



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

**TRATTAMENTO DEL TUMORE METASTATICO DELLA
MAMMELLA CON INIBITORI DI CHINASI CICLINA
DIPENDENTI: PALBOCICLIB, RIBOCICLIB E
ABEMACICLIB**

RELATORE: PROFESSORESSA ADRIANA CHILIN

LAUREANDO: ELENA GIACOMIN
matricola 1023973

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

INDICE.....	3
INTRODUZIONE.....	5
CAPITOLO 1 - CARCINOMA ALLA MAMMELLA	7
Fattori di rischio.....	7
Carcinogenesi e sviluppo del tumore	8
Diagnosi: biomarcatori predittivi e prognostici.....	9
Tipologie di carcinoma alla mammella e trattamento	10
Progressione del tumore: metastasi	11
Trattamento del cancro al seno metastatico	13
CAPITOLO 2 - GLI INIBITORI DI CHINASI CICLINA DIPENDENTI.....	17
Inibitori di chinasi	17
Chinasi ciclina dipendenti (CDK).....	18
Relazione-Struttura-Attività degli inibitori CDK4/6	19
Palbociclib.....	20
Farmacocinetica	21
Profilo di sicurezza	24
Farmacodinamica	24
Studi clinici per la valutazione di efficacia e sicurezza	25
Ribociclib.....	37
Farmacocinetica	38
Profilo di sicurezza	40
Farmacodinamica	42
Studi clinici per la valutazione di efficacia e sicurezza	42
Abemaciclib	48
Farmacocinetica	49
Profilo di sicurezza	51
Farmacodinamica	52
Studi clinici per la valutazione di efficacia e sicurezza	52
CONCLUSIONI	63
FONTI BIBLIOGRAFICHE	67
FONTI SITOGRAFICHE	70

RINGRAZIAMENTI 71

INTRODUZIONE

I “Numeri del cancro in Italia 2021” conferma il carcinoma alla mammella come la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne. Secondo tale report, nel 2020, le nuove diagnosi di tumore alla mammella sono state 55000 e i decessi registrati nel 2021, ben 12.500. Secondo gli ultimi dati Istat del 2018, il carcinoma alla mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nella donna, la prima causa di morte per tumore nella donna in Italia e la seconda causa di morte nel mondo, preceduta solo dal tumore al polmone. Dalla fine degli anni '90 ad oggi si è osservata una continua decrescita della mortalità, pari a una diminuzione dello 0.8% annuo, merito della notevole campagna di prevenzione e screening per la diagnosi precoce messe in atto ma soprattutto al progresso tecnologico che ha permesso lo studio e lo sviluppo di terapie mirate verso bersagli o meccanismi specifici. (1)

Nel trattamento del carcinoma alla mammella, l'individuazione di markers o meccanismi coinvolti nella replicazione cellulare espressi in sovrabbondanza o in via esclusiva delle cellule tumorali, ha consentito l'individuazione di una terapia quanto più mirata e personalizzabile sulla base delle caratteristiche della paziente, riducendo il ricorso alla mastectomia, pratica chirurgica fortemente impattante dal punto di vista psicologico per la donna, a tumori di grandi dimensioni o casi particolari in cui la sola chemioterapia non risulta sufficiente per l'eradicazione del tumore.

Per il carcinoma alla mammella, il rischio di recidiva o metastasi rimane in ogni caso molto elevato ma la terapia mirata ha notevolmente migliorato la sopravvivenza e la qualità di vita delle pazienti.

Fra i target terapeutici identificati e utilizzati per lo sviluppo della terapia mirata nel trattamento del carcinoma alla mammella metastatico vi sono le chinasi ciclina dipendenti, coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare.

Nel primo capitolo viene descritto in breve il carcinoma alla mammella, i fattori di rischio per lo sviluppo e i meccanismi alla base dello sviluppo del cancro. Segue una breve descrizione delle linee generali di approccio terapeutico adottate sulla base di fattori prognostici e predittivi che caratterizzano le tre tipologie di carcinoma alla mammella. Infine, a chiusura del capitolo introduttivo, viene descritto in breve il processo metastatico e gli approcci terapeutici utilizzati nella progressione della malattia.

Il secondo capitolo, invece, descrive le terapie mirate ad opera di inibitori di chinasi, impiegate per il trattamento del carcinoma avanzato o metastatico alla mammella ER positivo/HER-2 negativo. Dopo una breve descrizione di quelle che sono le chinasi ciclina dipendenti, del loro ruolo nel ciclo cellulare e della loro struttura, si sofferma sulla classe di farmaci sviluppata grazie all'individuazione di tale target, gli inibitori di chinasi ciclina dipendente, svolgendo una panoramica sugli studi che hanno portato all'approvazione da parte della FDA (Food and Drug Administration) e dell'EMA (European Medicines Agency) dei tre farmaci attualmente disponibili – palbociclib, ribociclib ed abemaciclib - per il trattamento del carcinoma alla mammella avanzato o metastatico ER positivo/HER-2 negativo.

CAPITOLO 1 - CARCINOMA ALLA MAMMELLA

La mammella è costituita da tessuto adiposo, tessuto connettivo e da strutture ghiandolari, dette lobuli, organizzate in lobi, i quali producono latte che viene escreto attraverso canali denominati dotti mammari.

Vi sono diverse tipologie di carcinoma alla mammella che possono colpire parti diverse della mammella stessa. Le forme non invasive, dette carcinoma in situ, si sviluppano nei dotti e restano confinate nel tessuto mammario. Le forme invasive, al contrario, hanno la capacità di espandersi al di fuori dal seno. Un carcinoma diventa invasivo quando penetra nella membrana basale e da qui, le cellule cancerogene hanno la possibilità di entrare nei vasi e raggiungere inizialmente i linfonodi e in seguito colonizzare un altro organo, dando luogo a metastasi. La forma invasiva più comune è il carcinoma infiltrante che rappresenta il 75% dei casi totali di cancro al seno. (2)

Fattori di rischio

I fattori di rischio per il carcinoma alla mammella sono molteplici ma fra tutti spicca il sesso del paziente; infatti, nel 99% dei casi, il carcinoma alla mammella colpisce la donna e solo nel restante 1%, si sviluppa nell'uomo. Il carcinoma alla mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nella donna e la seconda causa di morte per tumore nel mondo, preceduta solo dal carcinoma al polmone. Si stima che una donna che raggiunge i 90 anni d'età abbia 1 possibilità su 8 di sviluppare un carcinoma alla mammella. Anche l'età, dunque, ricopre un ruolo importante come fattore di rischio. L'incidenza del tumore al seno aumenta nel corso della vita fino a raggiungere il picco fra i 75 e gli 80 anni, mentre è molto raro prima dei 25 anni d'età. Sebbene il carcinoma sia più frequente dopo i sessant'anni, tumori che colpiscono prima dei 40 anni d'età sono molto spesso più aggressivi, con rischio metastatico maggiore e con una prognosi peggiore.

Il rischio di sviluppare un carcinoma alla mammella aumenta nel caso in cui la prima gravidanza portata a termine avvenga dopo i 35 anni d'età o in pazienti nullipare. Questo si presuppone possa derivare dal fatto che le cellule del tessuto mammario possono aver già acquisito mutazioni prima dello stato di gravidanza e che, a seguito dell'aumento della proliferazione dovuta allo stato di gravidanza stesso, siano in grado di sviluppare un tumore. [1][2]

Anche la genetica può concorrere allo sviluppo di tumore, tanto è vero che alcuni tumori, come quello alla mammella, sono a carattere ereditario. Il rischio di cancro al seno aumenta infatti nel caso in cui vi siano uno o più parenti di primo grado affetti da carcinoma. Ciò è legato alla presenza di particolari mutazioni a carico di specifici geni individuati a seguito di indagini sul genoma di pazienti suscettibili. In particolare, le mutazioni a carico dei geni BRCA1 e BRCA2 sono ritenute responsabili della maggior parte dei carcinomi al seno. In base al tipo di mutazione che insiste su tali geni, il portatore acquisisce una percentuale che varia dal 30 al 90 % di sviluppare carcinoma alla mammella e carcinoma ovarico. I portatori di mutazioni a carico di BRCA1 sono i soggetti più a rischio per forme più severe di carcinoma alla mammella rispetto ai portatori di BRCA2, anche a fronte di una diagnosi precoce.

Fra i fattori di rischio accertati per lo sviluppo di carcinoma al seno vi è anche la terapia ormonale sostitutiva assunta in post-menopausa e con un aumento ulteriore del rischio, se presa in associazione con il progesterone. [1][2]

Ulteriore fattore di rischio è considerata l'alta radio-densità della mammella. L'alta densità è tipica delle donne in età fertile ma la stessa condizione in donne mature, le espone ad un elevato rischio sia per la difficoltà di individuare l'eventuale massa tumorale durante i test di screening sia per il numero maggiore di cellule suscettibili a mutazioni e quindi a sviluppo di cancro.

È assodato, inoltre, che l'esposizione a radiazioni così come a sostanze definite cancerogene dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) siano fattori di rischio per lo sviluppo di tumore e ciò è valido anche nel caso del carcinoma alla mammella, specialmente se l'esposizione è avvenuta in giovane età o per un periodo di tempo prolungato.

Se sui fattori di rischio finora elencati c'è possibilità di intervenire solo marginalmente in termini di prevenzione, molto si può fare invece per quanto concerne le abitudini e lo stile di vita dei pazienti. I fattori ambientali restano dunque l'unica componente di rischio prevedibile e prevenibile. Gli agenti infettivi, l'abitudine al fumo di sigaretta, l'abuso di alcol, un'alimentazione sregolata e ricca di grassi saturi e cibi processati, l'obesità sono i fattori che concorrono maggiormente all'oncogenesi, anche per il carcinoma alla mammella. [1][2]

Carcinogenesi e sviluppo del tumore

L'esposizione all'agente cancerogeno o la predisposizione genetica acquisita avviano il processo neoplastico, il quale è irreversibile, ma sono i fattori ambientali i responsabili della progressione della malattia.

Secondo l'ipotesi delle cellule staminali neoplastiche, l'origine del carcinoma avverrebbe in cellule staminali mutate in quanto sarebbero le uniche in grado di determinare la progressione o la recidiva del tumore. [4]

Le cellule staminali, come è noto, sono elementi di riserva dei tessuti umani che si attivano solamente per ripristinare una lesione o in caso di ricambio dei tessuti.

Sono cellule multipotenti, immortali, resistenti ad agenti fisici e chimici ed in grado di autoreplicarsi, tutte caratteristiche comuni anche alle cellule tumorali. In condizioni normali, esistono meccanismi che interrompono il ciclo cellulare nel caso in cui si verificano anomalie o mutazioni, spingendo la cellula alla riparazione del danno o inducendo la morte cellulare nel caso in cui il danno sia irreparabile. Nel cancro tali meccanismi di protezione vengono superati e la proliferazione delle cellule staminali cancerogene procede in modo del tutto incontrollato.

Le cellule staminali cancerogene, pur essendo in un numero molto limitato, sono ritenute responsabili della progressione del cancro e della sua metastatizzazione. La loro notevole resistenza agli agenti chimici inoltre potrebbe essere alla base della resistenza ai farmaci che sviluppano molti tumori. Dalle cellule staminali cancerogene, tuttora oggetto di studio, è emerso come la loro divisione cellulare avvenga in maniera simmetrica a differenza di quanto invece accade per le cellule staminali sane.

Quando una cellula staminale sana si duplica, essa dà origine a due cellule figlie diverse: una nuova cellula staminale e una cellula soggetta a differenziazione. Secondo questo tipo di divisione, definita asimmetrica, il numero di cellule staminali rimane costante e vi è rigenerazione normale dei tessuti. Le cellule staminali cancerogene, invece, dividendosi in modo simmetrico, generano due cellule figlie entrambe staminali, capaci quindi di generare cellule staminali a loro volta, rigenerando ed accrescendo di fatto il tessuto tumorale. In tal modo il numero di cellule staminali cresce progressivamente e il tumore si espande. [4]

Ogni ciclo cellulare è finemente regolato affinché non si verifichino anomalie durante il processo. Il gene p53 ha un ruolo chiave nell'interrompere il ciclo cellulare che avviene secondo divisione asimmetrica, quindi nelle cellule sane, per consentire la riparazione del danno o per indurre apoptosi della cellula nel caso in cui il danno sia irreparabile. Il gene p53 è l'oncosoppressore più comunemente mutato nel carcinoma alla mammella e ciò consente alla cellula tumorale di impedire che vi sia interruzione della proliferazione delle cellule cancerogene.

Le cellule staminali neoplastiche sono state individuate per la prima volta nel 1997 con la leucemia ma attualmente sono state rilevate anche in tumori solidi quali il cancro alla mammella. Lo studio di tali cellule e l'individuazione di bersagli molecolari specifici potrà consentire in un futuro la creazione di terapie totalmente differenti da quelle attuali che puntano invece sulle cellule in rapida divisione. [4]

Diagnosi: biomarcatori predittivi e prognostici

Per ottenere il miglior approccio terapeutico, è necessario determinare il grado e lo stadio della patologia tumorale. Tali parametri si basano sul livello di differenziazione e sulla diffusione del tumore nel paziente.

La stadiazione TNM, tumore-linfonodo-metastasi, classifica le dimensioni della massa tumorale (T1-T4), il grado di coinvolgimento dei linfonodi (N0-N3) e la presenza o meno di metastasi (M0-M1) e si applica anche al carcinoma alla mammella. L'individuazione dello stadio di un tumore è il prerequisito essenziale per la corretta prognosi e l'individuazione dell'approccio terapeutico migliore. [1][2]

Le pazienti affette da carcinoma alla mammella vengono quindi suddivise in cinque stadi sulla base della percentuale di sopravvivenza, secondo quelli che sono i fattori prognostici principali:

- carcinoma in situ e carcinoma invasivo,
- dimensione del tumore,
- presenza di metastasi a distanza,
- metastasi linfonodale,
- carcinoma localmente avanzato,
- carcinoma infiammatorio.

Nell'era del trattamento personalizzato però, questi tre fattori prognostici da soli, non risultano sufficienti all'individuazione del trattamento migliore per pazienti con nuova diagnosi precoce di carcinoma alla mammella. Le ricerche si sono concentrate quindi sull'individuazione di indicatori prognostici e predittivi in grado di predire l'avvento della patologia e di indirizzare verso il miglior trattamento possibile. [5][6]

Il biomarcatore tissutale predittivo più importante è il recettore ormonale per gli estrogeni (ER). Il recettore per gli estrogeni viene valutato per il carcinoma alla mammella in quanto gli estrogeni sono coinvolti nel mantenimento delle caratteristiche sessuali del genere femminile, compresa la crescita delle ghiandole mammarie. Questo biomarcatore viene ricercato in tutte le pazienti con nuova diagnosi di carcinoma in quanto fattore prognostico per la malattia e fattore predittivo per l'andamento della terapia endocrina. Generalmente assieme al recettore per gli estrogeni viene valutato anche il recettore per il progesterone, PR. Il motivo della ricerca del recettore del progesterone risiede nel fatto che il legame del progesterone con il proprio recettore, induce una variazione nella conformazione del recettore per gli estrogeni che favorisce i geni coinvolti nella proliferazione cellulare, a discapito dei geni legati alla morte programmata della cellula. La presenza sia del recettore per gli estrogeni che del recettore per il progesterone, è correlata ad una diagnosi migliore e l'80% dei carcinomi che risultano positivi ad entrambi

i recettori ormonali, rispondono bene a trattamenti endocrini. Di contro, i carcinomi alla mammella ER positivi sono meno responsivi nei confronti della chemioterapia.

Se la positività al recettore per gli estrogeni e al recettore per il progesterone è un indicatore prognostico positivo, la positività del biomarcatore HER-2 è, all'opposto, un indicatore prognostico negativo. HER-2 è l'oncogene più ampiamente riconosciuto nonché recettore per il fattore di crescita epidermico umano. La positività al recettore HER-2 implica un'attivazione della via di segnalazione che promuove la progressione tumorale e la resistenza al trattamento. La valutazione di HER-2 viene effettuata in tutte le pazienti con carcinoma di nuova diagnosi per stabilirne l'eventuale invasività. Anche se la positività ad HER-2 offre un bersaglio utile per la terapia mirata, la prognosi resta comunque peggiore rispetto alla positività dei recettori ormonali. [5][6]

Questi tre biomarcatori costituiscono i fattori prognostici e predittivi più importanti per il carcinoma alla mammella ma vi sono altri fattori sui quali si sta concentrando la ricerca, fra questi vi sono: l'attivatore del plasminogeno (t-PA) e l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno, i quali vengono valutati in pazienti negative ai linfonodi ma che non rispondono ai trattamenti di chemioterapia adiuvante; la Cathepsina D, la quale viene valutata in qualità di biomarcatore prognostico ma solo nel caso in cui la paziente non presenti coinvolgimento linfonodale; il p53, gene oncosoppressore maggiormente coinvolto nell'interruzione della divisione cellulare, che viene utilizzato come biomarcatore predittivo e prognostico del tumore. La valutazione del gene p53 viene effettuata anche per valutare la risposta alla chemioterapia e alla terapia ormonale della paziente. [5]

Oltre alla valutazione degli indicatori tissutali fin qui citati, ai fini sia diagnostici che prognostici, concorre la ricerca di marcatori presenti nel patrimonio genetico del paziente.

Come detto in precedenza, la presenza di mutazioni sui geni BRCA1 e BRCA2, costituisce una forte predisposizione di sviluppare cancro alla mammella con una percentuale che varia dal 40 all'80% a seconda del tipo e del numero di mutazioni. I geni BRCA1 e BRCA2 sono geni di natura regolatoria coinvolti nella riparazione del DNA, e mutazioni a loro carico, risultano molto utili ai fini predittivi per valutare la predisposizione dei pazienti di sviluppare cancro alla mammella e cancro ovarico.

Anche la presenza di DNA circolante può essere indice predittivo di carcinoma. Alti livelli di DNA circolante vengono infatti rilevati in pazienti affette da carcinoma alla mammella. Le cause della presenza di DNA extracellulare possono riferirsi ad apoptosi, lisi cellulare per necrosi, rilascio spontaneo di materiale genetico di nuova sintesi, eliminazione di agenti patogeni. Il DNA circolante è altresì spesso associato però alle dimensioni, allo stadio e al grado del tumore, al coinvolgimento dei linfonodi e all'espressione del fattore di crescita epidermico umano HER-2. [5]

Tipologie di carcinoma alla mammella e trattamento

Il carcinoma alla mammella è un tipo di tumore che si presenta in diverse forme nelle pazienti. Basandoci su parametri istologici e molecolari, il carcinoma alla mammella può essere diviso in tre gruppi:

- Carcinoma alla mammella ER positivo o PR positivo,
- Carcinoma alla mammella HER-2 positivo,
- Carcinoma alla mammella triplo negativo o TNBC (ER negativo, PR negativo e HER-2 negativo).

L'approccio terapeutico si basa dunque sulle caratteristiche molecolari espresse dalle cellule cancerogene e il trattamento viene in seguito quanto più possibile personalizzato sulla base delle caratteristiche individuali del paziente. [6]

I carcinomi alla mammella che esprimono i recettori ormonali costituiscono la maggior parte dei tumori diagnosticati nelle donne premenopausa, con una percentuale che supera l'80% dei casi totali di tumore. La terapia endocrina per questo tipo di tumori ormoni-dipendenti risulta essere l'approccio terapeutico più comunemente usato nonché il trattamento migliore allo stato attuale. La terapia del cancro al seno ER positivo ha come obiettivo la soppressione del segnale ER e ciò è possibile mediante:

- Inibizione diretta tessuto-selettiva di ER con modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERM) come tamoxifene, toremifene e raloxifene,
- Soppressione della sintesi di estrogeni endogeni per vie centrali in donne premenopausa o in peri menopausa con analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine come goserelina, o perifericamente in pazienti post-menopausa mediante inibitori dell'aromatasi come exemestano, anastrozolo e letrozolo,
- Attività anti-estrogenica pura, che si serve di farmaci come fulvestrant per degradare selettivamente il recettore estrogeno (SERD). [3]

La prognosi delle pazienti con cancro ER positivo allo stadio precoce è relativamente buona se paragonata a quella delle pazienti con tumore non ormone-dipendente ma il carcinoma ormone-dipendente è spesso soggetto a recidive per fallimento della terapia adiuvante associata alla terapia ormonale e per sviluppo di metastasi a distanza.

Nel 25-30% dei casi, il carcinoma alla mammella, esprime il fattore di crescita epidermico umano HER-2, il che lo rende più difficile da trattare rispetto al cancro ormone-dipendente. La miglior scelta terapeutica di supporto, allo stato attuale, sono gli anticorpi monoclonali come trastuzumab, pertuzumab e trastuzumab emtansina, che marca le cellule tumorali per favorirne la distruzione da parte del sistema immunitario. Utili nel trattamento dello stadio iniziale del tumore, trascorso un anno dall'utilizzo di trastuzumab, risultano anche gli inibitori di chinasi come lapatinib e neratinib, volti ad inibire la chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico umano HER-2. Lo sviluppo di resistenza alle terapie mirate però è frequente e ciò lascia spazio solo alle terapie di salvataggio e alla chemioterapia classica. [3]

Il carcinoma triplo negativo, che non esprime né recettori ormonali, né fattore di crescita epidermico umano, rappresenta la tipologia di cancro più difficile da trattare non avendo bersagli molecolari specifici per la terapia mirata. Esso rappresenta il 15-20% dei casi di carcinoma alla mammella registrati. Attualmente viene trattato con chemioterapia classica a base di farmaci citotossici o chemioterapia classica in associazione con bevacizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), coinvolto nell'angiogenesi. Fra le tre tipologie di carcinoma alla mammella, il carcinoma triplo negativo o TNBC, è il tumore che esprime il maggior numero di cellule staminali neoplastiche, proprio a dimostrazione della maggior aggressività. Il carcinoma triplo negativo sarebbe quindi, tra i tre tipi di carcinoma alla mammella, quello che trarrebbe il miglior beneficio da farmaci rivolti contro bersagli molecolari individuati sulle cellule staminali neoplastiche. [3]

Per le pazienti che invece risultano ad alto rischio per familiarità o per predisposizione genetica, sono stati approvati, come prevenzione primaria, farmaci modulatori selettivi di recettori per gli estrogeni (SERM) come tamoxifene e raloxifene. Gli interventi di prevenzione migliore però, per questo tipo di pazienti suscettibili alla patologia, restano l'isterectomia e la mastectomia profilattica. [3]

Progressione del tumore: metastasi

Normalmente, il sistema immunitario è molto efficiente nell'individuare le cellule mutate. I linfociti T sono in grado di riconoscere l'antigene di superficie estraneo esposto

dalle cellule cancerogene mentre le cellule natural killer sono in grado di individuarle e distruggerle anche nel caso in cui l'espressione dell'antigene venga soppressa per sfuggire al controllo del sistema di difesa. Il sistema immunitario non può agire però sulle cellule tumorali quiescenti e spesso, una piccola popolazione di cellule tumorali riesce a sfuggire al controllo. Il numero e il tipo di cellule in grado di eludere il controllo del sistema immunitario sono ciò che determina la progressione del tumore e la formazione di metastasi. [6]

Il modello di metastasi ampiamente accettato è l'ipotesi di "seed and soil", ipotizzato da Stephen Paget; secondo il chirurgo inglese, come i semi necessitano di terreno fertile e adatto per germogliare, così le cellule tumorali riescono a sviluppare metastasi solo in alcuni organi. Ora è noto che è l'interazione tra le cellule tumorali e quelle endoteliali a determinare dove le metastasi si sviluppano e che le cellule tumorali aderiscono preferenzialmente alla rete capillare del proprio organo bersaglio. (3)

La prima tappa del processo metastatico è l'invasione locale. Nel corso della formazione e dello sviluppo di un tumore le cellule neoplastiche continuano ad accumulare mutazioni che permettono loro di acquisire nuove caratteristiche. Tra le varie mutazioni che si possono verificare, ci sono quelle che permettono alla cellula di muoversi meglio ed è proprio questo ristretto gruppo di cellule tumorali a iniziare il processo metastatico. Attraversando la prima barriera che incontrano, la membrana basale, le cellule si spingono verso gli strati più interni del tessuto, lo stroma, fino a raggiungere i vasi sanguigni e quelli linfatici. (3)

La tappa successiva è l'ingresso nei vasi. Per attraversare la parete dei vasi, le cellule tumorali distruggono temporaneamente le giunzioni che saldano tra di loro le cellule endoteliali. Una volta entrate nel torrente circolatorio, le cellule tumorali sono soggette a diversi tipi di stress, in quanto si trovano in un microambiente completamente diverso rispetto a quello in cui sono state generate. L'impatto del flusso circolatorio, unito all'azione delle cellule del sistema immunitario, soprattutto ad opera delle cellule natural killer, contribuiscono a eliminare più del 99% delle cellule tumorali circolanti. (3)

Solo pochissime cellule tumorali riescono quindi ad ancorarsi alla superficie interna dei vasi e ad attraversarne la parete. Questo processo noto come extravasation costituisce la terza tappa del processo metastatico. Il fenomeno avviene generalmente a livello dei capillari perché dotati di un calibro inferiore rispetto agli altri vasi. Le cellule tumorali iniziano poi ad interagire con le cellule endoteliali dell'organo in cui si trovano. Questa interazione avviene tra alcune proteine presenti sulla superficie delle cellule tumorali e specifici recettori sulle cellule endoteliali. Si tratta di proteine normalmente coinvolte nei processi di adesione cellula-cellula o cellula-matrice extracellulare, come le integrine e le caderine oppure di molecole coinvolte nell'infiammazione, come le chemochine. La specificità d'interazione tra ligandi e recettori è ciò che indica alle cellule tumorali dove è possibile stabilire la nuova sede di crescita. Una volta raggiunto il nuovo tessuto, le cellule tumorali possono entrare in uno stato di latenza e diventare quiescenti, quindi sfuggire al controllo del sistema immunitario o moltiplicarsi, dando luogo a micro-metastasi locali (quarta fase). Fortunatamente, la maggior parte delle cellule tumorali va incontro a morte cellulare per l'incapacità di adattarsi alle caratteristiche del nuovo microambiente. (3)

La quinta e ultima fase del processo di disseminazione metastatica è la colonizzazione dell'organo bersaglio, che avviene quando alcune micro-metastasi cominciano a proliferare in maniera sostenuta e a formare masse tumorali di dimensioni macroscopiche. (3)

L'intero processo metastatico è un fenomeno molto dinamico e complesso: le cellule tumorali sono influenzate continuamente dall'ambiente nel quale si trovano. Una delle grandi scoperte degli ultimi decenni è proprio l'aver compreso che il microambiente non

è un ospite passivo nel quale si sviluppa il tumore. Il continuo scambio di segnali tra cellule tumorali e microambiente influenza reciprocamente l'uno e le altre e ha effetti su come si sviluppa il tumore. La ricerca si sta concentrando quindi sulle interazioni tra cellule tumorali e microambiente e verso l'identificazione di nuovi bersagli molecolari al fine di predire lo sviluppo delle metastasi in un particolare organo e sui meccanismi molecolari che regolano il fenomeno dell'extravasation per cercare di ridurre la capacità delle cellule tumorali di uscire dalla rete vascolare e quindi di colonizzare altri organi. (3)

Il 20-30% delle pazienti affette da tumore al seno ER positivo sviluppa metastasi dopo la diagnosi e trattamento primario e il 90% delle morti associate al cancro, sono imputabili proprio alle metastasi. Le nuove diagnosi di carcinoma alla mammella mostrano, inoltre, una crescita del 10% della forma metastatica, in generale.[8]

Il carcinoma al seno sviluppa più frequentemente metastasi in organi come ossa, polmoni, fegato e cervello, definendo così l'eterogeneità metastatica, responsabile della molteplicità di risposte al trattamento e prognosi per le pazienti. Le metastasi all'osso costituiscono il 75% dei casi totali di metastasi, seguite dalle metastasi ai polmoni. Le metastasi al cervello rappresentano, fortunatamente, la forma metastatica meno prevalente ma la più grave, con una riduzione notevole della qualità e dell'aspettativa di vita e una percentuale di sopravvivenza residua molto scarsa. [7][8]

Le cellule tumorali del cancro alla mammella secernono molte citochine che stimolano l'attività osteoclastica nell'osso. L'incremento dell'attività osteoclastica genera una gran quantità di linfocine e fattori di crescita che stimolano indirettamente la proliferazione delle cellule tumorali. Le citochine prodotte inoltre provocano uno squilibrio fra la produzione e il riassorbimento dell'osso che comporta fragilità ossea, conseguenti fratture e dolore. [7]

Trattamento del cancro al seno metastatico

Sebbene il sottotipo di cancro indichi una via preferenziale per lo sviluppo di metastasi, la mancanza di informazioni circa i meccanismi molecolari coinvolti nel processo metastatico, rende la patologia di difficile trattamento.

