

Tossicità da osimertinib e necitumumab

Elisa Minenza

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

RIASSUNTO

Il carcinoma del polmone costituisce il 12,9% circa di tutte le nuove diagnosi di neoplasia, con circa 1,8 milioni di nuovi casi/anno. Il 70% circa delle nuove diagnosi si presenta all'esordio come malattia localmente avanzata o metastatica con una sopravvivenza mediana che si attesta a 12-14 mesi. Negli ultimi anni si è assistito ad un lieve e progressivo, anche se ad oggi modesto incremento in sopravvivenza globale grazie ad una migliore conoscenza della biologia molecolare e alla conseguente introduzione di farmaci biologici target.

In particolare nel sottogruppo di pazienti ad istologia non squamosa con mutazioni attivanti di EGFR sono in fase di sviluppo nuove molecole in grado di superare la resistenza al trattamento di prima linea con inibitori di tirosin chinasi, in particolare osimertinib sembra esplicare, con buon profilo di tossicità, una consistente attività nel gruppo di pazienti che sviluppano la mutazione di resistenza T790M.

Nei pazienti ad istologia squamosa invece non sono stati ad oggi identificati importanti target terapeutici per la prima linea di trattamento e i farmaci in studio come il cetuximab o il necitumumab forniscono dei benefici di efficacia piuttosto marginali che si associano inoltre ad importanti profili di tossicità.

Parole chiave. Necitumumab, osimertinib, neoplasia polmonare.

SUMMARY

Toxicity by osimertinib and necitumumab

Lung cancer accounts for about 12.9% of all newly diagnosed cancer, with about 1.8 million new cases / year. About 70% of new diagnoses is represented by locally advanced or metastatic disease with a median survival of 12-14 months. In recent years there has been a slight and gradual but modest increase in overall survival thanks also to the development of molecular biology with introduction of target biological drugs.

Particularly in the subset of patients with squamous histology with activating mutations of EGFR are developing new molecules that can overcome resistance to first-line treatment, in particular osimertinib seems to act in patients who develop resistance mutation T790M after previous treatment with tyrosine kinase inhibitors.

In patients with squamous histology however they have not been identified to date important therapeutic targets for the first line of treatment and the study drugs like cetuximab or necitumumab are associated to important toxicity and marginal benefits.

Key words. Necitumumab, osimertinib, lung cancer.

Osimertinib

Il 10-15% dei pazienti occidentali e fino al 30-40% dei pazienti asiatici affetti da carcinoma del polmone non microcitoma (NSCLC) esprimono mutazioni attivanti del gene EGFR.

Questi pazienti ricevono in prima linea terapia mirata con inibitori di tirosin chinasi più efficaci della chemioterapia negli studi registrativi di confronto con un tasso di risposte obiettive pari al 50-80% per gli inibitori di tirosin chinasi rispetto al 30-35% della chemioterapia¹⁻⁴.

Sfortunatamente però dopo circa 9-13 mesi dall'inizio del trattamento i pazienti vanno incontro a progressione di malattia perché si sviluppano dei meccanismi di resistenza alla terapia farmacologica.

Tra i meccanismi di resistenza studiati due di essi sono i più frequenti: l'amplificazione di MET (trasformazione epitelio-mesenchimale) che attiva la via del PI3K (fosfatidil-inositolo 3 chinasi) e lo sviluppo della mutazione secondaria di resistenza EGFR T790M⁵ che è dovuta ad una sostituzione nucleotidica in posizione 2369 dell'esone 20. Tale meccanismo costituisce circa il 50-60% dei casi di acquisita resistenza ad un inibitore di tirosin chinasi reversibile in prima linea.

Recentemente inoltre è stato valutato che tale mutazione di resistenza T790M possa essere presente anche nel 3-40% dei pazienti naive al trattamento con inibitori di tirosin chinasi suggerendo la presenza di cloni resistenti de novo.

Osimertinib è un potente inibitore irreversibile ed altamente selettivo dei recettori per il fattore di crescita epidermico (EGFR), che presentano mutazioni sensibilizzanti (EGFRm+) compresa la mutazione di resistenza T790M non interferendo con l'attività del recettore non mutato⁶.

Nel novembre 2015 osimertinib ha ricevuto approvazione accelerata FDA per pazienti affetti da carcinoma del polmone NSCLC avanzato, portatori di mutazione T790M del gene EGFR in progressione di malattia dopo un precedente trattamento con inibitori di tirosin chinasi.

