e non è stata raggiunta, rispettivamente. Tra i pazienti che hanno ricevuto altri TKI dell'EGFR come terapia successiva (poco più dell'8% in entrambi i bracci), l'OS mediana è stata di 34,7 mesi



Photo by © ASCO/Zach Boyden-Holmes 2018

in quelli assegnati a dacomitinib e 32,1 mesi in quelli assegnati a gefitinib.

“È ancora da stabilire quale sia la strategia di trattamento da preferirsi nei pazienti con NSCLC e mutazioni attivanti dell'E-GFR: se, al momento del fallimento dopo dacomitinib, sia meglio far seguire un TKI di terza generazione o utilizzarlo subito” ha fatto notare il discussant invitato, **Tan S.S.** della Divisione di Oncologia Medica del National Cancer Center di Singapore. “La mutazione T790M può emergere come meccanismo di resistenza a dacomitinib, e il TKI di terza generazione osimertinib ha un'attività specifica verso questa mutazione” ha precisato.

“Con un'attività di inibizione tirosinchinasica più potente ci si deve attendere più eventi avversi e questo è un dato riscontrato nello studio ARCHER 1050. Gli eventi avversi indotti da dacomitinib possono essere gestiti mediante riduzione della dose a 30 o 15mg/die” ha osservato Mok.

Le percentuali di diarrea (8,8% contro 0,0%), paronichia (7,5% contro 1,3%), dermatite acneiforme (13,7% contro 0%) e stomatite (3,5% contro 0,4%) di grado ≥ 3 sono state più elevate nei pazienti trattati con dacomitinib.

Alcuni pazienti (38,8%) assegnati a dacomitinib hanno richiesto infatti una riduzione della dose a 30 mg/die e altri (27,8%) a 15 mg/die. Il tempo mediano di riduzione della dose in questo gruppo è stato di 2,8 mesi e la durata mediana della riduzione della dose è stata di 11,3 mesi.

“Due terzi dei pazienti trattati con dacomitinib hanno richiesto una riduzione della dose, per cui è necessario definire la dose ottimale farmacologicamente attiva” ha affermato Tan.

Luisa Frevola

Bibliografia

T. Mok, et al. Improvement in overall survival in a randomized study comparing dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. J Clin Oncol. 2018;36(suppl; abstr 9004).

[Leggi](#)

Tumore del polmone, nivolumab più chemio in prima linea vince sulla sola chemio, anche in pazienti con PD-L1 < 1%

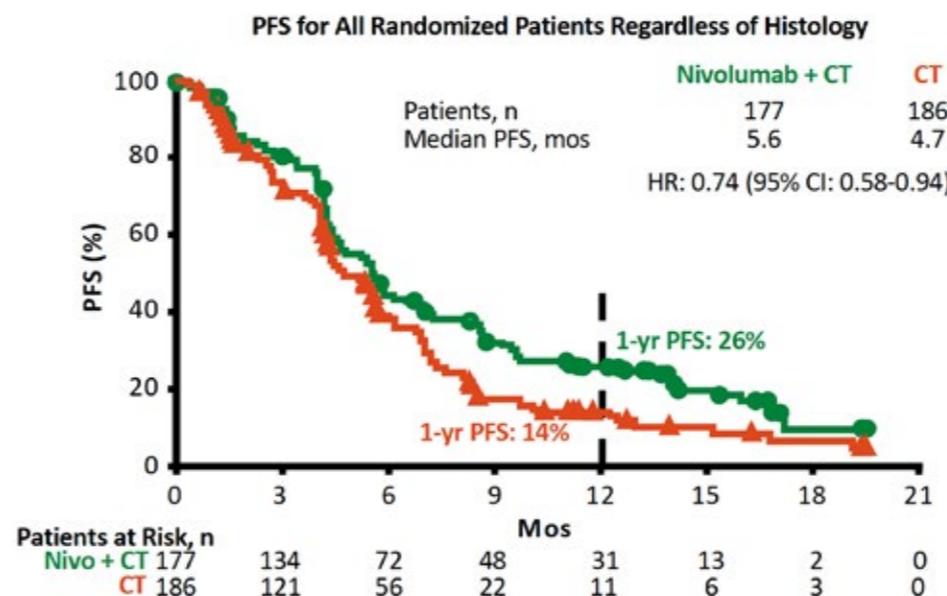
Presentati a Chicago, all'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) i risultati di una parte dello studio di fase III **CheckMate-227**, che ha valutato la combinazione di nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio e di nivolumab con la chemioterapia contro sola chemioterapia in prima linea in pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato, con espressione di PD-L1 < 1%, a istotipo squamoso e non squamoso (parte 1b dello studio).

I dati mostrano che la combinazione nivolumab più chemioterapia (177 pazienti) ha esteso la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia (186 pazienti) in pazienti con espressione di PD-L1 < 1% (HR 0,74; IC al 95% 0,58 - 0,94). La PFS è un endpoint secondario della parte 1b dello studio con nivolumab e chemioterapia e i risultati sono basati su un'analisi descrittiva.

In un'analisi esplorativa nei pazienti con elevato carico mutazionale del tumore (TMB) ≥ 10 mutazioni/megabase (mut/Mb) ed espressione di PD-L1 < 1%, i tassi di PFS a un anno sono risultati pari al 45% con nivolumab e ipilimumab a basso do-

saggio (38 pazienti), al 27% con nivolumab e chemioterapia (43 pazienti) e all'8% con la sola chemioterapia (48 pazienti). Nei pazienti con basso TMB (< 10 mut/Mb) e PD-L1 < 1%, il tasso di PFS a un anno è risultato pari al 18% sia con nivolumab e bassa dose di ipilimumab (52 pazienti) sia con nivolumab e chemioterapia (54 pazienti), e pari al 16% con la sola chemioterapia (59 pazienti).

CheckMate 227: PFS in Patients With < 1% PD-L1 Expression



- PFS benefit with nivolumab + CT observed for most subgroups analyzed
 - Squamous (n = 43), HR: 0.92; nonsquamous (n = 134), HR: 0.68
 - High TMB (n = 43), HR: 0.56; low TMB (n = 54), HR: 0.87
- For nivolumab + ipilimumab:
 - Median PFS: 4.4 mos; 1-yr PFS: 29%; HR vs CT: 0.79 (95% CI: 0.62-1.01)

Borghaei H, et al. ASCO 2018. Abstract 9001. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicalnotions.com

Hossein Borghaei, study investigator e chief of thoracic medical oncology al Fox Chase Cancer Center di Philadelphia, ha affermato: “Per la prima volta, CheckMate-227 ha permesso agli oncologi di osservare le combinazioni tra farmaci immuno-oncologici e tra un immuno-oncologico e la chemioterapia nell’ambito di un solo gruppo di pazienti. I risultati di questo studio mostrano che nivolumab con la chemioterapia ha migliorato la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia da sola in prima linea nei pazienti con tumore del polmone che non esprime PD-L1. Insieme alla totalità dei dati dello studio CheckMate-227 presentati ad oggi, questi risultati rafforzano l’opinione che lo stato di TMB fornisce informazioni clinicamente importanti per le combinazioni contenenti nivolumab e che la combinazione di nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio ha offerto un’efficacia duratura nei pazienti con alto TMB”.

Eventi avversi di grado 3-4, legati al trattamento, sono stati osservati nel 25% dei pazienti che hanno ricevuto nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio, nel 52% di quelli trattati con nivolumab e chemioterapia e nel 35% di quelli trattati solo con la chemioterapia. I più comuni eventi avversi selezionati legati al trattamento di grado 3-4 con la combinazione di nivolumab e bassa dose di ipilimumab sono stati epatici (8%), gastrointestinali (3%), endocrini (3%), cutanei (3%), diarrea (2%), anemia (2%), fatigue (1%), astenia (1%) e nausea (1%). I più comuni eventi avversi legati al trattamento di grado 3-4 con nivolumab e chemioterapia sono stati anemia (17%), neutropenia (12%), ridotto numero di neutrofili (10%), fatigue (5%), epatici (3%), diminuzione dell’appetito (2%), nausea (2%), gastrointestinali (2%), diarrea (1%), cute (1%) ed endocrini (0,6%).

Studio CheckMate-227

CheckMate-227 è uno studio di fase III in aperto che valuta regimi contenenti nivolumab contro la doppietta chemioterapica a base di platino nel trattamento di prima linea di pazienti con

tumore del polmone non a piccole cellule avanzato, con istotipo sia squamoso sia non squamoso.

Il programma comprende tre parti:

- parte 1a, che valuta la combinazione di nivolumab più ipilimumab a basso dosaggio o la monoterapia con nivolumab contro la chemioterapia in pazienti i cui tumori esprimono PD-L1;
- parte 1b, che esamina la combinazione di nivolumab più ipilimumab a basso dosaggio o la combinazione di nivolumab con la chemioterapia contro la sola chemioterapia in pazienti con tumori che non esprimono PD-L1;
- parte 2, che studia la combinazione di nivolumab con la chemioterapia contro la sola chemioterapia in un’ampia popolazione, indipendentemente dallo stato di PD-L1 o TMB.

Tumor Mutational Burden (TMB)

Nel tempo, le cellule tumorali accumulano mutazioni che non si riscontrano nelle normali cellule dell’organismo. Il carico mutazionale del tumore (Tumor Mutational Burden, TMB) è un biomarcatore quantitativo che misura il numero totale di mutazioni presenti nelle cellule tumorali. Le cellule tumorali con elevato TMB hanno alti livelli di neo-antigeni che possono aiutare il sistema immunitario a riconoscere i tumori, provocando un aumento delle cellule T che contrastano il cancro e, di conseguenza, della risposta antitumorale. Il TMB è un biomarcatore che può aiutare a prevedere la probabilità che un paziente risponda positivamente all’immunoterapia.

Bibliografia

H. Borghaei, et al. Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: Results from CheckMate 227. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9001).

[Leggi](#)

TUMORI DEL SANGUE

- Mieloma multiplo recidivato/refrattario, tripletta con pomalidomide allontana la progressione
- Mieloma multiplo fortemente pretrattato, si sopravvive quasi un anno senza progressione con le CAR T-cells bb2121
- Mieloma multiplo recidivato/refrattario, carfilzomib meglio once a week
- Mieloma multiplo, risposta del 100% con carfilzomib/venetoclax in alcuni pazienti ricaduti/refrattari
- Linfoma diffuso a grandi cellule B avanzato, risposte durature con le CAR T-cells liso-cel
- Linfoma follicolare: in prima linea, lenalidomide associata a rituximab potrebbe rimpiazzare la chemio
- Macroglobulinemia di Waldenström, rischio di morte o progressione -80% con ibrutinib aggiunto a rituximab
- Leucemia a cellule T, sopravvivenza a 4 anni senza malattia oltre il 90% con nelarabina
- Leucemia linfatica cronica, malattia minima residua ai minimi con la combinazione ibrutinib-venetoclax
- Leucemia mieloide acuta recidivata/refrattaria: risposte durature con ivosidenib
- Leucemia a cellule capellute: risposte complete e durature con moxetumomab pasudotox
- Sindromi mielodisplastiche a basso rischio, terapia precoce con dosi ridotte di ipometilante può migliorare gli outcome

Mieloma multiplo recidivato/refrattario, tripletta con pomalidomide allontana la progressione

L'aggiunta di pomalidomide all'inibitore del proteasoma bortezomib e desametasone a basse dosi (regime PVd) migliora in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS), riducendo del 39% il rischio di progressione della malattia o di decesso rispetto ai soli bortezomib e desametasone a basse dosi (Vd) nei pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario già trattati con lenalidomide. A dimostrarlo sono i risultati dello studio internazionale di fase III **OPTIMISMM**, presentato da poco a Chicago, al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

“Lo studio, come già altri in passato, ha mostrato come usare tre farmaci che agiscono con diverso meccanismo d'azione sia meglio che usarne solo due, tutte le volte che ciò è possibile perché il paziente tollera il trattamento” ha commentato ai nostri microfoni **Francesca Gay**, dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino.

“Di fatto i pazienti trattati con la tripletta hanno ottenuto una sopravvivenza libera da progressione significativamente superiore rispetto a quelli trattati con solo due agenti e ciò si è associato ovviamente anche a risposte migliori, più profonde, nel primo braccio” ha rimarcato l'esperta italiana.

Miglioramento significativo della PFS, anche nei sottogruppi

Con un follow-up mediano di 16 mesi, la PFS mediana è risultata di 11,2 mesi nel braccio trattato con la tripletta PVd contro 7,1



Dott.ssa Francesca Gay

Mieloma multiplo R/R, pomalidomide più bortezomib-desametasone migliora la sopravvivenza

GUARDA IL VIDEO

mesi nel braccio trattato solo con Vd (HR 0,61; IC al 95% 0,49-0,77; $P < 0,0001$).

Le analisi sui sottogruppi, inoltre, hanno dimostrato che il beneficio di PFS offerto da pomalidomide è indipendente dall'età, dal performance status, dalla presenza o meno di una citogenetica associata ad alto rischio, dal numero di terapie già effettuate e dai tipi di terapia fatti in precedenza.

Il primo autore dello studio, **Paul Richardson**, del Jerome Lipper Multiple Myeloma Center presso il Dana-Farber Cancer Institute di Boston ha spiegato che nello studio si è esaminato una popolazione di pazienti in crescita e clinicamente rilevante che era stata trattata in prima battuta con lenalidomide, ma per la quale lenalidomide non era più un'opzione di trattamento.

I risultati del trial, ha detto il professore, supportano l'uso di PVd nei pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario alla prima recidiva, esposti in precedenza a lenalidomide.

Nella sua presentazione, Richardson ha ricordato che pomalidomide è il più potente immunomodulatore orale approvato attualmente disponibile e ha un'attività diretta contro il mieloma. In uno studio preclinico, questo immunomodulatore di nuova generazione ha dimostrato di inibire la proliferazione delle cellule resistenti a lenalidomide. Inoltre, il farmaco è approvato in combinazione con desametasone a basso dosaggio per i pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario già trattati con due o più terapie.

Di recente, lenalidomide è diventata un caposaldo del trattamento di prima linea del mieloma multiplo e recentemente è stata approvata come terapia di mantenimento. Pertanto, sono necessarie nuove opzioni terapeutiche per i pazienti nei quali il trattamento con questo agente non è più praticabile.

"Occorre una comprensione più profonda delle potenziali opzioni terapeutiche per le prime recidive, specialmente per i pazienti sottoposti a una terapia precedente a base di lenalidomide" ha sottolineato l'autore.

Lo studio OPTIMISMM

OPTIMISMM è uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, che ha coinvolto 559 pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con la tripletta PVd oppure con Vd.

Le caratteristiche di base dei pazienti erano ben bilanciate nei due bracci di trattamento, compresa la percentuale di soggetti ad alto rischio secondo il profilo citogenetico.

L'età mediana dei partecipanti era di 67 anni nel braccio trattato con pomalidomide e 68 anni nel braccio di confronto. La percentuale di pazienti ad alto rischio in base alla citogenetica (con delezione 17p, t [4; 14] e/o t [14; 16]) era simile nei due bracci di trattamento, e pari al 22% nel braccio PVd e 18% nel braccio Vd. Il tempo mediano trascorso dal momento della diagnosi era rispettivamente di 4 e 4,3 anni.

I pazienti dovevano aver già fatto da uno a tre precedenti linee di terapia, tra cui un regime contenente non meno di due cicli consecutivi lenalidomide, e avevano già fatto una mediana di due linee di trattamento. Quelli che avevano fatto una linea precedente di terapia erano il 40% nel gruppo trattato con la tripletta e il 41% nel gruppo trattato solo con Vd.

OPTIMISMM: Progression-free Survival

| PFS | PVd | Vd | HR (95% CI) | P Value |
|--|------|------|------------------|---------|
| ITT (Primary endpoint) Median mos | 11.2 | 7.1 | 0.61 (0.49-0.77) | < .0001 |
| --Median at 12 mos, % pts | 49 | 32 | -- | -- |
| --Median at 18 mos, % pts | 36 | 22 | -- | -- |
| Pts with 1 prior line of therapy Median mos | 20.7 | 11.6 | 0.54 (0.36-0.82) | .0027 |
| --Median at 12 mos, % pts | 68 | 48 | -- | -- |
| --Median at 18 mos, % pts | 50 | 33 | -- | -- |

- Median treatment duration: 8.8 mos PVd vs 4.9 mos Vd
- Median follow-up: 15.9 mos

Richardson P, et al. ASCO 2018. Abstract 8001.

Slide credit: clinicaloptions.com



I pazienti refrattari a lenalidomide erano rispettivamente il 71% e 69%, mentre quelli già trattati in precedenza con bortezomib erano il 72% e 73% e quelli refrattari all'inibitore del proteasoma il 9% e 12%; inoltre, rispettivamente il 70% e 66% dei pazienti era risultato refrattario all'ultimo trattamento effettuato.

Bortezomib è stato somministrato alla dose di 1,3 mg/m² nei giorni 1, 4, 8 e 11 dei primi otto cicli di 21 giorni e poi nei giorni 1 e 8 dal nono ciclo in avanti, mentre desametasone è stato somministrato alla dose di 20 mg/die (10 mg/die nei pazienti sopra i 75 anni) nei giorni del trattamento con bortezomib e il giorno dopo. Nel braccio sperimentale, i pazienti sono stati trattati anche con pomalidomide 4 mg/die nelle prime due settimane di ciascun ciclo.

L'endpoint primario era la PFS, mentre fra gli endpoint secondari vi erano la sopravvivenza globale (OS), la percentuale di risposta complessiva (ORR), la durata della risposta e la sicurezza.

PFS e risposte ancora migliori nei casi già trattati con una linea di terapia

La durata mediana del trattamento è stata di 8,8 mesi nel braccio trattato con Pvd contro a 4,9 mesi in quello trattato con Vd.

Rispetto a quello osservato nella popolazione complessiva dello studio, il beneficio di PFS è risultato ancora più marcato nei pazienti già trattati con una linea precedente di terapia, ha sottolineato Richardson. In questo sottogruppo, l'aggiunta di pomalidomide a Vd ha ridotto il rischio di progressione della malattia o decesso del 46% rispetto ai soli Vd e la PFS mediana è risultata rispettivamente di 20,73 mesi contro 11,63 mesi (HR 0,54; IC al 95% 0,36-0,82; P = 0,0027).

Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

OPTIMISMM: Other Secondary Endpoints

| PFS by Subgroup, Median Mos | PVd | Vd | HR (95% CI) | P Value |
|-----------------------------|-------|-------|------------------|---------|
| LEN refractory | 9.53 | 5.59 | 0.65 (0.50-0.84) | < .001 |
| LEN nonrefractory | 22.01 | 11.63 | 0.48 (0.30-0.75) | .001 |
| Prior PI exposure | 10.91 | 6.31 | 0.57 (0.44-0.73) | < .001 |
| High-risk cytogenetics | 8.44 | 5.32 | 0.56 (0.35-0.90) | .015 |

- PVd significantly increased ORR vs Vd in ITT population (82.2% vs 50.0%; $P < .001$) and in patients with 1 previous line of treatment (90.1% vs 54.8%; $P < .001$)
 - Higher sCR/CR and \geq VGPR with PVd vs Vd
- Median TTR: 0.9 mos with PVd vs 1.4 mos with Vd; median DoR: 13.7 mos with PVd vs 10.9 mos with Vd (ITT)
- PFS increased in PVd vs Vd in all patient subgroups evaluated, except age > 75 yrs, ISS stage III at entry
- TTNT delayed > 1 yr with PVd vs Vd

Richardson P, et al. ASCO 2018. Abstract 8001.

Slide credit: clinicaloptions.com

PFS migliorata anche nei pazienti refrattari a lenalidomide

Da notare, poi, che la presenza di pomalidomide ha migliorato la PFS indipendentemente dalla refrattarietà o meno dei pazienti a lenalidomide, con una riduzione del rischio di progressione della malattia o decesso del 35% rispetto a Vd tra i pazienti refrattari (HR 0,65) e una riduzione del rischio ancora più notevole, del 52%, tra quelli non refrattari all'immunomodulatore (HR 0,48).

Gli autori hanno trovato un vantaggio significativo per la tripletta contenente pomalidomide anche in termini di risposta. L'ORR, infatti, è risultata dell'82,2% contro 50%, con una percentuale di risposta parziale molto buona del 52,7% contro 18,3%.

Anche il miglioramento della risposta è risultato superiore nel sottogruppo di pazienti già trattati con una linea di terapia rispetto a quello osservato nell'intero campione studiato, con un'ORR del 90,1% nel braccio trattato con PVd contro 54,8% nel braccio trattato solo con Vd e una percentuale di risposta parziale molto buona rispettivamente del 61,3% contro 22,6%.

Inoltre, i pazienti assegnati alla tripletta hanno dovuto ricorrere a un trattamento successivo dopo quello dello studio dopo un tempo significativamente più lungo rispetto a quelli assegnati a Vd: 22.24 mesi contro 8,51 mesi (HR 0,42; IC al 95% 0,33-0,54; $P < 0,001$). I dati di OS, ha riferito Richardson, non sono ancora maturi.

“Questo dato è di particolare importanza perché il numero di pazienti trattati in prima linea con lenalidomide è in aumento, sia nei soggetti anziani come trattamento continuativo, sia in quelli giovani nella fase di mantenimento post trapianto, perché questo è attualmente uno standard” ha sottolineato la Gay.

“Nel prossimo futuro, quindi, ci troveremo ad avere molti pazienti che hanno già fatto lenalidomide in prima linea ma che sono refrattari a questo farmaco e hanno perciò bisogno di una combinazione efficace per ottenere la remissione” ha aggiunto l'ematologa.

Sicurezza gestibile e coerente con dati già noti

I pazienti che hanno dovuto interrompere il trattamento sono stati il 39,1% nel braccio trattato con pomalidomide contro il 47,1% nel braccio di confronto e il motivo più comune di interruzione è stato la progressione della malattia.

La sicurezza di pomalidomide, ha detto l'autore, è risultata gestibile e in linea con il profilo già noto del farmaco.

Gli eventi avversi emorragici di grado 3/4 più frequenti sono stati la neutropenia (42% con Pvd contro 9% con Vd), le infezioni (rispettivamente 31% contro 18%) e la trombocitopenia (27% contro 29%).

Da notare che l'incidenza della neutropenia febbrile è risultata bassa (3,2% contro 0%), così come quella dei secondi tumori primari (3,2% contro 1,5%).

Nella sua presentazione, il professore ha anticipato che sono già in programma ulteriori analisi dei risultati, incentrate in particolare sulla valutazione della malattia minima residua e della qualità di vita.

Impatto sulla pratica clinica

“Ad oggi, OPTIMISMM è l'unico studio di fase III su pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario alle prime recidive a mostrare un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della PFS in soggetti tutti già trattati con lenalidomide e refrattari ad essa nel 70% dei casi” concludono Richardson e i colleghi nel loro abstract.

“Questi risultati avranno un impatto sulla pratica clinica, perché dimostrano come questa combinazione di tre farmaci sia efficace usata anche precocemente, cioè anche alla prima recidiva del mieloma, e rappresenti quindi una nuova opzione per

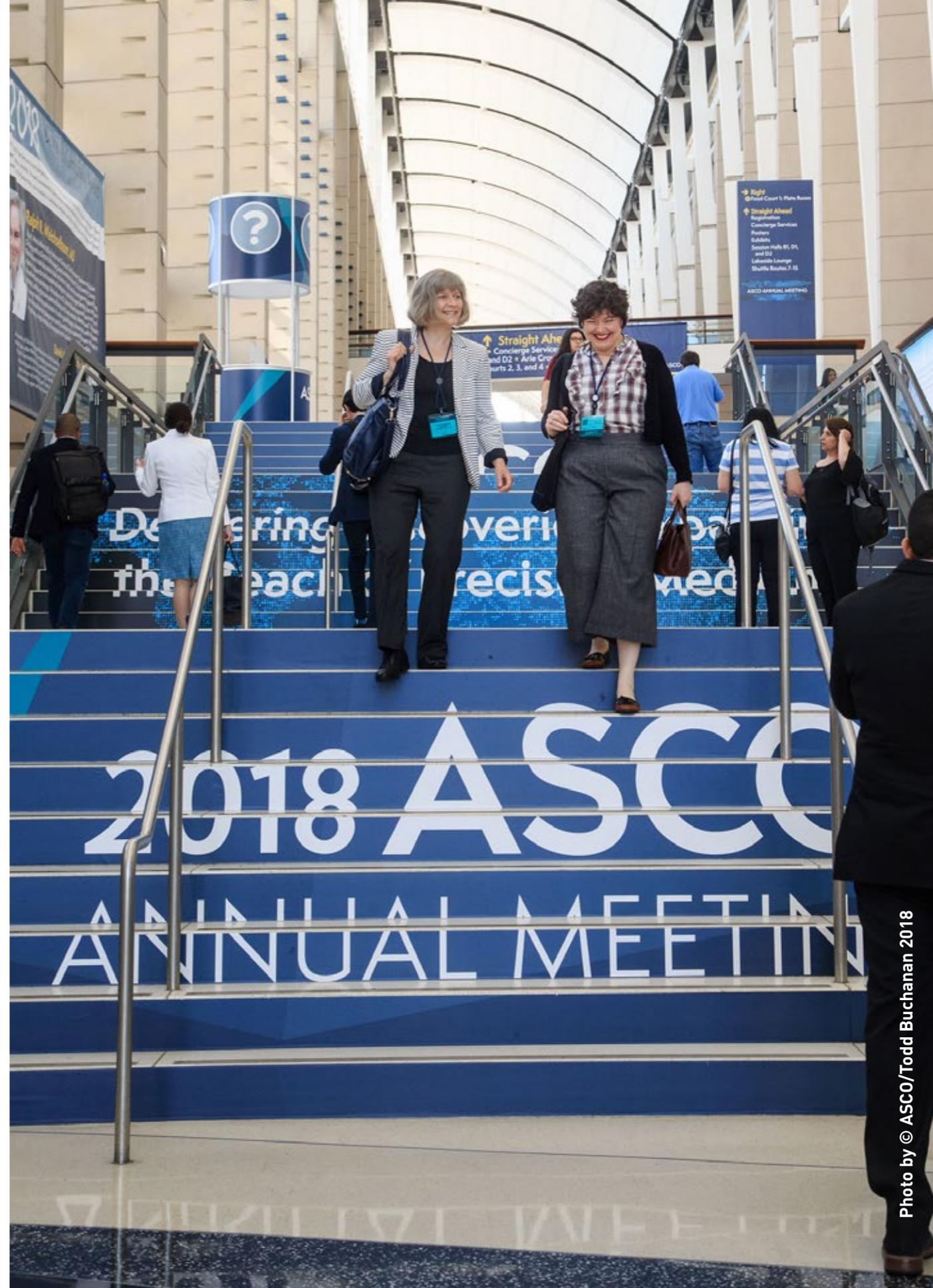


Photo by © ASCO/Todd Buchanan 2018

i nostri pazienti, che va ad aggiungersi ad altri trattamenti, tra cui anticorpi monoclonali e inibitori del proteosoma di seconda generazione” ha aggiunto la Gay

“Dal momento che non tutti i pazienti sono uguali, abbiamo bisogno di tante opzioni diverse per trovare quella migliore per ciascun paziente, in grado di migliorare la prospettiva di sopravvivenza e la qualità di vita” ha concluso la specialista.

Bibliografia

P.G. Richardson, et al. Pomalidomide (POM), bortezomib, and low-dose dexamethasone (Pvd) vs bortezomib and low-dose dexamethasone (Vd) in lenalidomide (LEN)-exposed patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Phase 3 OPTIMISMM trial. *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl; abstr 8001).

[Leggi](#)



Photo by © ASCO/Rodney White 2018

PHARMASTAR★
il Giornale on-line sui Farmaci



POLMONE

TUMORI SANGUE

TUMORI CUTANEI

TUMORI FEMMINILI

GENITOURINARIO

GASTROINTESTINALE

VARIE

Mieloma multiplo fortemente pretrattato, si sopravvive quasi un anno senza progressione con le CAR T-cells bb2121

Le CAR T cells anti-BCMA bb2121 confermano di essere un trattamento estremamente promettente per i pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario altamente pretrattati. Al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, sono stati presentati, infatti, i risultati aggiornati di uno studio di fase I (**CRB-401**) nel quale una singola infusione di queste CAR T cells, sviluppate da Celgene in collaborazione con Bluebird Bio, ha portato a una sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di 11,8 mesi e una durata mediana della risposta di 10,8 mesi.

I primi dati dello studio erano stati presentati nel dicembre scorso ad Atlanta, al congresso dell'American Society of Hematology (ASH), dove avevano destato enorme interesse. I numeri aggiornati portati ora all'ASCO non li smentiscono e continuano a dimostrare le forti potenzialità di bb2121 in questa popolazione di pazienti.

Al momento del cutoff dei dati, il 29 marzo 2018, il follow-up mediano per i 22 pazienti trattati con una dose superiore a 150 milioni di cellule era di 194 giorni e la percentuale di risposta obiettiva (ORR) era del 95,5%, con una percentuale di risposta completa o risposta completa stringente del 50% e un ulteriore 36,4% di pazienti con una risposta parziale molto buona.

I pazienti trattati con una dose inattiva di bb2121 (50 milioni di CAR T-cells), invece, hanno mostrato un'ORR del 33,3% e una durata mediana della risposta di 1,9 mesi.

Risposte profonde e durature a prescindere dall'espressione di BCMA

Nei pazienti trattati con una dose pari a 450 milioni di CAR T-cells le risposte a bb2121 sono state osservate indipendentemente dai livelli di espressione di BCMA. Nel sottogruppo con bassa espressione di BCMA, dopo una mediana di 168 giorni di follow-up l'ORR era del 100%, la percentuale di risposta completa o risposta completa stringente del 37,5% e quella di risposta parziale molto buona del 50%. Nel sottogruppo con alta espressione di BCMA, dopo 311 giorni di follow-up l'ORR era del 91%, la percentuale di risposta completa o risposta completa stringente del 54,5% e quella di risposta parziale molto buona del 27,3%.

“I dati sulle CAR T cells bb2121 presentati quest'anno all'ASCO rafforzano le potenzialità di questa terapia sperimentale con CAR T-cells anti-BCMA di fare una differenza significativa nella vita dei pazienti con mieloma multiplo recidivato refrattario pesantemente pretrattato aventi un'espressione di BCMA alta o bassa” ha affermato la prima autrice dello studio, **Noopur Raje**, a capo del Center for Multiple Myeloma del Massachusetts General Hospital Cancer Center di Boston

“Questo è particolarmente entusiasmante poiché questi dati mostrano un beneficio significativo in termini di efficacia dei diversi regimi di dosaggio con un profilo di sicurezza comparabile, indice del fatto che bb2121 è un candidato promettente per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo in varie fasi della malattia” ha aggiunto l’autrice.

“Il trattamento con dosi attive di bb2121 ha indotto risposte profonde e durature in pazienti con mieloma multiplo altamente pretrattati, che hanno risposto indipendentemente dal livello di espressione di BMCA” ha inoltre sottolineato la Raje.

CAR di seconda generazione anti-BCMA

Le CAR T-cells bb2121 esprimono un recettore antigenico chimerico (chimeric antigen receptor, CAR) di seconda generazione diretto contro l'antigene BCMA (antigene di maturazione delle cellule B), presente sulle cellule B e sul 90% delle cellule del mieloma multiplo.

Il prodotto è stato sviluppato a partire da cellule T autologhe trasdotte con un vettore lentivirale. Dopo lo screening, i pazienti selezionati sono stati sottoposti a leucaferesi e le cellule T raccolte sono state spedite in un centro di produzione dove sono state trasdotte con il vettore lentivirale contenente il CAR anti-BMCA, espanso e inviato al centro sperimentatore per essere infuse.

Bb2121 si differenzia rispetto ad altre CAR T cells studiate per il trattamento del mieloma multiplo o del linfoma per diverse caratteristiche.

Innanzitutto, il CAR anti-BMCA espresso da queste nuove CAR T-cells è veicolato da un vettore lentivirale e i lentivirus sembrano essere migliori rispetto ad altri vettori virali in sia in termini di persistenza sia di sicurezza.

In secondo luogo, il costrutto comprende un dominio costimolatorio 4-1BB e un dominio CD3-zeta, che limitano la possibilità di effetti collaterali rispetto ad altri costrutti.

Studio in due fasi

Nella prima parte dello studio CRB-401, gli sperimentatori hanno trattato 21 pazienti con bb2121 in dosi comprese fra 50 e 800 milioni di CAR T-cells. Nella fase successiva, di espansione della dose, altri 22 pazienti sono stati infusi con bb2121 a dosaggi compresi fra 150 e 450 milioni di CAR T-cells. Prima dell'infusione, i partecipanti sono stati sottoposti a un condizionamento con fludarabina (30 mg/m²) e ciclofosfamide (300 mg/m²).

CRB-401: Tumor Response

| Response, % | Dose of CAR T-Cells | | | BCMA Expression* | |
|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------|----------------|
| | 50 x 10 ⁶ (n = 3) | 150 x 10 ⁶ (n = 14) | > 150 x 10 ⁶ (n = 22) | < 50% (n = 8) | ≥ 50% (n = 11) |
| ORR | 33.3 | 57.1 | 95.5 | 100 | 91 |
| ▪ sCR/CR | 0 | 42.9 | 50.0 | 37.5 | 54.5 |
| ▪ VGPR | 0 | 7.1 | 36.4 | 50.0 | 27.3 |
| ▪ PR | 33.3 | 7.1 | 9.1 | 12.5 | 9.1 |
| Median DoR, mos | 1.9 | NE | 10.8 | -- | -- |
| Median follow-up, days (range) | 84 (59-94) | 87 (36-638) | 194 (46-556) | 168 (121-184) | 311 (46-556) |

*bb2121 dose: 450 x 10⁶ CAR T-cells.

- All 16 patients with response to bb2121 evaluated for MRD were MRD negative at ≥ 1 time point
 - n = 4, 150 x 10⁶ CAR T-cells; n = 11, 450 x 10⁶ CAR T-cells; n = 1, 800 x 10⁶ CAR T-cells
 - 2 evaluated nonresponders were MRD positive at Month 1
- 44% of patients had durable bb2121 CART persistence ≥ 6 mos, higher peak expansion in responders

Raje NS, et al. ASCO 2018. Abstract 8007.

Slide credit: clinicaloptions.com

Nella fase di escalation del dosaggio, tutti i pazienti sono risultati positivi all'espressione di BCMA. Nella fase successiva sono stati inclusi sia pazienti con bassa espressione di BCMA (< 50%; 10 pazienti) sia pazienti con espressione elevata dell'antigene (\geq 50%; 12 pazienti). Il follow-up mediano è stato di 345 giorni per la prima fase e 87 giorni per la seconda.

L'età mediana dei partecipanti nella prima parte dello studio era di 58 anni (range: 37-74) e il 38% presentava una citogenetica sfavorevole, indice di alto rischio. Nel gruppo trattato nella seconda fase dello studio, l'età mediana era di 65 anni e il 41% dei pazienti aveva una citogenetica sfavorevole. I partecipanti avevano già fatto in precedenza rispettivamente sette e otto terapie e rispettivamente il 29% e il 32% erano risultati refrattari a cinque trattamenti.

Tutti i 16 pazienti responder valutabili sono risultati negativi per la malattia minima residua (MRD). In questo sottogruppo, la PFS mediana è risultata di 17,7 mesi. "La negatività della MRD nel midollo osseo è stata osservata molto presto, già dopo un mese dall'infusione" ha riferito la Raje.

I due pazienti che non hanno risposto al trattamento sono entrambi risultati MRD-positivi e in questo sottogruppo la PFS mediana è risultata di 2,7 mesi.

Quando gli autori hanno analizzato la persistenza delle CAR T cells bb2121, il vettore è risultato rilevabile dopo 6 mesi in sette pazienti (il 44%) e dopo 12 mesi in due (il 20%). Inoltre, i valori del picco di espansione sono risultati più alti nei pazienti responder rispetto a quelli non responder ($P = 0,005$).



Photo by © ASCO/Rodney White 2018

CRB-401: Safety

| Treatment-Emergent AE, n (%) | All Patients (N = 43) | |
|------------------------------|-----------------------|-----------|
| | Any Grade | Grade ≥ 3 |
| CRS | 27 (63) | 2 (5) |
| Neurotoxicity | 14 (33) | 1 (2) |
| Neutropenia | 35 (81) | 34 (79) |
| Thrombocytopenia | 26 (61) | 22 (51) |
| Anemia | 24 (56) | 19 (44) |
| Infection | 26 (61) | 9 (21) |
| ▪ First month | 10 (23) | 2 (5) |

- No grade 4 CRS
- Reversible grade 4 neurotoxicity observed without other events during expansion in 1 patient
- No deaths related to neurotoxicity or CRS

Most patients with grade 3/4 cytopenias recovered by Day 32

- ANC recovered to $\geq 1000/\mu\text{L}$: 31/40 (78%);
- PLT recovered to $\geq 50,000/\mu\text{L}$: 22/40 (55%)

Raje NS, et al. ASCO 2018. Abstract 8007. Slide credit: clinicaloptions.com

“È stata osservata una relazione dose-risposta per tutte le dosi attive, e abbiamo visto un'espansione più elevata delle CAR T-cells in pazienti che erano responder rispetto ai non-responder” ha detto l'autrice.

Dati di safety rassicuranti

Sul fronte della sicurezza, complessivamente il trattamento con le CAR T cells bb2121 è risultato largamente gestibile. “Abbiamo visto che questo prodotto è estremamente ben tollerato” ha affermato la Raje.

Il 63% dei 43 pazienti sottoposti all'infusione ha sviluppato una sindrome da rilascio di citochine (CRS), una reazione avversa immunitaria comune e temuta associata al trattamento con le CAR T cells. Tuttavia, la maggior parte dei casi non è stata grave. Solo due pazienti (5%) hanno avuto una CRS di grado 3 o superiore ed entrambi i casi sono risultati gestibili. Il 21% dei

pazienti ha richiesto un trattamento con tocilizumab e il 9% un trattamento con corticosteroidi.

Al di là della CRS, i più comuni eventi avversi di grado ≥ 3 di interesse sono stati neutropenia (79%), trombocitopenia (51%), anemia (44%) e neurotossicità (2%). “Solo un paziente ha manifestato una neurotossicità di grado 4, ma ora è completamente guarito” ha riferito l'autrice.

La maggior parte degli effetti avversi è risultata curabile e risolvibile in tempi rapidi. Dopo 32 giorni dall'infusione, la conta assoluta dei neutrofili è salita a $\geq 1000/\mu\text{L}$ nel 78% dei pazienti e quella delle piastrine a $\geq 50.000/\mu\text{L}$ nel 55%.

Inoltre, non si sono registrati casi di CRS di grado 4, né decessi dovuti a CRS o neurotossicità.

Sviluppi futuri

Nel novembre scorso, la Food and Drug Administration ha concesso a bb2121 la designazione di terapia fortemente innovativa sulla base di una valutazione precedente della parte di escalation del dosaggio dello studio CRB-401.

Incoraggiate dai risultati molto promettenti di questo studio di fase I, Celgene e Bluebird Bio hanno avviato lo scorso anno uno studio interazionale di fase II, noto come KarMMa (NCT03361748), che sta attualmente arruolando i pazienti e servirà da base per la domanda di approvazione di bb2121 alle autorità regolatorie. L'obiettivo è di includere 94 pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario e l'endpoint primario del trial, che dovrebbe concludersi nel novembre 2023, è la percentuale di risposta.

Inoltre, le due aziende stanno pianificando uno studio di fase III in setting di trattamento precedenti rispetto a quello dello studio CRB-401. "Ora abbiamo fornito la prova di concetto in questi pazienti con mieloma multiplo in stadio estremamente avanzato, ma sono previsti ulteriori trial su pazienti con mieloma multiplo in setting meno avanzati" ha anticipato la Raje.

Inoltre, ha aggiunto la professoressa, "stiamo conducendo studi tuttora in corso sui fattori predittivi di risposta e per vedere se esistono biomarker per predire la tossicità, capire chi sono i pazienti che progrediscono e quali sono i meccanismi di tali progressioni".

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

N.S. Raje, et al. *bb2121 anti-BCMA CAR T-cell therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results from a multicenter phase I study. J Clin Oncol. 2018;36 (suppl; abstr 8007).*

[Leggi](#)

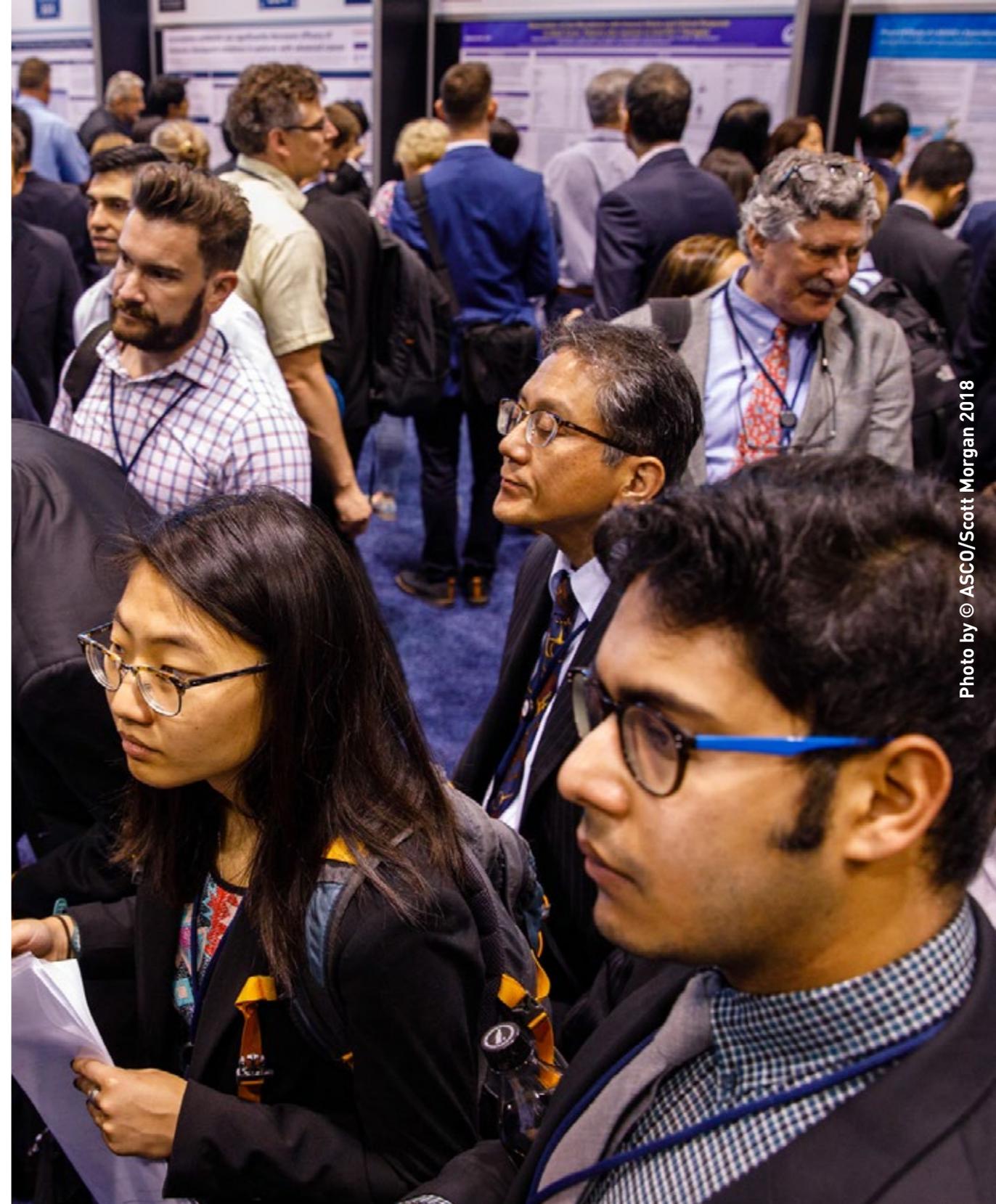


Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

Mieloma multiplo recidivato/refrattario, carfilzomib meglio once a week

Una modalità di trattamento più efficace, ma anche più conveniente per i pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante o refrattario, è rappresentata dalla somministrazione di carfilzomib 70 mg/m² e desametasone una volta alla settimana: con questa schedula si riduce il rischio di progressione o morte del 30,7% rispetto al regime terapeutico bisettimanale. È quanto emerge dall'analisi dei dati dello studio di fase III randomizzato **ARROW**, presentato al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

I risultati, pubblicati anche su The Lancet Oncology, hanno mostrato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) media di 11,2 mesi con carfilzomib e desametasone una volta alla

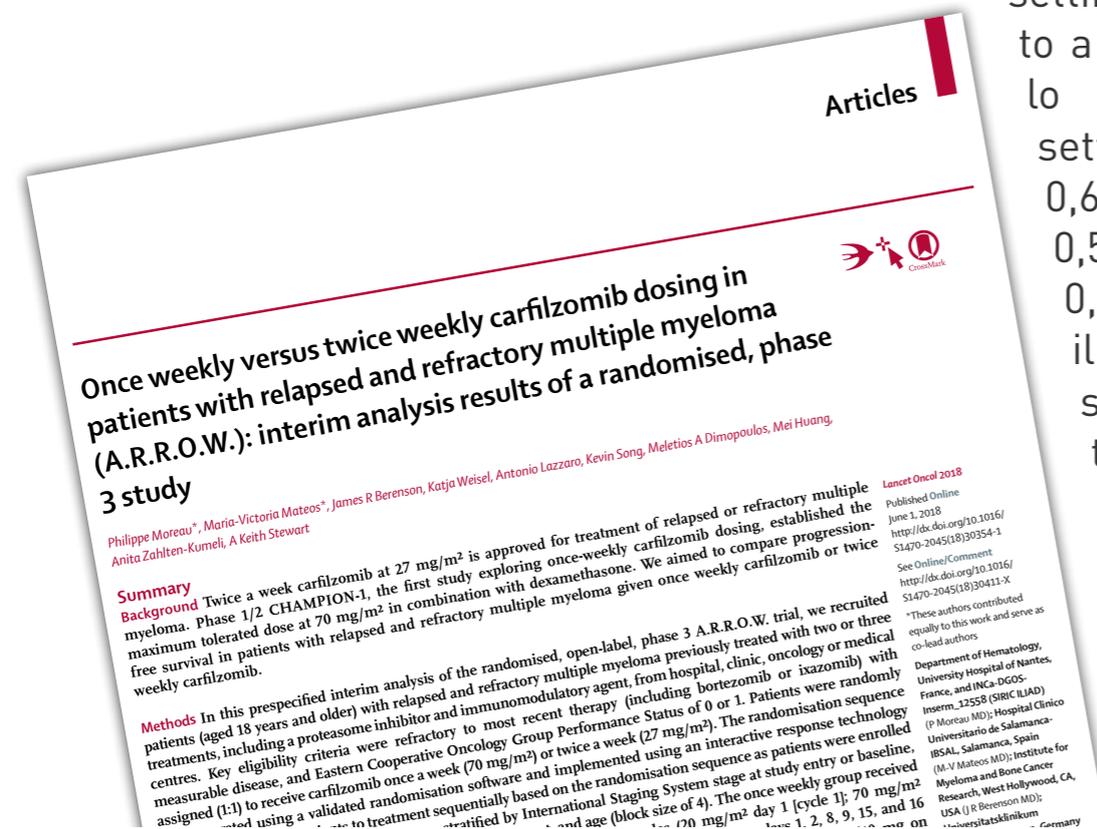
settimana, rispetto a 7,6 mesi con lo standard bisettimanale (HR 0,69; IC al 95% 0,54-0,83; P = 0,0029). Anche il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato a favore del trattamento settimanale: 62,9% c o n t r o

40,8% del braccio bisettimanale (P < 0,0001). Inoltre, il 7% dei pazienti nel braccio trattato una volta alla settimana ha ottenuto una risposta completa contro il 2% dell'altro gruppo di trattamento.

I ricercatori volevano dimostrare che l'efficacia di carfilzomib non sarebbe stata compromessa con un programma a dosaggio modificato, più conveniente per i pazienti.

"Lo studio ARROW ha mostrato che quando somministrato una volta alla settimana alla dose di 70 mg/m² con desametasone, carfilzomib ha portato a PFS e ORR superiori, con un profilo di sicurezza comparabile, rispetto al regime bisettimanale", ha affermato la co-autrice dello studio **Maria-Victoria Mateos**, direttrice della Myeloma Unit presso l'Ospedale Universitario di Salamanca-IBSAL, in Spagna.

Carfilzomib appartiene alla classe di farmaci degli inibitori del proteasoma, un sistema che scinde le proteine non necessarie all'interno delle cellule. Se si blocca tale sistema, le cellule tumorali muiono e la crescita del tumore rallenta. Carfilzomib è il primo inibitore del proteasoma irreversibile e altamente selettivo per il mieloma multiplo. Questo tipo di tumore colpisce le plasmacellule, derivanti della maturazione dei linfociti B che, assieme ai linfociti T, rappresentano le due principali tipologie cellulari coinvolte nella risposta immunitaria. Il ruolo delle plasmacellule, che si trovano soprattutto nel midollo osseo, è quello di produrre e liberare anticorpi, ma in alcuni casi la loro crescita procede in maniera incontrollata dando origine al tumore.



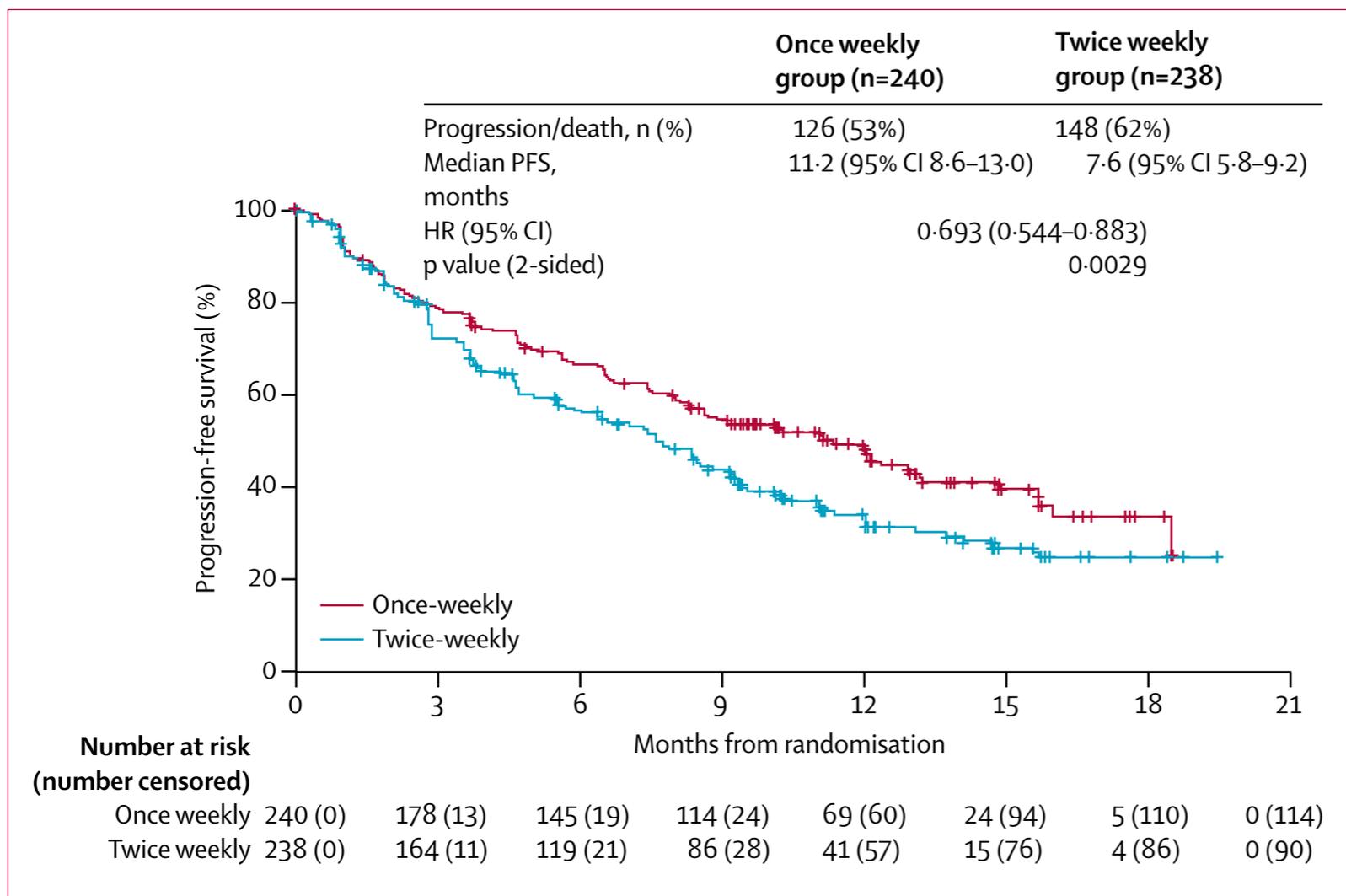


Figure 2: Progression-free survival

Kaplan-Meier curve and median progression-free survival in the intention-to-treat population as assessed by computational algorithm based on IMWG-URC. HR=hazard ratio. IMWG-URC=International Myeloma Working Group uniform response criteria. PFS=progression-free survival.

Da un punto di vista epidemiologico, la diffusione del mieloma si è mantenuta piuttosto stabile nel tempo, mentre la mortalità è in lieve calo. L'età rappresenta il principale fattore di rischio: oltre due terzi delle diagnosi riguardano, infatti, persone di età superiore ai 65 anni e solo l'1% delle persone al di sotto dei 40 anni. Inoltre, il rischio di ammalarsi di questo tipo di tumore è superiore negli uomini rispetto alle donne. In Italia le stime, relative al 2015, parlano di poco più di 2.400 nuovi casi di mieloma ogni anno tra le donne e circa 2.900 tra gli uomini. Si ammalano

di questo tumore nel corso della vita circa una donna su 151 e un uomo su 106. I pazienti con la forma recidivante/refrattaria sono una popolazione difficile da curare.

Lo studio di fase III ARROW ha coinvolto 478 pazienti che avevano già ricevuto due o tre linee di terapia precedenti, tra cui un inibitore del proteasoma e un agente immunomodulatore. I pazienti sono stati assegnati al trattamento con programma settimanale (n = 238) o bisettimanale (n = 235) e sono stati stratificati secondo l'International Stage System. I pazienti del gruppo settimanale sono stati trattati con carfilzomib per via endovenosa in 30 minuti (20 mg/m² il primo giorno del ciclo 1; 70 mg/m² l'ottavo e il quindicesimo giorno del ciclo 1; 70 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 dei cicli successivi), mentre i pazienti del gruppo bisettimanale hanno ricevuto il farmaco in 10 minuti (20 mg/m² nei giorni 1 e 2 del ciclo 1; 27 mg/m² nei giorni 8, 9, 15 e 16 del ciclo 1; 27 mg/m² nei giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16 dei cicli successivi). Desametasone 40 mg è stato somministrato nei giorni 1, 8 e 15 di tutti i cicli e anche il

giorno 22 nei cicli 1-9. Il trattamento è stato somministrato in cicli di 28 giorni fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità inaccettabile.

La dose massima tollerata di carfilzomib - 70 mg/m² - somministrata in combinazione con desametasone, era stata stabilita nello studio di fase I/II CHAMPION-1, primo trial a valutare la schedula settimanale.

La sicurezza è risultata paragonabile nei due gruppi di trattamento e non si sono verificati nuovi rischi relativi alla sicurezza nel braccio con schedula settimanale. Gli eventi avversi più comuni sono stati anemia, polmonite, diarrea e trombocitopenia. Anche se i pazienti del gruppo settimanale hanno presentato un tasso più elevato di eventi avversi di grado ≥ 3 (68%) rispetto al gruppo bisettimanale (62%), hanno avuto meno eventi avversi cardiaci di grado ≥ 3 (3% contro 4%, rispettivamente).

Durante il regime settimanale sono avvenuti cinque decessi, di cui due nel gruppo bisettimanale. I decessi nel primo caso sono stati attribuiti a sepsi, lesioni polmonari acute, sindrome da distress respiratorio acuto e sindrome da lisi tumorale, mentre nel secondo plasmacellule e all'insufficienza cardiaca congestizia.

"I risultati del trial ARROW mostrano che i pazienti possono trarre beneficio dalla somministrazione di carfilzomib con un programma di dosaggio settimanale. Ci siamo impegnati con le agenzie regolatorie e presenteremo al più presto la domanda per estendere l'indicazione in modo da includere questa opzione di trattamento per i pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante e refrattario", ha dichiarato Reese.

Luisa Frevola

Bibliografia

M.V. Mateos, et al. *Once-weekly vs twice-weekly carfilzomib (K) dosing plus dexamethasone (d) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Results of the randomized phase 3 study A.R.R.O.W. J Clin Oncol. 2018;36(suppl; abstr 8000).*

[Leggi](#)

P. Moreau, et al. *Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomized, phase 3 study. [Published online June 1, 2018] Lancet.doi.*

[Leggi](#)

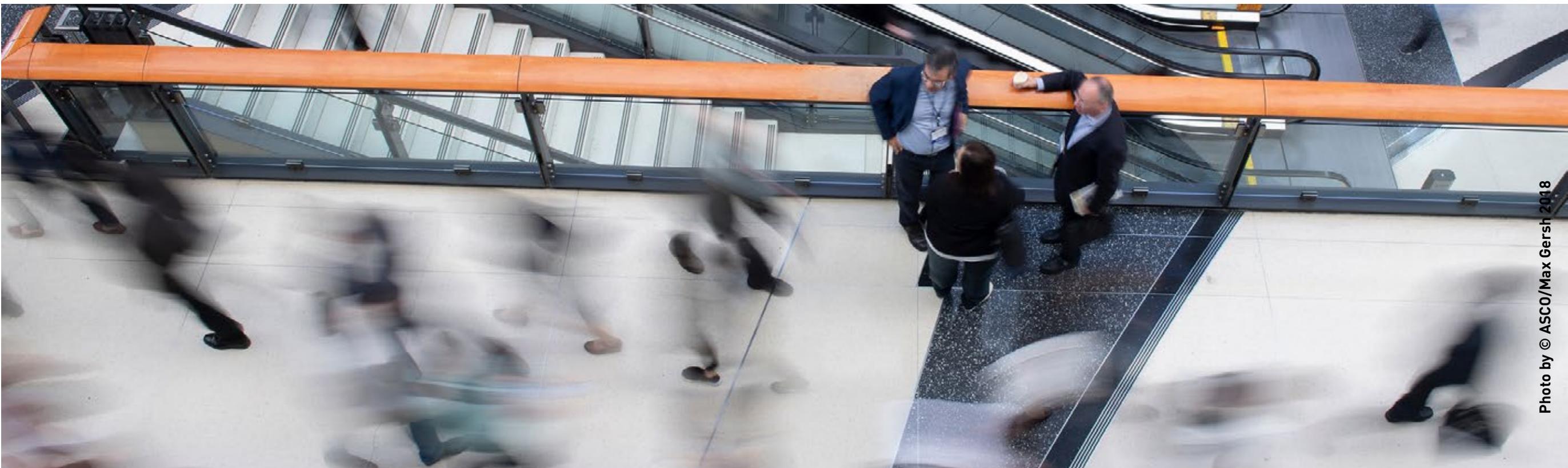


Photo by © ASCO/Max Gersh 2018

Mieloma multiplo, risposta del 100% con carfilzomib/venetoclax in alcuni pazienti ricaduti/refrattari

L'aggiunta dell'inibitore di BCL2 venetoclax all'inibitore del proteasoma carfilzomib e desametasone (Kd) ha portato a un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 100%, con un tasso di risposta parziale molto buona o migliore dell'86%, in un gruppo di pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario portatori della traslocazione t(11;14) e trattati con i tre farmaci in uno studio di fase II che è stato presentato all'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Nell'intera popolazione di pazienti valutabili per l'efficacia, trattati con diverse dosi di venetoclax, l'ORR è risultato dell'83%, con un tasso di risposta parziale molto buona o migliore del 57%.

Negli otto pazienti con citogenetica ad alto rischio, l'ORR è risultato dell'88% e il tasso di risposta parziale molto buona o migliore del 63%, mentre nei 22 a rischio standard le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente dell'82% e 55%.

"Venetoclax più Kd ha mostrato un'efficacia preliminare promettente" ha detto l'autore principale dello studio, **Luciano J. Costa**, dell'Università dell'Alabama di Birmingham. "Anche se le risposte sono risultate particolarmente elevate nel sottogruppo con t(11;14), abbiamo osservato risposte anche nei pazienti a rischio standard, risultate paragonabili a quelle ottenute nei pazienti con anomalie citogenetiche indice di alto rischio".

Lo studio, tuttora in corso, ha coinvolto 42 pazienti suddivisi in quattro coorti in cui si sono testate varie dosi di venetoclax e carfilzomib. Nella coorte 1 e 2, i partecipanti sono stati trattati con carfilzomib 27 mg/m² nei giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16 e desametasone 40 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22 e con venetoclax 400 mg/die (nella coorte 1) oppure 800 mg/die (nella coorte 2). Nella coorte 3, i pazienti sono stati trattati con venetoclax 800 mg/die più carfilzomib 70 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 e desametasone 40 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22, mentre nella coorte 4 sono stati trattati con venetoclax 800 mg/die più carfilzomib 56 mg/m² nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16 e desametasone 20 mg nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23. Non è stata raggiunta una dose massima tollerata e la coorte 3 è stata ulteriormente espansa, mentre i dati della coorte 4 non erano ancora disponibili quando sono stati analizzati i dati. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità non tollerabile.

Dei 42 pazienti arruolati, 30 sono risultati valutabili per l'efficacia. L'età mediana di tutti i pazienti era di 67 anni (range: 37-79), il 36% aveva una malattia in stadio I e il 62% in stadio II o III.

Nel gruppo in cui si è valutata l'efficacia, il 23% era portatore della t(11;14) e il 27% aveva una citogenetica associata a un alto rischio.

VenKd in R/R MM: Baseline Characteristics

| Characteristic | All Patients (N = 42) | Analysis Set* (n = 30) |
|---|--------------------------|---------------------------|
| Median age, yrs (range) | 67 (37-79) | 68 (40-79) |
| ISS stage, n (%) | | |
| ▪ I | 15 (36) | 10 (33) |
| ▪ II/III | 26 (62) | 19 (63) |
| ▪ Unknown | 1 (2) | 1 (3) |
| Central FISH assessment of cytogenetic abnormalities, n (%) | | |
| ▪ t(11;14) | 8 (19) | 7 (23) |
| ▪ High risk (t[4;14], t[14;16], or del[17p13]) | 12 (29) | 8 (27) |
| ▪ Standard risk (no high-risk cytogenetics) | 29 (69) | 22 (73) |
| Median prior therapy lines, n (range) | 2 (1-3) | 2 (1-3) |
| ▪ Stem cell transplantation, n (%) | 19 (45) | 12 (40) |
| ▪ PI refractory, n (%) | 21 (50) | 14 (47) |
| ▪ IMiD refractory, n (%) | 26 (62) | 19 (63) |
| ▪ PI and IMiD refractory, n (%) | 14 (33) | 10 (33) |

*Patients with PD or ≥ 3 cycles.

Costa LJ, et al. ASCO 2018. Abstract 8004.

Slide credit: clinicaloptions.com

Sempre in questo gruppo, i pazienti avevano fatto una mediana di due terapie precedenti, il 47% era risultato refrattario a un inibitore del proteasoma assunto in precedenza e il 62% a un immunomodulatore, mentre un terzo dei pazienti era refrattario a entrambi gli agenti.

Nei 30 pazienti in cui si è analizzata l'efficacia, il 7% ha ottenuto una risposta completa stringente e il 17% una risposta completa. Nel sottogruppo con la t(11;14) si è ottenuta una risposta completa stringente nel 14% dei pazienti e una risposta completa nel 29%, mentre nel sottogruppo con citogenetica ad alto rischio la risposta completa è stata del 25% e non ci sono state risposte complete stringenti.

Nei 14 pazienti refrattari a un inibitore del proteasoma, l'ORR è risultato dell'86% e il tasso di risposta parziale molto buona o migliore del 79%; il 7% dei pazienti ha ottenuto una risposta

completa stringente e il 14% una risposta completa; nei 19 pazienti refrattari a un immunomodulatore, le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente del 79%, 53%, 5% e 5%, mentre nei 10 doppiamente refrattari rispettivamente del 80%, 80%, 10% e 10%.

Commentando i tassi di risposta, Costa ha osservato che somministrando una dose maggiore di ciascun trattamento si sono ottenuti outcome migliori, ma "i risultati di efficacia comprendono tutti i pazienti, quelli trattati con le dosi più basse e quelli trattati con le dosi più elevate, il che potrebbe far diminuire le mediane".

La coorte 3 (quella trattata con venetoclax 800 mg e carfilzomib 70 mg/m²) è stata espansa e sono stati già arruolati 14 pazienti.

Al momento del cutoff dei dati (il 18 aprile 2018), il tempo mediano in terapia nei pazienti valutabili per l'efficacia era di 5,3 mesi. Un paziente ha interrotto il trattamento a causa di un infarto miocardico acuto e angina instabile. Inoltre, ci sono stati tre decessi: uno dovuto a un arresto respiratorio, il secondo a una polmonite e il terzo a una causa inspiegabile, potenzialmente correlata a carfilzomib.

Nei 42 pazienti arruolati, l'incidenza degli eventi avversi di grado 3/4 è stata del 69% e i più frequenti sono stati la riduzione della conta linfocitaria (24%) e di quella leucocitaria (10%), l'ipertensione (7%), l'affaticamento (7%) e la riduzione della conta piastrinica (7%). Eventi avversi gravi si sono verificati nel 29% dei pazienti.

VenKd in R/R MM: Safety and Tolerability

| AE, n (%) | All Patients (N = 42) | |
|---|-----------------------|-----------|
| | Any Grade | Grade 3/4 |
| Any | 40 (95) | 29 (69) |
| AEs of any grade in ≥ 20% or of grade 3/4 in ≥ 10% of patients | | |
| ▪ Diarrhea | 24 (57) | 0 |
| ▪ Fatigue | 17 (41) | 3 (7) |
| ▪ Platelet count dec. | 15 (36) | 3 (7) |
| ▪ Nausea | 14 (33) | 1 (2) |
| ▪ Lymphocyte count dec. | 13 (31) | 10 (24) |
| ▪ Dyspnea | 10 (24) | 2 (5) |
| ▪ Insomnia | 10 (24) | 1 (2) |
| ▪ WBC count dec. | 9 (21) | 4 (10) |
| Other AEs of interest | | |
| ▪ Hypertension | 4 (10) | 3 (7) |

Costa LJ, et al. ASCO 2018. Abstract 8004.

- After median time on study of 4.9 mos, 30 patients continue on study and 12 d/c
 - Primary reasons for d/c: PD, n = 3; AE, n = 1; consent withdrawn, n = 2; lack of efficacy/physician decision, n = 3
- 3 deaths observed (1 death unexplained with reasonable likelihood related to carfilzomib)
- Serious AEs observed in 12 patients (29%)
 - Serious AEs (each in 2 patients): acute kidney injury, congestive heart failure, influenza, pneumonia
 - 1 patient experienced TLS and resumed treatment after laboratory values resolved

Slide credit: clinicaloptions.com

In uno studio di fase Ib, l'aggiunta di venetoclax a bortezomib e desametasone ha dato risultati promettenti in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, con un ORR del 68% e un tasso di risposta parziale molto buona o migliore del 40%; nel sottogruppo portatore della t(11;14), l'ORR è risultato del 78%, mentre nei pazienti che esprimevano BCL2 l'ORR è risultato del 94% e il tasso di risposta parziale molto buona o migliore del 66%.