Il trattamento del cancro al seno metastatico o avanzato è meno personalizzato rispetto a quello dello stadio precoce, per mancanza dei bersagli terapeutici noti ER, PR, HER-2. [8]

L'approccio terapeutico con terapia endocrina rimane il trattamento di prima scelta per le pazienti con carcinoma avanzato ER positivo. Il motivo per cui la terapia endocrina resta il primo approccio è fondamentalmente la sopravvivenza della paziente.

Inizialmente per il trattamento del carcinoma al seno avanzato sono stati usati tamoxifene e toremifene, unitamente a terapie di salvataggio con progestinici o androgeni ma essendo le risposte sempre di breve durata, si faceva ricorso alla terapia classica. [3][9]

Il tamoxifene è stato il primo farmaco endocrino approvato per il cancro al seno metastatico nel 1977. Il tamoxifene è un modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni (SERM) con azione antiproliferativa tessuto-specifica in particolare nel tessuto della mammella e in parte nel tessuto muscolare cardiaco, dell'osso e dell'utero. [3]

Gli inibitori di aromatasi sono stati introdotti negli anni '80 e agiscono bloccando la conversione degli androgeni in estrogeni sull'enzima aromatasi, privando così le cellule tumorali degli effetti proliferativi causati dagli estrogeni. Allo stato attuale ci sono tre di inibitori di aromatasi utilizzati per il trattamento del carcinoma alla mammella avanzato: il letrozolo, l'anastrozolo e l'exemestano. Letrozolo e anastrozolo sono farmaci non steroidei mentre l'exemestano è uno steroide. Gli inibitori di aromatasi da soli, nelle

donne premenopausa, non sono sufficienti a bloccare totalmente la sintesi di estrogeni né ad impedirne la produzione estrogenica a livello ovarico. Generalmente quindi sono usati in associazione con farmaci soppressori ovarici come goserelina e leuprolide per ottenere un'azione combinata di blocco della produzione di estrogeni sia centrale che periferica. Dal 2000 sono stati introdotti come farmaci di prima linea in caso di fallimento della terapia con tamoxifene e conseguente sviluppo di recidiva. [3][9]

Fulvestrant è invece un agonista antiestrogeno puro che agisce sul recettore degli estrogeni (SERD) ed è stato approvato nel 2002 nel trattamento del carcinoma alla mammella avanzato a seguito del fallimento della terapia endocrina. A differenza degli altri antiestrogeni ha dimostrato minori effetti collaterali ma necessita di un'iniezione intramuscolo. Inizialmente è stato approvato come farmaco di seconda scelta nel dosaggio di 250 mg ogni 28 giorni ma a seguito degli studi FIRST e FALCON, che lo hanno messo a confronto ad alto dosaggio (500 mg) con l'anastrozolo, è emerso che, a parità di effetto terapeutico e sopravvivenza complessiva (OS), le pazienti in post menopausa con carcinoma mammario metastatico, registravano un miglioramento di 2,8 mesi della sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS), ed è per questo motivo che nel 2017 è stato approvato come farmaco di prima scelta. [9]

Dal 2012 in poi sono stati introdotti nel trattamento del cancro metastatico tutta una serie di nuovi farmaci che, utilizzati in combinazione con la terapia endocrina, hanno dato risultati di efficacia molto soddisfacenti.

Il primo fra questi a ricevere l'approvazione da parte dell'FDA è stato l'inibitore mTOR everolimus nel 2012, seguito dall'approvazione di tre inibitori di CDK 4/6, palbociclib nel 2015, ribociclib e abemaciclib nel 2018. Il più recente fra i farmaci approvati per il trattamento del carcinoma al seno metastatico è l'inibitore di chinasi PI3 alpelisib del 2019. [9]

mTOR rappresenta il bersaglio della rapamicina nei mammiferi ed è una chinasi che fosforila serina e treonina coinvolta nella regolazione della crescita, della proliferazione, della motilità e della sopravvivenza delle cellule, nonché della sintesi proteica e della trascrizione. Everolimus è il primo farmaco approvato come inibitore di tale chinasi e, dopo numerosi studi per valutare quale tipologia di cancro al seno desse la migliore risposta terapeutica, è emerso che everolimus è in grado di aumentare la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) solo per il cancro al seno metastatico ER positivo. Everolimus è stato il primo farmaco utilizzato in associazione con terapia endocrina che ha dimostrato il beneficio di tale combinazione, aumentando la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS). [9]

Gli inibitori di chinasi, in combinazione con gli inibitori di aromatasi o con il fulvestrant, hanno migliorato l'efficacia del trattamento del cancro al seno avanzato. Gli inibitori di chinasi sono in grado di modulare il segnale ormonale e interferiscono con i meccanismi di resistenza, seppur non siano ancor del tutto noti. [3]

Palbociclib è stato il primo di una nuova generazione di inibitori specifici CDK 4/6 che hanno dimostrato l'attività preferenziale nel cancro al seno ER positivo. Allo stato attuale, il palbociclib è indicato nel trattamento del cancro al seno avanzato in associazione con l'inibitore di aromatasi letrozolo o con l'antiestrogeno puro Fulvestrant, in seguito a fallimento della terapia endocrina precedente o come prima linea in associazione con gli inibitori di aromatasi. [3]

Il ribociclib è indicato nella terapia del carcinoma avanzato o metastatico in combinazione con inibitori di aromatasi. [3]

L'abemaciclib è invece il primo inibitore di CDK 4/6 approvato in monoterapia nelle forme metastatiche ER positive, HER-2 negative in pazienti trattate precedentemente con terapia endocrina e chemioterapia. [3]

Dal punto di vista dell'efficacia i tre farmaci inibitori di chinasi sono equivalenti e sono equiparabili anche gli effetti collaterali, fra i quali spicca la neutropenia. [3][9]

La via della chinasi PI3 svolge invece un ruolo chiave nel metabolismo e nella crescita cellulare. Le mutazioni genetiche nella via PI3 sono tra le più comuni nel carcinoma al seno e si ritiene che svolgano un ruolo nella resistenza che si sviluppa alla terapia endocrina. L'alpelisib è una piccola molecola che agisce da inibitore specifico della sottounità α -specificata di PI3K. Gli studi condotti su alpelisib convalidano PI3K come un bersaglio nel cancro alla mammella ER positivo e forniscono un'ulteriore opzione di trattamento per questo sottogruppo di pazienti, seppur tenendo in considerazione l'iperglicemia causata dal farmaco come effetto collaterale. [9]

Se il trattamento endocrino da solo o in combinazione rimane il pilastro della terapia sistemica per il carcinoma alla mammella metastatico ER positivo, la chemioterapia citotossica resta una valida opzione per le pazienti che hanno sviluppato resistenza alla terapia endocrina. La chemioterapia classica espone le pazienti ad una tossicità significativamente più elevata rispetto al trattamento combinato, nonché una variabilità di risposta.

Vi sono tutta una serie di farmaci citotossici disponibili per il trattamento della patologia metastatica al seno, fra cui la capecitabina, i taxani, l'eribulina ma anche la vinorelbina, lo ixabepilone, la gemcitabina e le antracicline. [9]

CAPITOLO 2 - GLI INIBITORI DI CHINASI CICLINA DIPENDENTI

In ambito chemioterapico, la terapia classica, sviluppata a metà degli anni '40 del secolo scorso, prevedeva la somministrazione di farmaci caratterizzati da scarsa selettività ed elevata tossicità per le cellule sane.

Tali farmaci definiti citotossici o antiproliferativi vengono ancor oggi somministrati allo scopo di indurre la morte cellulare o inibire la proliferazione delle cellule, sfruttando la rapida crescita delle cellule tumorali ma soprattutto la loro capacità di assorbimento di sostanze extracellulari, quindi anche xenobiotici, a velocità superiore rispetto alle cellule sane. [3]

Allo scopo di ridurre la tossicità aspecifica di tali farmaci, la ricerca si è concentrata sull'individuazione di bersagli specifici, proteine o geni, per ottenere una terapia mirata e con effetti collaterali minori sulle cellule sane.

La scoperta e lo studio dei meccanismi molecolari alla base dello sviluppo, della crescita e della diffusione del cancro hanno permesso di sviluppare le cosiddette terapie mirate, che agiscono selettivamente su alcuni di questi processi cellulari. Questi farmaci bloccano la crescita e la diffusione delle cellule tumorali interferendo con bersagli specifici, riducendo la tossicità per le cellule sane. [3]

Le terapie mirate rappresentano uno dei più importanti strumenti della medicina personalizzata, in quanto consentono di definire il trattamento non più solo sulla base alla sede di sviluppo e delle dimensioni del tumore, ma soprattutto in relazione alle sue caratteristiche molecolari, che differiscono da un paziente ad un altro. Le terapie mirate offrono quindi la possibilità di allestire un trattamento "su misura" per il paziente, con minori effetti collaterali, grazie alla selettività del meccanismo d'azione del farmaco e spesso con una maggiore facilità di somministrazione – per alcuni farmaci è prevista la somministrazione orale e quindi direttamente al domicilio del paziente –, tutto ciò a vantaggio della compliance del paziente e della qualità di vita.

Inibitori di chinasi

Le piccole molecole in grado di inibire le chinasi sono, fra i farmaci di nuova generazione, quelle che hanno destato il maggior interesse negli ultimi due decenni.

Dal 2001, anno in cui è stato approvato il primo antitumorale, l'imatinib, al 2010, l'FDA ha approvato un nuovo inibitore di chinasi all'anno, e fra questi più della metà sono stati immessi sul commercio negli ultimi tre anni. [3]

Le chinasi sono enzimi di fosforilazione altamente conservate nella struttura tridimensionale del sito di legame per l'ATP, il dominio catalitico. Le chinasi hanno un ruolo predominante nella regolazione della proliferazione, differenziazione, metabolismo e sopravvivenza della cellula. [3]

Il ruolo potenziale degli inibitori di chinasi nella terapia farmacologica anticancro è stato confermato dal fatto che, alterazioni nella fosforilazione proteica delle chinasi, sono direttamente coinvolte nella progressione neoplastica.

A dimostrazione di ciò, pazienti sottoposti a screening per biomarcatori prognostici e trattati con inibitori di chinasi, hanno evidenziato risultati migliori rispetto a pazienti trattati con altri farmaci antitumorali. [3]

Tutti gli inibitori di chinasi si legano nel sito di legame per l'ATP, posto fra i lobi N-terminale e C-terminale della chinasi. Questo sito è circondato da almeno altri cinque siti di legame potenziali, a conferma dell'alta selettività dimostrata dagli inibitori di chinasi. [3]

La maggior parte degli inibitori disponibili si lega reversibilmente al sito catalitico, secondo quattro modalità:

- Gli inibitori di tipo I competono con l'ATP e si legano alla forma attiva della chinasi,
- Gli inibitori di tipo II, si legano alla forma inattiva, provocando una variazione di un residuo di Asp nella conformazione attiva,
- Gli inibitori di tipo III si legano su un sito allosterico, adiacente al sito attivo,
- Gli inibitori di tipo IV si legano alla forma inattiva, al pari degli inibitori di tipo III, ma lontano dal sito per l'ATP. [3]

La struttura di tutti gli inibitori di chinasi di tipo I contiene un anello aromatico che compete con l'ATP per il sito di legame e gruppi funzionali lipofili e legami idrogeno per migliorare l'affinità, nonché molti gruppi polari.

Gli inibitori di chinasi di tipo II possiedono molte similitudini con gli inibitori di chinasi di tipo I, legandosi sullo stesso sito. [3]

Gli inibitori di tipo III, non competendo direttamente con l'ATP per il sito di legame ma legandosi su un sito allosterico adiacente al sito attivo, necessitano di gruppi funzionali idrofobici, legami idrogeno e interazioni π per migliorare l'affinità ed incrementare la potenza. È necessario porre attenzione alla presenza di gruppi polari o carichi in quanto potrebbero generare interazioni elettrostatiche con il fosforo dell'ATP adiacente o con altri residui carichi o polari sul dominio catalitico. Questo tipo di interazioni non coinvolgono gli inibitori di chinasi di tipo IV in quanto posti a distanza sufficiente ad impedire interferenze. [3]

Gli inibitori di chinasi sono soggetti, come molti altri farmaci, a sviluppo di resistenza. La resistenza agli inibitori di chinasi varia in base al tipo di inibitore ma generalmente vede coinvolte mutazioni o variazioni di conformazione della proteina che fanno diminuire l'affinità del farmaco per la chinasi stessa. [3]

Altri meccanismi di resistenza comportano l'up-regulation dei processi paralleli alla chinasi allo scopo di ottenere gli stessi obiettivi dell'enzima, la modifica dell'espressione fenotipica della cellula tumorale, la variazione del profilo farmacologico o della stabilità dell'inibitore o ancora, l'interruzione dei processi dannosi che seguono il blocco della chinasi, processo noto come resistenza alla segnalazione.

L'approccio migliore allo stato attuale per ritardare il fenomeno della resistenza prevede l'uso in combinazione con farmaci individuati sulla base dei bersagli farmacologici specifici delle vie parallele alle chinasi o marker rilevanti per le cellule tumorali.

Chinasi ciclina dipendenti (CDK)

Le chinasi ciclina dipendenti (CDK) sono associate al processo neoplastico in quanto la loro attività risulta enormemente aumentata nella patologia tumorale, in particolare le isoforme CDK2, CDK4 e CDK6. Le chinasi ciclina dipendenti sono coinvolte nella trascrizione genica e nei meccanismi di regolazione cellulare. [3]

Allo stato attuale le CDK conosciute sono una ventina ed esistono in due forme alternative, forma attiva e forma inattiva. Per la loro attività necessitano della complessazione di una subunità di ciclina, seguita dalla fosforilazione di alcuni residui di tirosina, catalizzata dall'ATP. [3]

Le isoforme CDK4 e CDK6 contengono tre subunità, oltre alla ciclina D1 come subunità regolatoria, e a differenza delle altre chinasi ciclina dipendenti, si sono dimostrate utili per lo studio e lo sviluppo di inibitori mirati per la terapia del carcinoma al seno avanzato o metastatico ER positivo, HER-2 negativo. [3]

Lo sviluppo di nuovi inibitori di CDK è stato incentrato su CDK4/6 in quanto ritenute responsabili dell'iniziazione del carcinoma alla mammella e della sua progressione metastatica, nonché della soppressione dei meccanismi di interruzione del ciclo cellulare nella fase G1 e dell'espressione del gene oncosoppressore Rb. La ciclina D attiva la trascrizione E2F tramite la fosforilazione di Rb e promuove la transizione G1-S nel ciclo cellulare per la proliferazione cellulare. [13]

Il ciclo cellulare, come è noto, è suddiviso in quattro fasi: Fase G1, fase S, fase G2 e fase M. Nella fase G1 vi è sintesi di RNA e proteine, segue la fase S in cui vi è sintesi di nuovo DNA fino a raddoppiarne la quantità contenuta all'interno della cellula. Nella fase successiva, fase G2, prosegue la sintesi di RNA e proteine necessarie alla divisione in due cellule figlie effettuata nell'ultima fase del ciclo, la fase M. Le cellule che vanno incontro a differenziamento terminale entrano in uno stato di quiescenza denominato fase G0 mentre le cellule che riprendono a dividersi rientrano nel ciclo cellulare a livello della fase G1. [5]

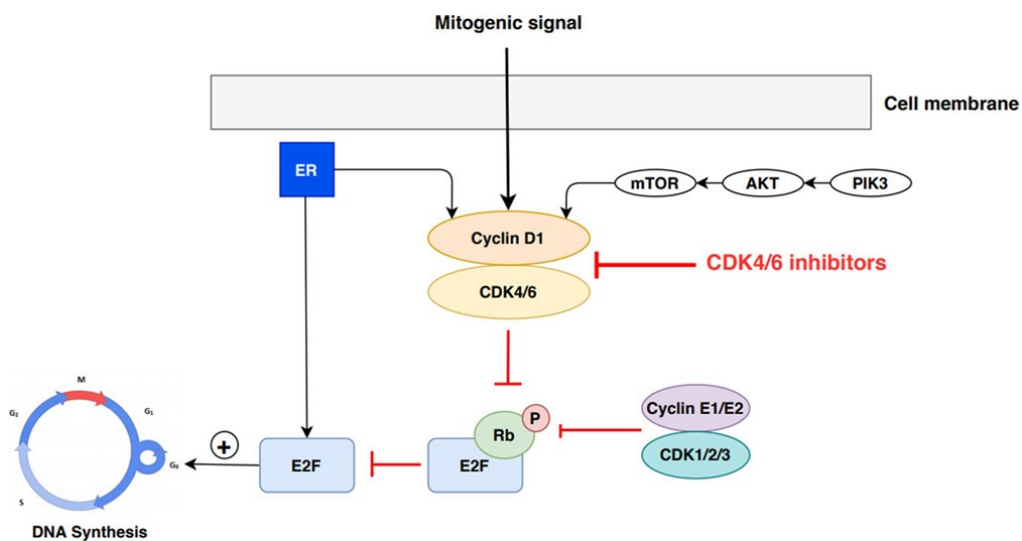


Figura 1 Meccanismo d'azione degli inibitori CDK 4/6 [13]

Nel cancro alla mammella, così come per il 90% dei tumori, l'espressione di cicline o proteine chinasi ciclina dipendenti è fortemente aumentata e la produzione di inibitori di chinasi ciclina dipendenti risulta fortemente diminuita.

La popolazione di cellule che compongono la massa tumorale generalmente è costituita da cellule in tre fasi differenti del ciclo cellulare: un compartimento di cellule tumorali si trova in fase proliferativa (G1), un secondo compartimento si trova in fase quiescente (G0) e un ultimo compartimento è in fase di apoptosi. Il compartimento cellulare in fase proliferativa (G1) è il più suscettibile ai farmaci citotossici utilizzati nella chemioterapia classica mentre il compartimento in fase latente (G0) è il più difficile da eradicare perché resistente alla terapia farmacologica e soggetto a riattivazione anche a seguito di rimozione chirurgica o trattamento chemioterapico. [10]

Relazione-Struttura-Attività degli inibitori CDK4/6

Come tutte le chinasi, anche le chinasi ciclina dipendenti possiedono un dominio N-terminale e un dominio C-terminale, separati dal sito catalitico per l'ATP.

Le strutture aromatiche planari che mimano l'adenina, così come i gruppi funzionali in grado di formare legami H, sono essenziali affinché il legame fra inibitore e sito catalitico sia sufficientemente forte da stabilizzare l'inibitore sul dominio. [3]

Nella conformazione attiva della grande tasca catalitica è presente un residuo di Phe (Phe98 per CDK6) che rappresenta il bersaglio d'elezione degli inibitori di chinasi di tipo I. Altri residui amminoacidici ritenuti utili nell'interazione con i farmaci inibitori sono la Thr107 per CDK6 o Thr99/Thr102 per CDK4, l'Asp104 e Asn150. Inoltre, la presenza di un residuo di Lys cationico sulle altre isoforme di CDK riduce l'affinità degli inibitori di chinasi per tali isoforme e promuove invece la selettività per CDK4 e CDK6. [3]

Attualmente non è ancora stata riprodotta la struttura cristallografica delle chinasi CDK4/6 con ciclina D1 legate all'inibitore la quale consentirebbe una comprensione totale delle interazioni coinvolte fra l'inibitore e l'enzima.

Da studi sulla SAR degli inibitori di CDK4/6 è stata dimostrata però l'importanza della presenza di una porzione cationica allo scopo di migliorare l'affinità con il sito catalitico e respingere il residuo di Lys, caratteristico delle altre isoforme di CDK, aumentando così la selettività per CDK4/6. [3]

La prima generazione di farmaci inibitori di CDK sviluppata può essere definita come una classe di "pan-inibitori" perché erano scarsamente selettivi.

La maggior parte dei farmaci di prima generazione non sono andati oltre agli studi di fase II a causa del meccanismo d'azione sconosciuto, della mancanza di un bersaglio molecolare e di una finestra terapeutica molto ristretta a causa della citotossicità elevata.

I farmaci di seconda generazione hanno dimostrato, invece, un'ottima selettività per CDK4/6. Attualmente gli inibitori di chinasi ciclina-dipendente immessi sul commercio sono tre: palbociclib, ribociclib e abemaciclib. [3]

Palbociclib

Palbociclib è stato il primo inibitore CDK4/6 ad ottenere l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) statunitense e dall'Agenzia dei Medicinali Europea (EMA) nel 2015. [11]

Palbociclib è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, positivo al recettore ormonale (ER) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER-2), in associazione ad un inibitore dell'aromatasi o in alternativa in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. In donne in pre- o peri menopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) per la soppressione della funzionalità ovarica. (4)

Palbociclib è venduto con il nome commerciale di Ibrance in formulazione di capsule e compresse alle dosi di 75 mg, 100 mg e 125 mg di farmaco. La dose raccomandata è di 125 mg di palbociclib una volta al giorno per 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di riposo (scheda 3/1), in modo da costituire un ciclo di 28 giorni. Il trattamento con

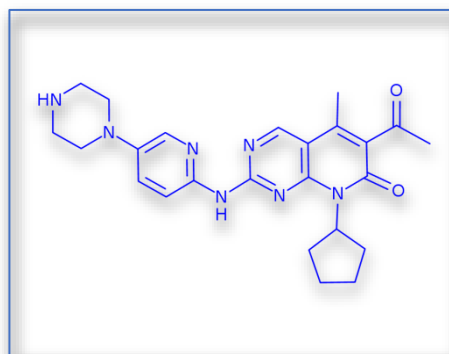


Figura 2 Palbociclib è un 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-piridin-2-ammino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-one sintetico che appartiene alla classe delle piridopirimidine. [11]

palbociclib deve proseguire fino a quando la paziente ne trae beneficio clinico o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. (4)

Quando somministrato insieme a palbociclib, l'inibitore dell'aromatasi deve essere somministrato alla dose di 2,5 mg una volta al giorno per tutta la durata del ciclo. Il trattamento nelle donne in pre- o peri menopausa con l'associazione palbociclib più un inibitore dell'aromatasi deve essere sempre associato all'assunzione di un agonista LHRH.

Quando somministrato insieme a palbociclib, la dose raccomandata di fulvestrant è di 500 mg somministrato per via intramuscolare nei giorni 1, 15, 29, e successivamente una volta al mese. Prima dell'inizio del trattamento con l'associazione di palbociclib più fulvestrant e per tutta la durata della terapia, le donne in pre- o peri menopausa devono essere trattate con agonisti dell'LHRH. L'assunzione del farmaco deve avvenire approssimativamente alla stessa ora ogni giorno per rispettare il profilo di farmacocinetica. (4)

La modifica della dose di palbociclib è raccomandata in base alla sicurezza e alle tollerabilità individuali. La gestione di alcune reazioni avverse può richiedere interruzioni temporanee, rinvii della dose, riduzioni della dose oppure l'interruzione permanente. È necessario monitorare i valori dell'emocromo prima dell'inizio della terapia e all'inizio di ciascun ciclo, nonché al giorno 15 dei primi 2 cicli, e quando clinicamente necessario. Nei pazienti che nel corso dei primi 6 cicli manifestano una neutropenia di grado non superiore a 1 o 2, il monitoraggio dei cicli successivi avviene prima dell'inizio del ciclo ogni 3 mesi o quando clinicamente necessario. Per ricevere palbociclib, sono raccomandate conte assolute dei neutrofili (ANC) $\geq 1.000/\text{mm}^3$ e conte piastriniche $\geq 50.000/\text{mm}^3$. (4)

Farmacocinetica

La farmacocinetica di palbociclib è stata caratterizzata in pazienti con tumori solidi, tra cui il carcinoma alla mammella avanzato, e in volontari sani.

La Cmax media di palbociclib è generalmente osservata da 6 a 12 ore dopo la somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta media di palbociclib dopo una dose di 125 mg per via orale è del 46%. Nel range di dosaggio compreso tra 25 mg e 225 mg, l'area sotto la curva (AUC) e la Cmax aumentano in genere proporzionalmente con la dose. Lo steady state è stato raggiunto entro 8 giorni a seguito di ripetute monosomministrazioni giornaliere. Con la monosomministrazione giornaliera ripetuta, palbociclib si accumula con un rapporto di accumulo mediano di 2,4 (range 1,5-4,2). (4)[11]

L'assorbimento e l'esposizione di palbociclib sono risultati molto bassi in circa il 13% della popolazione in condizione di digiuno. L'assunzione di cibo ha aumentato l'esposizione di palbociclib in questo piccolo sottoinsieme della popolazione, ma non ha alterato in modo clinicamente significativo l'esposizione di palbociclib nel resto della popolazione. Rispetto a palbociclib somministrato in condizioni di digiuno durante la notte, l'AUCinf e la Cmax di palbociclib sono aumentate del 21% e del 38% quando sono stati assunti alimenti ad alto contenuto di grassi, del 12% e del 27% quando sono stati assunti alimenti a basso contenuto di grassi e del 13% e del 24% quando sono stati assunti alimenti a moderato contenuto di grassi, un'ora prima e 2 ore dopo la somministrazione di palbociclib. Inoltre, l'assunzione di cibo ha ridotto significativamente la variabilità intersoggetto e intrasoggetto dell'esposizione a palbociclib. Sulla base di questi risultati, quindi, palbociclib deve essere assunto con il cibo. (4)

Il legame di palbociclib alle proteine plasmatiche umane in vitro è stato di circa l'85%, indipendentemente dalla concentrazione. In vivo, la frazione media non legata (fu) di palbociclib nel plasma umano è aumentata in maniera proporzionale al peggioramento

della funzione epatica mentre non è stato evidenziato alcun andamento inequivocabile nella fu media di palbociclib nel plasma umano con il peggioramento della funzione renale. In vitro, è stato osservato che la captazione di palbociclib da parte degli epatociti umani avveniva prevalentemente per diffusione passiva. (4)

Studi in vitro e in vivo indicano che palbociclib subisce un intenso metabolismo epatico negli esseri umani. In seguito a somministrazione orale di una singola dose da 125 mg di palbociclib, le principali vie metaboliche coinvolte includono ossidazione e solfonazione, mentre acilazione e glucuronazione contribuiscono come vie minori. Palbociclib è la principale entità in circolo nel plasma mentre la maggior parte del farmaco viene eliminata sotto forma di metaboliti. Nelle feci, il coniugato di acido solfammino di palbociclib è il principale componente derivante dal farmaco, rappresentando il 25,8% della dose somministrata. Studi in vitro con epatociti umani, frazione citosolica epatica e S9 e su enzimi sulfotransferasi ricombinante (SULT) hanno indicato che CYP3A e SULT2A1 sono principalmente coinvolti nel metabolismo di palbociclib. (4)[11]

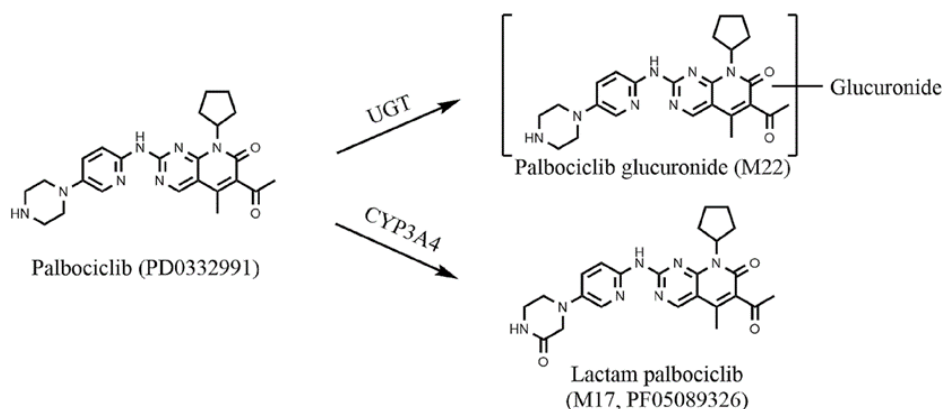


Figura 3 Alcuni metaboliti di palbociclib. [11]

La media geometrica della clearance orale apparente (CL/F) di palbociclib è stata di 63 L/h e l'emivita plasmatica media è stata di 28,8 ore in pazienti con neoplasia alla mammella avanzata. In 6 soggetti maschi sani ai quali è stata somministrata una singola dose orale di palbociclib, una mediana del 92% della dose radioattiva totale somministrata è stata recuperata in 15 giorni; le feci (74% della dose) sono state la principale via di escrezione, con il 17% della dose recuperata nelle urine. L'escrezione di palbociclib immodificato nelle feci e nelle urine è stata del 2% e del 7% della dose somministrata, rispettivamente. (4)[11]

Valutazioni in vitro indicano che palbociclib ha un basso potenziale di inibire le attività di trasportatore di anioni organici (OAT)1, OAT3, trasportatore di cationi organici (OCT)2, polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3 e pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

I dati raccolti da uno studio di farmacocinetica in soggetti con vari livelli di funzionalità epatica hanno indicato che l'esposizione al palbociclib non legato (AUC_{inf} non legata) si è ridotta del 17% nei soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) ed è aumentata rispettivamente del 34% e del 77% nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) e severa (Child-Pugh classe C), rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. Il picco di esposizione a palbociclib non legato (C_{max} non legata) è aumentato rispettivamente del 7%, 38% e 72% nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa, rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Sulla

base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 183 pazienti con cancro in stadio avanzato, in cui 40 pazienti avevano una lieve compromissione epatica in base alla classificazione del National Cancer Institute (NCI) (bilirubina totale \leq limite superiore di normalità (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST) $>$ ULN, o bilirubina totale $>$ 1,0-1,5 \times ULN e qualsiasi valore di AST), la compromissione epatica lieve non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di palbociclib. Palbociclib deve essere quindi somministrato con molta cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata o severa, monitorando attentamente eventuali segni di tossicità. (4)

I dati di uno studio di farmacocinetica in soggetti con vari livelli di funzionalità renale hanno indicato che l'esposizione totale a palbociclib (AUC_{inf}) è aumentata rispettivamente del 39%, 42% e 31% nei soggetti con compromissione renale lieve (60 mL/min \leq CrCl $<$ 90 mL/min), moderata (30 mL/min \leq CrCl $<$ 60 mL/min) e severa (CrCl $<$ 30 mL/min) rispetto ai soggetti con funzione renale normale (CrCl \geq 90 mL/min). Il picco di esposizione a palbociclib (C_{max}) è aumentato rispettivamente del 17%, 12% e 15% nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e severa rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 183 pazienti con cancro in stadio avanzato, in cui 73 pazienti avevano una lieve compromissione renale e 29 pazienti avevano un'insufficienza renale moderata, l'insufficienza renale lieve e moderata non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di palbociclib. Palbociclib deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata o severa, monitorando attentamente eventuali segni di tossicità.