Osimertinib viene assunto alla dose giornaliera di 80 mg in unica somministrazione. Se si dimentica di assumere una dose del farmaco bisogna riassumerla per supplire alla dimenticanza a meno che la dose successiva debba essere as-

sunta entro 12 ore. Può essere assunto in concomitanza o meno dei pasti indicativamente alla stessa ora del giorno.

Non sono necessari aggiustamenti posologici in base all'età, etnia, peso corporeo, sesso o abitudine tabagica.

Osimertinib ha un prevalente metabolismo epatico (per il 65% del totale), in minor misura renale mentre il 2% è eliminato in modo inalterato. Non sono previste riduzioni di dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve, non consigliata la somministrazione in presenza invece di un danno epatico moderato-severo per la mancanza di dati in letteratura su questi pazienti; non è necessario inoltre adeguare il dosaggio in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata mentre non è consigliata la somministrazione in pazienti con insufficienza renale grave vista la mancanza di dati a riguardo.

Uno studio di fase I/II⁷ ha arruolato complessivamente 253 pazienti in progressione di malattia dopo trattamento di prima linea con inibitori di tirosin chinasi per NSCLC malattia avanzata EGFRm+ di cui 31 venivano sottoposti ad una fase di dose-escalation con somministrazione del farmaco a partire dalla dose di 20 mg poi a salire di 20 mg in 20 mg fino alla dose massima di 240 mg. Ogni volta che una dose si dimostrava attiva veniva iniziata una fase di dose-expansion con i pazienti sottoposti a quello specifico dosaggio. Nella fase di dose escalation non si evidenziava una tossicità dose-limitante.

I pazienti trattati con dosaggi pari a 160 mg o 240 mg hanno però evidenziato un aumento della frequenza e della severità di alcuni effetti avversi tipici indotti dall'EGFR (principalmente diarrea ed eruzione cutanea) rispetto al dosaggio di 80 mg.

L'analisi di attività della fase II dello studio ha valutato il tasso di risposte obiettive che si attesta al 51% (in particolare questa percentuale saliva al 61% tra i pazienti che presentavano la mutazione T790M e scendeva al 21% nei pazienti che non presentavano la mutazione). La PFS mediana è stata di 9,6 mesi e 2,8 mesi rispettivamente per i pazienti con o senza mutazione T790M.

Le tossicità più frequenti, principalmente di grado lieve e moderato, sono state: diarrea, rash muco-cutaneo, paronichia, nausea, diminuzione dell'appetito.

Due studi clinici di fase II ancora non pubblicati hanno valutato il trattamento con osimertinib alla dose di 80 mg/die⁸ in 411 pazienti in progressione di malattia dopo trattamento di prima linea con inibitori di tirosin chinasi per NSCLC malattia avanzata EGFRm+ e presenza di mutazione T790M. L'ORR, endpoint primario dello studio, era pari al 59%.

Oltre agli effetti collaterali sopra detti sono stati segnalati casi di polmoniti interstiziali, cardiomiopatia, prolungamento del tratto QTc, diarrea ed eruzione cutanee.

Il farmaco è al momento in fase di valutazione in uno studio di fase III di confronto tra efficacia e tossicità di osimertinib rispetto alla chemioterapia con doppiette a base di platino in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico EGFR T790M positivo, in progressione dopo una precedente terapia con inibitori di tirosin chinasi di EGFR.

Inoltre è stato da poco chiuso lo studio FLAURA 1 che valuta in pazienti naive l'impiego di osimertinib rispetto agli inibitori di tirosin-chinasi oggi a disposizione.

Principali effetti collaterali

Patologie muco cutaneo

Esse riguardano circa il 40% dei pazienti trattati negli studi di fase II, generalmente di grado lieve-moderato vista l'azione altamente selettiva di osimertinib.

Si manifestano principalmente con: eruzioni cutanee (40% circa), secchezza della cute (30% circa), paronichia (25% circa) e prurito (14%).

I trattamenti sono a base di creme steroidee, antibiotici topici o sistemici, antiistaminici topici o sistemici, creme retinoidi.

Diarrea

La diarrea colpisce fino al 47% circa dei pazienti in trattamento, anch'essa principalmente di grado lieve-moderato.