I risultati per il sottogruppo di pazienti BCL2-positivi dello studio presentato ora a Chicago non erano ancora disponibili al momento dell'analisi dei dati. Tuttavia, Costa ha osservato che "l'esposizione a venetoclax somministrato con carfilzomib

sembra comparabile a quella osservata quando venetoclax è stato somministrato con bortezomib".

Uno studio di fase III sta attualmente valutando l'aggiunta di venetoclax a bortezomib e desametasone in pazienti con mieloma multiplo, indipendentemente dalla presenza o meno della t(11;14). Lo studio ha arruolato 291 pazienti e l'endpoint primario è la sopravvivenza libera da progressione (PFS), mentre un outcome secondario è la PFS nei pazienti che esprimono BCL2. Il trial dovrebbe concludersi nel settembre 2019.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

L.J. Costa, et al. Phase 2 study of venetoclax plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (suppl; abstr 8004).

[Leggi](#)

Un paziente ha avuto una sindrome da lisi tumorale; questo soggetto era portatore della t(11; 14) e aveva un'infiltrazione del midollo osseo superiore all'80% al momento dello screening. Dopo il ricovero e un trattamento con idratazione e allopurinolo, il problema è stato risolto e il trattamento sperimentale è stato ripreso.

"Ad oggi, la combinazione di venetoclax e Kd sembra tollerabile, senza che compaiano ulteriori problemi di sicurezza rispetto a quanto osservato con carfilzomib standard ad alte dosi" ha affermato Costa.

Venetoclax ha dimostrato in precedenza un'efficacia promettente in monoterapia nei pazienti con mieloma multiplo, in particolare in quelli portatori della t(11;14). In uno studio di fase I su 30 pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario trattati con l'inibitore di BCL2 come agente singolo, l'ORR è risultato del 40% e il tasso di risposta parziale molto buona o migliore del 27%

Linfoma diffuso a grandi cellule B avanzato, risposte durature con le CAR T-cells liso-cel

Il trattamento con le CAR T-cells liso-cel (lisocabtagene maraleucel), note in precedenza con la sigla JCAR017 e dirette contro l'antigene CD19, produce risposte durature in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario, pesantemente pretrattato e sembra avere una tossicità acuta gestibile. Lo dimostrano i risultati dello studio multicentrico **TRANSCEND NHL 001**, di cui è stato presentato un aggiornamento all'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

“I dati aggiuntivi dello studio TRANSCEND NHL 001 mostrano un'efficacia e una sicurezza simile per i diversi dosaggi studiati

di JCAR017 in pazienti con questa forma di linfoma non-Hodgkin a cellule B aggressivo recidivato/refrattario” ha affermato il primo autore dello studio, **Jeremy S. Abramson**, direttore del Lymphoma Program presso il Massachusetts General Hospital Cancer Center di Boston.

“I dati positivi di efficacia e sicurezza a lungo-termine continuano a dimostrare che JCAR017 potrebbe diventare un trattamento di punta per questi pazienti difficili da trattare. In particolare, la bassa incidenza di effetti collaterali associati a JCAR017 rappresenta un elemento a favore delle sue potenzialità come opzione terapeutica 'best-in-class' per questo tumore del sangue” ha aggiunto il professore.

Mix di cellule T CD4 e CD8 di composizione ben definita

Le CAR T-cells liso-cel, sviluppate da Celgene e Juno, consistono in una miscela di composizione definita di linfociti CD4 e CD8 con il dominio costimolatorio 4-1BB. La composizione definita, ha spiegato Abramson, “consente la somministrazione di una dose precisa e flat di CAR T-cells CD4 e CD8 in parti uguali, il che si traduce in una bassa variabilità della composizione del prodotto e della funzionalità delle cellule”.

Al momento dell'ingresso nello studio, i partecipanti sono stati sottoposti a leucaferesi, alla quale è seguita la produzione delle CAR T cells. Il tempo trascorso dall'aferesi all'infusione è stato



inferiore a 3 settimane e la produzione di liso-cel ha avuto una percentuale di successo del 99% (132 pazienti su 134) ha riferito il professore.

Prima dell'infusione di liso-cel, i pazienti sono stati sottoposti a una linfodeplezione con fludarabina (30 mg/m²) e ciclofosfamide (300 mg/m²) al giorno, per 3 giorni. Nella parte di dose-finding dello studio sono stati utilizzati dosaggi diversi del prodotto: 50 milioni di cellule somministrati con una singola o doppia infusione e 100 milioni di cellule somministrati con una singola infusione. Dopo la parte di dose-finding, le singole infusioni da 50 e 100 milioni di cellule sono state ulteriormente studiate in una successiva valutazione e si è scelta la dose più alta per la coorte principale, costituita da pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario, con un performance status ECOG pari a 0 o 1.

L'aggiornamento presentato al congresso americano si basa su dati analizzati fino al 4 maggio 2018 e comprende i risultati di 114 pazienti trattati con liso-cel, di cui 102 pazienti valutabili, 51 dei quali trattati con la dose pari a 100 milioni di cellule.

Riflettori puntati sul linfoma diffuso a grandi cellule B

Abramson ha evidenziato in particolare i dati di 37 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione nella coorte chiave dello studio, formata da pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B de novo o trasformato da un linfoma follicolare e linfoma di grado elevato double hit o triple hit, ad alto rischio, trattati con la dose pari a 100 milioni di cellule.

Questi nuovi dati di follow-up a lungo termine rappresentano un ulteriore aggiornamento di quelli presentati nel dicembre

scorso al congresso dell'American Society of Hematology (ASH), ad Atlanta, e a quelli contenuti nell'abstract pubblicato sul sito dell'ASCO il 16 maggio scorso.

In questa coorte chiave di 37 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B, a 6 mesi dall'infusione il 49% era ancora in remissione e il 46% ha mantenuto una risposta completa.

Quando Abramson e i colleghi hanno valutato il mantenimento della risposta oltre i 6 mesi nei pazienti trattati con tutti i livelli di dosaggio compresi tra 50 e 100 milioni di cellule, hanno visto che il 93% dei pazienti in remissione completa era ancora in questa condizione al momento del cut off dei dati.

Profilo di sicurezza gestibile, possibile l'infusione in ambulatorio

Gli eventi avversi più comuni in corso di trattamento manifestatisi nell'intera popolazione studiata con un'incidenza non inferiore al 25% sono stati neutropenia (63%), anemia (53%), affaticamento (46%), trombocitopenia (34%), diminuzione dell'appetito (29%), nausea (28%), ipotensione (26%), tosse (26%), mal di testa (25%), capogiri (25%), stipsi (25%) e diarrea (25%).

La sindrome da rilascio di citochine e la neurotossicità di qualsiasi grado hanno avuto un'incidenza rispettivamente del 37% e del 23%, mentre gli stessi eventi avversi di grado 3 e 4 un'incidenza rispettivamente dell'1% e del 13%.

Abramson ha detto che nel complesso si è fatto un ricorso limitato ai farmaci di salvataggio. Si sono dovuti utilizzare tocilizumab nel 17% dei pazienti e corticosteroidi nel 21%. Inoltre, gli sperimentatori non hanno trovato differenze di incidenza della neurotossicità fra la dose più bassa di CAR T cells (50 milioni di

cellule) e quella più alta (100 milioni di cellule), il che li ha indotti a scegliere la seconda come dose da utilizzare nella coorte chiave dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B.

Sulla base del profilo di sicurezza rassicurante emerso in queste analisi si sta valutando anche la possibilità di somministrare liso-cel in un contesto ambulatoriale nell'ambito dello studio TRANSCEND; nel febbraio scorso, infatti, Abramson ha presentato ai BMT Tandem Meetings di Salt Lake City i risultati relativi a otto pazienti infusi in ambulatorio che suggeriscono la fattibilità di questo approccio, senza perdere in efficacia e sicurezza.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J. Abramson, et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7505).

[Leggi](#)



Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018



Linfoma follicolare: in prima linea, lenalidomide associata a rituximab potrebbe rimpiazzare la chemio

La combinazione dell'immunomodulatore lenalidomide e dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab ha un'efficacia simile, ma un profilo di tossicità decisamente più favorevole rispetto al regime standard di prima linea, la chemioterapia più rituximab, in pazienti con linfoma follicolare non trattati in precedenza. Lo dimostrano i risultati dello studio di multicentrico internazionale di fase III **RELEVANCE**, presentati al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

A 120 settimane, la percentuale di risposta completa o risposta completa non confermata è risultata del 48% nel gruppo trattato con la combinazione di lenalidomide e rituximab (indicata con la sigla R2) contro 53% in quello trattato con rituximab più la chemioterapia (P = 0,13). Inoltre, la percentuale di risposta complessiva (ORR) è risultata rispettivamente dell'84% contro 89%.

Efficacia comparabile, tollerabilità superiore

Anche se, rispetto alla classica chemioimmunoterapia, la combinazione con lenalidomide non ha aumentato la percentuale di risposta completa e nemmeno ritardato la progressione o il decesso (gli obiettivi primari del trial), la sua migliore tollerabilità suggerisce che rimpiazzare la chemioterapia standard con lenalidomide potrebbe essere una strategia valida per i pazienti che non possono o non vogliono fare la chemio.



GUARDA IL VIDEO

"I risultati in questione forniscono un'importante analisi su efficacia e sicurezza di un regime senza chemioterapia nei pazienti con linfoma follicolare non trattato in precedenza e rappresentano un importante passo avanti verso l'individuazione di possibili opzioni di trattamento per essi" ha affermato il primo autore dello studio, **Nathan H. Fowler**, dello University of Texas MD Anderson Cancer Center di Houston.

L'autore ha sottolineato che la combinazione lenalidomide/rituximab non è risultata superiore alla chemioterapia più rituximab in termini di risposta completa, ma è molto importante tenere

RELEVANCE: Efficacy by IRC

| Outcome | R ² (n = 513) | R-Chemo (n = 517) |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| CR/CRu at 120 wks, % | 48 | 53 |
| Best CR/CRu (at any time), % | 59 | 67 |
| Best ORR, % | 84 | 89 |
| 3-yr DoR, % | 77 | 74 |

| Outcome | R ² (n = 513) | R-Chemo (n = 517) |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------|
| Events, n (%) | 119 (23) | 111 (21) |
| 3-yr PFS, % (95% CI) | 77 (72-80) | 78 (74-82) |
| ▪ HR (95% CI) | 1.10 (0.85-1.43) | |
| ▪ P value | .48 | |
| 3-yr OS (immature), % | 94 (91-96) | 94 (91-96) |
| ▪ HR (95% CI) | 1.16 (0.72-1.86) | |

- Prespecified subgroup analysis of interim PFS showed similar outcomes in both treatment arms

Fowler NH, et al. ASCO 2018. Abstract 7500.

Slide credit: clinicaloptions.com

conto delle differenze tra i due bracci nei profili di sicurezza.

Per questo motivo, ha aggiunto, lenalidomide più rituximab rappresenta una possibile opzione di prima linea per i pazienti con linfoma follicolare che necessitano di trattamento.

“Questo regime ‘chemo-free’, che non prevede l’utilizzo della chemioterapia, ma di un immunomodulante in associazione all’anti-CD20, dà la possibilità di ottenere assolutamente gli stessi risultati della chemioterapia in termini di risposta completa e sopravvivenza a 3 anni dall’avvio del trattamento, ma si è dimostrato decisamente meno tossico, il che rappresenta un dato molto importante per i nostri pazienti affetti da un linfoma indolente qual è il linfoma follicolare” ha affermato **Pierluigi Zinzani**, dell’Università di Bologna, ai microfoni di Pharmastar.

I presupposti dello studio

Attualmente, il trattamento standard di prima linea per i pazienti con linfoma follicolare è rappresentato appunto dalla chemioterapia più rituximab, seguita dal mantenimento con rituximab. Tuttavia, la chemio è notoriamente gravata diversi effetti collaterali - nausea, vomito, alopecia, neutropenia, fra i più comuni - e danneggia il sistema immunitario dei pazienti, aumentando il rischio di infezioni.

Lenalidomide si è dimostrata in grado di correggere i difetti del sistema immunitario causati dal linfoma follicolare e ha mostrato risultati promettenti in combinazione con rituximab.

Per questo motivo, Celgene (il produttore di lenalidomide) e la Lymphoma Study Association hanno unito le forze per condurre il primo studio di fase III in cui si è valutato un regime ‘chemo-free’ in soggetti con linfoma follicolare non trattati in precedenza.

L’obiettivo dei ricercatori era scoprire se trattando i pazienti con la combinazione lenalidomide più rituximab, seguita dal mantenimento con rituximab, si poteva aumentare le risposte complete e prolungare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al trattamento convenzionale. Gli endpoint secondari comprendevano misure di sicurezza e la sopravvivenza globale (OS).

Lo studio, iniziato nel 2012, è stato progettato prima che si comprendessero pienamente i vantaggi della combinazione R2, ha osservato Fowler. L’autore ha spiegato che a posteriori sarebbe stato meglio fare uno studio di non inferiorità, ma quando è sta-

to disegnato il trial non erano disponibili dati di sopravvivenza libera da progressione da nessuno degli studi di fase II, ma solo le percentuali di risposta complessiva e risposta completa.

“Il fatto che RELEVANCE non sia uno studio di non inferiorità potrebbe teoricamente pregiudicare la possibilità che sia accettato dalle agenzie regolatorie come base per la domanda di approvazione del regime R2. Tuttavia, scientificamente parlando, si è dimostrato per la prima volta in uno studio randomizzato di fase III su oltre 1000 pazienti che non c'è alcuna differenza significativa in termini di sopravvivenza e di risposta al trattamento tra un regime 'chemo-free' e la classica chemioimmunoterapia” ha osservato Zinzani.

Il regime 'chemo-free', ha aggiunto il professore, “non deve essere necessariamente superiore: è sufficiente che abbia la stessa efficacia, perché offre il grosso vantaggio di una riduzione importante della tossicità”.

Il disegno del trial

Lo studio RELEVANCE ha coinvolto 1030 pazienti con linfoma follicolare naïve al trattamento, di cui 513 assegnati alla combinazione R2 e 517 a rituximab più una chemioterapia scelta dallo sperimentatore fra il regime CHOP (nel 72% dei casi), bendamustina (nel 23%) e il regime CVP (nel 5%).

I regimi chemioterapici sono stati somministrati ai dosaggi standard. Nel braccio R2, lenalidomide è stata somministrata a un dosaggio pari a 20 mg/die nei giorni dal 2 al 22 di un ciclo di 28 giorni fino al raggiungimento della risposta completa, e poi a un dosaggio pari a 10 mg/die, mentre rituximab è stato somministrato a un dosaggio pari a 375 mg/m² alla settimana nel primo ciclo e poi il giorno 1 dei successivi cinque cicli. Tutti coloro che raggiungevano una risposta completa dopo 8 settimane veniva-

no sottoposti a un mantenimento con rituximab per altri 12 cicli (ogni 8 settimane).

Le caratteristiche di base erano ben bilanciate nei due gruppi di trattamento. L'età mediana era in entrambi di 59 anni e i due terzi dei pazienti avevano un performance status ECOG pari a 0. I pazienti con malattia 'bulky' (> 7 cm) erano il 42% nel gruppo assegnato a R2 e il 38% nel gruppo di confronto. Inoltre, il 15% dei pazienti aveva un punteggio FLIPI basso, il 36-37% un punteggio intermedio e il 48-49% un punteggio alto, mentre un quarto circa dei pazienti presentava sintomi B.

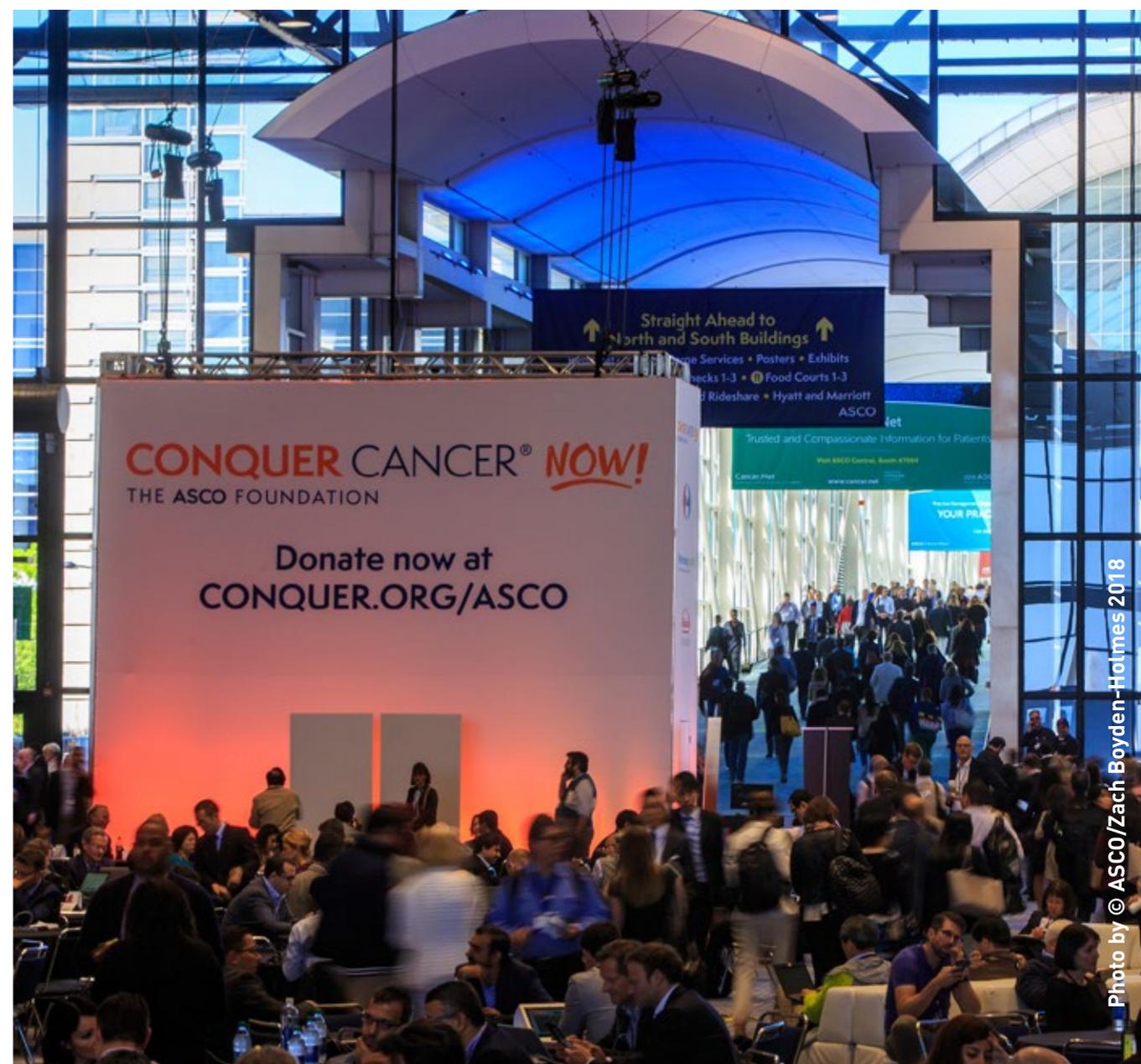


Photo by © ASCO/Zach Boyden-Holmes 2018

PFS simile nei due gruppi

Dopo un follow-up mediano di 37,9 mesi, ha riferito Fowler, la PFS è risultata simile nei due gruppi di trattamento, sia quando valutata in modo centralizzato da revisori indipendenti sia quando misurata dagli sperimentatori. La PFS a 3 anni è risultata del 77% con la combinazione R2 e 78% con la chemioimmunoterapia sia nel primo caso (HR 1,10; IC al 95% 0,85-1,43; P = 0,48) sia nel secondo (HR 0,94; IC al 95% 0,73-1,22; P = 0,63).

I risultati di PFS sono apparsi generalmente simili nei sottogruppi specificati. Si sono osservati alcuni risultati anomali, ma in questi sottogruppi i numeri complessivi dei pazienti erano piccoli e le differenze non erano statisticamente significative. Nel sottogruppo con malattia di stadio I/II l'HR è risultato pari a 2,23 (IC al 95% 0,66-7,55) e in quello con punteggio FLIPI da 0 a 1 pari a 2,06 (IC al 95% 0,88-4,80).

I dati di OS, ha spiegato l'autore, sono ancora immaturi. Al momento del cutoff dei dati per l'analisi (maggio 2017), l'OS a 3 anni era del 94% sia nel gruppo trattato con R2 sia in quello trattato con rituximab più la chemioterapia (HR 1,16; IC al 95% 0,72-1,86).

Differenze significative nel profilo di sicurezza

Mentre i risultati di efficacia sono apparsi simili nei due gruppi di trattamento, i profili di sicurezza, ha sottolineato Fowler, hanno mostrato differenze significative, con un'incidenza più alta, in particolare, della neutropenia febbrile e dei secondi tumori primari nel gruppo trattato con la chemioimmunoterapia convenzionale.

L'incidenza della neutropenia di grado 3/4 è risultata del 32% nei pazienti trattati con il regime 'chemo-free' contro 50% in quelli trattati con rituximab più la chemioterapia e quella della neutropenia di grado 4 è stata rispettivamente dell'8% e 31%.

Solo l'1% dei pazienti nel braccio assegnato a R2 ha avuto un nadir della conta assoluta dei neutrofili inferiore a 100/ μ l contro il 6% dei pazienti del braccio assegnato alla chemioimmunoterapia. Inoltre, il tempo di comparsa della neutropenia di grado 3/4 è risultato significativamente più lungo nel gruppo non trattato con la chemioterapia (3,7 mesi contro 0,6 mesi).

Tutti i pazienti in ognuno dei due gruppi hanno manifestato eventi avversi durante il trattamento, ma quelli di grado ≥ 3 sono risultati meno frequenti nel braccio trattato con R2 (circa il 60% contro il 70%), tra cui le infezioni di grado 3/4 (2% contro 4%) e la neutropenia febbrile (2% contro 7%). Inoltre, la neutrope-

RELEVANCE: Neutropenia

| Patients, n (%) | R ² (n = 507) | R-Chemo (n = 503) |
|--|-----------------------------|----------------------|
| Grade 3/4 neutropenia* | 160 (32) | 252 (50) |
| ▪ Grade 4 neutropenia | 41 (8) | 154 (31) |
| Nadir ANC < 100/ μ L | 5 (1) | 32 (6) |
| Median time to onset of first grade 3/4 lab neutropenia, mos | 3.7 | 0.6 |
| Febrile neutropenia* | 11 (2) | 34 (7) |
| ▪ Requiring hospitalization | 8 (2) | 26 (5) |
| Infections requiring hospitalization | 46 (9) | 60 (12) |
| Received growth factors | 117 (23) | 340 (68) |

- Higher incidence of neutropenia, febrile neutropenia in chemotherapy arm vs R²

Fowler NH, et al. ASCO 2018. Abstract 7500.

Slide credit: clinicaloptions.com

nia febbrile che ha richiesto il ricovero in ospedale del paziente ha avuto un'incidenza più che doppia nel braccio trattato con la chemioterapia (2% contro 5%); sempre in questo braccio, un numero quasi tre volte superiore di pazienti ha avuto bisogno del trattamento con fattori di crescita rispetto al braccio assegnato al regime 'chemo-free' (23% contro 68%).

I pazienti che hanno sviluppato secondi tumori primari sono risultati il 7% nel gruppo trattato con R2 e il 10% in quello trattato con rituximab più la chemio.

Invece il rash cutaneo è risultato più comune nei pazienti assegnati a R2 e un rash di grado ≥ 3 si è manifestato nel 7% dei pazienti di questo gruppo contro l'1% di quelli trattati con la chemioterapia più rituximab. Inoltre, la combinazione con lenalidomide ha causato più frequentemente diarrea.

Il commento degli esperti

I risultati dello studio, dopo la presentazione di Fowler, sono stati discussi da **Bruce D. Cheson**, del Lombardi Comprehensive Cancer Center di Washington. L'esperto si è detto d'accordo con le conclusioni degli autori e ha affermato anch'egli che il regime 'chemo-free' R2 dovrebbe diventare un'opzione disponibile per la terapia di prima linea.

"Sfortunatamente, RELEVANCE è stato progettato come un trial di superiorità, e non di non inferiorità; pertanto, non è riuscito a centrare l'obiettivo primario di miglioramento della percentuale di risposte complete a 120 settimane" ha commentato Cheson.

"Tuttavia, con R2 si sono ottenute una PFS simile a 120 settimane in tutti i principali sottogruppi di pazienti, un'OS simile, meno tossicità ematologiche - ad esclusione del rash - e meno neutropenia, neutropenia febbrile e infezioni, nonostante il maggiore ricorso a fattori di crescita nel gruppo trattato con l'chemioimmunoterapia" ha sottolineato lo specialista.

"Pertanto, sono d'accordo con la conclusione degli autori: R2 può essere usato come terapia di prima linea nei pazienti con linfoma follicolare" ha concluso Cheson.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

N.H. Fowler, et al. RELEVANCE: Phase III randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) versus chemotherapy plus rituximab, followed by rituximab maintenance, in patients with previously untreated follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl; abstr 7500).

[Leggi](#)

Macroglobulinemia di Waldenström, rischio di morte o progressione -80% con ibrutinib aggiunto a rituximab

L'aggiunta dell'inibitore di BTK ibrutinib all'anticorpo monoclonale anti CD-20 rituximab ha ridotto il rischio di progressione della malattia o decesso dell'80% rispetto al solo rituximab in pazienti con macroglobulinemia di Waldenström sia naïve al trattamento sia già trattati nello studio di fase III **INNOVATE** (PCYC-1127). I risultati ad interim del trial sono stati presentati in una sessione orale al convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

rituximab ed è risultata di 20,3 mesi con il solo rituximab (HR 0,20; IC al 95% 0,11-0,38; $P < 0,0001$). Inoltre, la PFS a 30 mesi è risultata rispettivamente dell'82% contro 28%.

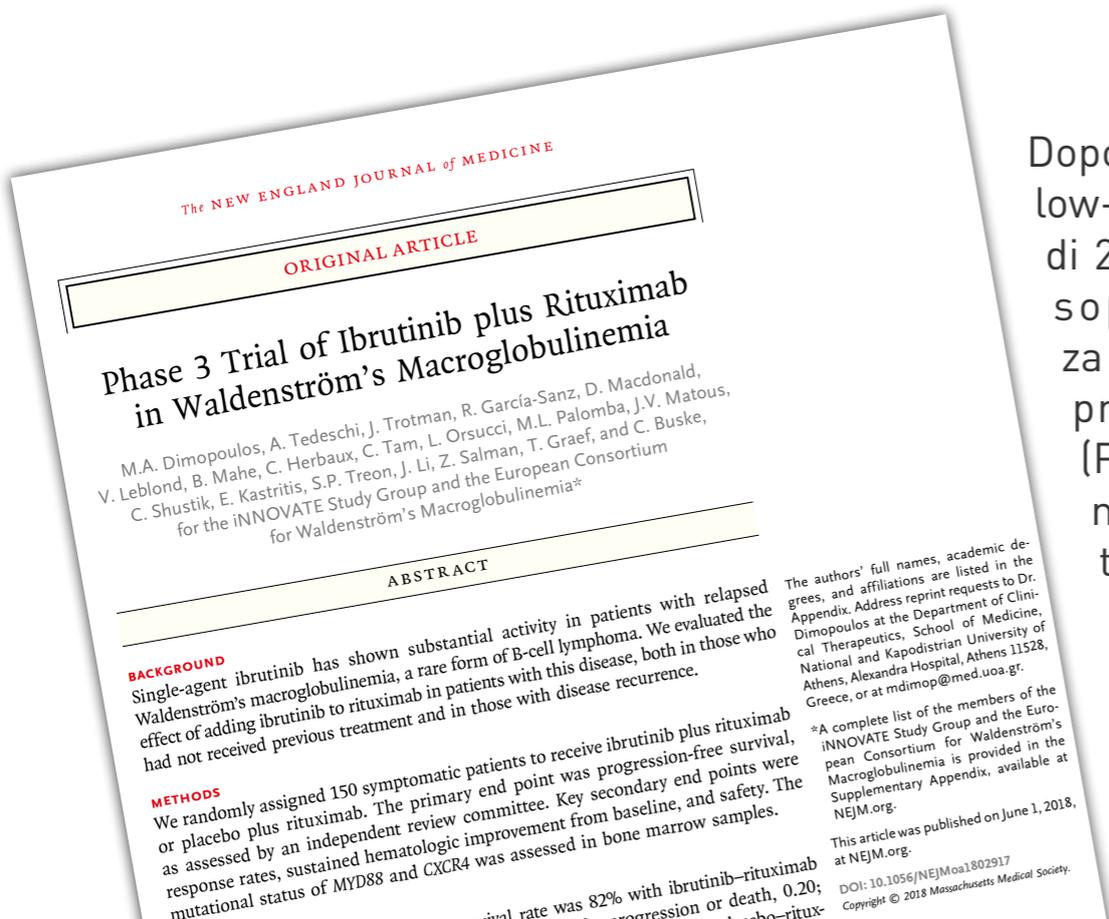
"Sono stati osservati miglioramenti significativi nella PFS per tutti i pazienti con macroglobulinemia di Waldenström, indipendentemente dai fattori prognostici o genotipici, il che rende la combinazione di ibrutinib/rituximab un nuovo standard di cura per i pazienti affetti da questa malattia" ha detto il primo autore dello studio, **Meletios A. Dimopoulos**, dell'Università nazionale capodistriana di Atene.

Dopo un follow-up mediano di 26,5 mesi, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana non è stata raggiunta nei pazienti trattati con la combinazione di ibrutinib e

Inoltre, ha riferito il professore, "abbiamo ottenuto una percentuale di risposte complete e parziali significativamente maggiore con ibrutinib più rituximab che non con il solo rituximab": 72% contro 32% ($P < 0,0001$).

Dimopoulos ha anche riferito che "non si sono trovate differenze di rilievo di PFS tra i pazienti trattati con la combinazione che hanno raggiunto una risposta parziale e quelli in cui si è ottenuta una risposta completa".

"Ibrutinib in combinazione con rituximab ha dimostrato di essere molto più efficace rispetto rituximab in monoterapia sia in termini di risposta sia in termini di PFS. I risultati a 30 mesi dall'inizio dei trattamenti sono incontrovertibili ... La combina-



zione, inoltre, amplia il tempo di risposta alle terapie per i pazienti che presentano la forma più grave di malattia, quella con alterazione molecolare CXCR4” sottolinea in una nota la seconda firmataria dello studio, **Alessandra Tedeschi**, dell’ASST Grande ospedale metropolitano Niguarda di Milano, uno dei centri che ha contribuito al trial con il maggior numero di pazienti e segue attualmente 200 persone affette da questa malattia rara.

Lo studio iNNOVATE

“Negli ultimi anni il panorama terapeutico della Macroglobulinemia di Waldenstrom si è radicalmente modificato grazie all’individuazione di un’alterazione genetica che è presente nella quasi totalità dei pazienti affetti da questa patologia, la mutazione MYD-88. Come conseguenza di questa mutazione le cellule tumorali hanno un vantaggio proliferativo che può essere bloccato da ibrutinib” spiega l’ematologa italiana.

Ibrutinib è un inibitore orale di BTK il cui impiego in monoterapia è risultato associato a percentuali di risposta elevate e risposte durature in pazienti con macroglobulinemia di Waldenström, una forma rara e incurabile di linfoma non-Hodgkin. Rituximab è un anticorpo anti-CD0 dimostratosi attivo in pazienti affetti dalla malattia sia naïve al trattamento sia recidivati/refrattari.

Dimopoulos e i colleghi hanno quindi deciso di associare i due agenti e testare efficacia e sicurezza di questa combinazione nello studio iNNOVATE, un trial multicentrico internaziona-

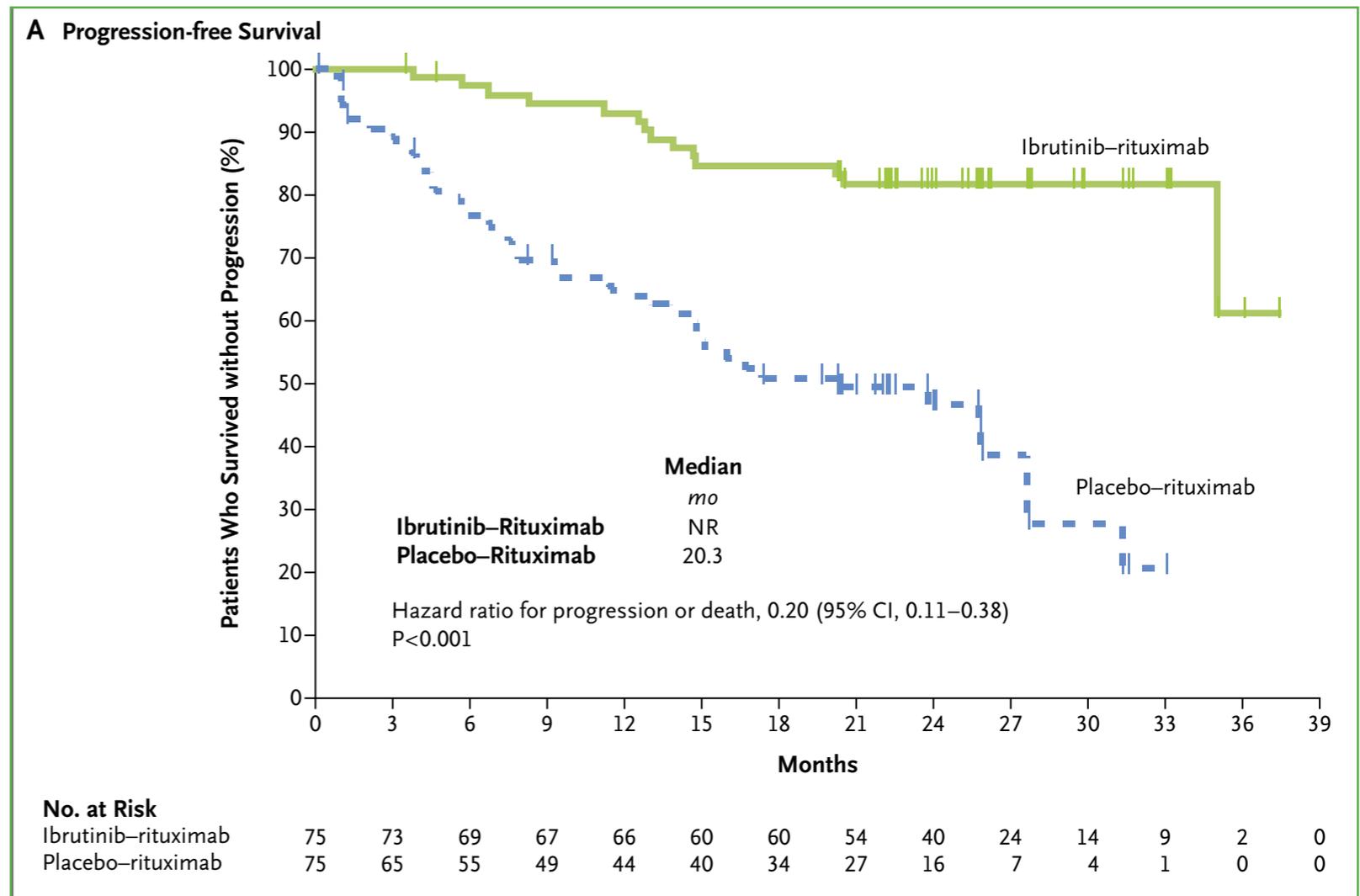
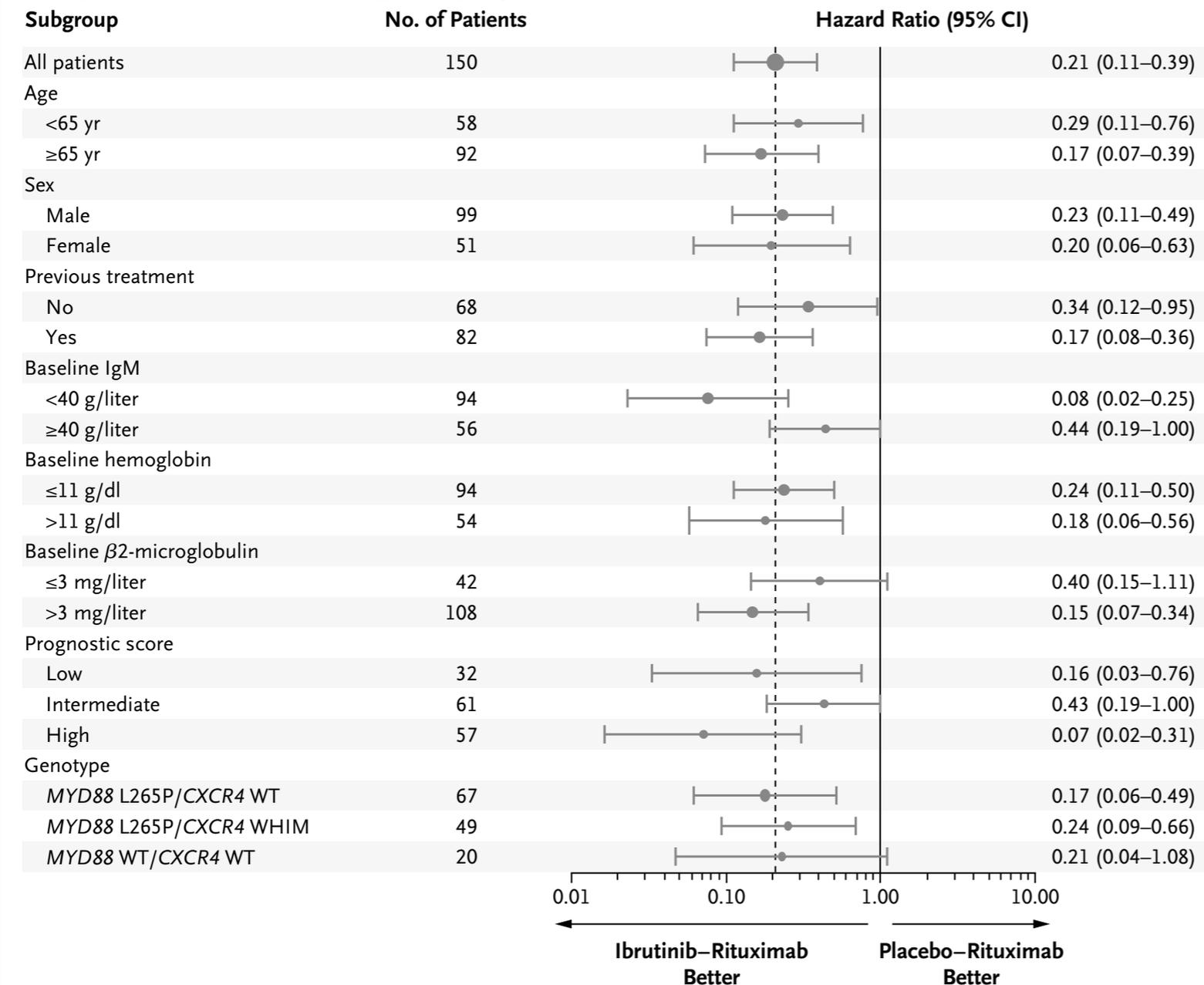


Figure 1 (facing page). Progression-free Survival among All Patients and According to Subgroup.

Shown are the results of the primary analysis of progression-free survival, as assessed by the independent review committee in the overall population (Panel A) and according to subgroup (Panel B). The tick marks indicate censoring of data. NR denotes not reached. In Panel B, the hazard ratios are for disease progression or death. The sizes of the circles are proportional to the sizes of the subgroups. The dashed vertical line represents the overall treatment effect in all patients. The prognostic score was measured on the International Prognostic Scoring System for Waldenström’s Macroglobulinemia, which ranges from 0 to 5, with higher scores indicating a greater risk of death.

B Progression-free Survival, According to Subgroup



precedenza, il 38% era considerato ad alto rischio secondo l'International Prognostic Scoring System per la macroglobulinemia di Waldenström e il 79% dei pazienti aveva una malattia extramidollare al basale. Tra 136 pazienti per i quali erano disponibili i dati sulle mutazioni al basale, l'85% era portatore della mutazione MYD88L265P e il 36% della mutazione CXCR4WHIM.

I pazienti ricaduti erano già stati trattati con una mediana di due terapie precedenti (range: 1-6) e l'85% era già stato trattato con rituximab. I pazienti già trattati precedentemente con l'anti-CD20 dovevano aver raggiunto almeno una risposta minima dopo il loro ultimo trattamento con l'anticorpo.

I partecipanti sono stati trattati con rituximab 375 mg/m² per via endovenosa una volta alla settimana per 4 settimane consecutive e poi con un altro ciclo di rituximab di 4 settimane dopo un intervallo di 3 mesi. Ibrutinib (420 mg) o il placebo sono stati assunti una volta al giorno in modo continuativo.

le, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, al quale hanno preso parte 150 pazienti con macroglobulinemia di Waldenström confermata e sintomatica, naïve al trattamento oppure recidivati/refrattari, ma non refrattari a rituximab, arruolati in 45 centri di 9 paesi tra il luglio 2014 e il gennaio 2016.

L'età mediana dei partecipanti era di 69 anni e il 33% aveva non meno di 75 anni. Il 45% dei pazienti non era mai stato trattato in

L'endpoint primario era la PFS, mentre gli endpoint secondari comprendevano la percentuale di risposta complessiva (ORR), il miglioramento ematologico misurato in base ai valori di emoglobina, il tempo trascorso fino al successivo trattamento, la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza.

Beneficio di PFS in tutti i sottogruppi

Il beneficio di PFS ottenuto con la combinazione dei due farmaci è stato osservato in tutti i sottogruppi chiave, tra cui i pazienti non trattati (HR 0,34; IC al 95% 0,12-0,95), quelli recidivati (HR 0,17; IC al 95% 0,08-0,36), i pazienti con la mutazione MYD88L265P e il gene CXCR4 wild-type (HR 0,17; IC al 95% 0,06-0,49), i pazienti con le mutazioni MYD88L265P e CXCR4WHIM (HR 0,24; IC al 95% 0,09-0,66) e i pazienti con il gene MYD88 e il gene CXCR4 entrambi wild-type (HR 0,21; IC al 95% 0,04-1,08).

La PFS a 24 mesi nei pazienti naïve al trattamento è risultata dell'84% nel braccio sperimentale contro 59% nel braccio di controllo. Nei pazienti recidivati, la PFS a 30 mesi è risultata rispettivamente dell'80% contro 22%.

Nella popolazione complessiva, l'ORR è risultata del 92% con la combinazione contenente ibrutinib contro 47% con il solo rituximab ($P < 0,0001$).

Nel braccio trattato con la combinazione, tre quarti dei pazienti erano ancora in trattamento al momento del cutoff dei dati.

Aumenti sostenuti dei livelli di emoglobina si sono osservati nel 73% dei pazienti assegnati a ibrutinib più rituximab contro il 41% di quelli trattati solo con l'anticorpo ($P < 0,0001$). Il tempo mediano di ricorso a un trattamento successivo non è stato raggiunto nel braccio trattato con ibrutinib ed è risultato di 18 mesi nel braccio di controllo (HR 0,096; $P < 0,0001$).

L'OS a 30 mesi è risultata rispettivamente del 94% contro 92%.

Dimopoulos ha poi riferito che 30 pazienti nel braccio di controllo sono passati al trattamento con ibrutinib in monoterapia.



Photo by © ASCO/Todd Buchanan 2018

Nel braccio sperimentale, i partecipanti sono stati trattati con ibrutinib per una mediana di 25,8 mesi (range: 1,0-37,2). La ragione principale di interruzione è stata la progressione della malattia (in sette casi), seguita dagli eventi avversi (in quattro casi).

Profilo di sicurezza gestibile, senza tossicità inattese

"Il profilo di sicurezza è risultato gestibile, simile ai profili di sicurezza già noti per ognuno dei due agenti singoli, senza che siano comparse tossicità inattese" ha detto Dimopoulos. Inoltre, ha aggiunto il professore, "si è osservata una riduzione delle reazioni correlate all'infusione e dei flare di IgM nel gruppo trattato con ibrutinib più rituximab".

Eventi avversi di grado ≥ 3 si sono verificati nel 60% dei pazienti del braccio assegnato alla combinazione e nel 61% di quelli del braccio di controllo.

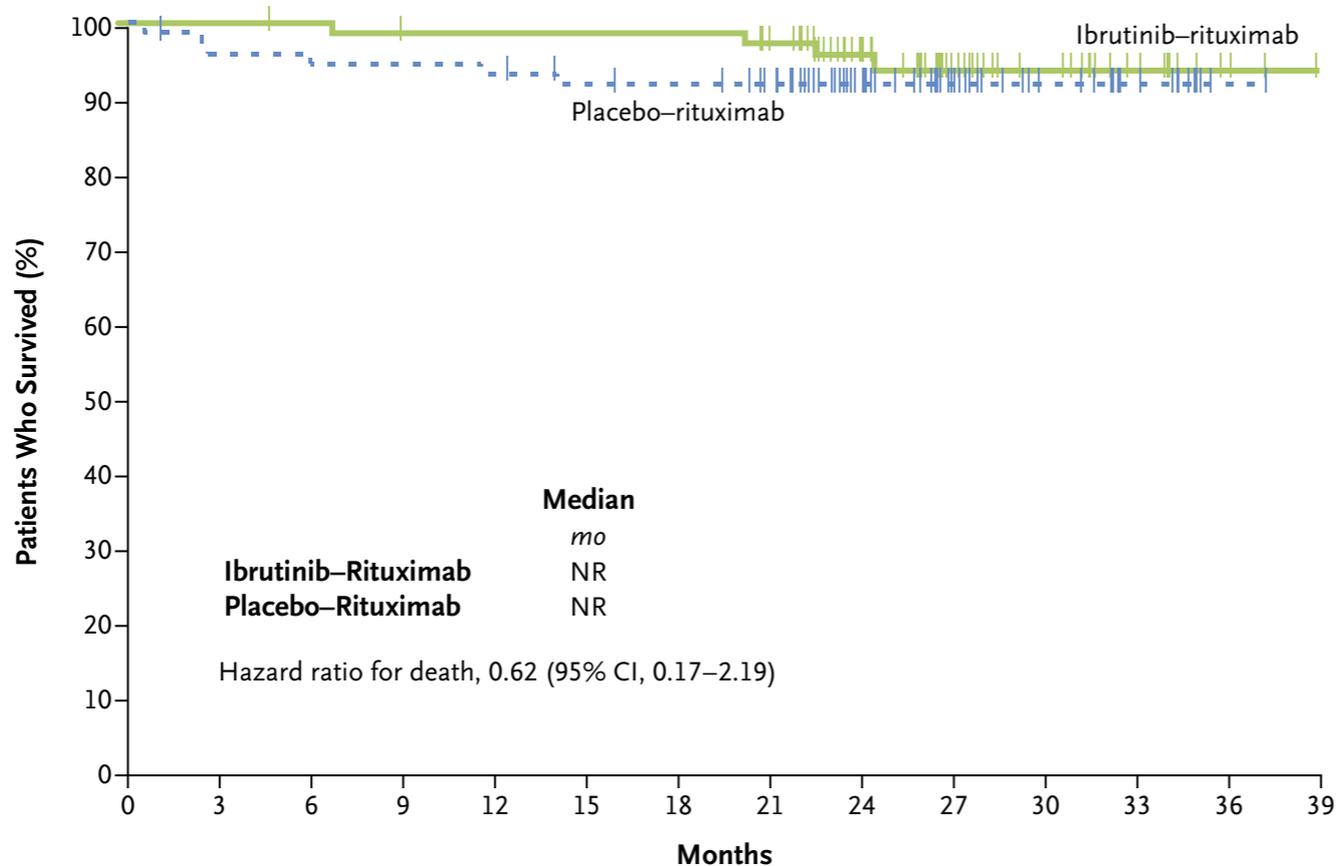


Figure 2. Overall Survival.

Shown are the results of the secondary analysis of overall survival, comparing a combination of ibrutinib plus rituximab with placebo plus rituximab. The tick marks indicate censoring of data.

Gli eventi avversi di grado ≥ 3 risultati più comuni con la combinazione contenente ibrutinib che non con il solo rituximab sono stati la fibrillazione atriale (12% contro 1%) e l'ipertensione (13% contro 4%). Dimopoulos ha specificato che il 55% degli episodi di fibrillazione atriale nel braccio trattato con l'inibitore di BTK si è verificato in pazienti di età non inferiore a 75 anni.

Gli eventi avversi di grado ≥ 3 risultati più frequenti con il solo rituximab sono stati appunto i flare di IgM (3% contro 0%) e le reazioni correlate all'infusione (16% contro 1%). I flare di IgM di qualsiasi grado hanno avuto un'incidenza del 47% nel braccio di

controllo contro l'8% nel braccio trattato con la combinazione.

Eventi avversi gravi si sono manifestati nel 43% dei pazienti trattati con ibrutinib più rituximab e nel 33% dei controlli.

Il 4% dei pazienti di ciascun gruppo ha avuto un'emorragia maggiore, risultata associata alla terapia anticoagulante o antiaggregante in atto. Il 43% dei pazienti del braccio trattato con la combinazione e il 36% di quelli del braccio trattato con il solo rituximab assumeva, infatti, anticoagulanti/antiaggreganti.

Infine, nel braccio trattato con il solo anti-corpo si sono registrati tre decessi correlabili a eventi avversi manifestatisi durante il trattamento attivo (emorragia intracranica, disturbo del sistema nervoso e un evento avverso non specificato), mentre non ci sono stati decessi nel braccio trattato con la combinazione.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M.A. Dimopoulos, et al. Randomized phase 3 trial of ibrutinib/rituximab vs placebo/rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl; abstr 8003).

[Leggi](#)

M.A. Dimopoulos MA, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia [published online June 1, 2018]. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1802917.

[Leggi](#)

Leucemia a cellule T, sopravvivenza a 4 anni senza malattia oltre il 90% con nelarabina

L'aggiunta del chemioterapico nelarabina a metotressato a dosaggio crescente (C-MTX) ha portato a ottenere una sopravvivenza libera di malattia (DFS) di oltre il 90% in una coorte di pazienti pediatrici e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta a cellule T o linfoma linfoblastico a cellule T di nuova diagnosi, nell'ambito dello studio del Childrens Oncology Group (COG) **AALL0434**, presentato a Chicago al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Il trial "è il più grosso studio mai completato fino ad oggi su bambini e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta a cellule T e linfoma linfoblastico a cellule T di nuova diagnosi ed è quello che ha prodotto i "migliori dati di sopravvivenza di sempre in questa popolazione di pazienti" ha detto la prima autrice del lavoro, **Kimberly Dunsmore**, della Virginia Tech Carilion School of Medicine di Roanoke.

Il presidente dell'ASCO, **Bruce E. Johnson**, ha aggiunto che è stato "un bel risultato" riuscire a fare uno studio così ampio su questa popolazione di pazienti.

"Prima di questo trial, circa l'80% dei pazienti sopravviveva fino a 4 o 5 anni; si è dunque ottenuto un miglioramento di circa il 10%" ha sottolineato Johnson, che lavora presso il Dana-Farber Cancer Institute di Boston.

Nella sperimentazione, nelarabina è stata aggiunta alla chemioterapia standard. Il farmaco, un analogo di un nucleoside purinico specifico per le cellule T, è già stato approvato per il trattamento della malattia ricaduta o recidivata, ma "in questa particolare si-

tuazione, spostandolo in avanti, in prima linea, ha migliorato gli outcome di questi pazienti" ha rimarcato l'esperto.

Lo studio AALL0434 è un trial randomizzato multicentrico di fase III, a quattro bracci, nel quale sono stati arruolati fra il gennaio 2007 e il luglio 2014 1895 pazienti di età compresa fra uno e 30 anni con leucemia linfoblastica acuta a cellule T (il 94% della coorte) o linfoma linfoblastico a cellule T (il 6%).

Gli sperimentatori hanno utilizzato una randomizzazione pseudo-fattoriale 2 x 2. Tutti i pazienti arruolati nei quattro bracci sono stati trattati inizialmente con il protocollo chemioterapico del COG aBFM (augmented Berlin-Frankfurt-Munster) e poi sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con MTX ad alto dosaggio (HD-MTX) più leucovorina di salvataggio oppure C-MTX senza leucovorina di salvataggio più pegaspargasi. I pazienti a rischio intermedio o elevato di recidiva sono stati assegnati casualmente al trattamento con sei cicli da 5 giorni di nelarabina 650 mg/m²/die oppure a nessun trattamento. I quattro bracci di trattamento erano quindi rappresentati da HD-MTX (più leucovorina), HD-MTX (più leucovorina) più nelarabina (nei pazienti a rischio alto o intermedio), C-MTX (più pegaspargasi) e C-MTX (più pegaspargasi) e nelarabina (nei pazienti a rischio alto o intermedio).

Complessivamente, la sopravvivenza globale (OS) a 4 anni è risultata del 90,2% e la sopravvivenza libera da eventi a 4 anni dell'84,1%. Negli studi su bambini con leucemia linfoblastica acuta a cellule T condotti dal COG fra il 2000 e il 2005, l'OS a 4 anni ottenuta in questa popolazione era di circa l'80%.



Photo by © ASCO/Rodney White 2018

La DFS a 4 anni è risultata del 91,4% nel braccio trattato con C-MTX più nelarabina e 89,8% in quello trattato con C-MTX, mentre nei pazienti assegnati a HD-MTX più nelarabina è risultata dell'86,2% e in quelli assegnati a HD-MTX del 78%.

Nel gruppo che non ha ottenuto l'induzione della remissione, la DFS a 4 anni è risultata del 54%, "più del doppio rispetto ai tassi di sopravvivenza riportati in passato" ha sottolineato la Dunsmore.

Nei pazienti con linfoma linfoblastico a cellule T ad alto rischio, invece, nilarabina non ha fornito alcun beneficio aggiuntivo; infatti, la DFS a 4 anni è risultata dell'85% fra i pazienti trattati con questo farmaco e 89% in quelli che non lo hanno ricevuto. Tuttavia, ha rimarcato la professoressa, "anche se questi pazienti non hanno ottenuto un beneficio da nelarabina, hanno comunque mostrato una sopravvivenza a 4 anni dell'85%, che è un risultato molto buono".

Per quanto riguarda la sicurezza, gli autori scrivono nel loro abstract che "la tossicità complessiva e la neurotossicità sono risultate accettabili e non significativamente diverse fra i quattro bracci".

Riguardo ai prossimi passi della ricerca, la Dunsmore ha detto che bisognerà valutare quali implicazioni e benefici potrebbero derivare dall'uso di nelarabina in protocolli che non prevedano l'irradiazione cranica, al fine di ridurre gli effetti collaterali neurologici a lungo termine. Pensiamo che ciò sia possibile, dal momento che nelarabina si è associata a una riduzione delle recidive nel SNC. "

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

K.P. Dunsmore, et al. COG AALL0434: A randomized trial testing nelarabine in newly diagnosed t-cell malignancy. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 10500).

[Leggi](#)

Leucemia linfatica cronica, malattia minima residua ai minimi con la combinazione ibrutinib-venetoclax

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica (LLC), trattati con la combinazione di ibrutinib e venetoclax in prima linea si è ottenuto un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 100%, con il 77% dei pazienti negativi, dopo 6 cicli, al test per la malattia minima residua (MRD) nel sangue periferico. Il risultato arriva dallo studio di fase II **CAPTIVATE** presentato a Chicago, al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Ibrutinib, un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK), è approvato per il trattamento della LLC portatori della delezione 17p (del17p). Dati recenti suggeriscono che ibrutinib potrebbe avere attività sinergica con venetoclax, un inibitore della proteina anti-apoptotica BCL-2, approvato sempre per la LLC con del17p, recidivante.

Sembra che un periodo di run-in di ibrutinib in monoterapia, prima dell'aggiunta di venetoclax, possa ridurre il rischio di sindrome da lisi tumorale (TLS), diminuendo la massa neoplastica. Infatti, nello studio CAPTIVATE, il periodo di run-in con l'inibitore di BTK ha ottenuto l'effetto desiderato: prima del trattamento con ibrutinib, il 29% dei pazienti presentava un diametro del linfonodo più lungo (LDi) ≥ 5 cm e il 3% un LDi ≥ 10 cm. Dopo il trattamento, nessun paziente aveva un LDi ≥ 10 cm e solo il 6% aveva un LDi ≥ 5 cm. Inoltre, la linfoadenopatia si è ridotta a $< 1,5$ cm nel 47% dei casi. Tutti i pazienti con splenomegalia al basale hanno avuto una riduzione della dimensione della milza nel corso del trattamento, con un ritorno alla normalità nel 63% dei casi.



Photo by © ASCO/Rodney White 2018

CAPTIVATE: Efficacy

| Outcome, % | After 6 Cycles of I+V (n = 30) | After 9 Cycles of I+V (n = 14) | After 12 Cycles of I+V (n = 14) |
|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Blood MRD | | | |
| ▪ < 0.01% (undetectable) | 77 | 86 | 93* |
| ▪ 0.01% - < 1.0% | 13 | 7 | 7 |
| ▪ ≥ 1.0% | 10 | NE | -- |
| Bone marrow MRD[†] | | | |
| ▪ < 0.01% (undetectable) | -- | -- | 86 |
| ▪ 0.01% - < 1.0% | | | 14 |
| ORR | | | 100 (n = 11) |
| ▪ CR | | | 36 |
| ▪ CRi | -- | -- | 18 |
| ▪ nPR | | | 9 |
| ▪ PR | | | 36 |

*79% with confirmed undetectable MRD. †Assessed only after 12 cycles I + V.

Wierda WG, et al. ASCO 2018. Abstract 7502.

Slide credit: clinicaloptions.com

In 11 pazienti con dati valutabili sul midollo osseo e trattati con 12 cicli di ibrutinib e venetoclax, il tasso di remissione completa (CR) è stato del 36% e il tasso di CR con recupero ematologico incompleto (CRi) del 18%. Le restanti risposte erano remissioni parziali nodulari (nPR; 9%) e remissioni parziali (PR) (36%). Tutti i pazienti con CR/CRi hanno fatto registrare un test MRD non rilevabile nel midollo osseo e il 60% delle persone con PR/nPR ha ottenuto una MRD negativa.

"Questo è un primo risultato per uno studio che è ancora in corso e che ha valutato la combinazione di ibrutinib e venetoclax in pazienti con LLC di età inferiore ai 70 anni", ha detto l'autore principale dello studio, **William G. Weirda**, direttore del Leukemia Center presso l'MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas. "Già i primi dati del test per l'MRD hanno mostrato risultati molto incoraggianti, rivelando un trattamento molto attivo e sicuro con una durata prefissata del trattamento con la combinazione".

Lo studio CAPTIVATE ha arruolato 164 pazienti con LLC, naïve al trattamento, con età mediana di 58 anni, il 32% aveva una malattia in stadio Rai III/IV, il 15% presentava la delezione 17p e il 18% la delezione 11q. La clearance mediana della creatinina era di 95 ml/min e il 30% dei pazienti aveva clearance inferiore a 80 ml/min. Ibrutinib è stato inizialmente somministrato da solo alla dose di 420 mg/die per i primi 3 cicli. Dopo questa fase, è stato aggiunto venetoclax fino ad arrivare a una dose di 400 mg/die. L'MRD è stata definita come meno dello 0,01% di cellule leucemiche, misurate con la citometria a flusso nel sangue periferico dopo 6 cicli di terapia combinata ed è stata misurata nuovamente nel midollo osseo dopo 12 cicli di trattamento con la

combinazione. Test dell'MRD con risultati non rilevabili sono stati ottenuti già nella fase iniziale dello studio. Nei pazienti con MRD valutabile (n = 30), il tasso di MRD negativa era del 77% dopo il ciclo 9. Nei 14 pazienti trattati con 12 cicli, il tasso di MRD-negatività è stato dell'86%, e dopo il ciclo 15 del 93%. Dopo il 12° ciclo, il 79% dei pazienti era MRD-negativo nel sangue periferico e nel midollo osseo. Dopo il ciclo 15, l'MRD non era rilevabile nel midollo osseo per l'86% dei pazienti.

Al momento dell'analisi, il 100% dei pazienti in cui si è potuta valutare l'efficacia era ancora in trattamento (n = 30). La durata mediana della terapia è stata di 10,4 mesi per ibrutinib e di 7,6 mesi per venetoclax. Ci sono stati due casi di TLS rilevata con gli esami di laboratorio, tuttavia questi pazienti non mostravano alcun sintomo clinico. Della popolazione totale di pazienti, 40 al basale erano ad alto rischio di TLS (24%). Dopo ibrutinib, solo quattro risultavano ad alto rischio (3%). In quelli a medio rischio per TLS e una clearance della creatinina < 80 ml/min (n = 37),

il 19% è stato declassato a basso rischio a seguito della terapia con ibrutinib e 29 pazienti non hanno più avuto bisogno di ricovero ospedaliero.

"Tre cicli iniziali di monoterapia con ibrutinib hanno portato a una riduzione della massa tumorale, in particolare nei pazienti a più alto rischio di TLS", ha osservato Weirda.

Per ciò che riguarda la sicurezza, i risultati sono stati valutati su 164 pazienti, i quali avevano ricevuto il run-in completo di 3 cicli più almeno una dose di venetoclax. Gli eventi avversi più comuni con la combinazione sono stati diarrea (63%), stanchezza (27%), nausea (35%), mal di testa (24%), infezioni delle vie respiratorie superiori (24%) e artralgia (29%). Quelli con grado ≥ 3 più comuni sono stati neutropenia (27%), ipertensione (6%), diarrea (4%) e trombocitopenia (6%). Eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento si sono verificati nel 5% ed è stata richiesta una riduzione della dose per il 16% dei pazienti. Durante il periodo di run-in con ibrutinib, si è verificata fibrillazione atriale nel

3% dei pazienti, con l'1,2% dei casi di grado 3. Con il trattamento combinato, la fibrillazione atriale ha avuto un'incidenza del 4,3% (nello 0,6% dei casi di grado 3). Non ci sono stati eventi di grado 4. I tassi d'infezione sono stati bassi sia nella fase iniziale che nella fase di combinazione e non si sono verificate infezioni di grado 4.

"Lo spettro e la frequenza degli eventi avversi osservati sono stati coerenti con quelli della monoterapia, e non sono comparsi nuovi segnali di sicurezza o problemi con la combinazione", ha detto Weirda.

I risultati dello studio CAPTIVATE sono coerenti con quelli dello studio di fase II TAP CLARITY, presentato al congresso dell'American Society of Hematology nel 2017. In questo studio, il tasso di CR/CRi con ibrutinib e venetoclax nei pazienti con LLC recidivante/refrattaria è risultato del 47% nei 38 pazienti valutabili per l'efficacia. L'ORR è stato del 100% e la percentuale di negatività del test dell'MRD del 37% nel sangue periferico e del 32% nel midollo osseo.

Uno studio di fase III noto come GLOW/CLL3011 sta attualmente reclutando pazienti per determinare l'effetto della combinazione di ibrutinib e venetoclax rispetto a clorambucil e obinutuzumab come trattamento di prima linea per pazienti con LLC. Inoltre, un altro studio (GAIA) sta esaminando varie combinazioni per pazienti con LLC non trattata. Un braccio di questo studio valuta la combinazione dei tre farmaci ibrutinib, venetoclax e obinutuzumab.

Luisa Frevola

Bibliografia

W.G. Wierda, et al. Phase 2 CAPTIVATE results of ibrutinib (ibr) plus venetoclax (ven) in first-line chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl; abstr 7502).

[Leggi](#)

CAPTIVATE: Safety

| Adverse Event, % | All Treated Patients (N = 164) |
|---|--------------------------------|
| Any grade ≥ 3 AE | 54 |
| Grade ≥ 3 treatment-related AE | 45 |
| ▪ Ibrutinib only | 21 |
| ▪ Venetoclax only | 13 |
| ▪ Ibrutinib + venetoclax | 21 |
| Serious treatment-related AE | 11 |
| ▪ Ibrutinib only | 6 |
| ▪ Venetoclax only | 2 |
| ▪ Ibrutinib + venetoclax | 4 |
| AEs leading to dose reduction/discontinuation | 16/5 |
| ▪ Ibrutinib | 12/5 |
| ▪ Venetoclax | 5/2 |

- 2 cases of laboratory TLS, none clinical; no deaths from AEs
- Combination associated with higher incidence of GI events and neutropenia than single-agent ibrutinib

Wierda WG, et al. ASCO 2018. Abstract 7502.

Slide credit: clinicaloptions.com

Leucemia mieloide acuta recidivata/refrattaria: risposte durature con ivosidenib

L'inibitore orale sperimentale dell'enzima isocitrato deidrogenasi 1 (IDH1) mutato ivosidenib ha portato a un tasso di risposta globale (ORR) pari al 41,6% nei pazienti con leucemia mieloide acuta recidivante/refrattaria IDH1-positiva in uno studio di fase I presentato al convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, e pubblicato contemporaneamente sul New England Journal of Medicine.

Nello studio, una dose giornaliera da 500 mg del farmaco ha portato a una sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 8,2 mesi, una remissione completa (CR) o una remissione completa con un parziale recupero ematologico (CRh) del 30,4% e un tasso di remissione completa del 21,6%. L'endpoint principale di efficacia era la CR o la CRh.



Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML

C.D. DiNardo, E.M. Stein, S. de Botton, G.J. Roboz, J.K. Altman, A.S. Mims, R. Swords, R.H. Collins, G.N. Mannis, D.A. Pollyea, W. Donnellan, A.T. Fathi, A. Pigneux, H.P. Erba, G.T. Prince, A.S. Stein, G.L. Uy, J.M. Foran, E. Traer, R.K. Stuart, M.L. Arellano, J.L. Slack, M.A. Sekeres, C. Willekens, S. Choe, H. Wang, V. Zhang, K.E. Yen, S.M. Kapsalis, H. Yang, D. Dai, B. Fan, M. Goldwasser, H. Liu, S. Agresta, B. Wu, E.C. Attar, M.S. Tallman, R.M. Stone, and H.M. Kantarjian

ABSTRACT

BACKGROUND

Mutations in the gene encoding isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) occur in 6 to 10% of patients with acute myeloid leukemia (AML). Ivosidenib (AG-120) is an oral, targeted, small-molecule inhibitor of mutant IDH1.

METHODS

We conducted a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study of ivosidenib monotherapy in IDH1-mutated AML. Safety and efficacy were assessed in all treated patients. The primary efficacy population included patients with relapsed or refractory AML receiving 500 mg of ivosidenib daily with at least 6 months of follow-up.

RESULTS

Overall, 258 patients received ivosidenib and had safety outcomes assessed. Among 179 patients with relapsed or refractory AML (179 patients), treatment-related adverse events occurred in at least 3 patients were prolongation of QTc interval (in 3.9%), and differentiation syndrome (in 3.4%),

"In questa popolazione di pazienti affetti da leucemia mieloide acuta recidivante/refrattaria IDH1-positiva, ivosidenib è stato in grado di ottenere risposte durature", ha spiegato l'autore principale dello studio, Da-

niel A. Pollyea, del Cancer Center dell'Università del Colorado. "Per la prima volta, abbiamo osservato una sopravvivenza globale mediana di 18,8 mesi nei pazienti che hanno raggiunto una risposta completa".

Dei 258 pazienti con mutazioni di IDH1 arruolati nello studio, 179 avevano una malattia recidivante o refrattaria.