Dato che palbociclib ha proprietà mielosoppressive, il trattamento può predisporre i pazienti alle infezioni. Un più alto tasso di infezioni è stato riscontrato nei pazienti che hanno ricevuto palbociclib negli studi clinici randomizzati rispetto a quelli trattati nei rispettivi gruppi di controllo. Si sono verificate infezioni di grado 3 e 4 rispettivamente nel 5,6% e nello 0,9% dei pazienti trattati con palbociclib in qualsiasi combinazione. I pazienti devono quindi essere monitorati per segni e sintomi di infezione e trattati in modo appropriato.

Possono verificarsi casi severi, potenzialmente letali o letali di ILD (malattia polmonare interstiziale) e/o polmonite in pazienti trattati con palbociclib quando questo viene assunto in combinazione con la terapia endocrina. (4)

Nel corso degli studi clinici (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), l'1,4% dei pazienti trattati con il farmaco ha sviluppato ILD o polmonite di vario grado, lo 0,1% ha sviluppato ILD o polmonite di grado 3, mentre non sono stati riportati casi di grado 4 o di decesso. Ulteriori casi di ILD o polmonite sono stati osservati a seguito della commercializzazione del farmaco, in questo caso, anche con casi di decesso. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali sintomi polmonari indicativi di ILD o polmonite (ad esempio ipossia, tosse, dispnea). Nei pazienti che mostrano la comparsa o il peggioramento di sintomi respiratori e che si sospetta abbiano sviluppato ILD o polmonite, il trattamento con palbociclib deve essere immediatamente sospeso e il paziente deve essere esaminato. Il trattamento con palbociclib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con ILD o polmonite severe. (4)

I potenti inibitori del CYP3A4 possono determinare un aumento della tossicità di palbociclib. L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A durante il trattamento con palbociclib dovrebbe quindi essere evitato. La co-somministrazione deve essere presa in considerazione solo dopo attenta valutazione dei benefici e dei rischi potenziali e nel caso in cui non fosse possibile evitare la co-somministrazione con un forte inibitore del CYP3A, la dose di palbociclib va ridotta a 75 mg una volta al giorno. Quando il forte inibitore viene interrotto, la dose di palbociclib deve essere aumentata (dopo 3-5 emivite dell'inibitore)

alla dose che era utilizzata prima dell'inizio della somministrazione del forte inibitore del CYP3A. (4)

La co-somministrazione di induttori del CYP3A può portare a riduzione dell'esposizione del farmaco e di conseguenza ad un rischio di mancata efficacia. Pertanto, l'uso concomitante di palbociclib con forti induttori del CYP3A4 deve essere evitato.

Dati raccolti da studi in vitro indicano che palbociclib inibisce il trasporto mediato dalla glicoproteina P (P-gp) intestinale e dalla proteina di resistenza del cancro alla mammella (BCRP). Pertanto, la somministrazione di palbociclib con medicinali che sono substrati della P-gp (ad esempio, digossina, dabigatran, colchicina) o della BCRP (ad esempio, pravastatina, rosuvastatina, sulfasalazina) può aumentare il loro effetto terapeutico e le reazioni avverse. Sulla base dei dati in vitro, palbociclib può inibire l'attività di trasporto del trasportatore di cationi organici OCT1 e quindi può aumentare anche l'esposizione dei farmaci substrati di questo trasportatore (ad esempio, metformina). (4)

Profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di palbociclib si basa sui dati raccolti su 872 pazienti che hanno ricevuto palbociclib in associazione a terapia endocrina, di cui 527 in associazione a letrozolo e 345 in associazione a fulvestrant, in studi clinici randomizzati per il carcinoma mammario avanzato o metastatico ER positivo, HER-2 negativo.

Le più comuni reazioni avverse di ogni grado riportate in pazienti trattati con palbociclib in studi clinici randomizzati sono state neutropenia, infezioni, leucopenia, stanchezza, nausea, stomatite, anemia, diarrea, alopecia e trombocitopenia ($\geq 20\%$). Le più comuni reazioni avverse di grado superiore o uguale a 3 per palbociclib sono state neutropenia, leucopenia, infezioni, anemia, aspartato aminotransferasi (AST) aumentata, stanchezza e alanina aminotransferasi (ALT) aumentata ($\geq 2\%$). (4)

Riduzioni o modifiche della dose dovute ad una qualsiasi reazione avversa si sono verificate nel 38,4% dei pazienti trattati con palbociclib in studi clinici randomizzati, indipendentemente dall'associazione. L'interruzione permanente dovuta ad una qualsiasi reazione avversa si è verificata nel 5,2% dei pazienti trattati con palbociclib, ancora una volta indipendentemente dall'associazione.

Nel complesso, la neutropenia di qualsiasi grado è stata riportata in 716 pazienti (82,1%) trattati con palbociclib indipendentemente dalla combinazione, con neutropenia di grado 3 riportata in 500 pazienti (57,3%) e neutropenia di grado 4 riportata in 97 pazienti (11,1%).

Il tempo mediano al primo episodio di neutropenia di qualsiasi grado è stato di 15 giorni (12-700 giorni) e la durata mediana della neutropenia di grado ≥ 3 è stata di 7 giorni nei 3 studi clinici randomizzati condotti. La neutropenia febbrile è stata riportata nello 0,9% dei pazienti trattati con palbociclib in associazione a fulvestrant e nell'1,7% dei pazienti trattati con palbociclib in associazione a letrozolo. La neutropenia febbrile è stata riportata quindi in circa il 2% dei pazienti esposti a palbociclib nell'intero programma clinico. (4)

Farmacodinamica

Palbociclib è un inibitore reversibile, altamente selettivo, delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6. Le cicline D1 e CDK4/6 sono a valle di molteplici vie di segnalazione che portano alla proliferazione cellulare.

Attraverso l'inibizione di CDK 4/6, palbociclib ha interrotto la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S. Testando palbociclib in un pannello di linee cellulari di tumore mammario caratterizzate dal punto di vista molecolare, è stata evidenziata un'elevata attività contro i tumori luminali della mammella, in particolare quelli ER

positivi. Nelle linee cellulari esaminate, la perdita di retinoblastoma (Rb) è stata associata alla perdita dell'attività di palbociclib. Tuttavia, in uno studio di follow-up con campioni di tessuto tumorale fresco, non è stata osservata alcuna relazione tra l'espressione di RB1 e la risposta del tumore. Analogamente, in modelli in vivo, non è stata evidenziata alcuna relazione studiando la risposta a palbociclib con xenotrapianti derivati da paziente (modelli PDX).

L'effetto di palbociclib sull'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) è stato valutato utilizzando l'ECG che rileva la variazione rispetto al basale ed i dati di farmacocinetica corrispondenti, appaiati per tempo, in 77 pazienti con cancro alla mammella in stadio avanzato. Palbociclib non ha prolungato il QTc in modo clinicamente rilevante alla dose raccomandata di 125 mg/die secondo schedula 3/1. (4)

Studi clinici per la valutazione di efficacia e sicurezza

Per stabilire il profilo di sicurezza di Palbociclib è stato condotto uno studio di fase I allo scopo di determinare la tossicità dose limitante (DLT), la massima dose tollerata (MTD) e la dose per gli studi di fase II (RP2D) per cicli di trattamento di 28 giorni secondo una schedula 3/1, ovvero 21 giorni di trattamento seguiti da 7 giorni di sospensione. Gli obiettivi secondari dello studio miravano, invece, a stabilire la dose terapeutica e lo stato stazionario del farmaco, oltre ad effettuare una valutazione preliminare sull'attività antitumorale dello stesso. [12]

Lo studio di fase I è stato condotto in aperto su 41 pazienti maggiorenni, sia uomini che donne, con tumori solidi pRb positivi o con linfomi non Hodgkin, confermati da esame citologico o istologico, i quali si erano dimostrati refrattari alla terapia convenzionale o per i quali non esisteva un trattamento specifico.

Alle 6 coorti di pazienti sono state somministrate dosi crescenti di farmaco, da 25 mg a 150 mg, per 21 giorni consecutivi, seguiti da 7 giorni di sospensione per cicli di 28 giorni di trattamento. Al completamento di due cicli di trattamento alla dose assegnata, al paziente veniva assegnata la dose più elevata per valutarne la tollerabilità. Il trattamento è proseguito fino alla ripresa della progressione della malattia, alla manifestazione di tossicità gravi o revoca del consenso al trattamento. Il trattamento è stato interrotto se, durante il primo ciclo, si registrava il raggiungimento della dose tossicità limitante, determinata da avversi gravi stabiliti dallo sperimentatore o per tossicità di grado maggiore o uguale a 3, come ad esempio la conta neutrofila assoluta (ANC) inferiore a 1000 μ l. [12]

La DLT è stata definita come la presenza di uno fra i seguenti effetti avversi: tossicità ematologica di grado 4, neutropenia di grado 3 con febbre o infezione, tossicità non ematologica correlata al trattamento di grado 3 o superiore, QTc prolungato > 500 msec persistente anche dopo correzione o l'impossibilità di proseguire con la dose successiva di trattamento. Prima di uscire dallo studio definitivamente, ai pazienti che raggiungevano DLT, veniva ridotta la dose al livello inferiore o del 50% nel caso ciò si verificasse durante il primo ciclo. I dati di farmacocinetica sono stati raccolti nei 7 giorni di sospensione e ai giorni 8 e 15 del trattamento. La DLT è stata osservata in cinque pazienti, pari al 12% del totale, e sempre a causa della neutropenia. Due pazienti in trattamento con dose da 75 mg, hanno sperimentato DLT con neutropenia di grado 4 e di grado 3; un paziente con dose da 125 mg neutropenia e due pazienti con dose da 150 mg di grado 3. Sulla base dei dati raccolti, la neutropenia è stata definita come DLT mentre come dose raccomandata per gli studi di fase II è stata selezionata la dose da 125mg una volta al giorno.

Durante il primo ciclo, 37 pazienti, pari al 90% del totale, hanno sperimentato uno degli effetti avversi possibili, che dopo il primo ciclo sono scesi al 73%. Gli eventi avversi non

ematologici registrati durante il primo ciclo sono stati: affaticamento (14 pazienti, 34%), nausea (10 pazienti, 24%), vomito (8 pazienti, 19.5%) e costipazione (7 pazienti, 17%). Dopo il primo ciclo invece si sono registrati: affaticamento (10 pazienti, 24%), diarrea (6 pazienti, 15%), nausea, dispnea, and artralgia (5 pazienti ciascuno, 12%). Durante il primo ciclo si sono verificati 16 (39%) eventi avversi di grado 3 e nessun evento non ematologico di grado 4. I più comuni sono stati affaticamento, nausea e dolore addominale, avvenuti in due pazienti (5%). Dopo il primo ciclo, 10 pazienti (24%) hanno manifestato eventi avversi di grado 3-4. Le tossicità ematologiche occorse sono state di grado 3 o 4 e corrispondenti a linfopenia, leucopenia e neutropenia. Dall'analisi delle variazioni di QTc rilevate è emerso che palbociclib non influenza significativamente la ripolarizzazione cardiaca. [12]

Nessuno dei 37 pazienti ritenuti validi per la determinazione della risposta al farmaco ha avuto risposta parziale ma 13 (35%) pazienti hanno mantenuto la malattia stabile (SD) per almeno due cicli; SD è stata registrata per 4 cicli in 10 pazienti (27.0%) e per 10 cicli in 6 pazienti (16.2%). Fra questi pazienti, uno era affetto da carcinoma alla mammella e mostrava alti livelli di espressione di Rb (80-100%).

I dati di farmacocinetica hanno evidenziato che l'esposizione al farmaco è proporzionale alla dose somministrata, con un lieve incremento per la dose da 150 mg. Palbociclib è stato assorbito con una Tmax media di 5,5 ore, a dimostrazione del legame alle proteine plasmatiche ed eliminato lentamente con un'emivita media di 26 ore. L'eliminazione renale è risultata essere la via di eliminazione minore rappresentata dal 1,8% di farmaco escreto immodificato. Dall'analisi di ANC e della conta piastrinica è emerso che nei giorni di sospensione, ANC pur crescendo, non ritorna ai livelli di riferimento, mentre la conta delle piastrine supera addirittura i parametri basali.

Da questo studio è emerso come palbociclib abbia un profilo di sicurezza accettabile e una tossicità facilmente reversibile e maneggevole. La neutropenia è risultata inoltre non cumulativa nella maggior parte dei pazienti e ciò contribuisce a rendere il farmaco ben tollerabile per il paziente. [12]

Un secondo studio di fase I è stato condotto allo stesso scopo: la valutazione del profilo di sicurezza di palbociclib sulla base della valutazione della dose tossicità limitante (DLT), della massima dose amministrata e della massima dose tollerata (MTD), nonché la dose per gli studi di fase II (RP2D) per cicli di trattamento di 21 giorni secondo una schedula 2/1, ovvero 14 giorni di trattamento seguiti da 7 giorni di sospensione. [13]

Come il precedente, lo studio è stato condotto in aperto su pazienti maggiorenni, sia uomini che donne, con tumori solidi pRb positivi, confermati da esame citologico o istologico, i quali si erano dimostrati refrattari alla terapia convenzionale o per i quali non esisteva un trattamento specifico. Anche in questo secondo studio i pazienti sono stati divisi in più coorti alle quali sono state somministrate dosi crescenti di farmaco secondo la schedula 2/1.

I pazienti arruolati sono stati 33, divisi in 4 coorti e trattati con 100 mg, 150 mg, 200 mg e 225 mg di palbociclib. I pazienti sono stati sottoposti in media a due cicli di trattamento, pari a 42 giorni. La somministrazione secondo dosi crescenti è iniziata da 100 mg fino a 150 mg con singola somministrazione giornaliera, prevedendo poi una dose di 225 mg che rappresentava la massima dose amministrata. La dose veniva poi ridotta a 200 mg al giorno. [13]

Non si sono verificate tossicità dose limitante nelle prime due coorti ma nella coorte con 225 mg di palbociclib, due pazienti su 6 pazienti totali, hanno mostrato MTD. Di questi pazienti, uno con trombocitopenia e neutropenia di grado 4, e uno con neutropenia di grado 3. Altre tossicità evidenziate nella coorte da 225 mg sono state affaticamento e diarrea di grado 1 nel paziente con neutropenia e diarrea di grado 1 ed anemia di grado 2

nel paziente con neutropenia e trombocitopenia. A causa delle tossicità registrate, la dose di 225 mg è stata ridotta a 200 mg, dose alla quale la DLT si è manifestata come trombocitopenia e neutropenia di grado 3 in un solo paziente. Proprio per questo motivo, la coorte iniziale di sei pazienti è stata estesa a 20 pazienti totali per la valutazione della sicurezza, dell'efficacia e dei biomarcatori di palbociclib. In questa coorte ampliata si sono verificate altre due DLT sempre evidenziate da neutropenia e trombocitopenia di grado 3. Sulla base di questi dati, la dose da 200 mg è risultata accettabile. [13]

Il trattamento è stato in generale ben tollerato; 5 pazienti hanno richiesto la riduzione della dose, 3 dei quali per tossicità ematologiche correlate al trattamento (due pazienti con dose da 250 mg e uno con 200 mg) e 2 per disturbi gastrointestinali, quali nausea di grado 2 in un paziente e vomito e mal di testa sempre di grado 2 in un altro paziente, entrambi con dose da 200 mg. Otto pazienti hanno interrotto il trattamento a causa degli effetti avversi durante il primo ciclo alla dose di 200 mg mentre tre pazienti, due pazienti con 200 mg ed un paziente con 225 mg, dose, hanno interrotto il trattamento con palbociclib dopo il primo ciclo. [13]

Gli eventi avversi non ematologici correlati al trattamento si sono verificati in 29 pazienti, pari all'88% del totale, fra tutte coorti durante il primo ciclo mentre 27 pazienti (82%) hanno sviluppato tossicità dopo il primo ciclo. Le tossicità sono state generalmente lievi o moderate con nessun evento non ematologico di grado 4. Gli eventi avversi non ematologici più comuni registrati durante il primo ciclo sono stati: affaticamento (33%), nausea (30%), diarrea (18%), costipazione e rash (12% ciascuno); dopo il primo ciclo, gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati diarrea e affaticamento (30% ciascuno), nausea (15%) ed epistassi (12%). Affaticamento, iperglicemia, iponatremia, nausea e vomito di grado 3 sono stati invece riscontrati in un singolo paziente dopo il primo ciclo. Gli eventi avversi ematologici di grado 3 o 4 sono stati rappresentati da linfopenia (36%), neutropenia (24%), leucopenia (21%), trombocitopenia (9%) and anemia, tutti evidenziati in un singolo paziente, pari al 3% del totale. Nessun paziente ha evidenziato variazioni dell'intervallo di QT rilevanti. [13]

Dei trentuno pazienti ritenuti valutabili, un paziente con cancro ai testicoli ha ottenuto una risposta parziale con dose da 200 mg su scheda 2/1, nove pazienti hanno mantenuto stabile la malattia per più di due cicli (29%), 6 pazienti hanno avuto SD per 4 cicli (19%) e 3 pazienti per più di 10 cicli (10%). Fra questi nessuno era affetto da cancro alla mammella.

Palbociclib è stato assorbito con una T_{max} media di 4,2 ore ed eliminato lentamente con un'emivita media di 26,7 ore. Dall'analisi di ANC e della conta piastrinica è emerso che nei giorni di sospensione, ANC pur crescendo, non ritorna ai livelli di riferimento a differenza della conta delle piastrine che supera invece i parametri basali.

Da questo secondo studio di fase I emerge come palbociclib sia ben tollerato in pazienti con tumori solidi avanzati anche in trattamento con scheda 2/1. La mielosoppressione è la tossicità che stabilisce la MTD a 200 mg, dose consigliata per gli studi di fase II. [13]

Sulla base dei risultati ottenuti dagli studi di fase I, Palbociclib è stato testato in uno studio di fase II, a singolo braccio, alla dose di 125 mg secondo scheda 3/1 in pazienti con carcinoma mammario avanzato (ABC) Rb positivo. [14]

L'obiettivo primario dello studio è stata la valutazione della risposta alla malattia e la tollerabilità del trattamento. Gli obiettivi secondari comprendevano la stima della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la valutazione dell'espressione di biomarcatori quali, Rb, KI-67, la perdita di p16 e l'amplificazione CCND1, come fattori associati alla risposta alla malattia. [14]

Lo studio, svolto in aperto, a singolo braccio, randomizzato, ha reclutato pazienti con cancro alla mammella, al testicolo, al colon e tumore gastrico. Le pazienti con cancro alla mammella sono state selezionate fra pazienti con carcinoma alla mammella metastatico

positive per Rb, confermato da esame istologico. Non è stato posto alcun limite al numero di terapie precedenti somministrate a patto che il trattamento con chemioterapia citotossica fosse terminato da almeno 21 giorni e gli esami diagnostici fossero avvenuti almeno 28 giorni prima. Sono stati inclusi nello studio anche pazienti già trattati in precedenza per metastasi al cervello. [14]

Palbociclib è stato somministrato alla dose di 125 mg per via orale per 21 giorni consecutivi su cicli di 28 giorni fino alla ripresa della progressione della malattia o al raggiungimento di tossicità ritenuta inaccettabile.

Delle 128 pazienti arruolate con carcinoma alla mammella metastatico confermato da esame istologico, 115 pazienti sono risultate ER positive, 5 pazienti ER negative e 8 non caratterizzate. Al gruppo iniziale, sono stati aggiunte altri 37 pazienti ritenute idonee al trattamento per corrispondenza dei prerequisiti di scelta. L'età media registrata è stata di 59 anni e l'84% dei tumori è risultato ER positivo/HER-2 negativo, il 5% ER positivo/HER-2 negativo mentre l'11% TNBC (triplo negativo). Il gruppo in studio aveva una media di due trattamenti precedenti tra tredici tipologie diverse di approccio terapeutico, di cui la terapia endocrina è risultata il trattamento principale per il cancro ER positivo.

Delle prime 15 pazienti reclutate con cancro alla mammella, 2 hanno avuto risposta parziale (PR) mentre le pazienti con TNBC sono state escluse precocemente dallo studio per la repentina ripresa della malattia. Il beneficio clinico, stabilito come la permanenza della malattia stabile per un periodo di tempo superiore ai 6 mesi, è stato individuato in 7 pazienti sui 37 totali e tutti i casi registrati si sono verificati fra le trentatré pazienti ER positive, per un tasso di beneficio clinico complessivo corrispondente del 19% sul totale della coorte e del 21% fra le ER positive. [14]

Fra le pazienti ER positive, il tasso di beneficio clinico è risultato migliore per le pazienti che avevano ricevuto almeno due terapie endocrine precedenti, corrispondente al 29% (7 pazienti su 24). Due pazienti nel gruppo ER positivo sono risultati anche HER positive e fra questi, una paziente ha ottenuto risposta parziale e una paziente ha mantenuto stabile la malattia per cinque mesi.

Dalla curva di Kaplan-Meier è emerso che la sopravvivenza libera da progressione (PFS) media è stata di 3,7 mesi ma significativamente più lunga per le pazienti con malattia ER positiva (4,5 mesi) rispetto alle pazienti con malattia ER negativa (1,5 mesi) e di coloro che avevano precedentemente ricevuto più di due terapie endocrine (5 mesi) rispetto ai pazienti con meno di due terapie allo storico (2 mesi).

Si sono verificati 56 eventi avversi di grado 3 e tre eventi di grado 4, tutti associati a mielosoppressione. La neutropenia di grado 3-4 è stata riscontrata in diciannove pazienti (51%) mentre la trombocitopenia di grado 3-4 in otto pazienti, pari al 20% del totale. Sei dei diciannove pazienti con neutropenia, hanno sviluppato anemia o trombocitopenia di grado 3-4. Delle due pazienti che hanno sviluppato anemia di grado 3-4, una presentava anemia di grado 1 già al momento dell'arruolamento. [14]

Il 46% delle pazienti che ha sviluppato neutropenia ha richiesto la riduzione della dose, in particolare in caso di mielosoppressione di grado 3. Fra quelle che hanno avuto una riduzione della dose, una grossa percentuale, pari al 19%, ha ricevuto più di una riduzione per mielosoppressione, con un totale di 7 pazienti che sono passate alla dose di 75 mg o 50 mg. Delle 19 pazienti a cui è stata ridotta la dose, in 14 casi (74%) ciò è avvenuto all'inizio del secondo ciclo, in 3 casi durante il primo ciclo e un solo caso dopo il secondo ciclo, in particolare al quinto. La riduzione della dose non ha mostrato variazioni significative della risposta al trattamento; infatti, delle sette pazienti che hanno ottenuto beneficio clinico, solo due hanno proseguito il trattamento a 125 mg, delle altre pazienti, due hanno ricevuto palbociclib alla dose di 100 mg, due di 75 mg e una paziente di 50 mg.

Dallo studio dei biomarcatori non è emerso significativo beneficio clinico valutato come PFS.

Ancora una volta, ciò che emerge anche dallo studio di fase II, è l'ottima tolleranza di palbociclib ma soprattutto i possibili benefici dell'inibitore di CDK4/6 in combinazione alla in terapia endocrina. [14]

Prima di progettare uno studio di fase II per Palbociclib in combinazione con letrozolo, è stato condotto uno studio di fase Ib randomizzato che ha messo a confronto la combinazione di palbociclib e letrozolo contro il letrozolo da solo come trattamento in prima linea del cancro alla mammella metastatico ER positivo. [15]

La pianificazione prevedeva l'arruolamento di 12 pazienti in post menopausa con carcinoma alla mammella ER positivo/HER-2 negativo, senza metastasi al cervello, allo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia della combinazione e stabilire le DLT.

La dose iniziale somministrata è stata di 125 mg di palbociclib per tre settimane seguite da una settimana di riposo (scheda 3/1) in combinazione con 2,5 mg di letrozolo in continuo. Il primo ciclo è stato eseguito con palbociclib da solo per due settimane, seguito da una settimana di riposo. Dal secondo ciclo in poi è stato introdotto con scheda 3/1 in associazione con letrozolo. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni otto settimane. [15]

Le pazienti valutate al momento dell'analisi sono state 9, delle quali una è uscita anticipatamente dallo studio per ripresa della progressione della malattia. La durata media del trattamento è stata di tre mesi. È stata rilevata una DLT per neutropenia di grado 4 mentre gli eventi avversi più comuni registrati sono stati neutropenia, leucopenia e affaticamento. Delle 6 pazienti ritenute valutabili per la risposta al trattamento, 2 hanno mantenuto la malattia stabile (SD) e 4 hanno ottenuto risposta parziale (PR).

I dati farmacocinetici preliminari raccolti, inerenti l'AUC nell'arco delle 24 ore, per valutare la combinazione di palbociclib con letrozolo e letrozolo da solo o palbociclib da solo, non hanno evidenziato interazioni significativamente rilevanti clinicamente, seppur si sia registrata una minor riduzione dell'esposizione del letrozolo in combinazione con palbociclib. Da ciò emerge quindi la buona tolleranza della combinazione dell'inibitore di CDK4/6 con l'inibitore dell'aromatasi e l'importanza di testare ulteriormente la combinazione con uno studio di fase II. [15]

A tal proposito è nato, lo studio di fase II, PALOMA 1-TRIO 18. Lo scopo dello studio di fase II è stato valutare la sicurezza e l'efficacia di palbociclib in combinazione con letrozolo come trattamento in prima linea di pazienti con carcinoma mammario avanzato, positivo al recettore degli estrogeni e HER-2 negativo. [16]

In questo studio di fase 2 randomizzato, in aperto, sono state reclutate donne in post menopausa provenienti da più parti del mondo con carcinoma mammario avanzato ER positivo/HER-2 negativo che non avevano ricevuto alcun tipo di trattamento per la malattia avanzata e senza metastasi al cervello. Le pazienti sono state divise in due coorti separate; nella prima coorte sono state inserite esclusivamente le pazienti ER positive/HER-2 negative mentre nella seconda coorte le pazienti con tumori che mostravano amplificazione della ciclina D1 (CCND1) e/o perdita di p16 (INK4A o CDKN2A). [16]

Alle pazienti è stato assegnato in modo casuale, con rapporto 1:1 tramite un sistema di randomizzazione, stratificato per sito di malattia e per l'intervallo libero da progressione, letrozolo 2,5 mg in somministrazione orale una volta al giorno alternativamente a letrozolo 2,5 mg in associazione a palbociclib 125 mg, somministrato per via orale una volta al giorno per 3 settimane seguite da 1 settimana di riposo in cicli di 28 giorni (scheda 3/1). Le pazienti sono rimaste nello studio fino alla ripresa della

malattia, all'avvento di effetti tossici inaccettabili o fino al decesso. La valutazione del tumore è avvenuta ogni otto settimane. [16]

Il progetto iniziale prevedeva di arruolare 60 pazienti nella prima coorte, 30 casi e 30 controlli, allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di palbociclib mentre prevedeva di arruolarne 150 nella seconda coorte, 75 casi e 75 controlli, allo scopo di ottenere l'obiettivo primario, ovvero la valutazione della sopravvivenza libera da progressione (PFS). A seguito di un'analisi intermedia è emerso però che a fronte di 31 PFS nella prima coorte, il doppio delle pazienti mostrava progressione di malattia. Questo ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza della combinazione di palbociclib e letrozolo quindi gli sperimentatori hanno smesso di arruolare pazienti nella seconda coorte ed hanno iniziato a valutare la PFS in entrambe le corti come endpoint primario. Gli obiettivi secondari invece comprendevano l'individuazione di una risposta oggettiva, il beneficio clinico, la sopravvivenza complessiva e la durata della risposta. [16]

Dopo l'interruzione per il motivo di cui sopra, le pazienti arruolate risultavano 165 totali, di cui 66 nella prima coorte e 99 nella seconda coorte, per un totale di 84 pazienti in trattamento con palbociclib e letrozolo e 81 con letrozolo da solo.

