

# Tossicità di ramucirumab, ceritinib, olaparib

**Elisa Minenza**

Struttura Complessa  
di Oncologia Medica  
Azienda Ospedaliera  
"S. Maria", Terni

## RIASSUNTO

La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato ad aprile 2014 il ramucirumab per il trattamento di pazienti affetti da tumore allo stomaco o della giunzione gastro-esofagea in stato avanzato in progressione ad una prima linea di chemioterapia; nello stesso periodo è stato approvato dall'FDA il ceritinib per i pazienti affetti da carcinoma del polmone con microcitoma avanzato con traslocazione di ALK resistenti a chemioterapia e a terapia con crizotinib. La Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio di olaparib come prima terapia per il trattamento di mantenimento in pazienti adulti con carcinoma ovarico epiteliale sieroso ad alto grado BRCA relato, in ricaduta di malattia, che presentino una risposta completa o parziale a una chemioterapia a base di platino. Lo scopo di questo articolo è quello di analizzare i più importanti effetti collaterali di questi nuovi farmaci.

*Parole chiave.* Tossicità, ramucirumab, ceritinib, olaparib, carcinoma gastrico, carcinoma polmonare, carcinoma ovarico, fatigue, nausea.

## SUMMARY

### Toxicity of ramucirumab, ceritinib, olaparib

The Food and Drug Administration (FDA) approved ramucirumab, in 2014th April, for treatment of metastatic gastric cancer or gastroesophageal junction cancer after first-line chemotherapy progression; in the same period the FDA approved ceritinib for metastatic NSCLC and ALK translocation resistant to chemotherapy and crizotinib therapy. The European Commission has granted marketing authorization of olaparib for maintenance treatment after platinum-based chemotherapy for epithelial high-grade serous BRCA related disease relapse, for patients which present a complete or partial response to platinum-based chemotherapy. The purpose of this article is to analyze the most important side effects of these new drugs.

*Key words.* Toxicity, ramucirumab, ceritinib, olaparib, gastric cancer, lung cancer, ovarian cancer, fatigue, nausea.

## RAMUCIRUMAB

### Introduzione

Il ramucirumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che lega con alta affinità il recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare 2 (VEGFR-2), recettore transmembranario ad attività tirosino-chinasica espresso nella superficie dello stroma peritumorale delle cellule endoteliali<sup>1</sup>. Il ramucirumab è stato approvato nell'aprile 2014 dalla Food and Drug Administration per il trattamento di II linea del carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea dopo progressione ad una prima linea di chemioterapia con fluoro-pirimidine o platino<sup>2</sup>. Dal 5 novembre 2014 inoltre è stata estesa l'approvazione dell'indicazione alla combinazione di ramucirumab con paclitaxel settimanale<sup>3</sup>. La terapia di prima linea per il carcinoma gastrico avanzato consiste nell'impiego della chemioterapia (in combinazione o meno al trastuzumab nei carcinomi che esprimono HER24 con una sopravvivenza globale mediana di circa 8-12 mesi; non esiste invece un trattamento standard per la II linea.

### Impiego clinico

Lo studio registrativo di ramucirumab doppio-cieco, placebo-controlled di fase III, REGARD<sup>2</sup>, ha randomizzato 355 pazienti affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea, malattia avanzata, progrediti dopo una prima linea di chemioterapia mantenendo un buon Performance Status (0-1) a terapia con ramucirumab a somministrazione bisettimanale versus placebo (random 2:1). L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale. Gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza libera da progressione a 12 settimane, il tasso di risposta globale e la sicurezza.

È stata osservata una sopravvivenza globale mediana di 5,2 mesi con ramucirumab rispetto ai 3,8 mesi con placebo (HR= 0,776). La sopravvivenza a 12 mesi è stata del 18% nei pazienti in terapia con ramucirumab rispetto al 12% dei pazienti in terapia di supporto esclusiva. La durata mediana di terapia con ramucirumab è stata di 8 settimane (4 infusioni).

La sopravvivenza mediana libera da progressione è risultata di 2,1 mesi nel braccio con ramucirumab rispetto a 1,3 mesi con placebo (HR=0,483) e anche il tasso di controllo della malattia è risultato superiore con ramucirumab (49% vs 23%, p<0,0001).

Più recentemente è stata valutata l'associazione di ramucirumab con paclitaxel settimanale rispetto alla sola monochimioterapia con taxani nel setting refrattario (II linea) in uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato di

fase III, lo studio RAINBOW<sup>3</sup>. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale e sono stati arruolati 655 pazienti nello studio. Lo studio è risultato positivo con un vantaggio in sopravvivenza globale della combinazione rispetto alla monoterapia di 9,63 mesi rispetto a 7,36 mesi (HR=0,807, p=0,0169). Positivi anche gli endpoint secondari dello studio di sopravvivenza libera da progressione pari rispettivamente a 4,4 mesi rispetto a 2,86 mesi (HR=0,635, p=0,0001) e il tasso di risposte (28% vs 16%, p=0,0001). L'efficacia di ramucirumab è risultata simile nei pazienti caucasici rispetto a quelli asiatici.

Negativa è risultata invece l'attività dell'associazione di ramucirumab con la chemioterapia (regime FOLFOX6) nella prima linea di trattamento<sup>5</sup>.

Uno studio multicentrico, doppio-cieco di fase II su 168 pazienti affetti da carcinoma esofageo, gastrico o della giunzione gastro-esofagea malattia avanzata o localmente avanzata sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia con il regime FOLFOX6 in combinazione a ramucirumab o placebo. Non è stata documentata attività dell'associazione di ramucirumab con la chemioterapia rispetto alla chemioterapia da sola: la sopravvivenza libera da progressione (endpoint primario dello studio) è risultata sovrapponibile nei due gruppi (6,4 vs 6,7 mesi, HR=0,98, p=0,89). Da segnalare che il 45% dei pazienti in studio era affetto da carcinoma dell'esofago e che c'è stata una rilevante percentuale di pazienti nel braccio della combinazione (27% vs 10%) che ha sospeso il trattamento prima dell'evidenza di progressione di malattia.

Nell'ambito del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) all'ultimo ASCO 2014 è stato presentato lo studio REVEL<sup>6</sup>, studio randomizzato, doppio-cieco di fase III che ha randomizzato pazienti in progressione dopo una prima linea di trattamento con chemioterapia a base di platino a ricevere terapia con docetaxel 75 mg/mq + ramucirumab (10 mg/kg) (n=628 pazienti) o chemioterapia con docetaxel 75 mg/mq + placebo (n=625 pazienti). La sopravvivenza globale, endpoint principale dello studio, è risultata positiva: 10,4 mesi per il braccio sperimentale rispetto a 9,1 mesi per la sola chemioterapia (HR=0,857, p=0,0235); risultati simili per i pazienti ad istologia squamosa o non-squamosa. I pazienti che hanno ricevuto ramucirumab hanno presentato anche una più lunga sopravvivenza libera da progressione (4,5 vs 3 mesi, p<0,0001) e tasso di risposte obiettive (22,9 vs 13,6%, p<0,001).

In corso studi di fase II che valutano l'associazione di ramucirumab alla chemioterapia per la prima linea di trattamento.

Negativi anche gli studi inerenti il carcinoma della mammella, in particolare lo studio di fase II presentato all'ultimo ASCO 2014<sup>7</sup> di combinazione di ramucirumab 10 mg/kg ogni 3 settimane con eribulina 1,4 mg/mq gg1-8 q21 rispetto a terapia con eribulina e placebo in pazienti pretrattati con antracicline e taxani. Lo studio non ha raggiunto il suo endpoint primario con una sopravvivenza libera da progressione di 4,4 mesi per il braccio sperimentale rispetto a 4,1 mesi del braccio con il placebo (p=0,4).

## Tossicità

Negli studi di fase I è emerso che ramucirumab potrebbe essere somministrato con cadenza settimanale, bisettimanale, o ogni 3 settimane.

La somministrazione una volta ogni 2 o 3 settimane non è risultata associata a una dose massima tollerata.

Come per altri farmaci ad azione antiangiogenica, le principali tossicità riportate con l'utilizzo di ramucirumab sono state l'ipertensione che generalmente viene gestita con l'utilizzo di farmaci antiipertensivi o sospensioni transitorie del trattamento, eventi vascolari trombotici e proteinuria.

Il profilo di tossicità di ramucirumab è risultato maneggevole negli studi di fase III in pazienti affetti da carcinoma gastrico<sup>2,3</sup>.

Eventi avversi di grado 3/4 sono risultati rari. Più del 25% dei pazienti arruolati negli studi clinici ha comunque presentato tossicità: fatigue (51,4%), mal di testa (51,4%), edemi periferici (35,1%), diarrea (35,1%), nausea (32,4%), infezioni delle alte vie respiratorie (32,4%), dolore addominale (29,7%), anoressia (29,7%), costipazione (29,7%), epistassi (29,7%), proteinuria (29,7%), artralgie (27,0%), tosse (27,0%), e dispnea (27,0%).

Nello studio REGARD<sup>2</sup> gli eventi avversi di grado lieve sono risultati pressoché sovrapponibili nei due gruppi (223 pazienti (94%) in terapia con ramucirumab rispetto a 101 pazienti (88%) in terapia con placebo); gli eventi avversi più comunemente registrati di grado lieve (G1-2) nei pazienti trattati con ramucirumab sono stati: fatigue, dolore addominale, anoressia, vomito, stipsi, disfagia, ascite, iponatriemia e anemia.

Anche l'incidenza di eventi avversi di grado  $\geq 3$  è risultata simile nei due gruppi e l'utilizzo del ramucirumab non è stato associato ad un peggioramento della qualità di vita (57% nel braccio di terapia con ramucirumab e 58% nel braccio di trattamento con placebo).

Solo l'ipertensione è risultata più frequentemente associata a terapia con ramucirumab, sia in generale (16,1% con ramucirumab vs 7,8% placebo), sia di grado 3 (7,6% vs 2,6% rispettivamente).

La terapia con ramucirumab non è stata invece associata ad aumento di sanguinamenti, trombosi venose o perforazioni gastrointestinali.

Da segnalare che 128 pazienti arruolati nello studio aveva un'età superiore a 65 anni.

Cinque morti nel braccio di terapia con ramucirumab (2%) rispetto a 2 morti (2%) nel braccio del placebo sono state correlate al farmaco.

Nello studio RAINBOW<sup>3</sup> l'aggiunta di ramucirumab alla chemioterapia aumenta il rischio degli eventi avversi di G3 relativi alla chemioterapia (82% nel braccio di terapia con ramucirumab vs 63% della sola chemioterapia), in particolare la neutropenia (40,7% vs 18,8%), leucopenia (17,4% vs 6,7%), fatigue (11,9% vs 5,5%) e neuropatia (8,3% vs 4,6%). L'ipertensione di grado  $\geq 3$  è risultata più incidente nel braccio di terapia con ramucirumab (14,7% vs 2,7%).

L'aumento di incidenza di eventi avversi di G3 non ha

però comportato una maggiore percentuale di discontinuazione del trattamento.

Anche le morti tossiche correlate al trattamento sono risultati sovrapponibili nei due bracci in studio (4% vs 4,6%).

Per quanto riguarda il NSCLC, nello studio REVEL6 gli eventi avversi più frequenti nel braccio sperimentale sono stati: fatigue (14% vs 10%), neutropenia (49% vs 40%), leucopenia (14% vs 12%), neutropenia febbrile (16% vs 10%) e ipertensione (6% vs 2%).

Le tossicità riportate con ramucirumab sono risultate manageable con piccole modifiche del dosaggio o con terapie di supporto associate.

Nello studio sul carcinoma della mammella<sup>7</sup> ramucirumab in associazione ad eribulina ha determinato una maggiore incidenza di effetti collaterali di ogni grado, in particolare fatigue (64% vs 57%), mal di testa (39% vs 15%), diarrea (25% vs 15%), sanguinamenti (4,6% vs 18,8%), ipertensione (1,5% vs 13,0%) e scompenso cardiaco congestizio (0% vs 1,4%).