La durata mediana della risposta per i pazienti che avevano ottenuto una CR è stata di 10,1 mesi (IC al 95% 6,5-22,2) ed è stata di 8,2 mesi (IC al 95% 5,6-12,0) per i pazienti che avevano ottenuto una CR o una CRh. La durata mediana della risposta per tutti i pazienti che avevano risposto è risultata di 6,5 mesi (IC al 95% 5,5-10,1). Tra i pazienti che avevano ottenuto una CR o una CRh, il 21% (7) non presentava mutazioni di IDH1 residue rilevabili.



Ivosidenib in R/R *IDH1*-Mutated AML: Clinical Responses

| Primary Efficacy Outcomes | R/R AML 500 mg Set* (N = 179) | Investigator Reported IWG Outcomes | R/R AML 500 mg Set* (N = 179) |
|---|----------------------------------|--|----------------------------------|
| CR + CRh rate, % (95% CI) | 31.8 (25.1-39.2) | ORR, [†] n (%) | 75 (41.9) |
| ▪ Median time to CR/CRh, mos (range) | 2.0 (0.9-5.6) | ▪ Median time to first response, mos (range) | 1.9 (0.8-4.7) |
| ▪ Median duration of CR/CRh, mos (95% CI) | 8.2 (5.6-12.0) | ▪ Median duration of response, mos (95% CI) | 6.5 (5.5-10.1) |
| CR rate, % (95% CI) | 24.0 (18.0-31.0) | Best response, n (%) | |
| ▪ Median time to CR, mos (range) | 2.8 (0.9-8.3) | ▪ CR | 43 (24.0) |
| ▪ Median duration of CR, mos (95% CI) | 10.1 (6.5-22.2) | ▪ CRi or CRp | 21 (11.7) |
| CRh rate, n (%) | 14 [‡] (7.8) | ▪ MLFS | 11 (6.1) |
| ▪ Median duration of CRh, mos (95% CI) | 3.6 (1.0-5.5) | ▪ SD | 68 (38.0) |
| | | ▪ PD | 15 (8.4) |
| | | ▪ NA | 21 (11.7) |

*n = 6 negative for *mIDH1* by companion diagnostic assay did not achieve a CR or CRh. [†]n = 9, CRi/CRp; n = 4, MLFS. [‡]Includes CR, CRi/CRp, MLFS, PR.

Pollyea DA, et al. ASCO 2018. Abstract 7000.

Slide credit: clinicaloptions.com

Ivosertib è un potente inibitore orale selettivo e reversibile dell'enzima *IDH1* mutato.

Le mutazioni di *IDH1* si verificano nel 6-10% dei pazienti con leucemia mieloide acuta e le mutazioni di *IDH1* e *IDH2* sono spesso presenti in pazienti con malattia recidivante/refrattaria. Nell'agosto 2017, la Food and Drug Administration ha approvato l'inibitore di *IDH2* enasidenib come trattamento per i pazienti con leucemia mieloide acuta *IDH2*-mutata recidivante o refrattaria in base ai risultati di uno studio di fase I/II.

Altri studi stanno valutando l'uso di ivosidenib in pazienti con leucemia mieloide acuta e con altre neoplasie ematologiche avanzate.

Gli eventi avversi più comuni di qualsiasi grado sono stati diarrea (33,5%), leucocitosi (31,3%), nausea (31,3%), neutropenia febbrile (29,1%) e affaticamento (28,5%).

Leucocitosi di grado ≥ 3 è stata riportata da 14 pazienti (8%) ed è stata gestita con idrossiurea in tutti i casi. Diciotto pazienti (10%) hanno mostrato un prolungamento del tratto QT di grado ≥ 3 , senza decessi. Inoltre, 19 pazienti (10,6%) hanno presentato la sindrome da differenziazione legata all'inibitore di *IDH* (*IDH-DS*), di qualsiasi grado. *IDH-DS* di grado ≥ 3 è stata osservata in 9 pazienti (5%). Tale sindrome è stata gestita con corticosteroidi e diuretici, e nessun caso ha portato a una riduzione della dose, del trattamento o alla morte.

"La maggior parte di questi pazienti ha avuto una risposta, quindi il messaggio è che la terapia di supporto e il trattamento continuativo possono consentire ai pazienti con *IDH-DS* di ottenere una risposta", ha spiegato Pollyea.

"Questa terapia orale è stata in grado di eradicare completamente l'evidenza del clone *IDH1* nel 23% dei pazienti che avevano raggiunto una risposta completa e questo dato è risultato correlato con outcome clinici migliori", ha concluso Pollyea.

Elisa Spelta

Bibliografia

D.A. Pollyea, et al. Ivosidenib (IVO; AG-120) in mutant *IDH1* relapsed/refractory acute myeloid leukemia (R/R AML): Results of a phase 1 study. *J Clin Oncol*.2018;36(suppl_abstr 7000).

[Leggi](#)

C.D. DiNardo, et al. Durable remissions with ivosidenib in *IDH1*-mutated relapsed or refractory AML. [published online June 2, 2018] *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1716984.

[Leggi](#)

Leucemia a cellule capellute: risposte complete e durature con moxetumomab pasudotox

Moxetumomab pasudotox, la prima immunotossina ricombinante ad azione mirata contro la proteina CD22, un glicopeptide iperespresso dall'85% delle neoplasie a cellule B, ha prodotto risposte importanti e durature in un'elevata percentuale di pazienti affetti da leucemia a cellule capellute (HCL) recidivante/refrattaria. Il dato emerge da uno studio presentato al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, da **Robert Kreitman**, direttore della Divisione di Immunoterapia Clinica del Centro per la Ricerca sul Cancro di Bethesda.

CD22 è una glicoproteina transmembrana specifica delle cellule B che è presente nel compartimento intracellulare, durante la fase tardiva di sviluppo delle cellule precursori dei linfociti B. Successivamente, con la maturazione a cellule B, CD22 si sposta sulla membrana plasmatica fino a quando non avviene la differenziazione in plasmacellule che non esprimono più la mole-

cola. Le cellule neoplastiche dei tumori maligni delle cellule B, invece, iperesprimono CD22. L'espressione di CD22 può essere particolarmente elevata nell'HCL e nella leucemia prolinfocitica.

L'HCL è una rara forma di tumore ematologico a crescita lenta, causato dalla trasformazione maligna dei linfociti B maturi. Secondo Kreitman, nonostante le terapie di prima linea offrano risposte durature, l'HCL recidivante/refrattaria non sembra essere curabile e pertanto servono nuovi trattamenti più efficaci. In questo contesto si inserisce moxetumomab, un'immunotossina composta dalla porzione anticorpale anti-CD22 responsabile del legame, unita con una tossina. Dopo essersi legata a CD22, la molecola viene internalizzata ed elaborata, rilasciando così la sua componente tossica che inibisce la sintesi proteica, portando alla morte programmata (apoptosi) della cellula cancerogena.



Al fine di verificare il tasso di risposte complete durature, definite come risposte complete (CR) seguite da remissione ematologica (HR) per almeno 6 mesi, è stato effettuato uno studio multicentrico (coinvolti 34 centri in 14 Paesi), a singolo braccio, su moxetumomab. La CR è stata definita come una HR per almeno 4 settimane, che si doveva accompagnare sia alla scomparsa delle cellule capellute nel midollo osseo sia alla risoluzione dell'epatomegalia e della linfoadenopatia. L'HR è stata definita come la risoluzione della citopenia senza ricorso a trasfusioni o a fattori di crescita per almeno 4 settimane. È stato valutato anche lo stato della malattia minima residua (MRD) all'immunoistochimica. Sia la valutazione della risposta sia quella dell'MRD sono state condotte in cieco e in modo centralizzato da revisori indipendenti.

Gli 80 pazienti arruolati (età mediana 60 anni) dovevano avere diagnosi certa di HCL, aver avuto almeno un episodio di citopenia o una splenomegalia sintomatica ed essere stati trattati in precedenza con almeno due terapie sistemiche, incluso un minimo di due cicli con analoghi nucleosidici delle purine (PNA) o un ciclo con PNA seguito da rituximab o un inibitore di BRAF. I pazienti sono stati trattati con moxetumomab pasudotox 40 µg/kg per via endovenosa i giorni 1, 3 e 5 di ogni ciclo di trattamento di 28 giorni (il 62,5% dei pazienti ne ha completati 6). Il farmaco poteva essere interrotto in caso di progressione della malattia, inizio di una terapia alternativa, CR con malattia minima residua (MRD) prima dei 6 cicli o tossicità inaccettabile.

Moxetumomab Pasudotox in Relapsed/Refractory HCL: Responses

| Response, % | Blinded Independent Central Review | Investigator Assessed |
|------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Durable CR, % (95% CI) | 30 (20-41) | 48 (36-59) |
| ORR, % (95% CI) | 75 (64-84) | 79 (68-87) |
| ▪ CR | 41 (30-53) | 51 (40-63) |
| ▪ CR, MRD negative | 34 (24-45) | 33 (22-44) |
| ▪ PR | 34 | 28 |
| ▪ SD | 15 | 11 |
| ▪ PD | 3 | 4 |
| ▪ NE | 8 | 6 |

- 62.5% completed 6 cycles and are ongoing in follow-up (median follow-up: 16.7 mos); 15% discontinued after achieving MRD-negative CR
- 30% discontinued the study due to PD or new HCL treatment, but only 2.5% discontinued during the treatment phase due to PD

Kreitman RJ, et al. ASCO 2018. Abstract 7004. Slide credit: clinicaloptions.com

Con un follow up mediano di 16,7 mesi, il 30% dei pazienti (24) ha ottenuto una CR duratura e il 41% (33 pazienti) una CR. Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato del 75% (60 pazienti su 80) e l'80% dei pazienti (64 su 80) ha raggiunto una HR, con una insorgenza mediana di 1,1 mesi. In cinque pazienti, la comparsa di CR è avvenuta dopo il termine del trattamento, così che non ha potuto essere calcolata dal revisore. Dei 33 pazienti con CR, 27 sono risultati MRD-negativi. Va inoltre sottolineato come la durata mediana dell'ORR e della sopravvivenza libera da progressione (PFS) non siano ancora state raggiunte.

L'infiltrazione di cellule leucemiche nel midollo osseo è diminuita in tutti i responder e nei pazienti con malattia stabile. La risposta alla malattia si è ottenuta nonostante l'immunogenicità significativa. Il tasso di anticorpi anti-farmaco era del 59% al basale ed è salito all'88% durante la terapia, con un aumento

Moxetumomab Pasudotox in Relapsed/Refractory HCL: Safety and Tolerability

| Grade 3/4 Treatment-Emergent AEs in > 2% of Patients, % | All Patients (N = 80) |
|---|-----------------------|
| Any | 30.0 |
| Lymphopenia | 7.5 |
| Hemolytic uremic syndrome | 5.0 |
| Capillary leak syndrome | 2.5 |
| Nausea | 2.5 |

| Grade 3/4 Treatment-Emergent AEs in > 2% of Patients, % | All Patients (N = 80) |
|---|-----------------------|
| Anemia | 2.5 |
| WBC decrease | 2.5 |
| Hypertension | 2.5 |
| Platelet count decrease | 2.5 |
| Neutropenia | 2.5 |
| Acute kidney injury | 2.5 |

- 10% patients discontinued due to treatment-related AE
- 10 pts developed hemolytic uremic syndrome and/or capillary leak syndrome; events resolved with supportive care and/or treatment discontinuation

Kreitman RJ, et al. ASCO 2018. Abstract 7004.

Slide credit: clinicaloptions.com

Gli eventi avversi correlati al trattamento che hanno avuto un'incidenza $\geq 20\%$ sono stati nausea (27,5%), edema periferico (26,3%), cefalea (21,3%) e piressia (20,0%). L'incidenza di qualsiasi evento avverso di grado 3/4 correlato al trattamento è stata del 30,0% e ha incluso la linfopenia nel 7,5% dei pazienti, la sindrome da perdita capillare nel 2,5% e la sindrome emolitico-uremica nel 5,0% (queste ultime reversibili e risolte con cure di supporto e/o interruzione del trattamento). La gestione di questi eventi avversi si è basata sull'idratazione profilattica orale durante la prima settimana di ogni ciclo e l'integrazione di liquidi per via endovenosa il giorno dell'infusione.

del titolo dopo il trattamento e una tendenza verso una riduzione dell'immunogenicità nei pazienti che raggiungevano una CR.

I livelli mediani delle immunoglobuline sono rimasti invariati dopo il trattamento e la conta delle cellule T CD4 è rimasta stabile o è aumentata dopo una diminuzione transitoria il giorno 8, confermando l'effetto non immunosoppressivo di questo trattamento", ha affermato Kreitman.

Alla luce di queste evidenze, Kreitman ha concluso affermando che moxetumomab ha il potenziale per diventare l'opzione terapeutica standard per i pazienti con HCL recidivante/refrattaria.

Luisa Frevola

Bibliografia

R.J. Kreitman, et al. Moxetumomab pasudotox in heavily pretreated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia: Results of a pivotal international study. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl; abstr 7004).

[Leggi](#)

PHARMASTAR[★]

il Giornale on-line sui Farmaci

Sindromi mielodisplastiche a basso rischio, terapia precoce con dosi ridotte di ipometilante può migliorare gli outcome

Il trattamento precoce con dosi inferiori a quelle standard di agenti ipometilanti nelle prime fasi del trattamento potrebbe migliorare gli outcome tra i pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio indipendenti dalle trasfusioni (MDS). Lo evidenzia un'analisi condotta presso l'MD Anderson Cancer Center di Houston e selezionata tra le comunicazioni orali presentate al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Gli ipometilanti rappresentano lo standard di cura tra i pazienti con sindromi mielodisplastiche a rischio elevato; tuttavia, l'effetto di questo trattamento tra i pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio non è chiaro, si legge nell'abstract.

Dati dell'MD Anderson hanno indicato che schedule con dosi attenuate di ipometilante sono attive e sicure nei pazienti a basso rischio, ma servono ulteriori indagini per verificare se siano sicure e attive anche pazienti a basso rischio indipendenti dalle trasfusioni.

Nell'analisi portata all'ASCO, **Mahesh Swaminathan** e i colleghi hanno valutato gli outcome di una coorte di 87 pazienti con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio 1 secondo il sistema internazionale di valutazione prognostica (IPSS) trattati con dosi attenuate di ipometilanti tra il 2012 e il 2017 presso il centro texano. La terapia consisteva in decitabina per via endovenosa 20 mg/m² o azacitidina 75 mg/m² per 3 giorni ogni 28 giorni o azacitidina alla stessa dose e schedula per 5 giorni. Tutti i partecipanti non avevano bisogno di trasfusioni all'inizio dello studio.

Il 66% dei pazienti (57) erano a rischio intermedio-1 secondo l'IPSS e il 34% (30) a basso rischio, mentre rispettivamente il 59% (51), il 26% (23) e il 15% (13) sono stati considerati a rischio intermedio, alto o basso secondo l'MD Anderson Cancer Center Lower Risk Prognostic Model. Il 7% dei pazienti (6) presentava una citogenetica sfavorevole, il 25% (22) una citogenetica intermedia e il 68% (59) una citogenetica favorevole.

Negli 80 pazienti valutabili, la percentuale di risposta complessiva è risultata del 74%, con una percentuale di risposta completa del 50%. La sopravvivenza globale mediana non era valutabile al momento dell'analisi dei dati e la sopravvivenza libera da eventi mediana è risultata di 35,4 mesi.

Il 3% dei pazienti ha mostrato segni di progressione della malattia, il 24% non ha risposto al trattamento, mentre nell'8% dei casi si è osservata una progressione verso una leucemia mieloide acuta.

Al momento dell'analisi della risposta, il 6% dei pazienti era diventato dipendente dalle trasfusioni.

L'analisi genetica ha rivelato che mutazioni di TET2 erano presenti nel 30% dei casi, mutazioni di ASXL1 nel 9% e mutazioni di RUNX1 nell'8%.

Sulla base di questi risultati, Swaminathan e i colleghi concludono che "un intervento precoce con dosi attenuate di ipometilanti in pazienti con sindromi mielodisplastiche indipendenti dalle trasfusioni a basso rischio è sicuro e attivo e potrebbe modificare la storia naturale delle sindromi mielodisplastiche".

Bibliografia

M. Swaminathan, et al. Association of early intervention in transfusion independent (TI) patients (Pts) with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS) treated with attenuated doses of hypomethylating agents (HMAs) with high response rates and long duration of response. ASCO 2018; J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7001).

[Leggi](#)

Alessandra Terzaghi

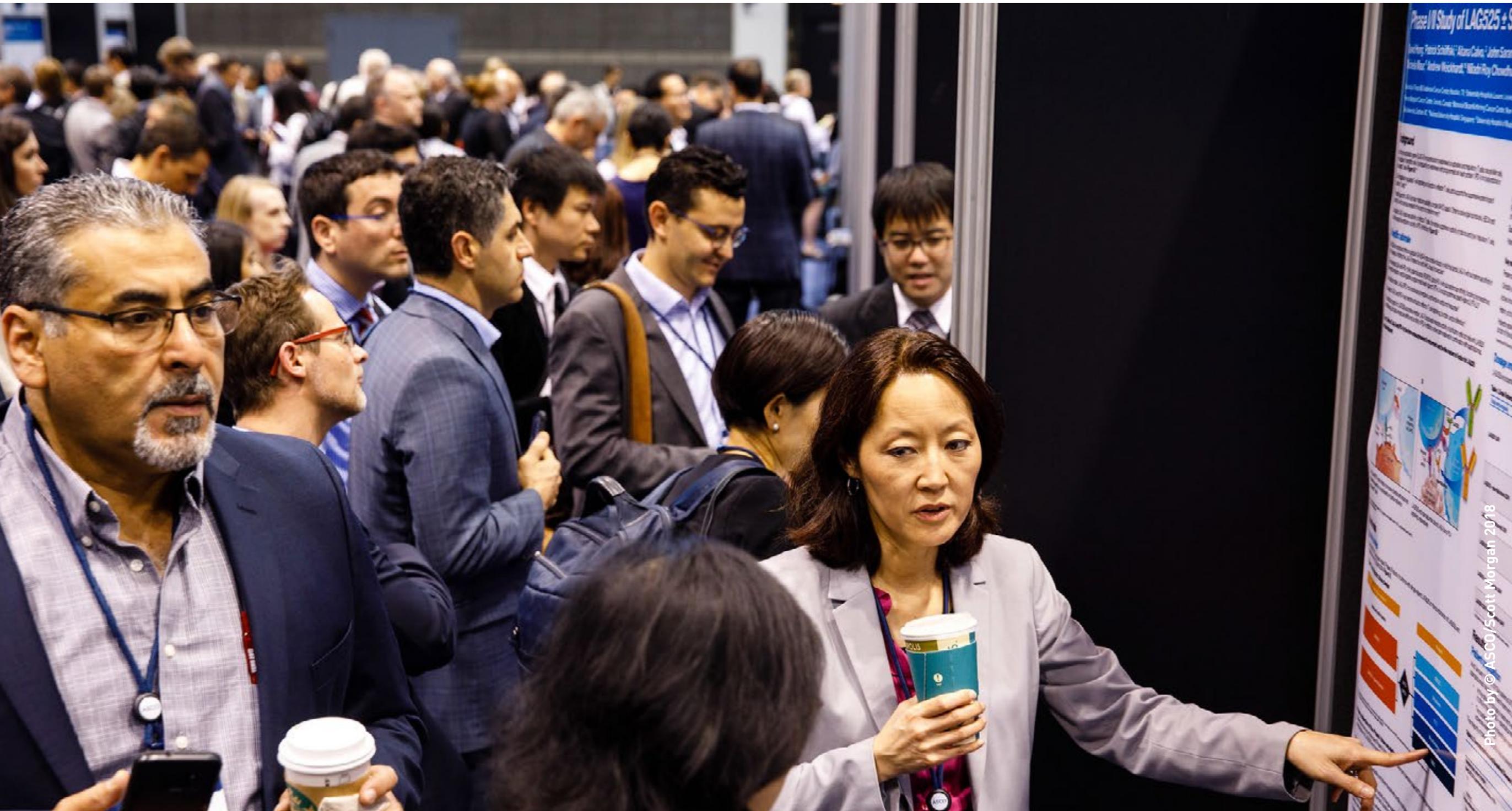


Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

TUMORI CUTANEI

- Melanoma avanzato BRAF+, con encorafenib-binimetinib sopravvivenza raddoppiata rispetto al solo vemurafenib
- Carcinoma cutaneo a cellule squamose avanzato, prime speranze di cura con cemiplimab. Studio sul NEJM
- Melanoma avanzato, pembrolizumab in prima linea efficace nel tempo: 41% dei pazienti vivo a 5 anni
- Melanoma resecato in stadio III-IV, sopravvivenza libera da recidiva migliore e duratura con nivolumab rispetto a ipilimumab
- Carcinoma a cellule di Merkel, con avelumab risposte mantenute per più di 2 anni

Melanoma avanzato BRAF+, con encorafenib-binimetinib sopravvivenza raddoppiata rispetto al solo vemurafenib

Una nuova combinazione di un inibitore di BRAF, encorafenib, e un inibitore di MEK, binimetinib, ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza globale (OS) rispetto vemurafenib o encorafenib in monoterapia in pazienti con melanoma avanzato/metastatico con BRAF mutato. È quanto emerge dallo studio **COLUMBUS**, un trial multicentrico internazionale di fase III presentato all'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a Chicago, e selezionato fra i lavori inseriti nella sezione 'Best of ASCO'.

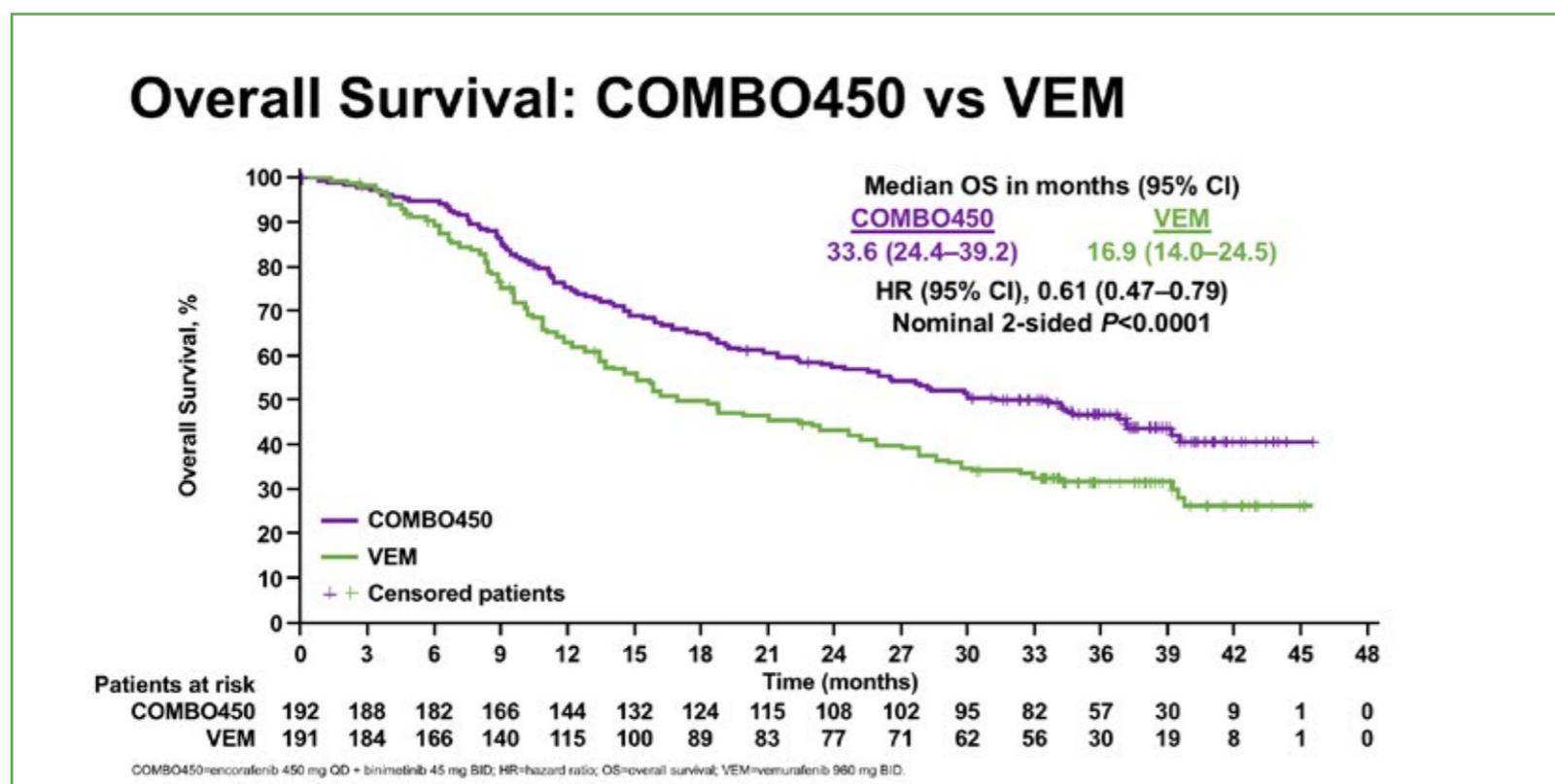
L'OS mediana è risultata, infatti, di 33,6 mesi nei pazienti trattati con la combinazione di encorafenib e binimetinib contro 16,9 mesi nei pazienti trattati con vemurafenib in monoterapia e 23,5 mesi in quelli trattati con encorafenib in monoterapia.

Con la combinazione si è ottenuta una riduzione del 39% del rischio di decesso rispetto al solo vemurafenib (HR 0,61; IC al 95% 0,47, 0,79; $P < 0,0001$).

Inoltre, i risultati aggiornati relativi alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana sono rimasti coerenti con quanto riportato in precedenza e confermano la superiorità della combinazione rispetto a entrambe le monoterapie anche su questo fronte: 14,9 mesi con encorafenib e binimetinib contro 7,3 mesi con vemurafenib (HR 0,51; IC al 95% 0,39-0,67; $P < 0,0001$) e 9,6 mesi con encorafenib.

Nuovo parametro di riferimento per l'efficacia delle terapie target

"La terapia combinata con encorafenib più binimetinib fornisce un nuovo parametro di riferimento di efficacia per le terapie target e rappresenta un'opzione di trattamento pro-



mettente per i pazienti con melanoma portatori della mutazione BRAFV600" ha detto il primo autore dello studio, **Reinhard Drummer**, del dipartimento di dermatologia dell'Università di Zurigo.

Drummer ha fatto anche notare che l'efficacia di vemurafenib osservata nel braccio di controllo è coerente con i dati storici ottenuti con questo farmaco, il che fornisce un ulteriore parametro di riferimento per la validazione della popolazione di pazienti e dei risultati osservati nello studio COLUMBUS.

"Il risultato è di estremo interesse: infatti, con le altre combinazioni di BRAF-inibitori e MEK-inibitori, la mediana di sopravvivenza è di circa 22 mesi, simile a quella osservata nel braccio trattati con encorafenib 300 mg" ha sottolineato ai nostri microfoni **Paola Queirolo**, del Policlinico San Martino di Genova.

"Una mediana di 10 mesi in più di sopravvivenza rispetto alle altre combinazioni ci fa sperare in un beneficio più prolungato di questa combinazione rispetto a quelle già testate, che sono diventate uno standard di cura del melanoma in fase avanzata" ha aggiunto l'esperta italiana.

Lo studio COLUMBUS

Lo studio COLUMBUS è un trial in due parti, randomizzato, in aperto, in cui si sono valutate efficacia e sicurezza della combinazione di encorafenib e binimetinib rispetto alla monoterapia con vemurafenib o encorafenib in 921 pazienti con melanoma localmente avanzato non resecabile o metastatico, portatori della mutazione BRAFV600E o BRAFV600K, arruolati presso 200 centri situati in Nord America, Europa, Sud America, Africa, Asia e Australia. I partecipanti dovevano avere un performance status pari a 0 o 1 ed erano naïve al trattamento o progrediti in seguito a un'immunoterapia di prima linea.



Prof.ssa Paola Queirolo

Melanoma metastatico, doppio attacco a BRAF e MEK strategia più efficace nei pazienti BRAF+

GUARDA IL VIDEO

La prima parte dello studio ha coinvolto 577 pazienti (arruolati presso 162 ospedali di 28 Paesi) assegnati in modo casuale e in rapporto 1: 1: 1 al trattamento con encorafenib 450 mg per via orale una volta al giorno più binimetinib 45 mg due volte al giorno, il solo encorafenib 300 mg per via orale una volta al giorno oppure il solo vemurafenib 960 mg per via orale due volte al giorno.

L'endpoint primario dello studio era la PFS nel braccio trattato con la combinazione rispetto al braccio trattato con il solo vemurafenib, valutata in modo centralizzato da revisori indipendenti, in cieco, mentre gli endpoint secondari comprendevano la PFS nel braccio encorafenib-binimetinib rispetto al braccio encorafenib e l'OS nel braccio encorafenib-binimetinib rispetto al braccio trattato con il solo vemurafenib.

Beneficio di PFS confermato nella nuova analisi

La prima analisi dello studio, pubblicata nel maggio scorso su The Lancet Oncology, ha mostrato che nel braccio trattato con i due inibitori combinati la PFS mediana è più che raddoppiata

rispetto al braccio trattato con il solo vemurafenib: 14,9 mesi contro 7,3 mesi (HR 0,54; IC al 95% 0,41-0,71; $P < 0,0001$); nel braccio trattato con encorafenib, invece, la PFS mediana è risultata di 9,6 mesi (HR 0,75; IC al 95% 0,56-1,00; $P = 0,051$).

Nell'analisi presentata ora all'ASCO, Drummer e i colleghi hanno riportato i risultati di un'analisi pianificata dell'OS, con un follow-up mediano di 21,5 mesi.

La durata mediana dell'esposizione al trattamento è stata di 51 settimane per il gruppo trattato con la combinazione, 31 settimane per quello trattato con il solo encorafenib e 26 settimane per quello trattato con il solo vemurafenib.

Miglioramento della risposta e della sua durata

La percentuale di risposta complessiva è risultata del 64% secondo la revisione centralizzata e del 76% secondo gli sperimentatori locali nel braccio trattato con la combinazione, rispettivamente del 52% e 58% in quello trattato con il solo encorafenib e rispettivamente del 41% e 49% in quello trattato con il solo vemurafenib.

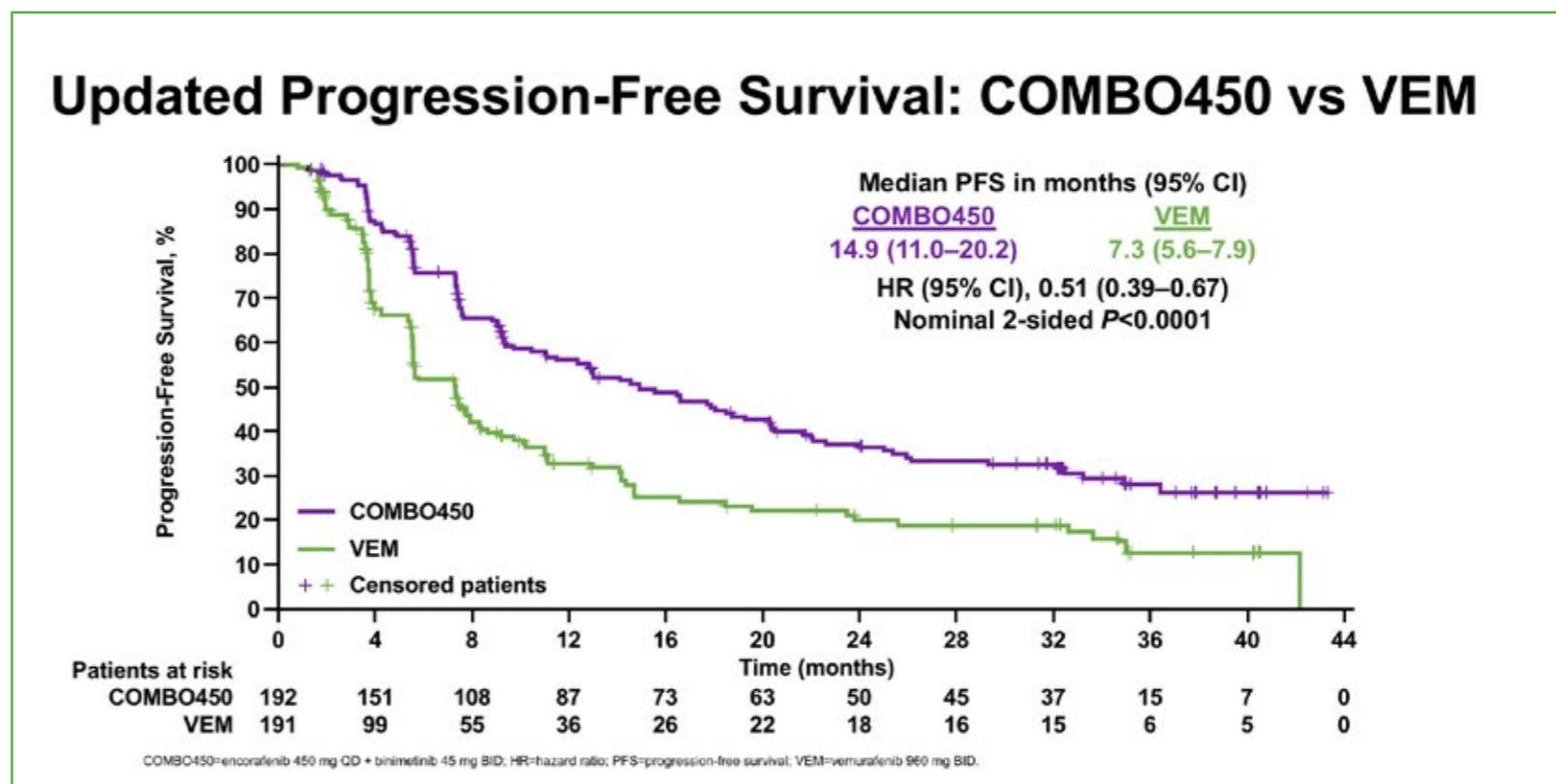
La durata mediana della risposta è risultata di 18,6 mesi secondo i revisori centrali e 16,2 mesi secondo gli sperimentatori locali tra i pazienti trattati con la combinazione, rispettivamente di 15,2 mesi e 14,8 tra i pazienti trattati con encorafenib e rispettivamente di 2,3 mesi e 7,7 mesi tra i pazienti trattati con vemurafenib.

Encorafenib superiore a vemurafenib

La combinazione ha prolungato l'OS non solo rispetto alla monoterapia con vemurafenib, ma anche rispetto a quella con encorafenib; in questo secondo caso, tuttavia, la differenza non ha raggiunto la significatività statistica (HR 0,81; IC al 95% 0,61-1,06). Invece, la monoterapia con encorafenib ha mostrato un beneficio rispetto a vemurafenib (HR 0,76; IC al 95% 0,58-0,98).

Risultati analoghi per la PFS, risultata maggiore con la combinazione anche rispetto al solo encorafenib (HR 0,77; IC al 95% 0,59-1), così come con encorafenib rispetto a vemurafenib (HR 0,68; IC al 95% 0,52-0,88).

“Encorafenib è un inibitore più potente rispetto agli altri inibitori di BRAF, perché il suo legame al target è più duraturo e più forte: il tempo di dissociazione è, infatti, più di 30 ore e ciò fa sì che questo farmaco, rimanendo più tempo sul target, dia un'inibizione maggiore rispetto agli altri della classe” ha spiegato a noi di Pharmastar, **Paolo Ascierto**, dell'Istituto Nazionale Tumori



IRCCS-Fondazione G. Pascale di Napoli, che è anche il secondo autore dello studio.

“Questa comparazione diretta fra i due BRAF inibitori - encorafenib e vemurafenib -ci permette ora di dire che encorafenib è il migliore anche in termini di outcome, e non solo di farmacocinetica” ha aggiunto l’opinion leader italiano.

Combinazione meno tossica della monoterapia

“Il profilo di sicurezza è un altro dato molto interessante dello studio perché questa combinazione di un BRAF-inibitore e un MEK-inibitore ha dimostrato di essere meno gravata dal problema della febbre e da quello della fotosensibilità, che sono eventi avversi tipicamente associati alle altre combinazioni, e ha una tollerabilità migliore, il che potrebbe avere un’importanza notevole all’atto della scelta del trattamento” ha sottolineato poi Ascierto.

Inoltre, la combinazione di BRAF-inibitore e MEK-inibitore conferma di essere ben tollerata e meno tossica rispetto alla monoterapia.

L’incidenza complessiva degli eventi avversi è risultata del 98% nei pazienti trattati con la combinazione, del 99% in quelli del gruppo encorafenib e del 100% in quelli del gruppo vemurafenib. Tuttavia, gli eventi di grado 3 o 4 sono stati più frequenti nei gruppi trattati in monoterapia con encorafenib (67%) o vemurafenib (66%) rispetto al gruppo trattato con la combinazione (64%), così come le riduzioni di dosaggio o le interruzioni del trattamento (rispettivamente 71% e 62% contro 53%).

Gli eventi avversi di grado 3/4 che si sono verificati in oltre il 5% dei pazienti trattati con la combinazione sono stati un aumento della gamma-glutamilttransferasi (GGT) (9%), un aumento della creatina fosfochinasi (7%) e ipertensione (6%).



Prof. Paolo Ascierto

Melanoma metastatico, combinazione encorafenib-binimetinib raddoppia la sopravvivenza

 **GUARDA IL VIDEO**

I commenti degli esperti

“I dati di OS andrebbero interpretati con cautela, in quanto direttamente responsabile della sopravvivenza potrebbe essere non la combinazione dei due inibitori, bensì ciò con cui i pazienti vengono trattati successivamente, perché le terapie che questi pazienti fanno dopo la progressione impattano sull’OS” ha commentato **Sapna Patel**, dello University of Texas MD Anderson Cancer Center di Houston.

Tuttavia, i dati mostrano che nello studio COLUMBUS c’è stato un uso limitato dell’immunoterapia post-sperimentazione, in accordo con altri studi pubblicati su inibitori di BRAF e MEK nel melanoma avanzato BRAF-mutato, il che porterebbe a escludere la presenza di bias in questo senso.

“I dati presentati all’ASCO dimostrano che il ricorso all’immunoterapia dopo il trattamento sperimentale è stato simile nei gruppi di trattamento, indice del fatto che è improbabile che questi trattamenti successivi abbiano contribuito alle differenze osservate nella sopravvivenza” ha affermato **Keith T. Flaherty**,

direttore del Termeer Center for Targeted Therapy del Massachusetts General Hospital Cancer Center di Boston e professore di Medicina presso la Harvard University.

"Ciò suggerisce, quindi, che encorafenib e binimetinib potrebbero rappresentare una nuova promettente opzione di trattamento per i pazienti con melanoma avanzato BRAF-mutato" ha aggiunto il professore.

Possibile impiego per un rechallenge dopo target therapy e immunoterapia

La combinazione encorafenib-binimetinib è la terza combinazione di un inibitore di BRAF e un inibitore di MEK confrontata con un inibitore di BRAF in monoterapia in uno studio di fase III; con questa nuova combinazione, tuttavia, si ottengono sia una PFS sia un'OS più prolungare rispetto a quelle precedenti, ha rimarcato Patel.

Inoltre, "avere una terza opzione terapeutica in un momento in cui siamo riusciti a prolungare così tanto la sopravvivenza di questi pazienti potrebbe essere molto utile, per esempio, per il rechallenge" ha sottolineato Queirolo.

"Pensiamo a quei pazienti con melanoma BRAF-mutato che sono andati in progressione nonostante il trattamento con le target therapy e sono ancora vivi dopo 5-6 anni, hanno fatto in seconda linea l'immunoterapia e sono progrediti nuovamente: in questi casi, la nuova combinazione encorafenib-binimetinib potrebbe rappresentare un'ottima strategia per trattare nuovamente i pazienti con farmaci mirati e ci sono dati preliminari che ne dimostrano l'efficacia" ha concluso l'esperta.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

R. Dummer, et al. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9504)

[Leggi](#)



Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

Carcinoma cutaneo a cellule squamose avanzato, prime speranze di cura con cemiplimab. Studio sul NEJM

È il secondo tumore della pelle per mortalità dopo il melanoma: è il carcinoma cutaneo a cellule squamose (o carcinoma spinocellulare), una patologia che per le forme più avanzate è attualmente orfana di cure. Ora, due nuovi studi pubblicati sul New England Journal of Medicine (NEJM) e presentati in contemporanea a Chicago, al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), aprono nuove possibilità di cura grazie all'immunoterapia con un nuovo anticorpo monoclonale, cemiplimab, un inibitore del checkpoint immunitario PD-1 sviluppato da Sanofi insieme a Regeneron.



Prof. Paolo Marchetti

Ca cutaneo a cellule squamose, risposte promettenti e durature con l'anti-PD-1 cemiplimab

Nei due studi, in cui sono stati coinvolti soggetti con tumore sia metastatico sia localmente avanzato, un paziente su due ha risposto al trattamento con l'anti-PD-1.

 **GUARDA IL VIDEO**

“I risultati presentati al congresso dell'ASCO mostrano l'efficacia di cemiplimab nel carcinoma cutaneo a cellule squamose avanzato, con effetti che durano nel tempo” ha commentato **Paolo Ascierto**, Direttore dell'Unità di Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative dell'Istituto Nazionale Tumori-Fondazione 'G. Pascale' di Napoli.

“Si tratta del più ampio set di dati in questa patologia, significativo anche rispetto al profilo di tollerabilità di questo farmaco immunoterapico, un aspetto particolarmente importante, questo, alla luce dell'età spesso avanzata di questi pazienti e della frequente compresenza di altre patologie concomitanti” ha aggiunto l'oncologo.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma

M.R. Migden, D. Rischin, C.D. Schmults, A. Guminski, A. Hauschild, K.D. Lewis, C.H. Chung, L. Hernandez-Aya, A.M. Lim, A.L.S. Chang, G. Rabinowits, A.A. Thai, L.A. Dunn, B.G.M. Hughes, N.I. Khushalani, B. Modi, D. Schadendorf, B. Gao, F. Seebach, S. Li, J. Li, M. Mathias, J. Booth, K. Mohan, E. Stankevich, H.M. Babiker, I. Brana, M. Gil-Martin, J. Homsí, M.L. Johnson, V. Moreno, J. Niu, T.K. Owonikoko, K.P. Papadopoulos, G.D. Yancopoulos, I. Lowy, and M.G. Fury

ABSTRACT

BACKGROUND
No systemic therapies have been approved for the treatment of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. This cancer may be responsive to immune therapy, because the mutation burden of the tumor is high and the disease risk is strongly associated with immunosuppression. In the dose-escalation portion of the phase 1 study of cemiplimab, a deep and durable response was observed in a patient with metastatic cutaneous squamous-cell carcinoma.

METHODS
We report the results of the phase 1 study of cemiplimab for expansion cohorts of patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous-cell carcinoma, as well as the results of the pivotal phase 2 study for a cohort of patients with metastatic disease (metastatic-disease cohort). In both studies, the patients received cemiplimab (3 mg per kilogram of body weight) every 2 weeks. In the phase 2 study, the primary endpoint was overall survival at 12 weeks.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Migden at the Departments of Dermatology and Head and Neck Surgery, University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1400 Pressler St., #1452, Houston, TX 77030, or at mrmigden@mdanderson.org.
Drs. Migden and Rischin contributed equally to this article.

This article was published on June 4, 2018, at NEJM.org.
DOI: 10.1056/NEJMoa1805131
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.



“Un nuovo successo, quindi, dell’immunoterapia in un contesto terapeutico - quello dei tumori squamosi della cute metastatici - per i quali non avevamo risorse terapeutiche importanti” ha sottolineato ai nostri microfoni **Paolo Marchetti**, Professore Ordinario di Oncologia medica dell’Università ‘La Sapienza’ di Roma.

“I buoni risultati osservati con cemiplimab sono degni di nota perché il carcinoma cutaneo a cellule squamose avanzato è una condizione molto grave, per la quale attualmente non esistono trattamenti approvati una volta che l’intervento chirurgico non è più un’opzione praticabile” ha detto **Michael R. Migden**, coautore dello studio e professore associato presso il Dipartimento di Dermatologia e Chirurgia della testa e del collo presso l’MD Anderson Cancer Center dell’Università del Texas.

I presupposti

Ad oggi non esistono terapie sistemiche approvate per il trattamento del carcinoma cutaneo a cellule squamose avanzato e “il trattamento convenzionale basato sulla chemioterapia ha dato risultati complessivamente molto deludenti” ha ricordato Marchetti.

Tuttavia, questo tumore ha caratteristiche cliniche e molecolari in virtù delle quali potrebbe essere sensibile all’immunoterapia, in quanto ha un carico di mutazioni elevato e il rischio di sviluppare la malattia è aumentato nei pazienti immunosoppressi, come quelli sottoposti a trapianto d’organo e, di conseguenza, a una terapia immunosoppressiva.

Migden e i colleghi hanno dunque messo alla prova cemiplimab in uno studio di fase I su pazienti con carcinoma a cellule squamose cutanee avanzato e nella parte di dose-escalation di questo studio hanno osservato una risposta profonda e duratura in pazienti trattati con questo farmaco.

Risultati di due studi

I dati presentati ora al congresso dell’ASCO e pubblicati sul NEJM comprendono i risultati dello studio registrativo di fase II **EMPOWER-CSCC-1**, su una coorte di 59 pazienti in fase metastatica, e delle coorti espanse dello studio sopra citato di fase I, formate complessivamente da 26 pazienti con tumore sia localmente avanzato sia metastatico.

In entrambi gli studi, i pazienti sono stati trattati con cemiplimab 3 mg/kg ogni 2 settimane, per un massimo di 96 settimane nella fase II e un massimo di 48 settimane nella fase I.

L’endpoint primario della fase II era il tasso di risposta, valutata da revisori indipendenti in modo centralizzato, ogni 8 settimane.

“Cemiplimab ha dimostrato di essere attivo nel carcinoma cutaneo a cellule squamose a sia in pazienti metastatici sia localmente avanzati, con risultati clinicamente significativi e coerenti tra lo studio di fase I e quello di fase II” ha detto Migden.

“Sia nello studio di fase II sia nelle coorti espanse dello studio di fase I questo farmaco ha dimostrato una ottima capacità di controllare la malattia. Ci sono stati pochissimi casi di pazienti in progressione dopo un controllo iniziale, con un profilo tossicità direi meglio gestibile rispetto ad altri farmaci appartenenti alla stessa classe” ha aggiunto Marchetti.

Lo studio EMPOWER-CSCC-1

In questo studio, che è stato oggetto di una presentazione orale all’ASCO, l’età mediana dei 59 pazienti era di 71 anni (range: 38-93) e 43 di essi (il 73%) avevano non meno di 65 anni.

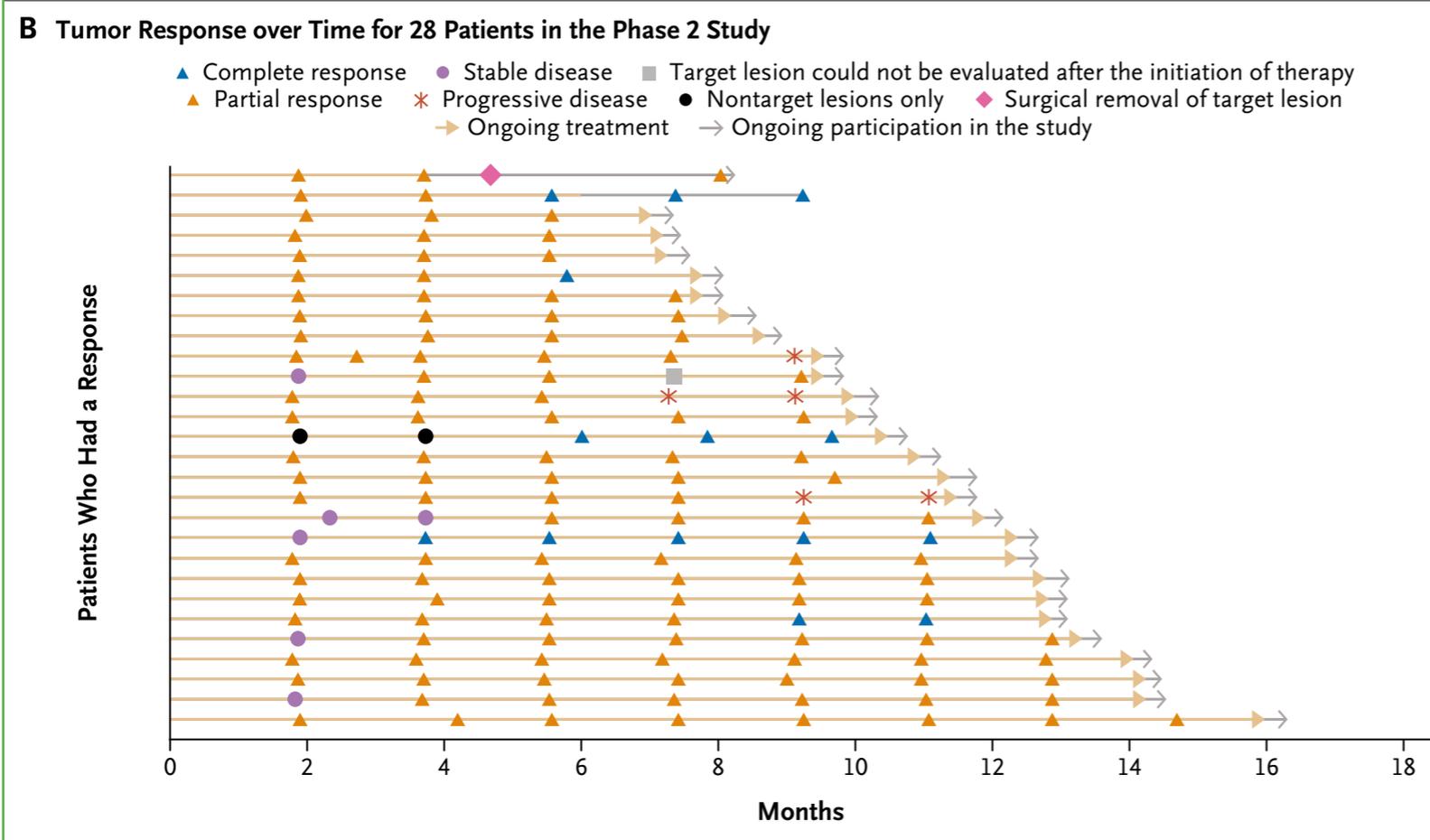
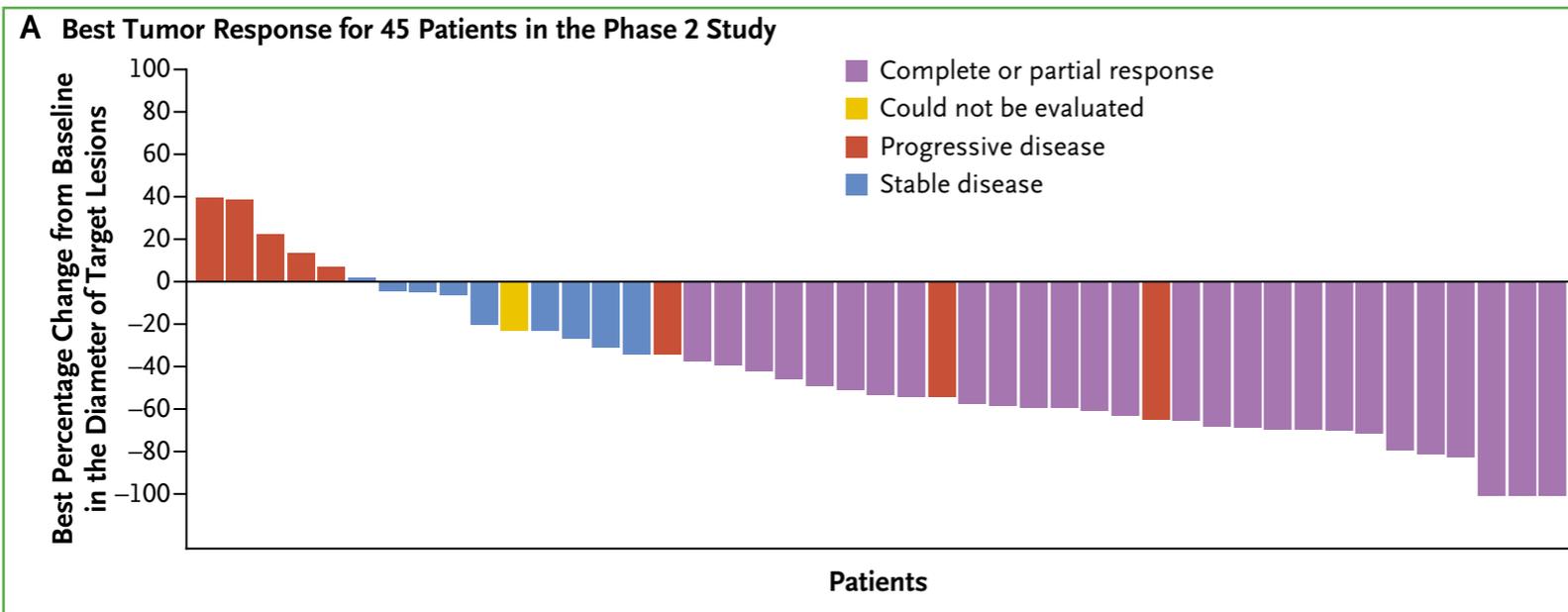


Figure 2 (facing page). Tumor Response to Cemiplimab among Patients in the Phase 2 Study Who Had Metastatic Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma.

Panel A shows the best percentage change from baseline in the sum of the diameters of the target lesions for each of the 45 patients in the metastatic-disease cohort of the phase 2 study who underwent imaging studies after the initiation of therapy, as well as the best response for each patient. The results of imaging studies were assessed by independent central review. Target lesions were lesions that could be measured according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1; patients could have up to two target lesions per organ and five total target lesions. Nontarget lesions were lesions that could not be measured according to RECIST, version 1.1; patients with nontarget lesions only were considered to have a noncomplete response or nonprogressive disease, unless there was disappearance of all lesions or unequivocal progression. Measurements that were obtained after disease progression were excluded. A partial response was defined as a decrease in the sum of the target-lesion diameters of at least 30%, and progressive disease was defined as an increase in the sum of the target-lesion diameters of at least 20%. Three patients who had a decrease in the sum of the target-lesion diameters of at least 30% were classified as having progressive disease (red bars below baseline) because they had a new lesion or progression of a nontarget lesion. One patient had stable disease according to RECIST, version 1.1, but could not be evaluated overall (yellow bar) because the digital medical photographs could not be evaluated. The graph does not show data for the following patients (although they were included in the primary analysis): 3 patients who had new lesions or progression of nontarget lesions but had target lesions that could not be evaluated after the initiation of therapy, 1 patient who had a complete response but had nontarget lesions only at baseline, 4 patients who had nontarget lesions only, and 6 patients who had a target lesion that could not be evaluated after the initiation of therapy. Panel B shows the time to response and the duration of response for the 28 patients in the metastatic-disease cohort of the phase 2 study who had a response. Of the 28 patients, 23 continued to have a response at the time of data cutoff, 3 had progressive disease, 1 had surgical removal of the responsive target lesion and thus had censored data after surgery (top line), and 1 had a confirmed complete response but had censored data after being lost to follow-up (second line from the top). One of the 23 patients who continued to have a response (14th line from top) had nontarget lesions only and was deemed by independent central review to have a complete response after the lesions disappeared.

Il 92% della coorte era di sesso maschile, il 39% aveva un performance status ECOG pari a 0 e il 61% un performance status ECOG pari a 1. La sede primaria del tumore era rappresentata nel 64% dei casi dalla testa o dal collo, nel 20% da braccio o gamba e nel 15% dal tronco.

Il 44% dei pazienti era naïve al trattamento, il 37% aveva già fatto una linea di terapia e il 19% ne aveva fatte due o più; inoltre, il 76% dei pazienti aveva metastasi a distanza e il 24% solo metastasi regionali.

Dopo un follow-up mediano di 7,9 mesi, il trattamento con cemiplimab si è associato a un tasso di risposta complessiva (ORR) del 47,5%; 28 pazienti su 59 hanno risposto al trattamento, di cui quattro in modo completo (6,8%) e 24 in modo parziale (40,7%) con un tempo mediano di risposta che al momento del cut-off dei dati era di 2 mesi.

Il tasso di controllo della malattia (DCR) duraturo, definito come la percentuale di pazienti senza progressione della malattia per almeno 105 giorni, è risultato del 61% (36 pazienti su 59).

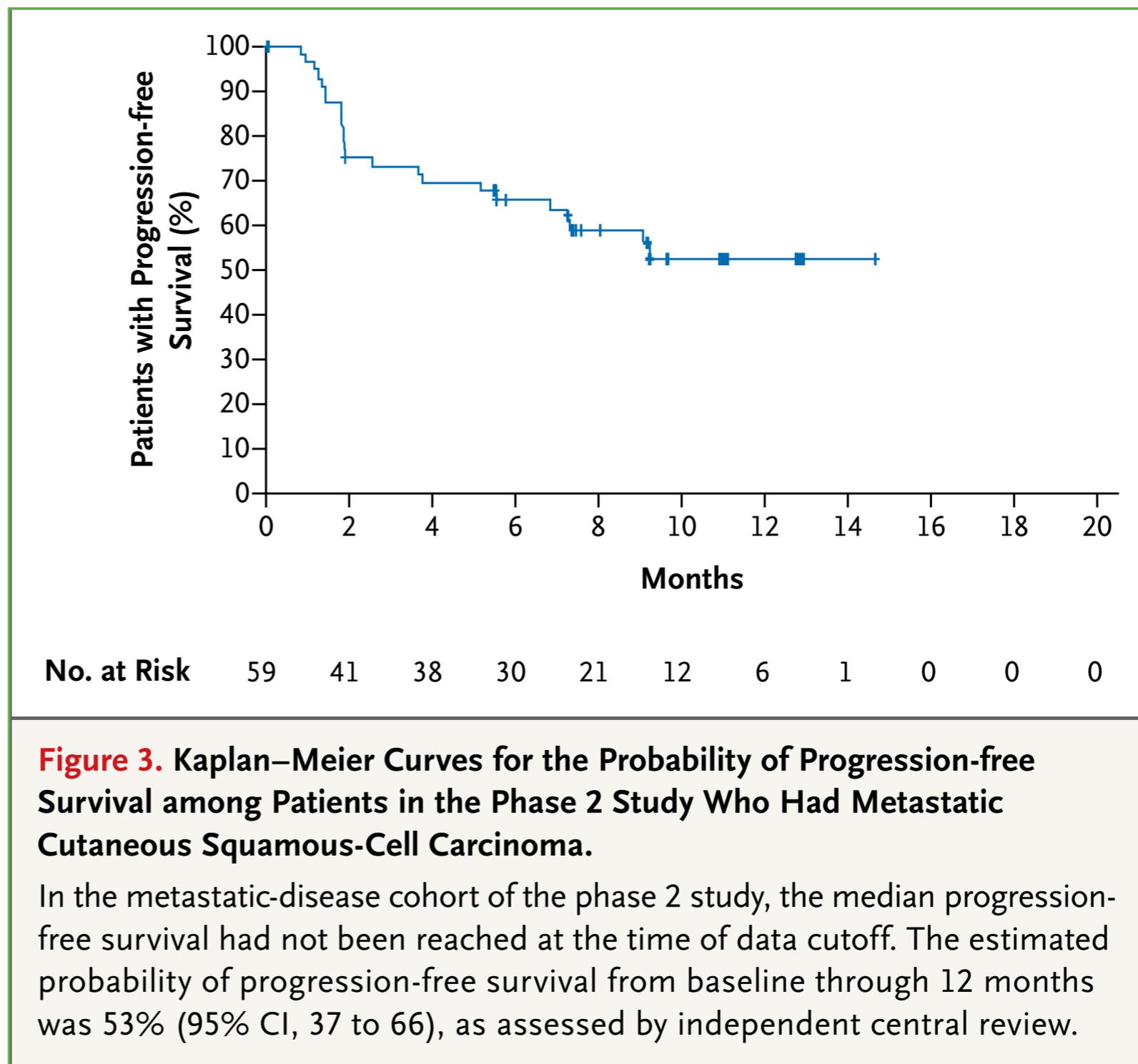
Controllo duraturo della malattia e buona tollerabilità

L'ORR nei pazienti naïve al trattamento è risultato del 57,7% (15 pazienti su 26), con tre risposte complete e 12 risposte parziali, mentre il DCR duraturo è risultato del 69,2%; invece, tra i pazienti già trattati in precedenza, l'ORR è risultato del 39,4% (13 pazienti su 33), con una risposta completa e 12 risposte parziali, mentre il DCR duraturo è risultato del 54,5%.

Tra coloro che hanno risposto al trattamento con cemiplimab, il 57% ha risposto per oltre 6 mesi e l'82% stava ancora rispon-

dendo e continuando la terapia con l'anti-PD-1 quando è stata fatta l'ultima analisi dei dati.

Il tempo mediano di risposta è risultato di 1,9 mesi.



La durata della risposta (DOR) mediana, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana e la sopravvivenza globale (OS) mediana, invece, non erano ancora state raggiunte al momento del cut-off dei dati.

La PFS stimata a 12 mesi è risultata del 52,5% e l'OS stimata a 12 mesi dell'81%.

I più comuni eventi avversi emersi durante il trattamento sono stati diarrea (27%), astenia (24%), nausea (17%), stipsi ed eruzione cutanea (15% ciascuno).

“Il profilo di tossicità è risultato assolutamente maneggevole e gestibile dagli oncologi, che in questi ultimi anni hanno imparato molto bene a trattare gli effetti collaterali tossici dell'immunoterapia” ha sottolineato Marchetti.

Eventi avversi di grado 3 o superiore sono stati riportati in 25 pazienti (42%), sette dei quali (12%) sono stati considerati correlati al trattamento e tre dei quali hanno portato alla sua interruzione.

ne. Tre pazienti (5%) hanno sviluppato eventi avversi rivelatisi fatali; tuttavia, nessuno di essi è stato considerato correlato al trattamento.

Gli eventi avversi severi hanno avuto un'incidenza del 29% e ci sono stati anche otto decessi dovuti alla progressione della malattia.

Coorti espanse dello studio di fase I

Nelle coorti espanse dello studio di fase I, con un follow-up mediano di 11 mesi, l'ORR è risultato del 50%; 13 pazienti su 26 hanno risposto al trattamento, tutti in modo parziale, e il DCR duraturo è risultato del 65% (17 pazienti su 26).

Al momento del cut-off dei dati, il tempo mediano di risposta era di 2,3 mesi e la DOR mediana non era ancora stata raggiunta.

I più comuni eventi avversi di qualsiasi grado emersi durante il trattamento sono stati affaticamento (27%), stipsi, diminuzione



dell'appetito, diarrea, ipercalcemia, ipofosfatemia, nausea e infezione del tratto urinario (15% ciascuno).

Eventi avversi di grado 3 o superiore sono stati riportati in 12 pazienti (46%), cinque dei quali (19%) sono stati considerati correlati al trattamento. Inoltre, due pazienti (8%) hanno sviluppato eventi avversi legati al trattamento che hanno portato all'interruzione dello stesso.

A che punto siamo con lo sviluppo clinico

I risultati presentati a Chicago facevano parte del set di dati inseriti nella domanda di approvazione di cemiplimab come potenziale trattamento per il carcinoma cutaneo a cellule squamose localmente avanzato o metastatico, non operabile, accettata all'inizio di quest'anno sia dalla Food and Drug Administration (FDA), che lo scorso aprile gli ha concesso una revisione prioritaria, sia dalla European Medicines Agency (EMA).

L'agenzia statunitense dovrebbe esprimersi in merito il 28 ottobre 2018, mentre l'iter di revisione della domanda europea dovrebbe concludersi entro la prima metà del 2019. Attualmente non esistono trattamenti approvati dalle agenzie regolatorie per pazienti con carcinoma cutaneo a cellule squamose localmente avanzato o metastatico non candidabili all'intervento chirurgico.

Cemiplimab è sviluppato congiuntamente da Sanofi e Regeneron nell'ambito di un accordo di collaborazione globale. Oltre che nel carcinoma cutaneo a cellule squamose, l'anti-PD-1 è in fase di sperimentazione anche in studi potenzialmente registrativi sul carcinoma polmonare non a piccole cellule, il carcinoma a cellule basali e il carcinoma della cervice uterina, oltre che in studi esplorativi sul carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, il melanoma, il carcinoma del colon-retto, il carcinoma prostatico, il mieloma multiplo, il linfoma di Hodgkin e il linfoma non-Hodgkin.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M.R. Migden, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *New Engl J Med* 2018; 10.1056/NEJMoa1805131.

[Leggi](#)

Il checkpoint immunitario PD-1/PD-L1 e il meccanismo d'azione di cemiplimab

La sorveglianza immunitaria svolge un ruolo fondamentale nel controllo della progressione tumorale. Tuttavia, le cellule tumorali agiscono a più livelli, su più meccanismi, in modo da inibire le risposte antitumorali del sistema immunitario e promuovere il fenomeno dell'evasione immunitaria.

Le cellule tumorali vanno incontro, per esempio, a un processo di 'immunoediting', che consente ai tumori di evitare il riconoscimento da parte delle cellule effettrici del sistema immunitario. Inoltre, i

tumori sfuggono alla distruzione immuno-mediata coinvolgendo recettori immunosoppressori presenti sulle cellule immunitarie, stromali e tumorali.

Evidenze sperimentali provenienti da test in vitro, studi sul modello animale e, più di recente, trial clinici indicano che l'interazione tra il recettore PD-1 e il suo ligando PD-L1 è un checkpoint immunitario importante ed è un mediatore chiave dell'evasione immunitaria dei tumori.

Restoring Immunosurveillance With a PD-1 Inhibitor



- Inhibition of the PD-1/PD-L1 signaling pathway in cutaneous squamous cell carcinoma could result in the reactivation of T-cells and helps to restore human immune surveillance to elicit an anti-tumor response.^{3,4}
- PD-1 and PD-L inhibition re-establishes immune-related functions.³

CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; PD-1, programmed death receptor-1; PD-L1, programmed death ligand-1.

1. Kim JM, et al. *Ann Oncol.* 2016;27:1492–1504. 2. Slater NA, Googe PB. *J Cutan Patholl.* 2016;43:663–670. 3. Burova E, et al. *Mol. Cancer Ther.* 2017;16:861–870. 4. He J, et al. *Sci Rep.* 2015;5:13110.

La proteina PD-1 è un co-recettore inibitorio della famiglia CD28/CTLA-4 espresso sui linfociti che infiltrano il tumore (TIL) e sui linfociti T CD8+ “disfunzionali” in vari tipi di neoplasie.

PD-L1 appartiene alla famiglia B7 ed è il principale ligando di PD-1: è iperespresso nella maggior parte dei tumori solidi (tumori del polmone non a piccole cellule, del colon retto, melanomi, carcinomi renali, del distretto cervico-faciale, dell'esofago, del tratto gastro-intestinale, dell'ovaio, della mammella, gliomi, ecc.). Il suo ruolo, una volta legatosi a PD-1, è inibire la produzione di citochine e, conseguentemente, l'attività citolitica dei linfociti T CD4+ e CD8+ PD-1-positivi che infiltrano il tumore. Queste proprietà hanno reso PD-L1 un potenziale e promettente target terapeutico, nonché un possibile biomarker predittivo di risposta all'immunoterapia con i farmaci anti-PD-1 e anti-PD-L1.

