

Tumore tenosinoviale a cellule giganti, pexidartinib di Daiichi Sankyo ne riduce significativamente le dimensioni. I risultati dello studio ENLIVEN

Chicago, 6 giugno 2018 - Pexidartinib, somministrato per via orale, riduce significativamente le dimensioni del tumore tenosinoviale a cellule giganti (TGCT) rispetto al placebo. All'Annual Meeting dell'American Society of Clinical Oncology in corso a Chicago, Daiichi Sankyo ha presentato i risultati di ENLIVEN, lo studio di Fase III che ha arruolato pazienti con tumore tenosinoviale a cellule giganti per i quali la chirurgia avrebbe comportato un potenziale peggioramento della funzionalità o una morbidità severa.

Pexidartinib è una piccola molecola sperimentale, innovativa, ed è un potente inibitore del recettore del cosiddetto **'fattore stimolante le colonie-1'** (CSF-1), una proteina che svolge un ruolo chiave nel processo di proliferazione di cellule anomale nella membrana sinoviale che sono responsabili di TGCT. Sulla base di una lettura centralizzata delle immagini della risonanza magnetica secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) Versione 1.1, il trial ha evidenziato una risposta globale (ORR, endpoint primario) del 39% alla Settimana 25 in pazienti trattati con pexidartinib per via orale, a fronte dell'assenza di una risposta tumorale nei pazienti trattati con placebo ($P < 0,0001$, statisticamente significativo). Dopo un follow-up mediano di 6 mesi (follow-up più lungo a 17 mesi), nessun responder dello studio ENLIVEN è andato incontro a progressione del tumore.

"Le attuali opzioni per il trattamento di TGCT sono per lo più limitate alla chirurgia allo scopo di rimuovere il più possibile della massa tumorale. Nonostante un intervento chirurgico ottimale, la frequenza di recidiva di un TGCT diffuso è elevata e la malattia può progredire fino a che la chirurgia non sia più una soluzione praticabile" ha spiegato il dott. **William D. Tap**, principale ricercatore di questo studio e Direttore del Sarcoma Medical Oncology Service del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York. *"Pexidartinib può offrire un'importante opzione di trattamento per i pazienti con TGCT associato a morbidità severa o a limitazioni funzionali per il quale la chirurgia sia sconsigliata"*.

Il tumore tenosinoviale a cellule giganti

Il tumore tenosinoviale a cellule giganti (TGCT), definito in precedenza sinovite villonodulare pigmentosa (PVNS) o tumore a cellule giganti della guaina tendinea (GCT?TS), è una rara forma di neoplasia, generalmente non metastatica, che colpisce le articolazioni sinoviali, le borse e le guaine tendinee, provocando gonfiore, dolore, rigidità e ridotta mobilità in corrispondenza dell'articolazione interessata. Sulla base degli studi condotti in tre Paesi, l'incidenza stimata di TGCT è da 11 a 50 casi per milione. Generalmente la malattia è diagnosticata in pazienti tra i 20 e i 50 anni di età e, secondo il tipo di TGCT, le donne possono avere fino al doppio di probabilità di sviluppare il tumore rispetto agli uomini. La terapia primaria per il TGCT prevede un intervento chirurgico per l'asportazione del tumore. Tuttavia, nei pazienti con tumore diffuso, il tumore può avvolgere l'osso, i tendini, i legamenti ad altre componenti dell'articolazione, diventando di difficile rimozione e, oltre a comportare la necessità di diversi interventi di resezione e artroplastica, può progredire fino a che la resezione chirurgica non sia più praticabile e si renda necessario considerare un'amputazione. La frequenza di recidive stimata per un TGCT diffuso può essere compresa tra 20 e 55%.

Studio ENLIVEN

ENLIVEN, è lo studio di Fase III, multicentrico globale, randomizzato, in doppio cieco, che ha valutato pexidartinib in pazienti con TGCT sintomatico avanzato nei quali l'asportazione chirurgica del tumore avrebbe comportato un potenziale peggioramento della limitazione funzionale o una morbidità severa. La prima parte dello studio, la fase in doppio cieco, ha arruolato 120 pazienti che sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pexidartinib alla dose di 1000 mg al giorno, o placebo, per 2 settimane, seguita da 800 mg di pexidartinib al giorno per 22 settimane, allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di pexidartinib rispetto al placebo. L'endpoint primario dello studio era quello di verificare la percentuale di pazienti che otteneva una risposta completa o parziale dopo 24 settimane di trattamento (Settimana 25), valutata sulla base di una lettura centralizzata delle immagini della risonanza magnetica secondo i criteri RECIST 1.1. I principali endpoint secondari includevano l'estensione dei movimenti, la risposta in termini di volume del tumore, la funzionalità fisica secondo il sistema PROMIS, la rigidità e le misure di riduzione del dolore.

Dopo aver completato la prima parte dello studio, i pazienti randomizzati a pexidartinib o al placebo sono stati considerati eleggibili a partecipare alla seconda parte di ENLIVEN, a lungo termine, in aperto, durante la quale i pazienti hanno potuto continuare, o iniziare, a ricevere pexidartinib. Nell'ottobre 2016, dopo la segnalazione di due casi di tossicità epatica grave non fatale nello studio ENLIVEN, la Commissione per il monitoraggio dei dati (DMC) ha raccomandato di considerare i pazienti trattati con placebo nella prima parte dello studio non eleggibili ad un inizio del trattamento con pexidartinib nella seconda parte dello studio. In totale 120 pazienti arruolati prima della raccomandazione della Commissione hanno continuato lo studio secondo il protocollo rivisto.