Al limite temporale per la raccolta dei dati (cut-off) per la valutazione della sopravvivenza libera da progressione, il follow-up medio per il gruppo palbociclib più letrozolo è stato di 29,6 mesi (IC 95% 27,9–36,0) contro i 27,9 mesi (IC 95% 25,5–31,1) per il gruppo con letrozolo da solo, follow-up condotto per 19 (23%) pazienti con trattamento in combinazione e 8 (10%) nel gruppo con letrozolo da solo. [16]

Al momento dell'analisi finale, si sono verificati 41 casi di sopravvivenza libera da progressione nel gruppo palbociclib più letrozolo e 59 nel gruppo con letrozolo da solo. La sopravvivenza media libera da progressione è stata di 20,2 mesi (13,8–27,5) per il gruppo con palbociclib più letrozolo e di 10,2 mesi (95% CI 5,7–12,6) per il gruppo con letrozolo da solo (HR 0,488, IC 95% 0,319–0,748; $p=0,0004$). Nella prima coorte la sopravvivenza media libera da progressione è stata di 26,1 mesi (11,2–non stimabili) per il gruppo palbociclib più letrozolo contro 5,7 mesi (2,6–10,5) per il gruppo con letrozolo da solo (HR 0,299, 0,156–0,572; $p<0,0001$); nella coorte 2 la sopravvivenza media libera da progressione è stata di 18,1 mesi (13,1–27,5) per il gruppo palbociclib più letrozolo e di 11,1 mesi (7,1–16,4) per il gruppo con letrozolo da solo (HR 0,508, 0,303–0,853; $p=0,0046$). [16]

Una percentuale maggiore di beneficio clinico è stata riscontrata nel gruppo con palbociclib più letrozolo rispetto a quella ottenuta nel gruppo con letrozolo da solo (68 casi (81%) contro 47 casi (58%) ($p=0,0009$). La durata media di risposta per le pazienti che avevano ottenuto risposta completa o parziale è stata di 20,3 mesi (95% CI 13,4–25,8) per palbociclib più letrozolo e di 1,1 mesi (9,3–31,6) per letrozolo da solo.

In contemporanea con la valutazione finale della PFS è stata valutata anche la sopravvivenza complessiva (OS) pari a 37,5 mesi (95% CI 28,4–NE; 30 eventi) per palbociclib più letrozolo e 33,3 mesi (26,4–NE; 31 eventi) per letrozolo da solo (HR 0,813, 95% CI 0,492–1,345; $p=0,42$).

Gli eventi avversi più comuni sono stati neutropenia, leucopenia e affaticamento e tutti riscontrati nel gruppo in trattamento con palbociclib e letrozolo. Tutti le 83 pazienti con trattamento in combinazione hanno registrato almeno un effetto avverso alla fine dello studio contro 65 casi su 77 totali (84%) in trattamento con letrozolo da solo. Nonostante il gran numero di eventi avversi, non si è registrato nessun caso di neutropenia febbrile. Gli effetti avversi registrati in maggioranza nel gruppo in trattamento con palbociclib più letrozolo, sono stati anemia, nausea, artralgia, alopecia ma sono risultate statisticamente significative solo l'anemia e l'alopecia. Eventi avversi gravi si sono verificati in più di un paziente nel gruppo con palbociclib più letrozolo fra le quali, tre pazienti hanno sviluppato

embolia polmonare (4%), due pazienti hanno avuto mal di schiena (2%) e due pazienti diarrea (2%) mentre non è stato registrato nessun evento avverso grave nel gruppo con letrozolo da solo. [16]

Ventisette (33%) pazienti in trattamento con palbociclib e letrozolo hanno interrotto la somministrazione a causa degli effetti avversi contro tre (4%) nel gruppo con letrozolo da solo. Nel gruppo con trattamento in combinazione, 37 pazienti (45%) hanno ritardato l'inizio del ciclo successivo a causa degli effetti avversi e a 33 (40%) pazienti è stata ridotta la dose. Undici pazienti nel gruppo con palbociclib più letrozolo (13%) e due nel gruppo letrozolo (2%) hanno interrotto lo studio a causa degli eventi avversi correlabili al trattamento, di cui sei per il primo gruppo e due per il secondo gruppo. Il motivo principale però, alla base dell'interruzione del trattamento è stata la ripresa della progressione della malattia (42 (50%) pazienti nel gruppo con palbociclib più letrozolo e 57 (70%) pazienti nel gruppo con letrozolo da solo).

La combinazione di palbociclib con letrozolo, in questo studio di fase II ha dimostrato un netto miglioramento della sopravvivenza media libera da progressione nelle donne con carcinoma mammario avanzato positivo al recettore degli estrogeni e HER-2 negativo, ma non solo; anche il numero di pazienti che hanno ottenuto risposta oggettiva e beneficio clinico è risultato superiore per le pazienti trattate con l'associazione dell'inibitore CDK4/6 all'inibitore di aromatasi. Per quanto concerne l'amplificazione della ciclina D e la perdita di p16, le ipotesi iniziali dello studio non sono state confermate e il recettore per gli estrogeni rimane il biomarcatore predittivo migliore per l'identificazione delle pazienti che possono trarre beneficio dal trattamento con inibitori di CDK4/6. È stata altresì dimostrata la sicurezza del trattamento con palbociclib e letrozolo che causa eventi avversi prevedibili e facilmente trattabili. [16]

Come continuazione dei risultati di PALOMA-1/TRIO-18, è stato progettato lo studio randomizzato, in doppio cieco, di fase III (PALOMA-2). (4)

Lo studio di fase III internazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stato condotto per valutare l'efficacia di palbociclib in associazione a letrozolo rispetto a letrozolo più placebo in donne con carcinoma mammario localmente avanzato non operabile o non trattabile con radioterapia o metastatico ER positivo, HER-2 negativo, che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per la malattia allo stadio avanzato. (4)

Un totale di 666 donne in post menopausa è stato randomizzato 2:1 nel gruppo di palbociclib più letrozolo o nel gruppo placebo più letrozolo ed è stato stratificato in base al sito della malattia (viscerale/non-viscerale), intervallo libero dalla malattia a partire dal completamento del precedente trattamento (neo) adiuvante fino alla recidiva di malattia (metastatico/ <12 mesi/ > 12 mesi) ed in base al precedente trattamento antitumorale (neo) adiuvante (terapia ormonale precedente/nessuna terapia ormonale precedente). Sono state escluse dallo studio le pazienti con malattia avanzata, sintomatica, a diffusione viscerale o che erano a rischio di complicazioni pericolose per la vita nel breve termine. Le pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento assegnato fino alla ripresa della progressione della malattia, allo sviluppo di tossicità ritenuta inaccettabile, per decesso o per ritiro del consenso. Le pazienti sono state ben bilanciate per dati demografici e caratteristiche prognostiche tra il gruppo con palbociclib più letrozolo e il gruppo con placebo più letrozolo. (4)

L'età mediana delle pazienti arruolate è stata di 62 anni (28-89). Il 48,3% delle pazienti aveva ricevuto chemioterapia e il 56,3% aveva ricevuto terapia endocrina adiuvante prima della diagnosi di carcinoma mammario avanzato, mentre il 37,2% delle pazienti non aveva ricevuto alcuna terapia sistemica precedente. La maggior parte delle pazienti (97,4%) era

affetta da malattia metastatica, il 23,6% delle pazienti presentava esclusivamente una malattia ossea e il 49,2% delle pazienti presentava una malattia viscerale. (4)

L'obiettivo primario dello studio è stata la valutazione della sopravvivenza libera da progressione (PFS). Gli endpoints secondari di efficacia hanno incluso l'analisi della risposta obiettiva (OR), la risposta in termini di beneficio clinico (CBR), la sicurezza e il cambiamento della qualità della vita (QoL).

Al limite temporale per la raccolta dei dati (cut-off), lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario ovvero il miglioramento della PFS. L'hazard ratio (HR) osservato è stato di 0,576 (IC 95%: 0,46-0,72) a favore di palbociclib più letrozolo, con un $p < 0,000001$.

All'analisi finale dello studio, è seguita un'analisi aggiornata degli endpoint primari e secondari dopo altri 15 mesi di follow-up. Sono stati osservati in totale 405 eventi (PFS); 245 eventi (55,2%) nel gruppo con palbociclib più letrozolo e 160 (72,1%) nel gruppo di confronto. Sono state poi eseguite una serie di analisi sulla PFS nei sottogruppi predefiniti in base a fattori prognostici e caratteristiche basali per studiare la consistenza interna dell'effetto del trattamento. Una riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte a favore del gruppo palbociclib più letrozolo è stata osservata in tutti i singoli sottogruppi di pazienti definiti in base ai fattori di stratificazione e caratteristiche basali sia nell'analisi primaria che in quella aggiornata. (4)

Al cut-off questa riduzione del rischio ha continuato ad essere osservata nei seguenti sottogruppi:

- pazienti con metastasi viscerali (HR 0,62; 0,47-0,81), sopravvivenza mediana libera da progressione [mPFS] 19,3 mesi contro 12,3 mesi) o senza metastasi viscerali (HR 0,50; 0,37-0,67), mPFS 35,9 mesi contro 17,0 mesi),
- pazienti con malattia esclusivamente ossea (HR 0,41; 0,26-0,63), mPFS 36,2 mesi contro 11,2 mesi) o senza malattia esclusivamente ossea (HR 0,62; 0,50-0,78), mPFS 24,2 mesi contro 14,5 mesi).

La riduzione del rischio di progressione della malattia o decesso a favore del gruppo in trattamento palbociclib con più letrozolo è stata osservata in 512 pazienti con tumore Rb positivo (HR 0,543; 0,433-0,681, mPFS 27,4 mesi contro 13,7 mesi). Nelle pazienti negative per l'espressione della proteina Rb, la differenza tra i due gruppi di trattamento non è stata statisticamente significativa. La risposta oggettiva è risultata migliore nelle pazienti con malattia viscerale trattate con palbociclib più letrozolo rispetto al placebo (59,8 risposte (52,9-66,4) contro 46,4 risposte (36,8-56,1) e anche rispetto alla malattia non viscerale trattata con palbociclib più letrozolo e placebo (36,1 (29,9-42,7) contro 31,3 (22,8-40,7)). (4)

Questo studio ha confermato il significativo beneficio clinico e la sicurezza di palbociclib più letrozolo nel trattamento del cancro alla mammella avanzato ER positivo/HER-2 negativo. Sulla base dei dati raccolti dallo studio PALOMA-2, nel 2017, l'FDA ha consentito l'approvazione di palbociclib in combinazione con l'inibitore di aromatasi come terapia endocrina iniziale in donne post menopausa per il trattamento del cancro alla mammella avanzato o metastatico ER positivo/HER-2 negativo. [17]

L'efficacia di palbociclib è stata in seguito testata anche in associazione con fulvestrant nello studio di fase III PALOMA-3. Questo studio di fase III è stato condotto allo scopo di valutare l'efficacia di palbociclib in associazione a fulvestrant rispetto a fulvestrant più placebo. (4)

Lo studio multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stato condotto in donne con carcinoma mammario ER positivo, HER-2 negativo, localmente avanzato non operabile o non trattabile con radioterapia o metastatico, indipendentemente dal loro stato di menopausa e la cui malattia era progredita dopo una precedente terapia endocrina adiuvante. (4)

Un totale di 521 donne in pre- peri- e post menopausa la cui progressione era in corso o avvenuta entro 12 mesi dalla conclusione della terapia endocrina adiuvante, o in corso o entro 1 mese dalla precedente terapia endocrina per malattia avanzata, è stato randomizzato con rapporto 2:1 per il trattamento con palbociclib più fulvestrant o placebo più fulvestrant e stratificato per documentata sensibilità alla precedente terapia ormonale, stato di menopausa al momento dell'arruolamento nello studio (pre/per/post menopausa) e presenza di metastasi viscerali. (4)

Le donne in pre/per menopausa sono state trattate con l'agonista dell'LHRH goserelina per la soppressione della funzionalità ovarica. Sono state escluse dallo studio le pazienti con malattia avanzata o metastatica, sintomatica, a diffusione viscerale, che erano a rischio di complicazioni pericolose per la vita nel breve termine.

Le pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento assegnato fino alla ripresa della progressione della malattia, al raggiungimento di tossicità inaccettabile, al decesso o al ritiro del consenso. Le pazienti sono state ben bilanciate per dati demografici e caratteristiche prognostiche tra il gruppo con palbociclib più fulvestrant ed il gruppo placebo più fulvestrant. (4)

L'età mediana delle pazienti arruolate è stata di 57 anni (29-88). In ciascun gruppo di trattamento la maggior parte delle pazienti aveva una sensibilità documentata alla precedente terapia ormonale ed era in post menopausa. Circa il 20% delle pazienti era invece in pre- o peri menopausa. Tutte le pazienti avevano ricevuto una precedente terapia sistemica e la maggior parte delle pazienti in ciascun gruppo di trattamento aveva ricevuto un precedente regime chemioterapico per la diagnosi primaria. Il 60% delle pazienti presentava metastasi viscerali ed il 60% aveva ricevuto più di una linea ormonale per la diagnosi primaria. (4)

L'endpoint primario dello studio è stata ancora una volta la valutazione della sopravvivenza libera da progressione (PFS) mentre gli obiettivi secondari hanno incluso risposta obiettiva, beneficio clinico, sopravvivenza complessiva, sicurezza ed il tempo al peggioramento (TTD) del sintomo dolore. (4)

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di prolungamento della PFS grazie alla valutazione dell'analisi ad interim condotta sull'82% degli eventi di PFS pianificati; i risultati hanno superato il limite di efficacia pre-specificato dimostrando un prolungamento statisticamente significativo della PFS ed un effetto del trattamento quindi clinicamente significativo. Dopo un periodo mediano di follow-up di 45 mesi, l'analisi della sopravvivenza complessiva (OS) finale è stata eseguita sulla base di 310 eventi (60% dei pazienti randomizzati). (4)

È stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o di decesso nel gruppo in trattamento con palbociclib più fulvestrant in tutti i singoli sottogruppi di pazienti analizzati e definiti in base alla stratificazione e alle caratteristiche basali. Questo è risultato evidente in particolare nelle donne in pre- o peri menopausa (HR 0,46; 0,28-0,75), nelle donne in post menopausa (HR 0,52; 0,40-0,66), nelle pazienti con malattia metastatica in sede viscerale (HR 0,50; 0,38-0,6) e in quelle con malattia non viscerale (HR 0,48; 0,33-0,71)). (4)

Si è osservato un beneficio clinico indipendentemente dalle linee di terapia precedenti per il grado metastatico: 0 (HR 0,59; 0,37- 0,93]), 1 (HR 0,46; 0,32-0,64]), 2 (HR 0,48; 0,30-0,76]) o ≥ 3 linee (HR 0,59; 0,28-1,22]).

Lo studio ha evidenziato anche che l'aggiunta di palbociclib a fulvestrant ha comportato un beneficio sintomatologico ritardando in modo significativo il tempo al peggioramento del sintomo dolore rispetto al placebo più fulvestrant (mediana 8,0 mesi rispetto a 2,8 mesi; HR = 0,64; 0,49-0,85]; $p < 0,001$). (4)

Sulla base dei risultati dello studio PALOMA-3, palbociclib è stato approvato dall'FDA in combinazione con fulvestrant per il trattamento di donne con carcinoma alla mammella avanzato o metastatico ER positivo, HER-2 negativo con malattia in progressione dopo terapia endocrina. [17]

Un interessante studio, interamente italiano, è stato recentemente condotto allo scopo di valutare l'attività di palbociclib in combinazione con terapia endocrina in pazienti con cancro alla mammella metastatico ER positivo/HER-2 negativo. [18]

Questo studio di coorte multicentrico prospettico è stato condotto da dicembre 2016 ad aprile 2019 in quattro istituti oncologici del nord Italia. Le pazienti, in pre- e post-menopausa, con carcinoma alla mammella metastatico ER positivo confermato da esame istologico, sono state candidate a ricevere palbociclib più terapia endocrina come trattamento sia in prima linea sia in seconda o più linee di trattamento. Come criteri di inclusione ulteriori sono stati considerati anche la negatività al recettore per il fattore di crescita epidermico umano HER-2 e l'eventuale precedente trattamento con terapia endocrina o chemioterapia per lo stato avanzato della malattia. [18]

La raccolta dei dati è iniziata dopo la prima somministrazione di palbociclib in combinazione con terapia endocrina e ha incluso le pazienti sulla base dell'età, dello stato tumorale, delle caratteristiche della malattia, dello stato di ER ed HER-2 (positività/negatività), del sito e numero di metastasi e biologia tumorale, nonché della presenza di terapia precedente secondo linea adiuvante, neoadiuvante o per la metastasi.

Le pazienti nella coorte A hanno ricevuto palbociclib alla dose di 125 mg secondo schedula 3/1 (21 giorni di trattamento seguiti da 7 giorni di riposo) in combinazione con 2,5 mg di letrozolo assunti giornalmente; le pazienti nella coorte B hanno ricevuto palbociclib alla dose di 125 mg secondo schedula 3/1 in combinazione con fulvestrant alla dose di 500 mg somministrato per via intramuscolare al giorno 1, 14, 28 e poi ogni quattro settimane. Le donne in premenopausa hanno ricevuto un analogo di GnRH per sopprimere la funzionalità ovarica. [18]

Il trattamento è proseguito fino al momento della ripresa della progressione della malattia, al sopraggiungere di tossicità ritenute inaccettabili o a seguito della revoca del consenso. La valutazione del tumore è stata fatta ogni quattro mesi in assenza di segni clinici evidenti di progressione della malattia. Ad ogni ciclo sono stati raccolti i dati ematologici e relativi alla funzionalità d'organo.

L'obiettivo primario dello studio è stato valutare l'efficacia clinica di palbociclib in combinazione con terapia endocrina in termini di beneficio clinico definito come risposta parziale, completa o malattia stabile per un tempo di sei o più mesi. Gli endpoints secondari invece sono stati la valutazione della sicurezza, la PFS e la sopravvivenza complessiva (OR). [18]

È stata condotta anche un'analisi su un sottogruppo di pazienti al fine di identificare eventuali fattori prognostici e predittivi per la risposta alla malattia e al trattamento. Le variabili investigate sono state: l'età, il numero di siti metastatici, l'intervallo libero da malattia dal trattamento adiuvante (DFI), il coinvolgimento viscerale, le linee di trattamento (chemioterapia compresa), lo stato di menopausa, il precedente trattamento con everolimus/exemestano o fulvestrant per la malattia metastatica. Le pazienti sono state ben bilanciate e ripartite fra le due coorti per dati demografici e caratteristiche basali. [18]

All'inizio dello studio sono state arruolate 191 pazienti ER positive/HER-2 negative con carcinoma mammario metastatico, delle quali, 182 sono state considerate utili ai fini dell'analisi. Nove pazienti sono state escluse dall'indagine per dati incompleti o mancanti, due nella coorte A e sette nella coorte B. [18]

L'età media delle pazienti è stata di 62 anni (47–79); 51,6% con un'età inferiore o uguale a 65 anni. La maggior parte delle pazienti era in post menopausa. Le metastasi viscerali sono state le metastasi maggiormente rilevate, presenti nel 53,8% delle pazienti mentre il 24,7% delle donne presentava esclusivamente metastasi ossee. La maggior parte delle pazienti aveva metastasi che coinvolgevano due o più organi (35,7% e 25,8%, rispettivamente). La DFI è stata inferiore o uguale a 12 mesi nel 47,8% delle pazienti.

Il 75,7% delle pazienti aveva ricevuto terapia endocrina secondo la linea della terapia adiuvante. Le pazienti che hanno ricevuto palbociclib con terapia endocrina come trattamento in prima linea per la malattia metastatica sono state 61 (33,5%) mentre 121 (66,4%) come seconda linea. Il numero medio di linee precedenti è stato di due nella coorte A (0-3) e tre nella coorte B (1-5), incluse la terapia endocrina (media di 3) e la chemio terapia (media di 2). La maggior parte delle pazienti ha ricevuto inibitori dell'aromatasi per il trattamento della metastasi mentre il 20,3% e il 24,8% hanno ricevuto everolimus/exemestano e fulvestrant rispettivamente. [18]

Tutte le pazienti hanno ricevuto un minimo di sei cicli di trattamento. Il rischio relativo complessivo osservato è stato di 34,6% (28,1–41,8), con 11 (6,0%) risposte complete e 52 (28,6%) risposte parziali. La malattia stabile è stata ottenuta in 78 pazienti (42,9%), per un tempo superiore alle 24 settimane per 46 pazienti (25,2%), per un beneficio complessivo del 59,8% (52,6–66,7). Il tempo di risposta medio è stato di 6 mesi (4-8 mesi). Le pazienti che hanno avuto una progressione di malattia sono state invece 41 (22,5%). Fra le pazienti che hanno ricevuto palbociclib in combinazione con letrozolo (coorte A), il rischio relativo complessivo è stato del 28,9% (20,5–39,0), con un tasso di risposta completa del 4,4%, mentre nelle pazienti trattate con palbociclib più fulvestrant (coorte B) è stata registrato un rischio relativo complessivo del 40,2% (30,8–50,4), con un tasso di risposta completa del 7,6%. D'altro canto, però, il beneficio clinico osservato nella coorte A è stato del 62,2% (51,9–71,5) rispetto a quello osservato nella coorte B, 57,6% (47,4–67,2, $p=0,004$). Nell'intera popolazione, il rischio relativo complessivo è stato del 47,5% (35,3–59,8) e il beneficio clinico (CBR) del 78,7% (66,8–88,1) quando utilizzato come prima linea di trattamento, con un'apparente attività migliore nella coorte B (51,7% ORR con CBR dell'86,2%, $p=0,034$). Nelle pazienti che hanno ricevuto palbociclib più terapia endocrina in seconda linea di trattamento, le risposte complete sono state 3 (5,9%), le risposte parziali 13 (25,5%) per un ORR del 31,3% (20,3–45,0) con un CBR del 64,7%. Anche nel trattamento in seconda linea, ORR e CBR sono risultati migliori per la combinazione palbociclib più fulvestrant (coorte B). Nessuna risposta completa è stata ottenuta in terza o successiva linea di trattamento né nella coorte A né nella coorte B, e le risposte parziali, corrispondenti alla miglior risposta, sono state registrate nel 25,7% (16,9–37,0) delle pazienti, con un CBR del 38,6%.

Con una mediana di follow-up di 24 mesi (6-32), la PFS è stata di 13 mesi (3,2–25), senza differenze significative fra le due coorti. Nella coorte A, La PFS media è stata di 14,9 mesi nelle pazienti trattate con palbociclib in prima o seconda linea di trattamento e 7,5 mesi nelle pazienti che hanno ricevuto palbociclib come terza o successiva linea di trattamento (HR=0.39, 95% CI, 0,12–0,69, $p<0.0001$). [18]

Nella coorte B la PFS media è stata di 13,5 mesi nelle pazienti trattate con palbociclib in prima o seconda linea e 6,0 mesi nelle pazienti trattate con palbociclib in terza o successiva linea di trattamento (HR=0.41, 95% CI 0,24–0,85, $p=0.0005$).

La sopravvivenza media complessiva (OS) dell'intera popolazione è stata di 25 mesi (12,5–32,4+), con una media di 28,0 mesi per il trattamento in prima linea e 18,0 mesi e 13,0 mesi per la seconda e successiva linea di trattamento, rispettivamente. [18]

OS e PFS sono risultate coerenti con la progressione viscerale della malattia sia nella coorte A che nella coorte B. Nella coorte A, la PFS media nelle pazienti con e senza

coinvolgimento viscerale è stata di 8,4 e 13,7 mesi, rispettivamente (HR=2,73, 1–55–4,81, $p<0,0001$) e la OS media nelle pazienti con e senza coinvolgimento viscerale è stata di 12 e 18 mesi, rispettivamente (HR=2,35, 1,23–4,56, $p=0,004$). [18]

Nella coorte B, la PFS media nelle pazienti con e senza coinvolgimento viscerale è stata di 7,2 e 14,5 mesi, rispettivamente (HR=2,15, 1,22–3,79, $p=0,0056$) e la OS media nelle pazienti con e senza coinvolgimento viscerale è stata di 10 e 16 mesi, rispettivamente (HR=2,1, 1,16–4,02, $p=0,0030$).

Per ciò che concerne il sottogruppo analizzato per i fattori prognostici e predittivi della risposta alla malattia e al trattamento, nell'analisi univariata, si è osservato che DFI per trattamento adiuvante (≤ 24 mesi contro >24 mesi), la linea di trattamento (1–2 contro ≥ 3) e il coinvolgimento viscerale sono stati significativamente associati ad una PFS peggiore (HR=1,34, 1,14–2,34, $p=0,005$; HR=3,12, 1,95–5,01, $p<0,001$; HR=2,47, 1,56–3,98, $p=0,004$, rispettivamente), e la differenza è rimasta immutata anche nella analisi multivariata per la linea di trattamento e il coinvolgimento viscerale. (HR=2,18, 1,74–3,34, $p<0,001$ e HR=1,23; 1,15–2,93, $p=0,003$). [18]

In merito alla OS, nell'analisi univariata, la linea di trattamento e il coinvolgimento viscerale sono stati significativamente associati a una sopravvivenza inferiore (HR=3,60, 2,67–6,34, $p<0,001$ e HR=1,56, 1,07–2,47, $p=0,004$) ma il ruolo predittivo negativo è stato mantenuto nell'analisi multivariata solo per le metastasi al fegato (HR=3,68, 2,25–5,18, $p<0,001$).

Complessivamente il trattamento è stato ben tollerato con una buona aderenza alla terapia. In particolare, nella coorte A 52,1% delle pazienti (47/90) ha interrotto il trattamento a causa delle tossicità ematologiche di grado 3–4 mentre nella coorte B palbociclib è stato interrotto in 45 casi (44,5%). La riduzione della dose è stata richiesta da 13 pazienti (14,5%) e da 18 pazienti (19,5%) nelle coorti A e B, rispettivamente. Nessun trattamento è stato interrotto a causa degli effetti avversi severi correlati al trattamento e nessuna morte è stata associata alla tossicità. Come previsto, la tossicità ematologica principale osservata è stata neutropenia di ogni grado occorsa in 151 pazienti (82,9%), 92 dei quali con grado 3–4 (50,5%); solo il 4,3% dei pazienti ha avuto neutropenia febbrile. Le tossicità non ematologiche sono risultate di lieve/moderata intensità con nausea/vomito nel 16,4% dei pazienti, alopecia di grado 1–2 nel 12,7%, affaticamento di grado 3 nel 12,2% e nell'8,6% rispettivamente nelle due coorti. Non si è osservata differenza nel grado di severità degli eventi avversi fra le due coorti. [18]

Questo recente studio ha confermato ancora una volta l'efficacia di palbociclib in combinazione con terapia endocrina ed ha evidenziato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) e una sopravvivenza complessiva (OS) migliore in caso di utilizzo in prima linea sia in associazione al letrozolo che a fulvestrant. Per quanto concerne la combinazione di trattamento anche questo studio ha confermato quanto visto nei precedenti PALOMA-2 e PALOMA-3: entrambe le combinazioni, palbociclib - letrozolo e palbociclib - fulvestrant possiedono un grado di sicurezza accettabile e sono ben tollerate dalle pazienti, con tossicità maneggevoli e reversibili. [18]

Ribociclib

Ribociclib, in associazione a un inibitore dell'aromatasi o a fulvestrant, è un farmaco indicato nelle donne con cancro alla mammella allo stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (ER) e negativo per il recettore per il fattore di crescita epidermico umano 2 (HER-2), come terapia iniziale a base endocrina o in pazienti che hanno già ricevuto in precedenza una terapia endocrina. In donne in pre- o peri menopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) per la soppressione della funzionalità ovarica. (5)

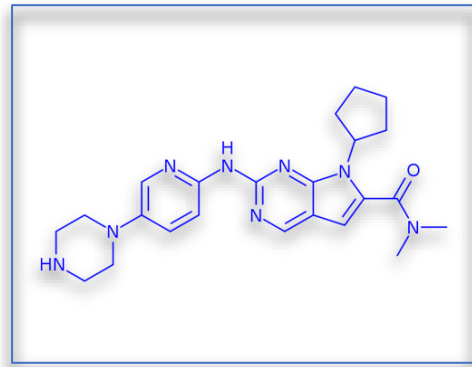


Figura 4 Ribociclib è una 7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-[[5-(piperazin-1)piridina-2-il]ammino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina prodotta per sintesi chimica. [11]

Ribociclib è venduto con il nome commerciale di ksqali in formulazione di compresse rivestite con film contenenti 200 mg di farmaco sottoforma di succinato.

