



Una nuova analisi dei risultati dello studio SIRFLOX dimostra che i pazienti con metastasi al fegato da carcinoma del colon-retto hanno avuto una profondità di risposta del tumore alle microsfere in resina SIR-Spheres® con ittrio-90 significativamente maggiore

Barcellona, Spagna (1 luglio 2016) --

I nuovi dati presentati dal Prof. Dr. Volker Heinemann in una sessione orale sugli abstract al 18° World Congress on Gastrointestinal Cancer della European Society of Medical Oncology suggeriscono che i pazienti con mCRC con malattia dominante al fegato trattati in prima linea con la combinazione di mFOLFOX6 e microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 hanno mostrato nello studio SIRFLOX recentemente pubblicato una risposta molto più profonda al trattamento nel fegato rispetto a quelli sottoposti alla sola chemioterapia.¹

In base all'analisi della Profondità di Risposta (PdR), una metodologia relativamente nuova che nei precedenti studi sul mCRC² si è dimostrata correlata con la sopravvivenza globale (SG) e la sopravvivenza post-progressione, vi è stata una Profondità di Risposta significativamente maggiore (75,0% rispetto al 67,8% di riduzione media del carico tumorale al fegato; $p=0,039$) nei pazienti cui erano state somministrate le microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 in abbinamento alla chemioterapia. I pazienti presentavano anche un tempo statisticamente significativo di due mesi superiore fino al raggiungimento della PdR o alla massima riduzione del tumore (mediana 266 rispetto a 206 giorni; $p<0,001$) rispetto a quelli sottoposti alla sola chemioterapia.

L'analisi ha anche rivelato che l'effetto del trattamento con microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 era più evidente nei pazienti che all'inserimento nello studio presentavano un carico del tumore al fegato al basale maggiore ($>12\%$ del fegato sostituito dal tumore, un livello di soglia statistico che era stato predeterminato per identificare dei potenziali predittori della PdR). Questo gruppo di pazienti più compromessi, che rappresentavano più della metà dei pazienti di SIRFLOX, ha fatto osservare una Profondità di Risposta maggiore del 20% statisticamente significativa (77,5% rispetto al 57,2%; $p=0,003$) e un tempo di raggiungimento della PdR superiore di oltre tre mesi statisticamente significativo (mediana 298 rispetto a 196 giorni; $p<0,001$) rispetto a quelli trattati con la sola chemioterapia. In base all'analisi a rischi competitivi, in questi pazienti, le microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 erano associate anche a un raddoppio della sopravvivenza mediana senza progressione della malattia (PFS) nel fegato (27,2 rispetto a 13,1 mesi; $p=0,003$).

Invece, i pazienti che all'inserimento nello studio presentavano un carico del tumore al fegato minore ($\leq 12\%$) avevano una probabilità oltre sei volte superiore di sperimentare una risposta completa, ossia la scomparsa di tutti i tumori al fegato a seguito delle microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 rispetto a quelli sottoposti alla sola chemioterapia (11,3 rispetto all'1,7%; $p=0,003$).

Il Prof. Heinemann, Professore di Oncologia medica al Comprehensive Cancer Center, Ludwig-Maximilian University, di Monaco, in Germania e Sperimentatore Principale europeo dello studio SIRFLOX ha affermato che: “A seguito dei miglioramenti nel trattamento del carcinoma colo-rettale metastatico cui abbiamo assistito negli ultimi due decenni, l’ aspettativa di vita si è quadruplicata. Ma tale beneficio in termini di aumentata sopravvivenza ha creato, a sua volta, il problema di comprovare l'efficacia delle nuove terapie o combinazioni di terapie emerse.”

“Da qualche tempo gli oncologi avevano osservato che la sopravvivenza senza progressione della malattia, o PFS, non è sempre un buon predittore della sopravvivenza globale per i pazienti con carcinoma colo-rettale metastatico, come s'era visto in alcuni studi condotti sugli antitumorali biologici,” ha spiegato il Prof. Heinemann. “Pertanto negli anni scorsi si è assistito a un grosso fervore di attività finalizzate a identificare migliori marcatori surrogati della sopravvivenza globale in mCRC, in particolare per quanto riguarda l'effetto del trattamento sulla Profondità di Risposta dei pazienti. La maggior profondità di risposta e il tempo di raggiungimento della risposta massima dopo le microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90, assieme alla PFS nel fegato prolungata, sono molto incoraggianti e fanno salire le nostre aspettative in merito ai dati sulla sopravvivenza che speriamo di vedere nel 2017.”

