



L'innovazione nella pratica clinica tra efficacia e sostenibilità



Il concetto dell'innovazione al centro di una tre giorni itinerante che, collegando virtualmente l'Italia da nord a sud, ha visto oncologi medici e farmacisti ospedalieri interrogarsi sulle questioni più cruciali in un momento di ristrettezze economiche e di criticità di sistema. Sotto il patrocinio di AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e SIFO (Società italiana di Farmacia Ospedaliera e di Servizi Farmaceutici delle Aziende sanitarie), si è svolta la seconda edizione di **Nanohealth Seminar: focus on Oncology**; tre incontri ravvicinati di approfondimento sulla ricaduta nella pratica clinica di nab-paclitaxel, il primo chemioterapico in nanoparticelle, durante i quali si è ribadita la necessità di una forte collaborazione tra le Società scientifiche per attuare soluzioni sul piano sanitario altrettanto innovative in modo da evitare disparità e iniquità di accesso alle cure, assicurando un'assistenza omogenea su tutto il territorio nazionale. [» continua](#)

L'intervista a Mauro Ferrari Nanoparticelle: cambiamento radicale nella cura dei tumori

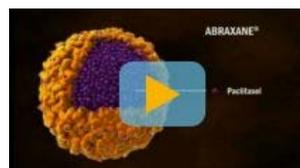
La nanomedicina offre opportunità uniche e innovative per affrontare la complessità del cancro proprio per la natura singolare delle proprietà osservabili in nanoscala. In altre parole, è proprio la dimensione infinitesimale che consente di aggredire il tumore sullo stesso livello.

"La biologia si basa su una quantità enorme di oggetti nanoscopici (proteine, organelli cellulari, acidi nucleici, ecc), la cui aggregazione a livelli microscopici conferisce loro funzione, proprietà e ruolo specifici", spiega il professor Mauro Ferrari, presidente del Methodist Hospital Research Institute di Houston, il più importante centro al mondo nella ricerca sulle nanotecnologie. *"Così se la vita è assimilabile alla capacità di processare adeguatamente nanoggetti, la malattia è data dalla possibilità di processarli in modo improprio".* Di conseguenza, l'interesse verso le potenzialità delle nanotecnologie in oncologia è data dalla fattibilità di poter interferire con i processi che alterano la normale fisiologia della cellula e le interazioni con il microambiente tumorale, e di sfruttare le alterazioni patologiche per ottenere un vantaggio terapeutico.

[» continua](#)

Il meccanismo d'azione di nab-paclitaxel

Il fabbisogno di sostanze nutritive necessarie per la replicazione delle cellule neoplastiche, e quindi per la crescita del tumore, determina l'accumulo preferenziale di albumina circolante nel microambiente tumorale. [» continua](#)



Nab-paclitaxel: lo stato dell'arte del tumore della mammella metastatico

Fin dai primi studi condotti con il farmaco, una serie di evidenze scientifiche hanno documentato le caratteristiche di nab-paclitaxel che, trasferite sul piano dell'efficacia clinica, sono state ampiamente avvalorate dai risultati dello studio registrativo in pazienti con tumore alla mammella metastatico. [» continua](#)

Nab-paclitaxel: studi in corso e prospettive future

Al momento sono in corso o pianificati numerosi studi con nab-paclitaxel per definirne con maggior precisione il ruolo nel trattamento della malattia metastatica (in monoterapia, in combinazione ad altri agenti anti-tumorali, anche in relazione alla flessibilità posologica di dosaggio del farmaco) e per indagare le potenzialità in contesti diversi dal metastatico.

[» Nella malattia metastatica](#)

[» In neoadiuvante](#)



●●● L'innovazione nella pratica clinica tra efficacia e sostenibilità

"L'innovazione in Sanità può essere ottenuta solo integrando competenze ed esperienze a diversi livelli, e il farmacista ospedaliero ha un ruolo altamente funzionale come interlocutore tra clinici e amministratori", ha sottolineato la presidente della SIFO Laura Fabrizio. "Aggiornamento scientifico e professionale sono indispensabili tanto più in un ambito come la nanomedicina che, mettendo a disposizione nuovi e più efficaci strumenti di diagnosi e di cura, ha iniziato a rivoluzionare la pratica medica". "L'innovazione in oncologia rappresenta un'importante sfida per la sostenibilità del nostro sistema sanitario e per la cura dei tumori", ha proseguito il presidente dell'AIOM Stefano Cascinu. "L'aumento della sopravvivenza dei nostri pazienti, un fatto ormai consolidato, dipende anche da una visione globale dell'assistenza, capace di abolire gli sprechi, riconoscere il valore di ciò che è veramente innovativo, favorire l'introduzione in clinica di terapie con un ottimo rapporto costo/beneficio e, soprattutto, offrire la migliore cura disponibile a tutti i pazienti".

●●● L'intervista a Mauro Ferrari

Nanoparticelle: cambiamento radicale nella cura dei tumori

"L'impiego di nanoparticelle consente di superare le barriere biologiche e di migliorare la farmacocinetica dei farmaci convenzionali. Le nanoparticelle sono infatti in grado di passare attraverso fenestrazioni, non osservabili nei tessuti sani ma presenti nell'endotelio vascolare afferente al tumore, per veicolare carichi di principio attivo direttamente nel sito tumorale. Le nanoparticelle sono strutture complesse capaci di incorporare diversi componenti e avere quindi caratteristiche funzionali e proprietà fisico-chimiche uniche a livello cellulare, atomico e molecolare".

Un esempio concreto di applicazione nanotecnologica è nab-paclitaxel, per il cui sviluppo sono state create nanoparticelle di albumina contenenti paclitaxel, della dimensione di 130 nanometri, la stessa delle fenestrazioni presenti nell'endotelio vascolare dei tessuti tumorali. Una volta iniettate, le nanoparticelle si dissociano rapidamente nel flusso ematico in complessi di paclitaxel-albumina. *"L'albumina, naturalmente capace di trasportare nel sangue un'ampia gamma di molecole, svolge quindi la funzione di chaperon molecole per il rilascio preferenziale di paclitaxel nel sito tumorale"*. Senza necessità di pre-trattamento con steroidi, nab-paclitaxel si serve quindi delle alterazioni patologiche indotte dal tumore e della capacità dell'albumina di accumularsi nei tessuti tumorali tramite il processo di attivazione della transcitosi endoteliale caveolare mediata da gp60. Nab-paclitaxel è in grado di rilasciare il principio attivo nei tessuti tumorali a concentrazioni superiori del 33% rispetto a paclitaxel convenzionale. *"Per il profilo di farmacocinetica, efficacia e sicurezza diverso dal farmaco convenzionale corrispondente, nab-paclitaxel è stato il primo chemioterapico che si basa sulle nanotecnologie che è stato approvato da FDA e EMA inizialmente per il trattamento del carcinoma della mammella metastatico e, di recente, nel tumore metastatico del pancreas"*.