L'interazione tra il recettore PD-1 e il suo ligando PD-L1 (oltre che, in misura minore, con un altro ligando, PD-L2) fornisce segnali di checkpoint inibitori che contribuiscono all'instaurarsi e al mantenimento della tolleranza immunitaria periferica. Nei tumori, quest'interazione si traduce in una diminuzione dell'infiltrazione nel tumore dei linfociti T, della loro proliferazione, della loro funzione effettrice e, in ultima analisi, in un'evasione immunitaria.

Nei modelli preclinici, il blocco dell'interazione tra PD-1 e PD-L1 ha mostrato di migliorare l'immunità antitumorale e diversi studi clinici recenti hanno dimostrato che il blocco della trasduzione del segnale mediata da PD-L1/PD-1 con anticorpi anti-PD-1 o anti-PD-L1 è efficace in diversi tumori maligni e produce risposte durature in un sottogruppo di pazienti.

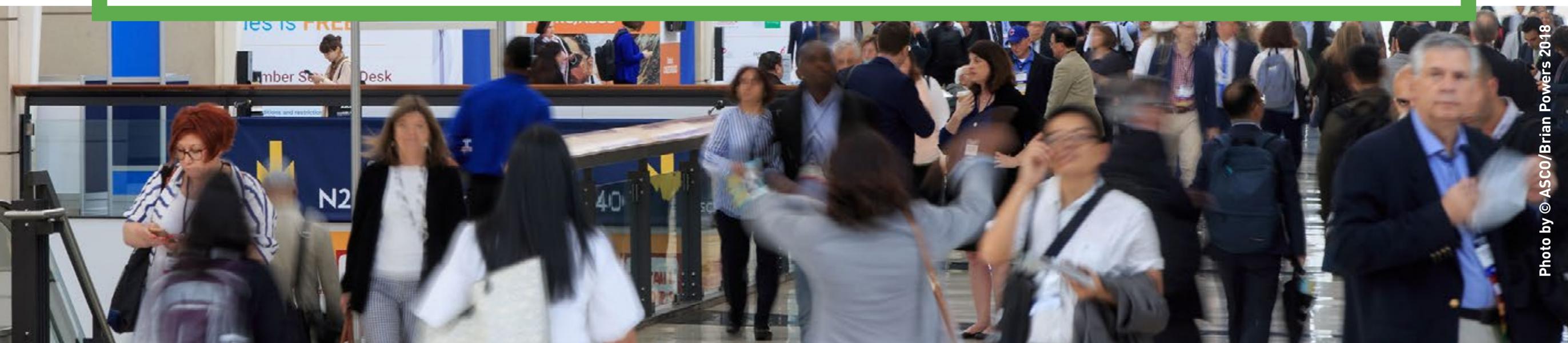
Anche nel carcinoma cutaneo a cellule squamose, l'inibizione del pathway di segnalazione di PD-1 e PD-L1 potrebbe determinare la riattivazione delle cellule T e aiutare a ripristinare la sorveglianza immunitaria umana per ottenere una risposta antitumorale.

Cemiplimab è anticorpo IgG4 completamente umano anti-PD-1 ad alta affinità che blocca in modo potente l'interazione funzionale tra PD-1 e il suo ligando PD-L1.

Questo nuovo agente ha dimostrato di migliorare le risposte delle cellule T primarie umane in vitro e inibire la crescita dei carcinomi del colon-retto singenici in topi modificati geneticamente in modo esprimere un recettore chimerico PD-1 umano/murino dal locus murino. Da notare che il PD-1 umano è in grado di interagire con il ligando PD-L1 murino e PD-1 è espresso negli stessi tipi di cellule e tessuti nel topo e nell'uomo. Questa strategia ha permesso per la prima volta di valutare l'attività preclinica di un anticorpo anti-PD-1 umano, che si non lega in vivo al PD-1 murino.

I numerosi risultati preclinici ottenuti con cemiplimab hanno giustificato l'avvio delle sperimentazioni cliniche in pazienti oncologici con tumori solidi, tra cui il carcinoma cutaneo a cellule squamose, ma anche il carcinoma polmonare non a piccole cellule, il carcinoma a cellule basali, il carcinoma della cervice uterina e altre neoplasie quali il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, il melanoma, il carcinoma del colon-retto, il carcinoma prostatico, il mieloma multiplo, il linfoma di Hodgkin e il linfoma non-Hodgkin.

AT



Melanoma avanzato, pembrolizumab in prima linea efficace nel tempo: 41% dei pazienti vivo a 5 anni

L'efficacia dell'anticorpo anti-PD-1 pembrolizumab nel trattamento del melanoma avanzato si mantiene nel tempo, anche dopo la fine della cura, e conferma di essere superiore a quella dell'anti-CTLA4 ipilimumab. A dimostrarlo sono i risultati aggiornati di efficacia a lungo termine dello studio randomizzato di fase III **KEYNOTE-006** e della coorte dei pazienti con melanoma dello studio di fase Ib **KEYNOTE-001**, presentati a Chicago in occasione del meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Dello studio KEYNOTE-006, il trial registrativo che ha sancito la superiorità dell'anti PD-1 nei confronti di ipilimumab nei pazienti con melanoma metastatico, sono stati presentati i dati sugli outcome a 4 anni dei pazienti che avevano completato 2 anni di trattamento e i dati dei pazienti trattati una seconda volta con l'anticorpo, perché a un certo punto avevano perso la risposta e mostrato segni di progressione.

“Iniziamo quindi ad avere dati di sopravvivenza dati a lungo termine che mostrano cosa succede nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa, una risposta parziale o una stabilizzazione di malattia, dopo che hanno interrotto il trattamento con l'anticorpo” ha detto ai nostri microfoni **Paola Queirolo**, dell'Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST di Genova.

Dopo 4 anni di follow-up, la sopravvivenza globale (OS) è risultata del 42% tra i pazienti trattati con pembrolizumab e 34% tra quelli trattati con ipilimumab. Inoltre, dopo un follow-up me-



Prof.ssa Paola Queirolo

Melanoma metastatico, dati a 5 anni confermano efficacia di pembrolizumab in prima linea

 **GUARDA IL VIDEO**

diano di quasi 20,3 mesi dopo la fine del trattamento con l'anti-PD-1 l'86% dei pazienti non presentava segni di progressione della malattia.

Per quanto riguarda lo studio KEYNOTE-001, all'ASCO di quest'anno sono stati portati i risultati a 5 anni di tutti i pazienti con melanoma arruolati nel trial e del sottogruppo di quelli non trattati in precedenza con alcuna terapia, nonché i risultati di un sottogruppo di pazienti trattato una seconda volta con pembrolizumab.

L'OS a 5 anni è risultata del 34% nell'intera coorte studiata e del 41% nei pazienti trattati in prima linea con pembrolizumab.

“Questo studio fornisce per la prima volta dati di sopravvivenza a 5 anni in una casistica non selezionata di pazienti con melanoma trattati con un anticorpo anti PD-1” ha osservato **Mario Mandalà**, dell’Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo, responsabile del Centro per la cura e la ricerca del melanoma (Ce.R.Mel.)

KEYNOTE-006

“Il ruolo di pembrolizumab nel trattamento del melanoma avanzato è oramai molto ben consolidato. L’immunoterapico ha dimostrato di migliorare in modo significativo la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione rispetto

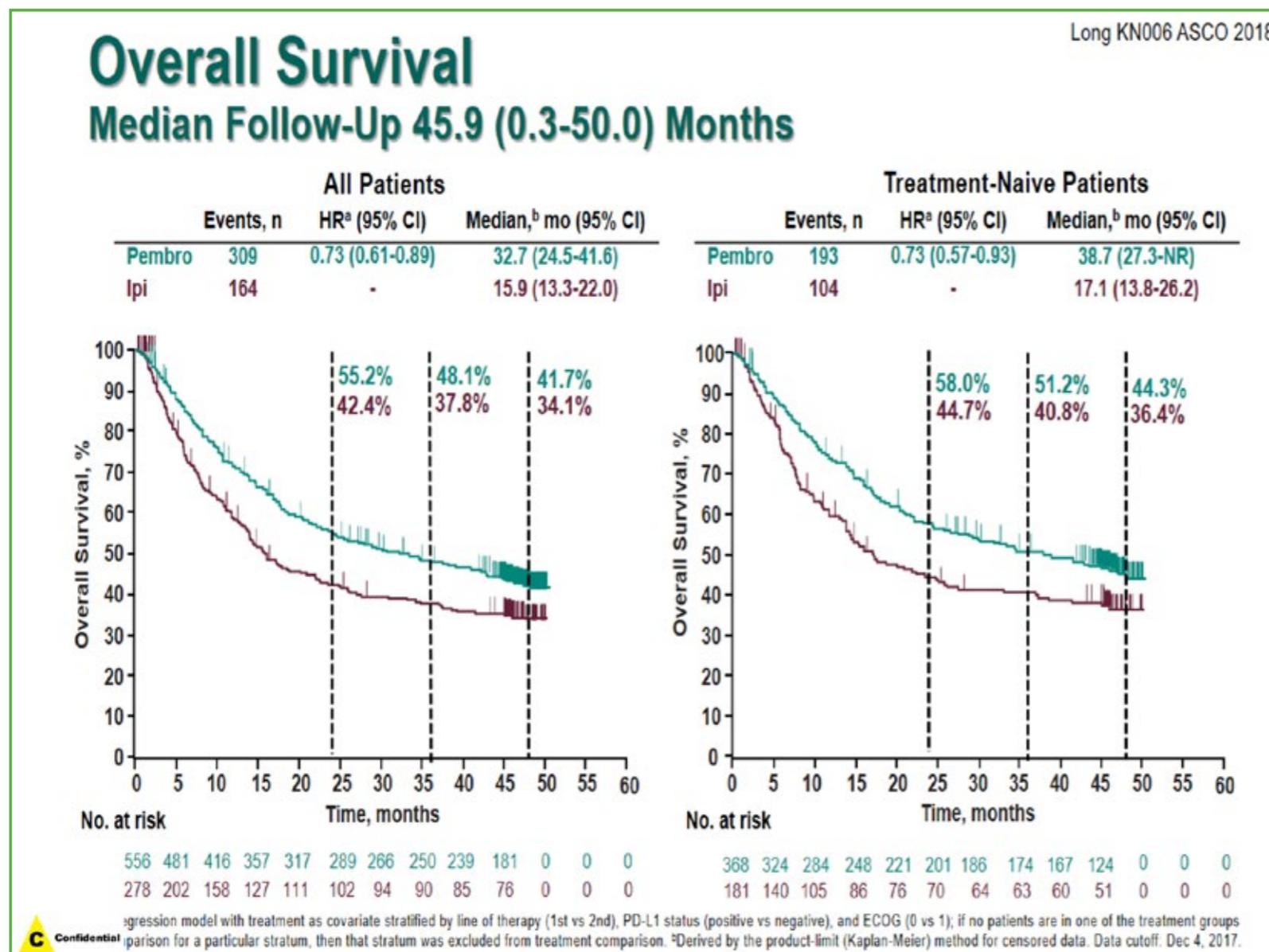
a ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato” ha spiegato la prima autrice dello studio KEYNOTE-006, **Georgina V. Long**, dell’Università di Sydney.

KEYNOTE-006 è un trial multicentrico internazionale che ha coinvolto 834 pazienti con melanoma in stadio III o IV non resecabile, naïve al trattamento oppure già trattati, assegnati in parti uguali al trattamento con pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 oppure ogni 3 settimane (556 pazienti in totale) per un massimo di 2 anni oppure ipilimumab 3 mg/kg (278 pazienti) per un totale di quattro somministrazioni. I pazienti che progredivano nono-

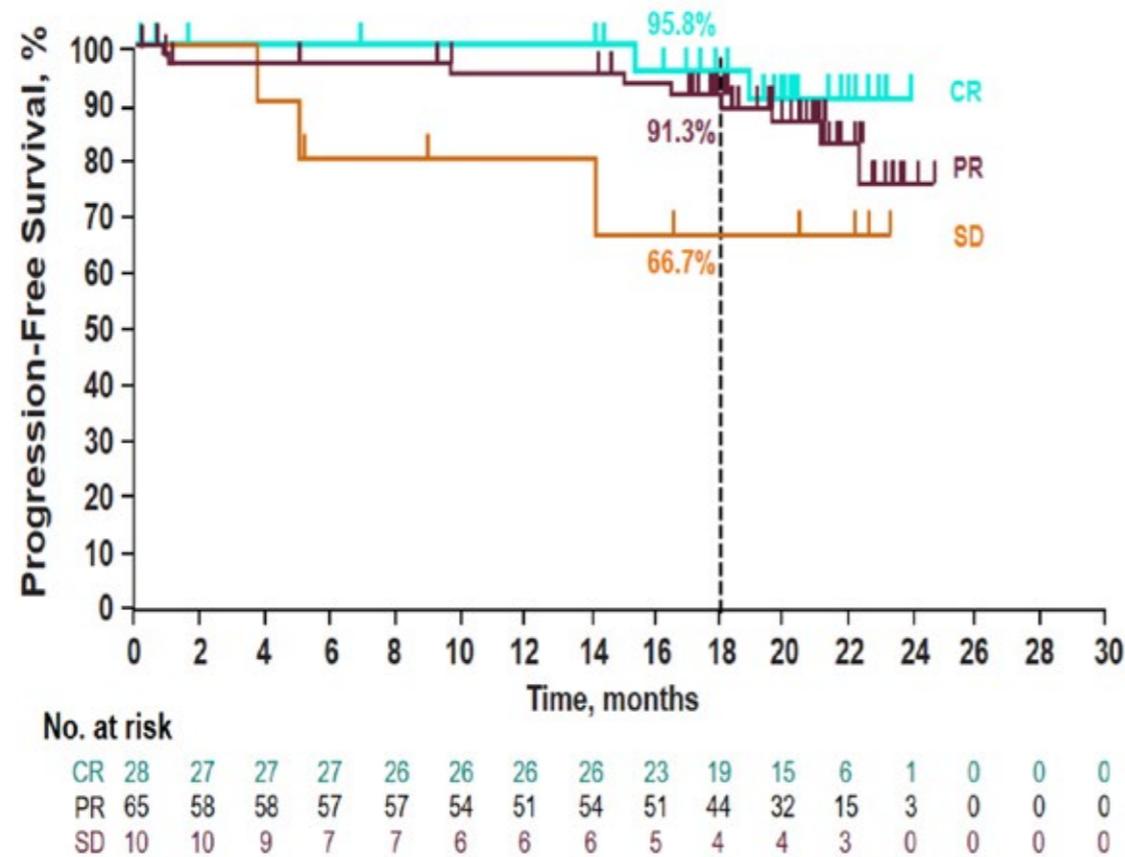
stante il trattamento con pembrolizumab potevano essere trattati per un altro anno col farmaco, a un dosaggio fisso pari a 200 mg ogni 3 settimane.

L’età mediana era di 62 anni in entrambi i gruppi e circa il 35% dei pazienti aveva fatto in precedenza una terapia prima di iniziare il trial. Inoltre, circa l’80% della coorte era PD-L1-positivo.

Dopo un follow-up mediano di 45,9 mesi, l’OS mediana risultata di 32,7 mesi nei pazienti trattati con pembrolizumab e di 15,9 mesi in quelli trattati con ipilimumab (HR 0,73; IC al 95% 0,61-0,89). Nel sottogruppo dei pazienti naïve, l’OS mediana è apparsa lievemente superiore, e pari rispettivamente a 38,7 mesi contro 17,1 mesi (HR 0,73; IC al 95% 0,57-0,93). Inoltre, in questo sottogruppo, l’OS a 4 anni risultata del 44% con l’anti-PD1 contro 36% con il farmaco di confronto.



PFS^a in Patients Who Completed Protocol-Specified Time on Pembrolizumab (n = 103)



C Confidential. Stated response criteria by investigator review; time is measured from last dose of pembrolizumab. Data cutoff: Dec 4, 2017.

Anche la PFS è risultata migliore con pembrolizumab, con una mediana di 8,3 mesi contro 3,3 mesi con ipilimumab (HR di 0,56 (IC al 95% 0,47-0,67) e di nuovo il risultato non è apparso molto diverso nel sottogruppo dei pazienti naïve al trattamento (HR 0,54; IC al 95% 0,43-0,67).

“Questi dati di sopravvivenza a lungo termine rappresentano un punto di riferimento per la pratica clinica, indipendentemente dalla presenza o meno di mutazioni di BRAF” ha sottolineato Mandalà.

Il tasso di risposta complessiva (ORR) è risultato del 42% con l’anti-PD-1 e 17% con l’anti-CTLA4, con rispettivamente 76

(14%) e 9 (3%) risposte complete. Nei pazienti naïve al trattamento le percentuali corrispondenti sono risultate simili: rispettivamente 47% e 17%.

La durata mediana della risposta non è ancora stata raggiunta in nessuno dei bracci di trattamento.

Dei 103 pazienti (il 19%) che hanno completato i 2 anni di cura con pembrolizumab previsti da protocollo, dopo un follow-up mediano di 20,3 mesi dopo la fine del trattamento, 89 (l’86%) non mostravano segni di progressione e i restanti 14 sì.

“Sono dati molto importanti, perché si tratta di risultati ottenuti quasi 2 anni dopo il completamento della terapia con l’anti-PD-1, che dimostrano come si possa pensare di trattare i pazienti per un tempo definito nella fase avanzata, metastatica della malattia, a differenza di quanto accade con le terapie a bersaglio molecolare” ha detto Queirolo.

Dei 14 pazienti progrediti, 8 sono stati trattati una seconda volta con pembrolizumab; tre hanno poi sospeso il trattamento prima del previsto, uno ha ottenuto una risposta completa, un altro una risposta parziale, cinque hanno ottenuto una stabilizzazione della malattia (in un caso diventata poi una risposta parziale) e in un paziente la malattia è nuovamente progredita.

“I pazienti che sono andati in progressione, comunque una minoranza, hanno ripreso il trattamento e dopo una mediana di 9,7 mesi di trattamento hanno già mostrato risultati positivi” ha commentato Queirolo.

“La maggior parte dei pazienti ritrattati con pembrolizumab in seguito a una progressione della malattia ha ottenuto un beneficio clinico” ha osservato Mandalà.

“Il mantenimento della risposta e la memoria immunologica costituiscono un appannaggio specifico dell’immunoterapia e rappresentano una peculiarità importante, che gli oncologi dovrebbero discutere con i pazienti quando viene pianificata una strategia terapeutica” ha aggiunto l’esperto italiano.

Douglas B. Johnson, del Vanderbilt Ingram Cancer Center di Nashville, invitato a discutere i risultati dello studio, ha sottolineato che la PFS è risultata ancora molto alta anche dopo aver interrotto la terapia. “Sarebbe molto bello poter predire quali sono i pazienti che non mantengono la risposta nel tempo” ha detto l’esperto, aggiungendo che vi è qualche indicazione che l’uso delle scansioni PET come marker possa essere efficace in questo senso.

L’oncologo ha anche aggiunto che “2 anni o meno rappresentano una durata ragionevole del trattamento” con pembrolizumab.

KEYNOTE-001

KEYNOTE-001 è uno studio di fase Ib che ha coinvolto 665 pazienti di almeno 18 anni di età con melanoma avanzato o metastatico, di cui 151 naïve e 504 già trattati (342 con ipilimumab). I partecipanti sono stati trattati con pembrolizumab 2 o 10 mg/kg ogni 3 settimane o 10 mg/kg ogni 2 settimane fino alla comparsa di una tossicità non tollerabile, alla progressione della malattia o alla decisione dello sperimentatore di interrompere il trattamento.

La coorte studiata comprendeva anche pazienti portatori di mutazioni di BRAF (il 24%).

Al momento del cutoff dei dati (l’1 settembre 2017), la durata mediana del follow-up era di 55 mesi (range: 48-69).

L’OS stimata a 5 anni è risultata del 34% in tutti i pazienti e del 41% in quelli naïve, mentre l’OS mediana è risultata pari rispettivamente a 23,8 mesi e 38,6 mesi.

“Questi dati di OS a 5 anni avranno un impatto sulla pratica clinica e sono molto simili a quanto precedentemente riportato dopo 4 anni (38% nei pazienti pretrattati e 48% in quelli naïve). Emerge quindi una chiara tendenza al mantenimento di queste percentuali anche nel lungo termine nei pazienti con malattia avanzata” ha sottolineato Mandalà.



Photo by © ASCO/Terence Guider-Shaw 2018

La PFS a 5 anni è risultata del 21% in tutti i pazienti e del 29% in quelli non trattati in precedenza, mentre la PFS mediana è risultata pari rispettivamente a 8,3 mesi e 16,9 mesi.

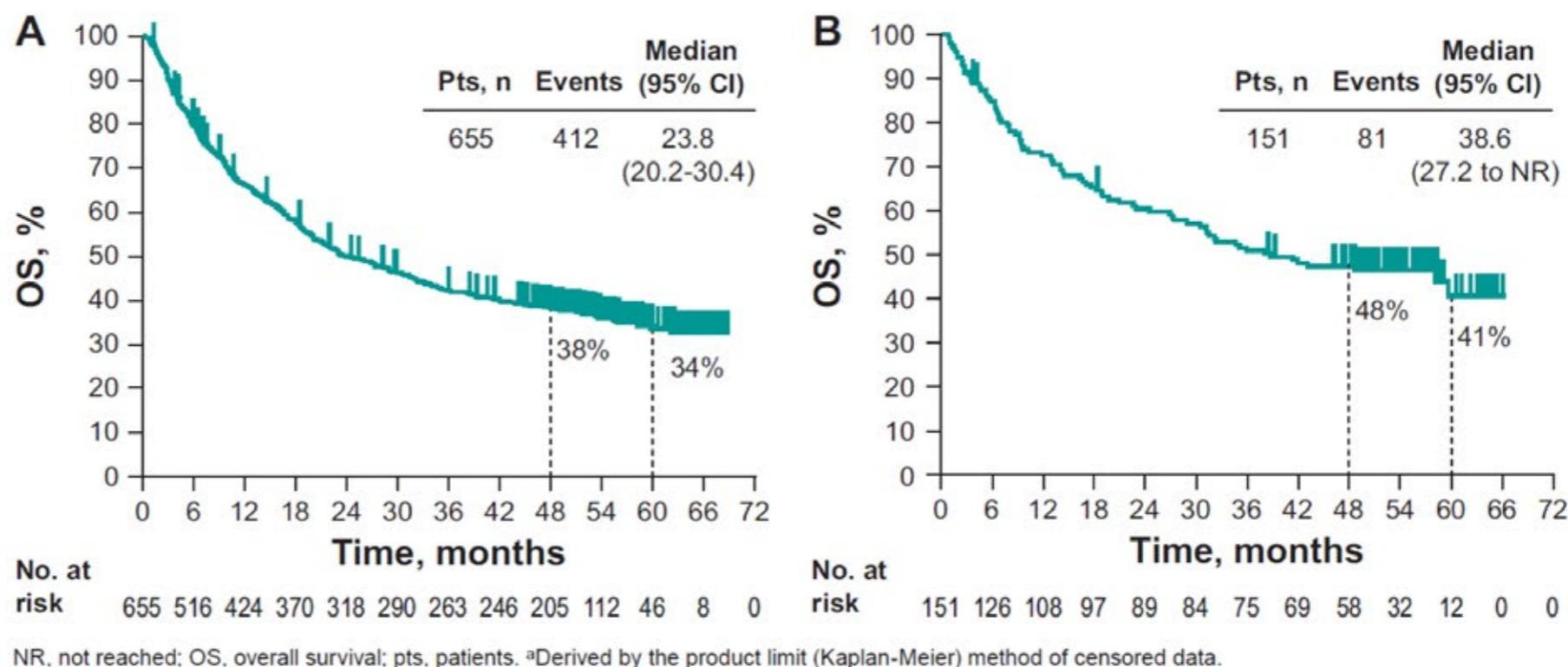
La durata della risposta mediana non è stata ancora raggiunta e fra coloro che hanno risposto al trattamento, rispettivamente il 73% e l'82% stava ancora rispondendo al momento del cutoff dei dati; la risposta più lunga osservata in tutti i pazienti è risultata di 66 mesi.

Il ritrattamento con pembrolizumab dei pazienti che avevano raggiunto il controllo della malattia e avevano sospeso il farmaco, ma avevano poi mostrato segni di progressione, ha mostrato nuovamente una buona attività antitumorale dell'anti-PD-1, così come osservato nello studio KEYNOTE-006.

Gli sperimentatori concludono, quindi, che “questi dati, che rappresentano il follow-up più lungo disponibile fino ad oggi per pembrolizumab in qualsiasi tumore, confermano l'attività antitumorale robusta e duratura del farmaco e il suo profilo di sicurezza gestibile nel melanoma avanzato”.

Alessandra Terzaghi

Figure 1. Kaplan-Meier Estimate of OS^a in the Total Population (A) and in Treatment-Naive Patients (B)



Bibliografia

G.V. Long, et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9503).

[Leggi](#)

O. Hamid, et al. 5-year survival outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9516).

[Leggi](#)

Melanoma resecato in stadio III-IV, sopravvivenza libera da recidiva migliore e duratura con nivolumab rispetto a ipilimumab

All'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, sono stati presentati i risultati aggiornati dello studio di fase III **CheckMate-238**, in cui si è valutato nivolumab rispetto a ipilimumab in pazienti con melanoma in stadio IIIB/C o IV ad alto rischio di recidiva dopo resezione chirurgica completa. Nei risultati aggiornati dello studio, nivolumab ha continuato a mostrare una sopravvivenza libera da recidiva (RFS) - endpoint primario dello studio - statisticamente più lunga, pari al 62,6%, contro 50,2% con ipilimumab (HR 0,66; $P < 0,0001$) a un follow-up minimo di 24 mesi in tutti i sottogruppi chiave, inclusi gli stadi di malattia e lo stato di mutazione BRAF.

Nessun nuovo dato di sicurezza è emerso dall'analisi a 24 mesi. Come precedentemente riportato nell'analisi a 18 mesi, nivolumab ha dimostrato un tasso significativamente più basso di eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento (9,7% nel braccio con nivolumab contro 42,6% nel gruppo trattato con ipilimumab) e di eventi avversi legati al trattamento di grado 3-4 (14,4% dei pazienti nel braccio con nivolumab contro 45,9% in quelli trattati con ipilimumab).

Dati aggiuntivi dello studio CheckMate-238 presentati al congresso ASCO 2018

In questo studio, nivolumab ha mostrato una RFS superiore rispetto a ipilimumab, indipendentemente dallo stadio della ma-

lattia, dall'espressione di PD-L1 o dallo stato di mutazione BRAF, con tassi di RFS del 62,6% con nivolumab rispetto al 50,2% con ipilimumab nella popolazione 'intent-to-treat'.

Nei pazienti con melanoma in stadio IIIB, i tassi di RFS a 24 mesi con nivolumab erano pari al 70,8% contro 60,7% con ipilimumab; nei pazienti con melanoma in stadio IIIC, i tassi di RFS erano pari al 58,0% con nivolumab contro 45,4% con ipilimumab; e nei pazienti con melanoma in stadio IV, i tassi di RFS con nivolumab erano pari al 58,0% contro 44,3% con ipilimumab.

Nei pazienti con melanoma BRAF mutato, i tassi di RFS con nivolumab erano pari al 61,9% contro 51,7% con ipilimumab; nei pazienti con melanoma BRAF 'wild-type', nivolumab ha mostrato una RFS pari al 63,5% contro 46,2% con ipilimumab.

Lo studio CheckMate-238

CheckMate-238 è uno studio in corso di fase III, randomizzato, in doppio cieco, che ha valutato nivolumab versus ipilimumab in pazienti sottoposti a resezione chirurgica completa di un melanoma in stadio IIIB/C o stadio IV. Lo studio ha randomizzato 906 pazienti 1:1 a ricevere nivolumab 3 mg/kg ogni due settimane (453 pazienti) o ipilimumab 10 mg/kg (453 pazienti) ogni tre settimane per 4 dosi e successivamente ogni 12 settimane a partire dalla settimana 24. I pazienti sono stati trattati fino a recidiva

di malattia, tossicità inaccettabile o ritiro del consenso fino a un anno. Endpoint primario era la RFS definita come il tempo di intercorso tra la randomizzazione e la data della prima recidiva, un nuovo melanoma primario o la morte. Dopo aver raggiunto l'endpoint primario, lo studio proseguirà per valutare la sopravvivenza globale, un endpoint secondario.

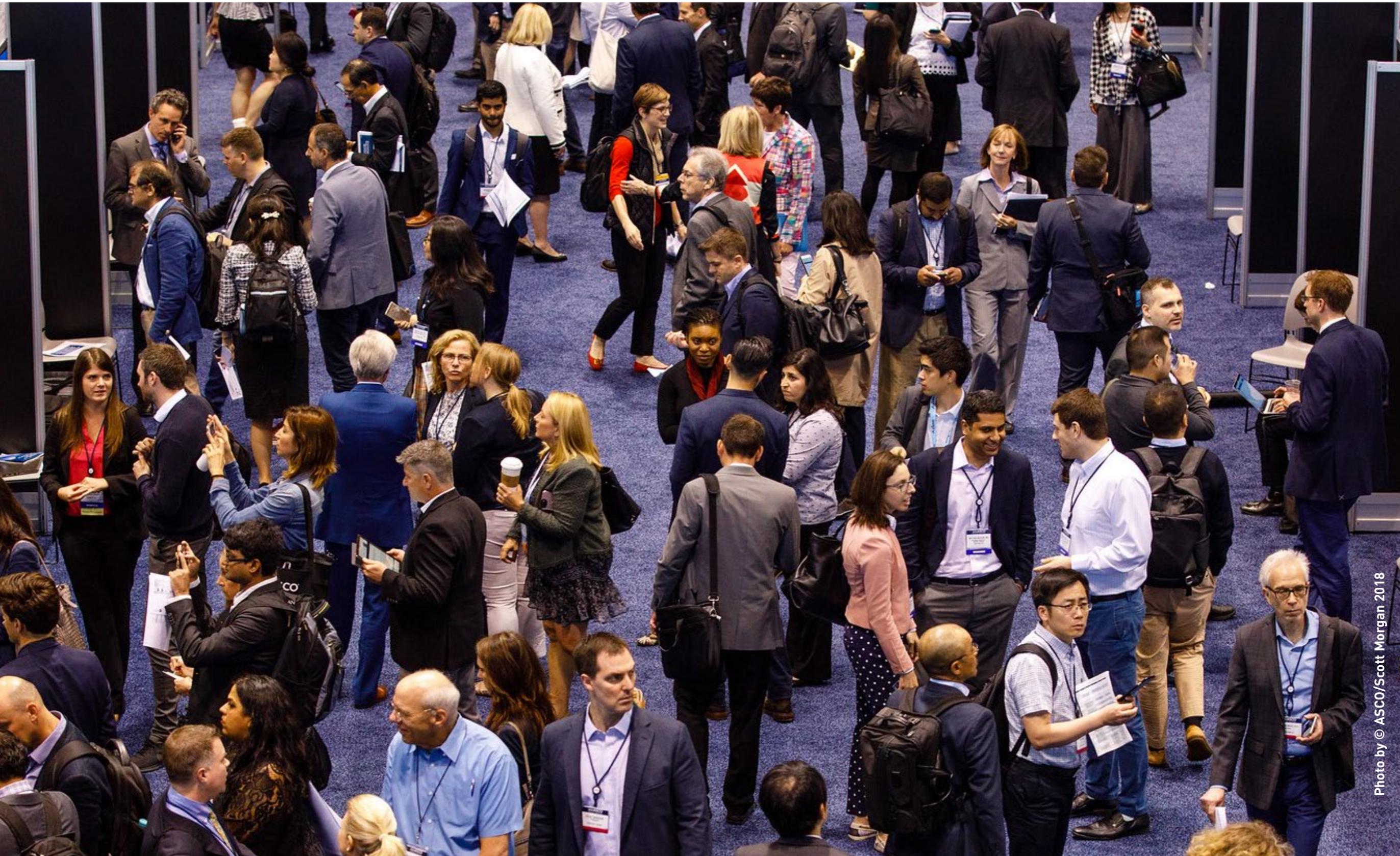


Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

Carcinoma a cellule di Merkel, con avelumab risposte mantenute per più di 2 anni

Sono stati presentati al convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, i risultati a 2 anni di follow up dello studio **JAVELIN Merkel 200**, condotto in pazienti con carcinoma a cellule di Merkel (MCC) metastatico, in terapia con l'anti PD-L1 avelumab.

I nuovi dati mostrano una risposta clinicamente significativa e duratura e un tasso stabile di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di sopravvivenza globale (OS) nei pazienti che rispondono al trattamento con avelumab. Un'attività clinica è stata osservata in tutti i sottogruppi di pazienti, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 nel tessuto tumorale o dalla positività o meno al poliomavirus.

Per quanto riguarda la sicurezza, il profilo di avelumab a distanza di 2 anni non è cambiato rispetto alle analisi precedenti ed è rimasto coerente con quanto osservato in tutti gli studi del programma JAVELIN di sviluppo clinico del farmaco.

Lo studio JAVELIN Merkel 200

Lo studio JAVELIN Merkel 200 rappresenta il più grande set di dati su un anticorpo anti-PD-L1/PD-1 mai riportato in questa popolazione di pazienti.

JAVELIN Merkel 200 è uno studio di fase II, in aperto, a singolo braccio, condotto in pazienti con MCC metastatico, la cui malattia era progredita dopo almeno un trattamento chemioterapico. I partecipanti sono stati trattati con avelumab (10 mg/kg endove-



Photo by © ASCO/Michael R. Schmidt 2018

na) ogni 2 settimane fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità non tollerabile. Ottantotto pazienti sono stati seguiti per una mediana di 29,2 mesi (range 24,8 – 38,1).

Il tasso di risposta generale pari al 33% e il tasso di risposta completa pari all'11,4% sono rimasti invariati a 12 mesi e a 18 mesi rispetto alle analisi precedenti. La risposta si è mantenuta ulteriormente in 19 dei 29 pazienti che avevano risposto al trattamento, inclusi i 12 che avevano mostrato il mantenimento della risposta per più di 2 anni. La risposta duratura ha portato a un tasso stabile di PFS (29% a 12 mesi, 29% a 18 mesi e 26% a 24 mesi).

La OS mediana è risultata di 12,6 mesi e il tasso di OS a 2 anni pari al 36% (50% a 12 mesi e 39% a 18 mesi). Con un follow up minimo di 2 anni, non sono stati osservati nuovi eventi avversi. Sessantasette pazienti (76,1%) hanno presentato eventi avversi correlati al trattamento, 10 hanno presentato eventi avversi di grado 3 o inferiore e 20 hanno presentato eventi avversi immuno-correlati. Nello studio non sono stati verificati decessi associati alla terapia.

Avelumab

Avelumab, un anticorpo monoclonale sperimentale di tipo IgG1 anti-PD-L1 completamente umano, è il primo trattamento indicato per il MCC metastatico. Il farmaco, sviluppato da Merck KGaA e da Pfizer, è stato approvato lo scorso settembre in Europa e a marzo 2017 negli Stati Uniti per la terapia dell'MCC.

Il carcinoma a cellule di Merkel

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC) è un raro e aggressivo tumore della pelle, ad alto rischio di recidive e di diffusione (metastasi) in tutto il corpo, nel quale la maggior parte delle recidive che si verifica entro 2 anni dalla diagnosi del tumore

primario. Anche se la malattia è 30 volte più rara del melanoma (una stima di 0,24 casi per 100mila persone negli Stati Uniti), risulta fatale in circa un paziente su tre contro uno su sei per il melanoma.

Sebbene la maggior parte dei pazienti presenti tumori localizzati che possono essere trattati con la resezione chirurgica, circa la metà finisce per avere una recidiva, e oltre il 30% per sviluppare metastasi. Nei pazienti con MCC metastatico, il tumore si è diffuso oltre la pelle in altre parti del corpo.

Elisa Spelta

Bibliografia

P. Nghiem, et al. Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9507).

[Leggi](#)

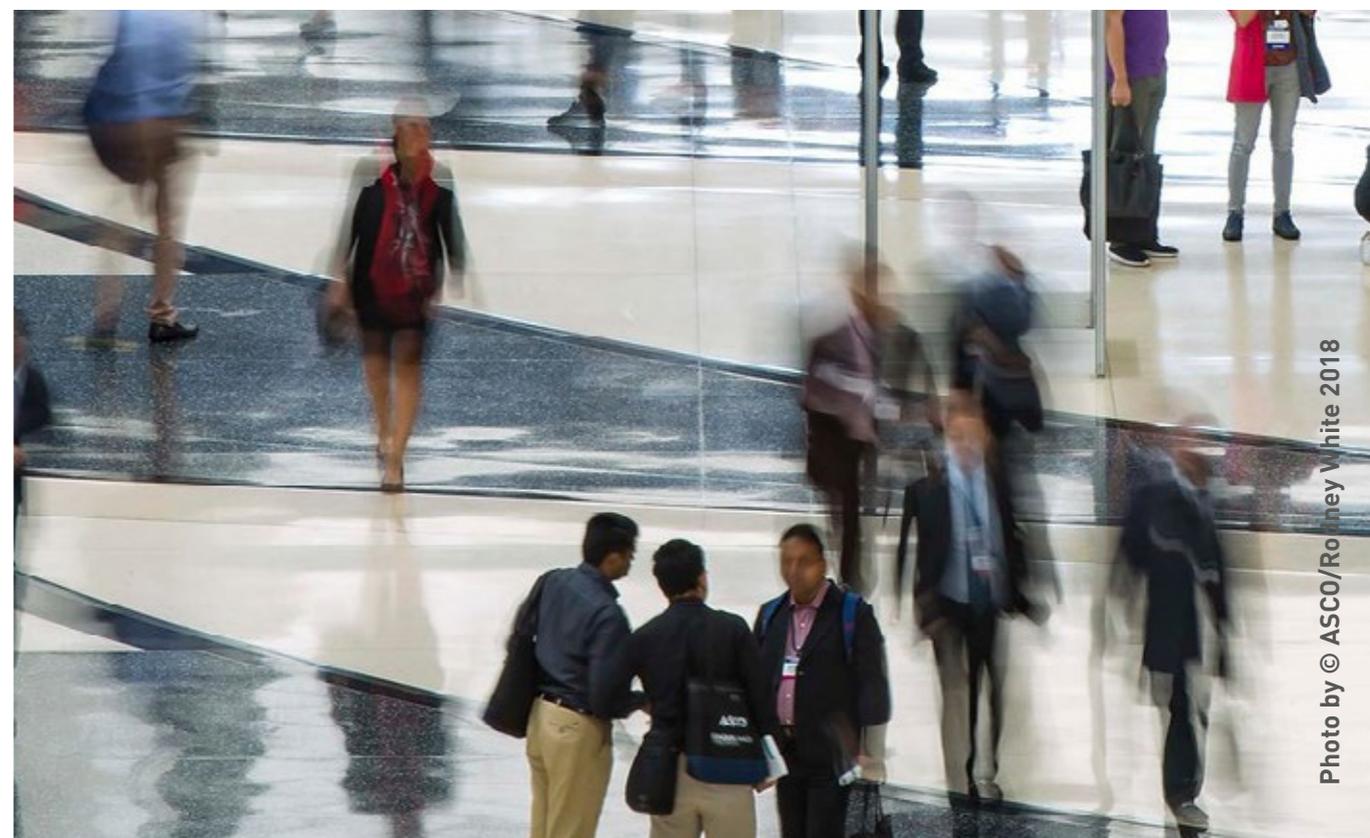


Photo by © ASCO/Rooney White 2018

TUMORI FEMMINILI

- Ca ovarico recidivato, rischio di progressione dimezzato facendo un rechallenge con bevacizumab
- Ca al seno iniziale HR+/HER2-, chemio evitabile nella maggior parte dei casi
- Ca al seno HER2+ iniziale, terapia più breve con trastuzumab efficace quanto quella standard
- Combinazione niraparib/pembrolizumab attiva nel ca al seno triplo negativo
- Ca al seno HR+/HER2- avanzato, aggiunta di ribociclib a fulvestrant allontana la progressione
- Ca mammario HR+: nelle donne giovani ad alto rischio, con exemestane più soppressione ovarica minor rischio di recidive a distanza
- Ca al seno triplo negativo, ipatasertib migliora la sopravvivenza globale
- Ca mammario metastatico HER2+ pretrattato, pertuzumab aggiunto a trastuzumab e capecitabina allunga la vita
- Taselisib, aggiunto a fulvestrant, ritarda la progressione del ca al seno avanzato
- Ca al seno avanzato HR+/HER2-, abemaciclib aggiunto a fulvestrant migliora gli outcome in pre/perimenopausa

Ca ovarico recidivato, rischio di progressione dimezzato facendo un rechallenge con bevacizumab

Nelle donne con carcinoma ovarico recidivato già trattate in prima linea con l'anti-angiogenetico bevacizumab, una nuova somministrazione del farmaco in combinazione con la chemioterapia prolunga in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e praticamente dimezza il rischio di progressione o decesso, senza provocare tossicità inattese. Lo dimostrano i risultati dello studio di fase III **MITO-MANGO** (MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17), un trial multicentrico internazionale presentato al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

La ricerca, coordinata dall'Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione 'G. Pascale' di Napoli, è stata inserita nella sezione 'Best of Asco' e rappresenta anche un esempio virtuoso di ricerca indipendente e partnership pubblico-privato.

Bevacizumab è attualmente approvato per il trattamento del carcinoma ovarico ricorrente in pazienti non trattate in precedenza con il farmaco. Nello studio MITO-MANGO gli autori si sono chiesti se l'aggiunta dell'anti-VEGF a una chemioterapia a base di platino permetta di ritardare la progressione anche in caso di risomministrazione, cioè nelle pazienti recidivate e già trattate una prima volta con questo agente.

“Oltre al miglioramento della PFS, abbiamo valutato l'impatto dell'aggiunta di bevacizumab alla chemio anche altri su altri en-



 **GUARDA IL VIDEO**

point quali la sopravvivenza globale, le risposte obiettive e la sicurezza del trattamento” ha spiegato ai nostri microfoni **Gennaro Daniele**, dell'Unità di Sperimentazioni Cliniche del Pascale, che ha coordinato lo studio assieme al professor **Sandro Pignata**.

Per rispondere a questa domanda, Daniele, Pignata e gli altri ricercatori hanno arruolato nello studio 405 donne con carcinoma ovarico in stadio IIB-IV della classificazione FIGO, recidivate dopo almeno 6 mesi dall'ultima terapia a base di platino e già trattate con bevacizumab in prima linea.

Le pazienti, arruolate in 62 centri distribuiti in quattro Paesi europei (oltre all'Italia anche Francia, Svizzera e Grecia) sono state assegnate in rapporto 1:1 al trattamento con 6 cicli di chemioterapia (carboplatino/paclitaxel o carboplatino/gemcitabina o carboplatino/doxorubicina liposomiale pegilata) con o senza l'aggiunta di bevacizumab, somministrato assieme alla chemioterapia e poi proseguito come terapia di mantenimento, fino alla progressione della malattia.

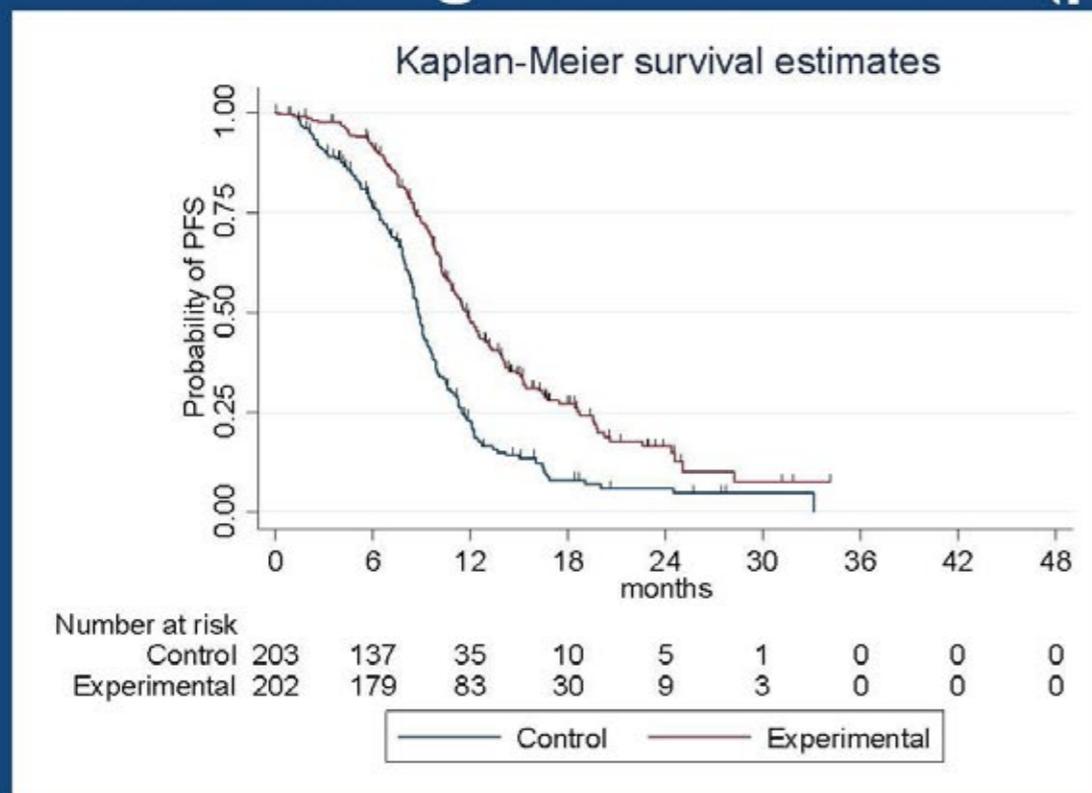
“Siamo molto orgogliosi di questo studio e molto soddisfatti per il livello di cooperazione che c'è stato” ha affermato Pignata. “Innanzitutto siamo riusciti a coinvolgere in questo progetto altri tre Paesi europei, oltre all'Italia; in secondo luogo lo studio è frutto anche della collaborazione dei due principali gruppi co-

operativi italiani – il MITO, che io coordino, e il MaNGO – e rappresenta un interessante modello di finanziamento misto pubblico-privato, al quale hanno partecipato l'azienda produttrice di bevacizumab, l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e l'Associazione Italiana di Oncologia Medica”.

L'età mediana delle partecipanti era di 61 anni, nel 64% dei casi la malattia aveva progredito dopo oltre 12 mesi dall'ultima somministrazione della chemioterapia a base di platino e nel 72% dopo il completamento del mantenimento con bevacizumab in prima linea.

Dopo un follow-up mediano di 20,3 mesi, si sono verificati 304 eventi correlati alla PFS e 147 decessi. La PFS mediana è risultata di 11,8 mesi nel gruppo di pazienti trattate con bevacizumab

PFS Investigator assessed (primary end-point)



| | Standard | Experimental | Log Rank P |
|-------------|------------------|--------------|------------|
| #events | 161 | 143 | |
| Median PFS | 8,8 mos | 11,8 mos | < 0,001 |
| HR* (95%CI) | 0,51 (0,41-0,65) | | |

*adjusted by:
age, PS, centre size, bevacizumab at relapse, chemo backbone, residual disease at initial surgery

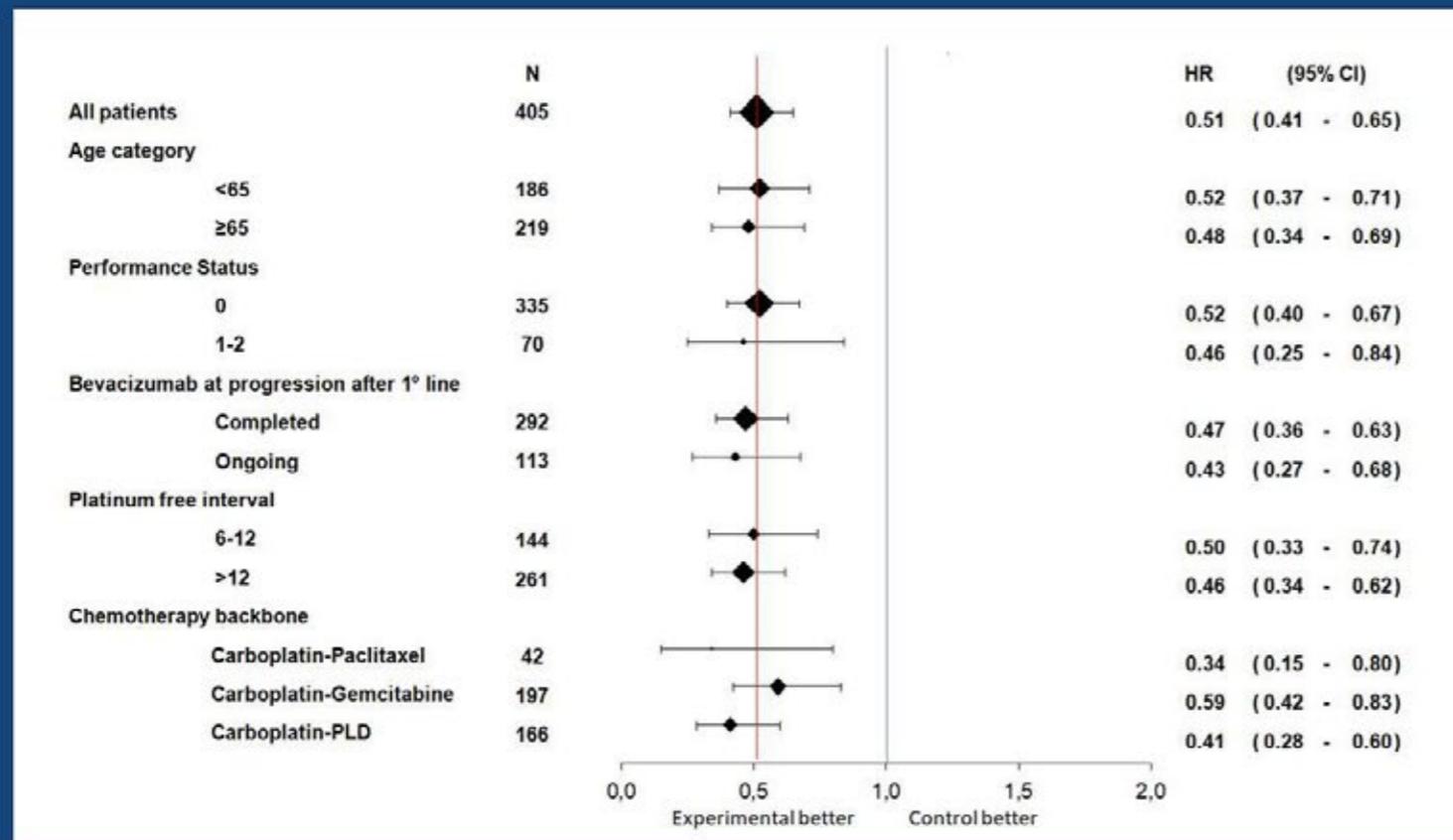
in combinazione con la chemioterapia contro 8,8 mesi nel gruppo di controllo, trattato solo con la chemio, con una riduzione del 49% del rischio di progressione o decesso a favore del primo gruppo (HR 0,51; IC al 95% 0,41-0,64; P < 0,001).

Il beneficio di PFS offerto dal rechallenge con bevacizumab è stato confermato in tutti i principali sottogruppi analizzati ed è risultato indipendente dall'età (minore o maggiore di 65 anni), dal performance status (0 oppure 1-2), dal fatto che le pazienti avessero già finito oppure no il trattamento con bevacizumab al momento della progressione dopo la prima linea, dal tipo di

chemioterapia backbone effettuata e dalla presenza o meno di malattia residua dopo la chirurgia iniziale.

L'aggiunta dell'anti-angiogenetico alla chemio non sembra, invece, avere impattato in modo significativo sulla sopravvivenza globale (OS) la cui mediana è risultata molto simile nei due gruppi di trattamento: 27,1 mesi con bevacizumab e 26,7 mesi senza (HR 1,00; IC al 95% 0,73-1,39; P = 0,98). Tuttavia, ha sottolineato Pignata durante la sua presentazione, "i dati di OS non sono ancora maturi".

HR of PFS by major subgroups



Adjusted by: age, performance status, centre size, bevacizumab at relapse, chemo backbone, residual disease at initial surgery

Numericamente positivo, invece, l'effetto del ritrattamento con bevacizumab in combinazione con la chemio sulla percentuale di risposta obiettiva, che è risultata del 74,6% nel braccio assegnato al trattamento sperimentale contro 65,7% nel braccio di confronto, con rispettivamente il 15,4% contro 6,3% di risposte complete e il 59,2% contro 59,4% di risposte parziali. "È importante notare che il numero di risposte complete è più raddoppiato nelle pazienti trattate con bevacizumab" ha sottolineato il professore.

Gli effetti avversi severi (di grado ≥ 3) risultati significativamente più frequenti nel gruppo trattato con l'anti-VEGF sono stati l'ipertensione (27,5% contro 9,7%; $P < 0,001$) e la proteinuria (4% contro 0%; $P = 0,007$). "Tutti gli altri effetti tossici sono rimasti nel range di ciò che ci si aspettava" ha riferito l'autore.

"Lo studio dimostra che nelle pazienti con carcinoma ovarico recidivato, già trattate in prima linea con bevacizumab e ricadute non prima di 6 mesi dall'ultima somministrazione del platino, un rechallenge con bevacizumab in combinazione con la chemioterapia comporta un prolungamento significativo della PFS, senza tossicità inattese" scrivono i ricercatori nelle conclusioni dell'abstract portato a Chicago.

"Lo studio mostra che aggiungere alla chemioterapia un farmaco antiangiogenetico come bevacizumab, in grado di bloccare la formazione dei vasi sanguigni da parte del tumore, funziona anche nelle donne già trattate con bevacizumab nella prima linea di trattamento, che in Italia sono circa il 60%" ha sottolineato Pignata.

"Pertanto, questa strategia rappresenta una nuova opzione terapeutica per le nostre pazienti e può contribuire e far raggiungere l'obiettivo che vogliamo raggiungere per le donne con recidiva di tumore ovarico, cioè la cronicizzazione della malattia" ha aggiunto il professore.

L'oncologo ha però specificato che in Italia il risultato positivo dello studio MITO-MANGO non si tradurrà immediatamente nella possibilità di utilizzare bevacizumab per la seconda volta in queste pazienti, perché non ancora rimborsato dall'Agenzia Italiana del Farmaco per quest'indicazione. "Si dovrà certamente lavorare su questo fronte per rendere disponibile questa alternativa terapeutica prima possibile anche per le donne italiane" ha rimarcato Pignata.

Nel frattempo la ricerca va avanti. Attualmente, ha detto Daniele, "è in corso un progetto di ricerca traslazionale sostenuto in parte dall'AIRC e dall'AIOM, il cui obiettivo è individuare nella popolazione studiata eventuali biomarcatori che permettano di prevedere quali pazienti hanno maggiori probabilità di rispondere al trattamento con l'anti-angiogenetico".

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S. Pignata, et al. Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: The randomized phase 3 trial MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5506)

[Leggi](#)

Ca al seno iniziale HR+/HER2-, chemio evitabile nella maggior parte dei casi

La chemioterapia adiuvante non è necessaria per la maggior parte delle donne che hanno un tumore al seno in stadio iniziale con recettori ormonali positivi ed HER2-negativo (HR+/HER2-), la forma più comune della malattia.

Questo dato, a detta di molti "straordinario", arriva dallo studio di fase III **TAILORx** (Trial Assigning Individualized Options for Treatment), uno dei lavori più importanti presentati a Chicago al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e i cui risultati, secondo gli esperti, sono destinati a cambiare la pratica clinica.



 **GUARDA IL VIDEO**

Lo studio, che ha coinvolto più di 10mila donne e ha utilizzato un test (Oncotype Dx) in grado di valutare il rischio di recidiva a 10 anni in base all'espressione nel tumore di 21 geni, è stato presenta-

to durante la sessione plenaria e pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine, ed è anche il trial più ampio mai condotto finora sulla terapia adiuvante per il cancro al seno.

Secondo gli esperti, quest'applicazione del test Oncotype Dx nella pratica clinica avrà un impatto immediato nella popolazione di pazienti studiata e consentirà di risparmiare la chemioterapia adiuvante e i suoi effetti collaterali a circa il 70% delle donne. Ciò significa che in Italia, per esempio, circa 3mila pazienti all'anno potrebbero evitare la chemio.

Lo studio TAILORx, infatti, non ha mostrato differenze significative in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) fra la

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer

J.A. Sparano, R.J. Gray, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain, D.F. Hayes, C.E. Geyer, Jr., E.C. Dees, M.P. Goetz, J.A. Olson, Jr., T. Lively, S.S. Badve, T.J. Saphner, L.I. Wagner, T.J. Whelan, M.J. Ellis, S. Paik, W.C. Wood, P.M. Ravdin, M.M. Keane, H.L. Gomez Moreno, P.S. Reddy, T.F. Goggins, I.A. Mayer, A.M. Brufsky, D.L. Toppmeyer, V.G. Kaklamani, J.L. Berenberg, J. Abrams, and G.W. Sledge, Jr.

ABSTRACT

BACKGROUND
The recurrence score based on the 21-gene breast cancer assay predicts chemotherapy benefit if it is high and a low risk of recurrence in the absence of chemotherapy if it is low; however, there is uncertainty about the benefit of chemotherapy for most patients, who have a midrange score.

METHODS
We performed a prospective trial involving 10,273 women with hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, axillary node-negative breast cancer. Of the 9719 eligible patients with follow-up information, 6711 (69%) had a midrange recurrence score of 11 to 25 and were randomly assigned to receive either chemoendocrine therapy or endocrine therapy alone. The trial was designed to show noninferiority of endocrine therapy alone for invasive disease-free survival (defined as freedom from invasive disease recurrence, second primary cancer, or death).

noninferior to chemoendocrine therapy in the analysis of disease-free survival (hazard ratio for invasive disease recurrence, second primary cancer, or death), 1.08; 95% confidence interval, 0.85 to 1.37).

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Sparano at Montefiore Medical Center, Sparano at Montefiore Medical Center, 1695 Eastchester Rd., Bronx, NY 10461, or at jsparano@montefiore.org.

A full list of the investigators in this trial is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on June 3, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1804710
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

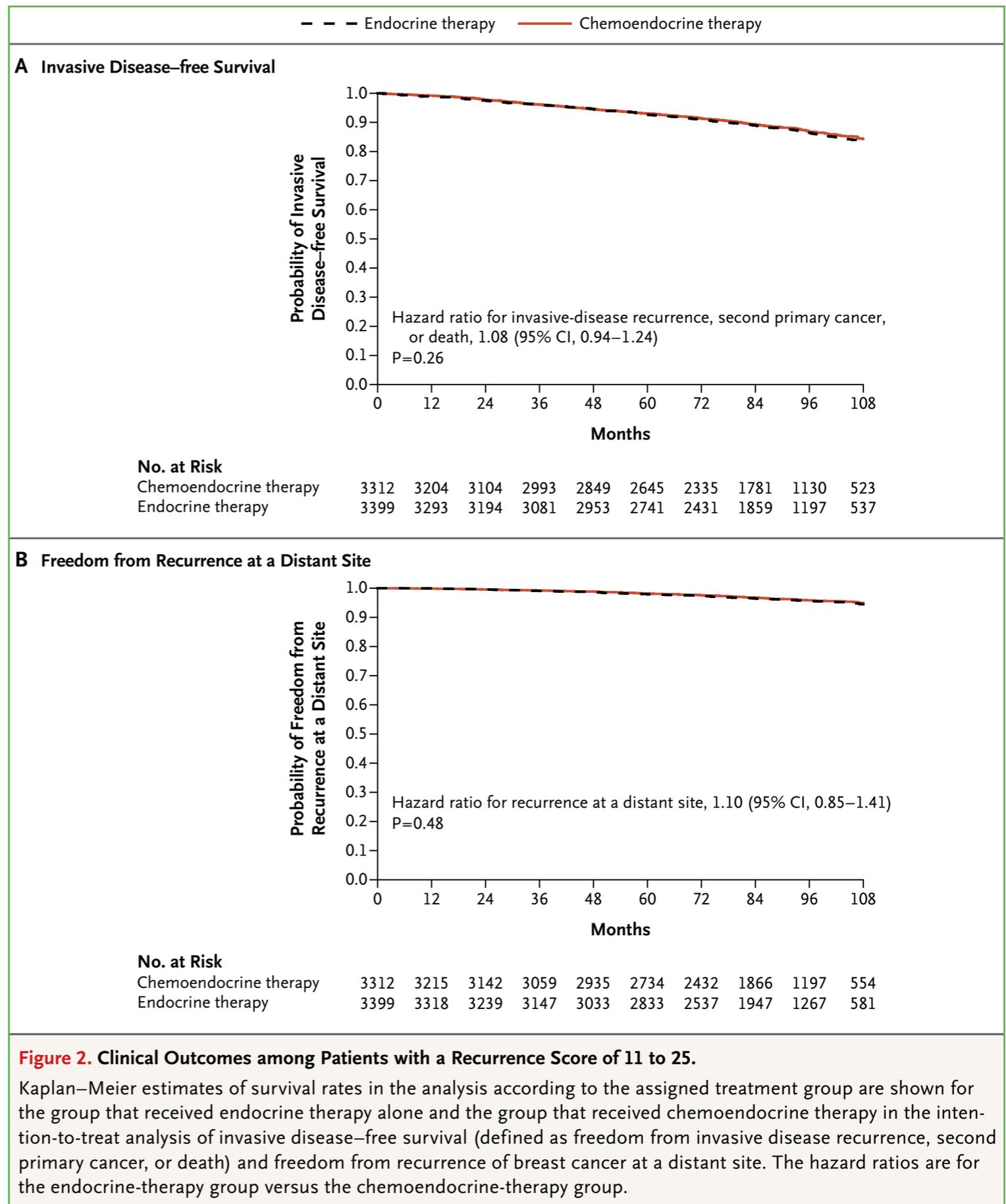
sola terapia endocrina adiuvante e la terapia endocrina più la chemioterapia nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale HR+/HER2- che avevano un rischio intermedio di recidiva a distanza in base al punteggio del test Oncotype DX.

In questo gruppo di donne sola terapia endocrina si è dimostrata statisticamente non inferiore alla terapia endocrina più la chemio (HR 1,08; IC al 95% 0,94-1,24; P = 0,26) centrando così l'endpoint primario dello studio.

Il beneficio era incerto nelle donne a rischio intermedio di recidiva

"Questi sono dati molto importanti perché il cancro al seno HR+/HER2- è la forma più comune negli Stati Uniti e negli altri Paesi sviluppati, e la decisione più difficile che dobbiamo prendere con queste pazienti è se raccomandare o meno la chemioterapia adiuvante, con i suoi possibili benefici, ma anche con tutti i suoi effetti collaterali" ha commentato l'esperto dell'ASCO **Harold A. Burstein**, del Dana-Farber Cancer Institute di Boston, dopo la presentazione dei risultati.

"Ciò che mostrano i dati forniti oggi da questo grosso studio sponsorizzato dal National Cancer Institute è che alla stragrande maggioranza delle donne sottoposte a questo test possiamo dire, in tutta sicurezza, che non hanno bisogno della chemioterapia" ha aggiunto l'oncologo.



“Il tumore al seno HR+/HER2- con linfonodi negativi rappresenta fino al 50% dei casi di tumore al seno, ma fino al 30% delle donne con questa forma generalmente ha una recidiva entro 10 anni” ha spiegato il primo firmatario dello studio **Joseph A. Sparano**, dell'Albert Einstein Cancer Center e del Montefiore Health System di New York, nonché vice-presidente dell'ECOG-ACRIN Cancer Research Group.

Sebbene per queste pazienti sia raccomandata la chemioterapia adiuvante, il beneficio assoluto in genere è modesto, dell'ordine del 3-5%. “Questo fa sì che molte di esse siano sovratrattate, perché la sola terapia ormonale sarebbe sufficiente” ha sottolineato l'autore.

Oncotype DX è un test basato sulla valutazione dell'espressione nel tumore di 21 geni, che misura con un punteggio da 0 a 100 il rischio di recidiva a 10 anni e aiuta a predire quali donne necessitano dalla chemioterapia.

Le pazienti con un punteggio elevato (compreso tra 26 e 100) sono considerate ad alto rischio di recidiva e quindi in grado di beneficiare della chemioterapia in aggiunta alla terapia endocrina, mentre quelle con punteggio basso (0-10) sono ritenute a rischio molto basso di recidiva a distanza, per cui traggono un beneficio minimo o nullo dall'aggiunta della chemio adiuvante.

Tuttavia, ha spiegato Sparano, finora non era chiaro se la chemioterapia fosse in grado di ridurre il rischio di recidiva nelle pazienti con un punteggio del test intermedio fra questi due estremi (11-25). Ed è proprio questo che si è cercato di scoprire nello studio TAILORx.

Nessun beneficio della chemio in circa il 70% delle donne

TAILORx è uno studio multicentrico di fase III randomizzato, di non inferiorità, che ha coinvolto 10.273 donne con un carcinoma mammario HR+/HER2- con linfonodi ascellari negativi, arruolate fra l'aprile 2006 e l'ottobre 2010 in oltre 1100 centri di sei Paesi, distribuiti in quattro continenti.

Le partecipanti sono state assegnate a quattro bracci diversi sulla base del punteggio del test Oncotype Dx. Quelle con un punteggio basso (1629 pazienti valutabili) sono state assegnate al braccio A e trattate solo la terapia endocrina, mentre quelle con un punteggio alto (1389 pazienti valutabili) sono state arruolate nel braccio D e trattate con la terapia endocrina più la chemioterapia adiuvante standard.

Le 6711 donne valutabili con un punteggio mediano sono state assegnate in parti all'incirca uguali al trattamento con la sola terapia endocrina o la terapia endocrina più la chemioterapia (bracci B e C)

Sparano ha spiegato che originariamente era considerato intermedio un punteggio compreso fra 18 a 30, ma il range è stato poi modificato, portandolo da 11 a 25, per tenere conto dell'esclusione di pazienti ad alto rischio con malattia HER2+ e per minimizzare le possibilità di sottotrattamento.

Inoltre, ha sottolineato l'autore, TAILORx è uno studio prospettico che riflette gli attuali standard di chemioterapia e terapia endocrina. Burstein ha aggiunto che gli studi precedenti in cui si era impiegato il test Oncotype Dx si erano basati su standard di chemioterapia più vecchi. I risultati di TAILORx aiutano, invece, a convalidare il ruolo della terapia endocrina adiuvante con o senza la chemioterapia nel contesto dei regimi chemioterapici moderni.