Il concetto e la metodologia della PdR sono stati sviluppati dal Prof. Heinemann e dai suoi colleghi a Monaco, in collaborazione con altri esperti nel trattamento del carcinoma colo-rettale. Nell'analisi PdR di SIRFLOX è stato utilizzato un innovativo modello volumetrico che stima il volume sferico del tumore al fegato di ciascun paziente sulla base della lunghezza di massimo cinque tumori bersaglio selezionati durante una revisione in cieco indipendente e centralizzata delle immagini radiografiche al basale e successive del paziente. La PdR è stata quindi misurata monitorando la riduzione delle dimensioni del tumore fino al raggiungimento del suo punto più basso, o nadir. In precedenti analisi PdR dello studio FIRE-3 condotto sull'antitumorale biologico cetuximab, il Prof. Heinemann ha osservato una correlazione statisticamente significativa tra PdR e sopravvivenza globale.² Questa osservazione è stata supportata anche da una valutazione dello studio TRIBE.³

“Siamo riusciti a portare a termine quest'analisi PdR in quanto la metodologia originale di SIRFLOX comprendeva dati radiografici estensivi per determinare la risposta al trattamento seguendo i tradizionali criteri RECIST. Ma è proprio questa la bellezza di questa metodologia: quando è disponibile il giusto insieme di dati non servono nuove informazioni per stimare i volumi e gettare una nuova luce, potenzialmente importante sulle scoperte originali,” ha aggiunto il Prof. Heinemann.

Il valore predittivo di questo approccio potrà essere confermato nel 2017, quando si renderanno disponibili i dati sulla sopravvivenza globale degli studi combinati SIRFLOX, FOXFIRE e FOXFIRE Global sull'associazione di mFOLFOX6 e microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 nel trattamento di prima linea delle metastasi al fegato da carcinoma colo-rettale.

Informazioni su SIRFLOX

Lo studio SIRFLOX è il più grande studio randomizzato di radiologia interventistica in oncologia al mondo con 530 pazienti arruolati.⁴ SIRFLOX ha esaminato l'utilizzo in prima linea delle microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90, in combinazione con una chemioterapia che attualmente rappresenta la terapia standard, nei pazienti con carcinomi coloretali non-resecabili al fegato diagnosticati di recente che si sono diffusi dall'intestino. Lo studio era del tipo randomizzato controllato, multicentrico, open-label,

prospettico ed è stato condotto presso centri siti in Australia e Nuova Zelanda, Europa, Medio Oriente e America settentrionale.

L'obiettivo primario di SIRFLOX era la sopravvivenza senza progressione della malattia (PFS) in qualunque sede, determinata mediante valutazioni centralizzate e indipendenti di scansioni TC o MRI. Per PFS si intende lo stabilire quanto sopravvive una persona senza che il cancro progredisca ulteriormente. Nei pazienti con tumori secondari da carcinoma intestinale, una PFS migliorata è solitamente correlata a una sopravvivenza globale migliorata.⁵⁻⁷ La PFS nel fegato era anche un importante obiettivo secondario di SIRFLOX, mentre altri obiettivi erano il tasso di risposta dei tumori al fegato; il tasso di risposta dei tumori in qualunque altra sede; il tasso di resezione epatica; il tasso di recidive epatiche ed extraepatiche; la qualità della vita correlata alle condizioni di salute; la tossicità e sicurezza nonché la sopravvivenza globale.