Prolungamento del QTc

Esso può comportare un maggior rischio di tachiaritmie ventricolari e (ad es. torsioni di punta) o morti improvvise. Pazienti con prolungamento del QTc >500 msec in due ECG successivi devono interrompere il trattamento e monitorizzare strettamente l'ECG fino alla risoluzione dello stesso. Se l'intervallo scende a 480 msec è possibile riprendere il trattamento ma a dose dimezzata (40 mg/die). Se la risoluzione avviene dopo 2 settimane o si accompagna a sintomi/segni di aritmia grave si consiglia di interrompere definitivamente il trattamento. Negli studi di fase II meno dell'1% dei pazienti ha presentato un QTc superiore a 500 msec e il 2,7% dei pazienti ha presentato un aumento del QTc basale superiore a 60 millisecondi, non si sono riscontrati eventi aritmici. Un'analisi farmacocinetica ha consentito di predire un incremento concentrazione-dipendente del prolungamento dell'intervallo QTc.

Malattia polmonare interstiziale

La malattia polmonare interstiziale (ILD) si verifica in circa il 3% dei pazienti ed è risultata fatale in circa lo 0,5% degli oltre 1200 pazienti arruolati al momento negli studi clinici. La diagnosi comporta la sospensione del farmaco e la somministrazione di terapia steroidea sistemica. Generalmente dopo il trattamento e la sospensione del farmaco il quadro clinico è reversibile e la possibilità di riprendere il farmaco è legata all'entità dell'effetto avverso e alla sua durata.

Negli studi di fase II la percentuale di pazienti con ILD è stata del 2,7% con lo 0,7% che hanno avuto ILD di Grado 3-4 e nell'1% dei casi è risultata fatale.

L'incidenza di ILD è stata del 6,2% dei pazienti ad etnia giapponese, 1,2% dei pazienti ad etnia asiatica e 2,4% dei pazienti non asiatici negli studi di fase II.

Il tempo mediano di insorgenza di ILD o reazioni avverse simil-ILD è stata di 2,7 mesi.

Alterazioni laboratoristiche

Negli studi di fase II le alterazioni laboratoristiche consistono principalmente in piastrinopenia di grado lieve nel 54% dei casi e di grado elevato nell'1,2% dei casi, leucopenia nel 67% dei casi di grado lieve e di grado elevato nell'1-2% dei casi e neutropenia di grado lieve in circa il 30% dei casi e nel 3,4% di grado elevato.

Il 46% dei pazienti trattati con osimertinib aveva un'età uguale o superiore a 65 anni e il 13% aveva un'età uguale o superiore a 75 anni. I pazienti di età superiore a 65 anni rispetto a quelli di età inferiore hanno presentato negli studi clinici di fase II una maggiore percentuale di effetti avversi (23% *versus* 17%). I tipi di eventi avversi sono risultati simili a prescindere dall'età.

I pazienti più anziani hanno anche presentato un maggiore numero di eventi avversi di G3 o superiore, rispettivamente del 32% *versus* 28%.

Necitumumab

Il carcinoma del polmone ad istologia squamosa rappresenta circa il 30% di tutti i NSCLC. Diversamente dall'istologia non squamosa dove il trattamento di prima linea con terapie a bersaglio molecolare in pazienti selezionati dal punto di vista biologico per la presenza di mutazioni attivanti dell'EGFR o per la traslocazione di EML4-ALK ha determinato importanti benefici, per l'istologia squamosa, dove la percentuale di mutazioni attivanti l'EGFR o la traslocazione di EML4-ALK sono estremamente rare, la prima linea di trattamento rimane la chemioterapia di combinazione contenente platino.

L'istologia squamosa però è caratterizzata da una sovraespressione di EGFR nel 60-80% dei casi e in percentuale del 7-10% anche da alterazioni molecolari che riguardano l'EGFR, tanto che sono oggetto di studio anticorpi IgG1 rivolti al recettore EGFR, in particolare il cetuximab⁹ e il necitumumab.

Il necitumumab è un anticorpo umano monoclonale della classe IgG1 che si lega in modo competitivo al dominio extracellulare del recettore EGFR inibendone l'interazione con il ligando EGF e conseguentemente l'adozione della conformazione recettoriale necessaria per la dimerizzazione. Inoltre il necitumumab può anche indurre una immuno-citotossicità anticorpo dipendente. Ne consegue una down-regulation recettoriale e una inibizione del segnale di EGFR.

Necitumumab è stato approvato a novembre 2015 dalla FDA per l'utilizzo in combinazione a chemioterapia contenente cisplatino e gemcitabina nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da NSCLC ad istologia squamosa localmente avanzato o metastatico, sulla base dello studio SQUIRE¹⁰.

Lo studio SQUIRE, randomizzato di fase III, confronta in 1093 pazienti affetti da NSCLC ad istologia squamosa in prima linea di trattamento la combinazione di platino e gemcitabina rispetto alla stessa doppietta chemioterapica con l'aggiunta di necitumumab.

Il necitumumab veniva infuso alla dose fissa di 800 mg

nei giorni 1-8 di ogni ciclo in combinazione alla chemioterapia per un numero massimo di 6 cicli e poi in monoterapia fino a progressione o tossicità. L'endpoint primario dello studio, la sopravvivenza globale, è risultato superiore in modo statisticamente significativo, nonostante il beneficio sia modesto, nel braccio di trattamento con necitumumab (11,5 mesi rispetto a 9,9 mesi, HR = 0,84); pressoché sovrapponibile invece la sopravvivenza libera da progressione (PFS) risultata nei due bracci di 5,5 e 5,7 mesi. In mancanza di un preciso target di azione dell'anticorpo ad oggi non identificato¹¹, lo studio documenta un modesto guadagno in OS (1,6 mesi) con l'aggiunta di necitumumab a scapito di un consistente incremento della tossicità.

Il farmaco è poi stato valutato in un secondo studio di fase III (INSPIRE)¹² su 633 pazienti ad istologia non squamosa randomizzati a ricevere in prima linea necitumumab in combinazione a chemioterapia contenente cisplatino e pemetrexed rispetto alla sola chemioterapia. Lo studio è stato chiuso prematuramente alla luce dell'elevata incidenza di eventi tromboembolici durante i primi due cicli di trattamento. Non sono state evidenziate differenze significative in termini di sopravvivenza globale (11,3 e 11,5 mesi rispettivamente nel braccio sperimentale e in quello di controllo). Anche in questo studio l'aggiunta di necitumumab ha aumentato l'incidenza e la severità degli effetti avversi, in particolare gli eventi tromboembolici, le alterazioni degli elettroliti e il rash cutaneo.

In entrambi gli studi si è registrato un incremento del numero di morti nel braccio di pazienti trattati con necitumumab (2,2% vs 0,5% nel primo studio e 3,6% vs 1,6% nel secondo studio) per cause non precisate. Probabilmente i disturbi elettrolitici relati alla combinazione di necitumumab e chemioterapia in unione ad un quadro di predisposizione dovuto alle comorbilità di alcuni pazienti (ad esempio vasculopatia, ipertensione) hanno giocato un ruolo nell'eziologia di tali eventi.

Effetti collaterali più frequentemente riportati

Eventi tromboembolici

Eventi tromboembolici venosi (VTE) o arteriosi (ATE) sono risultati tre volte più frequenti nei pazienti con anamnesi di eventi tromboembolici come l'embolia polmonare, la trombosi venosa profonda, l'infarto del miocardio o l'ictus) o di fattori di rischio preesistenti come l'età avanzata, l'immobilità prolungata, ecc.

Nello studio SQUIRE gli eventi tromboembolici venosi principalmente rappresentati da trombosi venose profonde ed embolia polmonare sono stati riportati in circa l'8% dei pazienti di cui nel 4% dei pazienti di grado elevato.

L'incidenza di VTE ad esito fatale è risultata simile nei due bracci di trattamento pari allo 0,2%.

Gli ATE rappresentati principalmente da ictus e infarto del miocardio riguardano circa il 4% dello studio SQUIRE, nel 3% dei casi di grado severo. ATE ad esito fatale hanno riguardato lo 0,6% dei pazienti nel braccio sperimentale rispetto allo 0,2% del braccio di controllo.

Nello studio INSPIRE, VTE hanno riguardato l'11% dei pazienti nel braccio sperimentale rispetto all'8% del braccio di controllo. Eventi di grado elevato nel 6% e 4% di pazienti rispettivamente.