●●● Il meccanismo d'azione di nab-paclitaxel

L'albumina è in grado di raggiungere i tumori tramite:

- transcitosi mediata dalla glicoproteina gp60 (recettore specifico per l'albumina). Il legame dell'albumina al recettore innesca il processo di invaginazione della membrana cellulare con la formazione di caveole: una volta sigillate, le caveole formano vescicole, attraversano la cellula endoteliale e, fondendosi con la membrana basale della cellula, rilasciano il contenuto delle vescicole nello spazio extracellulare
- effetto EPR (*Enhanced permeation and retention*). Dipende dall'aumentata permeabilità della vascolarizzazione tumorale e dal ridotto drenaggio del sistema linfatico del tessuto tumorale. La maggiore permeabilità della vascolarizzazione tumorale conferisce una massiccia extravasazione di molecole nel tessuto tumorale, mentre la riduzione del drenaggio linfatico impedisce la corretta clearance delle molecole di determinate dimensioni come l'albumina, inducendone l'accumulo nella massa tumorale.

Nab-paclitaxel è paclitaxel legato all'albumina formulato in nanoparticelle. Una volta iniettate, le nanoparticelle di nab-paclitaxel si disgregano in complessi più piccoli di paclitaxel-albumina. Il farmaco è presente nel circolo ematico sia in frazione legata all'albumina (infusa o endogena) che in frazione libera ed è quindi trasportato nel sito tumorale mediante il processo attivo di transcitosi mediato dal recettore e per diffusione passiva.

Il meccanismo d'azione chiarisce il favorevole profilo farmacocinetico di nab-paclitaxel rispetto ai taxani convenzionali.

Rispetto a paclitaxel convenzionale, il farmaco ha dimostrato:

- un più ampio volume di distribuzione
- una clearance più rapida
- una frazione libera maggiore di principio attivo (6,3% vs 2,4%; $p < .001$)
- una maggiore esposizione sistemica (3 volte)
- concentrazioni massimali di farmaco in frazione libera (10 volte).

I risultati dello studio Costanza

La terapia con nab-paclitaxel per il trattamento del carcinoma mammario metastatico ha un profilo di costo-efficacia favorevole nell'ottica del Sistema sanitario italiano poiché in linea con i criteri definiti dall'Associazione Italiana di Economia Sanitaria. I risultati dello studio Costanza indicano infatti che le probabilità di nab-paclitaxel di essere costo-efficace è compresa tra €16.316 e €40.000 e rientrano quindi nei range di accettabilità (€25.000-40.000). È emerso dallo studio di farmacoeconomia Costanza che ha confrontato i costi di nab-paclitaxel rispetto a paclitaxel convenzionale, utilizzando il modello di Markov applicato a tre stati di salute (risposta, progressione e morte) analizzati in un arco temporale di 5 anni. Rispetto a paclitaxel convenzionale, il costo medio incrementale di nab-paclitaxel è di €2.506, con un guadagno aggiuntivo in anni di vita liberi da progressione di 0.134. Relativamente alla sopravvivenza attesa pesata per il consumo di risorse, nab-paclitaxel determina inoltre un guadagno aggiuntivo di 0.165 QALY (anni di vita pesati per la qualità), equivalenti a 0.265 anni di vita salvati, ossia a un ICER di €15.189. L'ICER è l'indice utilizzato per valutare l'entità di risorse aggiuntive necessarie per ottenere un beneficio additivo di trattamenti diversi a confronto.

In sintesi, lo studio Costanza dimostra che:

- rispetto a paclitaxel convenzionale, nab-paclitaxel prolunga di 3,18 mesi l'aspettativa di vita delle pazienti e di quasi 2 mesi l'aspettativa di vita corretta per la qualità della vita
- nab-paclitaxel riduce del 59% i tempi di permanenza delle pazienti presso la struttura ospedaliera per la somministrazione della terapia
- nab-paclitaxel dimezza i costi di pre-medicazione, somministrazione e post-medicazione
- il costo per QALY di € 15.189 è al di sotto delle soglie di accettabilità proposte per l'Italia.



Nab-paclitaxel:

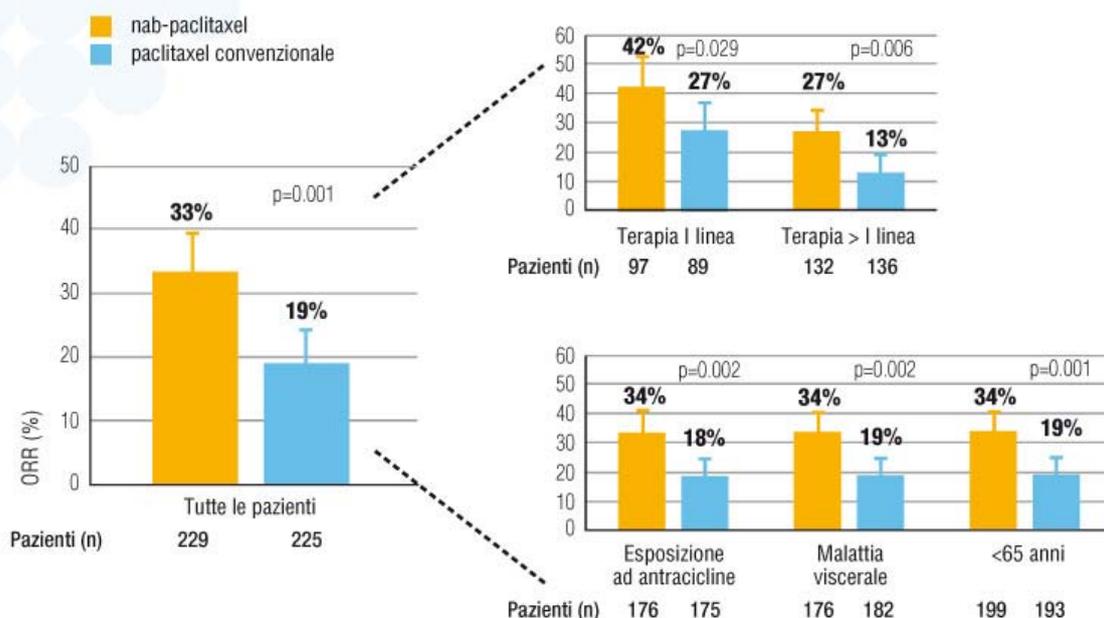
lo stato dell'arte del tumore della mammella metastatico

Lo studio randomizzato in aperto di fase III, pubblicato nel 2005 da *Gradishar e coll.*, ha valutato efficacia e sicurezza di nab-paclitaxel (260 mg/m² ogni 3 settimane senza pre-medicazione) nei confronti di paclitaxel alla dose standard di registrazione (175 mg/m² ogni 3 settimane con necessarie pre-meditazioni).

Allo studio, che aveva come endpoint primario i tassi di risposte obiettive, hanno partecipato 454 pazienti; era consentito il pre-trattamento con taxani ma solo nel setting adiuvante con un intervallo libero di malattia di almeno 1 anno e non era possibile un *rechallenge* del taxano per la malattia metastatica. Complessivamente, nessuna delle pazienti era stata precedentemente esposta a taxani, l'80% aveva una pre-esposizione ad antracicline e, sempre nell'80% dei casi, le pazienti hanno ricevuto il farmaco in studio in I o II linea di trattamento.

I risultati hanno dimostrato la superiorità di nab-paclitaxel, rispetto a paclitaxel convenzionale, con un vantaggio che si è mantenuto in tutte le sotto-analisi condotte sia in termini di linee di trattamento che di esposizione ad antracicline, malattia viscerale o età del paziente.