Table 3. Estimated Survival Rates According to Recurrence Score and Assigned Treatment among Women 50 Years of Age or Younger in the Intention-to-Treat Population.*

| End Point and Treatment Group | Rate at 5 Yr | Rate at 9 Yr |
|---|----------------|--------------|
| | <i>percent</i> | |
| Invasive disease-free survival† | | |
| Score of ≤10, endocrine therapy | 95.1±1.1 | 87.4±2.0 |
| Score of 11–15, endocrine therapy | 95.1±1.1 | 85.7±2.2 |
| Score of 11–15, chemoendocrine therapy | 94.3±1.3 | 89.2±1.9 |
| Score of 16–20, endocrine therapy | 92.0±1.3 | 80.6±2.5 |
| Score of 16–20, chemoendocrine therapy | 94.7±1.1 | 89.6±1.7 |
| Score of 21–25, endocrine therapy | 86.3±2.3 | 79.2±3.3 |
| Score of 21–25, chemoendocrine therapy | 92.1±1.8 | 85.5±3.0 |
| Score of ≥26, chemoendocrine therapy | 86.4±1.9 | 80.3±2.9 |
| Freedom from recurrence of breast cancer at a distant site | | |
| Score of ≤10, endocrine therapy | 99.7±0.3 | 98.5±0.8 |
| Score of 11–15, endocrine therapy | 98.8±0.6 | 97.2±1.0 |
| Score of 11–15, chemoendocrine therapy | 98.5±0.7 | 98.0±0.8 |
| Score of 16–20, endocrine therapy | 98.1±0.7 | 93.6±1.4 |
| Score of 16–20, chemoendocrine therapy | 98.9±0.5 | 95.2±1.3 |
| Score of 21–25, endocrine therapy | 93.2±1.7 | 86.9±2.9 |
| Score of 21–25, chemoendocrine therapy | 96.4±1.2 | 93.4±2.3 |
| Score of ≥26, chemoendocrine therapy | 91.1±1.6 | 88.7±2.1 |
| Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-regional site | | |
| Score of ≤10, endocrine therapy | 98.4±0.6 | 95.4±1.3 |
| Score of 11–15, endocrine therapy | 97.5±0.8 | 93.3±1.6 |
| Score of 11–15, chemoendocrine therapy | 97.2±0.9 | 94.4±1.5 |
| Score of 16–20, endocrine therapy | 95.7±1.0 | 89.6±1.9 |
| Score of 16–20, chemoendocrine therapy | 97.2±0.8 | 93.0±1.5 |
| Score of 21–25, endocrine therapy | 89.8±2.0 | 82.0±3.2 |
| Score of 21–25, chemoendocrine therapy | 94.2±1.6 | 90.7±2.5 |
| Score of ≥26, chemoendocrine therapy | 88.6±1.8 | 86.1±2.2 |
| Overall survival | | |
| Score of ≤10, endocrine therapy | 100.0 | 98.6±0.9 |
| Score of 11–15, endocrine therapy | 99.3±0.4 | 96.8±1.0 |
| Score of 11–15, chemoendocrine therapy | 98.9±0.6 | 97.5±0.9 |
| Score of 16–20, endocrine therapy | 98.6±0.6 | 95.8±1.2 |
| Score of 16–20, chemoendocrine therapy | 99.8±0.2 | 96.1±1.2 |
| Score of 21–25, endocrine therapy | 98.2±0.9 | 92.7±2.0 |
| Score of 21–25, chemoendocrine therapy | 98.3±0.8 | 93.9±1.9 |
| Score of ≥26, chemoendocrine therapy | 95.6±1.1 | 92.4±1.9 |

L'età mediana delle partecipanti era di 55 anni e il 33% non aveva più di 50 anni. Più della metà (57%) aveva una malattia di grado intermedio e il 63% aveva un tumore di 1-2 cm.

Al momento dell'analisi finale, con un follow-up mediano di 90 mesi, gli autori avevano registrato 836 eventi (ricidiva a distanza invasiva, secondo tumore primario o decesso), di cui 338 (40,4%) erano recidive del tumore al seno come primo evento, 199 delle quali (il 23,8% del totale) erano recidive a distanza.

Complessivamente, la sola terapia endocrina non si è rivelata inferiore alla terapia endocrina più la chemioterapia in termini di rischio di recidiva invasiva, secondo tumore primario o decesso (HR 1,08; IC al 95% 0,94-1,24; P = 0,26).

Inoltre, la terapia endocrina da sola si è dimostrata non inferiore alla sua combinazione con la chemio anche per altri endpoint tra cui la libertà da recidiva di cancro al seno a distanza (HR 1,10; P = 0,48), la libertà da recidiva di cancro al seno a distanza o loco-regionale (HR 1,11; P = 0,33) e la sopravvivenza globale (HR 0,99; P = 0,89).

A 9 anni, la percentuale di sopravvivenza libera da malattia è risultata simile nei due gruppi (83,3% contro 84,3%), così come quella di recidiva a distanza (94,5% contro 95%), di intervallo libero da recidiva (92,2% contro 92,9%) e di sopravvivenza globale (93,9% contro 93,8%).

Qualche beneficio della chemio nelle donne under 50 con rischio tra 16 e 25

Tuttavia, la chemioterapia sembra aver offerto un qualche beneficio nelle pazienti di età non superiore ai 50 anni con un punteggio del test Oncotype Dx compreso fra 16 e 25.

"Un risultato molto importante è che in un'analisi esplorativa che abbiamo effettuato per assicurarsi che non ci fossero sottogruppi che potevano trarre qualche beneficio dalla chemioterapia, abbiamo trovato un'interazione tra età e punteggio del test" ha detto Sparano.

Tra le donne con meno di 50 anni, i ricercatori hanno trovato il 2% in meno di recidive a distanza tra quelle con punteggio da 16 a 20 e il 7% in meno tra quelle con punteggio da 21 a 25. "Questa informazione potrebbe indurre alcune donne che hanno un punteggio compreso in questo intervallo ad accettare la chemioterapia" ha affermato l'oncologo.

Lo studio TAILORx ha poi confermato ancora una volta che utilizzando il punteggio del test Oncotype Dx, le pazienti di qualsiasi età con un punteggio basso (0-10) (il 16% nel campione studiato) possono fare la sola terapia endocrina e tutte quelle con un punteggio elevato (26-100) (il 17% del campione) dovrebbero fare in aggiunta anche la chemioterapia.

Inoltre, secondo i risultati dello studio, possono evitare la chemio le donne di età non superiore ai 50 anni con un punteggio tra 11 e 15 (il 45% del campione), assieme a tutte quelle sopra i 50 con un punteggio da 11 a 25 (l'8% del campione).

"Questo studio da oggi in poi trasformerà la terapia e lo farà in meglio, perché migliaia di donne potranno evitare la chemio, con tutti i suoi effetti collaterali, pur continuando a raggiungere eccellenti risultati sul lungo periodo" ha affermato Burstein.

"Si potrà discutere sul da farsi per il piccolo gruppo di donne che hanno meno di 50 anni e punteggio intermedio compreso fra 21 e 25, nelle quali bisognerà decidere se c'è bisogno della chemioterapia o se un approccio ormonale alternativo, come la soppressione ovarica, potrebbe far raggiungere gli stessi obiettivi" ha proseguito l'esperto.

"L'obiettivo di questo studio non era solo quello di usare meno trattamenti, ma anche di personalizzare il trattamento ... con l'idea di dire che alcune donne avranno bisogno di più di un tipo di terapia e meno di un'altra, e altre potranno essere sottoposte a

un trattamento diverso in base alla biologia del loro trattamento. Perciò, questo è un giorno straordinario per i medici che si occupano di cancro al seno e per le donne che ne sono affette, perché questi dati straordinari ci permetteranno di personalizzare i trattamenti sulla base di una validissima validazione prospettica" ha concluso l'oncologo.

Positivo anche il commento di un esperto italiano, **PierFranco Conte**, professore dell'Università di Padova, nonché Direttore della Divisione di Oncologia Medica 2 dell'Istituto Oncologico Veneto. "I risultati dello studio TAILORx hanno una grande rilevanza perché potranno indirizzare con chiarezza la pratica clinica e le linee guida sul trattamento adiuvante del tumore al seno" ha affermato il professore.

"Definire con maggiore precisione il beneficio della chemioterapia in un setting ampio come quello delle pazienti con un punteggio intermedio 11-25 nel test Oncotype Dx, che rappresentano circa i due terzi dei casi, è un passo avanti verso una sempre maggiore appropriatezza delle terapie, ma anche e soprattutto in termini di qualità di vita delle donne in trattamento" ha sottolineato Conte.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J.A. Sparano, et al. TAILORx: phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl; abstr LBA1).

[Leggi](#)

J.A. Sparano, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New Engl J Med.* 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1804710

[Leggi](#)

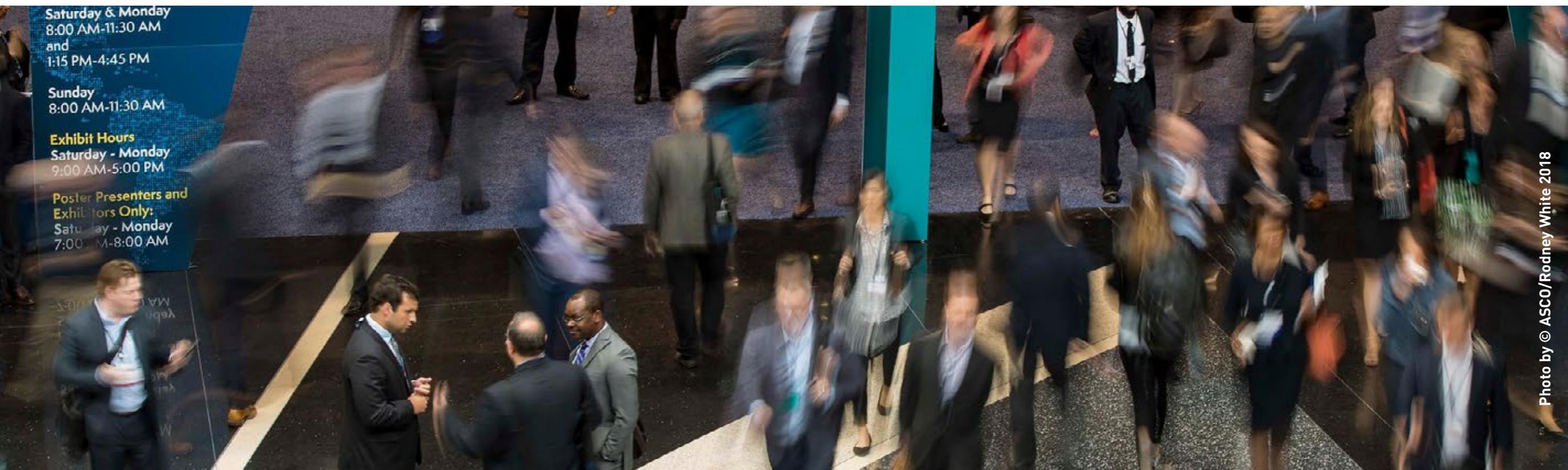
Ca al seno HER2+ iniziale, terapia più breve con trastuzumab efficace quanto quella standard

Un ciclo di soli 6 mesi di terapia adiuvante con l'anticorpo anti-HER2 trastuzumab si è dimostrato non inferiore ai 12 mesi standard di trastuzumab adiuvante per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia (DFS) in pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale, HER2-positivo (HER2+). È questo il risultato principale dello studio di fase III **PERSEPHONE**, presentato al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

La DFS è risultata simile nei due bracci di trattamento e dopo 5 anni di follow-up la DFS a 4 anni è risultata dell'89,4% nel gruppo trattato con trastuzumab per 6 mesi e 89,8% in quello trattato col farmaco per un anno (HR 1,07; IC al 90% 0,93-1,24; P = 0,01).

Dimezzare la durata del trattamento ha avuto un riflesso positivo anche sul fronte della sicurezza e tollerabilità, in quanto ha portato a dimezzare il numero di pazienti che hanno dovuto interrompere il trattamento a causa della tossicità cardiaca.

La prima autrice dello studio, **Helena Earl**, dell'Università di Cambridge, presentando i risultati, li ha definiti entusiasmanti e ha aggiunto che lei e i colleghi sono "fiduciosi che questi primi dati segneranno il primo passo verso la riduzione della durata del trattamento per molte donne con un carcinoma mammario HER2-positivo". Inoltre, ha detto la professoressa, "speriamo che per molte la terapia con trastuzumab per 6 mesi diventi lo standard of care".



Le donne con una diagnosi di carcinoma mammario che hanno un tumore HER2+ sono circa 15 su 100 e in questa popolazione di pazienti l'impiego di trastuzumab adiuvante ha migliorato in modo significativo gli outcome, ha ricordato la Earl.

La durata di 12 mesi per il trattamento adiuvante con trastuzumab è stata adottata empiricamente come standard di cura per le donne con malattia HER2+ in stadio iniziale sulla base dei risultati degli studi registrativi. Una terapia di durata più breve potrebbe ridurre le tossicità e i costi del trattamento, fornendo risultati di efficacia simili. Tuttavia, nessun trial fino ad oggi aveva dimostrato la non inferiorità di una durata più breve del trattamento adiuvante rispetto a quella standard.

Tale dimostrazione arriva oggi dai risultati dello studio PERSEPHONE, al quale hanno partecipato 4088 donne arruolate in 152 centri del Regno Unito, di cui 2043 assegnate al trattamento con trastuzumab per 6 mesi e 2045 a quello per 12 mesi, in aggiunta alla chemioterapia adiuvante a base di antracicline, di taxani o una combinazione di entrambi.

La chemioterapia adiuvante poteva essere somministrata tre cicli prima dell'avvio di trastuzumab e poteva essere continuata sequenzialmente durante i primi tre cicli con l'anti-HER2. Inoltre, la randomizzazione nei due gruppi di trattamento con l'anticorpo poteva essere ritardata fino al ciclo 9 del trattamento.

Due terzi delle pazienti (il 69%) erano positive sia al recettore HER2 sia ai recettori degli estrogeni. Complessivamente, l'85% aveva fatto anche la chemioterapia adiuvante, consistente in una sola antraciclina (nel 41% dei casi), un'antraciclina e un taxano (nel 49%) o un solo taxano (nel 10%). Inoltre, il 54% aveva fatto la chemioterapia e trastuzumab in sequenza.

La Earl e i colleghi hanno valutato la frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ogni 3 mesi fino al dodicesimo mese, ed effettuato valutazioni continuative della qualità della vita e di economia sanitaria anche oltre, dopo 18 e 24 mesi. Tali valutazioni, ha riferito la Earl, sono tuttora in corso.

Gli eventi cardiaci hanno avuto una frequenza due volte maggiore nelle donne assegnate a 12 mesi di trastuzumab rispetto a quelle trattate col farmaco per 6 mesi. Inoltre, le donne che hanno dovuto interrompere l'anti-HER2 a causa di cardiotoxicità sono state l'8% nel gruppo trattato per la durata standard contro solo il 4% in quello trattato per 6 mesi ($P < 0,0001$). La funzionalità cardiaca, misurata con la FEVS, ha mostrato di recuperare entro pochi mesi dalla fine del trattamento con l'anti-HER2. In generale, tuttavia, le pazienti trattate per 6 mesi hanno avuto un recupero più rapido rispetto a quelle trattate per il tempo standard ($P = 0,02$).

Anche altri eventi avversi comunemente associati a trastuzumab sono risultati meno frequenti nel gruppo trattato con la terapia più breve rispetto al gruppo sottoposto al trattamento standard. In particolare, gli eventi avversi di grado 3/4 più comuni nel gruppo trattato per 12 mesi rispetto a quello trattato per metà tempo sono stati la tosse, l'affaticamento, il dolore, i brividi e le palpitazioni.

Inoltre, ha sottolineato la Earl, "le pazienti trattate per 6 mesi sono state in grado di tornare più rapidamente alle loro vite normali. Il trattamento di 6 mesi rispetto a quello di 12 mesi riduce le tossicità cardiache e di altro tipo e riduce i costi sia per i pazienti sia per i sistemi sanitari".

Il presidente dell'ASCO **Bruce Johnson**, ha detto che PERSEPHONE è stato uno studio importante che aiuterà le pazienti a



vivere più a lungo e meglio. La non inferiorità del trattamento più breve dovrebbe anche avere un effetto sui costi, e “riteniamo che tutto ciò sia importante per le donne con un carcinoma mammario HER2+ in stadio iniziale.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

H.M. Earl, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. J Clin Oncol. 2017;36 (suppl; abstr 506).

[Leggi](#)

Combinazione niraparib/pembrolizumab attiva nel ca al seno triplo negativo

La metà delle pazienti con tumore al seno metastatico triplo negativo ha ottenuto il controllo della malattia a seguito di un trattamento costituito dalla combinazione di un PARP-inibitore e un anti-PD-1 in uno studio prospettico preliminare di fase II, lo studio **TOPACIO/KEYNOTE-162**, presentato al convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Nello studio, 13 delle 46 pazienti valutabili hanno ottenuto una risposta obiettiva al trattamento con niraparib più pembrolizumab e altre 10 hanno ottenuto la stabilizzazione della malattia. Un'attività clinica è stata osservata anche nelle donne senza mutazioni germinali di BRCA.

La trombocitopenia associata a niraparib è stata minimizzata con l'utilizzo di una dose iniziale ridotta e l'incidenza di eventi avversi immuno-mediati non è aumentata con l'aggiunta di un inibitore di PD-1.

“La combinazione dei farmaci è risultata promettente, con un'attività antitumorale duratura nelle pazienti con tumore al seno triplo negativo” ha spiegato **Shaveta Vinayak**, dello University Hospitals Case Medical Center di Cleveland, in Ohio. “L'attività clinica è stata osservata nelle donne con BRCA mutato e wild-type. Cinque pazienti hanno ottenuto benefici a lungo termine, per un periodo superiore a un anno”.

Diversi studi sugli inibitori di PARP in monoterapia hanno mostrato un'attività clinica nei tumori al seno triplo negativi associati a mutazioni germinali di BRCA, ma non in altri sottogruppi.

La monoterapia con anti PD-1 ha dimostrato un'attività clinica modesta nelle pazienti con tumori triplo negativi positivi a PD-L1, precedentemente trattate.

Studi preclinici hanno suggerito una potenziale interazione sinergica tra gli inibitori di PARP e gli anti PD-1, indipendentemente dalla mutazione di BRCA o dallo status di espressione di PD-1. Una possibile spiegazione di questo meccanismo riguarda l'attivazione della via di segnalazione STING (stimolatore dei geni dell'interferone) per la presenza di DNA anomalo nel citoplasma, un residuo di DNA non riparato indotto da niraparib. L'attivazione di STING porta a un aumento dell'espressione e al rilascio di interferoni di tipo 1, all'induzione di interferoni gamma e all'infiltrazione intratumorale di cellule T effettrici.

Il rationale per la terapia di combinazione con PARP-inibitori e anti PD-1 nei tumori al seno triplo negativi è stato quindi valutato nello studio TOPACIO/KEYNOTE-162, che ha coinvolto pazienti con tumore triplo negativo recidivato o in progressione. Le pazienti idonee erano state trattate in precedenza con non più di due linee di terapia citotossica per la malattia avanzata. Le partecipanti allo studio che avevano una storia di utilizzo di anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-2 o inibitori di PARP sono state escluse dalle analisi.

Il trattamento era costituito da niraparib 200 mg somministrato per via orale una volta al giorno più pembrolizumab 200 mg somministrato endovena ogni 21 giorni. L'endpoint principale dello studio era il tasso di risposta obiettiva (ORR).

I ricercatori hanno arruolato 55 pazienti di età mediana pari a 54 anni. Circa l'80% aveva fatto una terapia citotossica neoadiuvante o adiuvante, il 38% era stato sottoposto a una terapia a base di platino e il 35% non aveva fatto trattamenti precedenti per il tumore al seno triplo negativo.

La combinazione dei due farmaci ha portato a tre risposte complete e 10 parziali, con un ORR pari al 28%, mentre 10 pazienti hanno ottenuto una stabilizzazione della malattia; pertanto, il tasso di controllo della malattia è risultato pari al 50% (23 pazienti su 46 valutabili). Nove donne hanno continuato il trattamento e due di esse hanno ottenuto una risposta completa, sei una risposta parziale e una la stabilizzazione della malattia.

Delle pazienti valutabili per lo status dei biomarcatori, 15 presentavano mutazioni tumorali di BRCA, cinque avevano mutazioni della riparazione per ricombinazione omologa (HRR) (escluse le mutazioni di BRCA), 20 non presentavano mutazioni di BRCA e HRR, 25 erano PD-L1-positive e 13 erano PD-L1-negative.

Nove delle 15 pazienti con mutazioni di BRCA hanno ottenuto una risposta obiettiva e altre tre hanno raggiunto la stabilizzazione della malattia, con un tasso di controllo del tumore pari

all'80%. Le 20 pazienti con mutazioni dell'HRR o di BRCA hanno ottenuto un tasso di risposta pari al 55% e un tasso di controllo della malattia pari all'80%. Nove delle 25 pazienti con tumori PD-L1-positivi hanno ottenuto una risposta obiettiva e 13 il controllo della malattia. La durata mediana della risposta non è stata ancora valutata.

Le pazienti con mutazioni di BRCA hanno mostrato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) pari a 8,3 mesi, mentre le 20 con mutazioni dell'HRR o di BRCA una PFS pari a 6,4 mesi.

Gli eventi avversi più frequenti sono stati nausea, fatigue, anemia, trombocitopenia e costipazione, mentre gli eventi avversi di grado uguale o superiore a 3 sono stati anemia, trombocitopenia e fatigue.

Elisa Spelta

Bibliografia

S. Vinayak, et al. TOPACIO/Keynote-162: niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl; abstr 1011).

[Leggi](#)



Ca al seno HR+/HER2- avanzato, aggiunta di ribociclib a fulvestrant allontana la progressione

L'aggiunta dell'inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6) ribociclib a fulvestrant ha dimostrato di prolungare in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in donne in post-menopausa con un carcinoma mammario avanzato, con recettori ormonali positivi (HR+), HER2-negativo (HER2-) naïve al trattamento oppure sottoposte in precedenza a non più di una linea di terapia. Il dato arriva dallo studio multicentrico internazionale di fase III **MONALEESA-3** presentato a Chicago al congresso dell'American Society of Clinical Oncology e pubblicato in contemporanea sul Journal of Clinical Oncology (ASCO).

con il solo fulvestrant più un placebo, con una riduzione del 41% del rischio di progressione della malattia o decesso nel primo gruppo (HR 0,59; IC al 95% 0,48-0,73; P = 0,001).

MONALEESA-3 "è il primo studio che mostra il beneficio di un inibitore di CDK4/6 in combinazione con fulvestrant nel setting del carcinoma mammario avanzato de novo e in pazienti con malattia recidivata oltre 12 mesi dopo il completamento della terapia endocrina neoadiuvante" ha dichiarato il primo autore dello studio, **Dennis J. Slamon** del Revlon/UCLA Women's Cancer Research Program di Santa Monica, in California.

"Ribociclib combinato con fulvestrant rappresenta una nuova opzione di trattamento di prima o seconda linea per le donne in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato HR-positivo, HER2-negativo" ha aggiunto il professore.

Infatti, il miglioramento della PFS offerto da ribociclib sia è osservato sia in prima linea sia in seconda linea ed è risultato coerente nei diversi sottogruppi di pazienti.

La combinazione di ribociclib e fulvestrant si è dimostrata efficace in precedenza in studi clinici su donne con carcinoma mammario HR+ nelle quali la malattia aveva progredito nonostante una precedente terapia endocrina.

"Finora, tuttavia, nessuno studio aveva valutato una combinazione di un inibitore di CDK4/6 e fulvestrant in pazienti con tumore al seno avanzato HR+/HER2- de novo o ricadute più di 12

Al momento del cut-off dei dati, la PFS mediana è risultata di 20,5 mesi nelle pazienti assegnate alla combinazione ribociclib più fulvestrant contro 12,8 mesi nel gruppo di controllo, trattato



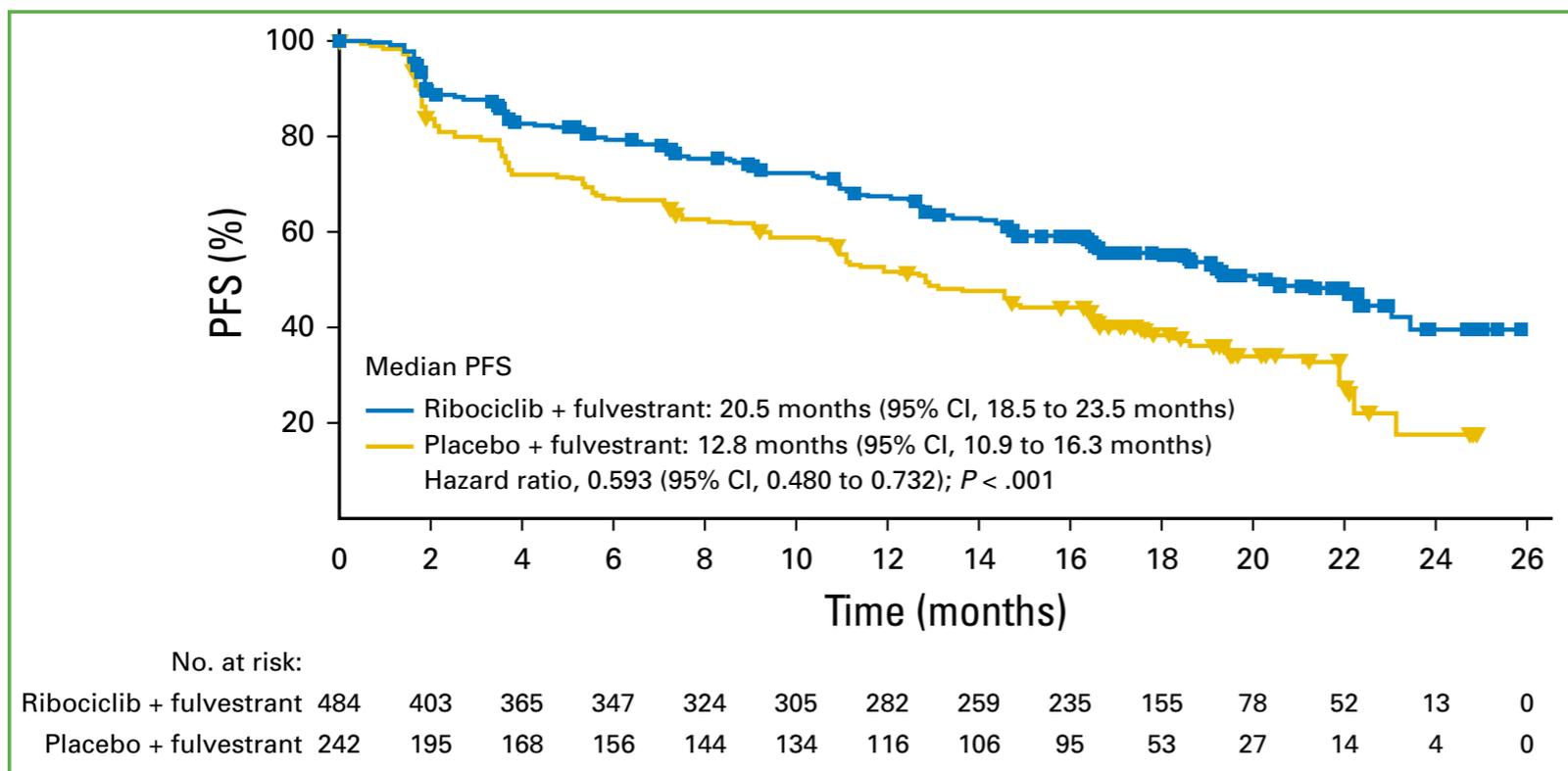


Figura 2. Kaplan-Meier analysis of locally assessed progression-free survival (PFS).

mesi dopo la terapia endocrina precedente e non sottoposte a un trattamento successivo per malattia avanzata. MONALEE-SA-3 è stato il primo” ha spiegato Slamon.

Il trial, randomizzato, controllato e in doppio cieco, ha coinvolto complessivamente 726 donne in post-menopausa con un carcinoma mammario avanzato, HR+/HER2-, assegnate in rapporto 2: 1 al trattamento con ribociclib, 600 mg/die per 3 settimane sì e una settimana no più fulvestrant, 500 mg/die o un placebo. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia, alla comparsa di una tossicità non tollerabile, al decesso o alla sospensione per qualsiasi altra ragione.

L'endpoint primario era la PFS valutata dallo sperimentatore, mentre gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza globale (OS), la percentuale di risposta complessiva (ORR) e la sicurezza.

Le caratteristiche di base delle pazienti erano ben bilanciate tra i due bracci. L'età mediana era di 63 anni. Circa il 60% del campione aveva una malattia viscerale e il 21% aveva metastasi solo ossee. Circa la metà delle partecipanti è stata trattata nello studio in prima linea e l'altra metà in seconda linea. Inoltre, circa il 60% aveva fatto in precedenza una terapia endocrina neoadiuvante e il 16,5% (nel braccio placebo) e il 22,7% (nel braccio ribociclib) l'aveva fatta nel setting adiuvante.

La durata mediana dal momento della randomizzazione a quello del cut-off dei dati è stata di 20,4 mesi. Al momento dell'analisi, erano ancora in trattamento il

42,1% delle pazienti assegnate a ribociclib e il 31,4% di quelle del braccio di controllo, mentre quelle che lo avevano interrotto erano rispettivamente il 57,6% e il 68,2%. Il motivo principale dell'interruzione del trattamento è stato la progressione della malattia, rispettivamente nel 39,9% e nel 58,7% delle pazienti.

Oltre a quella valutata dagli sperimentatori, la PFS è stata valutata come analisi di supporto da parte di un comitato di revisori indipendenti in cieco su un sottogruppo di 290 pazienti, nelle quali, in base a questa valutazione, la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio trattato con ribociclib ed è risultata di 10,9 mesi nel braccio di controllo, con una riduzione del 51% del rischio di progressione associata all'inibitore di CDK4/6 (HR 0,492; IC al 95% 0,345-0,703).

Il vantaggio di PFS associato a ribociclib è risultato ugualmente evidente in tutti i sottogruppi di pazienti, a prescindere dalla linea precedente di terapia endocrina effettuata, dalla sede e

dal numero delle metastasi, da una precedente terapia con tamoxifene, una precedente terapia con inibitori dell'aromatasi, dall'età, dalla razza e dal performance status.

In particolare, nel sottogruppo trattato in prima linea la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio assegnato a ribociclib ed è risultata di 18,3 mesi nel braccio placebo (HR 0,577; IC al 95% 0,415-0802), mentre nel sottogruppo trattato in seconda linea, la PFS mediana è risultata rispettivamente di 14,8 mesi contro 9,1 mesi (HR 0,565; IC al 95% 0,428-0,744).

L'ORR è risultata del 32,4% con ribociclib contro 21,5% con il placebo (P = 0,000912) nell'intero campione e rispettivamente del 40,9% contro 28,7% nel sottogruppo con malattia misurabile (P = 0,003).

La percentuale di beneficio clinico, invece, è risultata rispettivamente del 70,2% contro 62,8% nell'intera popolazione studiata (P = 0,020) e del 69,4% contro 59,7% (P = 0,015) nel sottogruppo con malattia misurabile.

Nel complesso, i dati sull'OS non erano ancora maturi al momento del cutoff dei dati, quando risultava deceduto il 14,5% delle donne trattate con ribociclib più fulvestrant e il 20,7% dei controlli.

Sul fronte delle tossicità, la neutropenia sia di grado 3 sia di grado 4 si è manifestata solo nel braccio assegnato al trattamento sperimentale, dove ha avuto un'incidenza rispettivamente del 46,6% e 6,8%, mentre si è osservata neutropenia febbrile solo in cinque pazienti (1%) trattate con ribociclib.

Inoltre, si sono registrati aumenti dell'alanina transaminasi e dell'aspartato transaminasi di grado 3 e 4 rispettivamente nel 6,6% e 1,9% delle pazienti assegnate all'inibitore di CDK 4/6 e nel 4,8% e 1,2% di quelle assegnate al placebo.

Infine, le donne che hanno dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi sono state il 68,5% nel gruppo trattato con ribociclib e il 18,7% nel gruppo placebo.

Angela DeMichele, dell'Università della Pennsylvania a Philadelphia, invitata a discutere i risultati dello studio, ha detto di ritenere che "il futuro degli inibitori di CDK4/6 sarà luminoso" e ha sottolineato che i risultati di MONALEESA-3 sono molto coerenti con i dati precedenti.

Riguardo agli inibitori di CDK4/6, ha aggiunto l'esperta, occorre ancora capire quale sia il modo migliore per integrarli in un piano terapeutico, quali siano i tumori che biologicamente hanno più probabilità di rispondere a questi agenti e quali siano i passi da seguire una volta che la malattia progredisce.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

D.J. Slamon et al. Ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): results from MONALEESA-3. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 1000).

[Leggi](#)

D.J. Slamon DJ, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018; doi:10.1200/JCO.2018.78.9909.

[Leggi](#)

Ca mammario HR+: nelle donne giovani ad alto rischio, con exemestane più soppressione ovarica minor rischio di recidive a distanza

Nelle donne in premenopausa con un carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR+) ed HER2-negativo (HER2-), ad alto rischio di recidiva, che sono trattate con un inibitore dell'aromatasi associato alla soppressione della funzione ovarica si può ottenere un miglioramento del 10-15% della percentuale di libertà da recidiva a distanza a 8 anni. A dimostrarlo è una nuova analisi degli studi TEXT e SOFT dell'International Breast Cancer Study Group (IBCSG), presentata a Chicago al congresso annua-

le dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) e pubblicata in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

Il beneficio si è osservato nelle donne trattate con l'inibitore dell'aromatasi

exemestane in combinazione con la soppressione della funzione ovarica (ottenuta chimicamente o chirurgicamente) rispetto alle donne trattate con tamoxifene più la soppressione della funzione ovarica o con il solo tamoxifene.

Tuttavia, la frequenza degli effetti collaterali è risultata più alta nei due gruppi sottoposti alla soppressione ovarica rispetto a quello trattato solo con tamoxifene.

Le donne classificate a basso rischio di recidiva sulla base di caratteristiche cliniche e patologiche, invece, hanno ottenuto un miglioramento minimo del rischio di recidiva a distanza quando trattate con l'inibitore dell'aromatasi più la soppressione della funzione ovarica invece del tamoxifene.

Nelle donne a rischio intermedio trattate con exemestane più la soppressione ovarica, infine, i ricercatori dell'IBCSG hanno stimato un aumento del 4-5% della libertà da recidiva a distanza a 8 anni rispetto alle donne che avevano assunto solo il tamoxifene.

Terapia adiuvante sempre più personalizzabile

Questi nuovi dati aiuteranno i medici a personalizzare ulteriormente la terapia endocrina adiuvante per le donne in premenopausa con un cancro al seno positivo ai recettori ormonali, sulla base del rischio di recidiva, ma anche di altri fattori.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer

P.A. Francis, O. Pagani, G.F. Fleming, B.A. Walley, M. Colleoni, I. Láng, H.L. Gómez, C. Tondini, E. Ciruelos, H.J. Burstein, H.R. Bonnefoi, M. Bellet, S. Martino, C.E. Geyer, Jr., M.P. Goetz, V. Stearns, G. Pinotti, F. Puglisi, S. Spazzapan, M.A. Climent, L. Pavesi, T. Ruhstaller, N.E. Davidson, R. Coleman, M. Debled, S. Buchholz, J.N. Ingle, E.P. Winer, R. Maibach, M. Rabaglio-Poretti, B. Ruepp, A. Di Leo, A.S. Coates, R.D. Gelber, A. Goldhirsch, and M.M. Regan, for the SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND
In the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT) and the Tamoxifen and Exemestane Trial (TEXT), the 5-year rates of recurrence of breast cancer were significantly lower among premenopausal women who received the aromatase inhibitor exemestane plus ovarian suppression than among those who received tamoxifen plus ovarian suppression. The addition of ovarian suppression to tamoxifen did not result in significantly lower recurrence rates than those with tamoxifen alone. Here, we report the updated results from the two trials.

METHODS
Premenopausal women were randomly assigned to receive 5 years of tamoxifen, tamoxifen plus ovarian suppression, or exemestane plus ovarian suppression in SOFT and to receive tamoxifen plus ovarian suppression or exemestane plus ovarian suppression in TEXT. Randomization was stratified according to the receipt of chemotherapy.

RESULTS
In SOFT, the 8-year disease-free survival rate was 78.9% with tamoxifen alone, 83.2% with tamoxifen plus ovarian suppression, and 85.9% with exemestane plus ovarian suppression. In TEXT, the 8-year disease-free survival rate was 91.5% with tamoxifen alone, 93.3% with tamoxifen plus ovarian suppression, and 91.5% with exemestane plus ovarian suppression; among

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Francis at the Peter MacCallum Cancer Centre, Locked Bag 1, A'Beckett St., Melbourne, VIC 3006, Australia, or at peter.francis@petermac.org; or to Dr. Pagani at the Institute of Oncology of Southern Switzerland, Ospedale San Giovanni, 6500 Bellinzona, Switzerland, or at olivia.pagani@ibcs.org.

*A list of the investigators in the SOFT and TEXT trials and in the International Breast Cancer Study Group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Drs. Francis and Pagani and Drs. Goldhirsch and Regan contributed equally to this article.

This article was published on June 4, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1803164
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.



Prima della pubblicazione di questi studi, tamoxifene era considerato il trattamento precauzionale standard per ridurre il rischio di recidiva nelle donne in premenopausa con malattia ormonosensibile. Gli studi SOFT e TEXT sono stati disegnati per verificare se l'introduzione della soppressione ovarica sia in grado di ridurre il rischio di recidiva nelle donne giovani trattate con tamoxifene e se i risultati migliorino ulteriormente combinando exemestane con la soppressione ovarica.

Analisi precedenti hanno evidenziato percentuali di recidiva a 5 anni significativamente più basse fra le donne trattate con exemestane più la soppressione ovarica che non tra quelle trattate

con tamoxifene più la soppressione ovarica. Inoltre, l'aggiunta di tamoxifene alla soppressione ovarica non si è tradotta in percentuali di recidiva più basse rispetto a quelle ottenute con il solo tamoxifene.

“L'analisi dei nuovi dati degli studi TEXT e SOFT potrà aiutare le donne e i loro medici a decidere se valga la pena affrontare i sintomi e i potenziali effetti collaterali a lungo termine degli inibitori dell'aromatasi e della soppressione della funzione ovarica alla luce dei possibili benefici in termini di outcome” ha detto Meredith Regan, del Dana-Farber Cancer Institute di Boston, presentando i risultati.

Gli studi SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) e TEXT (Tamoxifen ed Exemestane Trial) sono trial randomizzati di fase III hanno coinvolto quasi 6000 donne (2672 nel SOFT e 3066 nel TEXT) in premenopausa, con un carcinoma mammario operato e con recettori ormonali positivi, assegnate casualmente al trattamento con uno dei tre diversi tipi di terapia endocrina adiuvante per 5 anni.

Soppesare vantaggi e svantaggi in base al rischio

Le partecipanti sono state seguite in media da 8 a 9 anni e "le analisi mostrano che queste terapie riducono le recidive" ha detto Regan, "ma la domanda ora è: ne vale la pena in termini di effetti collaterali e sintomi menopausali per ogni singola donna?":

Nella nuova analisi, fra le donne con tumori al seno ad alto rischio – per esempio quelle più giovani con diversi linfonodi positivi, tumori di grandi dimensioni, un tumore di alto grado – trattate solo con tamoxifene, circa una su tre ha avuto una recidiva a distanza di 8 anni. Nel gruppo ad alto rischio trattato con exemestane più la soppressione della funzione ovarica si è osservato un aumento del 10-15% delle pazienti libere da recidiva a distanza a 8 anni. "È un aumento notevole e le donne in quella situazione potrebbero decidere che ne vale la pena" ha sottolineato l'autrice.

All'altro estremo dello spettro di rischio, nelle donne considerate a basso rischio la percentuale di coloro che dopo 8 anni non presentavano recidive a distanza è risultata del 96-97%, indipendentemente dalla terapia endocrina effettuata, ha osservato la Regan.

"Poi c'è il sottogruppo in posizione intermedia in termini di rischio, nel quale il miglioramento della libertà da recidiva a distanza è risultato del 4-5%, ed è qui che il processo decisionale

diventa più che una sfida e può dipendere dalle preferenze e dalla tolleranza del trattamento della singola paziente" ha concluso l'oncologa.

"Questi risultati sono molto importanti per le donne e i medici, per decidere quale trattamento effettuare considerando i vantaggi e gli svantaggi delle terapie ormonali" ha commentato un altro autore dell'analisi, Marco Colleoni, Co-chair dell'IBCSG e Direttore della Divisione di Senologia Medica dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano.

"Ora abbiamo a disposizione tre tipi diversi di terapie ormonali adiuvanti, che ci consentiranno di personalizzare il trattamento a seconda del rischio di recidiva, dell'età, dei potenziali effetti collaterali, delle comorbidità e delle preferenze delle donne in premenopausa" ha aggiunto lo specialista.

"Mentre la soppressione ovarica in combinazione con tamoxifene o exemestane andrebbe considerata nelle donne più giovani che presentano qualche fattore di rischio, tamoxifene da solo rimane un'eccellente opzione terapeutica nelle donne a rischio più basso, specie se presentano potenziali controindicazioni alla soppressione ovarica o al trattamento con l'inibitore dell'aromatasi".

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M.M. Regan, et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence with adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative breast cancer (BC): Results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 503).

[Leggi](#)

P.A. Francis, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New Engl J Med*. 2018; doi:10.1056/NEJMoa1803164.

[Leggi](#)

Ca al seno triplo negativo, ipatasertib migliora la sopravvivenza globale

L'aggiunta di ipatasertib a paclitaxel in prima linea ha migliorato la sopravvivenza globale (OS) in donne con tumore al seno triplo negativo (TNBC) localmente avanzato o metastatico nello studio di fase II **LOTUS**, un trial randomizzato presentato al convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Nello studio, nell'intera popolazione intent-to-treat (ITT), l'OS mediana è risultata pari a 23,1 mesi con ipatasertib più paclitaxel contro 18,4 mesi con placebo più paclitaxel.

I dati sull'OS sono in linea con quelli relativi alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) presentati lo scorso anno allo stesso convegno. Nello studio LOTUS, la PFS mediana nella popolazione ITT (formata da 124 pazienti) è risultata pari a 6,2 mesi con ipatasertib più paclitaxel contro 4,9 mesi con placebo più paclitaxel (HR 0,60; IC al 95% 0,37-0,98). Nel sottogruppo di 42 pazienti portatrici di mutazioni nei geni PIK3CA/AKT1/PTEN, il miglioramento della PFS osservato con ipatasertib è risultato più pronunciato rispetto al gruppo di controllo (9,0 mesi contro 4,9 mesi; HR 0,44; IC al 95% 0,20-0,99).

Ipatasertib è un inibitore orale di AKT. Il pathway PI3K/AKT/mTOR è attivato in circa il 40% dei tumori al seno triplo negativo. "Questo è un pathway chiave di sopravvivenza. Quello che sappiamo è che queste molecole sono coinvolte in alcuni processi cellulari chiave, come metabolismo, motilità, proliferazione e crescita", ha riferito l'autrice principale dello studio, **Rebecca Dent**, del National Cancer Center di Singapore.

Il pathway di sopravvivenza PI3K/AKT è attivato in risposta alla chemioterapia. L'aumentata esposizione a docetaxel porta all'aumento della fosforilazione di AKT. Nelle linee cellulari di tumori al seno triplo negativo con mutazioni di PI3K, l'aggiunta di ipatasertib a docetaxel ha mostrato di avere un'azione sinergica nel causare la morte cellulare.

Studi su inibitori allosterici di AKT avevano mostrato una considerevole tossicità gastrointestinale che limitava lo sviluppo in clinica di queste molecole. Ipatasertib inibisce AKT1, AKT2 e AKT3 e ha una maggiore finestra terapeutica.

Per lo studio LOTUS, un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, i ricercatori hanno arruolato pazienti con un cancro al seno triplo negativo non resecabile, localmente avanzato o metastatico, naïve alla terapia sistemica. Le partecipanti sono state stratificate in base all'aver fatto o meno il trattamento neoadiuvante, alla durata dell'intervallo senza chemioterapia e allo stato di PTEN nei tumori, prima di essere assegnate casualmente, in rapporto 1:1, al trattamento con paclitaxel (80 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15) più ipatasertib (400 mg/die) o placebo dal giorno 1 al giorno 21 di cicli di 28 giorni, fino alla progressione del tumore o allo sviluppo di una tossicità non tollerabile.

Ipatasertib ha migliorato il tasso di risposta complessiva (ORR), portandolo dal 32% al 40% nella popolazione ITT, dal 26% al 48% nel sottogruppo con bassa espressione di PTEN e dal 44% al 50% nella popolazione con alterazioni in PIK3CA/AKT1/PTEN.

“Abbiamo osservato una risposta di durata quasi doppia con l’aggiunta di ipatasertib, da 6,1 a 11,2 mesi, nel gruppo di pazienti con alterazioni genetiche” ha sottolineato l’autrice principale dello studio.

I risultati sull’OS presentati a Chicago rappresentano circa il 50% di tutti gli eventi di OS in entrambi i gruppi. L’HR stratificato per l’OS nelle pazienti assegnate a ipatasertib rispetto al placebo è risultato pari a 0,62 (IC al 95% 0,37-1,05). Il tasso di OS a un anno è aumentato dal 70% all’83% con l’aggiunta di ipatasertib a paclitaxel.

Quando i risultati di OS sono stati stratificati a seconda del grado di espressione di PTEN, “nelle donne con bassa espressione di PTEN e in quelle con espressione normale, è stato osservato un trend di miglioramento associato all’aggiunta di ipatasertib, senza alcuna differenza nell’effetto tra i due sottogruppi. L’OS mediana nel gruppo con espressione normale di PTEN è risultata pari a 18,6 mesi nel gruppo di controllo e 28,5 mesi in quello trattato con ipatasertib (HR 0,56; IC al 95% 0,26-1,23), con un tasso di OS a un anno pari al 68% e all’85%, rispettivamente. Nel sottogruppo con bassa espressione di PTEN, invece, l’OS mediana è risultata pari a 16,1 mesi con il placebo e 21,8 mesi con ipatasertib (HR 0,86; IC al 95% 0,40-1,83), con un tasso di sopravvivenza a un anno pari al 64% e al 79%, rispettivamente” ha riferito Dent.

Dopo l’analisi dello status del pathway PIK3CA/AKT1/PTEN mediante next generation sequencing (NGS), l’OS mediana nel gruppo senza alterazioni genetiche è passata da 16,2 mesi con il placebo a 23,1 mesi con ipatasertib (HR 0,65; IC al 95% 0,32-1,30), con un tasso di OS a un anno pari al 70% e 81%, rispettivamente. Nel gruppo con alterazioni genetiche, l’OS mediana non è stata valutabile nel gruppo placebo ed è risultata pari a 19,7 mesi con ipatasertib (HR 0,90; IC al 95% 0,38-2,15), con un tasso di OS a un anno pari al 63% e 88%, rispettivamente. Il numero ridotto di pazienti e di eventi nel gruppo positivo ai biomarcatori non ha permesso di arrivare a conclusioni definitive in questo gruppo.

Ipatasertib è stato generalmente ben tollerato, anche se è stato osservato un incremento sostanziale dell’incidenza di casi di diarrea nel gruppo trattato con l’inibitore di AKT, generalmente durante il primo ciclo di trattamento. Gli episodi di diarrea si sono risolti nella maggior parte dei casi a seguito della riduzione della dose del farmaco e dell’introduzione di loperamide.

L’uso di terapie antitumorali successive è risultato simile tra ipatasertib e placebo (76% e 89%, rispettivamente). Nella maggior parte dei casi (11% in entrambi i gruppi), le terapie successive sono consistite nell’immunoterapia.

I risultati finali di OS sono attesi per il 2019. Questi dati supportano il proseguimento dello studio di fase III IPATunity130 su ipatasertib più paclitaxel come prima linea di trattamento per il cancro al seno triplo negativo.

Elisa Spelta

Bibliografia

R. Dent, et al. Overall survival (OS) update of the double-blind placebo (PBO)-controlled randomized phase 2 LOTUS trial of first-line ipatasertib (IPAT) + paclitaxel (PAC) for locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 1008).

[Leggi](#)



Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

Ca mammario metastatico HER2+ pretrattato, pertuzumab aggiunto a trastuzumab e capecitabina allunga la vita

L'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab e capecitabina prolunga la sopravvivenza globale (OS) rispetto ai soli trastuzumab più capecitabina nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo (HER2+) nelle quali non ha funzionato una terapia precedente con trastuzumab. È questo il risultato principale dello studio randomizzato di fase III **PHEREXA**, presentato al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a Chicago.

Un'analisi precedente dello studio aveva mostrato che la combinazione di pertuzumab, trastuzumab e capecitabina non migliora in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in questa popolazione; tuttavia, dati più a lungo termine hanno evidenziato che avrebbe potuto esserci un prolungamento dell'OS. Nel lavoro presentato all'ASCO, gli autori presentano proprio i dati finali dell'analisi dell'OS.

Lo studio PHEREXA è un trial di fase III a due bracci, che ha coinvolto 452 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ assegnate casualmente al trattamento con trastuzumab 8 mg/kg per via endovenosa come dose di carico seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane e capecitabina orale da 1000 a 1250 mg due volte al giorno. Le pazienti nel braccio sperimentale sono state trattate in più con una dose di carico di pertuzumab per via endovenosa pari a 840 mg seguita da 420 mg ogni 3 settimane. Le partecipanti erano state trattate in precedenza senza suc-

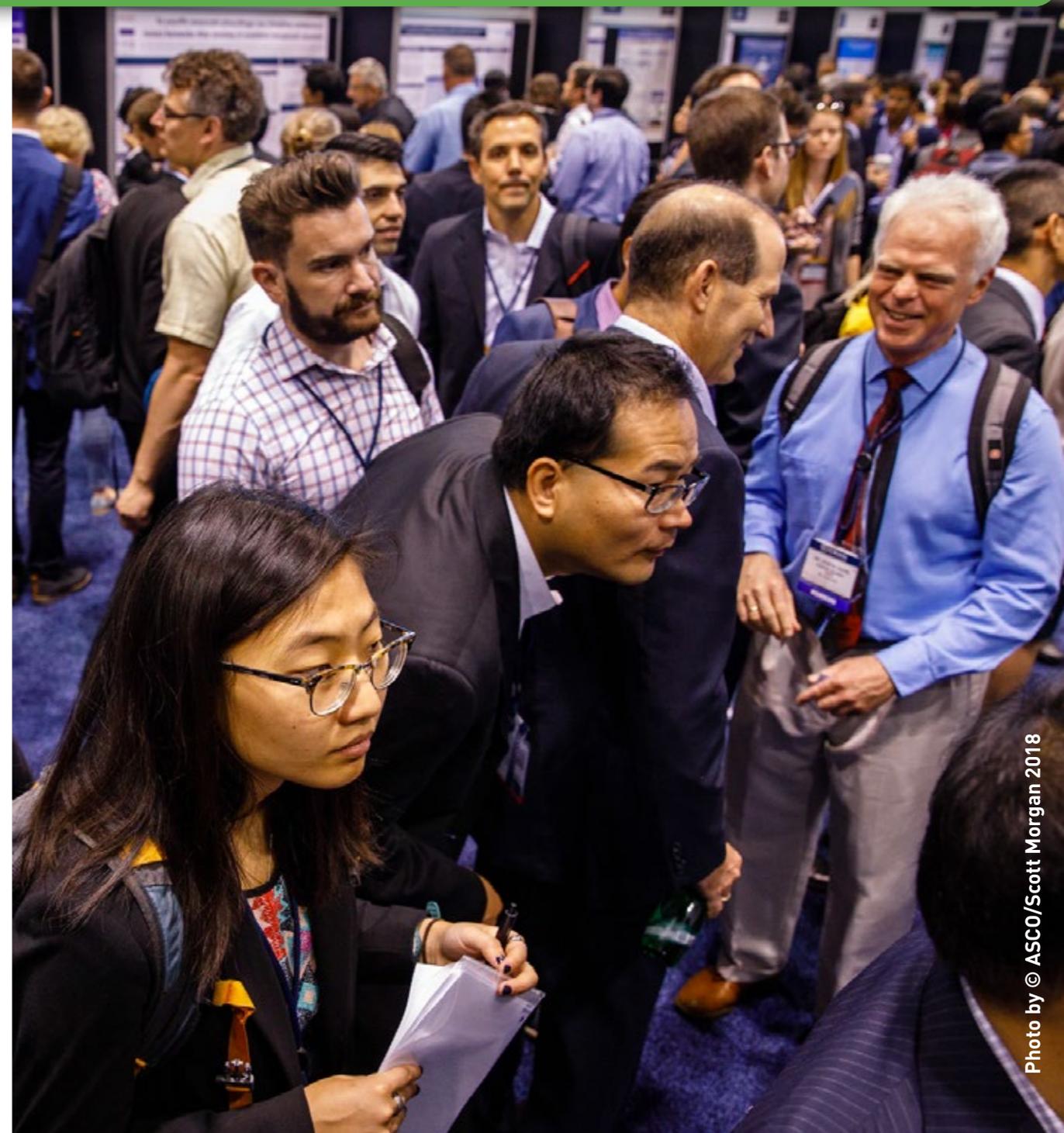


Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

cesso con terapie con trastuzumab e un taxano e nello studio sono state trattate finché non comparivano segni di progressione della malattia, una tossicità non gestibile o la paziente chiedeva di interrompere il trattamento.

Al momento del cutoff dei dati, il tempo mediano dello studio e del follow-up era di 23 mesi nel braccio di controllo e 33 mesi nel braccio sottoposto al trattamento sperimentale.

La PFS è risultata di 11,8 mesi nel gruppo trattato con pertuzumab contro 9 mesi nel gruppo trattato con l'anticorpo, ma l'aumento di 2,8 mesi della PFS non è risultato significativo.

Invece, l'OS mediana è risultata di 37,3 mesi nel braccio assegnato alla combinazione contenente pertuzumab e 28,1 mesi in quello trattato solo con trastuzumab e capecitabina.

Il profilo di tossicità è rimasto coerente con quelli riportati in precedenza e non si sono osservati segni di tossicità cardiaca a insorgenza tardiva.

Gli autori concludono che "sebbene i risultati finali di OS di PHEREXA siano descrittivi, l'OS mediana di 37,3 mesi nel braccio B, con un aumento di 9,1 mesi rispetto al braccio A, mostra che l'efficacia clinica di trastuzumab più pertuzumab si mantiene anche con un follow-up più lungo".

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A. Urruticoechea, et al. Final overall survival (OS) analysis of PHEREXA: A randomized phase III trial of trastuzumab (H) + capecitabine (X) ± pertuzumab (P) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who experienced disease progression during or after H-based therapy. ASCO 2018; J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 1013).

[Leggi](#)



Photo by © ASCO/Rodney White 2018

Taselisib, aggiunto a fulvestrant, ritarda la progressione del ca al seno avanzato

L'inibitore sperimentale di PI3K taselisib, aggiunto alla terapia ormonale standard con fulvestrant, ha arrestato la crescita del tumore al seno avanzato per un tempo di 2 mesi superiore rispetto alla sola terapia ormonale in uno studio di fase III denominato **SANDPIPER**, presentato al convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Il pathway di PI3K è stato indicato come un driver della crescita, della proliferazione e della sopravvivenza tumorale nei tumori al seno. Le mutazioni del gene PIK3CA, che codifica per la chinasi lipidica PI3K, sono frequenti nelle pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali, HER2-negativo.

“Circa il 40% delle donne con tumore al seno avanzato positivo al recettore degli estrogeni presenta mutazioni di PIK3CA, questo significa che tutte queste pazienti possono beneficiare del trattamento con taselisib”, ha spiegato il primo autore dello studio, **José Baselga**, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York.

Taselisib è un inibitore potente e selettivo di PI3K che si è dimostrato attivo nei confronti delle isoforme PI3K-alfa mutate e ha mostrato un'attività potenziata in tumori in linee cellulari con PIK3CA mutato in precedenti studi preclinici e clinici.

Lo studio SANDPIPER è il primo trial di fase III condotto per valutare efficacia e sicurezza di taselisib. Lo studio ha arruolato 516 donne in postmenopausa con tumore al seno positivo per il recettore degli estrogeni ed HER2-negativo metastatico, non rispondente alla terapia ormonale con inibitori dell'aromatasi.

Le partecipanti sono state assegnate al trattamento con fulvestrant più placebo oppure più taselisib.

Le donne trattate con il nuovo farmaco hanno mostrato una probabilità del 30% inferiore di presentare un peggioramento della malattia rispetto al gruppo di controllo. Nello studio, taselisib ha prolungato il tempo al peggioramento della malattia di circa 2 mesi (7,4 mesi con taselisib/fulvestrant contro 5,4 mesi con fulvestrant/placebo). Inoltre il tasso di risposta al trattamento è risultato più che raddoppiato con taselisib rispetto al placebo (28% contro 11,9%).

Gli eventi avversi severi più frequenti nel gruppo trattato con con taselisib sono stati diarrea, iperglicemia e coliti. A causa degli eventi avversi, l'11% delle donne in trattamento con il farmaco sperimentale ha interrotto la terapia precocemente, contro solo il 2% delle donne nel gruppo di controllo.

I benefici del farmaco sono risultati superiori nelle donne provenienti dal Nord America e dall'Europa, nelle quali il tempo sono risultati peggioramento della malattia è stato prolungato di 3,5 mesi. Negli altri Paesi, inclusi l'Europa dell'Est e l'America latina, il farmaco non ha apportato benefici considerevoli. Ulteriori ricerche sono necessarie per chiarire questi aspetti.

Elisa Spelta

Bibliografia

J. Baselga, et al. Phase III study of taselisib (GDC-0032) + fulvestrant (FULV) v FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): Primary analysis from SANDPIPER. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA1006).

[Leggi](#)



Ca al seno avanzato HR+/HER2-, abemaciclib aggiunto a fulvestrant migliora gli outcome in pre/perimenopausa

L'aggiunta dell'inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti di tipo 4 e 6 (CDK 4/6) abemaciclib a fulvestrant ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e il tempo alla successiva chemioterapia in donne in pre- e perimenopausa con un carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-, in un'analisi dello studio di fase III **MONARCH-2**, presentata di recente a Chicago, al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

"Il profilo di tossicità di abemaciclib consente la somministrazione continuativa e l'inibizione continua di CDK4/6 con abemaciclib porta a un arresto prolungato del ciclo cellulare e alla successiva senescenza o apoptosi" ha spiegato il primo autore dello studio, **Patrick Neven**, dell'Università di Leuven, in Belgio. "Tuttavia, un'inibizione di breve durata porta a un arresto reversibile del ciclo stesso, con un effetto rimbalzo" ha aggiunto il professore.

L'intero studio, un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo ha coinvolto 669 donne in qualsiasi stato rispetto alla menopausa; l'analisi portata all'ASCO e illustrata da Neven si riferisce ai risultati solo delle 114 donne con un tumore mammario HR+/HER2- progredite con la terapia endocrina iniziale e che erano in pre- o perimenopausa durante il trial.

Tutte le partecipanti erano resistenti alla terapia endocrina e non erano ancora state sottoposte alla chemioterapia per la malattia metastatica.

Nel sottogruppo analizzato, 72 donne sono state trattate con abemaciclib più fulvestrant e 42 con fulvestrant più un placebo, in entrambi i casi in aggiunta a un agonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRh). Le pazienti avevano un'età mediana rispettivamente di 46 e 47 anni.

Nell'intera popolazione studiata, la PFS mediana era risultata di 16,4 mesi nel gruppo trattato con abemaciclib contro 9,3 mesi nel gruppo di controllo (HR 0,553; IC al 95% 0,449-0,691; $P < 0,0000001$).

Nel sottogruppo delle donne in pre- e perimenopausa, invece, la PFS mediana non è stata ancora raggiunta con il farmaco in studio ed è risultata di 10,5 mesi con il placebo (HR 0,446; IC al 95% 0,264-0,754; $P = 0,002$). Un risultato simile si è osservato solo nelle donne in pre- e perimenopausa non trattate in precedenza con inibitori dell'aromatasi.

Nel sottogruppo valutato nell'analisi portata all'ASCO, il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato del 43,1% con abemaciclib contro 19% con il placebo, mentre il tasso di beneficio clinico è risultato rispettivamente del 77,8% contro 69%.

Il tempo mediano di ricorso alla successiva chemioterapia non è stato raggiunto nel braccio trattato con abemaciclib ed è risultato di 19,2 mesi nel braccio di controllo (HR 0,61; IC al 95% 0,32-1,15; $P < 0,123$).

Quattro pazienti nel gruppo trattato col farmaco in studio hanno richiesto la sospensione del farmaco a causa di un evento avverso, mentre nessuna del gruppo di controllo ha avuto la stessa necessità. Inoltre, il 39,4% delle pazienti assegnate ad abemaciclib e il 2,4% di quelle assegnate al placebo hanno richiesto una riduzione di almeno una dose.

Gli eventi avversi gravi hanno avuto un'incidenza rispettivamente dell'11,3% nel gruppo abemaciclib e 4,8% nel gruppo placebo; inoltre, c'è stato un decesso legato a un evento avverso nel gruppo abemaciclib, causato da un infarto cerebrale.

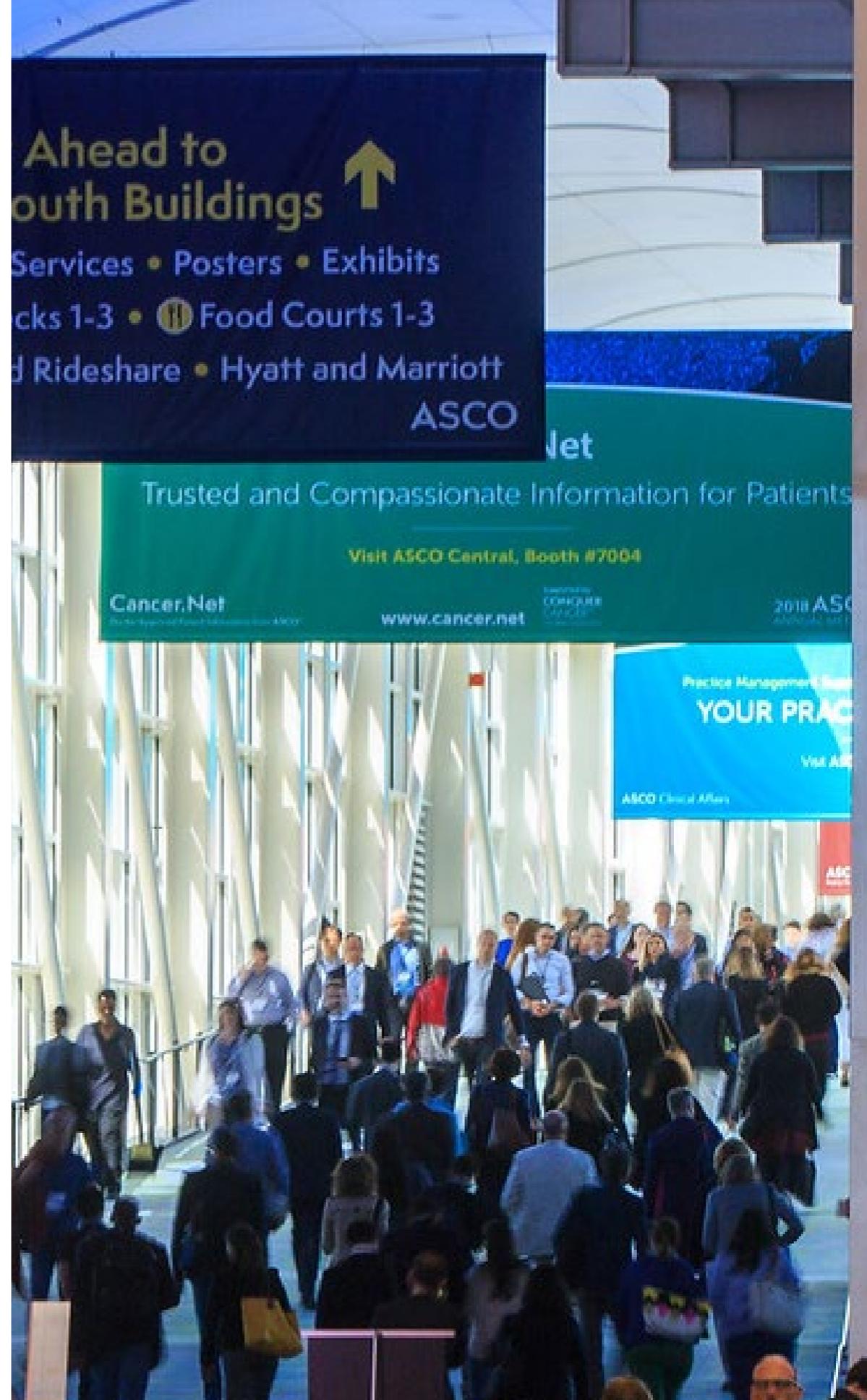
Un effetto collaterale comune con il farmaco in studio è stato (come già in altri trial) la diarrea, tanto che, dopo l'arruolamento del 25% della coorte, il protocollo è stato modificato in modo da ridurre la dose da 200 mg due volte al giorno a 150 mg due volte al giorno. Neven ha riferito che la diarrea, in ogni caso, è stata gestita facilmente con la terapia standard.

"Penso che si possa dire che l'aggiunta di abemaciclib a fulvestrant e un agonista del GnRH migliora la PFS e porta anche a un migliore tasso di risposta, oltre a ritardare la successiva chemioterapia nel sottogruppo di pazienti analizzato" ha concluso Neven.

Bibliografia

P. Neven, et al. Abemaciclib for pre/perimenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 36, 2018 [suppl; abstr 1002].

[Leggi](#)





Prof. ssa Valentina Guarneri

Ca al seno HR+/HER2+, studio italiano permette migliore selezione per terapia neoadiuvante chemo-free

 **GUARDA IL VIDEO**



Photo by © ASCO/Rodney White 2018



GENITOURINARIO

- Ca al rene avanzato: in alcuni casi intervento evitabile, sufficiente il solo sunitinib
- Ca renale metastatico, pembrolizumab in monoterapia promettente in prima linea
- Combinazione pegilodecakina più anti-PD-1 promettente nel ca renale metastatico
- Carcinoma a cellule renali, nivolumab in associazione con ipilimumab a basso dosaggio offre qualità di vita migliore e durata
- Tumore del rene: dopo la resezione delle metastasi sorafenib non migliora le cose
- Carcinoma uroteliale metastatico, erdafitinib promettente in fase II
- Tumore prostatico metastatico alla diagnosi, effetti di abiraterone confermati all'avvio di una life-extending therapy
- Ca prostatico resistente alla castrazione: olaparib/abiraterone migliora la sopravvivenza senza progressione
- Tumore della prostata, in chi esprime AR-V7 enzalutamide e abiraterone funzionano meno
- Carcinoma prostatico non metastatico ad alto rischio, buoni risultati con terapia neoadiuvante con goserelin ed enzalutamide

Ca al rene avanzato: in alcuni casi intervento evitabile, sufficiente il solo sunitinib

Da oggi in poi, molti pazienti ai quali viene diagnosticato un tumore al rene in stadio avanzato potrebbero essere gestiti al meglio in modo meno traumatico e invasivo, evitando l'intervento chirurgico di asportazione del tumore.

Lo si evince dai risultati dello studio multicentrico interazionale di fase III **CARMENA** (Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy), presentato nella sessione plenaria del congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, e pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine. Secondo alcuni esperti potrebbe cambiare la pratica clinica, ma non tutti concordano.

La nefrectomia citoridutiva non dovrebbe più essere considerata lo standard di cura per i pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico" ha detto il primo autore del trial, **Arnaud Méjean**, dell'Hôpital Européen Georges Pompidou e della Université Paris Descartes di Parigi.

D'ora in avanti, quindi, sulla base dei risultati dello studio questi pazienti potrebbero essere trattati con la sola terapia sistemica, cioè con l'inibitore delle tirosin chinasi (TKI) sunitinib. Nel trial, infatti, sunitinib in monoterapia è risultato non meno efficace dell'attuale standard di cura, rappresentato dalla nefrectomia citoridutiva più sunitinib, in pazienti con carcinoma renale metastatico sincrono.