La dose raccomandata è 600 mg, pari a tre compresse rivestite con film da 200 mg, di ribociclib una volta al giorno per 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di riposo, per un ciclo complessivo di 28 giorni. Il trattamento deve continuare fino a quando la paziente trae beneficio clinico dalla terapia o fino a quando si verifica una tossicità inaccettabile. Ribociclib deve essere somministrato insieme a 2,5 mg di letrozolo o ad un altro inibitore dell'aromatasi o insieme a fulvestrant 500 mg. Quando viene somministrato in associazione a un inibitore dell'aromatasi, l'inibitore dell'aromatasi deve essere assunto per via orale una volta al giorno per tutto il ciclo di 28 giorni. (5)

Quando ribociclib viene invece somministrato in associazione a fulvestrant, fulvestrant deve essere somministrato per via intramuscolare nei giorni 1, 15 e 29, e successivamente una volta al mese. Il trattamento delle donne in pre- o peri menopausa con le associazioni approvate per ribociclib deve anche includere la somministrazione di un agonista LHRH per la soppressione della funzionalità ovarica.

Ribociclib può essere assunto con o senza cibo ma le pazienti devono assumere la loro dose approssimativamente ogni giorno alla stessa ora, preferibilmente al mattino per garantire il corretto profilo farmacocinetico.

Il manifestarsi di reazioni avverse severe o intollerabili può richiedere l'interruzione temporanea della dose, la riduzione o la sospensione di ribociclib ed in tal caso sarà il medico a decidere l'opzione di trattamento migliore sulla base delle peculiarità di ciascuna paziente. (5)

Prima di iniziare il trattamento con ribociclib deve essere eseguito un emocromo completo. Dopo l'inizio del trattamento, l'emocromo completo deve essere monitorato ogni 2 settimane per i primi 2 cicli e all'inizio di ciascuno dei 4 cicli successivi. In seguito, il monitoraggio avverrà secondo pratica clinica.

Prima di iniziare il trattamento con ribociclib devono essere effettuati anche i test di funzionalità epatica. Dopo l'inizio del trattamento, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti ogni 2 settimane per i primi 2 cicli, all'inizio di ciascuno dei 4 cicli successivi, poi secondo pratica clinica. Se si notano anomalie di grado ≥ 2 , è raccomandabile un monitoraggio più frequente. (5)

Prima di iniziare il trattamento con ribociclib deve essere valutato altresì l'ECG. Dopo l'inizio del trattamento, l'ECG deve essere ripetuto approssimativamente al giorno 14 del primo ciclo di trattamento e all'inizio del secondo ciclo di trattamento, poi secondo pratica clinica. In caso di prolungamento del QTcF durante il trattamento, è raccomandabile un monitoraggio più frequente. (5)

Farmacocinetica

La farmacocinetica di ribociclib è stata studiata nelle pazienti con cancro alla mammella avanzato in seguito a somministrazione di dosi orali giornaliere da 50 mg a 1200 mg. I soggetti sani hanno ricevuto dosi singole per via orale che vanno da 400 mg a 600 mg o dosi giornaliere ripetute (8 giorni) a 400 mg. (5)

La biodisponibilità assoluta di ribociclib non è nota. Il tempo per raggiungere la C_{max} (T_{max}) dopo la somministrazione orale di ribociclib è compreso tra 1 e 4 ore. Ribociclib ha mostrato un aumento dell'esposizione (C_{max} e AUC) leggermente sovra proporzionale nell'intervallo di dosi studiate (50 a 1200 mg). A seguito di somministrazioni ripetute una volta al giorno, lo steady state è stato generalmente raggiunto dopo 8 giorni e ribociclib si è accumulato con una media geometrica del tasso di accumulo di 2,51 (range 0,97-6,40). (5)[11]

Rispetto al digiuno, la somministrazione orale di una singola dose di 600 mg di ribociclib compresse rivestite con film con pasti ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico non ha avuto effetto sulla velocità e sul grado di assorbimento di ribociclib, a differenza di palbociclib.

In vitro il legame di ribociclib alle proteine plasmatiche umane è stato di circa il 70% ed è stato indipendente dalla concentrazione (10 a 10.000 ng/ml). In vivo ribociclib era equamente distribuito tra i globuli rossi e il plasma con un rapporto sangue-plasma medio di 1,04. Il volume apparente di distribuzione allo steady state (V_{ss}/F) è stato di 1090 L sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione. (5)

Studi in vitro e in vivo hanno mostrato che ribociclib nell'uomo è eliminato principalmente attraverso il metabolismo epatico soprattutto attraverso il CYP3A4.

Dopo la somministrazione orale di una singola dose di 600 mg di ribociclib, le principali vie metaboliche di ribociclib comprendono l'ossidazione (dealkilazione, C e/o N-ossigenazione, ossidazione (-2H)) e una combinazione di tali reazioni di ossidazione. La fase II di coniugazione dei metaboliti di fase I di ribociclib comprende la N-acetilazione, solfatazione, coniugazione della cisteina, glicosilazione e glicuronazione. Ribociclib rimane però il composto principale circolante nel plasma. I principali metaboliti circolanti includono il metabolita M13 (CCI284, N-idrossilazione), M4 (LEQ803, N-demetilazione) e M1 (glucuronazione secondaria). L'attività clinica di ribociclib, in termini di farmacocinetica e sicurezza, è dovuta però principalmente al farmaco originario, con un contributo trascurabile da parte dei metaboliti circolanti. (5)[11]

Ribociclib è ampiamente metabolizzato, con percentuale di farmaco immodificato rilevato nelle feci e nelle urine pari, rispettivamente, al 17,3% e 12,1%. Il metabolita M4 o LEQ803 è escreto in quantità significativa e la percentuale rilevata nelle feci e nelle urine rappresentava approssimativamente il 13,9% e il 3,74% della dose somministrata. Sia nelle feci che nelle urine sono stati rilevati numerosi altri metaboliti ma in quantità minori (≤2,78% della dose somministrata). (5)[11]

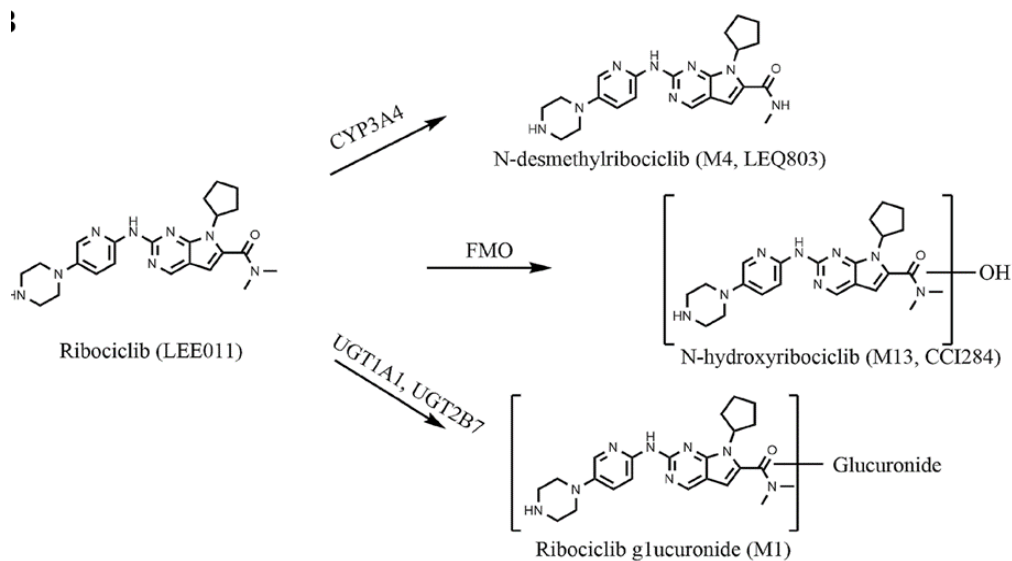


Figura 5 Principali metaboliti di ribociclib.[11]

La media geometrica dell'effettiva emivita plasmatica (basata sul tasso di accumulo) è di 32,0 ore e la media geometrica della clearance orale apparente (CL/F) è di 25,5 L/ora allo stadio stazionario alla dose di 600 mg nelle pazienti con cancro avanzato. La media geometrica dell'emivita terminale plasmatica apparente (T_{1/2}) di ribociclib varia da 29,7 a 54,7 ore e la media geometrica CL/F di ribociclib varia da 39,9 a 77,5 L/ora alla dose di 600 mg in studi condotti in soggetti sani. (5)

Ribociclib e i suoi metaboliti sono eliminati principalmente attraverso le feci, con un piccolo contributo della via renale. In 6 soggetti maschi sani, a seguito di una singola dose orale di ribociclib, il 91,7% della dose radioattiva totale somministrata è stata recuperata entro 22 giorni; le feci sono risultate la via principale di escrezione (69,1%), con il 22,6% della dose recuperata nelle urine. (5)

L'esposizione a ribociclib mostra un aumento dell'esposizione (C_{max} e AUC) leggermente sovra proporzionale nell'intervallo di dosi da 50 mg a 1200 mg sia in seguito a somministrazione di dose singola che in seguito a dosi ripetute. Quest'analisi però è limitata dalle piccole dimensioni della maggior parte delle coorti di dose con una maggioranza dei dati provenienti dalla coorte con dose da 600 mg.

Come già accennato, l'ECG deve essere valutato prima di iniziare il trattamento con ribociclib. Dallo studio MONALEESA-7, è stato osservato infatti, un aumento dell'intervallo QTcF >60 msec rispetto al basale in 14 pazienti su 87 totali (16,1%) trattate con palbociclib più tamoxifene e in 18 pazienti su 245 pazienti (7,3%) trattate con ribociclib più un inibitore dell'aromatasi non steroideo (NSAI). (5)

Il trattamento con ribociclib deve essere iniziato, quindi, solo in pazienti con valori di QTcF inferiori a 450 msec. L'ECG deve essere poi ripetuto approssimativamente al giorno 14 del primo ciclo e all'inizio del secondo ciclo, poi secondo pratica clinica.

Prima di iniziare il trattamento, deve essere eseguito un monitoraggio appropriato degli elettroliti sierici (inclusi potassio, calcio, fosforo e magnesio) all'inizio dei primi sei cicli e poi secondo pratica clinica. Qualsiasi anomalia deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con ribociclib e durante il trattamento stesso. (5)

L'uso di ribociclib deve essere evitato in pazienti che hanno già o che sono a rischio significativo di sviluppare un prolungamento dell'intervallo QT. Questo include le pazienti

con sindrome del QT lungo, con malattia cardiaca non controllata o significativa (tra cui recente infarto del miocardio, compromissione cardiaca congestizia, angina instabile e braditmie) e con alterazioni elettrolitiche. (5)

In base al prolungamento del QT durante il trattamento, la terapia con ribociclib può essere sospesa, ridotta o interrotta definitivamente.

Valutazioni in vitro hanno indicato che ribociclib può potenzialmente inibire l'attività di trasportatori di medicinali quali P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 e BSEP. È consigliato quindi utilizzare cautela e monitorare la tossicità durante il trattamento concomitante con substrati sensibili di questi trasportatori e che hanno un basso indice terapeutico, quali, ad esempio, digossina, pravastatina, rosuvastatina e metformina. (5)

Ribociclib può causare un aumento della creatinina nel sangue in quanto inibisce i trasportatori renali OCT2 (trasportatore 2 di cationi organici) e MATE1 (proteina 1 di estrusione multifarmaco e di tossine), che sono coinvolti nella secrezione attiva di creatinina dai tubuli prossimali. In caso di aumento della creatinina nel sangue durante il trattamento, è raccomandabile eseguire un'ulteriore valutazione della funzione renale per escludere una compromissione renale. (5)[11]

Si stima che la dose iniziale raccomandata di 200 mg per i pazienti con compromissione renale severa si traduca in un'esposizione inferiore di circa il 45% rispetto alla dose iniziale standard nei pazienti con funzionalità renale normale. L'efficacia a questa dose iniziale non è stata però studiata. In pazienti con compromissione renale severa occorre un monitoraggio più frequente per rilevare eventuali segni di tossicità.

Alla dose di 600 mg ribociclib è un inibitore potente del CYP3A4 e alla dose di 400 mg è un inibitore moderato del CYP3A4. Pertanto, ribociclib può interagire con medicinali che sono metabolizzati attraverso il CYP3A4, determinando un aumento delle concentrazioni sieriche dei substrati di tale citocromo. Occorre dunque cautela nel caso di uso concomitante di substrati sensibili del CYP3A4 con un basso indice terapeutico e di consultare l'RCP degli altri medicinali in merito alle raccomandazioni per la co-somministrazione con inibitori del CYP3A4. (5)

L'uso concomitante di inibitori potenti di CYP3A4 deve essere evitato e deve essere preso in considerazione l'uso concomitante di un medicinale alternativo con minore possibilità di inibire CYP3A4. Se le pazienti devono assumere un inibitore potente di CYP3A4 in concomitanza con ribociclib, la dose di ribociclib deve essere ridotta a 400 mg una volta al giorno.

Nelle pazienti alle quali la dose giornaliera di ribociclib è stata ridotta a 400 mg e nelle quali l'inizio della somministrazione di un inibitore potente del CYP3A4 non può essere evitata, la dose deve essere ulteriormente ridotta a 200 mg. Se in tali pazienti dovesse essere necessaria la somministrazione di un ulteriore inibitore potente di CYP3A4, il trattamento con ribociclib dovrebbe essere interrotto.

A causa della variabilità delle pazienti, la modifica della dose raccomandata può non essere ottimale in tutte le pazienti, pertanto si raccomanda un attento monitoraggio dei segni di tossicità. Se l'assunzione dell'inibitore potente viene interrotta, la dose di ribociclib deve essere modificata alla dose somministrata prima dell'assunzione dell'inibitore potente del CYP3A4 dopo almeno 5 emivite dell'inibitore potente del CYP3A4. (5)

Profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni, segnalate con una frequenza superiore al 20% nei pazienti trattati con ribociclib sono state neutropenia, infezioni, nausea, stanchezza,

diarrea, leucopenia, vomito, cefalea, stipsi, alopecia, tosse, eruzione cutanea, dolore dorsale, anemia e prove di funzionalità epatica anormali. (5)

Le reazioni avverse di grado 3-4 più comuni (> 2% dei casi) sono state neutropenia, leucopenia, prove di funzionalità epatica anormali, linfopenia, infezioni, dolore dorsale, anemia, stanchezza, ipofosfatemia e vomito.

La riduzione della dose a causa di eventi avversi si è verificata nel 39,5% delle pazienti trattate con ribociclib in studi clinici di fase III indipendentemente dall'associazione e l'interruzione permanente è stata riportata nel 8,7% delle pazienti trattate con il farmaco, con qualsiasi associazione, negli studi clinici di fase III. (5)

La valutazione complessiva della sicurezza di ribociclib si basa su dati aggregati di 1065 pazienti che hanno ricevuto il farmaco in associazione a terapia endocrina (582 in associazione con un inibitore dell'aromatasi e 483 in associazione a fulvestrant) e che sono stati inclusi negli studi in doppio cieco, randomizzati, di fase III, controllati con placebo (MONALEESA-2, sottogruppo NSAI MONALEESA-7 e MONALEESA-3) nel cancro alla mammella avanzato o metastatico ER positivo, HER-2 negativo. Ulteriori tossicità sono state identificate dopo la commercializzazione.

La durata mediana dell'esposizione al trattamento in studio nel pool di dati degli studi di fase III è stata di 19,2 mesi, con il 61,7% dei pazienti esposti per un tempo superiore o uguale a 12 mesi. (5)

La neutropenia è stata la reazione avversa più frequente (75,4%) ed è stata riportata una diminuzione della conta dei neutrofili di grado 3 o 4 nel 62,0% delle pazienti trattate con ribociclib in qualsiasi associazione negli studi di fase III.

Tra le pazienti con neutropenia di grado 2, 3 o 4, il tempo mediano di insorgenza è stato di 17 giorni. Il tempo mediano di risoluzione del grado ≥ 3 (normalizzazione o grado <3) è stato di 12 giorni nei gruppi di trattamento con ribociclib più qualsiasi associazione dopo interruzione del trattamento e/o riduzione. È stata riportata altresì neutropenia febbrile in circa 1,7% delle pazienti esposte a ribociclib negli studi di fase III. In base alla severità, la neutropenia è stata gestita con monitoraggio di laboratorio, interruzione del trattamento e/o modifica della dose. La percentuale dei casi in cui è stato interrotto il trattamento a causa della neutropenia è stata comunque molto modesta (0,8%). (5)

Negli studi clinici di fase III, i casi di tossicità epatobiliare si sono verificati in una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo di trattamento con ribociclib in qualsiasi associazione, rispetto ai gruppi di trattamento con placebo in qualsiasi associazione (27,3% rispetto a 19,6%, rispettivamente), con più eventi avversi di grado 3-4 riportati nel gruppo di trattamento con ribociclib in qualsiasi associazione (13,2% rispetto a 6,1%, rispettivamente). Sono stati osservati aumenti delle transaminasi. Sono stati riportati aumenti di grado 3 o 4 delle ALT (11,2% contro 1,71%) e delle AST (7,8% contro 2,1%) nel gruppo di trattamento con ribociclib e nel gruppo placebo, rispettivamente. Aumenti concomitanti delle ALT o AST oltre tre volte il limite superiore del valore normale e della bilirubina totale oltre due volte il limite superiore del valore normale, si sono verificati in 6 pazienti (4 pazienti nello studio MONALEESA-2, i cui livelli sono ritornati alla normalità entro 154 giorni e 2 pazienti nello studio MONALEESA-3, i cui livelli sono tornati alla normalità in 121 e 532 giorni rispettivamente, dopo l'interruzione del trattamento). Non sono stati riportati casi simili nello studio MONALEESA-7. (5)

Interruzioni della somministrazione della dose e/o modifiche a causa di eventi di tossicità epatobiliare sono state riportate nel 12,3% delle pazienti trattate con il farmaco in qualsiasi associazione, soprattutto a causa dell'aumento delle ALT (7,9%) e/o dell'aumento delle AST (7,3%). L'interruzione del trattamento con ribociclib in qualsiasi associazione a causa di anomalie dei test di funzionalità epatica o di epatotossicità è stata riportata, rispettivamente, nel 2,4% e 0,3% delle pazienti. (5)

Negli studi clinici di fase III, gli aumenti di ALT o AST di grado 3 o 4 si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento nel 70,9% dei casi. Tra le pazienti che hanno avuto un aumento delle ALT/AST di grado 3 o 4, il tempo mediano di insorgenza è stato di 92 giorni per i gruppi di trattamento con ribociclib in qualsiasi associazione. Il tempo mediano di risoluzione (normalizzazione o grado ≤ 2) è stato di 21 giorni nei gruppi di trattamento con ribociclib in qualsiasi associazione. (5)

Negli studi clinici di fase III, il 9,3% delle pazienti nel gruppo di trattamento con ribociclib più un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant e il 3,5% delle pazienti nei gruppi di trattamento con placebo più un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant hanno avuto almeno un caso di prolungamento dell'intervallo QT (compreso ECG con prolungamento del QT e sincope). La revisione dei dati di ECG ha mostrato che 15 pazienti (1,4%) hanno avuto un valore di QTcF >500 msec post-basale e 61 pazienti (5,8%) hanno avuto un aumento di >60 msec rispetto al basale negli intervalli QTcF. Per tale motivo, interruzioni o modifiche della dose sono state riportate nel 2,9% delle pazienti trattate con ribociclib più un inibitore dell'aromatasi.

L'analisi dei dati di ECG ha mostrato che 55 pazienti (5,2%) e 12 pazienti (1,5%), rispettivamente, nel gruppo di trattamento con ribociclib più un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant e nei gruppi di trattamento con placebo più un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant hanno avuto almeno un QTcF >480 msec post-basale. Tra le pazienti che hanno avuto un prolungamento del QTcF >480 msec, il tempo mediano di insorgenza è stato di 15 giorni indipendentemente dall'associazione e questi cambiamenti sono risultati reversibili con l'interruzione del trattamento e/o riduzione della dose. (5)

Farmacodinamica

Ribociclib è un inibitore selettivo delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4 e 6, con valori di inibizione del 50% (IC₅₀) pari a 0,01 (4,3 ng/ml) e 0,039 μ M (16,9 ng/ml) rispettivamente. Queste chinasi vengono attivate in seguito al legame alle cicline D e svolgono un ruolo cruciale nelle vie di segnalazione che portano alla progressione del ciclo cellulare e alla proliferazione cellulare. Il complesso ciclina D-CDK4/6 regola la progressione del ciclo cellulare attraverso la fosforilazione della proteina del retinoblastoma (pRb). (5)

In vitro, ribociclib ha diminuito la fosforilazione di pRb, portando all'arresto nella fase G1 del ciclo cellulare riducendo la proliferazione cellulare in linee cellulari di cancro alla mammella. In vivo, il trattamento con ribociclib come agente singolo ha portato a regressioni tumorali correlate sempre all'inibizione della fosforilazione di pRb.

Negli studi in vivo, in modelli di xenotrapianto di cancro della mammella con recettore estrogeno-positivo derivati da pazienti, le associazioni di ribociclib e antiestrogeni (letrozolo) hanno provocato un'inibizione superiore della crescita tumorale con una regressione tumorale mantenuta e una crescita ritardata del tumore dopo l'interruzione della dose rispetto alle singole sostanze somministrate da sole. Inoltre, è stata valutata l'attività antitumorale in vivo di ribociclib in associazione a fulvestrant in topi immunodeficienti con xenotrapianto di cancro alla mammella ER positivo e l'associazione con fulvestrant ha portato a completa inibizione della crescita tumorale.

Quando testato in un pannello di linee cellulari di cancro al seno con stato ER conosciuto, ribociclib ha mostrato di essere più efficace nelle linee cellulari di cancro al seno ER positivo rispetto a quelle ER negativo. (5)

Studi clinici per la valutazione di efficacia e sicurezza

Molti dati di farmacocinetica di ribociclib sono stati ottenuti da studi di fase I.

Un primo studio di fase I, in aperto, dose escalation è nato allo scopo di individuare l'MTD, la dose raccomandata di espansione (RDE), la sicurezza, l'attività preliminare, la farmacocinetica e la farmacodinamica di ribociclib in pazienti con tumori solidi avanzati o linfomi, Rb positivi. I pazienti hanno ricevuto dosi crescenti di ribociclib secondo schedula 3/1 o per 28 giorni continuativi fino al sopraggiungere di tossicità ritenuta inaccettabile, ripresa della progressione della malattia, decesso o revoca del consenso al trattamento. [19]

La dose iniziale di ribociclib è stata di 50 mg/die per 3 settimane seguite da una settimana di riposo. Le DLT sono state valutate durante il primo ciclo di 28 giorni. I pazienti arruolati erano maggiorenni con diagnosi confermata da esame istologico o citologico di tumore solido o linfoma Rb positivo avanzato, in terapia convenzionale e con nessun'altra terapia utile disponibile. Qualsiasi tipo e numero di trattamento è stato concesso per l'arruolamento nello studio. Sono stati ammessi allo studio anche pazienti con metastasi cerebrali purché stabili e non trattate nei tre mesi precedenti all'ingresso nello studio. Il controllo dei parametri ematici è avvenuto nei giorni 1, 2, 8, 15, 18, 21, 22, 23, e 24 del primo ciclo e nei giorni 1 e 8 del secondo ciclo nei pazienti con schedula 3/1 mentre, nei giorni 1, 2, 8, 15, 21 e 22 del primo ciclo e nel primo giorno sia del secondo ciclo che del terzo ciclo, per i pazienti con schedula continuativa. [19]

Sono stati arruolati 132 pazienti, dei quali circa tre quarti aveva ricevuto due o più linee di trattamento precedenti.

I tumori più frequenti nei pazienti arruolati sono stati: liposarcoma (39 casi; 30%), cancro alla mammella (20 casi; 15%), cancro al colon (19 casi; 14%), and HNSCC (10 casi; 8%). L'interruzione del trattamento è avvenuta in 111 pazienti per molteplici motivi: progressione della malattia (96 casi; 86%); eventi avversi (8; 7%); revoca del consenso (3; 3%); decesso (2; 2%); risultati anomali del test (1; 1%); perdita al follow-up (1; 1%). [19]

Al limite temporale per la raccolta dei dati (cut-off), 125 pazienti avevano ricevuto ribociclib in dosi crescenti da 50 mg a 1200 mg secondo schedula 3/1 mentre 7 avevano ricevuto somministrazione continua di 600 mg di ribociclib. Fra i 70 pazienti ritenuti valutabili per la determinazione di MTD/RDE sono state registrate 9 DTL, tutte durante il primo ciclo. Le più comuni sono state neutropenia e trombocitopenia. La dose escalation, partita da 50 mg, è stata aumentata a 70, 140, 280 fino alla dose di 400 mg/die. Alle dosi di 280 mg e 400 mg sono state registrate embolia polmonare di grado 3 e neutropenia di grado 4, rispettivamente. A seguito di questi due eventi, è stato deciso di ridurre la dose a 260 mg/die ed è stata aperta una coorte per tale dose. Dopo la conferma della sicurezza di tale dose, l'escalation è proseguita alle dosi di 350, 600, 900 e 1200 mg/die. [19]

Le tossicità dose-limitanti sono state 9, osservate su 70 pazienti ritenuti valutabili durante il primo ciclo, e più sono state più comunemente attribuite a neutropenia (3 casi) e trombocitopenia (2 casi). Si è visto anche che la neutropenia però tendeva a risolversi in 7-14 giorni dopo l'interruzione della somministrazione di farmaco. [19]

L'MTD e l'RDE sono state stabilite rispettivamente come 900mg/die e 600mg/die, secondo schedula 3/1. Le tossicità più comuni rilevate, correlate al trattamento, sono state: neutropenia (46% complessivamente; 27% di grado 3-4), leucopenia (43%; 17% di grado 3-4), affaticamento (45%; 2% di grado 3-4) e nausea (42%; 2% di grado 3-4). Il prolungamento del QT asintomatico è risultato specifico per la dose di 600 mg/die (9% dei pazienti a 600 mg/die; 33% a dosi > 600 mg/die). [19]

Gli aumenti dell'esposizione nel plasma sono stati leggermente superiori per la dose proporzionale. A questo punto la dose di 600 mg/die è stata osservata per valutare la tollerabilità. Per 6 dei 7 pazienti nella coorte di trattamento con 600 mg/die su schedula continua è stato necessario interrompere il trattamento e pertanto la valutazione di ribociclib alla dose di 600 mg/die su schedula continuativa è stata sospesa. Due dei tre

pazienti alla dose di 1200 mg/die su schedula 3/1 hanno raggiunto DLT, neutropenia di grado 4 e trombocitopenia di grado 4, e sulla base di questi dati, è stato deciso che la somministrazione di ribociclib a dosi superiori di 900 mg non erano tollerabili e i pazienti sono stati ridistribuiti nelle coorti con dosi di farmaco inferiori. [19]

La MTD per la schedula 3/1 è stata quindi definita come 900 mg/die con un solo tipo di DLT riscontrata, il prolungamento del QTcF, in 13 pazienti. La RDE per la schedula 3/1 è stata stabilita a 600 mg/die dopo la revisione di tutti i dati di sicurezza, efficacia e farmacocinetica.