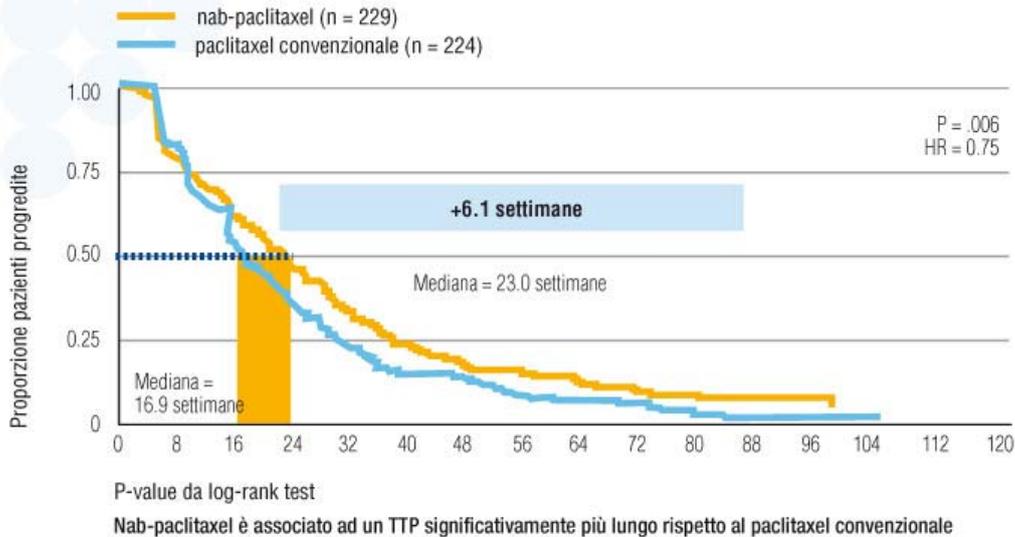
Tassi di risposta complessiva (ORR) nelle pazienti trattate con nab-paclitaxel vs paclitaxel convenzionale



Gradishar et al. J Clin Oncol. 2005;23(31): 7794-7803

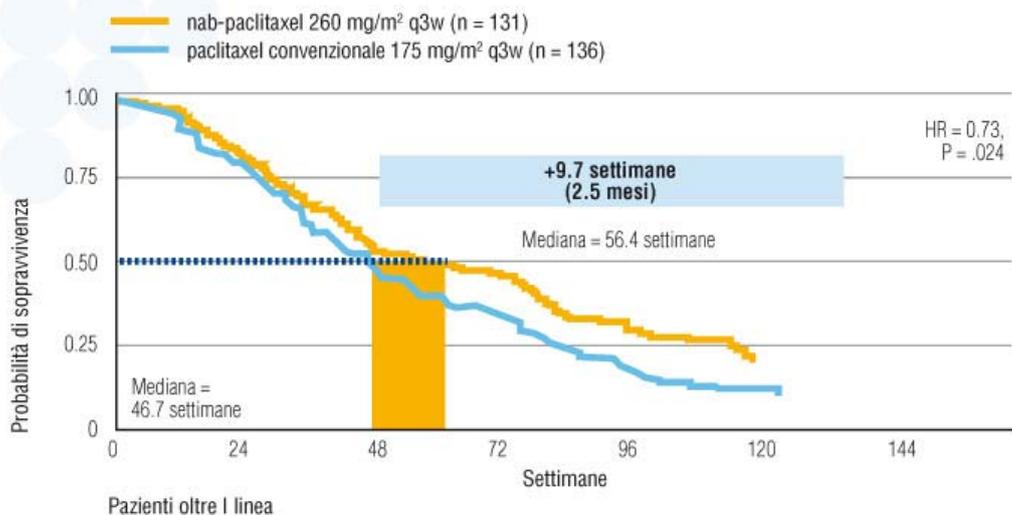
Il trattamento con nab-paclitaxel, ha permesso di allungare il tempo alla ripresa di malattia con un guadagno di 6 settimane e un hazard ratio di 0.75. Nelle pazienti trattate in II linea, sono stati anche rilevati miglioramenti in termini di sopravvivenza rispetto allo standard terapeutico di paclitaxel convenzionale (p=0,024).

Prolungamento del tempo alla progressione (TTP)



Gradishar et al. J Clin Oncol. 2005;23:7794-7803

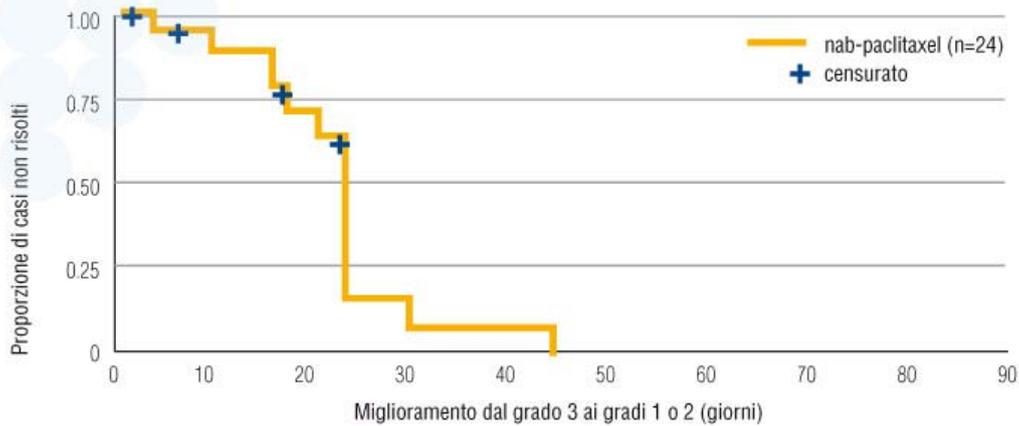
Miglioramento della sopravvivenza complessiva (OS)



Gradishar et al. J Clin Oncol. 2005;23:7794-7803

Il trattamento con nab-paclitaxel ha evidenziato un buon profilo di sicurezza. Rispetto al *delivery* selettivo a livello del tessuto neoplastico, è stata riscontrata una minor incidenza delle tossicità classiche della chemioterapia come la neutropenia. Non sono state riportate reazioni di ipersensibilità e minima mielosoppressione. Nonostante la maggior frequenza di neurotossicità, la cui incidenza è elevata anche a causa di un lungo periodo trattamento chemioterapico, l'importante vantaggio per la pratica clinica dipende dal tempo al miglioramento della neuropatia sensoriale, che è significativamente minore con nab-paclitaxel (22 giorni) rispetto a paclitaxel convenzionale (79 giorni).