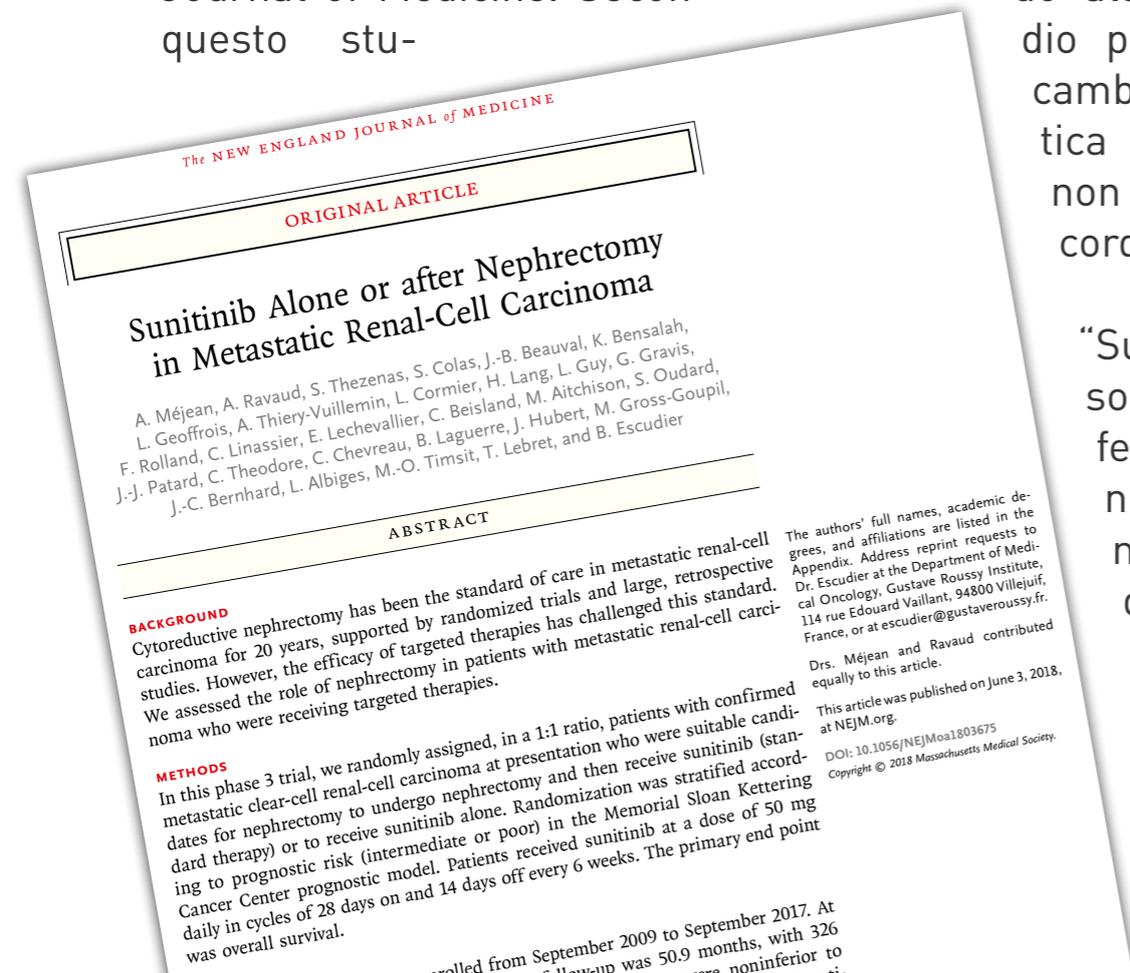
Méjean ha aggiunto che il TKI sembra addirittura prolungare la sopravvivenza, ma lo studio è era disegnato in modo da rilevare la non inferiorità, e non la superiorità del solo sunitinib rispetto allo standard.

Sopravvivenza globale con l'intervento e senza

La sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 18,4 mesi nel braccio trattato con sunitinib contro 13,9 mesi nel braccio trattato con l'attuale standard di cura (HR 0,89; IC al 95% 0,71-1,10). Il margine di non inferiorità specificato dal protocollo per il limite superiore dell'intervallo di confidenza era $\geq 1,20$.

Inoltre, l'OS mediana è risultata simile nei due bracci sia nel sottogruppo di pazienti con prognosi intermedia (23,4 mesi con-

"Sunitinib da solo non è inferiore alla nefrectomia seguita da sunitinib. Quando è necessaria una terapia medica, la nefrecto-



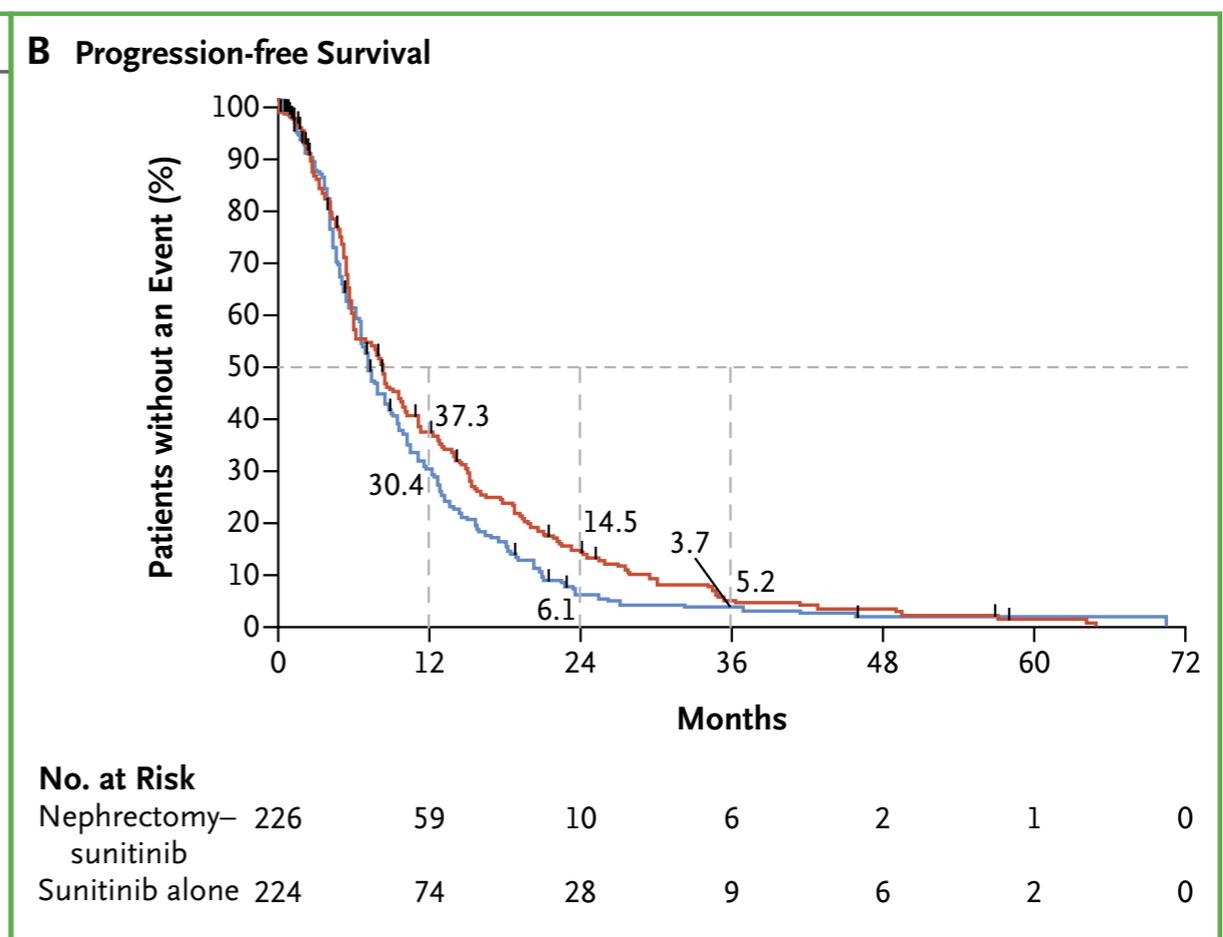
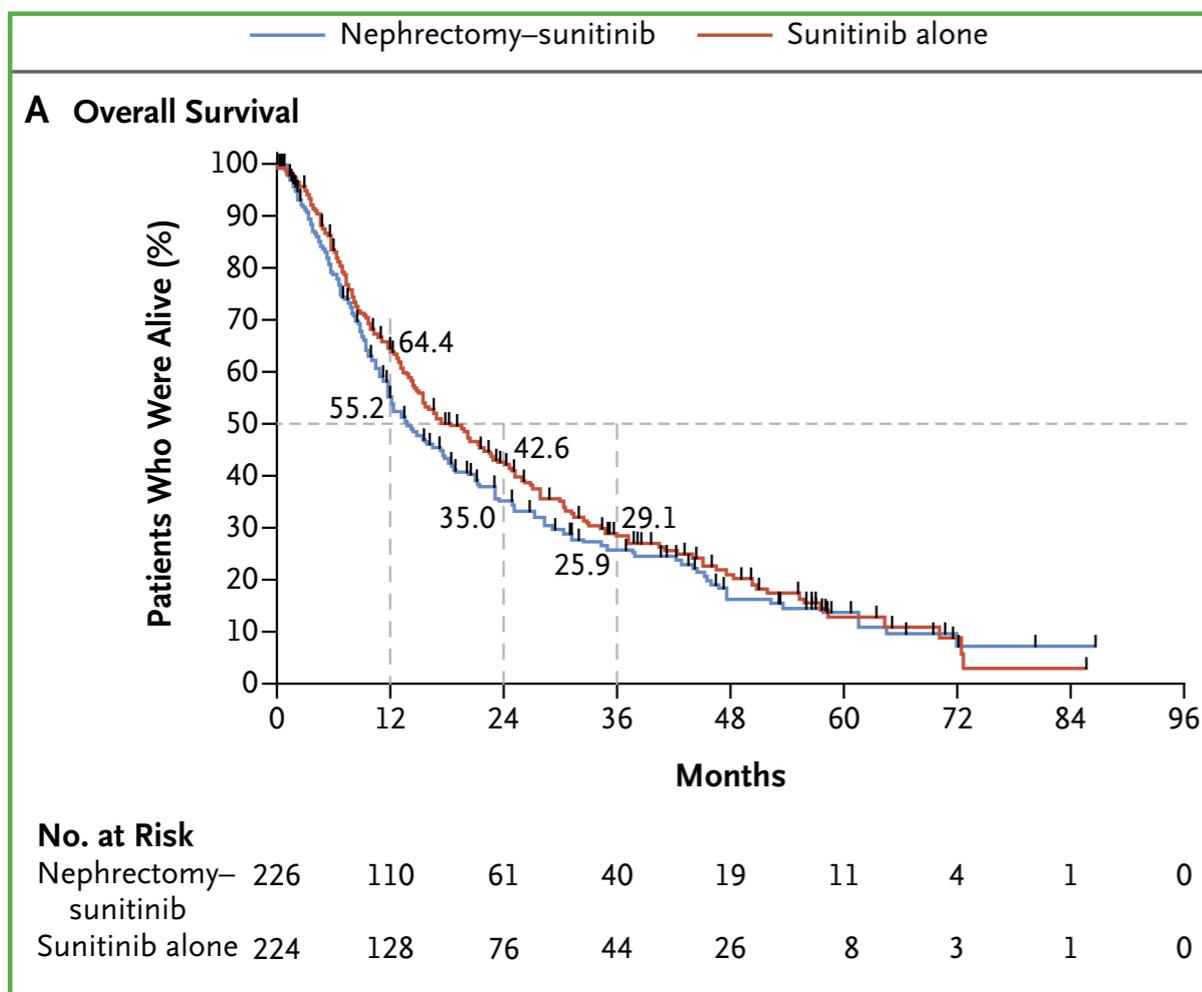


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Survival.

The landmark analyses of overall survival (Panel A) and progression-free survival (Panel B) at 1, 2, and 3 years are indicated by the vertical dashed lines, with rates in the two groups shown at those time points. The horizontal dashed line in each panel indicates the median. Tick marks indicate censored data.

tro 19,0 mesi; HR 0,92; IC al 95% 0,68-1,24) sia in quello con prognosi sfavorevole (13,3 contro 10,2 mesi; HR 0,85; IC al 95% 0,62-1,17) secondo la classificazione MSKCC. I pazienti con prognosi favorevole erano stati esclusi dall'arruolamento.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata di 7,2 mesi (IC al 95% 6,2-8,5) con il solo sunitinib contro 8,3 mesi (IC al 95% 6,2-9,9) con la chirurgia più sunitinib.

Lo studio CARMENA ha coinvolto 450 pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico a rischio intermedio o sfavorevole arruolati in 79 centri di Francia, Norvegia e Regno Unito e assegnati dagli sperimentatori in rapporto 1:1 al trattamento con la nefrectomia citoriduttiva seguita da sunitinib 3-6 settimane più tardi o sunitinib 50 mg una volta al giorno per 4 settimane sì e 2 settimane no dal 2009 al 2017.

Nel braccio assegnato alla chirurgia, il 6,7% dei pazienti non è stato sottoposto a nefrectomia e il 22,5% non ha mai assunto sunitinib, mentre nel braccio trattato solo con il TKI, il 4,9% dei pazienti non ha mai assunto il farmaco e il 17% è stato sottoposto a una nefrectomia secondaria.

Dopo un follow-up mediano di 50,9 mesi, la percentuale di risposta complessiva (ORR) è risultata del 35,9% in entrambi i gruppi e quella di riduzione del tumore è risultata simile nei due bracci (27,4% contro 29,1%), mentre la percentuale di beneficio clinico è risultata del 47,9% nel braccio assegnato al solo sunitinib contro 36,6% nel braccio di confronto.

Cambio di paradigma?

L'esperto dell'ASCO **Sumanta Kumar Pal**, del City of Hope Cancer Center di Duarte, in California, ha detto che i risultati di studi retrospettivi sembrano evidenziare un beneficio associato alla nefrectomia, ma i risultati dello studio prospettico e randomizzato CARMENA mostrano che potrebbe non essere così.

"Nei pazienti con malattia avanzata e metastatica trattati con sunitinib, sembra che non occorra necessariamente rimuovere il rene. Questo studio ha in qualche modo rovesciato il paradigma esistente per la gestione del cancro al rene avanzato" ha affermato.

Tuttavia, lo stesso Pal ha osservato che le recenti approvazioni di cabozantinib per i pazienti naïve al trattamento e la combinazione di nivolumab e ipilimumab come terapia di prima linea per i pazienti con malattia a rischio basso o intermedio potrebbero rendere obsoleto sunitinib.

Nello studio di fase II CABOSUN, cabozantinib in prima linea ha ridotto il rischio di progressione o decesso del 52% rispetto a sunitinib e la PFS mediana è risultata di 8,6 mesi con cabozantinib contro 5,3 mesi con sunitinib (HR 0,48; IC al 95% 0,31-0,74; P = 0,0008).

Nel trial di fase III CheckMate-214, invece, la combinazione nivolumab più ipilimumab ha ridotto il rischio di decesso del 32% rispetto a sunitinib. La riduzione è risultata del 37% nei pazienti a rischio intermedio o sfavorevole, che costituivano circa il 75% della popolazione intention-to-treat.

Table 2. Tumor Response Outcomes.*

| Response | Nephrectomy+Sunitinib (N=186) | Sunitinib Alone (N=213) |
|---|-------------------------------|-------------------------|
| Best overall response — no./total no. (%) | | |
| Complete response | 1/178 (0.6) | 0/208 |
| Partial response | 50/178 (28.1) | 62/208 (29.8) |
| Stable disease | 64/178 (36.0) | 97/208 (46.6) |
| Progression of disease | 49/178 (27.5) | 40/208 (19.2) |
| Could not be evaluated | 14/178 (7.9) | 9/208 (4.3) |
| Objective response rate — % (95% CI)† | 27.4 (21.1–34.4) | 29.1 (23.1–35.7) |
| Disease control rate — % (95% CI)‡ | 61.8 (54.4–68.8) | 74.6 (68.2–80.3) |
| Clinical benefit — no. (%)§ | 68 (36.6) | 102 (47.9) |

* Tumor response was analyzed in patients who received sunitinib. Some patients could not be evaluated for tumor response because of adverse events during treatment or deterioration of condition.

† Objective response was defined as a complete or partial response.

‡ Disease control was defined as a complete or partial response or stable disease.

§ Clinical benefit was defined as disease control beyond 12 weeks (P=0.02 for this comparison).

"Dato l'avvento di queste terapie più recenti, potremmo dover tornare ancora una volta al tavolo da disegno e valutare nuovamente la rilevanza della rimozione del tumore primario, ha concluso il portavoce dell'ASCO.

Risultati da analizzare in modo più approfondito

Secondo altri esperti, inoltre, occorre valutare in modo più approfondito i risultati del trial prima di poter affermare che rappresentano realmente un cambio di paradigma.

In un editoriale di commento allo studio, **Robert Motzer** e **Paul Russo**, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, affermano: "non sorprende che l'endpoint di non inferiorità sia stato raggiunto" perché la popolazione dello studio "era pesantemente sbilanciata verso i pazienti a rischio sfavorevole", che rappresentavano il 43% del campione.

Questi soggetti, spiegano i due esperti, hanno meno probabilità di trarre beneficio da un intervento chirurgico (e più probabilità di esserne danneggiati) perché sono meno robusti nel sopportare la procedura invasiva e le potenziali complicanze.

Inoltre, il gruppo assegnato alla chirurgia più sunitinib conteneva una percentuale maggiore di pazienti con tumori localmente avanzati in stadio T3 o T4 rispetto al gruppo trattato solo col farmaco (70,1% contro 51,0%), "il che potrebbe aver influito sugli outcome chirurgici" affermano gli editorialisti.

E ancora, sottolineano i due, l'interpretazione dei risultati è "complicata" da alcune anomalie legate al trattamento, come il fatto che nel gruppo assegnato alla chirurgia seguita da sunitinib il 22,5% dei pazienti in realtà non ha ricevuto il farmaco e il 6,7% non è stato sottoposto all'intervento, mentre nel gruppo trattato solo con il TKI solo il 4,9% dei pazienti in realtà non ha assunto il farmaco e il 17% è stato poi sottoposto a un intervento chirurgico ritardato. Pertanto, il primo gruppo potrebbe essere stato danneggiato, perché un numero relativamente maggiore di pazienti ha ricevuto meno trattamenti, in particolare meno trattamenti farmacologici, mentre il secondo potrebbe essere risultato avvantaggiato dal fatto che molti pazienti che hanno ricevuto un trattamento extra (cioè la chirurgia).

Per queste ragioni e altre ancora, secondo Motzer e Russo i dati di CARMENA "non dovrebbero portare all'abbandono della nefrectomia, ma piuttosto evidenziare l'importanza di un'attenta selezione dei pazienti da sottoporre all'intervento, sulla base di modelli di rischio pubblicati".

Il "focus principale" per decidere quali pazienti abbiano maggiori probabilità di trarre beneficio dall'intervento chirurgico, scrivono i due commentatori, sono le caratteristiche di rischio prima del trattamento, tra cui la resecabilità del tumore primario, lo stato di salute e la presenza di altre condizioni mediche.

Inoltre, proseguono gli editorialisti, potrebbe essere saggio evitare in prima battuta la terapia sistemica in pazienti con malattia metastatica limitata o a crescita lenta dopo l'intervento chirurgico. La terapia sistemica si potrebbe poi avviare se e quando si manifestano metastasi a distanza.

La replica degli autori

Gli autori dello studio controbattono in parte ad alcune di queste osservazioni nella discussione, nella quale sottolineano che i loro risultati non sono "generalmente applicabili" a pazienti con un performance status scadente, un carico tumorale primario minimo e una malattia metastatica di grosso volume. Questi pazienti attualmente non vengono sottoposti all'intervento, osservano.

La nefrectomia potrebbe avere un ruolo nel controllo dei sintomi in alcuni pazienti con carcinoma renale metastatico, aggiungono Méjean e i colleghi. "Non esiste un approccio valido per tutti", scrivono, sottolineando anche la mancanza di dati sull'uso della nefrectomia prima dell'immunoterapia con gli inibitori dei checkpoint immunitari.



A questo proposito, un'altra esperta non coinvolta nello studio, **Naomi Haas**, dell'Abramson Cancer Center della University of Pennsylvania di Philadelphia ha detto che "il completamento dello studio CARMENA è di enorme beneficio perché apre la strada a uno studio simile per verificare se la nefrectomia citoreducente sia o meno di beneficio nel contesto della terapia con inibitori dei checkpoint immunitari".

Bibliografia

A. Méjen, et al. CARMENA: Cytoreductive nephrectomy followed by sunitinib versus sunitinib alone in metastatic renal cell carcinoma—results of a phase III noninferiority trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl; abstr LBA3).

[Leggi](#)

A. Méjean, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1803675.

[Leggi](#)

Alessandra Terzaghi

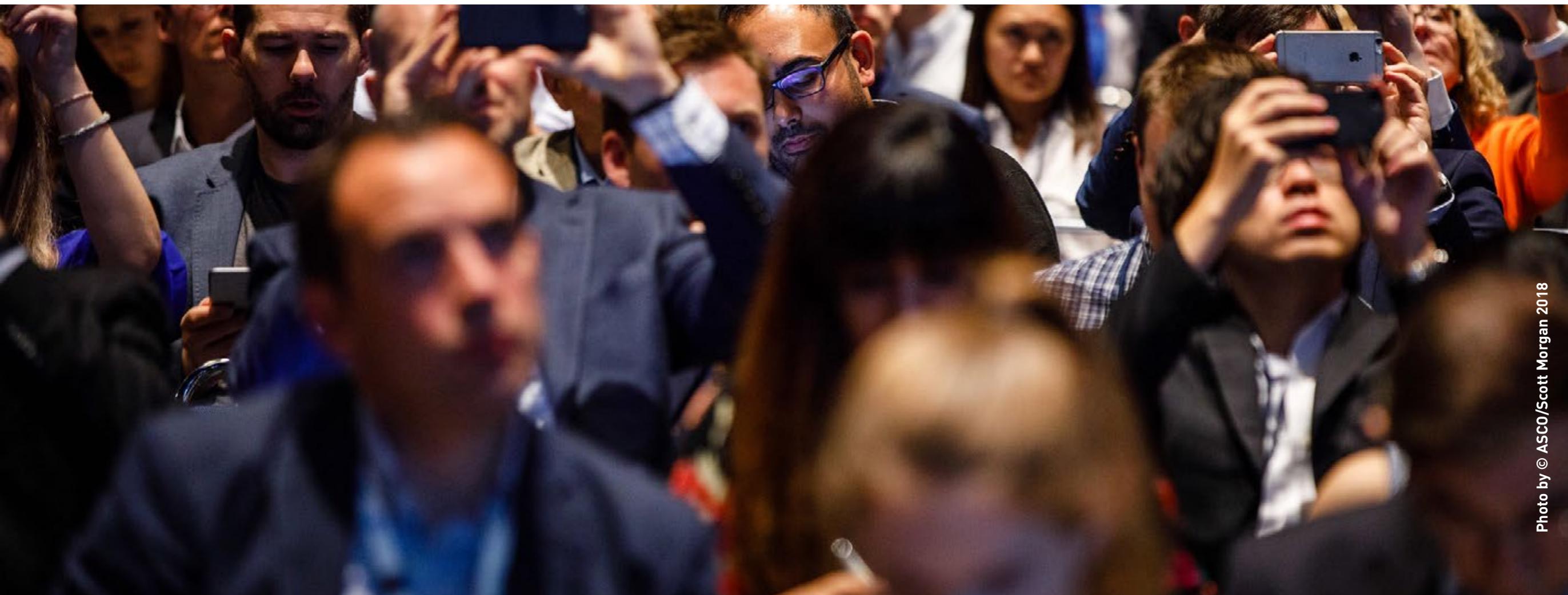


Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci



POLMONE

TUMORI SANGUE

TUMORI CUTANEI

TUMORI FEMMINILI

GENITOURINARIO

GASTROINTESTINALE

VARIE

Ca renale metastatico, pembrolizumab in monoterapia promettente in prima linea

Il farmaco immunoterapico anti-PD-1 pembrolizumab ha mostrato un'attività antitumorale promettente in monoterapia in pazienti con carcinoma a cellule renali a cellule chiare metastatico, non trattati in precedenza, nello studio multicentrico di fase II **KEYNOTE-427**. I risultati ad interim su questa coorte di pazienti sono stati presentati di recente da **David F. McDermott**, del Dana-Farber Cancer Center di Boston, al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

L'analisi ad interim ha evidenziato un tasso di risposta complessiva (ORR) pari al 38,2% in questa popolazione di pazienti, trattati con il solo pembrolizumab in prima linea

In un'analisi esplorativa sui sottogruppi basata sull'espressione del ligando di PD-1, PD-L1, nei pazienti i cui tumori esprimevano PD-L1 (con CPS ≥ 1) l'ORR è risultata pari al 50%.

Invece, in un'analisi esplorativa sui sottogruppi basata sulle categorie di rischio secondo l'International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), nei pazienti a rischio prognostico intermedio/sfavorevole l'ORR è risultata pari al 42%.

È la prima volta che vengono presentati dati di fase II ottenuti con un anti-PD-1 in monoterapia nel trattamento di prima linea del carcinoma renale a cellule chiare, che rappresenta circa l'80% dei casi di tumore al rene.

“I dati di KEYNOTE-427 presentati all'ASCO sono molto rilevanti” ha spiegato **Cora N. Sternberg**, Direttore dell'Oncologia



Prof. Camillo Porta

Pembrolizumab promettente in prima linea per il tumore al rene metastatico

GUARDA IL VIDEO

Medica presso l'Ospedale San Camillo-Forlanini di Roma. “È il primo dato disponibile in prima linea con un singolo agente immunoterapico, pembrolizumab. L'efficacia in termini di risposta globale è molto promettente in tutta la popolazione, soprattutto nei pazienti con CPS ≥ 1 in cui il 50% dei pazienti ha risposto al trattamento. Questo studio ha inoltre arruolato tutte le categorie di pazienti secondo la classificazione IMDC e le risposte si sono viste in tutti i gruppi” ha aggiunto l'oncologa.

“Lo studio ha evidenziato l'attività di un farmaco immunoterapico in monoterapia in prima linea nei pazienti con carcinoma renale a cellule chiare, un setting nel quale quest'evidenza finora mancava totalmente, e i risultati ottenuti sono in linea con le evidenze ottenute con le terapie a bersaglio molecolare, che

rappresentano l'attuale standard di trattamento" ha sottolineato, inoltre, ai nostri microfoni **Camillo Porta**, del Policlinico S. Matteo di Pavia.

Lo studio KEYNOTE-427

KEYNOTE-427 è uno studio di fase II a braccio unico, non randomizzato e in aperto, nel quale si sono valutate sicurezza ed efficacia di pembrolizumab in monoterapia (200 mg ev ogni 3 settimane) in due coorti di pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato (una con istologia a cellule chiare e una con istologia non a cellule chiare), non trattati in precedenza con alcuna terapia sistemica e aventi un Karnofsky Performance Status score almeno del 70%. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia, alla comparsa di una tossicità non tollerabile o per un massimo di 24 mesi.

L'endpoint primario era l'ORR secondo i criteri RECIST v1.1, valutata in modo centralizzato da revisori indipendenti, mentre gli endpoint secondari comprendevano la durata della risposta (DOR), il tasso di controllo della malattia (DCR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza e tollerabilità.

La coorte a cui si riferiscono i dati presentati all'ASCO era formata da 110 pazienti con istologia a cellule chiare, di cui 49 erano ancora in trattamento al momento del cutoff dei dati (il 12 marzo). Gli altri 61 avevano abbandonato la sperimentazione per diversi motivi, tra cui la progressione della malattia (in 33 casi) ed eventi avversi correlati al farmaco (in 12 casi).

Dopo un follow-up mediano di 12,1 mesi (range: 2,5-16,8), l'ORR nell'intera coorte è risultata del 38,2% (IC al 95% 29,1-47,9), con un tasso di risposta completa del 2,7% e un tasso di risposta parziale del 35,5%. Dato il follow-up relativamente breve, alcune delle risposte parziali potrebbero tuttavia diventare risposte complete.

Il DCR è risultato del 59,1% (IC al 95% 49,3-68,4), mentre il 67,2% dei pazienti ha mostrato una riduzione del carico tumorale e il 14,5% una riduzione del carico tumorale di almeno l'80%. Inoltre, il 32% della coorte ha ottenuto una stabilizzazione della malattia.

Risposte rapide e incoraggianti, in tutti i sottogruppi

Nella maggior parte dei casi la risposta si è osservata rapidamente, ha osservato McDermott. Infatti, il tempo mediano di risposta è stato di 2,8 mesi (range: 2,5-10,3) e al momento

KEYNOTE-427: Clinical Response (Primary Endpoint)

| Response | Cohort A (n = 110) | |
|-------------------------------|--------------------|-----------|
| | n (%) | 95% CI |
| ORR* | 42 (38.2) | 29.1-47.9 |
| DCR (CR + PR + SD ≥ 6 mos) | 65 (59.1) | 49.3-68.4 |
| Best overall response | | |
| ▪ CR | 3 (2.7) | NR |
| ▪ PR | 39 (35.5) | |
| ▪ SD | 35 (31.8) | |
| ▪ PD | 31 (28.2) | |
| ▪ No assessment | 2 (1.8) | |
| Median follow-up, mos (range) | 12.1 (2.5-16.8) | - |

*ORR confirmed by blinded ICR.

McDermott DF, et al. ASCO 2018. Abstract 4500.

Slide credit: clinicaloptions.com

dell'analisi la DOR mediana non era ancora stata raggiunta (intervallo compreso tra 1,4 e 12,5). Risposte della durata di 6 mesi o più sono state osservate nel 74,8% dei pazienti.

L'ORR è stato anche valutato in diversi sottogruppi esplorativi di pazienti. Nell'analisi basata sull'espressione di PD-L1, nel sottogruppo dei 46 pazienti PD-L1-positivi (con CPS \geq 1) l'ORR è stata del 50,0% (IC al 95% 34,9-65,1), con un tasso di risposta completa del 6,5 % e un tasso di risposta parziale del 43,5%, mentre nel sottogruppo dei 53 pazienti PD-L1 negativi (CPS < 1), l'ORR è stata del 26,4% (IC al 95% 15,3-40,3) e tutte le risposte erano risposte parziali.

Nell'analisi dei sottogruppi suddivisi in base ai gruppi di rischio IMDC, nei 41 pazienti con rischio IMDC favorevole l'ORR è risultata del 31,7% (IC al 95% 18,1-48,1), mentre nei 69 pazienti con rischio IMDC intermedio/sfavorevole pari al 42,0% (IC al 95% 30,2-54,5).

La PFS mediana è risultata di 8,7 mesi (IC al 95% 6,7-12,2) e la PFS a 6 mesi del 60,2%, mentre l'OS mediana non è ancora stata raggiunta (IC al 95% NR) e l'OS a 6 mesi è risultata del 92,7%.

“La PFS è del tutto sovrapponibile a quella che si ottiene con le terapie mirate, ma le analisi di OS mostrano risultati ancora più incoraggianti e quindi ci aspettiamo un impatto ancora migliore sulla sopravvivenza nel lungo periodo” ha commentato Porta.

KEYNOTE-427: Clinical Responses and Survival (Secondary Endpoints)

| Parameter | Cohort A (n = 110) |
|--|---|
| Median time to response, mos (range) | 2.8 (2.5-10.3) |
| Median duration of response, mos (range) | NR (1.4+ - 12.5+) |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Response \geq 6 mos, overall (n = 42) ▪ Response \geq 6 mos, favorable risk (n = 13) ▪ Response \geq 6 mos, intermediate/poor risk (n = 29) | <ul style="list-style-type: none"> 74.8% 76.5% 71.6% |
| Median PFS, mos (95% CI) | 8.7 (6.7-12.2) |
| Median OS, mos (95% CI) | NR (NR) |

- Reduction in tumor burden observed in 74 (67.3%) patients, n = 110
- \geq 80% reduction in tumor burden occurred in 14.5%
- 100% reduction in tumor burden occurred in 7.3%

McDermott DF, et al. ASCO 2018. Abstract 4500.

Slide credit: clinicaloptions.com

Profilo di sicurezza favorevole e senza sorprese

Il profilo di sicurezza di pembrolizumab, ha detto McDermott, è risultato coerente con quanto osservato in studi precedenti su pazienti trattati con pembrolizumab in monoterapia.

Gli eventi avversi più comuni correlati al trattamento con un'incidenza almeno del 10% sono stati prurito (27,3%), affaticamento (24,5%), diarrea (19,1%), rash (15,5%), artralgia (12,7%) e ipotiroidismo (10%).

Gli eventi avversi immuno-mediati più comuni di qualsiasi grado sono stati ipotiroidismo (10,9%), ipertiroidismo (4,5%), polmonite (4,5%), colite (2,7%), epatite (1,8%), grave reazione cutanea (1,8%) e miosite (1,8%).

Donate at
CONQUER.ORG/ASCO

2018 ASCO
ANNUAL MEETING



Photo by © ASCO/Michael R. Schmidt 2018

Eventi avversi di grado 3-5 correlati al trattamento sono stati riportati nel 22,7% dei pazienti. Inoltre, 12 pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi correlati al trattamento e si è registrato un decesso causato da una polmonite correlata al trattamento.

“Il profilo di sicurezza è risultato molto favorevole se paragonato a quello delle terapie a bersaglio molecolare a nostra disposizione” ha osservato Porta.

“Sono dati considerevoli anche in termini di razionalizzazione delle risorse: l'utilizzo di un singolo agente immunoterapico efficace e ben tollerato, infatti, è meno costoso rispetto alle combinazioni di farmaci” ha sottolineato la Sternberg.

“Ora sarà importante validare i dati promettenti di questo studio di fase II con uno studio di fase III randomizzato” ha concluso l'oncologa.

“Se i risultati, soprattutto quelli di OS, verranno confermati nella fase III, potremmo pensare di risparmiare ai pazienti quella quota di tossicità che deriva dalla combinazione di due immunoterapici” ha aggiunto Porta. La PFS osservata con la combinazione di un anti-PD-1 e un anti-CTLA4, infatti, è risultata superiore a quella ottenuta con pembrolizumab in monoterapia, ma al prezzo di una maggiore incidenza di eventi avversi e di interruzioni del trattamento dovute alle tossicità.

“Dobbiamo aspettare i risultati più maturi dello studio e i risultati di fase III, ma se le promesse saranno confermate potremo pensare di avere a disposizione un'opzione terapeutica in più, efficace e meno tossica rispetto alle terapie attuali” ha concluso Porta.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

D.F. McDermott, et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 4500).

[Leggi](#)

Combinazione pegilodecakina più anti-PD-1 promettente nel ca renale metastatico

L'aggiunta di pegilodecakina a nivolumab o pembrolizumab potrebbe essere un'opzione di trattamento efficace e ben tollerata per i pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico. A suggerirlo è uno studio preliminare presentato in una sessione orale a Chicago, in occasione del meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

In studi precedenti il trattamento con pegilodecakina, un'interleuchina-10 umana peghilata che stimola la citotossicità e la proliferazione delle cellule T CD8+, ha portato a un tasso di risposta parziale del 25% in pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico pesantemente pretrattati.

Nello studio presentato a Chicago, un trial di fase Ib non randomizzato, i ricercatori hanno assegnato 38 pazienti con carcinoma a cellule renali metastatico al trattamento con pegilodecakina 10 o 20 µg/kg più nivolumab 3 mg/kg o pembrolizumab 2 mg/kg. I partecipanti avevano fatto una mediana di un trattamento precedente, comprendente almeno un inibitore delle tirosin chinasi (TKI) del recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR).

Al momento dell'analisi i pazienti valutabili erano 34. Dopo un follow-up mediano di 13,8 mesi, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata di 16,7 mesi tra i pazienti trattati con pegilodecakina più nivolumab e non valutabile tra i pazienti trattati con pegilodecakina e pembrolizumab.

La sopravvivenza globale (OS) a un anno è risultata complessivamente dell'89%.

Quattordici pazienti (il 41%) hanno ottenuto una risposta parziale e tre (il 9%) una risposta completa, mentre 15 (il 44%) hanno ottenuto una stabilizzazione della malattia e in otto di essi è stata riportata una riduzione del tumore superiore al 30%.

Pegilodecakina ha dimostrato di avere un grosso effetto nell'aumentare i cloni delle cellule T nel sangue, e tale aumento è risultato correlato con la risposta del tumore.

Gli effetti avversi di grado da 3 a 4 nei pazienti trattati con pegilodecakina 20 µg/kg sono stati anemia, trombocitopenia, ipertrigliceridemia, sindrome da rilascio di citochine reversibile con splenomegalia e aumento della fagocitosi dei globuli rossi immuno-mediata. I pazienti trattati con la dose inferiore (10 µg/kg) non hanno sviluppato anemia o trombocitopenia di grado 3-4.

Gli autori concludono che "la combinazione di pegilodecakina con nivolumab o pembrolizumab è ben tollerata nei pazienti carcinoma a cellule renali metastatico; la dose raccomandata per la fase II è di 10 µg/kg. L'efficacia e l'attivazione delle cellule T CD8+ osservate sono molto incoraggianti".

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

N.M. Tannir, et al. Pegilodecakin with nivolumab (nivo) or pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (RCC). ASCO 2018; J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 4509).

[Leggi](#)

Carcinoma a cellule renali, nivolumab in associazione con ipilimumab a basso dosaggio offre qualità di vita migliore e duratura

Presentati al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, i risultati dei 'patient-reported outcomes' dello studio di fase III **CheckMate-214**, in pazienti a rischio intermedio o sfavorevole con carcinoma a cellule renali avanzato trattati con la combinazione dei due farmaci immunoterapici nivolumab più ipilimumab a basso dosaggio (1 mg/kg), oppure a sunitinib, con un follow-up di oltre 2 anni.

I pazienti di questo studio trattati con la combinazione nivolumab più ipilimumab hanno riscontrato benefici significativi nei sintomi correlati alla patologia e miglioramenti della qualità di vita e del benessere riferibili allo stato di malattia.

Questi benefici si sono manifestati precocemente durante il trattamento con la combinazione di nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio e sono stati largamente mantenuti durante il periodo di trattamento e durante la terapia di mantenimento con nivolumab.

Rispetto all'attuale terapia standard di trattamento, i pazienti trattati con nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio hanno riportato meno sintomi legati al cancro del rene, misurati con l'indice funzionale FKSI-19 (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index) dell'NCCN. Questo beneficio è apparso significativo in tutti i momenti di valutazione eccetto uno nei 2 anni di follow-up ($P < 0,05$).

Il tempo al deterioramento (TTD) nel punteggio totale dell'FKSI-19 è risultato significativamente ritardato con la combinazione di nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio rispetto a sunitinib (HR 0,54; IC al 95% 0,46 - 0,63; $P < 0,0001$).

Un'ulteriore analisi ha mostrato risultati simili, con un beneficio significativo associato a nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio rispetto a sunitinib relativamente alla differenza rispetto al basale a un tempo prestabilito di 25 settimane. Dopo la valutazione con il punteggio totale dell'FKSI-19, con una differenza mediana di 3,55 (1,65 contro 1,9; $P < 0,0001$), l'analisi ha dimostrato che i pazienti inclusi nel braccio trattato con la combinazione hanno ottenuto punteggi di qualità di vita significativamente migliori per quanto riguarda i sintomi correlati alla malattia, gli effetti collaterali del trattamento e la funzionalità.

Inoltre, le variazioni rispetto al basale della qualità di vita legata alla salute nei due bracci di trattamento a 25 settimane, valutate con il FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General), hanno dimostrato un vantaggio significativo con la combinazione nivolumab più ipilimumab a basso dosaggio, con una differenza mediana di 3,71 (1,52 contro 2,19; $P < 0,0009$) nel punteggio totale tra i due bracci. Risultati a conferma dal FACT-G hanno mostrato anch'essi punteggi significativamente più alti nel braccio trattato con la combinazione in varie misurazioni, come il benessere fisico, funzionale ed emotivo. Nel totale, questi dati

suggeriscono un beneficio significativo e costante riportato dai pazienti trattati con la combinazione rispetto alla terapia standard.

“Con lo studio CheckMate-214, nei pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato avevamo già visto in precedenza il beneficio in efficacia di nivolumab e ipilimumab a basso dosaggio su numerosi endpoint, come la sopravvivenza globale, il tasso di risposte obiettive e la sopravvivenza libera da progressione” ha affermato **David Cella**, del Department of Medical Social Sciences e Institute for Public Health and Medicine - Center for Patient-Centered Outcomes, della Northwestern University Feinberg School of Medicine, di Chicago. “Quello che noi aggiungiamo ora con questa analisi è l'evidenza che i pazienti trattati con questa combinazione di farmaci immunoterapici riportano anche significativi miglioramenti nei sintomi correlati alla malattia, così come cambiamenti in positivo del loro benessere fisico, emotivo e funzionale”.

Lo studio CheckMate-214

CheckMate-214 è uno studio di fase III, randomizzato, in aperto, che ha valutato la combinazione di nivolumab e ipilimumab rispetto a sunitinib in pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato, non trattati in precedenza. Nel sottogruppo a rischio intermedio o sfavorevole, 425 pazienti sono stati trattati con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg ogni 3 settimane per quattro dosi, seguito da nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane, e 422 pazienti sono stati trattati con sunitinib 50 mg una volta al giorno per 4 settimane, seguite da 2 settimane di sospensione, per ogni ciclo. Il dosaggio raccomandato per la combinazione di nivolumab e ipilimumab è di 3 mg/kg per nivolumab, seguito da ipilimumab 1 mg/kg, entrambi in infusione endovenosa della durata di 30 minuti, nello stesso giorno, ogni 3 settimane per quattro dosi. Al completamento delle dosi della combinazione, nivolumab doveva essere somministrato per via endovenosa al dosaggio di 240 mg

ogni 2 settimane oppure 480 mg ogni 4 settimane per 30 minuti fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Gli 'outcome' primari di efficacia dello studio erano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS), determinati da un 'independent radiographic review committee' (IRRC), nella popolazione a rischio intermedio o sfavorevole. I pazienti sono stati inclusi nello studio indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1. I dati dello studio CheckMate-214 erano stati presentati al congresso della European Society for Medical Oncology a settembre 2017 e al congresso annuale della Society for Immunotherapy of Cancer a novembre 2017, e sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine nel marzo 2018.



Photo by © ASCO/Rodney White 2018

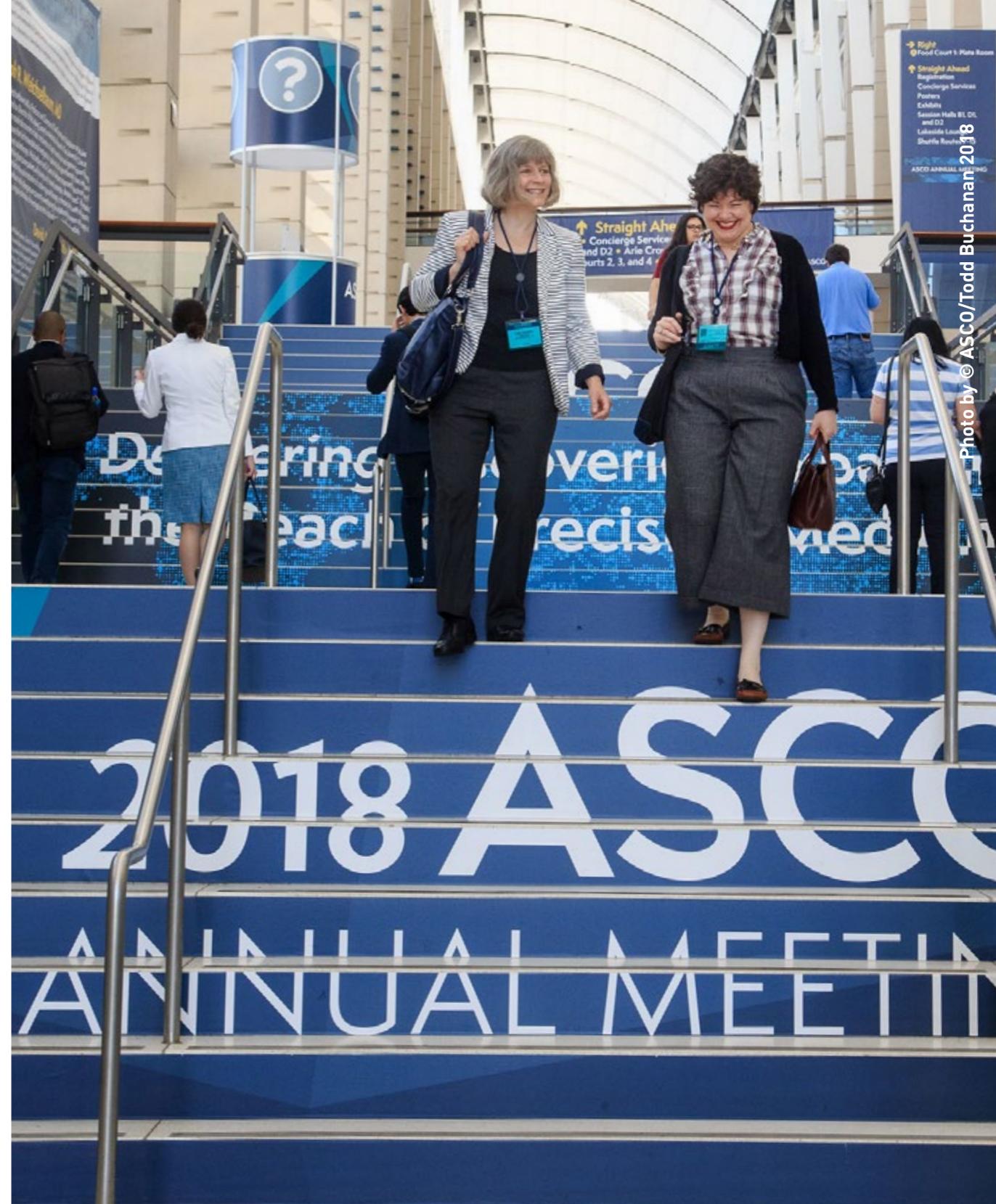
Nivolumab è un inibitore del checkpoint immunitario PD-1 che è stato progettato per potenziare il nostro sistema immunitario al fine di ristabilire la risposta immunitaria anti-tumorale. Rinforzando il sistema immunitario contro il cancro, nivolumab è divenuto un'importante opzione di trattamento per molti tipi di tumore.

Il programma globale di sviluppo di nivolumab si basa sulle conoscenze scientifiche di Bristol-Myers Squibb nel campo dell'immuno-oncologia e include un'ampia gamma di studi clinici, in tutte le fasi della sperimentazione, compresa la fase III, in molti tipi di tumori. Ad oggi, nel programma di sviluppo clinico di nivolumab sono stati arruolati più di 25.000 pazienti. Gli studi clinici con nivolumab hanno contribuito ad approfondire le conoscenze sul potenziale ruolo dei biomarcatori nella cura dei pazienti, in particolare nel modo in cui essi possano beneficiare di nivolumab in condizioni che presentano diversi livelli di espressione di PD-L1.

Bibliografia

D. Cella, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 3073).

[Leggi](#)



PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci

Tumore del rene: dopo la resezione delle metastasi sorafenib non migliora le cose

È italiano il primo studio al mondo che fornisce informazioni decisive sull'approccio multidisciplinare integrato, cioè sull'utilizzo della chirurgia e della terapia medica nel tumore del rene avanzato.

RESORT, questo il nome dello studio, è stato presentato in una sessione orale al 54° congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, da **Giuseppe Procopio**, responsabile dell'Oncologia Medica genitourinaria della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

Nel 2017 in Italia sono stati stimati 13.600 nuovi casi di tumore del rene (9.000 uomini e 4.600 donne), di cui circa l'80% costituito dal carcinoma a cellule renali. Lo studio RESORT, di fase II, ha coinvolto 76 pazienti provenienti da 12 centri italiani, colpiti da questa neoplasia e precedentemente sottoposti a nefrectomia, con non più di tre metastasi.

“La chirurgia radicale delle metastasi seguita da un periodo di osservazione è la strategia comunemente utilizzata nei pazienti colpiti da carcinoma a cellule renali avanzato” ha spiegato Procopio “Nello studio, coordinato dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, abbiamo confrontato questo approccio con quello costituito da chirurgia delle metastasi seguita dal trattamento con sorafenib. L'obiettivo era valutare se questa seconda opzione potesse offrire benefici in termini di sopravvivenza libera da recidiva. La ricerca non ha evidenziato differenze statisticamente significative nei due approcci”.

La sopravvivenza libera da recidiva a uno e 2 anni è risultata rispettivamente pari al 62% e 52% nei pazienti trattati con l'approccio integrato (chirurgia più sorafenib) e rispettivamente al 74% e 59% in quelli nel braccio di osservazione.

“Però, in un sottogruppo di pazienti con specifici tipi di metastasi resecate si è evidenziato un decorso favorevole grazie all'integrazione della chirurgia e della terapia farmacologica” ha continuato Procopio. “Il nostro è il primo studio che analizza questo specifico contesto clinico. Quindi vanno selezionati i pazienti candidabili ai diversi approcci in base alle sedi e della numerosità delle metastasi. Senza dimenticare che la collaborazione multidisciplinare tra urologi, chirurghi, oncologi medici, radioterapisti, anatomopatologi e medici nucleari rappresenta oggi un percorso necessario”.

Bibliografia

G. Procopio, et al. A randomized, open label, multicenter phase 2 study, to evaluate the efficacy of sorafenib (So) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after a radical resection of the metastases: RESORT trial. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 4502)

[Leggi](#)

Carcinoma uroteliale metastatico, erdafitinib promettente in fase II

Più del 40% dei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico o non resecabile ha risposto al trattamento con erdafitinib, un inibitore sperimentale del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR). È quanto emerge da uno studio di fase II, denominato **BLC2001**, presentato al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Gli FGFR sono proteine che, se alterate, possono contribuire allo sviluppo dei tumori. Le alterazioni si presentano in circa il 20% dei pazienti con carcinoma uroteliale metastatico.

Complessivamente, 40 pazienti su 99 hanno risposto al trattamento con erdafitinib. Altri 39 pazienti hanno mostrato una stabilizzazione della malattia. Le risposte si sono ottenute in pazienti che non erano stati esposti in precedenza alla chemioterapia, così come in pazienti che erano progrediti o avevano recidivato dopo il trattamento precedente. I tassi di risposta sono risultati simili nei pazienti con o senza metastasi viscerali.

Gli eventi avversi sono stati generalmente di basso grado, e pochi pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

"Sulla base di questi risultati, la Food and Drug Administration ha concesso lo sta-

tus di terapia rivoluzionaria a erdafitinib" ha affermato **Arlene O. Siefker-Radtke**, professore associato di oncologia medica genitourinaria presso l'MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas. "Pazienti con alterazioni dell'FGFR avevano risposto male all'immunoterapico precedente. Erdafitinib è stato ulteriormente studiato in pazienti con carcinoma uroteliale".

I pazienti con carcinoma uroteliale avanzato hanno storicamente scarsi risultati, e quelli che progrediscono dopo la terapia di prima linea hanno poche opzioni efficaci a disposizione. Gli agenti anti-PD-1 hanno migliorato il tasso di risposta obiettiva

BLC2001: Antitumor Activity

| Response, *† n (%) | Patients (N = 99) |
|--------------------|-------------------|
| ORR | 40 (40.4) |
| ▪ CR | 3 (3.0) |
| ▪ PR | 37 (37.4) |
| SD | 39 (39.4) |
| PD | 18 (18.2) |
| Median TTR, mos | 1.4 |
| Median DoR, mos | 5.6 |

*Investigator-assessed response confirmed with second scan \geq 6 wks after first observation of response. †Response unknown, n = 2.

| Response, % | Patient Subgroups | | | | |
|--------------------|-------------------|------------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------|
| | CT Naive (n = 12) | PD/Relapse After CT (n = 87) | Visceral Mets (n = 78) | No Visceral Mets (n = 21) | Prior IO (n = 22) |
| ORR to erdafitinib | 41.7 | 40.2 | 38.5 | 47.6 | 59.0 |
| ORR to prior IO | -- | -- | -- | -- | 5 |

Siefker-Radtke AO, et al. ASCO 2018. Abstract 4503.

Slide credit: clinicaloptions.com

- Tumor shrinkage observed in 76% of evaluable patients receiving erdafitinib 8 mg QD
- Responses were durable

(ORR) e la sopravvivenza globale (OS) in seconda linea, ma molti pazienti non traggono beneficio da questi agenti, ha osservato Siefker-Radtke.

"Trovo questi risultati di fase II molto incoraggianti. I dati dimostrano che erdafitinib ha prodotto tassi di risposta e una sopravvivenza senza progressione promettenti in una popolazione di pazienti con forti esigenze mediche insoddisfatte" ha commentato **Yohann Loriot**, dell'Institut Gustave Roussy dell'Università di Parigi Sud di Villejuif, in Francia. "Attualmente non esistono terapie mirate approvate per particolari sottogruppi di pazienti con carcinoma uroteliale e alterazioni genetiche. Benché gli inibitori dei checkpoint immunitari abbiano migliorato gli esiti per tali pazienti, constatiamo ancora oggi che molti di essi non rispondono bene al trattamento".

BLC2001 è uno studio di fase II multicentrico, in aperto, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di erdafitinib nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, i cui tumori presentano determinate alterazioni dell'FGFR.

Novantanove pazienti sono stati trattati con un dosaggio ottimizzato utilizzando un metodo di aumento della dose guidato dalla farmacodinamica: una dose iniziale di erdafitinib pari a 8 mg al giorno, con la possibilità di aumentare la dose a 9 mg al giorno in base ai livelli di fosfato nel siero.

Il dodici % dei pazienti era naïve alla chemioterapia, l'89% dei pazienti aveva ricevuto una o più linee terapeutiche, il 43% dei pazienti aveva ricevuto due o più linee terapeutiche, e il 78% presentava metastasi viscerali.

È stato registrato un tasso di risposta complessivo del 40% (RECIST 1.1; 3% risposta completa, 37% risposta parziale), una so-

pravvivenza mediana senza progressione di 5,5 mesi e una sopravvivenza mediana complessiva di 13,8 mesi. In pazienti che hanno presentato eventi avversi di grado 3 (AE), i più comuni sono stati stomatite (9%) e diarrea (4%). La partecipazione di sette pazienti è stata interrotta a seguito degli eventi avversi prodotti dal trattamento.

Informazioni su erdafitinib

Erdafitinib è un pan-inibitore della tirosin-chinasi dell'FGFR che si assume una volta al giorno per via orale, sviluppato da Janssen Research and Development e in corso di valutazione in studi clinici di fase II e III in pazienti affetti da carcinoma uroteliale avanzato.

Gli FGFR sono una famiglia di recettori della tirosin chinasi sovraregolati in diversi tipi di cellule tumorali e potenzialmente nella proliferazione delle cellule tumorali, oltre che nell'angiogenesi e nella sopravvivenza delle cellule tumorali. Nel 2008 Janssen ha sottoscritto un accordo esclusivo di licenza e collaborazione mondiale con Astex Therapeutics Ltd., per lo sviluppo e la commercializzazione di erdafitinib.

Il farmaco ha ricevuto la Breakthrough Therapy Designation dalla Food and Drug Administration statunitense nel marzo 2018. L'obiettivo dell'azienda è procedere con la richiesta di autorizzazione con i dati di fase II e continuare a valutare erdafitinib in studi di fase III e congiuntamente alla terapia anti-PD-1.

Bibliografia

A.O. Siefker-Radtke, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 4503).

[Leggi](#)

Tumore prostatico metastatico alla diagnosi, effetti di abiraterone confermati all'avvio di una life-extending therapy

I risultati dello studio di fase III **LATITUDE** - presentati a Chicago durante il congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) - hanno evidenziato, in pazienti con patologia prostatica con presenza di metastasi alla diagnosi (Metastatic Castration-Naïve Prostate Cancer [NDx-HR mCNPC]) gli effetti positivi dell'aggiunta di abiraterone acetato (AA) più prednisone (P) alla terapia di deprivazione androgenica (ADT) rispetto alla sola ADT in termini di sopravvivenza, qualità di vita ed endpoint di efficacia. Al meeting americano sono state, inoltre, presentate due analisi ricavate dal medesimo trial e focalizzate su un sottogruppo di pazienti che ha ricevuto una successiva terapia per il cancro prostatico.

L'ADT risulta efficace contro il tumore poiché blocca nei testicoli la produzione di testosterone che alimenta la crescita del tumore alla prostata. Purtroppo, le ghiandole surrenali e le cellule tumorali della prostata continuano a produrre una piccola quantità di androgeni. AA è in grado di interrompere la produzione di testosterone in tutto il corpo, bloccando l'enzima che converte gli altri ormoni in testosterone.

Una sintesi dei risultati del trial LATITUDE

Ripercorriamo in sintesi i punti fondamentali dello studio principale, condotto su 1.200 uomini. L'aggiunta della terapia con abiraterone al trattamento ormonale standard si è confermata efficace nel mantenere stabile la malattia, e quindi allungare la



Dott. Giuseppe Procopio

Ca prostatico metastatico alla diagnosi, con abiraterone più ADT e senza chemio un passo avanti verso la cronicizzazione della malattia

GUARDA IL VIDEO

sopravvivenza, con oltre il 50% dei pazienti ancora in vita a 41 mesi di mediana di follow-up.

Si parla di pazienti ad alto rischio, con una forma aggressiva di tumore alla prostata metastatici già al momento della diagnosi.

In particolare, i nuovi risultati indicano che il trattamento con AA + P, in combinazione con l'ADT, riduce il rischio di morte del 36% rispetto all'ADT con placebo (hazard ratio [HR] 0,638; IC al 95% 0,538-0,758; $P < 0,0001$). Il tempo mediano di progressione del dolore è stato di 47,4 mesi con l'ADT + AA e di 17,9 con l'ADT + placebo.

Oltre ad aver raggiunto un miglioramento significativo sia in termini di sopravvivenza globale sia in tempo libero da progressione della malattia e del dolore, lo studio LATITUDE ha centrato anche gli endpoint secondari in termini di ritardo alla progressione del PSA, allungamento del tempo all'inizio della successiva linea di terapia per il trattamento del tumore alla prostata e per l'inizio della chemioterapia, successivo evento scheletrico.

“Un passo in avanti verso la cronicizzazione”

“Lo studio LATITUDE è uno degli studi più importanti sulla patologia prostatica, perché ha dimostrato chiaramente che l'utilizzo precoce di AA è in grado di migliorare l'aspettativa di vita del paziente oncologico” afferma **Giuseppe Procopio**, responsabile dell'Oncologia Medica genitourinaria della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

“Stiamo parlando di un setting specifico di pazienti, ovvero i soggetti con malattia metastatica alla diagnosi e con fattori prognostici sfavorevoli” specifica l'oncologo. “In questa popolazione, l'utilizzo precoce di AA ha dimostrato un impatto statisticamente significativo, ma anche clinicamente rilevante, sulla sopravvivenza, sulla qualità di vita e su tutti gli endpoint di efficacia”.

Questo studio, secondo Procopio, va nella direzione della cronicizzazione della malattia. “Un passo importante se consideriamo che ci stiamo rivolgendo a pazienti con prognosi sfavorevole. Se pensiamo che in questa popolazione di soggetti riusciamo ad ottenere un controllo della malattia con AA di almeno 3 anni, non possiamo parlare ancora di cronicizzazione in senso stretto, ma stiamo andando verso un lungo controllo temporale della malattia” afferma lo specialista.

Fino a oggi lo standard di riferimento è stato l'ormonoterapia (ovvero l'ADT) in combinazione con la chemioterapia come prima linea per i pazienti con malattia estesa (o ad alto volume).



Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

“Questi nuovi dati” ribadisce Procopio “delineano un cambio di paradigma. Il risultato terapeutico che abbiamo osservato in questo studio, dato dall'uso precoce di AA, è comparabile a quello della chemioterapia”. La differenza, fa notare l'esperto, è che AA è un farmaco orale e molto ben tollerato. Buona notizia per questi pazienti, poiché significa vivere più a lungo con un impatto ridotto degli effetti collaterali e una miglior qualità della vita.

In sintesi, “i risultati di questo studio ci consentono di affermare in maniera chiara il cambiamento della pratica clinica, perché AA è l'agente di riferimento in questa specifica popolazione di pazienti, con fattori prognostici sfavorevoli e malattia metastatica alla diagnosi”.

Differenti endpoint tra le due analisi presentate all'ASCO

Vari elementi accomunano le due analisi di approfondimento dello studio LATITUDE presentate all'ASCO, tutte e due con dati aggiornati alla data di cut-off clinico del 2 ottobre 2017 e alla seconda analisi ad interim pre-pianificata di sopravvivenza globale [OS]. In particolare si riferiscono entrambe agli effetti di AA + P su un sottogruppo di pazienti ai quali è stata somministrata una life-extending therapy.

Tale terapia è stata offerta a 155 pazienti (26%) nel gruppo trattato con AA+P e 328 pazienti (54%) del gruppo placebo (di questi ultimi, 268 [45%] hanno ricevuto una terapia successiva e 60 [10%] sono passati ad AA+P).

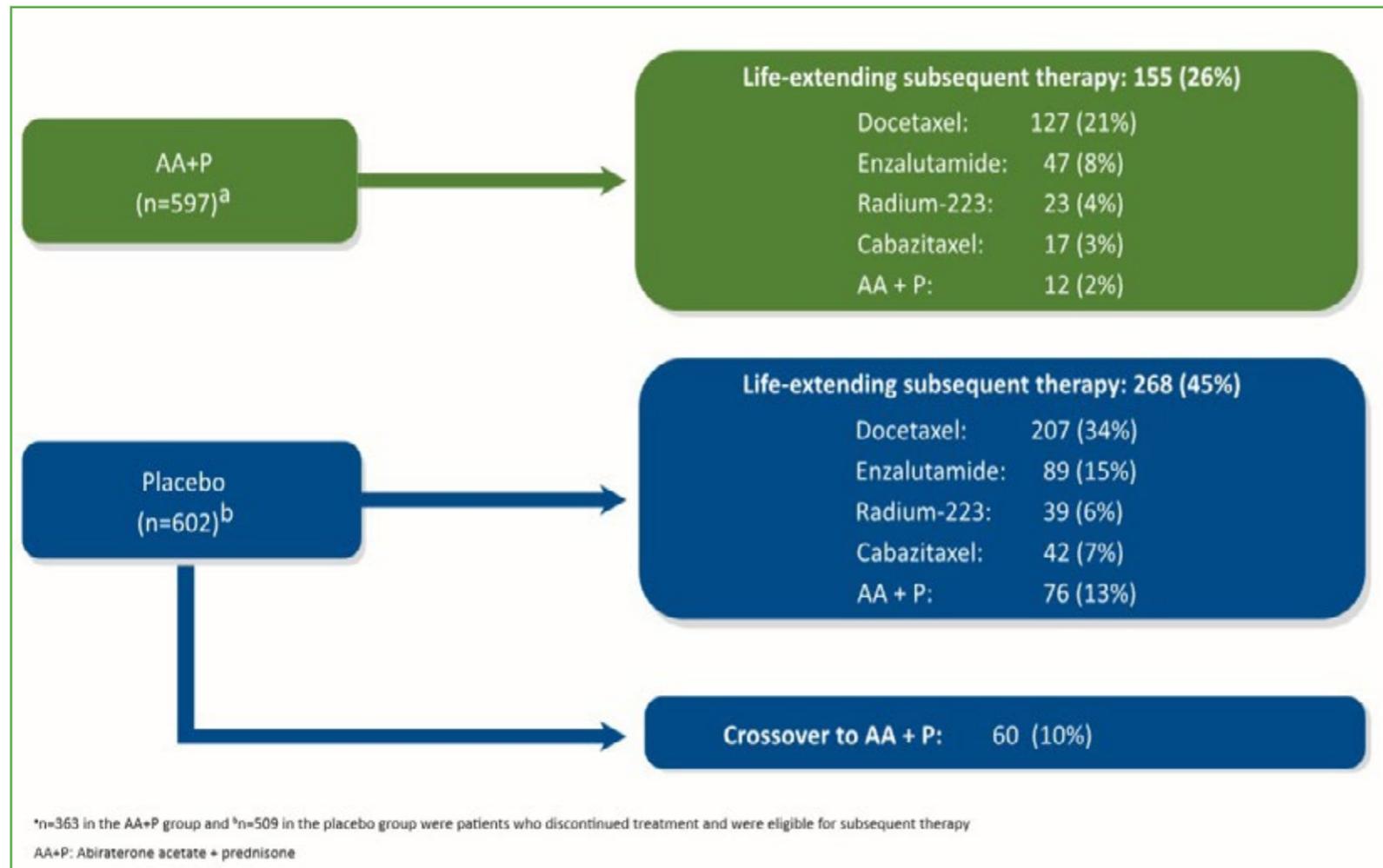


Figura 1. Schema delle varie life-extending subsequent-therapies instaurate in alcuni pazienti dello studio LATITUDE.

Anche lo scopo delle due analisi era simile: valutare gli effetti dell'aggiunta di AA + P all'ADT all'inizio o a più lungo termine di una terapia successiva life-extending in pazienti ad alto rischio con mCNPC di nuova diagnosi. La differenza consiste essenzialmente nella suddivisione degli endpoint valutati nelle due analisi.

In particolare, in quella coordinata da **Kim N. Chi**, del BC Cancer Agency - Vancouver Centre, in Canada, gli endpoint considerati erano:

- la sopravvivenza libera da progressione dopo la successiva terapia (PFS2): tempo dalla randomizzazione alla progressione della malattia valutata dallo sperimentatore alla prima successiva terapia antitumorale o al decesso (per qualsiasi causa) prima dell'inizio della seconda successiva terapia anticancro, a seconda di quale si verificava prima;
- il tempo all'inizio della chemioterapia: intervallo di tempo tra la randomizzazione e l'inizio della chemioterapia per il cancro alla prostata;
- il tempo alla terapia successiva: intervallo di tempo tra la randomizzazione e l'avvio di tutte le successive terapie per il cancro alla prostata, comprese la terapia ormonale, la chemioterapia, la chirurgia e le radiazioni;
- il tempo alla successiva terapia life extending: tempo di avvio di docetaxel, cabazitaxel, abiraterone acetato più prednisone, enzalutamide, sipuleucel-T e radio-223.

La seconda analisi invece, presentata a Chicago da un team coordinato da **Karim Fizazi**, dell'Institut Gustave Roussy, Université de Paris Sud di Villejuif (Francia), era pre-pianificata per una valutazione a più lungo termine degli effetti di AA + P sulla stessa popolazione di pazienti, con l'endpoint primario rappresentato dall'OS.

Risultati e conclusioni dell'analisi centrata sul mantenimento di efficacia e sicurezza

"Al momento del cut-off per questa analisi aggiornata, il trattamento era in corso per 205 (34,3%) pazienti nel gruppo AA + P e 70 (11,6%) pazienti nel gruppo placebo" specificano Chi e colleghi. "La durata mediana del trattamento era di 26 mesi nel gruppo AA + P contro 14 mesi nel gruppo placebo".

Si fa notare che una percentuale più alta di pazienti nel gruppo placebo (532/602 [88,4%]) ha interrotto il trattamento rispetto ai pazienti del gruppo AA + P (392/597 [65,7%]). Ed ecco i risultati, suddivisi per endpoint.

Sopravvivenza mediana libera da progressione dopo la terapia successiva (PFS2)

- La PFS2 è stata di 39 mesi nel gruppo placebo e non è stata raggiunta nel gruppo AA + P
- Il trattamento con AA + P è risultato associato a una riduzione del 38% del rischio relativo di progressione della malattia dopo terapia successiva rispetto al placebo (HR 0,618; IC al 95% 0,513, 0,746; $P < 0,0001$)

Tempo all'inizio della chemioterapia

- Il 22,1% dei pazienti nel gruppo AA + P e il 35,2% dei pazienti nel gruppo placebo ha iniziato la chemioterapia.
- Il trattamento con AA + P è risultato associato a una riduzione del 53% del rischio di inizio della chemioterapia (HR 0,471; IC al 95% 0,378, 0,586; $P < 0,0001$).
- Il tempo mediano all'inizio della chemioterapia non è stato raggiunto nel gruppo AA + P ed è risultato di 47,3 mesi nel gruppo placebo.