Gli endpoint secondari di efficacia hanno dimostrato che i pazienti trattati con pexidartinib hanno presentato una risposta globale (ORR) del 56% in termini di volume del tumore (Tumor Volume Score ? TVS), mentre la risposta è stata assente nei pazienti che avevano ricevuto il placebo ($P<0,0001$). Un miglioramento clinicamente significativo rispetto al placebo è stato osservato in altri endpoint secondari di efficacia che includevano l'estensione dei movimenti (+15% vs. +6%, $P=0,0043$), la funzionalità fisica secondo il sistema PROMIS (+4,1 vs. ?0,9, $P=0,0019$) e la rigidità massima (?2,5 vs. ?0,3, $P<0,0001$). Inoltre, vi è stato un miglioramento non significativo della risposta al dolore (31% vs. 15%).

Nello studio ENLIVEN, la tossicità epatica è stata più frequente con pexidartinib che con placebo (AST o ALT ?3 x LSN: 33%, bilirubina totale ?2 x LSN: 5%, $N=61$). Otto pazienti hanno interrotto il trattamento con pexidartinib a causa di eventi avversi (EA) epatici, quattro dei quali erano EA gravi non fatali con aumento della bilirubina ed uno è durato ~7 mesi. Negli studi di sviluppo sull'utilizzo di pexidartinib, condotti in pazienti non affetti da TGCT, sono stati osservati due casi di tossicità epatica severa (uno ha richiesto il trapianto epatico ed uno ha portato al decesso). Altri EA osservati in ENLIVEN con una frequenza >10 per cento e più comuni con pexidartinib sono stati: cambiamento del colore dei capelli, prurito, eruzione cutanea, vomito, dolore addominale, stipsi, affaticamento, disgeusia, edema facciale, edema periferico, edema periorbitale, inappetenza ed ipertensione.

Pexidartinib

Pexidartinib è una piccola molecola sperimentale, innovativa, ed è un potente inibitore del recettore del cosiddetto **'fattore stimolante le colonie-1'** (CSF-1), una proteina che svolge un ruolo chiave nel processo di proliferazione di cellule anomale nella membrana sinoviale che sono responsabili di TGCT. Pexidartinib inibisce anche c?kit e FLT3?ITD. Pexidartinib è stato scoperto da Plexxikon Inc., il centro di R&S sulle piccole molecole di Daiichi Sankyo. Pexidartinib ha ottenuto la designazione di terapia fortemente innovativa (Breakthrough Therapy) per il trattamento di pazienti con sinovite villonodulare pigmentosa (PVNS) o tumore a cellule giganti della guaina tendinea (GCT?TS), nei quali la resezione chirurgica potrebbe provocare un potenziale peggioramento della limitazione funzionale o una morbidità severa, nonché la designazione di farmaco orfano per PVNS/GCT?TS da parte della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti. Pexidartinib ha anche ricevuto la designazione di farmaco orfano per il trattamento di TGCT dalla Commissione Europea. Pexidartinib non è ancora approvato dalla FDA o da altro ente regolatorio nel mondo come trattamento per alcuna indicazione. La sicurezza e l'efficacia non sono ancora state stabilite. *"Riteniamo incoraggianti i risultati dello studio ENLIVEN ed intendiamo presentare alla FDA una domanda di registrazione di nuovo farmaco (NDA) e sottoporre alle istituzioni regolatorie europee una richiesta di valutazione di pexidartinib"* ha affermato il Dr. **Gideon Bollag**, CEO di Plexxikon, società del gruppo Daiichi Sankyo.

Daiichi Sankyo Cancer Enterprise

La vision di Daiichi Sankyo Cancer Enterprise consiste nell'applicazione di conoscenze e capacità innovative guidate da un pensiero non convenzionale per sviluppare trattamenti significativi per i pazienti affetti da cancro. L'azienda è impegnata a trasformare la scienza in valore per il paziente, e questo impegno è presente in tutte le sue attività. L'obiettivo è quello di mettere a disposizione dei pazienti sette nuove molecole nei prossimi otto anni, dal 2018 al 2025, avvalendosi dei risultati dei SUOI tre pilastri: il Franchise Anticorpo Farmaco Coniugato, quello dedicato alla Leucemia Mieloide Acuta e quello di ricerca focalizzato sullo sviluppo delle nuove molecole (Fase I). I Centri di ricerca della Daiichi Sankyo Cancer Enterprise includono due laboratori di bio/immuno-oncologia e "small molecules" in Giappone e Plexxikon Inc. a Berkeley (California), e il centro di R&S sulla struttura delle "small molecules". Tra i composti che si trovano nella fase cruciale di sviluppo figurano: DS-8201, un coniugato anticorpo-farmaco (ADC) per i carcinomi HER2-positivi della mammella, dello stomaco ed altri, il quizartinib, un inibitore orale selettivo di FLT3 per la leucemia mieloide acuta (AML) con mutazioni di FLT3-ITD di nuova diagnosi e recidivante/refrattaria, e il pexidartinib, un inibitore orale di CSF-1R per il tumore tenosinoviale a cellule giganti (TGCT). Per maggiori informazioni, consultare <http://dsi.com/oncology>