Tempi di risoluzione della neuropatia sensoriale



22 giorni (IC 95%, 17-22): tempo medio di miglioramento con nab-paclitaxel vs 79 giorni con paclitaxel convenzionale

Gradishar et al. J Clin Oncol 2005; 23:7794-803

Profilo di sicurezza di nab-paclitaxel rispetto a paclitaxel convenzionale

Eventi avversi, %	nab-paclitaxel 60 mg/m ² q3w (n = 226)		Paclitaxel convenzionale 175 mg/m ² q3w (n = 222)		P value
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4	
Ematologici					
Neutropenia	25	9	32	22	<.001
Trombocitopenia	<1	0	<1	0	NS
Anemia	<1	<1	0	<1	NS
Neutropenia febbrile	<1	<1	<1	0	NS
Non ematologici					
Neuropatia sensoriale	10	0	2	0	<.001
Fatigue	8	<1	3	<1	NS
Mialgia	7	0	2	0	NS
Vomito	3	<1	1	0	0.002
Edema	0	0	<1	0	NS
Ipersensibilità	0	0	1	0	NS
Tempo medio di miglioramento della neuropatia sensoriale al grado ≤2 (giorni)	22		79		.028

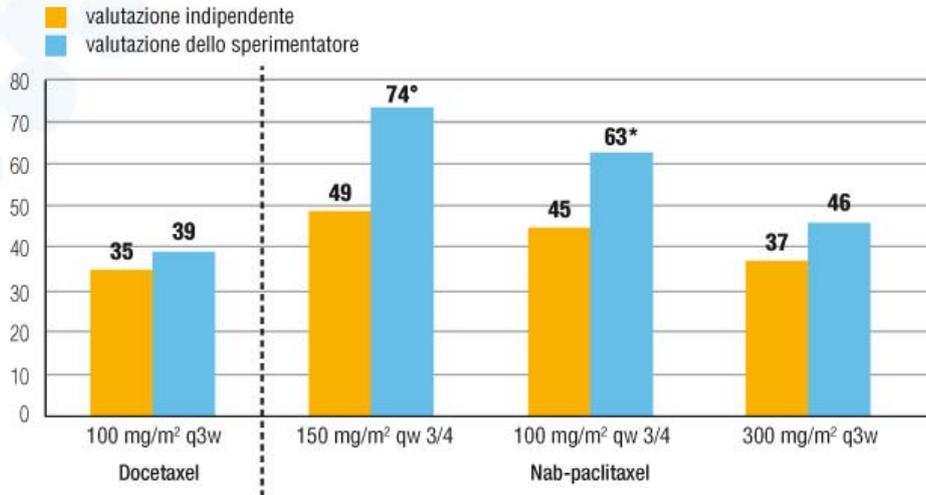
Davidson. EJC Supplements. 2010;8(1):11-18; Gradishar et al. J Clin Oncol. 2005;23(31):7794-7803; Cortes et al. EJC Supplements. 2010;8(1):1-10; Celgene Corporation. Data on file [CA 012 CSR]

Successivamente, sempre Gradishar e coll., in una pubblicazione del 2009, hanno confrontato diversi schemi e dosi di nab-paclitaxel, rispetto a docetaxel 100 mg/m². Nello studio di fase II, 302 pazienti con tumore alla mammella metastatico sono state randomizzate in quattro bracci di trattamento di I linea:

- nab-paclitaxel ogni 3 settimane alla dose di 300 mg/m²
- due schedule settimanali alla dose di 100 mg/m² e di 150 mg/m²
- il braccio di controllo con docetaxel 100 mg/m² ogni 3 settimane.

L'endpoint primario era la percentuale di risposte obiettive che, rispetto al taxano convenzionale, è risultata significativamente più elevata nei due gruppi in cui nab-paclitaxel è stato somministrato in schedula settimanale (150 mg/m² e 100 mg/m²). Un altro importante dato emerso dallo studio riguarda non solo la riduzione della massa tumorale, ma anche la velocità con la quale tale riduzione avviene. Inoltre, il tempo necessario alla migliore risposta si ottiene dopo 2 cicli di trattamento con nab-paclitaxel settimanale.

Tasso di risposta complessiva e tempo alla miglior risposta



	Nab-paclitaxel			Docetaxel
	300 mg/m ² q3w (n = 76)	100 mg/m ² qw 3/4 (n = 76)	150 mg/m ² qw 3/4 (n = 74)	100 mg/m ² q3w (n = 74)
Ciclo alla Best Response Mediana (Range)	4 (3-21)	2 (2-8)	2 (2-15)	5 (2-18)

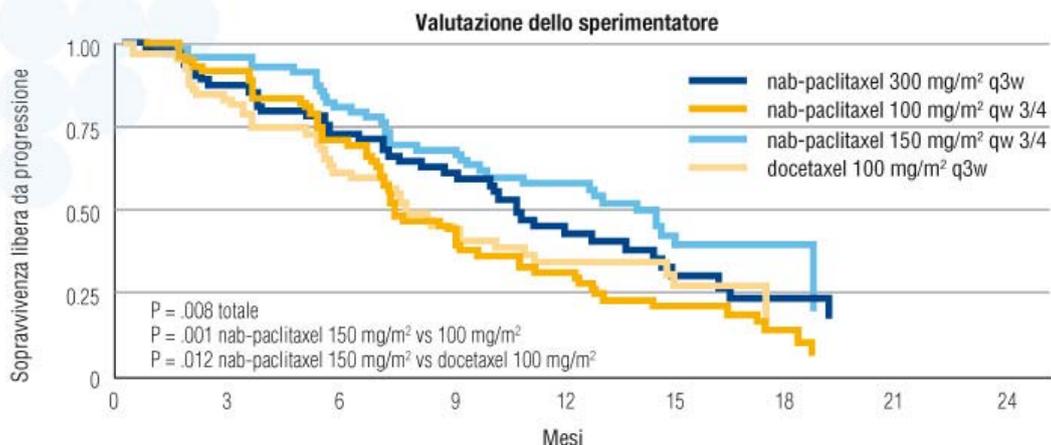
q3w, ogni 3 settimane; qw 3/4, prime 3 settimane su 4

- Basato su Kruskal-Wallis test
- Basato sulla valutazione dello sperimentatore che ha confermato la risposta

Gradishar et al. J Clin Oncol 2009; Gradishar et al. Clinical Breast Cancer 2012

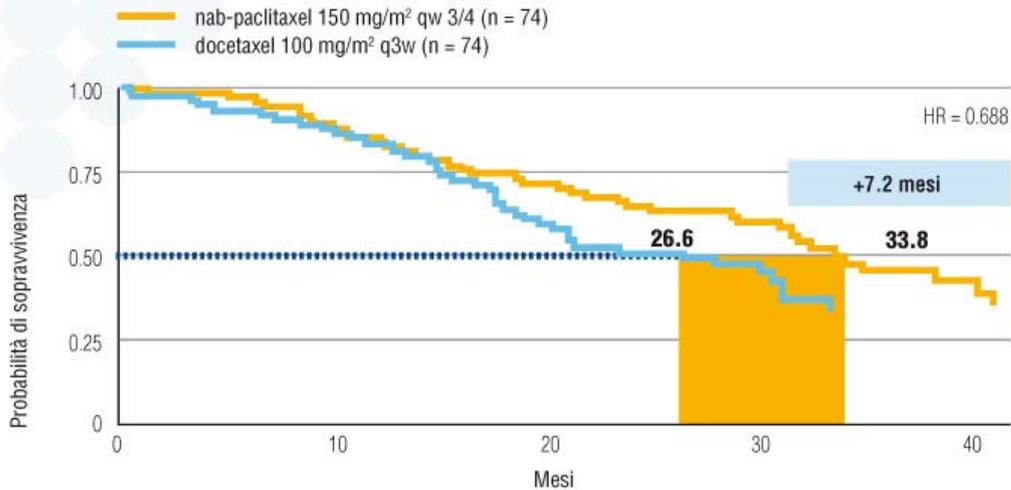
Relativamente all'endpoint secondario di sopravvivenza libera da progressione (PFS), nessuno dei bracci contenente nab-paclitaxel era inferiore a docetaxel 100 mg/m². Anzi, con lo schema settimanale di nab-paclitaxel 150 mg/m², si è registrato un vantaggio significativo sia in termini di PFS mediana (da 7,5 mesi si passa a 12,9 mesi) che di sopravvivenza complessiva.