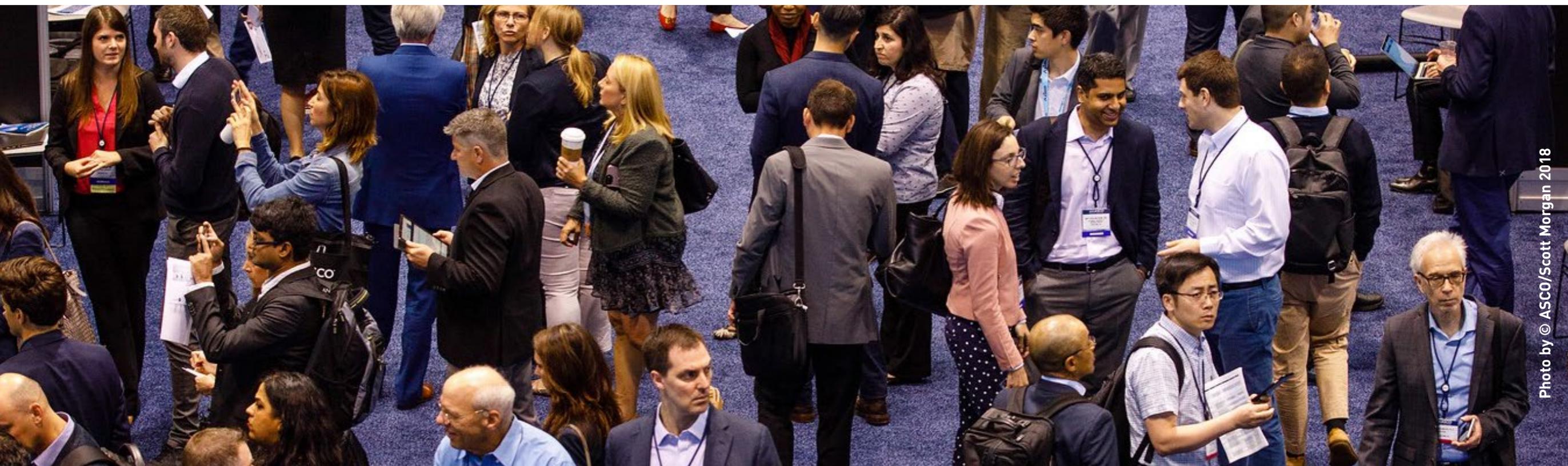


Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

Tempo alla terapia successiva

- Il trattamento con AA + P è risultato associato a una riduzione del 57% del rischio di inizio della terapia successiva (HR 0,428; IC al 95% 0,361, 0,507; $P < 0,0001$).
- Il tempo mediano alla successiva terapia non è stato raggiunto nel gruppo AA + P è risultato di 21,2 mesi nel gruppo placebo.

Tempo alla successiva life-extending therapy

- Il 26,0% dei pazienti del gruppo AA + P e il 44,5% dei pazienti nel gruppo placebo ha ricevuto una terapia successiva life-extending.
- Il trattamento con AA + P è risultato associato a una riduzione del 60% del rischio di inizio di tale terapia (HR 0,398; IC al 95% 0,326, 0,486; $P < 0,0001$).
- Il tempo mediano alla terapia successiva life-extending prolungamento della durata della terapia successiva non è stato

raggiunto nel gruppo AA + P mentre è risultato di 29,6 mesi nel gruppo placebo AA.

Le conclusioni degli autori

"Una percentuale più alta di pazienti nel braccio placebo ha ricevuto un prolungamento della durata della terapia successiva e la maggior parte dei pazienti rimasti nel braccio placebo è passata ad AA + P" affermano Chi e colleghi. "Eppure, un rischio relativo significativamente più basso di progressione della malattia dopo la terapia successiva (PFS2) è stato osservato nei trattati con AA + P rispetto a placebo".

Risultati e conclusioni dell'analisi centrata sulla sopravvivenza globale

Ecco di seguito, in modo schematico ma esaustivo, i risultati dell'analisi effettuata dal gruppo di Fizazi.

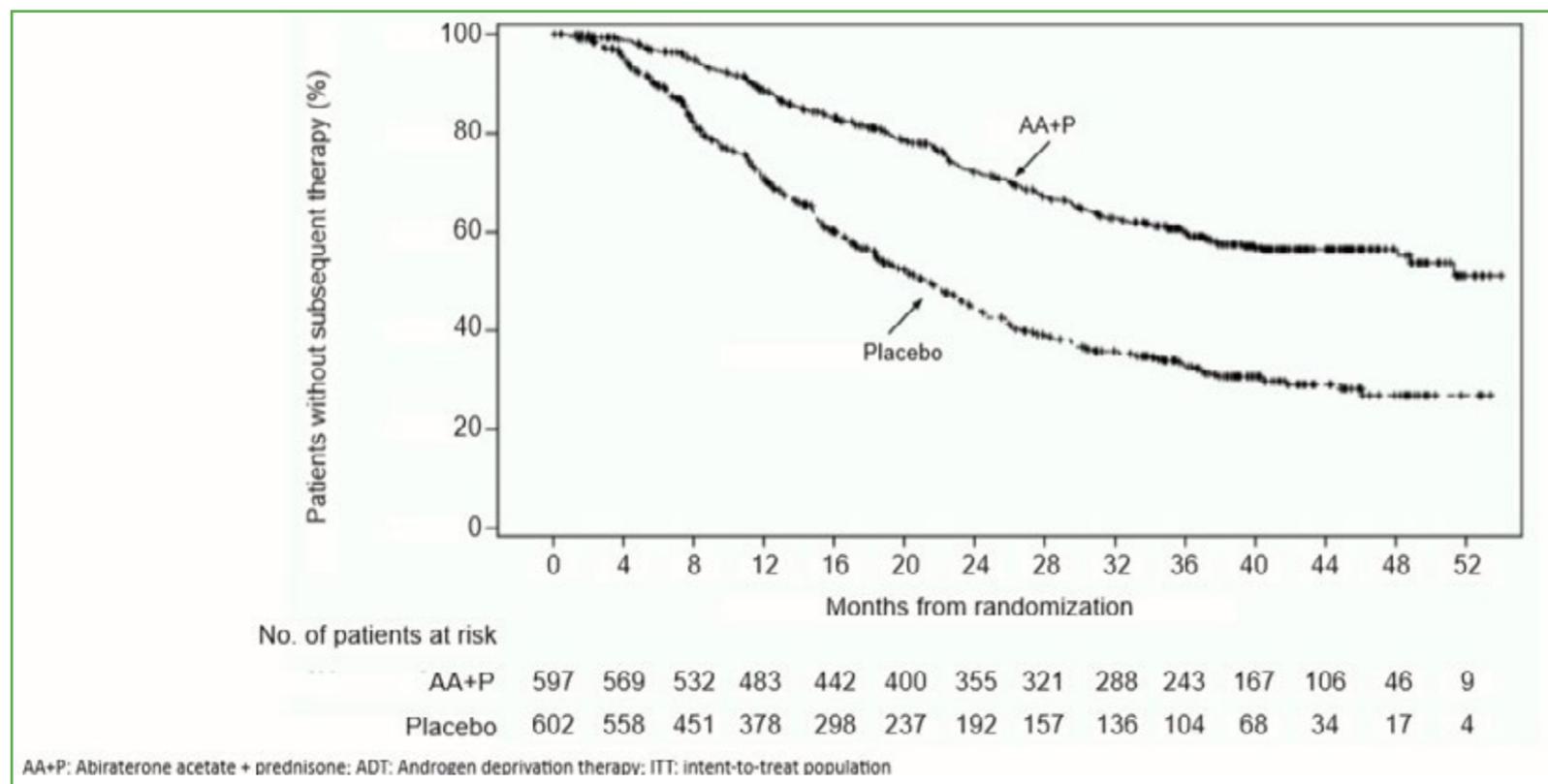


Figura 2. Plot di Kaplan-Meier del tempo alla successiva terapia life-extending (popolazione intention-to-treat)

Endpoint primari

Sopravvivenza globale

- Sono stati osservati in totale 535 decessi totali (230 nel gruppo AA + P e 305 nel gruppo placebo); il tempo mediano di follow-up era di 41,4 mesi (range: 0,1-54,0).
- L'OS mediana ha continuato a essere significativamente più lunga nel gruppo AA + P rispetto al gruppo placebo (non raggiunta contro 36,7 mesi) e il rischio di morte è risultato ridotto del 36% nel gruppo AA + P rispetto al gruppo placebo (HR 0,638 (IC al 95% 0,538, 0,758; $P < 0,0001$).

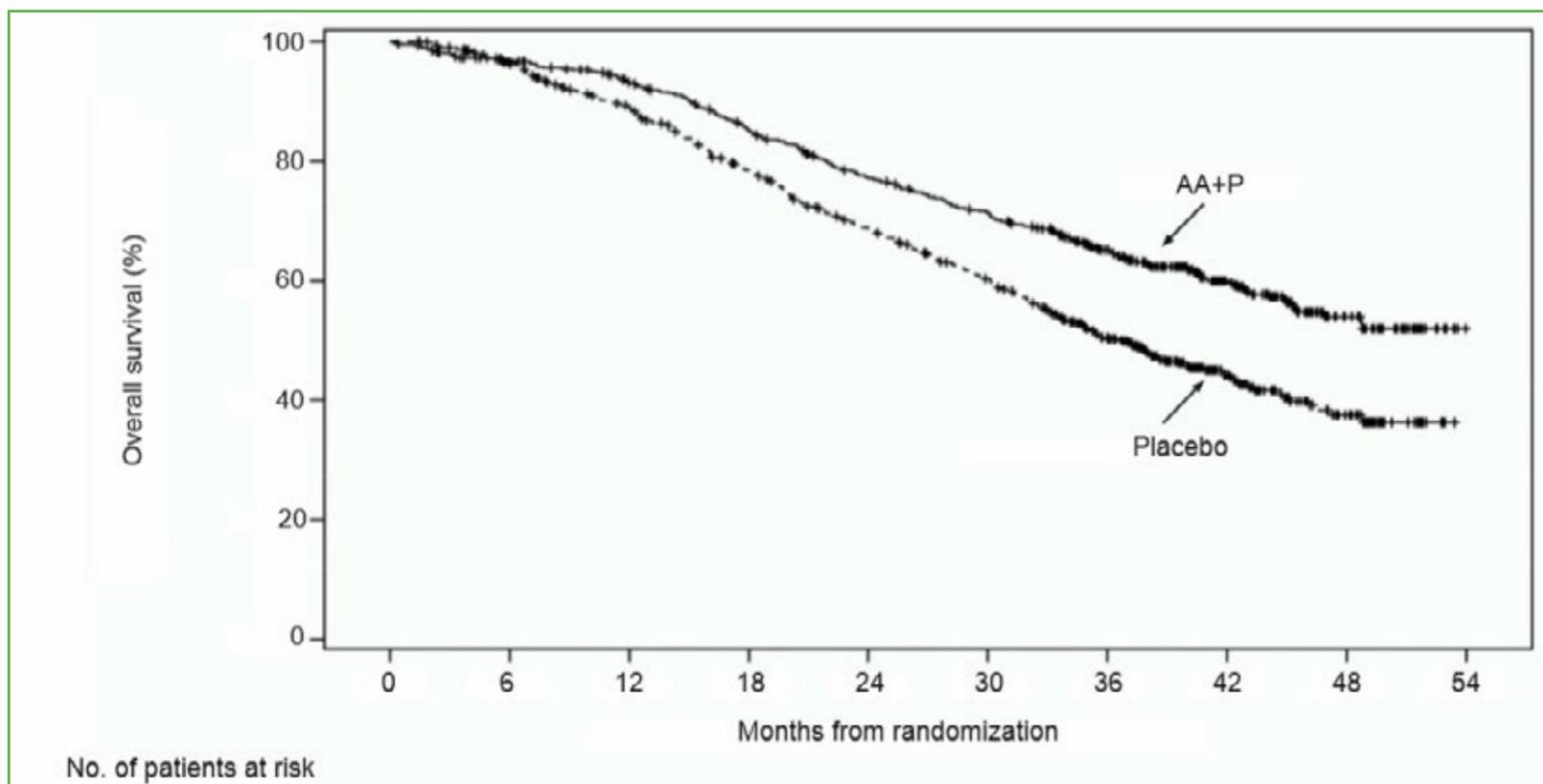


Figura 3. Plot di Kaplan-Meier relativo alla sopravvivenza globale (popolazione intention-to-treat)

Endpoint secondari

- Il trattamento con AA + P ha continuato a mostrare benefici favorevoli rispetto al placebo per quanto riguarda il tempo alla progressione del dolore, il tempo di comparsa di eventi relativi all'apparato scheletrico, il tempo all'inizio della chemioterapia e tempo alla successiva terapia per il cancro alla prostata.
- Il tempo mediano di progressione del dolore è risultato di 47,4 mesi nel gruppo AA + P e 17,9 mesi nel gruppo placebo (HR 0,723; IC al 95% 0,608-0,860; P = 0,0002).
- Il tempo mediano di comparsa di un evento scheletrico non è stato raggiunto in entrambi i gruppi, ma si è osservata una riduzione del 26% del rischio di evento correlato all'apparato scheletrico nel gruppo trattato con AA + P (HR 0,739; IC al 95% 0,579-0,943; P = 0,0148).
- Il tempo mediano di inizio della chemioterapia non è stato raggiunto nel gruppo AA + P ed è risultato di 47,3 mesi nel gruppo placebo (HR 0,471; IC al 95% 0,378-0,586;

P < 0,0001), suggerendo che AA + P ritarda la necessità di ricorrere alla chemioterapia.

- Allo stesso modo, il tempo mediano di inizio della successiva terapia non è stato raggiunto nel gruppo AA + P ed è risultato di 21,2 mesi nel gruppo placebo (HR 0,428; IC al 95% 0,361-0,507; P < 0,0001).
- L'incidenza complessiva degli eventi avversi è stata paragonabile tra il gruppo AA + P (566/597 [95%]) e il gruppo placebo (560/602 [93%]).
- Eventi avversi gravi di grado 3 o 4 si sono verificati nel 27% dei pazienti trattati con AA + P e nel 20% dei pazienti trattati con placebo.
- Eventi avversi di grado 3 o 4 di particolare interesse sono stati ipertensione (21 contro 10), epatotossicità (9 contro 3), ipopotassiemia (12 contro 2), ritenzione di liquidi (1 in entrambi i gruppi) e disturbi cardiaci (4 contro 1).

l'interesse sono stati ipertensione (21 contro 10), epatotossicità (9 contro 3), ipopotassiemia (12 contro 2), ritenzione di liquidi (1 in entrambi i gruppi) e disturbi cardiaci (4 contro 1).

Le conclusioni degli autori

"Questa analisi a lungo termine continua a dimostrare il beneficio dell'OS aggiungendo AA + P all'ADT, con una riduzione del 36% del rischio di morte, sebbene la maggior parte dei pazienti che hanno continuato il trattamento con placebo siano passati all'AA + P" osservano Fizazi e colleghi.

"Inoltre" proseguono gli autori "gli endpoint secondari (tempo di inizio della chemioterapia, tempo di avvio della successiva terapia per il cancro alla prostata, tempo di progressione del dolore, tempo di comparsa di eventi correlati all'apparato scheletrico) hanno continuato a favorire il trattamento con AA + P rispetto al placebo e nessun nuovo problema di sicurezza è stato identificato con il trattamento con AA + P".

"Questo" concludono gli autori "evidenzia la combinazione di AA + P e ADT come standard di cura per i pazienti con mCNPC di nuova diagnosi, ad alto rischio".

Giorgio Ottone

Bibliografia

K.N. Chi, et al. Subsequent Treatment after Abiraterone Acetate + Prednisone (AA + P) in Patients (pts) with Newly Diagnosed High-Risk Metastatic Castration-Naïve Prostate Cancer (NDx-HR mCNPC): Detailed Analyses From the Phase 3 LATITUDE Trial. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 5028).

[Leggi](#)

K. Fizazi, et al. Longer Term Preplanned Efficacy and Safety Analysis of Abiraterone Acetate + prednisone (AA + P) in patients (pts) With Newly Diagnosed High-Risk Metastatic Castration-Naïve Prostate Cancer (NDx-HR mCNPC) From the Phase 3 LATITUDE Trial. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 5023).

[Leggi](#)



Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

Ca prostatico resistente alla castrazione: olaparib/abiraterone migliora la sopravvivenza senza progressione

La combinazione di olaparib e abiraterone ha ridotto il rischio di progressione della malattia o decesso del 35% rispetto al solo abiraterone in uno studio di fase II condotto in pazienti con tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), presentato al convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Nello studio, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) è risultata pari a 13,8 mesi con la combinazione dei due farmaci rispetto a 8,2 mesi con il solo abiraterone (HR 0,65; IC al 95% 0,44-0,97; P = 0,034).

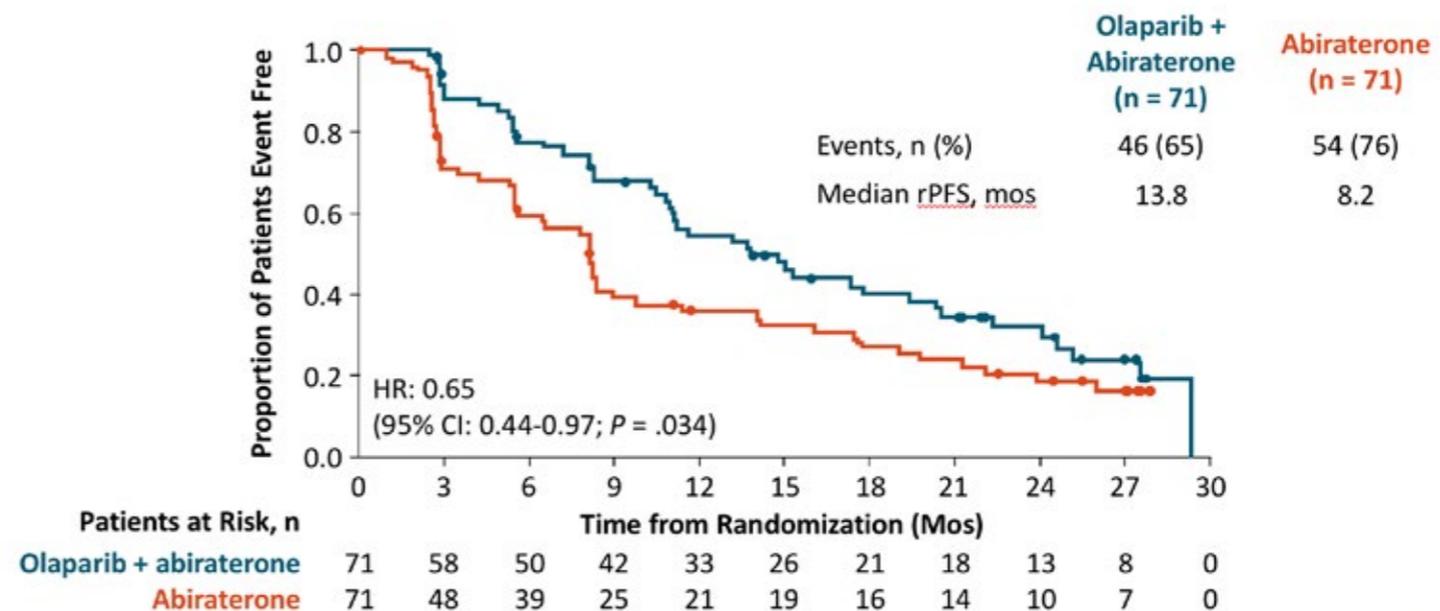
"La combinazione di olaparib e abiraterone ha fornito un significativo beneficio in termini di PFS nei pazienti con mCRPC che avevano precedentemente ricevuto docetaxel, rispetto al solo abiraterone. Il beneficio è stato visto indipendente dallo status della riparazione per ricombinazione omologa (HRR)" ha dichiarato **Noel Clarke**, dell'NHS Foundation Trust di Manchester, nel Regno Unito.

Lo studio, randomizzato e in doppio cieco, ha coinvolto 142 pazienti assegnati al trattamento con abiraterone 1000 mg/die

per via orale più placebo o olaparib 300 mg due volte al giorno. I pazienti avevano fatto un precedente trattamento con docetaxel per la malattia metastatica, ≤ 2 linee precedenti di chemioterapia e non erano stati trattati con nessun agente anti-ormonale di seconda generazione.

L'endpoint primario dello studio era la PFS. Gli endpoint secondari includevano la PFS a seconda dello stato mutazionale dell'HRR (HRRm), il tempo alla seconda progressione (PFS2), la

Olaparib + Abiraterone in mCRPC: Investigator-Assessed Radiologic PFS (Primary Endpoint)



Clarke N, et al. ASCO 2018. Abstract 5003. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva (ORR), la velocità di conversione delle cellule tumorali circolanti (CTC) e la sicurezza/tollerabilità del trattamento.

Non tutte le caratteristiche dei pazienti erano ben bilanciate nei due bracci dello studio. I pazienti nel braccio trattato con la combinazione erano leggermente più anziani, con un'età mediana di 70 anni (range, 65-75) contro 67 anni (range, 62-74) nel braccio di controllo. La coorte trattata con olaparib aveva anche una concentrazione mediana più elevata di PSA pari a 86 ug/l (IQR, 23-194) contro 47 ug/l (21-199), anche se i range erano simili.

Dei 142 pazienti randomizzati, il 96% (136) aveva effettuato il test per le mutazioni dell'HRR e il 15% risultava positivo.

Nella coorte di 21 pazienti con mutazioni dell'HRR, 11 hanno ricevuto la combinazione dei due farmaci e 10 sono stati trattati con abiraterone in monoterapia.

La PFS mediana è risultata di 17,8 mesi nel braccio sperimentale contro 6,5 mesi nel braccio di controllo (HR 0,74; IC al 95% 0,26-2,12).

Nei 35 pazienti senza mutazioni dell'HRR, la PFS mediana è risultata di 15,0 mesi con olaparib/abiraterone contro 9,7 mesi con abiraterone in monoterapia (HR 0,52; IC al 95% 0,24-1,15).

Un terzo sottogruppo di 86 pazienti aveva uno status dell'HRR sconosciuto. Nei 45 pazienti in questo sottogruppo trattati con la combinazione dei farmaci, la PFS mediana è risultata di 13,1 mesi contro 6,4 mesi nei

41 pazienti trattati con abiraterone in monoterapia (HR 0,67; IC al 95% 0,40-1,13).

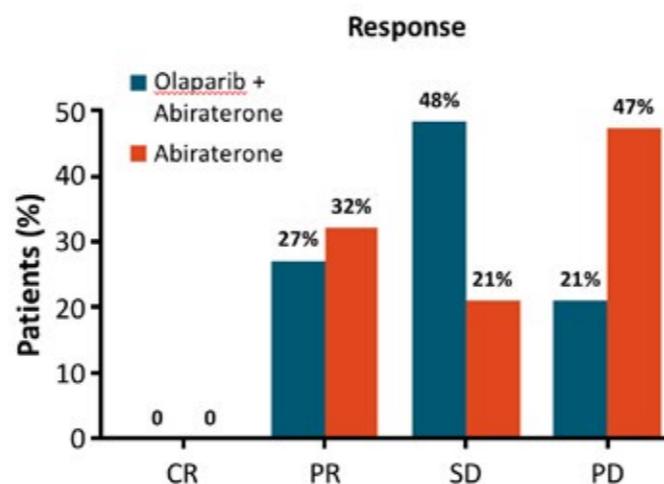
La PFS2 mediana nella popolazione generale di pazienti trattati è risultata rispettivamente di 23,3 contro 18,5 mesi (HR 0,79; IC al 95% 0,51-1,21; P = 0,28).

L'OS mediana è risultata rispettivamente di 22,7 contro 20,9 mesi (HR 0,91; IC al 95% 0,60-1,38; P = 0,66).

L'ORR è risultata del 27% con la combinazione contro al 32% con abiraterone in monoterapia. Tutte le risposte in entrambi i gruppi sono state risposte parziali. I tassi di stabilizzazione della malattia e di progressione sono risultati rispettivamente 48% contro 21% e 21% contro 47%.

La CTC era definita come la conversione da ≥ 5 cellule/7,5 ml al basale a < 5 celle/7,5 ml post-basale. Nel braccio assegnato

Olaparib + Abiraterone in mCRPC: Other Secondary Endpoints



- ORR: 27% with combination vs 32% abiraterone alone
- Median DoR extended with combination olaparib + abiraterone
 - 17.8 vs 12.1 mos with abiraterone alone
- PFS2, OS did not differ significantly between arms
 - HR for PFS2: 0.79; P = .28
 - HR for OS: 0.91; P = .66
- 50% CTC conversion rate with combination, 46% with abiraterone alone

Clarke N, et al. ASCO 2018. Abstract 5003. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

alla combinazione, 30 pazienti avevano un valore di CTC basale ≥ 5 e il tasso di conversione delle CTC dopo il trattamento è risultato del 50%. Nel braccio trattato con il solo abiraterone, 28 pazienti avevano un valore di CTC basale ≥ 5 e il tasso di conversione delle CTC è risultato del 46%.

Nel braccio sperimentale, la durata mediana del trattamento con olaparib è risultata di 309 giorni e quella del trattamento con abiraterone di 338 giorni. La durata mediana del trattamento con il solo abiraterone nel braccio di controllo è stata di 253 giorni.

Il tasso di eventi avversi di grado ≥ 3 è risultato rispettivamente del 54% contro 28%. Da sottolineare che 15 pazienti nel braccio olaparib/abiraterone hanno presentato anemia di grado ≥ 3 mentre non si è registrato nessun caso di anemia di grado ≥ 3 nel braccio trattato con il solo abiraterone.

Gli eventi avversi hanno portato all'interruzione e alla riduzione della dose e all'interruzione del trattamento rispettivamente nel 34%, 18% e 30% dei pazienti del braccio olaparib/abiraterone. Le percentuali corrispondenti nel braccio di controllo sono risultate rispettivamente del 13%, 0% e 10%.

La percentuale di eventi avversi gravi è risultata rispettivamente del 34% contro il 18%. Gli eventi cardiovascolari gravi che si sono verificati nel braccio trattato con la combinazione comprendevano infarto miocardico (n = 4), insufficienza cardiaca fatale (n = 1), insufficienza cardiaca cronica (n = 1) e ictus ischemico fatale (n = 1). Nel braccio di controllo c'è stato un evento cardiovascolare grave, rappresentato da un ictus trombotico. Decessi correlati agli eventi avversi si sono verificati in quattro pazienti nel braccio assegnato alla combinazione e in un paziente nel braccio di controllo.

Elisa Spelta

Bibliografia

N. Clarke, et al. *Olaparib combined with abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A randomized phase II trial. J Clin Oncol. 2018;36 (suppl; abstr 5003).*

[Leggi](#)

Tumore della prostata, in chi esprime AR-V7 enzalutamide e abiraterone funzionano meno

I risultati dello studio PROPHECY, presentati al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, confermano la forte correlazione tra AR-V7 e outcome clinici nei soggetti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione metastatico (mCRPC): pazienti che esprimono AR-V7 hanno una probabilità molto bassa di trarre beneficio da enzalutamide o da abiraterone.

Questi due farmaci hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti con mCRPC 2,3. Tuttavia, una piccola percentuale presenta una resistenza primaria (intrinseca) a uno dei due farmaci e praticamente tutti sviluppano una resistenza secondaria (acquisita), di cui si conoscono tre tipologie.

La più nota consiste nel ripristino del segnale dei recettori androgenici (AR), indotto dalle varianti del dominio di legame per gli androgeni (splice site variants). Sono state scoperte diverse varianti del sito di legame, ma quella più studiata è l'AR-V7, che codifica per una proteina tronca che comunque conserva il dominio transattivante e causa l'attivazione dei geni target. Finora, però, non era chiaro se la presenza di AR-V7 andasse considerata come un biomarcatore predittivo per il trattamento con enzalutamide e/o abiraterone nel mCRPC o semplicemente un indicatore di malattia aggressiva.

Un precedente studio prospettico sembrava aver già correlato la positività di AR-V7 alla resistenza a enzalutamide e ad abiraterone; infatti i pazienti AR-V7-positivi avevano ottenuto risultati significativamente peggiori rispetto a quelli AR-V7-negativi.

Per confermare questa ipotesi, è stato condotto lo studio prospettico, multicentrico PROPHECY (Prospective circulating prostate cancer Predictors in High-risk mCRPC study), che ha utilizzato due differenti test per la ricerca di tale mutazione: l'EPIC Sciences e l'Adnatest modificato dalla John Hopkins University (JHU); essi rilevano, rispettivamente, l'espressione della proteina nucleare e dell'RNA messaggero di AR-V7 nelle cellule tumorali circolanti.

I due test sono stati eseguiti prima del trattamento su 118 uomini con mCRPC in progressione che presentavano due o più caratteristiche di alto rischio e in seguito, sia dopo progressione a enzalutamide e/o abiraterone sia dopo che i pazienti passavano alla terapia con taxano. I soggetti trattati con enzalutamide sono stati 59, con abiraterone 56, con entrambi i farmaci tre.

L'endpoint primario era l'associazione di AR-V7 al basale con la sopravvivenza libera da progressione (PFS) radiologica/clinica, la sopravvivenza globale (OS) e la riduzione del PSA erano i principali endpoint secondari. Le caratteristiche dei pazienti al basale erano le seguenti: età mediana 73 anni, l'82% era caucasico, il 71% aveva un punteggio di Karnofsky > 90%, tutti presentavano metastasi ossee (più di 20 nel 33% dei casi). Al basale risultava AR-V7 positivo il 24% dei pazienti con il test JHU e il 10% con il test EPIC; al momento della progressione le percentuali corrispondenti erano, rispettivamente, del 44% e 20%.

In termini di OS non sono emerse differenze tra i due farmaci, mentre l'identificazione di AR-V7 in entrambi i test è risultata

associata in modo indipendente a una PFS e a un'OS peggiori, con una concordanza tra i due test pari all'82%. La PFS mediana nei pazienti AR-V7-positivi è stata di 3,1 mesi con entrambi i test, rispetto ai 7,3 mesi (con il test JHU) e 6,0 mesi (con il test EPIC) registrati nei soggetti AR-V7-negativi. L'OS mediana è risultata pari a 11,5 mesi (con il test JHU) e 8,4 mesi (con il test EPIC) nei pazienti AR-V7-positivi, contro 25,5 mesi con entrambi i test nei soggetti AR-V7-negativi. La riduzione > 50% del PSA si è evidenziata nell'11% (con il test JHU) e nello 0% (con il test EPIC) dei pazienti AR-V7-positivi e nel 28% (con il test JHU) e nel 26% (con il test EPIC) dei soggetti AR-V7-negativi.

Entrambi i test si sono, quindi, dimostrati fortemente predittivi per gli outcome clinici e AR-V7 è risultato un utile biomarcatore in grado di prevedere la risposta a enzalutamide e abiraterone. Questi risultati lasciano supporre che la valutazione di AR-V7 possa rivelarsi utile per gli oncologi che trattano pazienti con mCRPC.

Luisa Frevola

Bibliografia

A.J. Armstrong, et al. The PROPHECY trial: Multicenter prospective trial of circulating tumor cell (CTC) AR-V7 detection in men with mCRPC receiving abiraterone (A) or enzalutamide (E). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 5004).

[Leggi](#)

Carcinoma prostatico non metastatico ad alto rischio, buoni risultati con terapia neoadiuvante con goserelin ed enzalutamide

Un periodo di 6 mesi di terapia di deprivazione androgenica neoadiuvante (nADT) con goserelin in associazione con enzalutamide, in pazienti con carcinoma prostatico non metastatico ad alto rischio, ha dimostrato di essere efficace e in alcuni casi di far registrare risposte addirittura eccezionali. È questo il risultato di uno studio monocentrico di fase II presentato al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Era già noto che una nADT con abiraterone e prednisone nella malattia localizzata porta a percentuali di risposta patologica completa (pCR) che possono arrivare al 10%. In questo studio, i ricercatori hanno voluto indagare a quali risultati portasse un approccio di nADT diverso.

David James VanderWeele, dello University of Chicago Medical Center, e i colleghi hanno condotto lo studio presentato all'ASCO, per valutare l'efficacia della nADT con goserelin associato a 160 mg/die di enzalutamide per i pazienti con malattia localizzata ad alto rischio.

I ricercatori hanno voluto anche testare la validità della risonanza magnetica multiparametrica (mpRMN) nel valutare la risposta al trattamento neoadiuvante. Tutti i pazienti infatti sono stati sottoposti a uno screening con mpRMN e biopsia transrettale guidata e dopo 6 mesi di terapia neoadiuvante sono stati sottoposti nuovamente a mpRMN, seguita da prostatectomia radicale.

I ricercatori hanno rilevato che "l'analisi standard della mpRMN identifica correttamente la maggior parte dei pazienti con malattia T3 persistente, ma non è in grado di identificare in modo affidabile le risposte eccezionali".

Dei 22 pazienti arruolati nel trial, nessuno ha mostrato alcun segno di progressione. Le caratteristiche di base sono apparse tipiche dei pazienti con malattia ad alto rischio. Il PSA mediano era pari a 10,3 ng/ml (range, 2,1-985,9) e lo stadio clinico valutato con mpMRI era da cT2 a cT4. Dopo 6 mesi di terapia, ma prima della prostatectomia radicale, il PSA mediano era pari a 0,02 ng/ml (range: < 0,02-0,35). Quasi l'80% dei pazienti ha mostrato una riduzione del tumore e il 20% una stabilità della malattia. In quattro pazienti si è registrata una pCR o quasi completa (carico tumorale residuo < 0,001 cc) quando la prostata è stata rimossa al momento dell'intervento. Cinque pazienti su 9 che presentavano linfonodi rilevanti al basale sono stati riclassificati come pN0.

I risultati sulla patologia sono indicativi del fatto che circa il 20% degli uomini con prognosi sfavorevole e carcinoma prostatico localizzato può ottenere una notevole riduzione del tumore se si usa una potente terapia di deprivazione androgenica neoadiuvante. I risultati sono stati sorprendenti e incoraggiano l'uso di questo approccio più potente anche in stadi precoci.

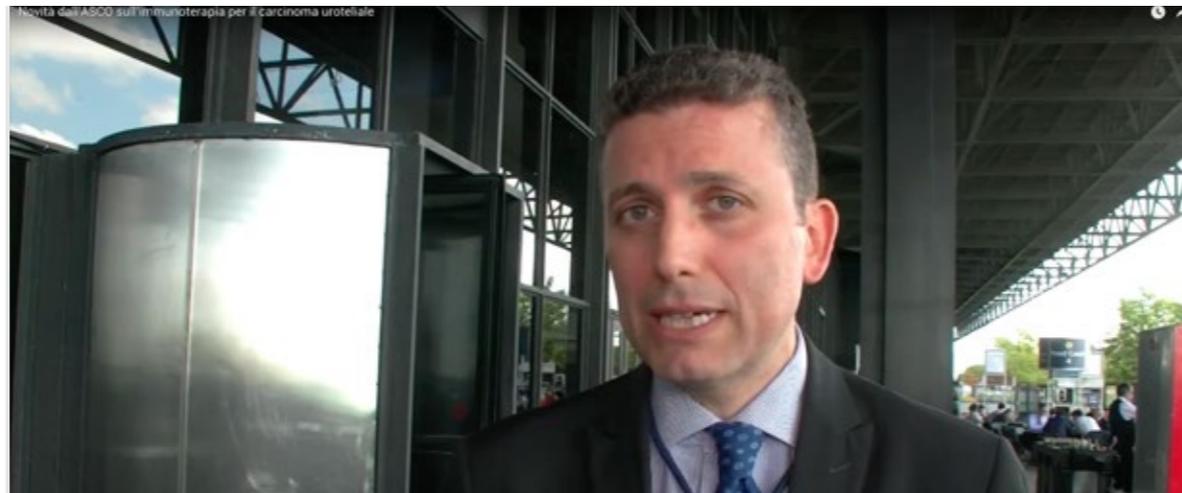
Inoltre, è attualmente in corso l'indagine di caratteristiche molecolari che possano permettere di predire una risposta eccezionale o una resistenza intrinseca.

Luisa Frevola

Bibliografia

D. J. VanderWeele, et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy and enzalutamide: Imaging and pathological responses. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 5082).

[Leggi](#)



Dottor Giuseppe L. Banna

Novità dall'ASCO sull'immunoterapia per il carcinoma uroteliale

 **GUARDA IL VIDEO**



Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

GASTROINTESTINALE

- Tumore al pancreas, sopravvivenza aumentata con la chemioterapia di combinazione dopo la chirurgia
- Tumore del pancreas, chemioradioterapia neoadiuvante può migliorare la sopravvivenza rispetto a standard terapeutico adiuvante
- Chemioprevenzione con esomeprazolo e aspirina riduce il rischio di tumore esofageo?
- Tumore del colon retto: italiano il primo studio su terapia di mantenimento a misura dei pazienti
- Tumore rettale in stadio yp II/III, FOLFOX in adiuvante dimostra un miglioramento della DFS
- Ca epatico, nei casi gravi cabozantinib migliora la sopravvivenza globale
- Ca epatocellulare, ramucirumab prolunga la sopravvivenza nelle forme avanzate

Tumore al pancreas, sopravvivenza aumentata con la chemioterapia di combinazione dopo la chirurgia

Una chemioterapia di combinazione con quattro farmaci migliora, il regime FOLFIRINOX modificato (FOLFIRINOXm) notevolmente la sopravvivenza rispetto a gemcitabina standard nella terapia post-operatoria di pazienti con tumore del pancreas resecato. È quanto emerge dai risultati dello studio di fase III **PRODIGE 24/CCTG PA.6**, risultati che, accolti come un importante passo avanti, stabiliscono un nuovo standard terapeutico in una malattia impegnativa.

Secondo gli sperimentatori, che hanno presentato i dati del trial al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, FOLFIRINOXm dovrebbe essere il nuovo standard terapeutico nel setting adiuvante per coloro che sono sufficientemente in salute per sottoporsi alla chemioterapia di combinazione dopo intervento chirurgico.

"Il braccio gemcitabina è migliore rispetto agli studi precedenti, ma la sopravvivenza globale mediana che abbiamo ottenuto con il regime FOLFIRINOX modificato è la migliore mai raggiunta in precedenza con un trattamento adiuvante" ha affermato l'autore principale dello studio **Thierry**

Conroy, oncologo medico e direttore dell'Institut de Cancérologie de Lorraine di Nancy, in Francia, durante la discussione dei risultati in conferenza stampa.

Infatti, la sopravvivenza globale (OS) mediana è stata di quasi 20 mesi più lunga con il regime FOLFIRINOXm rispetto a gemcitabina: 54,4 mesi contro 35,0 mesi, pari a una riduzione del rischio di morte del 36% (HR 0,64; IC al 95% 0,48-0,86; P = 0,003).

PRODIGE 24/CCTG PA.6: Survival Outcomes

| Survival Outcome | mFOLFIRINOX (n = 247) | Gemcitabine (n = 246) | HR (95% CI) | P Value |
|--|-----------------------|-----------------------|------------------|---------|
| DFS* | | | | |
| ▪ Median, mos (95% CI) | 21.6 (17.7-27.6) | 12.8 (11.7-15.2) | 0.58 (0.46-0.73) | < .0001 |
| ▪ 3-yr, % (95% CI) | 39.7 (32.8-46.6) | 21.4 (15.8-27.5) | | |
| Median MFS, [†] mos (95% CI) | 30.4 (21.7-NR) | 17.7 (14.2-21.5) | 0.59 (0.46-0.75) | < .0001 |
| OS | | | | |
| ▪ Median, mos (95% CI) | 54.4 (41.8-NR) | 35.0 (28.7-43.9) | 0.64 (0.48-0.86) | .003 |
| ▪ 3 yr, [‡] % | 63.4 | 48.6 | | |
| 3-yr disease-specific survival, [§] % | 66.2 | 51.2 | 0.63 (0.47-0.85) | .003 |

*314 events. [†]273 events. [‡]192 events. [§]180 events.

- DFS benefit favored mFOLFIRINOX across all predefined subgroups
- Per multivariable analysis, prognostic factors for DFS included mFOLFIRINOX tx (HR: 0.59; P < .001), moderately to poorly differentiated tumor (HR: 1.42; P < .001), portal vein resection (HR: 1.43; P < .001)

Conroy T, et al. ASCO 2018. Abstract LBA4001.

Slide credit: clinicaloptions.com

La sopravvivenza libera da malattia (DFS) mediana è stata di 8,8 mesi più lunga con FOLFIRINOXm che con gemcitabina.

"Si sarebbe tentati di dare questo regime a chiunque dopo un intervento chirurgico per il tumore del pancreas, ma poiché FOLFIRINOX è una combinazione relativamente impegnativa e, come si vede, presenta un maggior numero di tossicità rispetto alla sola gemcitabina, dobbiamo essere sicuri di raccomandare questo regime alle persone appropriate (pazienti abbastanza sani per sopportare la severità di questo regime)," ha detto Andrew S. Epstein, oncologo medico presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York. Conroy ha, inoltre, voluto sottolineare come FOLFIRINOXm, sebbene si sia dimostrato più tossico di gemcitabina, rimanga ancora un regime sicuro, con tossicità gestibili.

Secondo **Richard L. Schilsky**, direttore medico dell'ASCO, la popolazione con tumore del pancreas che potrebbe potenzialmente trarre beneficio da questo regime, perché presenta una malattia resecabile, è solo il 15% circa dei pazienti, dato che conferma l'importanza della diagnosi precoce.

Nonostante ciò, i risultati dello studio devono essere considerati molto incoraggianti. "È probabilmente il più grande progresso nel tumore del pancreas a cui abbiamo assistito da 25 anni a questa parte, da quando cioè è stata introdotta la gemcitabina", ha detto Schilsky. "Questo è un enorme passo avanti, almeno per quei pazienti che sono in grado di sottoporsi a resezione chirurgica".



Photo by © ASCO / Sidney White 2018

Lo studio PRODIGE 24/CCTG PA.6 ha arruolato 493 pazienti con adenocarcinoma duttale pancreatico non metastatico, trattati in 77 centri francesi e canadesi da aprile 2012 a ottobre 2016. È stato condotto tramite Unicancer, una rete di centri oncologici transalpini e uno dei principali sponsor di studi clinici in Europa.

Per poter essere arruolati nello studio, i pazienti dovevano sottoporsi a intervento chirurgico e non avere tracce di tumore a una TAC post-operatoria. I partecipanti dovevano avere un'età compresa tra i 18 e i 79 anni con punteggi del performance status secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità ≤ 1 .

Da 3 a 12 settimane dopo l'intervento, i partecipanti sono stati assegnati casualmente e in rapporto 1:1 al trattamento FOLFIRINOXm o gemcitabina per 6 mesi. Il regime FOLFIRINOXm consisteva in ossaliplatino, leucovorina e irinotecan somministrati per via endovenosa (ev) il giorno 1, seguiti da 5-fluorouracile tramite infusione ev continua per 46 ore, per 12 cicli di 2 settimane. Gemcitabina è stata somministrata per via ev i giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni per 6 cicli. L'endpoint primario dello studio era la DFS.

Dopo un follow-up mediano di 33,6 mesi, i pazienti trattati con FOLFIRINOXm hanno mostrato una DFS mediana di 21,6 mesi contro 12,8 mesi nei pazienti trattati con gemcitabina (HR 0,58; IC al 95% 0,46-0,73; $P < 0,001$). La DFS a 3 anni è risultata del 39,7% con la FOLFIRINOXm e del 21,4% con gemcitabina.

Oltre al miglioramento dell'OS mediana, un endpoint secondario dello studio, il gruppo trattato con FOLFIRINOXm ha mostrato un tasso di OS a 3 anni superiore (63,4% contro 48,6%).

In termini di sicurezza, FOLFIRINOXm si è associato a percentuali più elevate di eventi avversi di grado 3 o 4 rispetto a gemcitabina, rispettivamente, per diarrea (18,6 contro 3,7%), fatigue (11,0% contro 4,6%), vomito (5,0% contro 1,2%) e mucosite (2,5% contro 0%). Si è registrato anche un tasso del 9,3% relativo alla neuropatia sensoriale periferica di grado 3/4. Nel braccio trattato con gemcitabina, l'incidenza di eventi avversi di grado 3/4 è risultata maggiore per la trombocitopenia (4,5% contro 1,3%) e la neutropenia febbrile (3,7% contro 2,9%). I pazienti trattati con gemcitabina hanno anche mostrato tassi significativamente più elevati di cefalea di grado 1-4, febbre, sintomi simil-influenzali,

PRODIGE 24/CCTG PA.6: Nonhematologic Adverse Events

| AE, % | mFOLFIRINOX (n = 238) | | Gemcitabine (n = 243) | |
|-------------------------------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| | Any Grade | Grade 3/4 | Any Grade | Grade 3/4 |
| Diarrhea | 84.4 | 18.6* | 49 | 3.7 |
| Sensory peripheral neuropathy | 61.2 | 9.3 | 8.7 | -- |
| Fatigue | 84 | 11 | 77.6 | 4.6 |
| Vomiting | 46 | 5 | 29 | 1.2 |
| Mucositis | 33.8 | 2.5 | 14.9 | 0 |
| Alopecia | 27 | -- | 19.5 | -- |
| Hand-foot syndrome | 5 | 0.4 | 0.8 | -- |

| AE, % | mFOLFIRINOX (n = 238) | | Gemcitabine (n = 243) | |
|-------------------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| | Any Grade | Grade 3/4 | Any Grade | Grade 3/4 |
| Headache | 8.4 | -- | 19.4 | -- |
| Fever | 16.5 | 0.4 | 32.4 | 0.4 |
| Flu-like symptoms | 1.3 | -- | 5.0 | 0.4 |
| ALT increase | 64 | 4.2 | 73.5 | 5.0 |
| AST increase | 67 | 3.8 | 69 | 3.3 |
| Toxic death | 0 | -- | 1 | -- |

*Cycle 1, 8.6%; cycle 2, 6.3%; cycles 3-5, 3%; cycles 6-12, 1%.

All any grade AE comparisons except alopecia incidence were significantly different ($P < .05$) across treatment arms.

Conroy T, et al. ASCO 2018. Abstract LBA4001.

Slide credit: clinicaloptions.com

linfopenia e aumento delle transaminasi. Si è registrato, inoltre, un decesso causato da tossicità nel braccio registrato, inoltre, un decesso causato da gemcitabina.

Considerazioni aggiuntive

Sebbene i risultati mostrino un beneficio significativo con FOLFIRINOXm, Conroy ha sottolineato come la gemcitabina in monoterapia rimanga un'opzione per i pazienti con un basso performance status 12 settimane dopo l'intervento chirurgico e in quelli con evidenti controindicazioni al regime a quattro farmaci.

“La validità della chemioterapia post-operatoria con gemcitabina e/o fluoropirimidina per i pazienti con tumore pancreatico è accertata da circa 10 anni” ha detto Conroy. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti recidiva ancora nel giro di 2 anni.

Epstein ha affermato che la decisione dovrebbe dipendere dalle comorbilità del paziente. Per esempio, se un paziente presenta neuropatia, può prendere in considerazione la combinazione gemcitabina e capecitabina, validata per questa popolazione nello studio ESPAC-4 dello scorso anno.

Schilsky ha, inoltre, fatto notare che la maggior parte dei pazienti con tumore del pancreas sottoposti a intervento chirurgico è probabilmente candidabile al trattamento con FOLFIRINOXm. “Si tratta di pazienti che hanno un buono stato di salute per affrontare un'operazione chirurgica. È probabile che, a meno di significative complicanze post-operatorie, se sono in forma abbastanza per sottoporsi all'intervento chirurgico, alla fine lo saranno per essere trattati con il regime FOLFIRINOXm entro 12 settimane dall'operazione” ha aggiunto l'esperto.

Le prossime fasi della ricerca consisteranno nella valutazione dei benefici di FOLFIRINOXm somministrato come trattamento neoadiuvante, cioè prima dell'intervento chirurgico.

Luisa Frevola

Bibliografia

T. Conroy, et al; CCTG and the UNICANCER-GI/PRODIGE Group. Unicancer GI PRODIGE 24/ CCTG PA.6 trial: a multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas.

[Leggi](#)

Tumore del pancreas, chemioradioterapia neoadiuvante può migliorare la sopravvivenza rispetto a standard terapeutico adiuvante

Il trattamento preoperatorio con chemioterapia e radioterapia migliora i tassi di sopravvivenza globale (OS) per i pazienti con tumore del pancreas resecabile o resecabile borderline rispetto alla chirurgia immediata e alla successiva chemioterapia adiuvante (che rappresentano lo standard di cura), stando ai risultati preliminari dello studio di fase III **PREOPANC-1**.

I dati dello studio, presentati al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, mostrano che con la chemioradioterapia neoadiuvante si è raggiunta un'OS mediana di 17,1 mesi contro 13,7 mesi con il trattamento standard nella popolazione intention-to-treat (HR 0,74; P = 0,074).

"Devo sottolineare che si tratta di risultati preliminari. Abbiamo ancora bisogno di altri 26 eventi prima di poter effettuare l'analisi finale, secondo il piano statistico, e di attendere i risultati finali prima di poter trarre conclusioni definitive. In ogni caso, questi risultati suggeriscono un beneficio della chemioradioterapia preoperatoria" ha detto l'autore principale dello studio **Geertjan Van Tienhoven**, dell'Academic Medical Center di Amsterdam.

Attualmente, lo standard di cura per i pazienti con adenocarcinoma pancreatico resecabile o resecabile borderline è rappresentato dalla chirurgia seguita dalla chemioterapia adiuvante. Tuttavia, Van Tienhoven ha osservato che la resezione è possibile solo nel 15-20% dei pazienti e, anche dopo l'intervento chirurgico, molti di essi vanno incontro a recidiva.

PREOPANC: OS

| Median OS, Mos | Preoperative Radiochemotherapy (n = 119) | Immediate Surgery (n = 127) | HR | P Value |
|--|--|-----------------------------|------|---------|
| ITT* | 17.1 | 13.7 | 0.74 | .074 |
| Subset with R0/R1 resection [†] | 42.1 | 16.8 | NR | < .001 |

*Preliminary analysis; only 149/176 events.

[†]Preoperative radiochemotherapy, n = 72; immediate surgery, n = 91.

van Tienhoven G, et al. ASCO 2018. Abstract LBA4002.

Slide credit: clinicaloptions.com

“Studi precedenti hanno suggerito che la terapia neoadiuvante può sostituire la terapia adiuvante nel tumore del pancreas, ma la maggior parte di questi dati provengono da trial osservazionali” ha commentato Van Tienhoven. Pertanto, per dimostrare i benefici dell'approccio neoadiuvante è stato necessario effettuare uno studio randomizzato e controllato.

PREOPANC-1, un trial multicentrico randomizzato e controllato, ancora in corso, ha coinvolto 246 pazienti che potevano essere sottoposti a chirurgia immediata seguita da chemioterapia con gemcitabina (n=127) o a chemioterapia neoadiuvante in combinazione con radioterapia seguita da chirurgia e chemioterapia (n=119). Nel braccio sperimentale, i pazienti sono stati esposti per 15 volte a 2,4 Gy di radiazioni combinate con gemcitabina 1000 mg/m² ai giorni 1, 8 e 15 e il regime è stato preceduto e seguito da un ciclo di gemcitabina.

L'endpoint primario dello studio era l'OS e gli endpoint secondari comprendevano il tasso di risposta completa microscopica (R0), la sopravvivenza libera da malattia (DFS), l'intervallo libero da metastasi a distanza, l'intervallo libero da recidiva loco-regionale e la sicurezza.

Van Tienhoven ha osservato che i pazienti avevano, quasi in egual misura, malattia resecabile e malattia borderline. Lo specialista dell'ASCO **Andrew S. Epstein**, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, ha osservato che questo è stato fatto per ottenere una popolazione di pazienti più ampia ed eterogenea rispetto a quella di altri studi. "Questa è un'analisi

intention-to-treat di tutti i pazienti che hanno avuto una diagnosi di tumore del pancreas resecabile” ha sottolineato. Al momento del cut-off dei dati, erano stati osservati 142 dei 176 eventi necessari per la valutazione dell'endpoint primario.

Nel braccio sottoposto a chirurgia immediata, 91 pazienti (72%) l'hanno effettuata contro 72 (60%) nel braccio sottoposto alla terapia neoadiuvante sperimentale (P = 0,065). Il tasso di R0 è raddoppiato nel braccio di trattamento preoperatorio rispetto a quello osservato con lo standard di cura (63% contro 31%; P < 0,001).

Van Tienhoven ha osservato che il 10% dei pazienti è morto nell'intervallo tra l'inizio del trattamento e la chirurgia, il che ha contribuito al tasso di resezione inferiore nel braccio sperimentale. "Il miglioramento del tasso di resezione R0 indica che

PREOPANC: Secondary Endpoints

| Outcome | Preoperative Radiochemotherapy (n = 119) | Immediate Surgery (n = 127) | HR | P Value |
|---|--|-----------------------------|------|---------|
| Resection rate, n (%) | 72 (60) | 91 (72) | -- | .065 |
| R0 resection rate, n/N (%) | 45/72 (63) | 28/91 (31) | -- | < .001 |
| Median DFS, mos | 9.9 | 7.9 | 0.71 | .023 |
| Median distant metastases-free interval, mos | 18.4 | 10.6 | 0.71 | .013 |
| Median locoregional recurrence-free interval, mos | Not reached | 11.8 | 0.55 | .002 |
| Serious AEs, n (%) | 55 (46) | 49 (39) | -- | .28 |

van Tienhoven G, et al. ASCO 2018. Abstract LBA4002.

Slide credit: clinicaloptions.com



effettivamente il trattamento pre-operatorio fa qualcosa sul tumore, migliora l'esito dell'intervento chirurgico" ha detto l'autore.

La progressione di malattia si è verificata nell'80% dei pazienti che hanno subito un intervento chirurgico immediato rispetto al 50% nel braccio sottoposto alla terapia neoadiuvante (P = 0,002). Inoltre, i decessi sono stati 83 (65%) nel braccio assegnato al trattamento standard contro 66 (55%) nel braccio trattato con la terapia neoadiuvante (P = 0,074).

Anche se Van Tienhoven ha fatto notare che tasso di OS non è risultato statisticamente significativo (P = 0,074), ha anche sottolineato come l'OS a 2 anni del 42% osservata con la terapia neoadiuvante sia una percentuale che si confronta favorevolmente con l'OS a 2 anni del 30% registrata con la chirurgia e la chemioterapia adiuvante.

La DFS mediana è risultata di 9,9 mesi con la chemioterapia neoadiuvante e la radioterapia contro 7,9 mesi con la chirurgia e la terapia adiuvante (P = 0,023).

L'intervallo mediano libero da metastasi a distanza è risultato di 18,4 mesi nel braccio sperimentale contro 10,6 mesi nel braccio di trattamento standard (HR 0,71; P = 0,013). Inoltre, l'intervallo libero da recidiva locoregionale si è dimostrato migliore con la terapia neoadiuvante rispetto alla terapia standard (mediana: non raggiunta contro 11,8 mesi; HR 0,55; P = 0,002).

Epstein ha commentato che "guardare alla terapia preoperatoria è fondamentale e attendo con ansia i risultati finali. Penso sia un passo importante per aumentare la comprensione riguardo a questa malattia, in particolare per approfondire il ruolo della radioterapia in questo setting di pazienti. La radioterapia può avere degli aspetti negativi; quindi, come passo successivo, sarebbe importante conoscere il ruolo della chemioterapia senza radiazioni" ha aggiunto Epstein.

Luisa Frevola

Bibliografia

G. Van Tienhoven, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.*2018;36(suppl; abstr LBA4002).

[Leggi](#)

PHARMASTAR[★]

il Giornale on-line sui Farmaci

Chemioprevenzione con esomeprazolo e aspirina riduce il rischio di tumore esofageo?

La combinazione di esomeprazolo e aspirina può ridurre moderatamente il rischio di displasia di grado elevato o tumore esofageo nei pazienti con esofago di Barrett, se assunta per almeno 7 anni. Lo dimostrano i risultati dello studio di fase III **ASPECT**, presentati al convegno annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Lo studio ASPECT ha dimostrato, inoltre, che la combinazione dei farmaci ritarda i decessi per qualsiasi causa.

L'uso di esomeprazolo, un inibitore di pompa protonica (PPI), ad alte dosi (40 mg due volte al giorno) e in combinazione con aspirina a basso dosaggio è risultato il più efficace tra quattro strategie di chemioprevenzione con PPI e aspirina, in questo studio, iniziato quasi 20 anni fa.

I ricercatori hanno osservato che esomeprazolo ad alte dosi ha portato a un miglioramento statisticamente significativo rispetto a esomeprazolo a dosaggio standard (20 mg una volta al giorno) per quanto riguarda l'endpoint primario combinato, costituito dal tempo al decesso per qualsiasi causa, diagnosi di cancro esofageo o diagnosi di displasia di grado elevato, con un follow-up mediano di 8,9 anni ($P = 0,0459$). Esomeprazolo ad alte dosi più aspirina ha dimostrato la massima efficacia rispetto a esomeprazolo a dose standard in monoterapia. L'aspirina ha mostrato un beneficio solo quando gli investigatori hanno stratificato i pazienti in base all'uso precedente di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

L'hazard ratio (HR) a favore dell'uso dei PPI è risultato pari a 0,80 ($P = 0,037$), ha spiegato l'autore principale dello studio **Janusz Jankowski**, del Royal College of Surgeons di Dublino e consulente del National Institutes for Health and Care Excellence, in conferenza stampa. L'esperto ha aggiunto che l'effetto assoluto è risultato modesto perché questi eventi sono relativamente rari.

"Il numero di pazienti necessario per ottenere un effetto, ovvero una riduzione in uno qualsiasi degli endpoint, era 1 su 34 con il PPI, mentre per l'aspirina era 1 su 43" ha sottolineato Janusz.

L'esofago di Barrett si sviluppa quando la malattia da reflusso gastroesofageo danneggia la mucosa esofagea squamosa e le cellule colonnari sostituiscono quelle squamose durante il processo di guarigione. La condizione colpisce circa il 2% degli adulti nei Paesi occidentali, ma si stima che sia responsabile dell'80 -90% dei tumori all'esofago.

Il cancro esofageo è raro. Il programma di sorveglianza nazionale del National Cancer Institute stima che la malattia rappresenterà l'1% di tutti i nuovi tumori diagnosticati negli Stati Uniti nel 2018. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni stimato è del 19,2%

Per lo studio ASPECT, i ricercatori hanno arruolato pazienti provenienti da centri di Canada e Regno Unito, a partire dal 1999. I pazienti idonei presentavano esofago di Barrett ≥ 1 cm al basale ed erano negativi per la displasia di alto grado o adenocarcinoma esofageo.

I pazienti (n = 2563) sono stati assegnati in modo casuale a al trattamento con alte dosi o basse dosi di esomeprazolo da solo o in associazione aspirina 300 mg al giorno. I pazienti hanno continuato il trattamento per 8-10 anni.

Il tasso di eventi avversi gravi è risultato estremamente ridotto, pari all'1,0% con il 99,9% dei dati raccolti.

I risultati di due studi recenti hanno suggerito che i PPI possono essere associati allo sviluppo di tumori gastrointestinali. Negli studi, l'uso a lungo termine di PPI è risultato associato a un aumento del rischio di cancro gastrico tra i pazienti trattati per infezione da *Helicobacter pylori* (HR 2,44; IC al 95% 1,42-4,20). I livelli di rischio più alti sono stati osservati in pazienti che avevano assunto PPI giornalmente per 3 anni o più.

In uno studio di popolazione su circa 796.500 adulti svedesi, gli autori hanno osservato che l'uso a lungo termine di PPI era associato a un aumento del rischio di adenocarcinoma esofageo tra coloro che erano sottoposti a un trattamento di mantenimento con gli stessi farmaci (tasso di incidenza standardizzato [SIR], 3,93; IC al 95% 3,63 -4,24).

"Abbiamo effettuato delle biopsie, non solo dell'esofago, ma anche dello stomaco e non abbiamo osservato queste associazioni" ha detto Jankowski.

L'esperto ha poi aggiunto che lo studio ASPECT necessita di un follow-up più lungo per confermare questi risultati.

Elisa Spelta

Bibliografia

J. Jankowski, et al. Chemoprevention of esophageal cancer with esomeprazole and aspirin therapy: efficacy and safety in the phase III randomized factorial ASPECT trial. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA4008)

[Leggi](#)

Tumore del colon retto: italiano il primo studio su terapia di mantenimento a misura dei pazienti

Arriva dal nostro Paese la dimostrazione di efficacia di uno schema terapeutico più a misura di paziente che combina l'anticorpo monoclonale anti-EGFR, panitumumab, con il 5 fluorouracile (5-FU), diminuendo la tossicità della chemio nella terapia di mantenimento per il tumore del colon retto. I risultati dello studio randomizzato **VALENTINO**, già selezionato come best abstract, sono stati presentati in una sessione orale del congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Lo studio VALENTINO, un trial italiano di fase II coordinato dall'Istituto Nazionale dei Tumori (INT) di Milano, ha infatti documentato come l'utilizzo di questa combinazione consenta di ottenere un efficace controllo della malattia accompagnato da un sensibile miglioramento della qualità di vita dei pazienti, riconducibile alla possibilità di evitare l'impiego dell'oxaliplatino e la tossicità ad esso associata.

Nello studio sono stati arruolati complessivamente 229 pazienti selezionati dal punto di vista molecolare (status wild-type, ovvero non mutato, dei geni RAS) provenienti da 29 centri diversi, distribuiti su tutto il territorio nazionale.

Il disegno dello studio prevedeva che i pazienti fossero sottoposti a 8 cicli di terapia con panitumumab più FOLFOX-4 (oxaliplatino, acido folinico, 5-fluorouracile) per essere poi assegnati casualmente a una terapia di mantenimento con panitumumab e 5-FU oppure panitumumab in monoterapia.

“Lo studio VALENTINO si propone di perfezionare l'utilizzo di trattamenti già disponibili nella pratica clinica, sia dal punto di vista della strategia di trattamento, sia del miglioramento dell'outcome per i pazienti e, in ultima analisi, della loro qualità di vita” afferma **Filippo Pietrantonio**, ricercatore al Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia dell'Università Statale di Milano e coordinatore dello studio presso l'INT.

L'obiettivo del trial era stabilire quale terapia di mantenimento fosse la più efficace tra la combinazione panitumumab più 5-FU e panitumumab in monoterapia, riducendo il carico di tossicità dell'oxaliplatino. Fino ad oggi, infatti, esistevano scarsissime evidenze su quale fosse la strategia di mantenimento con i farmaci anti-EGFR, come panitumumab nei pazienti che ottengono un iniziale controllo di malattia dopo induzione con una chemioterapia standard associata al farmaco biologico.

Lo studio ha dimostrato che la terapia di mantenimento con panitumumab e 5-FU consente di evitare al paziente l'esposizione all'oxaliplatino garantendo la medesima efficacia, ma con un guadagno importante in termini di qualità di vita.

“Questo è un risultato notevole perché ci dice che possiamo eliminare la componente di tossicità della chemioterapia, mentre la prosecuzione della terapia biologica, nello specifico panitumumab, consente di prolungare a lungo termine i benefici ottenuti inizialmente” puntualizza Pierantonio. “La prospettiva è utilizzare tutta l'enormità di materiale, sia clinico, sia biologico

raccolto in questo studio per poter identificare dei sottogruppi di pazienti che possono beneficiare in particolar modo di alcune strategie di trattamento specifiche” aggiunge l'autore.

Si tratta di una novità importante per i pazienti, anche in considerazione dei numeri di questa patologia, che rappresenta il secondo tumore in termini di nuove diagnosi sia negli uomini (15% dei nuovi tumori, preceduto da quello della prostata), sia nelle donne (13%, preceduto solo dal tumore della mammella) e di cui nel 2017 si sono registrati in Italia 53mila nuovi casi. Spesso (nel 15-25% dei casi) al momento della diagnosi sono già presenti metastasi, mentre nel 25% circa queste si manifestano entro un anno. Si stima che complessivamente fino al 50% dei pazienti con carcinoma del colon retto sviluppi metastasi.

Bibliografia

F. Pietrantonio, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 3505).

[Leggi](#)



Photo by © ASCO/Rodney White 2018

Tumore rettale in stadio yp II/III, FOLFOX in adiuvante dimostra un miglioramento della DFS

I pazienti con carcinoma del retto resecato presentano una sopravvivenza libera da malattia (DFS) più prolungata se al regime con fluorouracile/leucovorina (FL) viene aggiunto oxaliplatino. Lo dimostrano i dati a lungo termine dello studio **ADORE**, presentati da **Tae Won Kim**, dello University of Ulsan College of Medicine di Seoul, all'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), tenutosi dall'1 al 5 giugno scorso a Chicago.

La DFS a 6 anni è risultata infatti del 68,2% con il regime FOLFOX (leucovorina, 5-FU, oxaliplatino) contro 56,8% con il regime FL (HR stratificato 0,63; IC al 5% 0,43-0,93; P = 0,018).

Lo studio ADORE ha incluso 321 pazienti con carcinoma rettale resecato in stadio yp II/III post-operatorio dopo chemioradioterapia pre-operatoria con fluoropirimidine. I pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante con FL o FOLFOX per 4 mesi. L'endpoint primario era la DFS.

Dopo un follow-up mediano di 74,1 mesi, si sono registrati 46 eventi relativi alla DFS nel braccio FOLFOX e 65 nel braccio FL.

Sebbene si sia osservata una differenza nella DFS per l'intera popolazione di pazienti assegnati a FOLFOX, un'analisi sui sottogruppi ha identificato i pazienti che maggiormente beneficiano di questo regime: quelli in stadio III, ypN2, con istologia ad alto grado, con un tumore con regressione minima e assenza di invasione linfovaskolare o perineurale. Lo stadio caratterizzato da "yp" si riferisce alla stadiazione finale dopo chemioradioterapia neoadiuvante (y) e all'esame patologico post-operatorio (p).

I ricercatori hanno anche esaminato i risultati in rapporto allo stadio della malattia. Quest'analisi fornisce ulteriori informazioni per la selezione dei pazienti. Tra quelli con stadio yp III, la DFS a 6 anni è risultata del 63,2% con FOLFOX contro 48,3% con FL, con una differenza del 14,9% (HR stratificato 0,59 IC al 95% 0,38-0,92; P = 0,0019).

Per lo stadio yp II si è registrata una differenza non significativa dell'8,3%; la DFS a 6 anni è risultata del 77,8% con FOLFOX e del 69,5% con FL. In termini di sopravvivenza globale (OS), non ci sono state differenze nei risultati tra i due bracci dello studio. La percentuale di OS a 6 anni è risultata del 78,1% con FOLFOX, contro 76,4% con FL.

Commentando questi risultati, **Cathy Eng**, dell'MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas, ha affermato: "I dati dello studio ADORE sono i migliori finora disponibili a indicare il fatto che FOLFOX in adiuvante, nei pazienti con stadio yp III, migliora la DFS nel tradizionale modello terapeutico che prevede la chemioradioterapia neoadiuvante". Ha poi aggiunto che, sebbene lo studio ADORE non abbia dimostrato un miglioramento dell'OS, pochi studi in questo setting lo hanno fatto.