I pazienti arruolati nello studio SIRFLOX avevano metastasi al fegato da carcinoma del colon-retto non resecabili, il 40% circa degli stessi presentava anche diffusione metastatica ai polmoni e/o ai linfonodi, mentre il 45% aveva carcinomi del colon-retto primari intatti. Il 90% circa dei pazienti avevano una patologia sincrona, nel senso che la diffusione a distanza del cancro era stata confermata all'incirca contemporaneamente alla diagnosi del tumore primario. I pazienti con patologia sincrona hanno una prognosi più infausta rispetto a quelli che sviluppano localizzazioni in sedi distanti dopo che il tumore primario è diagnosticato e asportato chirurgicamente.⁸

I risultati dello studio SIRFLOX non mostrano alcuna differenza significativa della sopravvivenza senza progressione della malattia (PFS) in qualunque sede nei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia. Ciò non sorprende in quanto le microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 sono una terapia diretta al fegato e non hanno alcun effetto sulle metastasi al di fuori dello stesso. Tuttavia, gli sperimentatori hanno riferito una PFS significativamente prolungata nel fegato in base all'analisi a rischi competitivi – da una mediana di 12,6 mesi per i pazienti di controllo a 20,5 mesi ($p=0,002$) per quelli cui erano state somministrate le microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 – risultante in una riduzione del 31% del rischio di progressione nel fegato, che è l'organo in cui la radioterapia è diretta contro i tumori.

La sopravvivenza globale sarà resa nota successivamente quale parte di un'analisi della sopravvivenza combinata comprendente i dati di altri due studi randomizzati controllati. Tali studi, che condividono un disegno molto simile a quello di SIRFLOX, sono chiamati FOXFIRE, che è stato condotto nel Regno Unito, e uno studio internazionale chiamato FOXFIRE Global. Congiuntamente, questi studi aggiuntivi hanno concluso l'arruolamento di 573 pazienti, oltre a quelli di SIRFLOX. L'insieme dei dati ricavati da oltre 1.100 pazienti fornirà capacità statistiche sufficienti a esaminare il beneficio in termini di sopravvivenza derivante dall'aggiunta delle microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 all'attuale chemioterapia. La pubblicazione dei dati sulla sopravvivenza tratti dai tre studi combinati è prevista per il 2017.

Informazioni sulle microsfere SIR-Spheres

Le microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 sono approvate per il trattamento dei tumori epatici non resecabili in Argentina, Australia, Brasile, Unione europea (marchio CE), Svizzera, Turchia e in diversi Paesi asiatici. Negli Stati Uniti, le microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 dispongono dell'approvazione Pre-Market (PMA) della FDA e sono indicate per il trattamento dei tumori epatici metastatici non resecabili da carcinoma colo-rettale primario, con chemioterapia intra-arteriosa epatica adiuvante (IHAC) con FUDR (floxuridina).

Informazioni su Sirtex

Sirtex Medical Limited (ASX: SRX) è un'azienda del settore sanitario globale, con sede in Australia, che si adopera per migliorare gli esiti dei trattamenti dei pazienti oncologici. Il nostro attuale prodotto di punta, le microsferine in resina SIR-Spheres con ittrio-90, è una forma di radioterapia mirata per il cancro al fegato. Circa 61.000 dosi di tale prodotto sono state fornite a più di 1000 centri medici in oltre 40 paesi per trattare pazienti con cancro al fegato. Per maggiori informazioni, consultare il sito web www.sirtex.com.

SIR-Spheres® è un marchio commerciale registrato di Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.

Per informazioni ai media

Contattare:

Bianca Lippert, PhD blippert@sirtex.com +49 228 1840 783

Kenneth Rabin, PhD krabin@sirtex.com +48 502 279 244

Bibliografia

1. Heinemann V, van Hazel GA, Sharma NK *et al.* Evaluation of depth of response within a volumetric model in patients with metastatic colorectal cancer: Results of the SIRFLOX study. *Annals of Oncology* 2016; **27** (Suppl 2): Abs. O-014.
2. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP *et al.* Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *European Journal of Cancer* 2015; **51**: 1927–1936.
3. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C *et al.* Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Annals of Oncology* 2015; **26**: 1188–1194.
4. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK *et al.* SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016; **34**: 1723–1731.
5. Sherrill B, Kaye J, Sandin R *et al.* Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *OncoTargets and Therapy* 2012; **5**: 287–296.
6. Shi Q, de Gramont A, Grothey A *et al.* Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: Findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *Journal of Clinical Oncology* 2015; **33**: 22–28.
7. Petrelli F, Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2013; **24**: 186–192.
8. Kumar R, Price TJ, Beeke C *et al.* Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. *Clinical Colorectal Cancer* 2014; **13**: 87–93.

342-EUA-0616