Sopravvivenza libera da progressione



Gradishar et al. J Clin Oncol. 2009;27(22):3611-3619

Sopravvivenza complessiva (OS) di nab-paclitaxel 150 mg/m² settimanale vs docetaxel



Il braccio trattato con nab-paclitaxel 150 mg/m² ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza vs docetaxel

Gradishar et al. *Clin Breast Cancer* 2012;12(5):312-321

La superiorità di nab-paclitaxel rispetto a docetaxel è stata dimostrata anche in termini di sicurezza per quanto riguarda tossicità midollare e *fatigue*, mentre non sono emerse differenze rilevanti in termini di neurotossicità. Il tempo medio al miglioramento della neuropatia sensoriale è stato minore con nab-paclitaxel (19-22 giorni) che con docetaxel (37 giorni) che è inoltre associato a tassi di neutropenia più elevata (7% vs 1% con nab-paclitaxel).

Mentre gli studi di *Gradishar e coll.* sono stati condotti in una popolazione di pazienti scarsamente pre-trattate, il trial di *Blum e coll.* ha analizzato, in fase II, pazienti con carcinoma mammario metastatico pesantemente pre-trattate, ma refrattarie al trattamento con taxani. Nab-paclitaxel è stato assunto in schedula settimanale a due dosaggi diversi (100 e 125 mg/m²), dimostrando un beneficio clinico che con la dose settimanale più alta di nab-paclitaxel ha raggiunto il 37%.

Nab-paclitaxel in pazienti già trattate con taxani in terapia adiuvante

	nab-paclitaxel	
	100 mg/m ²	125 mg/m ²
ORR, %	14	16
Beneficio clinico*, %	26	37
PFS mediana, mesi	3	3.5
Sopravvivenza mediana, mesi	9.2	9.1

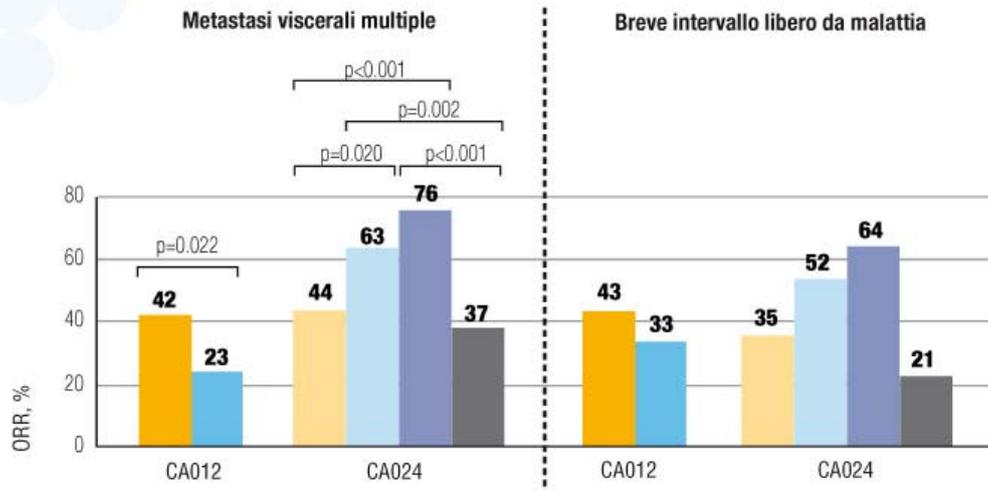
* ORR + stabilizzazione di malattia ≥ 16 settimane

Blum et al. *Clin Breast Cancer* 2007;7:850-856

Un'analisi di sotto-gruppo, condotta sui dati dei due studi di confronto verso taxani convenzionali, ha invece valutato se la somministrazione di nab-paclitaxel in I linea si accompagna a un'attività del farmaco anche nelle pazienti con fattori prognostici negativi, quali malattia viscerale e breve intervallo libero da malattia dalla fine del trattamento adiuvante (DFI). Anche nel sotto-gruppo di pazienti con prognosi sfavorevole, l'attività di nab-paclitaxel si mantiene inalterata, simile a quanto osservato nella popolazione globale e con gli stessi rapporti rispetto a docetaxel in termini di risposte obiettive e sopravvivenza complessiva.

Nab-paclitaxel: tasso di risposta nelle pazienti con fattori prognostici sfavorevoli

- nab-paclitaxel 260 mg/m² q3w
- paclitaxel convenzionale 175 mg/m² q3w
- nab-paclitaxel 300 mg/m² q3w
- nab-paclitaxel 100 mg/m² qw 3/4
- nab-paclitaxel 150 mg/m² qw 3/4
- docetaxel 100 mg/m² q3w

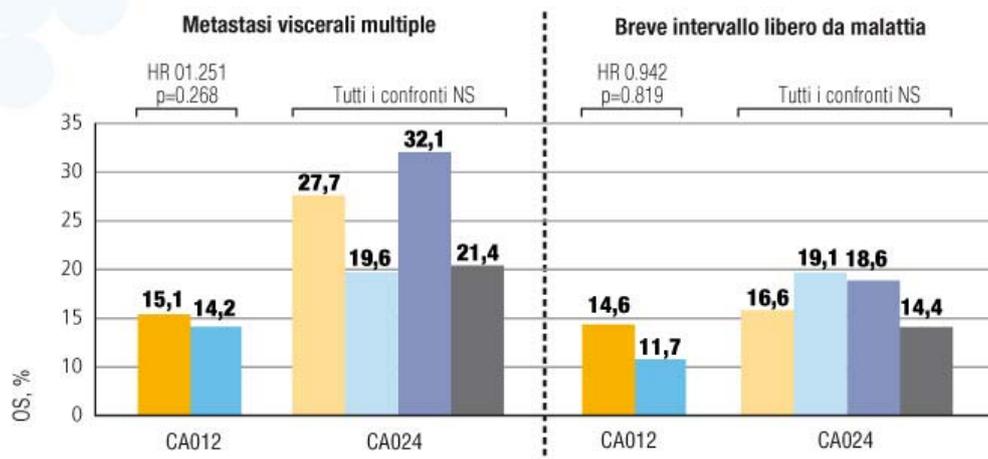


Nab-paclitaxel in prima linea ha dimostrato di avere un'elevata efficacia clinica nelle pazienti con carcinoma mammario e metastasi viscerali multiple o breve intervallo libero da malattia

O'Shaughnessy et al. Breast Cancer Res Treat. 2013;138:829-837

Nab-paclitaxel: sopravvivenza complessiva nelle pazienti con fattori prognostici sfavorevoli

- nab-paclitaxel 260 mg/m² q3w
- paclitaxel convenzionale 175 mg/m² q3w
- nab-paclitaxel 300 mg/m² q3w
- nab-paclitaxel 100 mg/m² qw 3/4
- nab-paclitaxel 150 mg/m² qw 3/4
- docetaxel 100 mg/m² q3w



O'Shaughnessy et al. Breast Cancer Res Treat. 2013;138:829-837

In conclusione, il trattamento con nab-paclitaxel è associato a migliore tasso di risposta e sopravvivenza complessiva (≥ 1 linea) e ad un tempo alla progressione di malattia più prolungato rispetto a paclitaxel convenzionale trisettimanale, nonché a tassi di risposta tumorali e di sopravvivenza libera da progressione superiori rispetto docetaxel. Infine, nab-paclitaxel, presentando un profilo di tossicità migliore rispetto a paclitaxel convenzionale e a docetaxel, è particolarmente indicato sia per le pazienti affette da carcinoma mammario metastatico refrattarie ai taxani e pesantemente pre-trattate sia in quelle pazienti con fattori prognostici sfavorevoli.