Anche **Mehmet Sitki Copur**, del St. Francis Cancer Center di Grand Island, in Nebraska, ha espresso le sue valutazioni circa i risultati dello studio: "Dopo la chemioradioterapia, il 20% dei pazienti affetti da cancro rettale ottiene una risposta patologica completa, mentre dal 25% al 70% finisce per non essere in grado di fare o completare la chemioterapia adiuvante, per varia-

ti motivi. L'indicazione alla chemioterapia adiuvante in pazienti con cancro rettale è stata in realtà estrapolata da due grandi metanalisi e dai dati sul tumore del colon. Con lo studio ADORE, ora disponiamo di dati prospettici che dimostrano un miglioramento complessivo della DFS con FOLFOX. Le analisi per sottogruppi forniscono ulteriori informazioni per l'uso di questo regime in pazienti selezionati. È anche interessante vedere che dal 94 al 96% dei pazienti ha completato i cicli pianificati di chemioterapia adiuvante con una dose-intensity che varia dall'86 al 95%".

Bibliografia

Y.S. Hong, et al. Long-term results of the ADORE trial: Adjuvant oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FOLFOX) versus 5-fluorouracil and leucovorin (FL) after preoperative chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 3501).

[Leggi](#)

Luisa Frevola

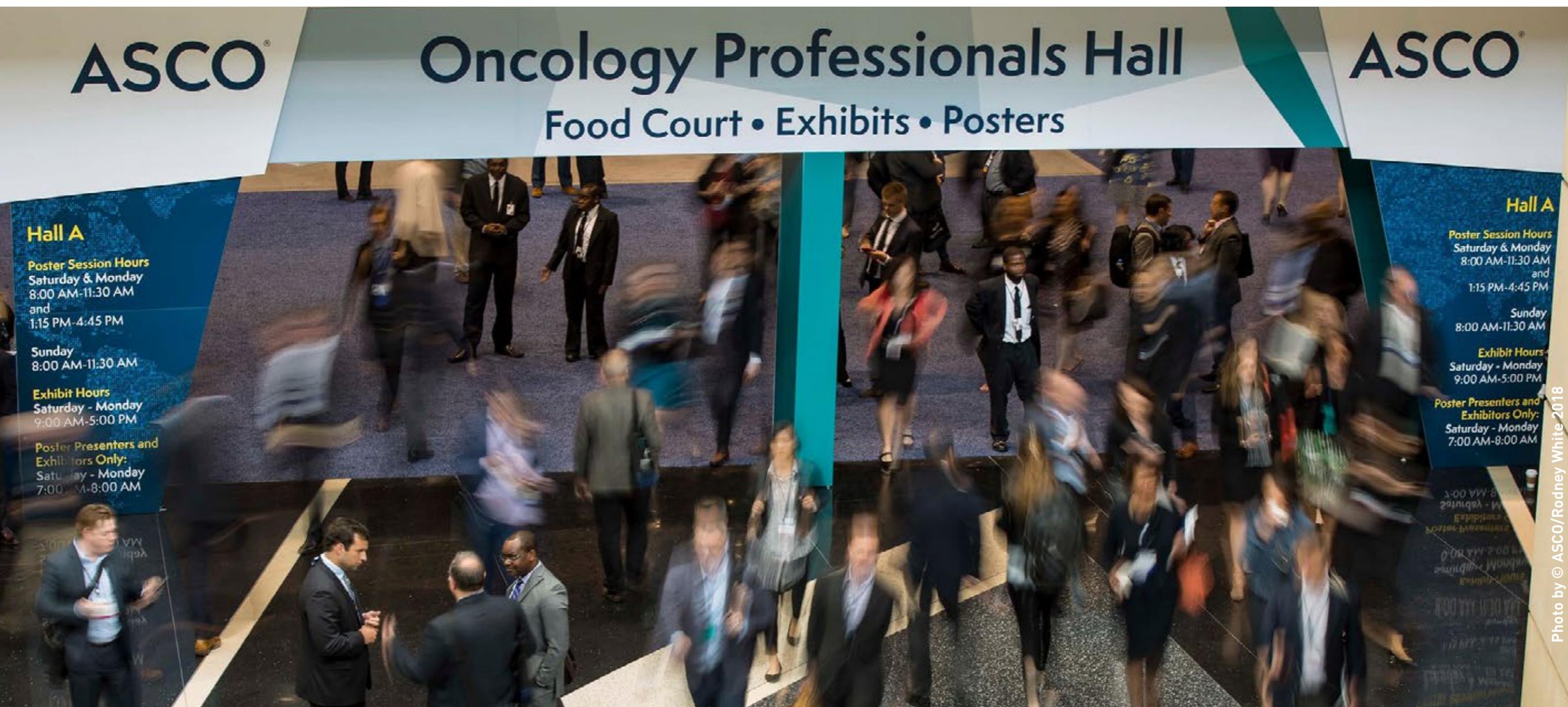


Photo by © ASCO/Rodney White 2018

Ca epatico, nei casi gravi cabozantinib migliora la sopravvivenza globale

Solo il 10% dei casi di tumore del fegato è diagnosticato in fase iniziale quando l'intervento chirurgico può essere risolutivo. In Italia vivono circa 27.745 cittadini ai quali è stata diagnosticata questa neoplasia, che rappresentano l'1% del totale dei pazienti oncologici. Si tratta di un tumore con percentuali di guarigione ancora basse, infatti solo il 20% è vivo a 5 anni dalla diagnosi.

Oggi per i pazienti con malattia avanzata già trattati si stanno aprendo importanti prospettive terapeutiche, tra queste cabozantinib, una nuova terapia mirata. Lo dimostrano i risultati dello studio fase III **CELESTIAL**, discussi al 54° congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

“Nella ricerca sono stati arruolati più di 700 pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato, precedentemente trattati” ha spiegato **Lorenza Rimassa**, una delle autrici dello studio, Responsabile della Sezione Tumori Apparato Gastroenterico, Oncologia medica ed Ematologia dell'Humanitas Cancer Center di Rozzano. L'Italia ha avuto un ruolo decisivo in questa ricerca, con l'Istituto Humanitas in primo piano.

Nello studio CELESTIAL cabozantinib ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente importante rispetto al placebo nella sopravvivenza globale (OS), in pazienti in seconda linea (il 70% del totale) e terza linea (30%). L'OS mediana è risultata pari a 10,2 mesi con cabozantinib contro 8 mesi con il placebo. Inoltre, la mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS) è risultata più che raddoppiata nei pazienti assegnati al trattamento sperimentale: 5,2 mesi con cabozantinib e 1,9 mesi con il placebo”.



Dott.ssa Lorenza Rimassa

Ca epatico avanzato, cabozantinib allunga la vita nei pazienti già trattati

 **GUARDA IL VIDEO**

In Italia nel 2017 sono stati diagnosticati 12.900 nuovi casi di cancro del fegato (8.900 uomini e 4.000 donne). In controtendenza rispetto alle altre neoplasie, questo tumore fa registrare un maggior numero di diagnosi nel Sud Italia rispetto al Settrione, in particolare fra le donne (+17%). Il dato si spiega con la prevalenza in queste aree delle infezioni causate dai virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV). Questi virus sono le principali cause della neoplasia a livello globale, assieme all'alcol e alla sindrome metabolica.

In Italia oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti, collegati soprattutto al virus dell'epatite C. Un'elevata percentuale di persone che contraggono questa infezione, stimata fino all'85%, va infatti incontro a

cronicizzazione. Il 20-30% dei pazienti con epatite cronica C sviluppa, nell'arco di 10-20 anni, cirrosi e, in circa l'1-4% dei casi, un successivo epatocarcinoma.

“Per 10 anni nel trattamento di questa patologia è stata disponibile una sola terapia mirata, sorafenib, ma negli ultimi 2 anni lo scenario terapeutico si è arricchito con nuove armi” continua Rimassa “Nello studio CELESTIAL sono stati arruolati pazienti che avevano fatto una o due linee di terapia ed erano andati in progressione dopo uno dei trattamenti precedenti. Per la prima volta, oggi, per i pazienti intolleranti a sorafenib e in terza linea di trattamento possono esserci reali opzioni terapeutiche”.

“La maggior parte dei pazienti presenta già una patologia, in particolare cirrosi, che ha determinato lo sviluppo del tumore” sottolinea l'autrice “Da qui, le maggiori difficoltà nel trattare questa neoplasia. Solo in una minima percentuale di casi il tumore insorge in un fegato sano, e in questi pazienti la diagnosi è spesso tardiva, con sintomi già evidenti per la presenza di metastasi a distanza o per lesioni epatiche estese”. Il tumore può

essere trattato con chirurgia, trapianto di fegato o terapie loco-regionali (per esempio ablazione, chemioembolizzazione, ecc.) finché rimane localizzato al fegato. “In realtà i pazienti spesso dovrebbero accedere prima alle terapie sistemiche” conclude Rimassa. “È infatti forte il dibattito nella comunità scientifica su quando effettuare il passaggio dai trattamenti locoregionali a quelli sistemici. Un altro problema da affrontare è, ad oggi, l'assenza di biomarcatori per selezionare i pazienti candidabili a una specifica terapia. Il futuro della ricerca va proprio in questa direzione”.

Bibliografia

G.K. Abou-Alfa. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase 3 CELESTIAL trial. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 4019).

[Leggi](#)

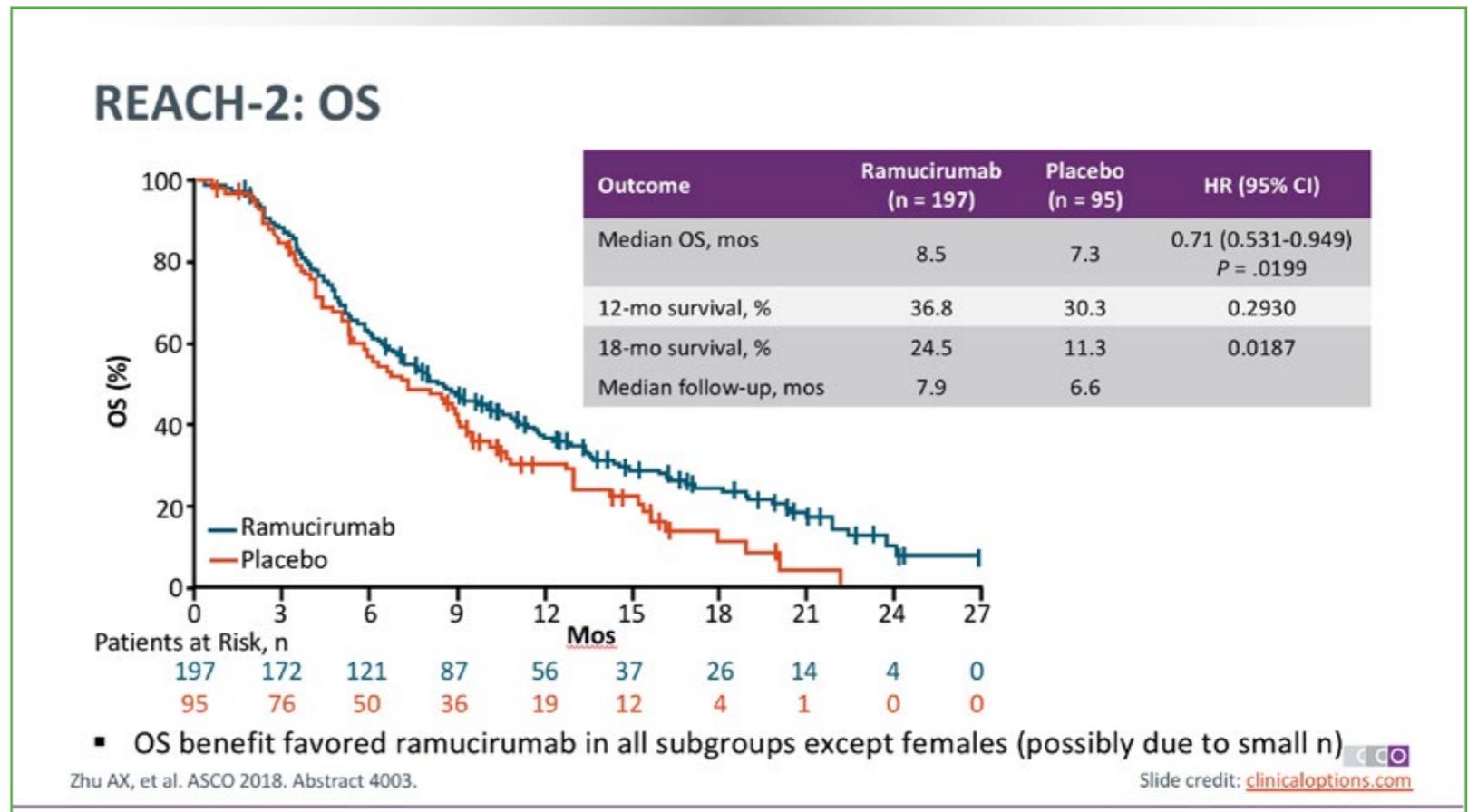
Ca epatocellulare, ramucirumab prolunga la sopravvivenza nelle forme avanzate

Il trattamento di seconda linea con ramucirumab, un anticorpo monoclonale che lega il dominio extracellulare del recettore 2 del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR2), ha dimostrato un beneficio significativo nei pazienti con carcinoma epatocellulare avanzato (HCC) e alfa-fetoproteina (AFP) elevata (> 400 ng/ml), nello studio di fase III **REACH-2**, presentato a Chicago in occasione del congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Ramucirumab ha, infatti, ridotto il rischio di morte del 29% rispetto al placebo nei soggetti in progressione o intolleranti a sorafenib in prima linea, facendo registrare una sopravvivenza globale (OS) di 8,5 mesi contro 7,3 mesi (HR 0,710; IC al 95% 0,531-0,949; P = 0,0199).

Questo dato è molto interessante considerato che l'HCC è la seconda causa di morte per cancro e che i pazienti con malattia avanzata hanno poche opzioni a disposizione; inoltre, un'AFP elevata è associata a prognosi sfavorevole.

Questo trial è stato condotto per confermare i benefici osservati nello studio di fase III REACH nei pazienti con AFP al basale



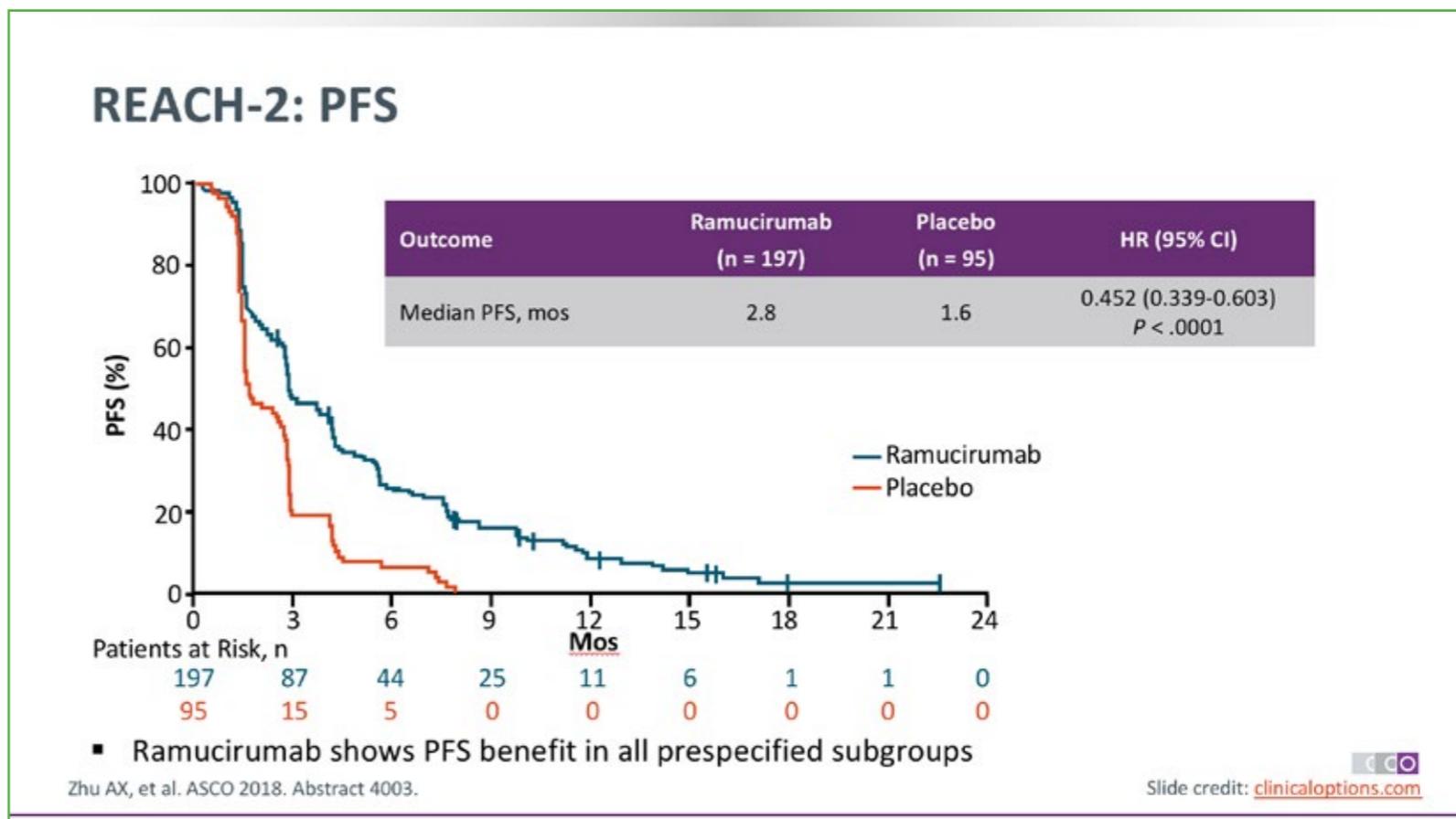
> 400 ng/ml. Il rationale deriva, infatti, dai risultati emersi da questo primo studio: seppur il trattamento con ramucirumab non avesse migliorato significativamente l'OS mediana nella popolazione complessiva (9,2 mesi con ramucirumab contro 7,6 mesi con il placebo; HR 0,87; IC al 95% 0,72-1,05; P = 0,14), tuttavia un'analisi sui sottogruppi aveva rivelato un beneficio significativo nell'OS di pazienti con livelli di AFP \geq 400 ng/ml (7,8 mesi con ramucirumab contro 4,2 mesi con il placebo; HR 0,674; IC al 95% 0,51-0,90; P = 0,0059).

Lo studio REACH-2 ha arruolato 292 soggetti (età 64 anni, 80% uomini) con HCC in stadio BCLC B o C, refrattari o non idonei alla terapia locoregionale, con AFP al basale > 400 ng/ml, Child-Pugh A (80%) e PS ECOG 0-1, che avevano mostrato una progressione della malattia o risultavano intolleranti a sorafenib.

I partecipanti, provenienti da Nord e Sud America, Europa, Israele, Australia e Asia (escluso il Giappone) sono stati assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con ramucirumab 8 mg/kg ev (n=197) o placebo (n=95) una volta ogni 2 settimane. L'endpoint primario è stata l'OS, mentre gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tempo alla progressione, il tasso di risposta obiettiva (ORR), il tempo al peggioramento dei sintomi e la sicurezza. Il tempo mediano di follow-up è stato di 7,9 mesi nel braccio sperimentale e di 6,6 mesi in quello di controllo.

Nello studio REACH-2, i tassi di OS si sono dimostrati sempre a favore di ramucirumab rispetto al placebo sia in tutti i sottogruppi specificati sia in ogni momento dello studio: rispettivamente, 36,8% contro 30,3% dopo 12 mesi e 24,5% contro 11,3% dopo 18 mesi.

Un'elevata significatività statistica si è evidenziata anche nella PFS mediana: 2,8 mesi con ramucirumab contro 1,6 mesi con il placebo (HR 0,452; IC al 95% 0,339-0,603; P < 0,0001). Differenze altrettanto significative si sono registrate anche nell'ORR: 4,6% con ramucirumab e 1,1% con placebo; P = 0,1156) e nel tasso di controllo della malattia (ORR tasso di stabilizzazione della malattia: 59,9% con ramucirumab contro 38,9% il placebo; P = 0,0006).



Ramucirumab è risultato associato a un maggior numero di eventi avversi correlati al trattamento, ma è stato generalmente ben tollerato. Gli eventi avversi di grado > 3 più comunemente riportati (con un'incidenza > 5%) nel braccio trattato con ramucirumab sono stati ipertensione (12,2% con ramucirumab contro 5,3% con il placebo) e iponatriemia (5,6% con ramucirumab contro 0% con il placebo). Il 10,7% dei pazienti nel gruppo assegnato a ramucirumab ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi e un terzo ha richiesto aggiustamenti del dosaggio per gestire gli eventi avversi ad esso correlati.

"Lo studio REACH-2 è il primo studio positivo in una popolazione di pazienti selezionati, e ha dimostrato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza globale e un profilo di sicurezza favorevole nei pazienti con carcinoma epatocellulare e AFP > 400 ng/ml, una popolazione associata a prognosi sfavorevole"

ha detto **Andrew Zhu**, epatologo presso il Massachusetts General Hospital di Boston, e autore principale dello studio. "Benefici clinicamente significativi sono stati dimostrati anche negli endpoint secondari, tra cui la PFS e il tasso di controllo della malattia. Pertanto, REACH-2 conferma l'efficacia e la sicurezza osservate nel sottogruppo di pazienti dello studio REACH affetti da HCC e con AFP > 400 ng/ml".

Luisa Frevola

Bibliografia

Z. AX, et al. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl; abstr 4003).

[Leggi](#)

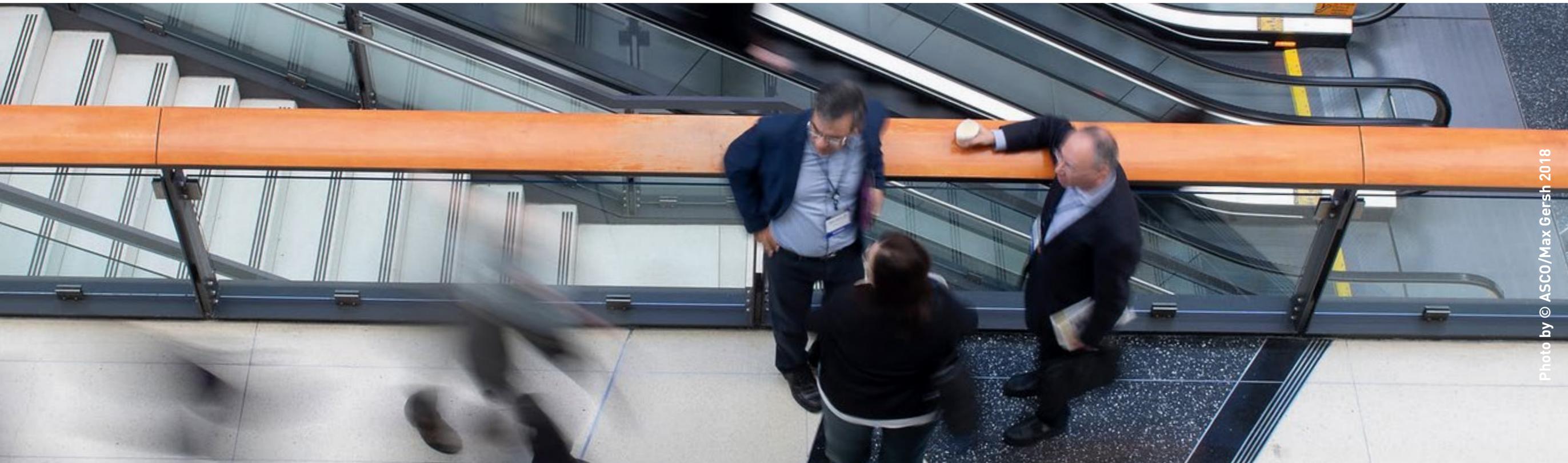


Photo by © ASCO/Max Gersh 2018

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci

VARIE

- Rhabdomyosarcoma pediatrico, chemio di mantenimento a basse dosi aumenta la sopravvivenza. Primo progresso dopo 30 anni.
- Tumori RET-positivi, tassi di risposta impressionanti con LOXO-292
- Medicina di precisione: nuove metodiche di diagnostica molecolare per cure sempre più personalizzate
- Sarcoma di Ewing, conferme in fase II per lurbinectedina. Allo studio partecipa anche il Rizzoli
- Tumore tenosinoviale a cellule giganti, pexidartinib riduce le dimensioni

Rabdomiosarcoma pediatrico, chemio di mantenimento a basse dosi aumenta la sopravvivenza. Primo progresso dopo 30 anni.

Un ciclo di 6 mesi di chemioterapia di mantenimento a basse dosi somministrata dopo la chemioterapia intensiva standard di cura migliora in modo significativo sia la sopravvivenza globale (OS) sia la sopravvivenza libera da malattia (DFS) dei bambini affetti da rabdomiosarcoma pediatrico ad alto rischio di recidiva. A dimostrarlo sono i risultati di un importante studio multicentrico coordinato dallo European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group (EpSSG) e inserito fra i quattro lavori presentati in sessione plenaria al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

L'aggiunta della chemio di mantenimento ad alto dosaggio alla terapia iniziale standard ha aumentato l'OS a 5 anni del 13% e la DFS a 5 anni di circa l'8%.

Questi risultati, salutati come uno dei quattro progressi clinici più importanti emersi dagli oltre 5800 abstract presentati al convegno, sono destinati a cambiare gli standard di cura in Europa e, secondo gli autori dello studio, probabilmente anche nel resto del mondo.

Primo miglioramento dopo 30 anni

"Abbiamo trattato il rabdomiosarcoma allo stesso modo per più di 30 anni e, sebbene siano stati provati diversi approcci, il nostro studio è stato il primo in grado di dimostrare un effettivo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti" ha affermato

l'autore principale del trial, **Gianni Bisogno**, del Dipartimento della salute della donna e del bambino dell'Università degli Studi di Padova - Azienda Ospedaliera.

"Grazie a un uso innovativo dei farmaci esistenti, stiamo stabilendo un nuovo standard di cura e, soprattutto, stiamo aiutando bambini e adolescenti con questo tumore raro a vivere più a lungo e con meno rischi di recidiva" ha proseguito il professore.

"Alla fine di questo studio lungo e non facile, abbiamo concluso che il mantenimento è un trattamento efficace e ben tollerato per i bambini con rabdomiosarcoma ad alto rischio e il nostro gruppo ha deciso che questo è il nuovo trattamento standard per i pazienti: almeno in Europa, manterremo la chemioterapia intensiva standard e poi continueremo con altri 6 mesi di chemioterapia a basso dosaggio" ha aggiunto Bisogno, che è anche il presidente dell'EpSSG.

L'oncologo ha poi sottolineato che questo nuovo approccio basato sulla terapia di mantenimento potenzialmente potrebbe essere applicato anche ad altri tumori pediatrici.

Lo stato dell'arte

Il rabdomiosarcoma è una rara neoplasia dei tessuti molli, diagnosticata ogni anno in 320 bambini nell'Unione europea e in 350 negli Stati Uniti. È il più frequente sarcoma delle parti molli

in età pediatrica e rappresenta il 4% di tutti i tumori infantili. Ha origine nel tessuto muscolare, in particolare dalle cellule muscolari striate, e può manifestarsi in qualsiasi parte del corpo, ma più spesso nella testa, nel collo, negli arti e nell'addome.

La prognosi è generalmente buona: fino all'80% dei bambini può essere curato tramite chemioterapia intensiva, radioterapia e chirurgia, e i pazienti che sono vivi a 5 anni sono considerati guariti, perché la recidiva non è frequente. La percentuale di cura scende al 20-30% per quei bambini che presentano metastasi alla diagnosi o una recidiva dopo il trattamento iniziale.

Il trattamento standard è rappresentato da un regime di 6-8 mesi che comprende 9 cicli di chemioterapia ad alte dosi, radioterapia e chirurgia.

"Alla fine del trattamento standard più del 90% dei bambini non ha evidenza di tumore, ma sappiamo che dopo uno o 2 anni un terzo di questi bambini ricade e la maggior parte di essi muore", ha detto Bisogno, spiegando come si è arrivati a sperimentare la terapia di mantenimento.

"La malattia residua persistente rappresenta l'ostacolo maggiore al miglioramento delle percentuali di cura in questi pazienti" ha aggiunto il professore.

L'obiettivo del trial era vedere se una chemioterapia a basso dosaggio somministrata come mantenimento sia efficace contro la malattia minima residua ancora presente dopo la chemioterapia standard, ha spiegato l'oncologo.

Lo studio

Lo studio dell'EpSSG (chiamato RMS2005 Maintenance study) ha richiesto ben 11 per essere completato, in parte a causa della rarità della malattia e delle difficoltà nel raggiungere gli obiettivi di arruolamento. Il primo paziente è stato arruolato nell'aprile 2006 e il trial è terminato nel dicembre 2016.

La sperimentazione, alla quale hanno collaborato più di 100 centri di oncologia pediatrica aderenti all'EpSSG, situati in 14 nazioni europee, ha coinvolto 371 pazienti di età compresa tra 6 mesi e 21 anni (il 79% aveva meno di 10 anni), considerati ad alto rischio di recidiva a causa di tumori di grandi dimensioni o



Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

situati in una parte del corpo difficile da trattare (ad esempio la testa), ma senza evidenza di metastasi.

Dopo aver completato il consueto trattamento standard, i partecipanti sono stati assegnati in parti uguali all'interruzione del trattamento o alla continuazione con la terapia di mantenimento per altri 6 mesi.

Il trattamento standard comprendeva 9 cicli di chemioterapia ad alte dosi (una combinazione di ifosfamide, vincristina e actinomicina D, più o meno doxorubicina), seguita da radioterapia e chirurgia, mentre il trattamento di mantenimento era costituito da 6 cicli di vinorelbina 25 mg/m² per via endovenosa nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni più una terapia continuativa con ciclofosfamide orale 25 mg/m² al giorno.

Miglioramento della sopravvivenza e tossicità gestibili

A 5 anni dalla diagnosi, l'OS è passata dal 73,7%, con il trattamento standard, all'86,5%, con il trattamento sperimentale (HR 0,52; IC al 95% 0,32-0,86; P = 0,0111), mentre la DFS è salita dal 69,8% al 77,6% (HR 0,68; IC al 95% 0,45-1,02; P = 0,0613).

Sul fronte della sicurezza, gli effetti indesiderati prodotti dalla nuova terapia si sono rivelati contenuti e molto meno frequenti rispetto a ciò che si vede con le cure standard; inoltre, non sono state rilevate tossicità cardiache, epatiche, gastrointestinali o renali.

"Le tossicità del trattamento sono risultate molto inferiori rispetto a quello che vediamo di solito con la chemioterapia standard" ha detto Bisogno. "Abbiamo meno anemia, meno neutropenia e meno trombocitopenia; in più, abbiamo avuto meno episodi di infezione e non abbiamo riscontrato alcuna importante disfunzione d'organo".

L'evento avverso più comune nel braccio assegnato alla terapia di mantenimento, l'abbassamento del numero di globuli rossi, si è presentato in genere in modo lieve, mentre la neutropenia febbrile si è verificata nel 25% dei pazienti e le infezioni sono state meno frequenti nel braccio assegnato al mantenimento (29,4%) rispetto a quanto osservato generalmente con la terapia standard. Le tossicità ematologiche di grado 3/4 nel braccio assegnato al mantenimento sono state neutropenia (80,6%), leucopenia (73,9%), anemia (8,9%) e piastrinopenia (0,6%).

La neurotossicità di grado 4 si è manifestata nell'1,1% dei pazienti sottoposti al mantenimento. Gli effetti collaterali neurologici si sono risolti dopo la conclusione del trattamento. Come per la maggior parte delle chemioterapie, tuttavia, gli effetti collaterali a lungo termine sono ancora possibili e, pertanto, ha riferito Bisogno, i pazienti continueranno a essere monitorati.

Il commento di un esperto

L'esperto dell'ASCO Warren Chow, specialista nel trattamento dei sarcomi, ha descritto lo studio EpSSG come un modello per la conduzione di trial ampi e importanti su malattie rare.

Dato che ci sono lievi differenze nelle modalità con cui viene trattato il rhabdomyosarcoma negli Stati Uniti, ha aggiunto lo specialista, si dovranno fare ulteriori test con i protocolli statunitensi prima che questi nuovi risultati diventino standard di cura anche oltreoceano.

Inoltre, bisognerà capire se questi risultati siano applicabili anche a pazienti di età superiore ai 21 anni. "Anche con questi caveat, questi dati rappresentano il progresso più significativo nel del rhabdomyosarcoma pediatrico in più di 30 anni" ha concluso il professore, che lavora presso il City of Hope di Duarte, in California.

Dal canto suo, Bisogno ha detto che l'EpSSG sta già collaborando con i colleghi nordamericani per comprendere come integrare la terapia di mantenimento nei loro protocolli di trattamento, che sono appunto leggermente diversi da quelli europei.

Inoltre, il professore ha detto che nei prossimi studi dell'EpSSG si valuteranno regimi di mantenimento alternativi e durate diverse della terapia di mantenimento

Miglioramento dovuto alla vinorelbina?

Douglas S. Hawkins, direttore della divisione di Ematologia e Oncologia al Seattle Children's Hospital di Washington, invitato dagli organizzatori a commentare lo studio, ha ipotizzato il motivo per cui la terapia di mantenimento ha migliorato i risultati e ha anche argomentato sulla durata della terapia e su chi dovrebbe fare la chemioterapia di mantenimento.

Anzitutto, ha esordito congratulandosi con i colleghi dell'EpSSG, che, ha affermato, "hanno concepito, condotto e completato uno studio randomizzato su una popolazione eccezionalmente rara di pazienti, quelli con rhabdomiosarcomi pediatrici". L'RMS2005 Maintenance study, ha ricordato, è solo il terzo studio positivo sul rhabdomiosarcoma pediatrico presentato negli ultimi 40 anni.

L'esperto ha suggerito che il miglioramento degli outcome ottenuto nello studio dell'EpSSG potrebbe essere dovuto all'attività della vinorelbina, che ha prodotto tassi di risposta del 36% e 50% come agente singolo in pazienti con rhabdomiosarcoma recidivato/refrattario. Risposte simili sono state osservate con la combinazione di ciclofosfamide e vinorelbina. Nella fase di mantenimento, i pazienti hanno ricevuto 18 dosi di vinorelbina, il che forse spiega i risultati osservati, ha ipotizzato il professore.

La durata della terapia

Ma i risultati positivi potrebbero essere attribuiti anche alla durata maggiore della terapia, che ha reso la schedula di trattamento più simile a quella utilizzata negli Stati Uniti. Infatti, la durata della terapia standard nel protocollo del Children's Oncology Group statunitense (COG) è di 42 settimane, senza la terapia di mantenimento, mentre nello studio europeo i pazienti assegnati al mantenimento sono stati trattati in totale per 51 settimane (di cui 27 della terapia standard).

"Si può immaginare che potremmo confrontare queste due strategie per cercare di scoprire se sia la maggiore durata della terapia piuttosto che il mantenimento in sé ad aver portato al miglioramento dell'OS nello studio dell'EpSSG" ha detto il discussant.

Riguardo a chi dovrebbe fare il trattamento, ha osservato che i pazienti a basso rischio, un terzo del totale, sono stati esclusi dallo studio dell'EpSSG. Hawkins ha sottolineato che, dei pazienti ad alto rischio, solo quelli che avevano raggiunto la remissione radiografica alla settimana 27 erano idonei per la terapia di mantenimento. "I pazienti a rischio più alto non sono stati valutati in questo studio" ha detto l'esperto.

Il professore ha anche elencato una serie di motivi per cui potrebbe essere difficile estrapolare i dati dello studio europeo a quelli dello US COG e ha detto che non si possono fare confronti senza fare alcuni aggiustamenti.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

G. Bisogno, et al. Maintenance low-dose chemotherapy in patients with high-risk (HR) rhabdomyosarcoma (RMS): A report from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl;abstr LBA2).

[Leggi](#)

Tumori RET-positivi, tassi di risposta impressionanti con LOXO-292

L'inibitore altamente selettivo di RET LOXO-292 ha dimostrato una solida attività clinica in pazienti con tumori solidi con alterazioni del gene RET, inclusi pazienti con metastasi cerebrali e la mutazione RET V804M, che di solito conferisce resistenza agli inibitori multichinasici, nello studio di fase I **LIBRETTO-001**. Per quanto molto preliminare, il trial ha destato molto interesse al meeting annuale dell'American Society (ASCO), a Chicago, dove sono stati presentati i risultati, considerati estremamente positivi.

Nello studio, che in ancora in corso, nella coorte di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule portatori di fusioni di

RET la percentuale di risposta complessiva (ORR) è risultata del 77% (IC al 95% 58%-90%). Al momento del cutoff dei dati (aprile 2018), nessun paziente con carcinoma polmonare non a piccole cellule mostrava una progressione della malattia e il 90% era ancora in trattamento con LOXO-292. Inoltre, tutti e tre i pazienti con lesioni intracraniche misurabili avevano risposto all'inibitore.

Nella coorte di pazienti con carcinoma midollare della tiroide portatori di mutazioni di RET, l'ORR è risultata del 45%, con una risposta completa e un'ulteriore risposta completa in attesa di conferma. Due pazienti in questo gruppo sono andati in

progressione e il 93% era ancora in trattamento con LOXO-292 al momento del cutoff dei dati. Inoltre, in due pazienti portatori della mutazione di resistenza V804M si è osservata una sostanziale riduzione delle dimensioni del tumore, mentre quattro pazienti arruolati non portatori di mutazioni attivanti di RET note non hanno risposto al trattamento col farmaco sperimentale.

Attività duratura

"LOXO-292 ha dimostrato di possedere un'attività duratura, tanto che quasi il 90% dei pazienti era ancora in trattamento al momento del cutoff dei dati, compresi tutti quelli che hanno risposto al trattamento

LIBRETTO-001: Response

| Response | RET Fusion Positive | | | RET-Mutant MTC (n = 29) | No Known Activating RET Alteration (n = 4) |
|-------------------------------|---------------------|----------------|-----------------------------|-------------------------|--|
| | All (n = 49) | NSCLC (n = 38) | Other [†] (n = 11) | | |
| Evaluable, n | 39 | 30 | 9 | 22 | 3 |
| ORR,* % (95% CI) | 77 (61-89) | 77 (58-90) | 78 (40-97) | 45 (24-68) | 0 |
| Confirmed ORR, [†] % | 74 | 74 | 71 | 33 | 0 |
| ▪ CR, n | -- | -- | -- | 1 | -- |
| ▪ Unconfirmed CR, n | -- | -- | -- | 1 | -- |
| ▪ PR, n | 25 | 20 | 5 | 5 | -- |
| ▪ Unconfirmed PR, n | 5 | 3 | 2 | 3 | -- |
| ▪ SD, n | 6 | 4 | 2 | 9 | 2 |
| ▪ PD, n | -- | -- | -- | 2 | 1 |
| ▪ NE, n | 3 | 3 | -- | 1 | -- |

*ORR = CR + unconfirmed CR + PR + unconfirmed PR. [†]Excludes unconfirmed responses awaiting confirmation at data cutoff. [‡]Including thyroid cancer, n = 7; pancreatic cancer, n = 2.

Drilon AE, et al. ASCO 2018. Abstract 102.

Slide credit: clinicaloptions.com

LIBRETTO-001: Safety and PK

| AE, % | All Patients (N = 82) | | | | TRAEs Total |
|--------------|----------------------------|---------|---------|-------|----------------|
| | TEAEs in ≥ 10% of Patients | | | | |
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Total | |
| Fatigue | 12 | 7 | -- | 20 | 13 |
| Diarrhea | 10 | 6 | -- | 16 | 2 |
| Constipation | 13 | 1 | -- | 15 | 2 |
| Dry mouth | 12 | -- | -- | 12 | 6 |
| Nausea | 9 | 4 | -- | 12 | 5 |
| Dyspnea | 7 | 2 | 1 | 11 | -- |

- Most AEs grade 1/2, unrelated to study drug
- Only 2 grade 3 TRAEs, both of which were reversible: tumor lysis syndrome (only DLT), increased ALT; no grade 4 TEAEs or TRAEs
- MTD not reached
- Plasma exposures exceeded calculated *RET* target (wildtype and M918T) coverage in tumor cell assays: IC₅₀ starting at first dose level (20 mg), IC₉₀ starting at fourth dose level (60 mg)
- Plasma exposures followed linear dose-dependent relationship

Drilon AE, et al. ASCO 2018. Abstract 102.

Slide credit: clinicaloptions.com

L'età mediana dei partecipanti era di 61 anni (range: 17-88) e la mediana di terapie già effettuate era pari a 3 (range: 1-9). Quasi un terzo dei pazienti (il 29%) era già stato trattato con almeno due precedenti inibitori multichinasici e il 66% era già stato trattato con almeno uno di questi agenti prima dell'arruolamento; inoltre, il 24% era già stato sottoposto a un'immunoterapia.

Nella coorte dei 38 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con fusioni di *RET* si sono osservate 20 risposte parziali e tre risposte parziali in attesa di conferma, quattro pazienti hanno ottenuto una stabilizzazione della malattia e tre non erano ancora valutabili. In tutti i pazienti con fusioni di *RET*, l'ORR è risultata del 77% (IC al 95% 61% -89%) e consistente esclusivamente in risposte parziali, mentre sei pazienti hanno mostrato una stabilizzazione della malattia.

consistente esclusivamente in risposte parziali, mentre sei pazienti hanno mostrato una stabilizzazione della malattia.

Risposte a prescindere dal gene partner della fusione con *RET*

Sempre in questo gruppo, le risposte a LOXO-292 si sono osservate a prescindere da quale fosse il gene partner della fusione con *RET*. Nei 16 pazienti con il gene partner più comune, KIF5B, l'ORR è risultata dell'81% e in quelli con un gene partner diverso da KIF5B pari all'82%. Inoltre, le risposte sono state osservate indipendentemente dalla dose iniziale e dalla terapia effettuata in precedenza dai pazienti.

e la durata del trattamento più lunga ha superato i 10 mesi" ha detto l'autore principale dello studio **Alexander E. Drilon** del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York. Inoltre, ha aggiunto il ricercatore, "tutti e 12 i pazienti con metastasi cerebrali al basale sono rimasti in trattamento".

Al momento del cutoff dei dati, Drilon e i colleghi avevano trattato con LOXO-292 82 pazienti, suddivisi in sette coorti, con dosi che andavano da 20 mg al giorno a 240 mg due volte al giorno. Il campione studiato conteneva anche pazienti con tumori che presentavano fusioni di *RET* o con mutazioni di *RET*. Il gruppo dei 49 con fusioni di *RET* comprendeva 38 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, nove con carcinoma papillare della tiroide e due con carcinoma pancreatico. Il braccio con mutazioni di *RET* era costituito da 29 pazienti, tutti con carcinoma midollare della tiroide.

"Nella stragrande maggioranza dei pazienti si è osservata una regressione della malattia in risposta al trattamento con LOXO-292 e in questa popolazione composta da pazienti con carcinoma polmonare, tiroideo e pancreatico questa attività non ha mostrato differenze a seconda del tipo di cancro" ha detto Drilon.

L'autore ha anche sottolineato che l'attività antitumorale si è osservata con l'intera gamma delle dosi testate, compresa quella più bassa.

Anche nella coorte di pazienti con carcinoma midollare della tiroide si sono osservate risposte indipendentemente dalla dose iniziale e dal tipo di mutazione. Inoltre, in seguito al trattamento con LOXO-292, nella maggior parte di questi pazienti si è registrato un declino sostanziale dei livelli di due marker tumorali, l'antigene carcinoembrionario (CEA) e la calcitonina, oltre a un miglioramento dei sintomi correlati al tumore, come diarrea e arrossamenti.

Buona tollerabilità

"LOXO-292 è risultato ben tollerato, in linea con l'elevata selettività preclinica dimostrata nei confronti di RET negli studi preclinici" ha detto Drilon. "Solo sei eventi avversi comparsi durante il trattamento sono stati osservati in almeno il 10% dei pazienti e la maggior parte è risultata di grado 1 o 2 e ritenuta non correlata a LOXO-292".

Sono stati segnalati solo due eventi avversi di grado 3 correlati al trattamento (una sindrome da lisi tumorale e un aumento dell'ALT, entrambi risolti) e nessun evento avverso di grado 4. Al momento del cutoff dei dati non era ancora stata raggiunta una dose massima tollerata e Drilon ha detto che la sindrome da lisi tumorale è stata l'unica tossicità dose-limitante del processo.

Gli eventi avversi più comuni comparsi durante il trattamento sono stati affaticamento (20%), diarrea (16%), stipsi (15%), secchezza delle fauci (12%), nausea (12%) e dispnea (9%) e quelli più comuni correlati al trattamento sono stati affaticamento (13%), secchezza delle fauci (6%), nausea (5%), diarrea (2%) e stipsi (2%).

I risultati dello studio sono stati accolti molto positivamente non solo dagli oncologi presenti a Chicago, ma anche dagli investitori. Quando l'ASCO ha pubblicato sul suo sito l'abstract del lavoro, infatti, il titolo Loxo ha subito reagito guadagnando il 23%.

Nel frattempo, gli autori dello studio LIBRETTO-001 stanno continuando ad arruolare pazienti con tumori solidi avanzati che presentano fusioni o mutazioni di RET. L'obiettivo finale dell'arruolamento dovrebbe essere di 180 pazienti e il trial dovrebbe chiudersi nell'agosto 2019.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A.E. Drilon, et al. A phase 1 study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RET-altered cancers. *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl; abstr 102).

[Leggi](#)

Medicina di precisione: nuove metodiche di diagnostica molecolare per cure sempre più personalizzate

“La medicina di precisione sta trasformando profondamente l'oncologia, con terapie sempre più mirate ed efficaci. Una rivoluzione che dobbiamo portare al letto del paziente”. Con queste parole, **Bruce Johnson**, presidente dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), ha aperto il congresso annuale della società scientifica, a Chicago.

La medicina di precisione è un approccio diagnostico-terapeutico innovativo che integra criteri clinico-patologici con analisi molecolari che permettono di definire strategie diagnostiche, prognostiche e terapeutiche adattate alle caratteristiche di ciascun paziente.

In oncologia, l'obiettivo principale della medicina di precisione non è solo quello di minimizzare i possibili effetti collaterali, ma soprattutto di migliorare l'outcome clinico grazie all'identificazione di biomarcatori predittivi che permettono di utilizzare il trattamento potenzialmente più efficace, migliorando, inoltre, l'appropriatezza prescrittiva.

L'evoluzione scientifica e tecnologica nel settore della diagnostica molecolare è impressionante e caratterizzata dallo sviluppo di tecnologie sempre più avanzate, in grado di analizzare contemporaneamente moltissimi geni e intercettare minime alterazioni.



Dott. Fotios Loupakis

Con sequenziamento genico di nuova generazione terapie sempre più mirate e personalizzate

GUARDA IL VIDEO

Le tecniche di sequenziamento veloce (Next Generation Sequencing, NGS) analizzano in un sol colpo centinaia di geni e, quindi, di possibili alterazioni. Molti centri, anche italiani, stanno lavorando attivamente su questo fronte con collaborazioni con partner privati, come ad esempio Foundation Medicine.

Foundation Medicine è un'azienda specializzata nell'analisi molecolare e genomica e focalizzata sullo sviluppo di iniziative volte all'ottimizzazione dei trattamenti in oncologia, basata su informazioni molecolari. La società è stata acquisita da Roche nel 2015.

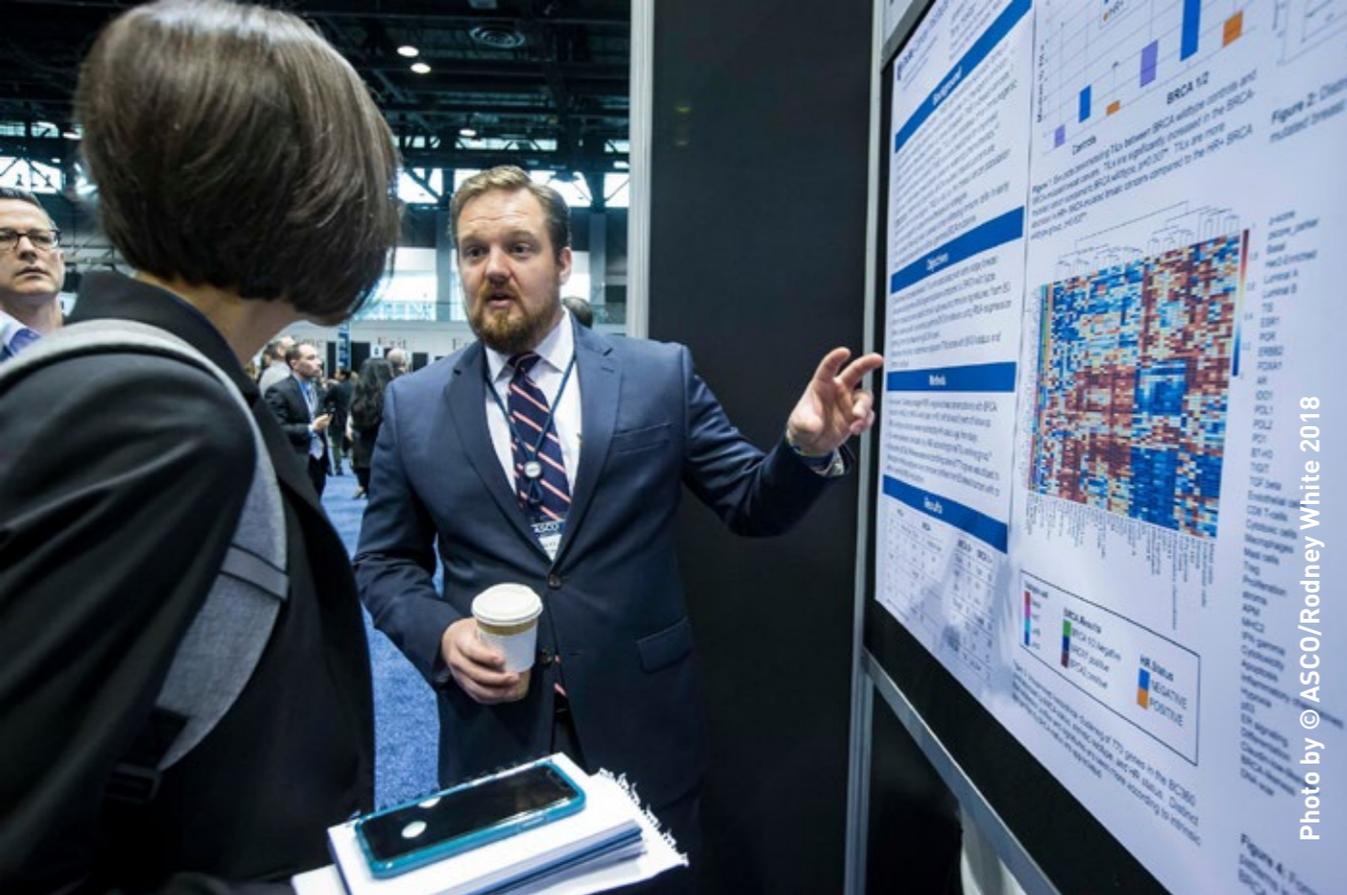


Photo by © ASCO/Rodney White 2018

Che cos'è FoundationOne

FoundationOne è un servizio di profilazione genomica completa rapido ed efficiente, in grado di analizzare 315 geni correlati al tumore in una singola analisi, e di fornire generalmente entro 2 settimane dalla ricezione del campione la documentazione associata al referto. La metodica è, ad oggi, la più completa tra quelle esistenti.

La profilazione con FoundationOne utilizza la tecnologia NGS (Next Generation Sequencing con hybrid capture) ed è in grado di individuare alterazioni in 315 geni correlati al tumore e in 28 introni selezionati, riconducibili a quattro tipi di alterazione: variazioni di uno o più nucleotidi della sequenza di DNA, geni di fusione, traslocazioni e anomalie quantitative (duplicazioni, moltiplicazioni, delezioni, dette anche copy number variations o CNV).

L'analisi è, inoltre, in grado di rilevare i biomarcatori di instabilità dei microsatelliti (MSI) e il carico mutazionale del tumore (TMB), biomarcatori la cui valutazione può permettere di identificare meglio i pazienti che possono beneficiare maggiormente dell'immunoterapia.

L'esame viene eseguito su una piccola quantità di tessuto tumorale, proveniente da biopsia o da ago aspirato, contenente almeno 50 ng di DNA. I risultati dell'analisi sono strutturati in un referto personalizzato per ciascun paziente che permette di identificare, in base alle alterazioni genetiche, le opzioni terapeutiche più appropriate, fornendo una lista di farmaci potenzialmente attivi e di studi clinici in corso relativi ai farmaci target per la specifica alterazione genetica.

Al congresso ASCO 2018 sono stati presentati 28 studi, incluse due presentazioni orali, che hanno utilizzato la profilazione genomica completa per la personalizzazione del trattamento in diversi tipi di tumori solidi.

Elisa Spelta

Sarcoma di Ewing, conferme in fase II per lurbinectedina. Allo studio partecipa anche il Rizzoli

Si contano appena un centinaio di casi ogni anno, ma la diagnosi è per ogni genitore una fitta al cuore. Il sarcoma di Ewing è un tumore raro ma colpisce soprattutto bambini e adolescenti under 20 e rappresenta il 15% di tutti i sarcomi primari delle ossa.

Il dolore è il sintomo principale e, come altri (febbre, stanchezza o perdita di peso), è molto aspecifico e a volte si confonde con cause totalmente indipendenti da un tumore, come una caduta. Ma se il dolore e l'infiammazione non guariscono in un tempo ragionevole, è opportuno rivolgersi al medico, per un'analisi approfondita e indagini più mirate.

A volte, infatti, il tumore può anche esser disseminato in altri organi lontani e, in caso di micrometastasi, anche in maniera così piccola da risultare invisibile agli esami.

Di questa grave malattia si è parlato al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago, dove è stato presentato uno studio su lurbinectedina (PM1183), un nuovo agente terapeutico contro il sarcoma di Ewing, che blocca la trascrizione e induce rotture del doppio filamento del DNA, portando alla morte della cellula malata.

Lo studio è internazionale e ha coinvolto l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, oltre all'Anderson Cancer Center di Houston, in Texas, il Sacroma Oncology Center di Santa Monica, in California, l'Università del Colorado di Denver, l'Hospital Vall D'Hebron di Barcellona, L'Ospedale universitario Sanchinarro di Madrid e l'Istituto Jules Bordet di Bruxelles.

Il sarcoma di Ewing è legato anche a mutazioni genetiche nel DNA (cromosomi 11 e 22 nell'85% dei casi) con traslocazioni: un pezzo del cromosoma 11 si va a posizionare accanto al gene EWS del cromosoma 22, attivandolo e facendo sviluppare la malattia.

Lurbinectedina, la molecola di Pharmamar oggetto di una pubblicazione anche sul Journal of Clinical Oncology, può interferire con questo tipo di legame con i vari promotori del tumore e quindi con le diverse proteine sintetizzate.

Lo studio su lurbinectedina presentato all'ASCO è un trial multicentrico di fase II che ha coinvolto 28 pazienti con un'età mediana di 33 anni e ha mostrato una stabilizzazione della malattia nel 42,8% dei casi anche superiore ai 4 mesi.

Gli eventi avversi più comuni sono risultati correlati alla mielosoppressione (neutropenia, trombocitopenia) ma non ci sono stati abbandoni dello studio o morti a causa di tossicità.

"La Lurbinectedina in monoterapia ha mostrato attività in pazienti pretrattati con sarcoma di Ewing avanzato, una buona tollerabilità e un profilo di sicurezza accettabile. La mielotossicità è stata ben controllata con aggiustamenti della dose" concludono i ricercatori.

Bibliografia:

V. Subbiah, et al. Efficacy and safety of lurbinectedin (PM1183) in Ewing sarcoma: Final results from a phase 2 study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 11519).

[Leggi](#)

Tumore tenosinoviale a cellule giganti, pexidartinib riduce le dimensioni

Il farmaco sperimentale pexidartinib, somministrato per via orale, riduce significativamente le dimensioni del tumore tenosinoviale a cellule giganti (TGCT) rispetto al placebo. Lo dimostrano i risultati dello studio in fase III **ENLIVEN**, presentati all'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Il trial ha arruolato pazienti con tumore tenosinoviale a cellule giganti per i quali la chirurgia avrebbe comportato un potenziale peggioramento della funzionalità o una morbidità severa.

Pexidartinib è una piccola molecola sperimentale, innovativa, frutto della ricerca di Daiichi Sankyo. È un potente inibitore del recettore del cosiddetto 'fattore stimolante le colonie-1' (CSF-1), una proteina che svolge un ruolo chiave nel processo di proliferazione di cellule anomale nella membrana sinoviale, che sono responsabili del TGCT.

Sulla base di una lettura centralizzata delle immagini della risonanza magnetica secondo i criteri RECIST Versione 1.1, il tasso di risposta compressiva (ORR, endpoint primario del trial) è risultato del 39% alla settimana 25 nei pazienti trattati con pexidartinib per via orale, a fronte dell'assenza di una risposta tumorale nei pazienti trattati con placebo ($P < 0,0001$).

Dopo un follow-up mediano di 6 mesi (follow up più lungo: 17 mesi), nessun paziente responder è andato incontro a progressione del tumore.

"Le attuali opzioni per il trattamento del TGCT sono per lo più limitate alla chirurgia allo scopo di rimuovere il più possibile la massa tumorale. Nonostante un intervento chirurgico ottimale, la frequenza di recidiva di un TGCT diffuso è elevata e la malattia può progredire fino a che la chirurgia non sia più una soluzione praticabile" ha spiegato **William D. Tap**, autore principale di questo studio e Direttore del Sarcoma Medical Oncology Service del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York. "Pexidartinib può offrire un'importante opzione di trattamento per i pazienti con TGCT associato a morbidità severa o a limitazioni funzionali, per il quale la chirurgia sia sconsigliata".

Il tumore tenosinoviale a cellule giganti

Il TGCT, definito in precedenza sinovite villonodulare pigmentosa (PVNS) o tumore a cellule giganti della guaina tendinea (GCT TS), è una rara forma di neoplasia, generalmente non metastatica, che colpisce le articolazioni sinoviali, le borse e le guaine tendinee, provocando gonfiore, dolore, rigidità e ridotta mobilità in corrispondenza dell'articolazione interessata.

Sulla base degli studi condotti in tre Paesi, l'incidenza stimata del TGCT è da 11 a 50 casi per milione. Generalmente la malattia è diagnosticata in pazienti tra i 20 e i 50 anni di età e, secondo il tipo di TGCT, le donne possono avere fino al doppio di probabilità di sviluppare il tumore rispetto agli uomini.

La terapia primaria per il TGCT prevede un intervento chirurgico per l'asportazione del tumore. Tuttavia, nei pazienti con tumore

diffuso, il tumore può avvolgere l'osso, i tendini, i legamenti e altre componenti dell'articolazione, diventando di difficile rimozione e, oltre a comportare la necessità di diversi interventi di resezione e artroplastica, può progredire fino a che la resezione chirurgica non sia più praticabile e si renda necessario considerare un'amputazione. La frequenza di recidive stimata per un TGCT diffuso può essere compresa tra 20 e 55%.

Studio ENLIVEN

ENLIVEN, è uno studio multicentrico internazionale di fase III, randomizzato, in doppio cieco, che ha valutato pexidartinib in pazienti con TGCT sintomatico avanzato nei quali l'asportazione chirurgica del tumore avrebbe comportato un potenziale peggioramento della limitazione funzionale o una morbidità severa. La prima parte dello studio, la fase in doppio cieco, ha arruolato 120 pazienti che sono stati assegnati in parti uguali al trattamento con pexidartinib alla dose di 1000 mg al giorno o un placebo, per 2 settimane, seguito da pexidartinib 800 mg al giorno per 22 settimane, allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di pexidartinib rispetto al placebo.

L'endpoint primario dello studio era la percentuale di pazienti che otteneva una risposta completa o parziale dopo 24 settimane di trattamento (settimana 25), valutata sulla base di una lettura centralizzata delle immagini della risonanza magnetica secondo i criteri RECIST 1.1. I principali endpoint secondari comprendevano l'estensione dei movimenti, la risposta in termini di volume del tumore, la funzionalità fisica secondo il sistema PROMIS, la rigidità e le misure di riduzione del dolore.

Dopo aver completato la prima parte dello studio, i pazienti assegnati casualmente al trattamento con pexidartinib o al placebo sono stati considerati idonei a partecipare alla seconda parte di ENLIVEN, a lungo termine, in aperto, durante la quale i pazienti hanno potuto continuare, o iniziare, ad assumere pexidartinib.

Nell'ottobre 2016, dopo la segnalazione di due casi di tossicità epatica grave non fatale, la Commissione per il monitoraggio dei dati (DMC) ha raccomandato di considerare i pazienti trattati con placebo nella prima parte dello studio non idonei a passare al trattamento con pexidartinib nella seconda parte dello studio. In totale 120 pazienti arruolati prima della raccomandazione della Commissione hanno continuato lo studio secondo il protocollo rivisto.

I pazienti trattati con pexidartinib hanno presentato una risposta complessiva (ORR) del 56% in termini di volume del tumore (Tumor Volume Score TVS), mentre la risposta è stata assente nei pazienti del gruppo placebo ($P < 0,0001$). Un miglioramento clinicamente significativo rispetto al placebo è stato osservato in altri endpoint secondari di efficacia, tra cui l'estensione dei movimenti (+15% contro +6%; $P = 0,0043$), la funzionalità fisica secondo il sistema PROMIS (+4,1 contro 0,9; $P = 0,0019$) e la rigidità massima (2,5 contro 0,3; $P < 0,0001$). Inoltre, vi è stato un miglioramento non significativo della risposta al dolore (31% contro 15%).

Nello studio ENLIVEN, la tossicità epatica è stata più frequente con pexidartinib che con il placebo (AST o ALT $\geq 3 \times$ LSN: 33%, bilirubina totale $\geq 2 \times$ LSN: 5%, $N=61$). Otto pazienti hanno interrotto il trattamento con pexidartinib a causa di eventi avversi epatici, quattro dei quali erano eventi avversi gravi non fatali con aumento della bilirubina ed uno è durato ~7 mesi. Negli studi su pexidartinib condotti in pazienti non affetti da TGCT sono stati osservati due casi di tossicità epatica severa (uno ha richiesto il trapianto epatico e uno ha portato al decesso). Altri eventi avversi osservati in ENLIVEN con una frequenza $> 10\%$ e più comuni con pexidartinib rispetto al placebo sono stati cambiamento del colore dei capelli, prurito, eruzione cutanea, vomito, dolore addominale, stipsi, affaticamento, disgeusia, edema facciale, edema periferico, edema periorbitale, inappetenza e ipertensione.



Photo by © ASCO/Scott Morgan 2018

Pexidartinib

Pexidartinib, scoperto da Plexxikon, il centro di R&S sulle piccole molecole di Daiichi Sankyo, è una piccola molecola sperimentale ed è un potente inibitore del recettore del cosiddetto 'fattore stimolante le colonie-1' (CSF-1), una proteina che svolge un ruolo chiave nel processo di proliferazione di cellule anomale nella membrana sinoviale che sono responsabili del TGCT. Pexidartinib inibisce anche c kit e FLT3 ITD.

Il farmaco ha ottenuto dalla Food and Drug Administration la designazione di terapia fortemente innovativa (Breakthrough Therapy) per il trattamento di pazienti con sinovite villonodulare pigmentosa (PVNS) o tumore a cellule giganti della guaina tendinea (GCT TS), nei quali la resezione chirurgica potrebbe pro-

vocare un potenziale peggioramento della limitazione funzionale o una morbidità severa, nonché la designazione di farmaco orfano per PVNS/GCT TS; inoltre, ha ricevuto la designazione di farmaco orfano per il trattamento del TGCT dalla Commissione Europea. Attualmente, l'inibitore non è ancora approvato in nessun Paese per nessuna indicazione.

Bibliografia

W.D. Tap, et al. Final results of ENLIVEN: A global, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study of pexidartinib in advanced tenosynovial giant cell tumor (TGCT). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 11502).

[Leggi](#)



STA GUARDANDO LONTANO.

Innovazione. Passione. Coraggio.
É grazie a questi valori che siamo diventati leader mondiali nelle cure ematologiche e oncologiche, e oggi guardiamo con nuova speranza alle malattie infiammatorie immunomediate.

Per questo investiamo il **40% del fatturato** in ricerca e sviluppo.

Perché ogni giorno, lavorando per milioni di pazienti in tutto il mondo, vediamo anche le sfide che verranno.



Da oltre 125 anni, con la nostra Ricerca & Sviluppo, aiutiamo milioni di Persone con vaccini e farmaci innovativi.

Ogni giorno, ci impegniamo a prevenire e curare patologie importanti come i tumori, il diabete, l'epatite C e l'HIV/AIDS, generando Valore per il nostro Servizio Sanitario Nazionale.

MSD è innovazione, etica e sostenibilità, al servizio dei Pazienti, al fianco degli attori della Sanità.

*In MSD
Inventiamo per la Vita!*

Per maggiori informazioni, visitare i siti www.msd-italia.it e www.msdsalute.it.



CORP-1238381-0002-MSD-J-11/2019



POLMONE

TUMORI SANGUE

TUMORI CUTANEI

TUMORI FEMMINILI

GENITOURINARIO

GASTROINTESTINALE

VARIE

From Health to Beauty

With near 13,000 employees worldwide, we design and develop innovative solutions that contribute to the well-being of all, from health to beauty. We achieve this by cooperating with health care professionals, our long-standing trusted partners, by drawing relentless inspiration from nature, and by placing pharmaceutical ethics at the very heart of our operations. We focus our research and manufacturing activities in South-West France where our roots lie. We are proud to belong to a public-interest organization, the Pierre Fabre Foundation, which is dedicated to improving access to high-quality health care and medication in the poorest countries.



Pierre Fabre
Médicament

naturactive
LABORATOIRES PIERRE FABRE

DUCRAY
LABORATOIRES PIERRE FABRE

ELANCYL
LABORATOIRE

Pierre Fabre
HEALTHCARE

Pierre Fabre
DERMATOLOGIE

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

GALÉNIC
PARIS

Pierre Fabre
ORAL CARE

EAU THERMALE
Avène

LABORATOIRES
KLORANE
L'ÂME BOTANIQUE

FURTERER
PARIS



Pierre Fabre

www.pierre-fabre.com



Oltre **250** tipi di tumori. **1** diagnosi precisa.
120 anni di coraggio nella ricerca.

Per noi l'avanguardia in oncologia non è questione di numeri, ma di persone.

120 ANNI Roche
Italia

A fianco degli italiani.
Da 120 anni.

Perché sappiamo che dietro ogni numero c'è una storia. La nostra, lunga 120 anni, è fatta di coraggio nella ricerca scientifica e nell'innovazione in oltre 250 tipi di tumori. Ogni giorno ci impegniamo con coraggio a ricercare il giusto trattamento per il giusto gruppo di pazienti, ridefinendo l'approccio terapeutico con lo sviluppo di nuove target therapies, immunoterapie e attraverso la profilazione genomica. Perché per noi, se non esiste un paziente identico all'altro, allora non possono esistere due terapie identiche.



SANOFI GENZYME

SPECIALTY CARE DI SANOFI

Ci occupiamo di sclerosi multipla, malattie rare, oncologia e immunologia, mettendo al centro le persone.

Guidati dalla scienza e dalla ricerca, sviluppiamo soluzioni mirate per rispondere a bisogni di salute non ancora soddisfatti.



SANOFI GENZYME

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Alessandra Terzaghi



Elisa Spelta



Marco Caracciolo



Davide Cavaleri



Luisa Frevola



Giorgio Ottone

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT