



## Gefitinib versus docetaxel nel K polmonare non a piccole cellule

Data 04 settembre 2009  
Categoria oncologia

Gefitinib presenta un'efficacia simile a docetaxel, ma un migliore profilo di tollerabilità e consente una migliore qualità dell'avita.

Il carcinoma polmonare a non piccole cellule, riconosciuto come maggiore causa di morte da cancro, sembra rispondere solo modestamente al duplice trattamento di prima linea a base di platino. Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>), approvato come trattamento di seconda-linea, ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita rispetto alle terapie di supporto e alla chemioterapia a base di vinorelbina e ifosfamide. Tra le altre alternative terapeutiche, i risultati di due studi di fase II, IDEAL 1 e 2 (Fukuoka M, et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2237-46, e Kris MG, et al. JAMA 2003; 290: 2149-58), hanno suggerito che gefitinib \*, inibitore selettivo della tirosin-chinasi di EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), assunto oralmente, è efficace e meno tossico della chemioterapia in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule pretrattato. Dati precedenti avevano riportato differenze non significative tra gefitinib e docetaxel in termini di sopravvivenza, complessiva o senza progressione della malattia, ma avevano anche indicato per gefitinib una simile o migliore risposta al trattamento, un miglioramento della qualità della vita e un migliore profilo di tollerabilità (Cufer T et al. Anticancer Drugs 2006; 17: 401-09; Maruyama R et al. J Clin Oncol 2008; 26: 4244-52.).

Sulla base degli studi IDEAL, sono stati realizzati due studi di fase III, Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer (ISEL) e Iressa NSCLC Trial Evaluating Response and Survival versus Taxotere (INTEREST).

In INTEREST, studio multicentrico, randomizzato e in aperto, gefitinib è stato confrontato versus docetaxel in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, localmente avanzato o metastatico, pretrattato con platino. I ricercatori hanno effettuato il reclutamento dei pazienti da 149 centri in 24 Paesi (in Europa, compresa l'Italia, in Asia e in America settentrionale, centrale e meridionale) tra marzo 2004 e febbraio 2006, con l'obiettivo primario di confrontare la sopravvivenza complessiva per entrambi i farmaci, attraverso un'analisi co-primaria di non-inferiorità su tutta la popolazione e attraverso un'analisi di superiorità solo sui pazienti con un alto numero di copie geniche di EGFR.

Gli end point secondari includevano la sopravvivenza senza progressione della malattia, la percentuale di risposta al trattamento, la qualità della vita e il profilo di sicurezza e tollerabilità. Un ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di ricercare la relazione tra le caratteristiche cliniche dei pazienti ampiamente studiate e i biomarker relativi all'EGFR e gli esiti clinici.

Secondo i criteri di eleggibilità, nello studio sono stati arruolati pazienti a partire da 18 anni di età, affetti dal suddetto carcinoma, confermato con esame istologico e citologico, di tipo progressivo o ricorrente dopo almeno un precedente trattamento chemioterapico a base di platino (consentiti al massimo due trattamenti), pazienti con WHO status performance 0-2, pazienti con cancro misurabile o non misurabile attraverso il metodo Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), pazienti senza precedente terapia con un inibitore della tirosin-chinasi di EGFR e pazienti con una conta neutrofila maggiore di  $1,5 \times 10^9/L$  e con un'adeguata funzionalità epatica.

Su 1466 pazienti arruolati, sono stati valutati 1433 pazienti randomizzati a gefitinib (n=723) 250 mg/die per via orale o docetaxel (n=710) 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione per un'ora ogni tre settimane, fino alla progressione della malattia, allo sviluppo di un effetto tossico inaccettabile o alla richiesta di interrompere il trattamento da parte del medico o del paziente.

Complessivamente, il tasso di mortalità è stato stimato dell'81,6% e il tempo medio di sopravvivenza di 7,6 mesi. Il tempo medio di durata del trattamento è stato di 4,4 mesi per il gruppo trattato con gefitinib e di 3 mesi per il gruppo trattato con docetaxel. I risultati sono stati simili tra i due gruppi. Infatti, è stata confermata la non-inferiorità di gefitinib versus docetaxel in termini di sopravvivenza complessiva (593 vs 576 eventi; HR 1,02; 0,90-1,15; tempo di sopravvivenza 7,6 mesi vs 8 mesi). La superiorità di gefitinib in pazienti con un alto numero di copie geniche non è stata dimostrata (72 vs 71 eventi; HR 1,09; 0,78-1,51; p=0,62; tempo medio di sopravvivenza 8,4 vs 7,5 mesi).