●● Nab-paclitaxel: studi in corso e prospettive future

Nab-paclitaxel nella malattia metastatica

Studio EFFECT

E' uno studio di fase II, randomizzato, che valuta efficacia ed impatto sulla funzione di due differenti dosi di nab-paclitaxel (125 mg/m² e 100 mg/m² ai giorni 1, 8, 15) nelle pazienti anziane con carcinoma mammario avanzato.

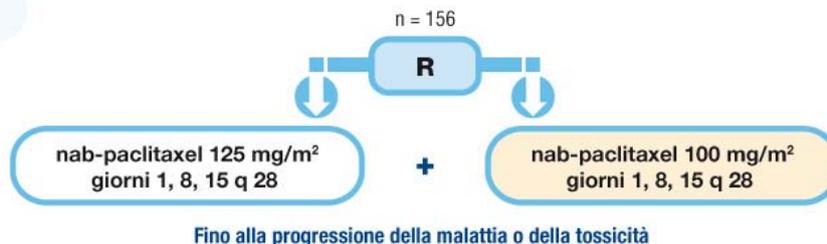
Lo studio è condotto in donne di età superiore ai 65 anni con carcinoma mammario metastatico o localmente ricorrente di tipo HER2- oppure HER2+, non considerate eleggibili alla terapia anti-HER2, con malattia misurabile o valutabile, mai sottoposte a precedente chemioterapia per carcinoma mammario avanzato.

L'endpoint principale è dato dalla sopravvivenza libera da eventi (EFS) dove per evento si intende la progressione di malattia, la morte o il declino dello stato funzionale.

Gli endpoint secondari sono stabiliti dalle percentuali di risposte obiettive e di beneficio clinico, di sopravvivenza libera da progressione, di sopravvivenza complessiva e dalla incidenza di eventi avversi.

● Disegno dello studio EFFECT

- età > 65 anni
- recidiva locoregionale o carcinoma mammario metastatico HER2-negativo o HER2-positivo ma considerato non eleggibile per la terapia anti-HER2
- non precedente CT per carcinoma mammario in fase avanzata
- malattia misurabile o valutabile



Fattori di stratificazione:

- età compresa tra 65-74 anni vs >75 anni
- diabete sí, no
- G3-4 CIRS sí, no
- scala di IADL incapace sí, no

Studio SNAP

Lo studio randomizzato di fase II intende valutare le diverse schedule di nab-paclitaxel nel carcinoma mammario metastatico in pazienti HER2-, che non hanno mai ricevuto chemioterapie. Il disegno dello studio si basa su un campione di 250 pazienti randomizzate, con un rapporto 1:1:1, a ricevere 3 cicli di nab-paclitaxel alla dose di 150 mg/m² ogni 3 settimane su 4 nella fase di induzione; la fase di mantenimento prevede la somministrazione di nab-paclitaxel a diversi dosaggi e a intervalli differenti.

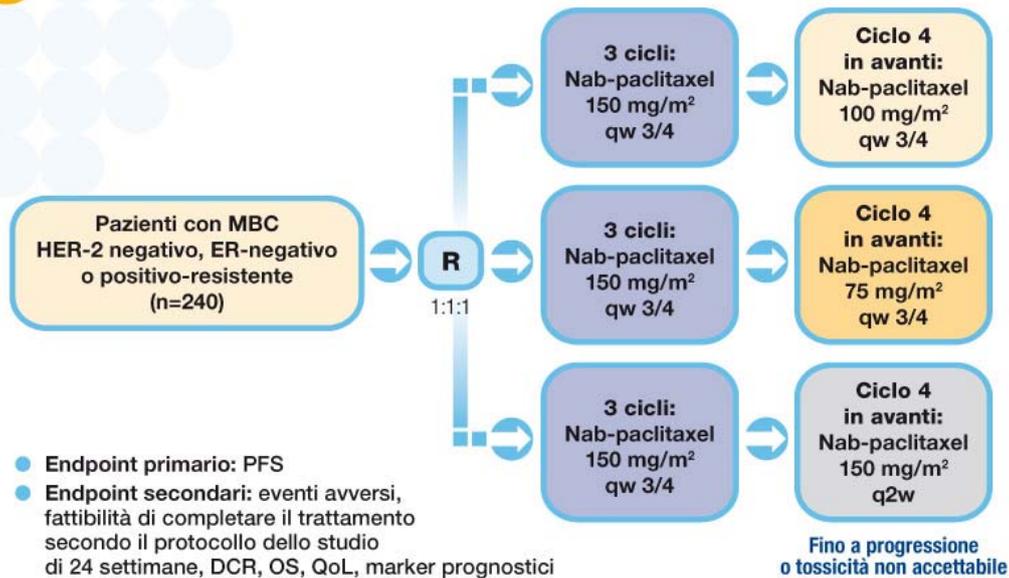
L'endpoint primario è dato dalla sopravvivenza libera da progressione, mentre sono endpoint secondari la frequenza di eventi avversi, la fattibilità relativa al completamento del trattamento secondo il protocollo di studio per un tempo superiore alle 24 settimane, le percentuali di controllo della malattia, la sopravvivenza complessiva, la qualità di vita. Rientra tra gli endpoint secondari la valutazione del ruolo di SPARC e caveolina come marker prognostici.

Il razionale dello studio SNAP si fonda sui seguenti assunti:

- una durata più estesa della I linea chemioterapica si associa ad un miglioramento clinicamente modesto, ma statisticamente significativo, della sopravvivenza complessiva e ad un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione che è statisticamente e clinicamente rilevante
- l'efficacia in termini di PFS di nab-paclitaxel, somministrato in I linea alla dose di 150 mg/m² settimanale, comporta riduzioni della dose soprattutto oltre i 3 cicli

il miglioramento del *delivery* selettivo a livello del tessuto tumorale determina l'aumentata efficacia anti-tumorale di nab-paclitaxel.

SNAP: disegno dello studio



NCT01746225. Available at www.clinicaltrials.gov

Studio GOIM

Il trial multicentrico di fase II vuole valutare gli effetti di nab-paclitaxel 150 mg/m² per 8 giorni ogni 3 settimane somministrato in combinazione con capecitabina 825 mg/m² per 14 giorni.

Gli endpoint primari riguardano l'efficacia della combinazione in termini di tasso di risposta e la sopravvivenza libera da progressione; sono endpoint secondari la sopravvivenza complessiva e il profilo di sicurezza e tollerabilità del regime di combinazione.

Disegno dello studio GOIM

nab-paclitaxel 150 mg/m² ev in 30 min
giorni 1, 8 q3w

+

capecitabina 825 mg/m² orale bid
giorni 1, 14 q3w

- n = fino a 94
- pazienti con ECOG PS 0-1,
- HER2-negativo, inclusi TN, adeguata funzionalità d'organo
- 6 cicli (+ 2 a discrezione del clinico)

bid, due volte al giorno; q3w, ogni tre settimane.