La media di esposizione al trattamento è stata di 8 settimane (intervallo 1-128).

Gli eventi avversi di natura ematologica più comuni, riscontrati in più del 25% dei pazienti, sono stati neutropenia, leucopenia, trombocitopenia e anemia di ogni grado. La neutropenia è emersa al giorno 15 di trattamento, prevalentemente di grado 2, e si è risolta generalmente entro 7-14 giorni dopo la sospensione della dose. Gli effetti avversi più comuni non ematologici sono stati riscontrati anch'essi nel 25% dei pazienti e sono stati affaticamento, nausea e vomito, di ogni grado. [19]

Dopo somministrazione orale, ribociclib è stato assorbito velocemente con un una Tmax media da 1 a 5 ore. L'emivita media alla RDE è stata di 32,6 ore. Le analisi sulla proporzionalità della dose hanno dimostrato che l'esposizione a ribociclib aumenta all'aumentare della dose, con Cmax e AUC che crescono leggermente di più in proporzione alla dose, per dosi comprese fra 50 e 1200 mg/die.

Dalle biopsie cutanee è emersa una riduzione di Ki67 post trattamento a tutte le dosi somministrate con schedula 3/1, con una prevalenza maggiore alla dose di 400 mg/die. Nelle biopsie tumorali, invece, la riduzione di Ki67 è stata osservata maggiormente ad alte dosi di ribociclib. Anche pRb è risultata ridotta al termine del trattamento ad ogni dose di ribociclib, coerentemente con l'azione antiproliferativa mediata da ribociclib. [19]

Complessivamente, la riduzione di Ki67 e pRb ha fornito la prova dell'inibizione di CDK4/6 ad opera di ribociclib, anche se la riduzione non si è dimostrata dose dipendente. La forte mielosoppressione dipendente dal tempo e dall'esposizione, stabilita sulla base dei livelli di neutrofili e piastrine è risultata coerente con le segnalazioni di altri inibitori CDK4/6.

Dei 132 pazienti ritenuti idonei alla valutazione, tre pazienti hanno avuto risposta parziale, fra cui una paziente con carcinoma alla mammella. La miglior risposta ottenuta è stata però la stabilità della malattia (SD) che è avvenuta in 41 pazienti con tumori di diversa natura. Otto pazienti sono risultati liberi da progressione per oltre sei mesi ma nessuno di questi era affetto da carcinoma alla mammella. [19]

Da questo primo studio condotto sull'uomo, è emersa l'accettabilità del profilo di sicurezza di ribociclib nei pazienti con tumori solidi o linfomi e che la maggior parte degli eventi avversi correlati al trattamento risulta di natura lieve o moderata. Sulla base della tolleranza registrata durante la dose escalation, la dose da 600 mg/die su schedula 3/1 è stata confermata come dose da utilizzare negli studi successivi. [19]

Ribociclib, come altri inibitori di CDK4/6, ha dimostrato di avere una tossicità legata alla mielosoppressione ma di natura reversibile, dose ed esposizione dipendente.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che ribociclib ha dunque un profilo di sicurezza accettabile e mostra segni preliminari di attività clinica nei tumori Rb positivi, giustificando così un'ulteriore valutazione in studi di fase successivi.

Ribociclib è stato quindi valutato in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di fase III, MONALEESA-2, in associazione a letrozolo rispetto a letrozolo da solo, per il trattamento di donne in post-menopausa con cancro della mammella avanzato, positivo per i recettori ormonali, HER-2 negativo, non sottoposte a precedente terapia per la malattia allo stadio avanzato. [20]

Un totale di 668 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 1:1 per ricevere ribociclib alla dose di 600 mg e letrozolo (334 pazienti) in alternativa a placebo e letrozolo (334 pazienti) e successivamente stratificato in base alla presenza di metastasi epatiche e/o polmonari (292 con metastasi (44%); 376 senza metastasi (56%)). Le caratteristiche demografiche e quelle della malattia al basale sono state bilanciate e ritenute comparabili tra i gruppi dello studio. [20]

Ribociclib è stato somministrato oralmente alla dose di 600 mg al giorno per 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di riposo in associazione a letrozolo 2,5 mg una volta al giorno per 28 giorni complessivi di ciclo. Non è stato concesso il trasferimento da un gruppo all'altro, né durante lo studio né a seguito della progressione della malattia.

Le pazienti arruolate in questo studio avevano un'età mediana di 62 anni (23-91). Il 44,2% delle pazienti aveva 65 anni o più, delle quali, 69 pazienti con un'età superiore ai 75 anni. Nel gruppo in trattamento con ribociclib, il 46,6% delle pazienti aveva ricevuto chemioterapia neoadiuvante o adiuvante e il 51,3% aveva ricevuto una terapia endocrina neoadiuvante o adiuvante prima di entrare nello studio. Il 22,0% delle pazienti era affetta solo da malattia ossea mentre il 58,8% delle pazienti presentava malattia viscerale. Sono state incluse nello studio anche pazienti con precedenti terapie (neo)adiuvanti con anastrozolo o letrozolo purché avessero completato tale terapia almeno 12 mesi prima dell'ingresso nello studio. [20]

L'endpoint primario dello studio è stato raggiunto all'analisi ad interim pianificata condotta dopo aver osservato l'80% degli eventi pianificati di sopravvivenza libera da progressione (PFS) su tutte le pazienti randomizzate e confermata da una valutazione radiologica condotta in cieco.

I risultati di efficacia hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti trattate con ribociclib più letrozolo rispetto alle pazienti trattate con placebo più letrozolo per tutte le analisi condotte (HR 0,556, 95% IC: 0,42-0,720; $p=0,00000329$) con un effetto del trattamento quindi clinicamente significativo. [20]

I dati sullo stato di salute globale (QoL) però, non hanno mostrato differenze rilevanti tra il gruppo in trattamento con ribociclib più letrozolo e quello con placebo più letrozolo.

La PFS mediana è stata di 25,3 mesi (95% IC: 23,0-30,3) per le pazienti trattate con ribociclib più letrozolo e di 16,0 mesi (95% IC: 13,4-18,2) per le pazienti trattate con placebo più letrozolo. Il 54,7% delle pazienti trattate con ribociclib più letrozolo, secondo le stime effettuate, è risultato essere libero da progressione dopo 24 mesi dall'inizio del trattamento rispetto al 35,9% nel gruppo in trattamento con placebo più letrozolo. [20]

Sono state eseguite poi una serie di analisi di PFS in sottogruppi pre-specificati sulla base di fattori prognostici e di caratteristiche al basale per studiare l'effetto del trattamento. Una riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte a favore del gruppo in trattamento con ribociclib più letrozolo è stata osservata in tutti i singoli sottogruppi delle pazienti sulla base di età, razza, precedente chemioterapia o terapia ormonale adiuvante o neoadiuvante, interessamento epatico e/o polmonare e malattia metastatica solo ossea. Questo è stato particolarmente evidente nelle pazienti con metastasi epatica e/o polmonare (HR di 0,561; 95% IC: 0,424-0,743), con la registrazione di una PFS mediana [mPFS] di 24,8 mesi per il gruppo in trattamento con ribociclib più letrozolo contro 13,4 mesi di quello con solo letrozolo, e nelle pazienti senza metastasi epatiche e/o polmonari (HR di 0,597; 95% IC: 0,426-0,837), con una mPFS di 27,6 mesi contro 18,2 mesi. [20]

La mediana della sopravvivenza complessiva (OS) dell'intera popolazione dello studio, è risultata essere 63,9 mesi (52,4-71,0) nel gruppo in trattamento con ribociclib più letrozolo contro 51,4 mesi (47,2-59,7) nel gruppo con letrozolo più placebo, con un tasso

di sopravvivenza libera da eventi dopo 24 mesi paragonabile fra i due gruppi (86,6% (82,3-89,9) per il gruppo con ribociclib più letrozolo; 85,0 (80,5-88,4) per il gruppo con letrozolo e placebo) ma nettamente superiore nel lungo periodo; dopo 72 mesi, infatti, era del 44,2% (38,5-49,8) per il gruppo con ribociclib più letrozolo contro 32,0% (26,8-37,3) per il gruppo con letrozolo e placebo, differenza già visibile dopo 60 mesi (52,3% (46,5-57,7) per il gruppo con ribociclib più letrozolo contro 43,9% (38,3-49,4) per il gruppo con letrozolo e placebo. [20]

Ribociclib è stato valutato anche in un altro studio clinico di fase III, MONALEEZA-3, randomizzato 2:1 in doppio cieco, controllato contro placebo, in 726 donne in post menopausa, con cancro alla mammella avanzato ER positivo e HER-2 negativo, che non avevano ricevuto precedenti trattamenti endocrini o che avevano ricevuto una sola linea di trattamento endocrina precedente, in associazione a fulvestrant contro fulvestrant da solo. (5)

Le pazienti arruolate in questo studio avevano un'età mediana di 63 anni (da 31 a 89anni). Il 46,7% delle pazienti aveva un'età pari o superiore a 65 anni, di cui il 13,8% delle pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

In questo studio sono state arruolate pazienti di prima e seconda linea, di cui il 19,1% aveva una malattia metastatica nuova. Prima di essere arruolate nello studio il 42,7% delle pazienti aveva ricevuto chemioterapia come adiuvante e il 13,1% come neoadiuvante, mentre il 58,5% aveva ricevuto la terapia endocrina in adiuvante, il 1,4% in neoadiuvante e il 21% aveva ricevuto una precedente terapia endocrina in uno stadio avanzato. Nello studio il 21,2% delle pazienti presentava una malattia solo ossea e il 60,5% aveva una malattia viscerale. (5)

Lo studio di fase III ha raggiunto l'endpoint primario all'analisi primaria condotta dopo 361 eventi di sopravvivenza libera da progressione (PFS). Il tempo mediano di follow-up al momento dell'analisi PFS primaria è stato di 20,4 mesi.

I risultati di efficacia primaria hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nelle pazienti trattate con ribociclib più fulvestrant rispetto alle pazienti che hanno ricevuto placebo più fulvestrant nell'insieme complessivo delle analisi (HR 0,593; 95% IC: 0,480-0,732; $p=4,1 \times 10^{-7}$), con una riduzione stimata del 41% del rischio relativo di progressione o morte a favore del gruppo in trattamento con ribociclib più fulvestrant. (5)

I risultati di efficacia primaria sono stati supportati da un controllo condotto su un campione casuale del 40% degli esami di imaging attraverso una valutazione radiologica centrale in cieco (HR di 0,492; IC al 95%: 0,345-0,703).

Un aggiornamento descrittivo della PFS è stato eseguito al momento della seconda analisi ad interim di OS, e i risultati aggiornati della PFS sulla popolazione complessiva e sui sottogruppi basati su una precedente terapia endocrina mostrano il beneficio della combinazione di ribociclib più fulvestrant sia come trattamento in prima linea che in seconda linea; in prima linea, la PFS mediana è risultata pari a 33,6 mesi (27,1-41,3) per i pazienti con ribociclib più fulvestrant contro i 19,2 mesi (14,9-23,6) per i pazienti con fulvestrant da solo (HR 0,546 (0,415-0,718)), in seconda linea, la PFS mediana è risultata pari a 14,6 mesi (12,5-18,6) per i pazienti con ribociclib più fulvestrant contro i 9,1 mesi (5,8-11,0) per i pazienti con fulvestrant da solo (0,571 (0,443-0,737)). (5)

Gli Hazard Ratio dell'analisi pre-specificata di sottogruppo, per le pazienti trattate con ribociclib più fulvestrant, hanno mostrato un beneficio consistente nei diversi sottogruppi, tra cui quello dell'età, del precedente trattamento (precoce o avanzato), della precedente chemioterapia adiuvante o neoadiuvante o terapie ormonali, dell'interessamento epatico e/o polmonare della malattia metastatica solo ossea. (5)

Nella seconda analisi di OS lo studio ha raggiunto il suo endpoint secondario, dimostrando un miglioramento statisticamente significativo dell'OS: NE, (NE; NE) nel gruppo con ribociclib più fulvestrant contro 40 mesi (37; NE) nel gruppo con fulvestrant da solo (95% CI; HR 0,724 (0,568-0,924); p=0,00455).

Il tempo alla progressione in seguito alla successiva linea di terapia o alla morte (PFS2) nei pazienti del gruppo con ribociclib è stato più lungo rispetto a quello dei pazienti del gruppo con placebo (HR 0,670; IC 95% (0,542-0,830) nella popolazione complessiva dello studio. La PFS2 mediana è stata di 39,8 mesi (IC 95%: 32,5-NE) per il ribociclib più fulvestrant e 29,4 mesi (IC 95%: 24,1-33,1) per fulvestrant da solo. (5)

Ribociclib è stato valutato anche in un ulteriore studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, di fase III, MONALEESA-7, in associazione a un inibitore dell'aromatasi non steroideo (NSAI) o tamoxifene più goserelina contro placebo in associazione a un NSAI o tamoxifene più goserelina, in donne in pre- e peri menopausa, per il trattamento di cancro alla mammella avanzato con ER positivo e HER-2 negativo. Le pazienti arruolate in questo studio non dovevano aver ricevuto alcun precedente trattamento endocrino per il trattamento del cancro alla mammella avanzato. (5)

Un totale di 672 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 1:1 per ricevere sia ribociclib 600 mg più NSAI/tamoxifene più goserelina (335) o placebo più NSAI/tamoxifene più goserelina (337) ed è stato poi stratificato in base alla presenza di metastasi epatiche e/o polmonari (presenza di metastasi 344 (51,2%); assenza di metastasi 328 (48,8%)), alla precedente chemioterapia per malattia avanzata (Sì 120 (17,9%) rispetto a No 552 (82,1%)) e alla tipologia di associazione endocrina (NSAI e goserelina 493 (73,4%) rispetto a tamoxifene e goserelina 179 (26,6%)). Le caratteristiche demografiche e quelle della malattia basale sono risultate bilanciate e paragonabili tra i gruppi dello studio. (5)

Ribociclib è stato quindi somministrato per via orale alla dose di 600 mg al giorno per 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di riposo in associazione a NSAI (letrozolo 2,5 mg o anastrozolo 1 mg) o tamoxifene (20 mg) per via orale una volta al giorno per 28 giorni e goserelina (3,6 mg) per via sottocutanea ogni 28 giorni, fino alla ripresa della progressione della malattia o al raggiungimento di tossicità ritenuta inaccettabile. Il passaggio dal placebo a ribociclib durante lo studio o dopo la progressione della malattia non è stato permesso, tanto meno il passaggio ad una terapia endocrina differente.

Le pazienti arruolate in questo studio avevano un'età mediana di 44 anni (25-58 anni), il 27,7% delle quali con meno di 40 anni. Sono state arruolate 672 pazienti, di cui il 14% con precedente chemioterapia per malattia metastatica, il 32,6% aveva ricevuto chemioterapia adiuvante e il 18,0% neoadiuvante, il 39,6% delle pazienti aveva ricevuto terapia endocrina come adiuvante e lo 0,7% in ambito neoadiuvante.

Il 23,7% delle pazienti era affetta da solo malattia ossea mentre il 56,7% presentava malattia viscerale. (5)

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario durante l'analisi primaria condotta dopo 318 eventi di sopravvivenza libera da progressione (PFS). I risultati di efficacia primaria sono stati supportati dai risultati di PFS basati sulla valutazione radiologica condotta su un campione casuale in cieco. (5)

Il tempo mediano di follow-up al momento dell'analisi primaria di PFS è stato di 19,2 mesi. Nella popolazione complessiva dello studio, i risultati di efficacia hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nelle pazienti trattate con ribociclib più NSAI/tamoxifene più goserelina rispetto alle pazienti trattate con placebo più NSAI/tamoxifene più goserelina (HR 0,553; IC 95%: 0,441-0,694, p=9.83x10⁻⁸) con un effetto clinicamente significativo del trattamento. (5)

La PFS mediana è stata di 23,8 mesi (IC 95%: 19,2-NE) per le pazienti trattate con ribociclib più NSAI/tamoxifene con goserelina e 13,0 mesi (IC 95%: 11,0-16,4) per le pazienti trattate con placebo più NSAI/tamoxifene più goserelina. I risultati per la PFS, basati sulla valutazione radiologica indipendente in cieco di un sottogruppo scelto casualmente di circa il 40% delle pazienti randomizzate, sono stati di supporto ai risultati di efficacia primaria (HR 0,427; IC 95%: 0,288-0,633). (5)

Il tasso di risposta globale (ORR) è stato maggiore nel gruppo in trattamento con ribociclib (40,9%; IC 95%: 35,6-46,2) rispetto al gruppo in trattamento con placebo (29,7%; IC 95%: 24,8-34,6; p=0,00098). Il tasso di beneficio clinico osservato (CBR) è stato maggiore nel gruppo con ribociclib (79,1%; IC 95%: 74,8-83,5) rispetto al placebo (69,7%; IC 95%: 64,-74,6; p=0,002). Nell'analisi del sottogruppo composto da 495 pazienti che avevano ricevuto ribociclib o placebo in associazione a NSAI più goserelina, la PFS mediana è stata di 27,5 mesi (IC 95%: 19,1-NE) nel sottogruppo ribociclib più NSAI e 13,8 mesi (IC 95%: 12,6-17,4) nel sottogruppo placebo più NSAI [HR: 0,569; IC del 95%: 0,436-0,743].

Le pazienti con malattia misurabile all'analisi finale hanno evidenziato un tasso di risposta globale (ORR) pari a 50,5% (43,4-57,6) e 36,2% (29,5-42,9) fra il gruppo con ribociclib più NSAI/tamoxifene con goserelina e il gruppo con placebo, rispettivamente, e un tasso di beneficio clinico (CBR) dell'81,8% (76,3-87,2) nel gruppo ribociclib e 63,8% (57,1-70,5) nel gruppo placebo. (5)

Inoltre, la probabilità di progressione della malattia alla successiva linea di trattamento o la morte (PFS2) nei pazienti che avevano ricevuto in precedenza ribociclib nel corrente studio è risultata inferiore rispetto ai pazienti nel gruppo placebo, con un HR di 0,692 (IC 95%: 0,548-0,875) nella popolazione complessiva analizzata. La PFS2 mediana è stata di 32,3 mesi (IC 95%: 27,6; 38,3) nel gruppo placebo e non è stata raggiunta (IC 95%: 39,4; NE) nel gruppo con ribociclib. Risultati simili sono stati osservati anche nel sottogruppo NSAI, con HR di 0,660 (IC 95%: 0,503-0,868) e una PFS2 mediana di NE (IC 95%: 39,4-NE) nel gruppo ribociclib e 32,3 mesi (IC 95%: 26,9-38,3) nel gruppo placebo. (5)

Abemaciclib

Abemaciclib in associazione alla terapia endocrina è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale, positivo al recettore ormonale (ER), negativo al recettore del fattore di crescita umano epidermico 2 (HER-2), linfonodo-positivo, ad alto rischio di recidiva ed è indicato per il trattamento di donne con carcinoma alla mammella localmente avanzato o metastatico, positivo al recettore ormonale (ER), negativo al recettore del fattore di crescita umano epidermico 2 (HER-2) in associazione con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, come terapia endocrina iniziale, o in donne che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina. (6)

Nelle donne in pre- o peri- menopausa, la terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi deve essere associata a un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) per la soppressione della funzionalità ovarica.

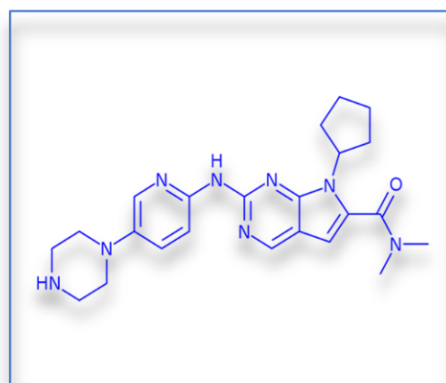


Figura 6 Abemaciclib è una N-(5-((4-etilpiperazin-1) sintetico metil) pirididin-2-il)-5-fuoro-4-(4-fuoro-1-isopropil-2-metil-1H-benzo[d]imidazolo-6-il)pirimidin-2 ammina [11]

Abemaciclib è venduto con il nome commerciale di Verzenios in formulazione di compresse rivestite con film alla dose di 50 mg, 100 mg e 150 mg.

La dose raccomandata di abemaciclib è di 150 mg due volte al giorno quando utilizzato in associazione con terapia endocrina. In donne con carcinoma mammario avanzato o metastatico abemaciclib deve essere assunto in maniera continuativa fino a che la paziente trae beneficio clinico dalla terapia o fino a quando si verifica una tossicità inaccettabile. La gestione di alcuni eventi avversi può richiedere l'interruzione della terapia o la riduzione della dose. (6)

I parametri ematochimici devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia, ogni due settimane per i primi due mesi, poi mensilmente per i successivi due mesi e in seguito secondo pratica clinica. Prima dell'inizio del trattamento, è raccomandato effettuare conte assolute dei neutrofili (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$, delle piastrine $\geq 100000/\text{mm}^3$ e dell'emoglobina $\geq 8 \text{ g/dL}$. Anche l'alanina aminotransferasi (ALT) e l'aspartato aminotransferasi (AST) devono essere monitorate prima dell'inizio della terapia, ogni due settimane per i primi due mesi, mensilmente per i successivi due mesi e in seguito come clinicamente indicato. È inoltre necessario intervenire con farmaci antidiarroici, come loperamide, al primo segno di feci molli. (6)

Farmacocinetica

L'assorbimento di abemaciclib è lento, con un Tmax di 8 ore e una biodisponibilità assoluta media di circa il 45%. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico da 50 a 200 mg, l'aumento dell'esposizione plasmatica (AUC) e della Cmax è approssimativamente proporzionale alla dose. Lo stato stazionario viene raggiunto entro 5 giorni dopo la somministrazione ripetuta due volte al giorno e abemaciclib si accumula con valori della media geometrica del fattore di accumulo di 3,7 (58%) e 5,8 (65%), rispettivamente per la Cmax e l'AUC. (6)

Un pasto ricco di grassi aumenta l'AUC di abemaciclib e dei suoi metaboliti attivi del 9% e aumenta la Cmax del 26%, tuttavia questi cambiamenti non sono stati considerati clinicamente rilevanti, pertanto, abemaciclib può essere assunto con o senza cibo.

Abemaciclib è altamente legato alle proteine plasmatiche negli esseri umani con una frazione legata media approssimativamente del 96-98%. La media geometrica del volume di distribuzione sistemico, che indica la distribuzione di abemaciclib nei tessuti, è di circa 750L (69%). Le concentrazioni di abemaciclib e dei suoi metaboliti attivi nel liquido cerebrospinale sono paragonabili alle concentrazioni plasmatiche libere. (6)[11]

Il metabolismo epatico è la principale via di trasformazione di abemaciclib. Abemaciclib è metabolizzato in diversi metaboliti fondamentalmente dal citocromo CYP3A4. La biotrasformazione primaria è l'idrossilazione ad un metabolita che rimane in circolo con una AUC pari al 77% di quella del farmaco originario. I metaboliti N-desetil e N-desetil-idrossi, attivi con una potenza simile a quella di abemaciclib, rimangono in circolo con una AUC pari al 39% e al 15% del farmaco originario. (6)[11]

La clearance epatica media geometrica (CL) di abemaciclib è di 21,8 L/h e l'emivita media di eliminazione plasmatica di abemaciclib nei pazienti è di 24,8 ore. Dopo una singola dose orale di abemaciclib, circa l'8% della dose è escreta nelle feci mentre il 3,4% è escreta nelle urine. La maggior parte della dose eliminata nelle feci risulta costituita da metaboliti. (6)

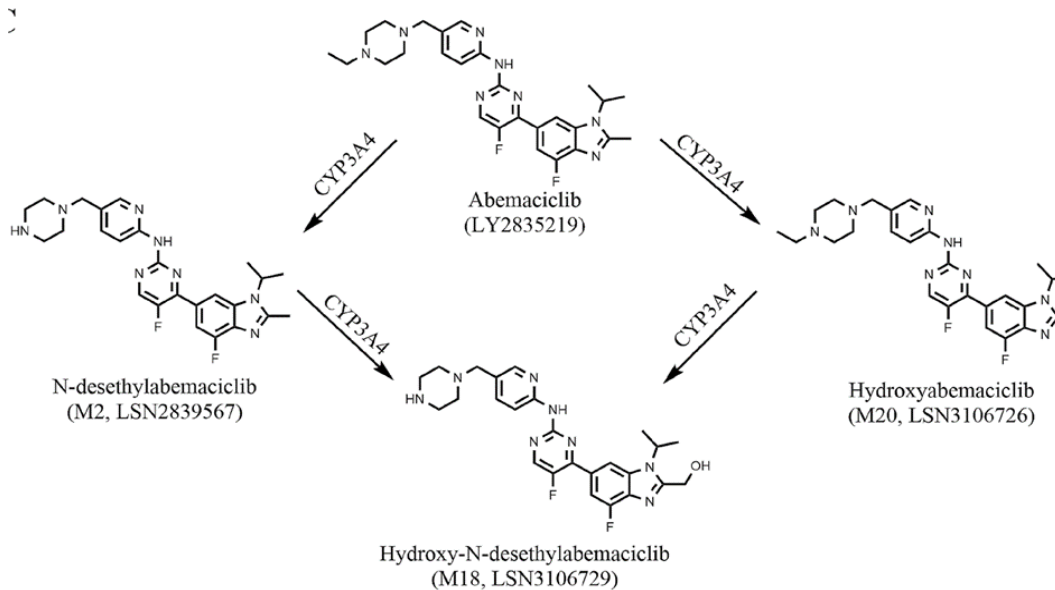


Figura 7 Principali metaboliti di abemaciclib [11]

Essendo Abemaciclib metabolizzato nel fegato, una compromissione epatica lieve (Child Pugh A) e moderata (Child Pugh B) non hanno alcun effetto sull'esposizione di abemaciclib ma nei soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh C), l'AUC di abemaciclib e la frazione libera di abemaciclib e dei suoi metaboliti attivi, corretta per la potenza, risultano aumentate, rispettivamente, di 2,1 volte e di 2,4 volte. Anche l'emivita di abemaciclib risulta aumentata da 24 a 55 ore.

L'uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 deve essere inoltre evitato. La co-somministrazione di abemaciclib con gli inibitori del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di abemaciclib. (6)[11]

Se gli inibitori potenti del CYP3A4 non possono essere evitati, la dose di abemaciclib deve essere ridotta a 100 mg due volte al giorno. Nelle pazienti che hanno avuto riduzione della dose a 100 mg di abemaciclib due volte al giorno e nelle quali la co-somministrazione di un inibitore potente del CYP3A4 non può essere evitata, la dose di abemaciclib deve essere ulteriormente ridotta a 50 mg due volte al giorno. Per le pazienti che hanno avuto riduzione della dose a 50 mg di abemaciclib due volte al giorno e nelle quali non è possibile evitare la co-somministrazione di un inibitore potente del CYP3A4, la dose di abemaciclib può essere proseguita sotto stretto controllo e monitoraggio dei segni di tossicità. In alternativa, la dose di abemaciclib può essere ridotta a 50 mg con singola somministrazione giornaliera o essere interrotta. (6)

Se l'inibitore del CYP3A4 viene interrotto, la dose di abemaciclib deve essere aumentata fino alla dose utilizzata prima dell'inizio dell'inibitore CYP3A4, dopo un tempo pari a 3-5 emivite dell'inibitore del CYP3A4.

Non è necessario, invece, alcun aggiustamento della dose per le pazienti trattate con inibitori del CYP3A4 deboli o moderati ma devono essere attentamente monitorati i segni di tossicità. (6)

Anche la co-somministrazione di abemaciclib con induttori potenti del CYP3A4 dovrebbe essere evitata a causa del rischio di ridotta efficacia di abemaciclib; è il caso ad esempio di carbamazepina, fenitoina, rifampicina e erba di San Giovanni.

Abemaciclib e i suoi principali metaboliti attivi inibiscono i trasportatori renali, come il trasportatore dei cationi organici 2 (OCT2), la proteina di estrusione multifarmaco e di

tossine (MATE 1) e la MATE2-K. In vivo, possono verificarsi interazioni di abemaciclib con substrati clinicamente rilevanti di questi trasportatori.

Sulla base dell'inibizione in vitro della glicoproteina P e della proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP) osservate con abemaciclib, è possibile che in possano verificare interazioni di abemaciclib con i substrati di questi trasportatori; è il caso di farmaci aventi un indice terapeutico ristretto, come digossina o dabigatran etexilato. (6)[11]

Profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni registrate con abemaciclib sono diarrea, infezioni, neutropenia, leucopenia, anemia, stanchezza, nausea, vomito, alopecia e appetito ridotto. Tra le reazioni avverse più comuni osservate, gli eventi di grado ≥ 3 sono stati inferiori al 5% ad eccezione di neutropenia, leucopenia e diarrea. (6)

La neutropenia è stata segnalata frequentemente in tutti gli studi effettuati. Ad esempio, nello studio monarch-E, la neutropenia è stata segnalata nel 45,8% dei pazienti. Una diminuzione di grado 3 o 4 della conta dei neutrofili è stata segnalata nel 19,1% dei pazienti trattati con abemaciclib in associazione a terapia endocrina con un tempo mediano di insorgenza di 30 giorni e un tempo mediano di risoluzione di 16 giorni. La neutropenia febbrile è stata segnalata invece nello 0,3% dei pazienti.

Negli studi MONARCH-2 e MONARCH-3, la neutropenia è stata segnalata nel 45,1% dei pazienti. Una diminuzione di grado 3 o 4 della conta dei neutrofili è stata segnalata nel 28,2% delle pazienti trattate con abemaciclib in associazione con inibitori dell'aromatasi o fulvestrant. Il tempo mediano di insorgenza della neutropenia di grado 3 o 4 è stato di 29-33 giorni mentre il tempo mediano per la risoluzione di 11-15 giorni. La neutropenia febbrile è stata riportata nello 0,9% dei pazienti. (6)

Nonostante la neutropenia sia stata osservata frequentemente, la diarrea è stata la reazione avversa più comunemente riportata.

L'incidenza è stata maggiore durante il primo mese di trattamento con abemaciclib e si è ridotta in seguito. Nello studio monarch-E, il tempo mediano di insorgenza del primo evento di diarrea, di qualsiasi grado, è stato di 8 giorni. La durata mediana, invece, è stata di 7 giorni per il grado 2 e di 5 giorni per il grado 3. (6)

Negli studi MONARCH-2 e MONARCH-3, il tempo mediano di insorgenza del primo evento di diarrea, di qualsiasi grado, è stato approssimativamente da 6 a 8 giorni. La durata mediana della diarrea è stata di 9-12 giorni per il grado 2 e di 6-8 giorni per il grado 3. La diarrea si è risolta o è passata ad un grado inferiore grazie ad un trattamento di supporto come loperamide o all'aggiustamento della dose.

Nello studio monarch-E, sono stati riportati frequentemente anche aumenti di ALT e AST (rispettivamente 12,3% e 11,8%) in pazienti che avevano ricevuto abemaciclib in associazione con terapia endocrina. Aumenti di ALT o AST di grado 3 o 4 sono stati riportati nel 2,6% e nell'1,6% dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'aumento delle ALT di grado 3 o 4 è stato di 118 giorni e il tempo mediano di risoluzione è stato di 14,5 giorni. Il tempo mediano di insorgenza dell'aumento delle AST di grado 3 o 4 è stato di 90,5 giorni e il tempo mediano di risoluzione è stato di 11 giorni. (6)

Anche negli studi MONARCH-2 e MONARCH-3, sono stati riportati frequentemente aumenti di ALT e AST (rispettivamente 15,0% e 14,2%) nelle pazienti trattate con abemaciclib in associazione a inibitori dell'aromatasi o fulvestrant. Aumenti delle ALT o AST di grado 3 o 4 sono stati riportati nel 6,1% e nel 4,2% delle pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'aumento di ALT di grado 3 o 4 è stato di 57-61 giorni e il tempo mediano di risoluzione è stato di 14 giorni. Il tempo mediano di insorgenza dell'aumento di AST di

grado 3 o 4 è stato meno omogeneo nel campione con un intervallo di 71-185 giorni e il tempo mediano di risoluzione è stato di 13-15 giorni.

Sebbene non sia una reazione avversa, è stato dimostrato che abemaciclib aumenta altresì la creatinina sierica.

Nello studio monarch-E, il 99,3% dei pazienti ha presentato aumenti della creatinina sierica e di questi, lo 0,5% presentava aumenti di grado 3 o 4. Nei pazienti che ricevevano la sola terapia endocrina, il 91,0% ha riportato un aumento della creatinina sierica di qualsiasi grado. (6)

Negli studi MONARCH-2 e MONARCH-3, il 98,3% delle pazienti presentava aumenti della creatinina sierica e di questi l'1,9% ha presentato aumenti di grado 3 o 4. Nelle pazienti trattate con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant da soli, il 78,4% ha riportato un aumento della creatinina sierica di qualsiasi grado.

È stato dimostrato che abemaciclib aumenta la creatinina sierica a causa dell'inibizione dei trasportatori della secrezione tubulare renale ma senza alterare la funzione glomerulare, dato ottenuto grazie alla misura della clearance di iohexolo.

Negli studi clinici, l'aumento della creatinina sierica si è verificato entro il primo mese di somministrazione di abemaciclib, è rimasto elevato ma stabile durante l'intero periodo di trattamento ed è risultato reversibile dopo l'interruzione del trattamento, senza cambiamenti nei marcatori della funzionalità renale, come l'azoto ureico ematico, la cistatina C o la velocità di filtrazione glomerulare calcolata sulla base della cistatina C. (6)

Farmacodinamica

Abemaciclib è un inibitore potente e selettivo delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4 e 6 con maggiore attività nei confronti della Ciclina D1-CDK4 in saggi enzimatici.

Abemaciclib previene la fosforilazione della proteina del retinoblastoma (Rb), bloccando la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S della divisione cellulare, portando di fatto alla soppressione della crescita del tumore. (6)

In linee cellulari di carcinoma mammario positivo al recettore dell'estrogeno, un'inibizione sostenuta del bersaglio con abemaciclib ha impedito la fosforilazione di Rb con conseguente senescenza cellulare e apoptosi.

In modelli di xenotrapianto di carcinoma mammario, abemaciclib somministrato quotidianamente senza interruzione, a concentrazioni clinicamente rilevanti, da solo o in associazione con antiestrogeni, ha determinato una riduzione delle dimensioni del tumore. (6)

Studi clinici per la valutazione di efficacia e sicurezza

Sulla base dei risultati molto promettenti ottenuti negli studi preclinici, abemaciclib è entrato nello sviluppo clinico.

La sicurezza, il profilo farmacocinetico, gli effetti farmacodinamici e l'attività antitumorale di abemaciclib come inibitore orale di chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6, sono stati valutati in uno studio multicentrico di fase I, condotto secondo dose-escalation e su coorti tumorali specifiche. [21]

L'obiettivo primario dello studio è stato la valutazione della sicurezza e della tollerabilità di abemaciclib quando somministrato oralmente in continuo in pazienti con cancro avanzato. Gli endpoints secondari invece avevano lo scopo di determinare la farmacocinetica, i biomarcatori, l'attività tumorale e stabilire l'intervallo di dosi raccomandate per i pazienti affetti da cancro. [21]

Sono stati arruolati 225 pazienti con carcinoma avanzato; 33 pazienti sono stati sottoposti a dose-escalation mentre 192 sono stati suddivisi in coorti tumorali specifiche

per cancro alla mammella (n=47), NSCLC (n=68), glioblastoma (n=17), melanoma (n=26), cancro del colon-retto (n=15) e cancro alla mammella ER positivo (n=19). La maggior parte dei pazienti arruolati presentava due o più siti metastatici e aveva ricevuto più di un trattamento in prima linea per il trattamento del tumore allo stato avanzato.

Durante la fase di dose-escalation sono state valutate sia la singola somministrazione giornaliera (n=13) che la doppia dose (n=20).

Nella schedula con singola somministrazione giornaliera (Q24H), le coorti di pazienti hanno ricevuto abemaciclib alle dosi di 50 mg (n=4), 100 mg (n=3), 150 mg (n=3) e 225 mg (n=3). Non è stata osservata tossicità dose limitante (DLT) e non è stata raggiunta la massima dose tollerata (MTD). [21]

Nella schedula con doppia somministrazione giornaliera (Q12H), le coorti di pazienti hanno ricevuto abemaciclib alle dosi di 75 mg (n=3), 100 mg (n=4), 150 mg (n=3), 200 mg (n=7) e 275 mg (n=3). Non è stata osservata neutropenia febbrile in nessuna delle due coorti.

Nella schedula Q12H, alla dose di 200 mg, un paziente su 7 complessivi, ha sviluppato DLT come affaticamento di grado 3. Alla dose di 275 mg nella schedula Q12H, 2 pazienti su 3 hanno sviluppato DLT come affaticamento di grado 3. Pertanto, la massima dose tollerata (MTD) nella schedula con doppia somministrazione giornaliera è stata stabilita a 200 mg di abemaciclib. [21]

Sia la MTD che la dose di 150 mg sono state valutate nelle coorti tumorali specifiche. Nelle coorti tumore-specifiche a singolo agente (n=173), gli eventi avversi più comuni (>10%) correlati al trattamento sono stati affaticamento e disturbi gastrointestinali quali diarrea, nausea, vomito, anoressia e perdita di peso, innalzamento dei livelli di creatinina o disturbi ematopoietici come leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e anemia. Questi disturbi sono risultati immediatamente evidenti già alla prima o seconda settimana di trattamento ma di natura reversibile. [21]

Un'unica paziente affetta da carcinoma alla mammella che aveva ricevuto abemaciclib alla dose di 150 mg, secondo schedula Q12H, ha sviluppato neutropenia febbrile.

Nelle coorti tumore-specifiche, gli eventi avversi di grado 3 hanno interessato il sistema gastrointestinale ed ematopoietico secondo una percentuale ≤5% e ≤10%, rispettivamente. [21]

La riduzione della dose è stata richiesta da 17 pazienti (21%) fra gli 81 che avevano ricevuto 150 mg di abemaciclib secondo schedula Q12H e da 40 pazienti (43%) fra i 92 che avevano ricevuto la dose di 200 mg secondo schedula Q12H.

Per le pazienti con cancro alla mammella ER positivo che avevano ricevuto terapia in combinazione di abemaciclib più fulvestrant (n=19) gli eventi avversi registrati sono stati simili a quelli rilevati nelle coorti tumore-specifiche a singolo agente.

Non si è registrata nessuna morte associata allo studio né eventi avversi di grado 4.

La diarrea di grado 1 e 2 è risultata essere l'evento avverso più comune ma nessun paziente ha sospeso il trattamento a causa di questo. La neutropenia di grado 3 è stata registrata in 6 pazienti (32%) ma senza casi di neutropenia febbrile. [21]

Il profilo farmacocinetico di abemaciclib è stato caratterizzato da una fase di lento assorbimento con un tempo mediano dalla dose orale alla concentrazione plasmatica massima (T_{max}) compreso tra 4 e 6 ore.

Abemaciclib è risultato essere ampiamente distribuito ed eliminato. L'emivita di abemaciclib è risultata essere compresa nell'intervallo fra 17,4 e 38,1 ore, senza variazioni evidenti di clearance associate alla dose. [21]

A seguito di somministrazioni ripetute, l'area sotto la curva (AUC) della concentrazione plasmatica nell'arco delle 24 ore allo stato stazionario ha raggiunto i 4,280 e 5,520 ng·h/ml alle dosi di 150 mg e 200 mg con schedula Q12H, rispettivamente.

La massima concentrazione nel plasma allo stato stazionario (Cmax) ha raggiunto invece i 249 ng/ml e i 298 ng/ml alla dose di 150 mg e 200 mg con schedula Q12H, rispettivamente.

È stata valutata anche la concentrazione di abemaciclib nel liquido cerebrospinale (2,2–14,7 nmol/L), la quale è risultata essere paragonabile alla concentrazione non legata nel plasma per tutti i pazienti analizzati (n=10).

In entrambe le coorti, dose-escalation e tumore-specifica, sono state valutate la proteina RB e la topoisomerasi II come biomarcatori integrati di farmacodinamica per monitorare l'inibizione di CDK 4/6 e la progressione cellulare. La conferma dell'importanza del target, come dimostrato dalla riduzione di pRb, è stata osservata dopo la somministrazione allo stato stazionario in entrambe le schedule. Allo stato stazionario, le riduzioni di questi parametri sono risultate comparabili se valutate prima o dopo la somministrazione della dose, indicando un'inibizione di CDK prolungata nell'intervallo tra le somministrazioni.

L'entità dell'effetto farmacodinamico è risultata altresì comparabile per le dosi di 150 mg e 200 mg, schedula Q12H, su entrambi i biomarcatori, identificando così un intervallo di dose orale associato all'inibizione del target in vivo.

Per confermare l'ipotesi secondo cui agli effetti farmacodinamici corrisponde un controllo della malattia, è stata analizzata la variazione percentuale massima delle dimensioni del tumore in funzione della variazione percentuale di pRb nella pelle dei pazienti con carcinoma mammario ER positivo nella coorte con agente singolo. Ciò che è emerso è che vi era una differenza sostanziale nella diminuzione di pRb fra la maggior parte dei pazienti con malattia stabile o risposta e quelli con progressione di malattia; nei pazienti con malattia stabile o risposta si è registrata una diminuzione di pRb di oltre il 60%. Questa rilevazione ha contribuito ad evidenziare l'importanza dell'espressione di tali biomarcatori come indicatori predittivi per la malattia. [21]

Per meglio valutare l'attività di abemaciclib come inibitore di CDK4 è stata caratterizzata invece, l'attività clinica in una coorte di 47 pazienti con cancro alla mammella avanzato che avevano ricevuto già in precedenza una media di 7 trattamenti sistemici in prima linea. [21]

Il tasso di controllo della malattia dato dalla somma delle risposte complete, risposte parziali e malattia stabile, è risultato più elevato per i tumori ER positivi (29 di 36 pazienti, 81%) rispetto ai tumori ER negativi (3 di 9 pazienti, 33%).

Dei 36 pazienti con cancro alla mammella ER positivo, 11 (31%) hanno avuto risposta parziale e 18 (50%) hanno mantenuto stabile la malattia, di cui 11 con malattia stabile per un tempo \geq 24 settimane, per un tasso di beneficio clinico complessivo pari al 61%. Fra gli undici pazienti che hanno avuto risposta parziale, sette sono risultati essere ER positivi/HER-2 negativi mentre quattro ER positivi/ HER-2 positivi. Per l'intera popolazione ER positiva, la mediana della durata di risposta è stata di 13,4 mesi (95% CI, 3,7–13,4) e la mediana di progressione libera da malattia (PFS) di 8,8 mesi (95% CI, 4,2–16,0).

Per valutare il potenziale della combinazione di abemaciclib con agenti endocrini per il trattamento del carcinoma mammario ER positivo, è stata analizzata la terapia di combinazione con abemaciclib più fulvestrant. [21]

Le 19 pazienti nella coorte in combinazione avevano ricevuto una media di quattro precedenti terapie sistemiche per il trattamento del carcinoma alla mammella ER positivo e tutte le pazienti avevano ricevuto una precedente terapia endocrina. Sia abemaciclib (200 mg Q12H) che fulvestrant (500 mg una volta al mese) sono stati somministrati alla MTD.

Sono state osservate 4 risposte parziali, con un tasso di risposta del 21% (4 su 19 pazienti), sia con malattia misurabile che non misurabile, e un tasso di risposta del 36% (4 su 11 pazienti) per le pazienti con malattia misurabile.

Sebbene il tasso di controllo della malattia (15 pazienti su 19, 79%) e il tasso di beneficio clinico (12 pazienti su 19, 63%) siano risultati paragonabili a quelli tra i pazienti ER positivi nella coorte con singolo agente, diversi fattori importanti quali la non randomizzazione e le dimensioni delle coorti, hanno limitato la capacità di questo studio, nato con obiettivi diversi, di confrontare l'efficacia di abemaciclib più fulvestrant contro abemaciclib da solo però sottolineato l'importanza di effettuare studi mirati. [21]

Con questo primo studio condotto sull'uomo, grazie anche alla combinazione di elementi tipici degli studi di fase I e di fase II, è stato possibile stabilire che la somministrazione continua di abemaciclib è sicura, che l'effetto avverso più comune è l'affaticamento, seguito da disturbi gastrointestinali, renali ed ematopoietici, mentre i casi di neutropenia febbrile sono rari.

La concentrazione nel plasma aumenta con la dose, pertanto, la dose iniziale raccomandata per abemaciclib in monoterapia è di 200 mg ogni 12 ore, con misure di supporto o riduzione della dose, se necessario, per ottenere la migliore tollerabilità possibile del paziente. [21]

Grazie ai promettenti dati preliminari ottenuti sul tasso di sopravvivenza complessiva (ORR) 31% (11 di 36 pazienti), sul CBR del 61% (22 di 36 pazienti) e sulla mediana di PFS pari a 8,8 mesi, abemaciclib è entrato di diritto negli studi di fase successivi.

Sulla base dei dati ottenuti dallo studio di fase I per i pazienti affetti da carcinoma alla mammella ER positivo, abemaciclib è stato testato in uno studio di fase Ib, multicentrico, non randomizzato, in aperto, in combinazione con altre terapie in pazienti con tumore alla mammella metastatico (MBC) ER positivo, sia HER-2 negativo che HER-2 positivo. [22]

L'obiettivo primario dello studio è stata la valutazione della tollerabilità e della sicurezza di abemaciclib quando somministrato oralmente in combinazione con letrozolo, anastrozolo, tamoxifene o exemestano, in pazienti con MBC ER positivo/ HER-2 negativo.

Gli obiettivi secondari hanno incluso invece la valutazione della farmacocinetica, l'attività antitumorale e le variazioni del carico di sintomi riferiti dal paziente in terapia con abemaciclib, in relazione al tipo di terapia endocrina associata. [22]

Nello studio sono state arruolate donne maggiorenni con diagnosi di MBC ER positivo/ HER-2 negativo, con malattia misurabile o non misurabile ma valutabile dalla malattia ossea. Per l'idoneità all'arruolamento nello studio, le pazienti dovevano necessariamente aver interrotto tutte le precedenti terapie per il trattamento del cancro alla mammella, fatta eccezione per quelle oggetto di studio, ovvero letrozolo, anastrozolo, tamoxifene ed exemestano, e aver recuperato dagli effetti in acuto delle terapie stesse. Le pazienti arruolate dovevano essere necessariamente allo stato post-menopausa, per questo sono state accettate solo donne in post-menopausa o premenopausa trattate con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) per la soppressione della funzionalità ovarica. [22]

Le pazienti arruolate hanno ricevuto abemaciclib 200 mg per via orale ogni 12 ore (Q12H) più la combinazione assegnata di terapia endocrina (parte A-letrozolo 2,5 mg, parte B-anastrozolo 1 mg, parte C-tamoxifene 20 mg, parte D-exemestano 25 mg) una volta al giorno per l'intera durata del ciclo di 28 giorni.

I campioni di plasma sono stati raccolti il giorno 1 del primo ciclo e il giorno 1 del secondo ciclo, dopo 1, 2, 4, 6, 8 e 10 ore dalla somministrazione del farmaco oggetto dello studio. I parametri primari per l'analisi hanno incluso la concentrazione massima (Cmax) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC).

Sono state arruolate un totale di 67 pazienti con MBC ER positivo/ HER-2 negativo divise per tipologia di terapia endocrina in: Parte A-letrozolo (n=20), parte B-anastrozolo (n=16), parte C-tamoxifene (n=16) e parte D-exemestano (n=15). [22]

Al tempo di cut-off le pazienti ancora in trattamento sono risultate undici.

La maggior parte delle pazienti aveva un'età inferiore a 65 anni (51, 76,1%), con un'età media di 57 anni (intervallo 28-77). Trentasei pazienti (53,7%) avevano malattia misurabile mentre la mediana delle precedenti terapie sistemiche è stata di tre (intervallo 1-8). Undici pazienti nella parte A, 5 pazienti nella parte B, 7 pazienti nella parte C e 1 paziente nella parte D avevano ricevuto letrozolo, anastrozolo, tamoxifene o exemestano per il trattamento della patologia metastatica prima dell'arruolamento nello studio.

Tutte le pazienti hanno avuto almeno un evento avverso durante lo studio. Gli effetti avversi più comuni registrati, di qualsiasi grado, sono stati diarrea (98,5%), affaticamento (83,6%), nausea (74,6%), dolore addominale (50,7%), vomito (44,8%), diminuzione dell'appetito (40,3%), neutropenia (35,8%), alopecia (31,3%) e anemia (31,3%). Fra tutti gli eventi avversi, quelli di grado 3 si sono registrati in 44 pazienti (65,7%), riconducibili a diarrea (35,8%), affaticamento (20,9%) e neutropenia (20,9%).

Gli eventi avversi di grado 4 sono stati registrati in 5 pazienti (2,9%) mentre non sono stati registrati eventi di grado 5.

Undici pazienti (16,4%) hanno interrotto il trattamento a causa di un evento avverso, con la diarrea come evento avverso più comune che ha portato all'interruzione del trattamento (5 pazienti, pari al 7,5%). Eventi avversi gravi considerati possibilmente correlati al trattamento si sono verificati in sette pazienti (10,4%) ed hanno incluso disidratazione (3 pazienti in totale, 4,5%; parte C-tamoxifene e parte D-exemestano), diarrea (2 pazienti, 3,0%; Parte A-letrozolo) e una paziente ciascuno (1,5%) con neutropenia (Parte B-anastrozolo), bronchiolite obliterante (Parte B-anastrozolo) e stomatite (Parte A-letrozolo). [22]

Più della metà delle pazienti (68,7%) ha subito una riduzione della dose. La parte B-anastrozolo ha avuto la maggiore incidenza di riduzione della dose (87,5%) mentre la parte D-exemestano ha avuto la minima (53,3%). Il 31,3% delle pazienti ha avuto una riduzione della dose a 150 mg Q12H, il 29,9% a 100 mg Q12H e il 7,5% a 50 mg Q12H. Tutte le riduzioni della dose sono occorse a seguito dello sviluppo di eventi avversi.

Il salto della dose è stato riportato per la maggior parte delle pazienti (85,1%) ma generalmente è stato della durata di un solo giorno ed è stato associato agli eventi avversi (41,5%), più comunemente a causa di diarrea (18,5%). [22]

Sul totale di 67 pazienti, con malattia sia misurabile che non misurabile, è stata registrata una risposta completa (parte D-exemestano) e 13 risposte parziali, per un tasso di risposta oggettivo (ORR) del 20,9%. L'ORR è stato del 10,0% nella parte A-letrozolo (2 pazienti su 20), del 18,8% nella parte B-anastrozolo (3 su 16), del 18,8% nella parte C-tamoxifene (3 su 16) e del 40,0% nella parte D-exemestano (6 su 15).

Il tasso di beneficio clinico (CBR) è stato invece del 40% nella parte A-letrozolo (8 su 20 pazienti), dell'81,3% nella parte B-anastrozolo (13 su 16), del 75,0% nella parte C-tamoxifene (12 su 16) e del 60,0% nella parte D-exemestano (9 su 15).

L'ORR è stato del 38,9% per le 36 pazienti, nelle parti A-D, con malattia misurabile; 22,2% nella parte A-letrozolo, 33,3% nella parte B-anastrozolo, 37,5% nella parte C-tamoxifene e 60,0% nella parte D-exemestano. [22]

La sopravvivenza libera da progressione mediana (PFS) è stata di 34,3 mesi nella Parte D-exemestano (IC 95%; 5,6-non stimabile [NE]), 32,0 mesi nella Parte B-anastrozolo (IC 95%; 9,7-NE), 28,5 mesi nella Parte A-letrozolo (IC 95%; 2,1-NE) e 18,4 mesi nella Parte C-tamoxifene (IC 95%; 2,1-NE), con 11 pazienti ancora in trattamento alla data di cut-off.

Il tempo mediano alla risposta nelle parti A-D è stato di 3,6 mesi, con una durata della risposta (DoR) mediana di 16,6 mesi (IC 95%; 6,5-30,1). La DoR più lunga è stata registrata nella parte B-anastrozolo, con un massimo di oltre 43,3 mesi e una DoR mediana non raggiunta. Il tasso di DoR a 12 mesi è stato del 100,0% per le parti A-letrozolo, B-anastrozolo e C-tamoxifene e del 41,7% per la parte D-exemestano. [22]

Dopo una singola dose di 200 mg di abemaciclib, la Cmax media è variata da 129 a 147 ng/mL e l'AUC media da 608 a 770 hr*ng/mL. Dopo dosi ripetute di 150 mg o 200 mg, la Cmax media allo stato stazionario è variata da 185 a 332 ng/mL e l'AUC è variata da 1280 a 2520 hr*ng/mL.

Da questo studio sono state quindi confermate la sicurezza e la tollerabilità di abemaciclib, senza variazione nell'esposizione, e con conservazione dell'attività tumorale quando associato a terapia endocrina di diversa natura. [22]

Sulla base dell'attività clinica come singolo agente osservata negli studi di fase I il farmaco è stato inserito in uno studio di fase II, MONARCH-1. [23]

MONARCH-1 è uno studio multicentrico, a singolo braccio, in aperto, condotto per valutare l'attività come agente singolo di abemaciclib e caratterizzare ulteriormente il profilo degli eventi avversi (AE) in pazienti con cancro metastatico alla mammella ER positivo/HER-2 negativo la cui malattia è progredita durante o dopo una precedente terapia endocrina e che avevano ricevuto trattamento chemioterapico per la forma metastatica. [23]

L'obiettivo primario dello studio è stata la valutazione del tasso del tasso di beneficio clinico (ORR), definito come la somma delle risposte complete (CR) e risposte parziali (PR).

Gli obiettivi secondari hanno incluso invece sicurezza e tollerabilità, sopravvivenza globale (OS), durata della risposta (DoR) per i pazienti con una CR o PR confermata da una seconda valutazione a 28 giorni dalla prima evidenza di risposta, sopravvivenza libera da progressione (PFS), tasso di controllo della malattia [DCR=CR + PR + malattia stabile (SD)] e tasso di beneficio clinico (CBR=CR + PR + SD ≥ 6 mesi). [23]

Sono state arruolate donne maggiorenni con cancro alla mammella metastatico con recettore per gli estrogeni (ER) positivo e/o recettore per il progesterone (PR) positivo e recettore HER-2 negativo. La malattia doveva essere progredita durante o dopo una precedente terapia endocrina e in seguito a un precedente trattamento con almeno due regimi chemioterapici, di cui almeno uno ma non più di due, somministrati per la forma metastatica. Uno dei regimi chemioterapici doveva aver incluso un taxano nell'ottica adiuvante o nel trattamento della malattia metastatica. [23]

Sono state escluse dallo studio pazienti che avevano già ricevuto un trattamento precedente con inibitori di CDK4/6, che avevano subito un intervento entro 14 giorni dalla data di arruolamento e pazienti con metastasi al cervello o tumori in altri organi che non fossero stati classificati come in remissione, senza alcuna forma di terapia, da almeno 3 anni.

Abemaciclib alla dose di 200 mg è stato somministrato per via orale secondo schedula continua ogni 12 ore (Q12H) in cicli di 28 giorni, fino a progressione della malattia o al raggiungimento di tossicità. Sono state consentite riduzioni della dose con decrementi di 50 mg, per un massimo di tre riduzioni, e ritardi della dose per sviluppo di eventi avversi.

Sono state arruolate un totale di 132 pazienti con MBC ER positivo/ HER-2 negativo, tutte con malattia misurabile. La maggior parte delle pazienti (90,2%) aveva una malattia viscerale e il 50,8% aveva tre o più siti metastatici, di cui fegato e ossa i più comuni. Per il trattamento delle metastasi, le pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 (intervallo 1–8) precedenti linee di trattamento sistemiche, inclusa una mediana di 1 (intervallo 1–3) linee di chemioterapia e 2 (intervallo 1–6) linee di terapia endocrina. [23]

Ventisei pazienti su 132 hanno avuto risposta parziale, per un tasso di risposta oggettivo (ORR) del 19,7% (95% CI, 13,3–27,5). Delle 26 PR, 12 (46,2%) avevano ricevuto almeno due precedenti chemioterapie per la malattia metastatica, 24 (92,3%) avevano una malattia viscerale e 12 (46,2%) presentavano tre siti metastatici.

Il tempo mediano alla risposta è stato di 3,7 mesi con una DoR mediana di 8,6 mesi (95% CI; 5,8-10,2). La probabilità di una risposta della durata di almeno 6 mesi è stata del 70,4% e quella di almeno 12 mesi è stata del 28,2%.