Anche i risultati dello studio di fase III<sup>8</sup> di associazione di ramucirumab + docetaxel rispetto alla sola chemioterapia su 1.144 pazienti affetti da carcinoma della mammella avanzato HER2 negativo in prima linea di trattamento non hanno evidenziato alcun beneficio per il braccio di terapia sperimentale a scapito di un incremento di tossicità nel braccio del ramucirumab, soprattutto fatigue, ipertensione, neutropenia febbrile, eritrosiemesia palmo-plantare e stomatiti.

## CERITINIB

### Introduzione

Il 3-7% circa dei carcinomi del polmone non a piccole cellule esprime la traslocazione di EML4-ALK. Il crizotinib è il farmaco registrato in Italia per la II linea di trattamento di pazienti affetti da NSCLC stadio IV e traslocazione di ALK in progressione ad una prima linea di chemioterapia contenente platino. Lo studio registrativo di fase III (PROFILE 007) ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione per i pazienti trattati con crizotinib (n=173) rispetto a quelli sottoposti a chemioterapia (n=174): 7,7 mesi vs 3 mesi,  $p < 0,001^9$ .

All'ultimo ASCO 2014 è stato presentato lo studio di fase III PROFILE 101410 che ha documentato in 343 pazienti randomizzati 1:1 a terapia con crizotinib 250 mg due volte al giorno rispetto a chemioterapia con platino + pemetrexed una migliore sopravvivenza libera da progressione (endpoint primario dello studio) (10,9 mesi vs 7 mesi,  $p < 0,0001$ ) e tassi di risposta di circa il 70% per la piccola molecola nella prima linea di trattamento di pazienti affetti da NSCLC stadio IV con traslocazione di EML4-ALK.

Nonostante le iniziali risposte però la maggior parte dei pazienti sviluppa resistenza a crizotinib entro i primi 12 mesi di trattamento.

Ceritinib (LDK378) è una piccola molecola inibitore della tirosin chinasi ALK con meccanismo competitivo per l'ATP. Diversamente da crizotinib, ceritinib non inibisce l'attività chinasi di MET ma può inibire il recettore IGF-1 (insulin-like

growth factor-1) anche se con una potenza circa 50 volte inferiore rispetto all'inibizione di ALK.

Ceritinib ha mostrato di avere efficacia sia in pazienti crizotinib naive che in pazienti che hanno sviluppato resistenza a crizotinib.

### Impiego clinico

In uno studio multicentrico di fase I, 130 pazienti globalmente (59 all'inizio poi 130 con una successiva fase di espansione) con traslocazione di EML4-ALK hanno ricevuto ceritinib per os dalla dose di 50 mg a quella di 750 mg una volta al giorno<sup>11</sup>.

Tra i 114 pazienti che hanno ricevuto ceritinib alla dose di 400-750 mg/die il tasso di risposte è stato di circa il 58% circa con risposte che si sono osservate sia nel gruppo di pazienti con mutazioni di resistenza al crizotinib, sia in pazienti senza individuate mutazioni di resistenza e anche in pazienti con metastasi al SNC non trattate localmente. La sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 7 mesi nei pazienti trattati con ceritinib alla dose di 400 mg.

Sulla base di questi risultati ceritinib è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) il 29-04-2014 in pazienti affetti da NSCLC e traslocazione di ALK resistenti a terapia con crizotinib. All'ASCO 2014<sup>12</sup> è stata presentata la fase di espansione dello studio ASCEND-1 di fase I, multicentrico (20 centri). Sono stati valutati 255 pazienti ALK traslocati, 246 avevano un NSCLC avanzato ALK traslocato, 163 di essi erano già stati trattati con inibitori di ALK (tutti crizotinib e 5 di essi anche alectinib) mentre 83 di essi erano naive a terapie con ALK inibitori.

La terapia con ceritinib alla dose di 750 mg/die induceva un tasso di risposte del 58,5% in tutti i pazienti, percentuale poco inferiore nei pazienti pretrattati (54,6%); 66,3% invece era il tasso di risposte nei pazienti naive per inibitori di ALK.

La durata della risposta è di circa 9,69 mesi (7,39 nei pazienti pretrattati mentre non è stata ancora stimata nei pazienti naive). La sopravvivenza libera da progressione è di circa 8,21 mesi (considerando tutti i pazienti); 6,9 mesi per i pazienti pretrattati e non ancora raggiunta nei pazienti naive. Ceritinib inoltre ha documentato attività nei pazienti affetti da metastasi cerebrali.