Studio tnAcity

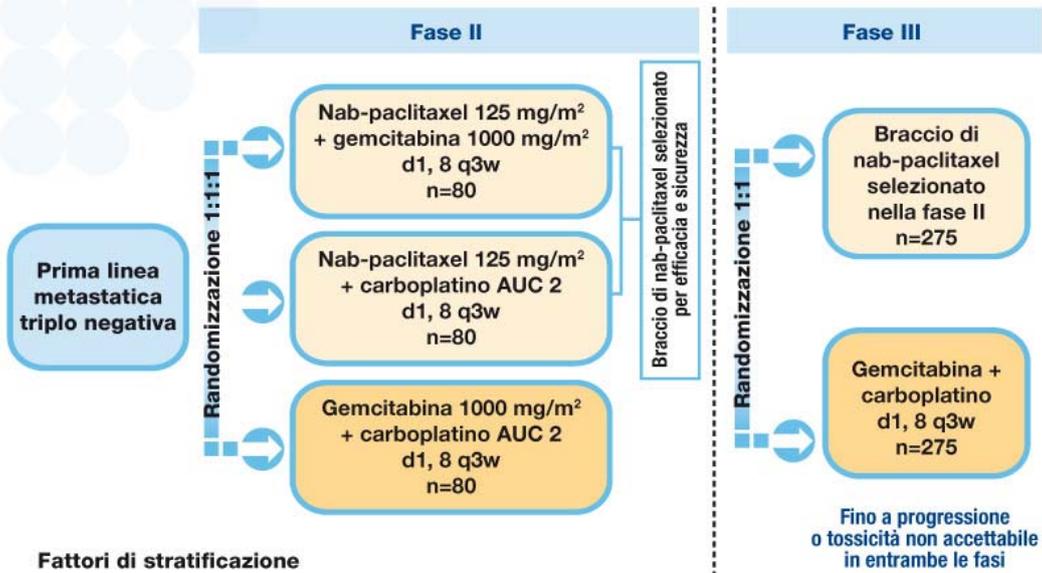
Lo studio di fase II/III si propone di valutare la combinazione di nab-paclitaxel in associazione a gemcitabina o carboplatino nei confronti di gemcitabina o carboplatino nella I linea di trattamento delle pazienti con tumore metastatico triplo negativo, che rappresentano un campo di indagine sensibile per la ricerca clinica vista la prognosi particolarmente negativa. In studi di fase II nab-paclitaxel, associato a gemcitabina/carboplatino, con o senza bevacizumab, ha dimostrato in queste pazienti un'attività paragonabile al *gold standard* di riferimento.

Lo studio, condotto in numerosi Paesi tra cui l'Italia, ha un disegno statistico interessante. Lo studio di fase II è costituito da due bracci di polichemioterapie a base di nab-paclitaxel e da un braccio di gemcitabina/carboplatino. Quest'ultimo costituirà il braccio di controllo nello studio di fase III verso cui confrontare il braccio "vincente" tra i due schemi di polichemioterapie a base di nab-paclitaxel, già utilizzati nel carcinoma pancreatico avanzato e nel cancro al polmone non microcitoma.

L'endpoint della fase II è la valutazione di efficacia e profilo di sicurezza dei regimi di combinazione con nab-paclitaxel; la fase III si prefigge invece il confronto in termini di sopravvivenza libera da progressione tra il regime selezionato e l'associazione carboplatino più gemcitabina.



Studio tnAcity: fase II/III con nab-paclitaxel + carboplatino o gemcitabina nella malattia metastatica triplo negativa



Fattori di stratificazione

- Fase II: DFI ≤1 anno vs >1 anno
- Fase III: DFI ≤1 anno vs >1 anno; precedente esposizione ai taxani (neoadiuvante vs adiuvante)

AUC, area sotto la curva; DFI, intervallo libero da malattia; q3w, ogni 3 settimane

Yardley DA, Brutsy A, Conte P, et al. tnAcity: a Phase II/III randomized study of weekly nab®-paclitaxel in combination with either gemcitabine or carboplatin vs gemcitabine/carboplatin as first-line treatment for triple-negative metastatic breast cancer. Poster presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2013; San Antonio, TX [poster OT3-1-11].



●● Nab-paclitaxel: studi in corso e prospettive future

Nab-paclitaxel in neoadiuvante

Studio GeparSepto

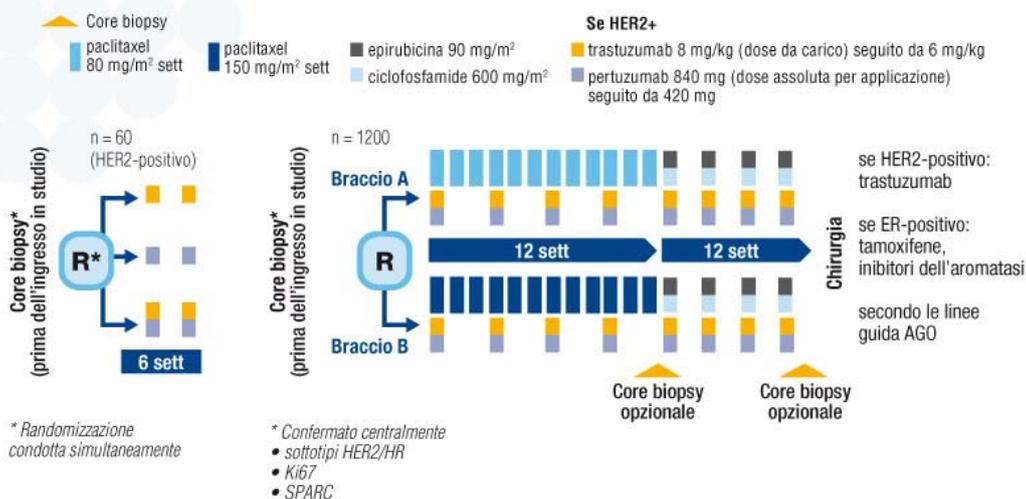
Lo studio tedesco di fase III intende valutare un nuovo approccio sequenziale con taxani di terapia neoadiuvante in pazienti con carcinoma mammario in fase precoce. 1200 pazienti saranno randomizzate a ricevere nab-paclitaxel (150 mg/m²) o paclitaxel convenzionale (80 mg/m²) settimanalmente per 12 settimane, seguiti da 4 cicli di antracicline (epirubicina 90 mg/m² e ciclofosfamide 600 mg/m²). Per le pazienti HER2-positivo è anche prevista la somministrazione, dal primo ciclo, di trastuzumab in combinazione con pertuzumab ogni 3 settimane.

Obiettivo primario dello studio è il confronto dei tassi di risposta patologica completa della terapia neoadiuvante con nab-paclitaxel rispetto a paclitaxel convenzionale.

Anche in questa classe di pazienti, in cui il blocco di HER2 sta diventando così marcato da necessitare l'impiego di due farmaci, la chemioterapia continua ad assumere un ruolo molto importante.