Allo stesso modo, gefitinib e docetaxel non hanno dimostrato differenze nel tempo di sopravvivenza senza progressione della malattia (593 vs 544 eventi; HR 1,04; 0,93-1,18; p=0,47; tempo medio di sopravvivenza senza progressione della malattia 2,2 mesi vs 2,7 mesi) e nella percentuale di risposta al trattamento (9,1% vs 7,6%; OR 1,22; 0,82-1,84; p=0,33).

In relazione alla tollerabilità dei trattamenti, il gruppo trattato con gefitinib ha mostrato, complessivamente, un migliore profilo di tollerabilità (72% vs 82% tra cui eventi avversi gravi: 4% vs 18%). In particolare, gli eventi avversi più comuni nel gruppo trattato con gefitinib rispetto a quello trattato con docetaxel sono stati rash o acne e diarrea; invece, nel gruppo trattato con docetaxel, si sono manifestati più comunemente neutropenia, astenia e alopecia. Inoltre, un numero significativamente maggiore di pazienti ha mostrato un miglioramento della qualità della vita prolungato e importante sotto il profilo clinico, sottolineando che gefitinib è il primo farmaco in uno studio sul carcinoma polmonare che mostra questa caratteristica.

**Lo studio ha riportato un risultato inaspettato rispetto alle precedenti evidenze, ovvero che i pazienti con un alto numero di copie geniche di EGFR non hanno mostrato differenze nella sopravvivenza sia se esposti a gefitinib sia se esposti a docetaxel.**



La gestione clinica del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato rimane al centro di ulteriori sfide, ma un agente orale che, rispetto alla chemioterapia endovenosa, presenta un'efficacia simile, un migliore profilo di tollerabilità e consente una migliore qualità della vita rappresenta un importante cambiamento nel trattamento classico di questa malattia e un'opzione alternativa per pazienti.

## Commento

Inoltre, gli autori hanno sottolineato che specifiche caratteristiche cliniche dei pazienti (non fumatore, origine asiatica, sesso femminile e l'istologia dell'adenocarcinoma) possono influire favorevolmente sulla risposta agli inibitori di EGFR ed, in generale, sugli esiti. Inoltre, questi fattori clinici aumentano la sopravvivenza complessiva in entrambi i gruppi, contrariamente alle precedenti evidenze che suggerivano l'efficacia di docetaxel nel tempo di sopravvivenza indifferentemente in tutti i pazienti.

In risposta a questa evidenza, l'editoriale di accompagnamento allo studio, rileva che le suddette caratteristiche cliniche sono fattori prognostici non correlati al trattamento o, comunque, fattori non specifici che prevedono un aumento della sensibilità ad interventi piuttosto diversi. Tuttavia, la scoperta che pazienti con un alto numero di copie geniche di EGFR non hanno una migliore risposta a gefitinib sta destando sconcerto. Gli autori, pertanto, hanno sottolineato l'importanza di non giungere a conclusioni affrettate soltanto perché ne trovano giovamento le fondazioni scientifiche che sponsorizzano i progetti di studio.

## Conflitto di interesse

Diversi autori dichiarato di aver partecipato all'advisory board e di aver ricevuto onorari da Astra Zeneca così come da molte altre società; 4 coautori lavorano in Astra Zeneca. Entrambi gli autori dell'editoriale hanno dichiarato di aver ricevuto onorari da Astra Zeneca.

(\*) Approvato in Italia, con provvedimento pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 27-05-2010, nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione attivante l'EGFR-TK. Farmaco sottoposto a monitoraggio AIFA. Il farmaco è stato autorizzato a livello europeo. In USA, a causa della mancata efficacia come III linea nel NSCLC, gefitinib è sottoposto ad un piano di gestione del rischio che limita l'accesso al farmaco ai nuovi pazienti solo nel corso di sperimentazioni cliniche (FDA Public Health Advisory, June 172005).

**Dottorssa Carmen Ferrajolo**

## Riferimentibibliografici

Kim ES et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet. 2008;;372:1809-18.

Cullen M, Thatcher N. Gefitinib or docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer. Lancet. 2008;372: 1785-6.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)[/url]