Due studi di fase II hanno completato l'arruolamento e sono in attesa di pubblicazione; l'obiettivo di questi studi è valutare l'attività di ceritinib in pazienti affetti da NSCLC stadio IV ALK traslocati crizotinib naive o in progressione dopo chemioterapia di prima linea e crizotinib. Sono inoltre in corso due studi di fase III con lo stesso disegno per valutare l'efficacia di ceritinib.

### Tossicità

La dose massima tollerata di ceritinib è di 750 mg una volta al giorno<sup>11</sup>. Il ceritinib è associato ad una maggiore percentuale di eventi avversi rispetto al crizotinib, di ogni grado, tra i più frequenti: nausea (82%), diarrea (75%), vomito (65%), fatigue (47%) e incremento delle transaminasi (35%). Le tossicità dose-limitanti sono state: diarrea (alla dose di ol-

tre 600 mg), vomito (dose di 750 mg), disidratazione (alla dose di 600 mg), incremento delle transaminasi (alla dose di 400 mg) e ipofosfatemia (alla dose di 400 mg).

Tutte queste tossicità si sono risolte con la sospensione temporanea del trattamento; solo un paziente ha definitivamente sospeso il trattamento per progressione di malattia durante la sospensione. Gli eventi avversi più frequenti di grado 3 sono stati: incremento delle transaminasi (ALT nel 21% dei casi eAST nell'11%), diarrea nel 7% dei casi e incremento dei livelli di lipasi nel 7%, tutti reversibili con la sospensione del trattamento.

Sono stati segnalati 4 casi di malattia interstiziale polmonare, tutti risolti con la sospensione del trattamento e con la somministrazione di terapie standard. Dei 130 pazienti complessivamente, 66 (51%) hanno richiesto almeno una riduzione di dose e la durata mediana di interruzione del trattamento è stata di 7,3 giorni. Otto pazienti (6%) hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa degli eventi avversi. Alla dose di 750 mg il 62% dei pazienti (50 degli 81 pazienti) ha richiesto almeno una riduzione di dose. In 32 pazienti tali riduzioni avvenivano al terzo ciclo o dopo il terzo ciclo di trattamento. Non ci sono state morti tossiche correlate al trattamento.

Le tossicità più frequentemente descritte nei 255 pazienti della fase di espansione dello studio ASCEND-1(12) erano: diarrea (84%), nausea (77%), vomito (57%), fatigue (36%), e incremento delle ALT (36%). I più comuni eventi avversi di G3/4 erano: incremento delle ALT increased (21%) e delle AST (8%). Il 59% dei pazienti (150/255) ha somministrato ceritinib almeno con una riduzione di dose dovuta ad effetti collaterali. Circa il 9% dei pazienti (24/255) sospendevano il trattamento con ceritinib per gli eventi avversi. Il 3,9% dei pazienti (10/255) ha sviluppato polmoniti interstiziali, tra questi 3 pazienti hanno interrotto definitivamente il trattamento e si è registrato un caso di decesso. Il trattamento con ceritinib è in corso per il 58% dei pazienti.

## OLAPARIB

Olaparib è un farmaco appartenente alla classe dei PARP (poli-ADP-ribosio polimerasi)-inibitori che sfrutta le alterazioni dei processi di riparazione del DNA tumorale per indurre apoptosi nelle cellule cancerose.

Olaparib viene somministrato per via orale; alte dosi di olaparib (400 mg/due volte al giorno) sono associate a più alto tasso di risposte e più lunga sopravvivenza libera da progressione rispetto a dosi basse (100 mg/due volte al giorno)<sup>12</sup>.

Studi di fase I/II hanno dimostrato sicurezza e attività di olaparib in pazienti affetti da carcinoma della mammella con mutazione a carico del BRCA, pazienti affetti da carcinoma ovarico (tra cui pazienti con istotipo sieroso ad alto grado in ripresa), carcinoma prostatico e pancreatico pretrattato con gemcitabina.