Disegno dello studio GeparSepto



Principali criteri d'inclusione:

- carcinoma mammario primario con tumore >2 cm al tatto a 1 cm in ecografia
- stadio della malattia:
 - cT2-cT4a-d o
 - cT1c e cN+ o
 - cT1c e pNSLN+ o
 - cT1c e ER- e PR-neg o
 - cT1c e Ki67 >20% o
 - cT1c e HER2-positivo

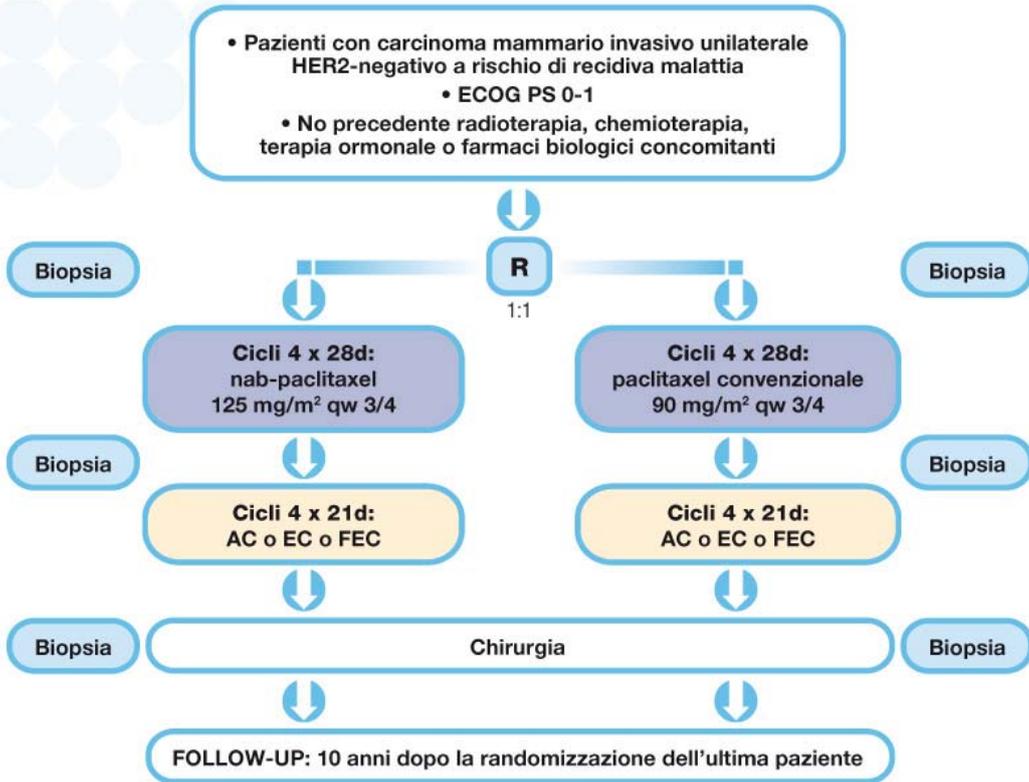


Studio ETNA

Si tratta di uno studio internazionale di fase III, disegnato con l'obiettivo di confrontare nab-paclitaxel e paclitaxel convenzionale in regime neoadiuvante in pazienti ad alto rischio con tumore HER2-. L'arruolamento è rivolto a pazienti con carcinoma mammario unilaterale non metastatico, mai sottoposte a precedente radioterapia, chemioterapia, terapia ormonale o terapia biologica. L'endpoint primario dello studio è offerto dalla risposta patologica completa, mentre sono endpoint secondari principali la valutazione separata dei tassi di risposta patologica completa nei due principali sottogruppi di pazienti (ER+ e/o PgR+ e triplo negativi), la risposta clinica complessiva, la sopravvivenza libera da eventi, la sopravvivenza complessiva e il profilo di tollerabilità.



Disegno dello studio ETNA



NCT01822314. Available at: www.clinicaltrials.gov



●●● Faculty

Vincenzo Adamo, AOOR Papardo - Piemonte, Università di Messina

Mario Airoidi, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Giuseppe Altavilla, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Martino" - Università di Messina

Dino Amadori, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) S.r.l. IRCCS, Meldola (FC)

Lucio Annunziato, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Grazia Arpino, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Paolo Ascierio, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Pascale", Napoli

Carlo Barone, Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Laura Biganzoli, Nuovo Ospedale di Prato

Corrado Boni, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Roberto Bordonaro, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi (ARNAS), Catania

Alba Brandes, Ospedale Bellaria - Azienda Usl di Bologna

Giacomo Carteni, A.O.R.N. Antonio Cardarelli, Napoli

Stefano Cascinu, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Umberto I Salesi - Lancisi - Università Politecnica delle Marche, Ancona - Presidente AIOM

Alessandra Checcoli, AUSL Roma C

Saverio Cinieri, Presidio Ospedaliero Senatore Antonio Perrino Coordinamento Oncologico ASL Brindisi

Francesco Cognetti, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Luigi Cozzoli, ASL 5 Oristano

Michele De Laurentiis, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Pascale", Napoli

Sabino De Placido, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Ferdinando De Vita, Seconda Università degli Studi di Napoli

Michele Del Vecchio, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Francesco Di Costanzo, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Angelo Di Leo, Nuovo Ospedale di Prato

Roberta Di Turi, AUSL Roma D

Alessandra Fabi, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Laura Fabrizio, Policlinico Universitario "Agostino Gemelli", Roma - Presidente SIFO

Alfredo Falcone, Università degli Studi di Pisa

Stefano Federici, Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo di Melegnano (MI)

Mauro Ferrari, President, Alliance for NanoHealth (Houston, TX)

Gianfranco Filippelli, Ospedale S. Francesco di Paola (CS)

Antonio Frassoldati, Clinica Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara - Arcispedale Sant'Anna, Cona (FE)

Enzo Galligioni, Ospedale Santa Chiara, Trento

Teresa Gamucci, Ospedale S.S. Trinità, Sora (FR)

Maria Luisa Giordano, Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

Stefania Gori, Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria", Negrar (VR)

Roberto Labianca, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Rossella Lauria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Vito Lorusso, Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS, Bari

Evaristo Maiello, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

Piera Maiolino, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori "Fondazione Pascale", Napoli

Paolo Marchetti, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

Michele Milella, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma

Filippo Montemurro, IRCCS Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro, Candiolo (TO)

Paolo Morandi, ULSS 12 Veneziana, Venezia

Patrizia Nardulli, Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" IRCCS, Bari

Giuseppe Naso, Azienda Policlinico Umberto I, Roma

Salvatore Palazzo, Azienda Ospedaliera Cosenza

Cristina Pedditzi, Azienda Ospedaliera Universitaria, Cagliari

Carmine Pinto, Azienda Ospedaliero-Università di Bologna Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Piera Polidori, ISMETT Palermo

Paolo Pronzato, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

Fabio Puglisi, Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine - Università degli Studi di Udine

Barbara Rebescio, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

Michele Reni, Ospedale San Raffaele, Milano

Ferdinando Riccardi, A.O.R.N. Antonio Cardarelli, Napoli

Armando Santoro, Humanitas Cancer Center, Rozzano (MI)

Alberto Sobrero, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

Simon Spazzapan, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN)

Silvana Stecca, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Giuseppe Tonini, Università Campus Bio-Medico, Roma

Giampaolo Tortora, AOUI di Verona, Policlinico "G.B. Rossi" - Università degli Studi di Verona

Adriano Vercellone, ASL Napoli 3 Sud

Antonietta Vozza, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Claudio Zamagni, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

Alberto Zaniboni, Fondazione Poliambulanza - Istituto Ospedaliero, Brescia