Gli eventi tromboembolici arteriosi invece sono risultati più frequenti nello studio INSPIRE nel braccio della sola chemioterapia (6% *versus* 4%), nel 4% e 3% rispettivamente di grado severo.

Sembra esserci una correlazione tra l'utilizzo di anticorpi anti-EGFR e la patogenesi di eventi tromboembolici soprattutto di tipo venoso (trombosi venose profonde ed embolia polmonare), probabilmente causata dall'inibizione indiretta del segnale mediato dal Vascular Endothelial Growth Factor¹³.

Reazioni cutanee

Riguardano circa il 78% dei pazienti trattati con necitumumab e sono essenzialmente rappresentate da: eritema acneiforme, dermatite acneiforme, secchezza della cute, prurito e fissurazioni cutanee, paronichia ed eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mano-piede).

Le reazioni cutanee sono generalmente di grado lieve, solo il 6% circa dei pazienti ha presentato reazioni di G3-4. L'1,7% dei pazienti ha sospeso il trattamento a causa delle manifestazioni cutanee. L'insorgenza delle manifestazioni cutanee è risultata maggiore durante il primo ciclo di trattamento e si sono risolte entro 17 settimane dalla loro insorgenza. Misure preventive come applicazioni di creme idratanti e protezioni solari sono consigliate.

Il trattamento riguarda essenzialmente la somministrazione di steroidi soprattutto per via topica e terapia antibiotica come la doxiciclina. Nei casi di grado elevato viene consigliata la temporanea sospensione del trattamento. Sono stati inoltre segnalati casi di tricomegalia delle ciglia di G1.

Alterazioni elettrolitiche

Nell'81,3% dei pazienti si è manifestata una riduzione progressiva dei livelli di magnesio sierico fino ad uno stato di grave ipomagnesiemia nel 18,7% dei pazienti.

Dopo un ritardo della somministrazione della dose, l'ipomagnesiemia può ripresentarsi con lo stesso grado o con un peggiore grado di tossicità. I pazienti devono essere attentamente monitorizzati per quello che riguarda gli elettroliti nel siero, in particolare magnesio, potassio e calcio prima di ogni somministrazione di necitumumab e al termine del trattamento al fine di intraprendere una tempestiva terapia di ripristino se necessario.

Patologie cardio-respiratorie

I pazienti in trattamento con necitumumab hanno sviluppato una maggiore frequenza di morte improvvisa, in particolare nel 2,8% (15/538) rispetto allo 0,6% della sola chemioterapia dei pazienti dello studio SQUIRE. Dei 15 pazienti 12 sono deceduti entro 30 giorni dall'ultima dose di necitumumab ed avevano come comorbilità: coronaropatia (3), ipomagnesiemia (4), malattia polmonare cronica ostruttiva (7), ipertensione (5).

Da segnalare inoltre la possibilità di reazioni di ipersensibilità/ reazioni correlate all'infusione in circa l'1,5% dei pazienti, di grado severo nello 0,4% di essi; generalmente avvengono dopo la prima o seconda somministrazione di necitumumab e si manifestano con brividi, febbre e dispnea. In questi pazienti se la reazione è di G1-2 e il trattamento viene proseguito previa premedicazione con corticosteroidi ed antipiretici in aggiunta ad antistaminico.

Per quanto riguarda i pazienti anziani (età > 70 anni) o con PS ECOG 2 l'efficacia del necitumumab e il suo profilo di tossicità sono risultati sovrapponibili rispetto ai pazienti giovani. •

Bibliografia

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
2. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell-lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-46.
3. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-34.
4. Wu YL, Zhou C, Hu C-P, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): Abstr 8016.
5. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2070-5.
6. Thomas E, Stinchcombe TE. AZD9291 in epidermal growth factor receptor inhibitor-resistant non-small-cell-lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5: 92-4.
7. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1689-99.
8. Osimertinib FDA drug: www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm472565.htm
9. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-31.
10. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 763-74.
11. Zugazagoitia J, Ponce S, Paz-Ares L. Necitumumab for first-line treatment of advanced, squamous, non-small-cell lung cancer: a relevant step forward? *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5: 95-7.
12. Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu T, et al. Randomized phase 3 trial (INSPIRE) of necitumumab plus cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-pemetrexed alone as first-line therapy in stage IV non-squamous NSCLC. *Lancet Oncol* 2015; 16: 328-37.
13. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, et al. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2012; 23: 1672-9.