Nello studio di fase II di Kaufman recentemente pubblicato<sup>14</sup> olaparib alla dose di 400 mg/due volte al giorno è stato somministrato in 298 pazienti affetti da carcinomi BRCA re-

lati, in particolare carcinoma ovarico resistente a terapia con platino, carcinoma mammario avanzato in progressione a più di tre linee di chemioterapia, carcinomi pancreatici pretrattati con gemcitabina e carcinomi prostatici oronorefrattari e in progressione ad un regime di chemioterapia. Il tasso di risposte è stato del 26,2%, 31,1%, 12,9%, 21,7% e 50% rispettivamente per il carcinoma ovarico, mammario, pancreatico e prostatico. Malattia stabile per più di 8 settimane è stata osservata nel 42% dei pazienti (40%, 47%, 35% e 25% rispettivamente nei pazienti con carcinoma ovarico, mammario, pancreatico e prostatico).

Nello studio di Kaufman gli effetti collaterali più frequenti della terapia (di ogni grado) con olaparib sono stati: fatigue e nausea nel 60% circa dei pazienti, seguiti da vomito nel 39% circa, anemia, diarrea e dolore addominale in circa il 30% dei pazienti, diminuzione dell'appetito, dispepsia e disgeusia in circa il 20% dei pazienti, mal di testa in circa il 16% dei pazienti.

Eventi avversi di grado  $\geq 3$  hanno coinvolto 162 pazienti (54,4% di essi) e nove pazienti sono deceduti a causa di eventi avversi (2 morti per sepsi, 2 per leucosi, uno per BPCO, 1 per embolia polmonare, 1 per sindrome mielodisplastica, 1 per deiscenza della ferita e 1 per evento cerebro-vascolare). La sepsi e la sindrome mielodisplastica potrebbero essere legati ad olaparib.

Il 3,7% dei pazienti ha dovuto discontinuare il trattamento per tossicità; in particolare per iperbilirubinemia anemia, nausea, dolore addominale, incremento delle transaminasi, ostruzione intestinale, trombocitopenia, leucopenia, vomito e iponatriemia. Il 40,3% dei pazienti è stato sottoposto a modifiche del dosaggio per la somministrazione di olaparib. Uno studio di fase II<sup>15</sup> ha inoltre valutato l'attività di olaparib in 91 pazienti (65 affetti da carcinoma ovarico e 26 pazienti con carcinoma mammario triplo negativo in parte BRCA mutati). Risposte oggettive sono state documentate in pazienti affette da carcinoma ovarico, in particolare in 7 delle 17 pazienti con mutazione del BRCA e in 11 delle 46 pazienti senza mutazioni. Non sono state documentate risposte oggettive in pazienti affette da carcinoma della mammella. Buon profilo di tossicità per olaparib; gli effetti collaterali più frequenti sono stati: fatigue (nel 70% dei pazienti con carcinoma ovarico e nel 50% di pazienti con carcinoma mammario), nausea globalmente in circa il 60% dei pazienti, vomito in circa il 35% dei pazienti e anoressia in circa il 30% dei pazienti.

Per quanto riguarda il carcinoma ovarico, lo studio di Ledermann et al.<sup>16</sup>, randomizzato, placebo-controllato, di fase II ha documentato che il mantenimento con olaparib rispetto a placebo in pazienti affette da carcinoma ovarico sieroso ad alto grado platino sensibile è associato ad un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione: 8,4 mesi per olaparib rispetto a 4,8 mesi con la chemioterapia (PFS quasi raddoppiata) e una riduzione del 65% del rischio di progressione per i pazienti sottoposti a terapia con inibitore di PARP. Ad una analisi ad interim per i dati di sopravvivenza questa è risultata pressoché sovrapponibile nei due gruppi (34,9 mesi vs 31,9 mesi) ma

i dati sulla sopravvivenza globale non sono ancora maturi, inoltre circa il 22% dei pazienti aveva effettuato il crossover ad olaparib e la PFS mediana è stata di 11,2 vs 4,3 mesi di olaparib rispetto a placebo,  $p < 0,0001$ , in particolare per i pazienti affetti da mutazione del BRCA. I pazienti sottoposti ad olaparib hanno presentato una maggiore percentuale di effetti collaterali ma generalmente di grado lieve (G1-2), in particolare la nausea che ha colpito il 68% dei pazienti sottoposti ad olaparib e il 35% dei pazienti sottoposti a terapia con placebo, fatigue nel 49% e 38% rispettivamente, vomito (32% vs 14%) e anemia (17% vs 5% rispettivamente).

Dopo 6 mesi di terapia di mantenimento con olaparib il 55,6% di tutte le pazienti non ha subito alcuna alterazione della qualità di vita rispetto al 49,1% delle pazienti trattate con placebo; la qualità di vita è migliorata nel 27% delle pazienti trattate con olaparib rispetto al 20,8% delle pazienti trattate con placebo. La qualità di vita legata alla salute è stata valutata utilizzando il questionario FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian).

Pochi giorni fa è stato pubblicato su *Lancet Oncology*<sup>17</sup> uno studio randomizzato, open-label di fase II che ha valutato l'attività e la tossicità di olaparib in combinazione a chemioterapia con carboplatino e paclitaxel seguiti dal solo olaparib o della sola chemioterapia in pazienti affetti da carcinoma sieroso dell'ovaio ad alto grado in recidiva platino sensibile.

Su 156 pazienti sono stati trattati con la terapia di combinazione, 121 hanno proseguito la terapia di mantenimento. Il 38% dei pazienti era portatore di una mutazione a carico dei geni BRCA.

La sopravvivenza libera da progressione, endpoint primario dello studio, è risultata significativamente più lunga nel braccio di mantenimento con olaparib rispetto alla sola chemioterapia (12,2 mesi vs 9,6 mesi,  $p=0,0012$ ), soprattutto nei pazienti con mutazione del BRCA.

Le tossicità più frequentemente riportate nel braccio della combinazione di olaparib con chemioterapia sono state: alopecia, nausea, neutropenia, diarrea, mal di testa, neuropatia periferica, dispepsia per di più di lieve o moderata gravità e sono risultati più frequenti di circa il 10% rispetto alla sola chemioterapia.

La neutropenia e l'anemia sono stati gli effetti collaterali più frequenti di grado 3.

Eventi avversi di G3-4 hanno riguardato 12 degli 81 pazienti (15%) sottoposti a combinazione di olaparib e chemioterapia e 16 dei 75 pazienti (21%) trattati con sola chemioterapia.

Sono in corso studi di fase III con olaparib in mantenimento in pazienti affette da carcinoma ovarico platino sensibili (SOLO-2). Olaparib in monoterapia viene somministrato alla dose di 400 mg/due volte al giorno sotto forma di capsule. Olaparib in monoterapia risulta quindi ben tollerato; circa il 25-40% dei pazienti trattati con olaparib riferisce effetti collaterali generalmente di grado lieve, tra i più frequenti ci sono: fatigue, mal di testa, disturbi gastrointestinali (come nausea, vomito, anoressia e dolore addominale). Studi di associazione di fase I tra inibitori di PARP e agenti che-

mioterapici, soprattutto alchilanti hanno mostrato beneficio clinico per l'associazione, però importante profilo di tossicità per azione sinergica dei farmaci soprattutto per quello che riguarda la tossicità midollare e la fatigue<sup>18,19</sup>.

All'ASCO di quest'anno<sup>19</sup> è stata valutata la combinazione con random 1:1 di olaparib 400 mg/due volte al giorno e cediranib (inibitore dei recettori per il fattore di crescita vascolare endoteliale) 30 mg/die rispetto al solo olaparib in 90 donne affette da carcinoma ovarico BRCA mutato o sieroso di alto grado, platino sensibile e recidivato. La sopravvivenza libera da progressione mediana è stata di 17,7 mesi per il braccio della combinazione rispetto ai 9 mesi del solo olaparib.

Le pazienti sono state stratificate in base alla presenza di mutazione a carico dei geni BRCA; nonostante studi precedenti abbiano dimostrato una maggiore sensibilità agli inibitori di PARP per donne affette da mutazione dei geni BRCA la sopravvivenza libera da progressione è risultata prolungata per le pazienti BRCA wild-type ed è stata rispettivamente di 16,5 mesi per la combinazione rispetto a 5,7 mesi della monoterapia con olaparib ( $p=0,008$ ). Tali risultati andranno comunque confermati in studi di fase III.

Anche l'associazione di olaparib con farmaci biologici può essere gravata da importanti effetti collaterali, sebbene diversi da quelli della chemioterapia; nello studio di fase II<sup>20</sup> di associazione di olaparib e cediranib la loro combinazione a dose piena è stata gravata da importante tossicità: la tossicità di G3/4 risulta più alta per la combinazione (70%) rispetto al solo olaparib (7%); in particolare le tossicità più rilevanti sono state: fatigue (27 vs 7% rispettivamente), diarrea (23% vs 0%), ipertensione (39% vs 0%).

Risultati in linea con gli effetti collaterali descritti nella precedente fase I, dei 28 pazienti arruolati 2 pazienti hanno presentato leucopenia e piastrinopenia di G4 ed il 75% dei pazienti ha presentato almeno un effetto tossico di G3, in particolare ipertensione di G3 nel 25% dei pazienti e fatigue di G3 nel 18% dei pazienti.

L'FDA ha approvato olaparib il 18 dicembre 2014 con la procedura FDA's Accelerated Approval Programme basata sull'evidenza dei dati in *response rate* e *duration of response* in attesa di verificare il beneficio clinico degli studi in corso di fase III confermatore. La Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio di olaparib capsule (400 mg due volte al giorno) come prima terapia per il trattamento di mantenimento in pazienti adulti con carcinoma ovarico epiteliale sieroso ad alto grado (inclusi cancro alle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario), in ricaduta di malattia, legato a mutazione BRCA (germinale e/o somatica), che presentino una risposta completa o parziale a una chemioterapia a base di platino. •

## Bibliografia

1. Brown LF, Berse B, Jackman RW, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1993; 53: 4727-35.

2. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD) : an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-9.
3. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224-35.
4. Bang Yung-Jue, Van Cutsem Eric, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2 positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-97.
5. Yoon HH, Bendell CJ, Braith SF, et al. Ramucirumab plus FOLFOX as front line therapy for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma: randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr 4004).
6. Perol M, Ciulenu T-E, Arrieta O, et al. REVEL: a randomised, double-blind, phase III study of docetaxel and ramucirumab versus docetaxel and placebo in the second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) following disease progression after one prior platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s, (suppl; abstr LBA8006).
7. Yardley DA, Richards PD, Reeves JA, et al. Final results of a phase 2 study of ramucirumab plus eribulin versus eribulin in advanced metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr 1035).
8. Mackey JR, Vazquez MR, Lipatov O, McCarthy N et al. Primary results of ROSE/TRIO-12, a randomized placebo-controlled phase III trial evaluating the addition of ramucirumab to first-line docetaxel chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr 1513-21).
9. Shaw AT, Kim D, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385-94.
10. Mok T, Kim Dong-Wan, Wu Yi-Long, et al. First-line crizotinib versus pemetrexed-cisplatin or pemetrexed-carboplatin in patients with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer: results of a phase III study (PROFILE 1014). *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr 8002).
11. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK rearranged non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2014; 370: 1189-97.
12. Kim DW, Mehra R, Shao-Weng Tan D, et al. Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of ASCEND-1 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr 8003).
13. Audeh MW, Penson RT, Friedlander M, et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer [ASCO abstract 5500]. *J Clin Oncol* 2009; 27 (S15): 5500.
14. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA 1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2728-35.
15. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 852-61.
16. Ledermann J, Harter P, Gourley P, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382-92.
17. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 15: 852-61.
18. Rajan A, Kelly RJ, Gutierrez M, et al. A Phase I combination study of olaparib (AZD 2208; KU-0059436) and cisplatin plus gemcitabine in adults with solid tumors [C]. TAT. Amsterdam, Netherlands: NDDO Education Foundation, 2010: 1.
19. Dent R, Lindeman GJ, Clemons M, et al. Safety and efficacy of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with paclitaxel for the first or second line treatment of patients with metastatic triple negative breast cancer: results from the safety cohort of a phase I/III multicenter trial [C]. ASCO. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2010: 1018.
20. Liu Joyce, Barry WT, Birrer MJ, et al. A randomized phase II trial comparing efficacy of the combination of the PARP inhibitor olaparib and the antiangiogenic cediranib against olaparib alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr LBA500).