Il DCR è stato del 67,4% con 63 pazienti (47,7%) che hanno mantenuto la malattia stabile (SD) e il CBR è stato del 42,4%. Novantasette pazienti hanno manifestato progressione della malattia e la PFS mediana è stata di 6,0 mesi (95% CI; 4,2-7,5). La mediana della sopravvivenza complessiva (OS) è stata di 17,7 mesi (95% CI; 16,0-NR) con 47 eventi (35,6%). [23]

All'analisi finale condotta dopo 18 mesi di follow-up, la OS mediana è stata di 22,3 mesi (IC 95%; 17,7-NR) con 62 eventi (47,0%).

Tutte le pazienti hanno sviluppato almeno un effetto avverso durante lo studio.

Eventi avversi gravi sono stati registrati in 32 pazienti (24,2%) con tre eventi di grado 5. Gli eventi avversi più comuni, di qualsiasi grado, sono stati diarrea, affaticamento, nausea e diminuzione dell'appetito. La diarrea è stata riscontrata da 119 pazienti (90,2%), tipicamente di grado 1 (n=55, 41,7% delle pazienti) o di grado 2 (n=38, 28,8%) e meno frequentemente di grado 3 (n=26, 19,7%). [23]

La diarrea tendeva a manifestarsi subito dopo l'inizio della terapia, con un tempo mediano all'insorgenza di 7 giorni. La durata della diarrea è stata generalmente a carattere limitato, con una durata mediana della diarrea di grado 2 di 7,5 giorni e di 4,5 giorni per il grado 3, senza eventi di grado 4.

La maggior parte delle pazienti (78,1%) con diarrea di grado 2 e 3 ha sperimentato l'evento avverso durante il primo ciclo e molte pazienti (60,6%), come previsto dal protocollo, hanno ricevuto farmaci antidiarroici; di queste pazienti, la maggior parte (94%) ha ricevuto loperamide. La maggior parte delle pazienti non ha sospeso o interrotto il trattamento a causa della diarrea; solo una paziente (0,8%) ha sospeso il trattamento per tale evento avverso. [23]

L'aumento della creatinina ematica è stata l'anomalia di laboratorio più comune e il 97,7% delle pazienti valutate aveva un grado 1-2 di creatinina aumentata. [23]

L'innalzamento dei livelli di creatinina sierica è stato osservato durante il primo ciclo e i livelli di creatinina sierica sono rimasti elevati e stabili per tutto il periodo di somministrazione mentre sono diminuiti alla visita di follow-up a breve termine.

L'analisi della cistatina C, come ulteriore indicatore alternativo di danno renale indipendente dalla creatinina sierica, utilizzato per stimare la velocità di filtrazione glomerulare (GFR), ha confermato la mancanza di associazione fra l'aumento della creatinina e della cistatina, dimostrando che l'aumento dei livelli di creatinina non è stato associato ad una riduzione della funzionalità renale. [23]

Diminuzioni della conta dei neutrofili sono state osservate in 114 pazienti (87,7%). La maggior parte delle pazienti ha avuto una diminuzione di grado 1 o 2 mentre il 22,3% ha sviluppato mielosoppressione di grado 3 e il 4,6% di grado 4.

La conta dei neutrofili ha subito una riduzione importante entro 2-4 settimane dopo l'inizio del trattamento ed è rimasta depressa e stabile per tutto il periodo di somministrazione. Meno del 10% delle pazienti ha ricevuto come supporto il fattore di crescita ematopoietico.

Si sono verificate 65 riduzioni della dose, pari al 49,2% del totale, dovute ad eventi avversi; 46 pazienti hanno avuto una riduzione della dose, 18 pazienti ne hanno avute due e 1 paziente ne ha avute tre. Le riduzioni della dose sono state più spesso dovute a diarrea

(n=27, 20,5%) o neutropenia (n=14, 10,6%). Cinquanta delle 65 pazienti (76,9%) che hanno richiesto una riduzione della dose, lo hanno fatto entro i primi 3 cicli.

Le omissioni di dose dovute a eventi avversi si sono verificate in 76 pazienti (57,6%) e anch'esse sono state più spesso causate da diarrea (n=32, 24,2%) o neutropenia (n=21, 15,9%). La mediana del numero di dosi perse durante il trattamento è stata del 6,5%, con un'intensità di dose relativa mediana dell'89,2%.

Lo studio di fase II MONARCH-1 ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia di abemaciclib in monoterapia come già evidenziato dagli studi di fase I, mostrando gli eventi avversi più comuni già osservati in precedenza, la diarrea come principale, la quale risulta però essere facilmente gestibile con farmaci antidiarroici o con breve sospensione del farmaco, senza influire sull'efficacia del trattamento. [23]

La farmacocinetica favorevole e la forte evidenza di un effetto antitumorale hanno indotto l'avvio di studi clinici di Fase III.

L'efficacia e la sicurezza di abemaciclib in associazione con fulvestrant sono state valutate nello studio MONARCH-2, studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in donne con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico ER positivo, HER-2 negativo. (6)

Le pazienti sono state randomizzate in un rapporto 2:1 a ricevere abemaciclib 150 mg due volte al giorno più fulvestrant 500 mg ad intervalli di un mese, con una dose aggiuntiva di 500 mg somministrata due settimane dopo la dose iniziale, rispetto a placebo più fulvestrant secondo la stessa schedula.

L'endpoint primario è stata la valutazione della PFS mentre gli endpoints secondari principali hanno compreso il tasso di risposta obiettiva (ORR), il tasso di beneficio clinico (CBR) e la sopravvivenza globale (OS). (6)

L'età mediana delle pazienti arruolate è stata di 60 anni (intervallo 32-91 anni). In ciascun gruppo di trattamento nessuna delle pazienti aveva ricevuto una chemioterapia per il trattamento della malattia metastatica. Il 17% delle pazienti era in fase pre- o perimenopausa con soppressione ovarica indotta da un agonista del GnRH. Circa il 56% delle pazienti aveva metastasi viscerali. Il 25% circa delle pazienti presentava una resistenza endocrina primaria (progressione in corso di terapia endocrina entro i primi 2 anni di terapia endocrina adiuvante o entro i primi 6 mesi di terapia endocrina di prima linea per carcinoma mammario metastatico) mentre nella maggior parte delle pazienti, la resistenza endocrina si è sviluppata in seguito. Il 59% delle pazienti aveva ricevuto la terapia endocrina più recente come (neo)adiuvante mentre il 38% per la malattia metastatica. (6)

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di miglioramento della PFS. La PFS mediana è stata significativamente prolungata nel gruppo con abemaciclib più fulvestrant (HR di 0,553; IC 95%: 0,449-0,681) ed è stata pari a 16,4 mesi contro i 9,3 mesi nel gruppo placebo più fulvestrant. Questi risultati corrispondono ad una riduzione clinicamente significativa del rischio di progressione della malattia o morte del 44,7% e ad un miglioramento di 7,2 mesi nella PFS mediana per le pazienti trattate con abemaciclib più fulvestrant. La combinazione di abemaciclib più fulvestrant ha quindi contribuito a prolungare la sopravvivenza libera da progressione senza un peggioramento clinicamente significativo o importante della qualità di vita correlata allo stato di salute.

Una serie di analisi di sottogruppo predefinite della PFS ha mostrato risultati coerenti fra i sottogruppi di pazienti, compresi l'età (<65 o ≥65 anni), la razza, la regione geografica, la localizzazione della malattia, la resistenza alla terapia endocrina, la presenza di malattia misurabile, lo stato del recettore del progesterone e lo stato menopausale. È stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o decesso in pazienti con malattia viscerale (HR 0,481; IC 95%: 0,369-0,627; PFS mediana di 14,7 mesi contro

6,5 mesi), in pazienti con sola malattia ossea (HR di 0,543; IC 95 %: 0,355-0,833) e in pazienti con malattia misurabile (HR 0,523; IC 95 %: 0,412- 0,644). Nelle pazienti che erano in fase pre- e peri- menopausale, il rischio è risultato pari a 0,415 (IC 95 %; 0,246-0,698) e per le pazienti con recettore del progesterone negativo, il rischio è risultato pari allo 0,509 (IC 95 %; 0,325-0,797). (6)

La PFS si è dimostrata coerente anche nel sottogruppo con malattia localmente avanzata o metastatica che non aveva ricevuto una precedente terapia endocrina.

L'analisi della sopravvivenza globale (OS) nella popolazione ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo nelle pazienti trattate con abemaciclib più fulvestrant rispetto a quelle trattate con placebo più fulvestrant. La sopravvivenza globale mediana è stata di 46,7 mesi (39,2-52,2) per il gruppo con abemaciclib più fulvestrant contro 37,3 mesi (34,4-43,2) per il gruppo placebo più fulvestrant (HR 0,757; IC95%: 0,606-0,945). Le analisi per la sopravvivenza globale in base ai fattori di stratificazione hanno mostrato un rischio di 0,675 (IC 95%: 0,511-0,891) in pazienti con malattia viscerale e 0,686 (IC 95%: 0,451-1,043) in pazienti con resistenza endocrina primaria.

Lo studio di fase III MONARCH-2 ha dimostrato quindi la sicurezza e l'efficacia del trattamento in combinazione di abemaciclib più fulvestrant ed evidenziato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale quando il farmaco è associato a terapia endocrina. (6)

L'efficacia e la sicurezza di abemaciclib sono state valutate anche in associazione con un inibitore dell'aromatasi (anastrozolo o letrozolo) nello studio MONARCH-3, uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, in donne con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico ER positivo, HER-2 negativo che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per la malattia avanzata. (6)

Le pazienti sono state randomizzate in un rapporto 2:1 a ricevere abemaciclib 150 mg due volte al giorno più un inibitore dell'aromatasi non steroideo somministrato giornalmente alla dose raccomandata contro placebo più un inibitore non steroideo dell'aromatasi secondo la stessa schedula. (6)

L'endpoint primario è stata la valutazione della sopravvivenza libera da progressione (PFS) mentre i principali endpoints secondari hanno compreso il tasso di risposta oggettiva (ORR), il tasso di beneficio clinico (CBR) e la sopravvivenza globale (OS).

L'età mediana delle pazienti arruolate è stata di 63 anni (intervallo 32-88 anni). Circa il 39% delle pazienti aveva ricevuto una chemioterapia come trattamento (neo)adiuvante e il 44% aveva ricevuto una terapia ormonale. (6)

Per essere idonee all'arruolamento nello studio di fase III, le pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia endocrina (neo)adiuvante dovevano avere completato questa terapia almeno 12 mesi prima dell'ingresso nello studio.

La maggior parte delle pazienti (96%) aveva una malattia metastatica al basale; approssimativamente il 22% delle pazienti presentava una malattia esclusivamente scheletrica mentre il 53% delle pazienti aveva metastasi viscerali.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di miglioramento della PFS. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è risultata significativamente prolungata nel gruppo con abemaciclib più l'inibitore dell'aromatasi (IA), (HR di 0,540 IC 95%: 0,418-0,698) con una PFS mediana di 28,18 mesi nel gruppo abemaciclib più IA e di 14,76 mesi nel gruppo placebo più IA. Questi risultati corrispondono ad una riduzione clinicamente significativa del rischio di progressione della malattia o morte del 46% per le pazienti trattate con abemaciclib più un inibitore dell'aromatasi. (6)

Il dato di sopravvivenza globale non è risultato maturo all'analisi finale della PFS (93 eventi osservati nei due gruppi) mentre il rischio è stato pari a 1,057 (IC 95 %: 0,683, 1,633; p = 0,8017).

Una serie di analisi di sottogruppo predefinite della PFS ha mostrato risultati coerenti fra i sottogruppi di pazienti, compresi l'età (<65 o ≥65 anni), la localizzazione della malattia, il setting della malattia (metastatica de novo o recidiva metastatica o recidiva localmente avanzata), la presenza di malattia misurabile, lo stato del recettore del progesterone.

È stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o decesso in pazienti con malattia viscerale (HR di 0,567, IC 95%; 0,407-0,789) con una PFS mediana 21,6 mesi rispetto a 14,0 mesi, in pazienti con malattia esclusivamente scheletrica (HR di 0,565, IC 95%; 0,306-1,044) e in pazienti con malattia misurabile (HR di 0,517, IC 95 %; 0,392-0,681). (6)

Alla prima analisi ad interim dell'OS, sono stati osservati 197 eventi tra i due gruppi e l'HR è risultato pari a 0,786 (IC 95 %: 0,589-1,049).

Alla seconda analisi ad interim dell'OS, sono stati osservati 255 eventi tra i due gruppi. La sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 67,1 mesi nel gruppo con abemaciclib più IA contro 54,5 mesi nel gruppo placebo più IA ma poiché il rischio osservato di 0,754 (IC 95%; 0,584- 0,974) non ha raggiunto la significatività statistica, lo studio della sopravvivenza globale prosegue. (6)

Lo studio MONARCH-3 ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia di abemaciclib più un inibitore di aromatasi e, seppur incompleti, i dati di sopravvivenza ottenuti sono promettenti.

CONCLUSIONI

Ciò che emerge dai dati raccolti nei vari studi clinici circa la farmacocinetica e la farmacodinamica dei tre inibitori di chinasi ciclina dipendenti attualmente autorizzati e qui trattati, palbociclib, ribociclib e abemaciclib, è che vi sono somiglianze ma anche notevoli differenze.

I tre farmaci sono accomunati dalla variabilità interindividuale nell'esposizione, dall'esteso metabolismo da parte del citocromo CYP3A4, dalla scarsa penetrazione cerebrale dovuta ai trasportatori di efflusso e dalla relazione esposizione-tossicità per la neutropenia.

Tuttavia, vi sono anche notevoli differenze. Prima fra tutte, il differente schema posologico di abemaciclib, il quale viene somministrato due volte al giorno secondo un ciclo continuo di 28 giorni, a differenza di palbociclib e ribociclib, i quali prevedono una singola somministrazione giornaliera su cicli di 21 giorni di trattamento seguiti da 7 giorni di sospensione, per un ciclo completo di 28 giorni. [11]

In secondo luogo, l'esposizione del farmaco varia fra le tre molecole; l'esposizione di palbociclib aumenta linearmente all'aumentare della dose, ribociclib evidenzia una relazione fra dose ed esposizione che aumenta in modo più che proporzionale mentre abemaciclib, al contrario, pur osservando un aumento, questo è meno marcato a causa di una frazione assorbita minore a dose più elevate.

Abemaciclib, a differenza di palbociclib e ribociclib, viene metabolizzato in più metaboliti attivi, i quali dovrebbero essere presi in considerazione al momento della valutazione dell'esposizione.

Ribociclib, invece, causa frequentemente un prolungamento dell'intervallo QTc in relazione all'esposizione, caratteristica che non è stata registrata per gli altri due farmaci. Al momento della scelta dell'inibitore di chinasi ciclina dipendente, pertanto, va tenuta in considerazione e valutato il rischio per il singolo paziente.

La neutropenia, che accomuna tutti e tre i farmaci, è molto meno marcata per abemaciclib rispetto a palbociclib e ribociclib. Questo molto probabilmente è dovuto in parte alla maggiore selettività di abemaciclib per CDK4 rispetto a CDK6, al differente schema posologico (due somministrazioni giornaliere) e alla conversione in metaboliti attivi caratterizzati da una minore tossicità ematologica. La neutropenia rimane l'evento avverso più importante e più comunemente registrato dalle pazienti, nonché la causa di riduzioni, sospensioni o interruzione del trattamento. Certo è che l'incidenza di neutropenia febbrile con gli inibitori di chinasi ciclina dipendenti, è notevolmente inferiore alla chemioterapia classica. [11]

Tutti e tre gli inibitori di CDK 4/6 attualmente approvati vengono prevalentemente metabolizzati dal CYP3A4. Questo comporta che nei pazienti portatori di mutazioni, i quali hanno livelli di CYP3A4 funzionale più bassi e quindi una ridotta clearance renale, vi sia un aumento dell'esposizione e quindi un aumento del rischio di tossicità.

Indipendentemente dalle differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche dei tre farmaci, l'utilizzo in associazione alla terapia endocrina per il trattamento del carcinoma alla mammella avanzato o metastatico, ha permesso un notevole miglioramento della sopravvivenza libera da progressione di malattia, sia rispetto alla chemioterapia classica sia alla sola terapia endocrina.

La chemioterapia classica è ancora abusata nel trattamento del cancro alla mammella metastatico positivo ai recettori ormonali, in particolare nelle situazioni in cui è necessaria una rimozione massiccia della massa tumorale. Questo comportamento si basa sulla percezione diffusa, sia tra gli oncologi che tra i pazienti, che la chemioterapia sia il trattamento più efficace, producendo, in media, un beneficio clinico, in termini di risposte complete, risposte parziali e stabilità della malattia (ORR), più elevato rispetto ai trattamenti basati sulla sola terapia endocrina. [24]

Al contrario, invece, è stato dimostrato che gli inibitori di CDK4/6 in associazione alla terapia endocrina producono un tasso di regressione del tumore molto elevato che raggiunge in media il 55% per i pazienti con malattia misurabile, senza differenze significative tra i tre diversi farmaci. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è significativamente più lunga in pazienti trattati con inibitori di CDK4/6 rispetto ai pazienti trattati con sola terapia endocrina, indipendentemente dalla presenza di metastasi viscerali, dal numero di siti metastatici e dalla lunghezza dell'intervallo libero da trattamento (TFI). [24]

Nome dello studio	Fase dello studio	Gruppo sperimentale	Gruppo controllo	Mediana PFS gruppo sperimentale	Mediana PFS gruppo controllo
PALOMA 1	II	Palbociclib + Letrozolo (84)	Letrozolo (81)	20.2 (13.8–27.5)	10.2 (5.7–12.6)
PALOMA 2	III	Palbociclib + Letrozolo (444)	Letrozolo (222)	27.6 (22.4–30.3)	14.5 (12.3–17.1)
PALOMA 3	III	Palbociclib + Fulvestrant (521)	Fulvestrant + Placebo (347)	9.5 (9.2–11.0)	4.6 (3.5–5.6)
MONALEESA 2	III	Ribociclib + Letrozolo (334)	Letrozolo + Placebo (334)	25.3 (23.0–30.3)	16 (13.4–18.2)
MONALEESA 3	III	Ribociclib + Fulvestrant (484)	Fulvestrant + Placebo (242)	20.5 (18.5–23.5)	12.8 (10.9–16.3)
MONALEESA 7	III	Ribociclib + Tamoxifene or NSAI (335)	Placebo + Tamoxifene or NSAI (337)	23.8 (19.2–NR)	13.3 (11.0–16.4)
MONARCH 2	III	Abemaciclib + Fulvestrant (446)	Fulvestrant + Placebo (223)	16.4 (NR)	9.3 (NR)
MONARCH 3	III	Abemaciclib + NSAI (328)	Placebo + NSAI (165)	28.1 (NR)	14.7 (NR)

Figura 8 Sopravvivenza libera da progressione (PFS) a confronto fra il gruppo in trattamento e il gruppo di controllo per palbociclib, ribociclib e abemaciclib nei principali studi analizzati. [24]

I dati sulla sopravvivenza globale (OS) pur essendo ancora immaturi, evidenziano che l'aggiunta di inibitori CDK4/6 alla terapia endocrina produce altresì un miglioramento della sopravvivenza complessiva. Questo miglioramento risulta evidente sia nei pazienti sensibili agli inibitori di aromatasi che nei pazienti resistenti agli inibitori di aromatasi, definendo l'uso degli inibitori CDK4/6 come trattamento gold standard per entrambe le popolazioni di pazienti. [24]

Lo sviluppo degli inibitori CDK4/6 ha cambiato dunque la gestione terapeutica e migliorato notevolmente la sopravvivenza e la qualità di vita delle pazienti affette da carcinoma avanzato e metastatico alla mammella e l'auspicio per il futuro è che la ricerca prosegua e che, grazie alla terapia mirata, si possa finalmente inserire il cancro alla mammella fra i tumori ritenuti curabili.

FONTI BIBLIOGRAFICHE

- [1] Kumar, Cotran, R. S., Robbins, S. L., Aster, J. C., & Abbas, A. K. (2015). Vol. 1: Patologia generale (9. ed. / a cura di Vincenzo Eusebi; con la collaborazione di Gaetano De Rosa ... [et al.]). Edra.
- [2] Kumar, Cotran, R. S., Robbins. (2010). Vol. 2: Malattie degli organi e degli apparati (8. ed). Elsevier.
- [3] Foye, W. O., Roche, V. F., Zagotto, G., Chilin, A., & Amoroso, R. (2021). Foye's Principi di chimica farmaceutica (7. ed. italiana sulla 8. americana / a cura di Adriana Chilin e Giuseppe Zagotto; con la collaborazione di R. Amoroso ... [et al.]). Piccin.
- [4] Brown G. (2022). Lessons to cancer from studies of leukemia and hematopoiesis. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 993915. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.993915>
- [5] Donepudi, M. S., Kondapalli, K., Amos, S. J., & Venkanteshan, P. (2014). Breast cancer statistics and markers. *Journal of cancer research and therapeutics*, 10(3), 506–511. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.137927>
- [6] Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., Safari, E., & Farahmand, L. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International immunopharmacology*, 84, 106535. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>
- [7] Parsa, Y., Mirmalek, S. A., Kani, F. E., Aidun, A., Salimi-Tabatabaee, S. A., Yadollah-Damavandi, S., Jangholi, E., Parsa, T., & Shahverdi, E. (2016). A Review of the Clinical Implications of Breast Cancer Biology. *Electronic physician*, 8(5), 2416–2424. <https://doi.org/10.19082/2416>
- [8] Liang, Y., Zhang, H., Song, X., & Yang, Q. (2020). Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Seminars in cancer biology*, 60, 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.012>
- [9] McAndrew, N. P., & Finn, R. S. (2020). Management of ER positive metastatic breast cancer. *Seminars in oncology*, 47(5), 270–277. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.07.005>
- [10] DiPippo, A. J., Patel, N. K., & Barnett, C. M. (2016). Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Pharmacotherapy*, 36(6), 652–667. <https://doi.org/10.1002/phar.1756>
- [11] Groenland, S. L., Martínez-Chávez, A., van Dongen, M. G. J., Beijnen, J. H., Schinkel, A. H., Huitema, A. D. R., & Steeghs, N. (2020). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. *Clinical pharmacokinetics*, 59(12), 1501–1520. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00930-x>
- [12] Flaherty, K. T., Lorusso, P. M., Demichele, A., Abramson, V. G., Courtney, R., Randolph, S. S., Shaik, M. N., Wilner, K. D., O'Dwyer, P. J., & Schwartz, G. K. (2012). Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 18(2), 568–576. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0509>
- [13] Schwartz, G., LoRusso, P., Dickson, M. et al. Phase I study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase inhibitor, administered in 3-week cycles (Schedule 2/1). *Br J Cancer* 104, 1862–1868 (2011). <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.177>
- [14] DeMichele, A., Clark, A. S., Tan, K. S., Heitjan, D. F., Gramlich, K., Gallagher, M., Lal, P., Feldman, M., Zhang, P., Colameco, C., Lewis, D., Langer, M., Goodman, N.,

- Domchek, S., Gogineni, K., Rosen, M., Fox, K., & O'Dwyer, P. (2015). CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 21(5), 995–1001. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2258>
- [15] R. Finn, S. Hurvitz, M. Allison, S. Applebaum, J. Glaspy, B. DiCarlo, R. Courtney, N. Shaik, S. Kim, C. Fowst, D. Slamon; Phase I Study of PD 0332991, a Novel, Oral, Cyclin-D Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor in Combination with Letrozole, for First-Line Treatment of Metastatic Post-Menopausal, Estrogen Receptor-Positive (ER+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Negative Breast Cancer. *Cancer Res* 15 December 2009; 69 (24_Supplement): 5069. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS-09-5069>
- [16] Finn, R. S., Crown, J. P., Lang, I., Boer, K., Bondarenko, I. M., Kulyk, S. O., Ettl, J., Patel, R., Pinter, T., Schmidt, M., Shparyk, Y., Thummala, A. R., Voytko, N. L., Fowst, C., Huang, X., Kim, S. T., Randolph, S., & Slamon, D. J. (2015). The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet. Oncology*, 16(1), 25–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3)
- [17] Kwapisz, D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Breast Cancer Res Treat* 166, 41–54 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4385-3>
- [18] Palumbo, R., Torrisi, R., Sottotetti, F., Presti, D., Rita Gambaro, A., Collovà, E., Ferzi, A., Agostinetti, E., Maria Teragni, C., Saltalamacchia, G., Tagliaferri, B., Balletti, E., Bernardo, A., & Quaquarelli, E. (2021). Patterns of treatment and outcome of palbociclib plus endocrine therapy in hormone receptor-positive/HER2 receptor-negative metastatic breast cancer: a real-world multicentre Italian study. *Therapeutic advances in medical oncology*, 13, 1758835920987651. <https://doi.org/10.1177/1758835920987651>
- [19] Infante, J. R., Cassier, P. A., Gerecitano, J. F., Witteveen, P. O., Chugh, R., Ribrag, V., Chakraborty, A., Matano, A., Dobson, J. R., Crystal, A. S., Parasuraman, S., & Shapiro, G. I. (2016). A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 22(23), 5696–5705. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1248>
- [20] Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., Campone, M., Blackwell, K. L., André, F., Winer, E. P., Janni, W., Verma, S., Conte, P., Arteaga, C. L., Cameron, D. A., Petrakova, K., Hart, L. L., Villanueva, C., Chan, A., Jakobsen, E., ... O'Shaughnessy, J. (2016). Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, 375(18), 1738–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>
- [21] Patnaik, A., Rosen, L. S., Tolaney, S. M., Tolcher, A. W., Goldman, J. W., Gandhi, L., Papadopoulos, K. P., Beeram, M., Rasco, D. W., Hilton, J. F., Nasir, A., Beckmann, R. P., Schade, A. E., Fulford, A. D., Nguyen, T. S., Martinez, R., Kulanthaivel, P., Li, L. Q., Frenzel, M., Cronier, D. M., ... Shapiro, G. I. (2016). Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer discovery*, 6(7), 740–753. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0095>
- [22] Tolaney, S. M., Beeram, M., Beck, J. T., Conlin, A., Dees, E. C., Puhalla, S. L., Rexer, B. N., Burris, H. A., Jhaveri, K., Helsten, T., Becerra, C., Kalinsky, K., Moore, K. N.,

- Manuel, A. M., Lithio, A., Price, G. L., Chapman, S. C., Litchfield, L. M., & Goetz, M. P. (2022). Abemaciclib in Combination With Endocrine Therapy for Patients With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Phase 1b Study. *Frontiers in oncology*, 11, 810023. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.810023>
- [23] Dickler, M. N., Tolaney, S. M., Rugo, H. S., Cortés, J., Diéras, V., Patt, D., Wildiers, H., Hudis, C. A., O'Shaughnessy, J., Zamora, E., Yardley, D. A., Frenzel, M., Koustenis, A., & Baselga, J. (2017). MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR⁺/HER2⁻ Metastatic Breast Cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 23(17), 5218–5224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0754>
- [24] Piezzo, M., Chiodini, P., Riemma, M., Cocco, S., Caputo, R., Cianniello, D., Di Gioia, G., Di Lauro, V., Rella, F. D., Fusco, G., Iodice, G., Nuzzo, F., Pacilio, C., Pensabene, M., & De Laurentiis, M. (2020). Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6400. <https://doi.org/10.3390/ijms21176400>

FONTI SITOGRAFICHE

- (1) https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5681_0_file.pdf
- (2) <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5538&area=tumori&menu=vuoto>
- (3) Il viaggio delle cellule tumorali | Pearson. (2017, aprile 26). <https://it.pearson.com/aree-disciplinari/scienze-matematica/articoli/viaggio-cellule-tumorali.html>
- (4) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_it.pdf
- (5) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_it.pdf
- (6) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_it.pdf

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare innanzitutto la mia relatrice, la professoressa Adriana Chilin, sempre presente, puntuale e disponibile, che con attenzione mi ha supportato nella stesura di questo elaborato.

Ringrazio i miei genitori, per aver appoggiato la mia scelta, per avermi sempre supportato e per avermi dato la possibilità di raggiungere questo traguardo. Senza di voi tutto questo non sarebbe stato possibile.

Ringrazio mia sorella Martina, per il sostegno e la comprensione degli ultimi mesi. Sei stata la mia ancora di salvezza, e lo sai.

Ringrazio Giovanni, per essere stato al mio fianco per buona parte del mio percorso universitario e per aver sempre creduto in me. Sei stato d' esempio e mi hai dimostrato che se ci credi veramente, puoi raggiungere qualunque obiettivo.

Ringrazio Laura, per avermi fatto da "Cicerone" fra le vie della città e per tutte le risate e le avventure che abbiamo vissuto. Anche se ora sei a centinaia di km da qui, sei sempre nel mio cuore.

Ringrazio le amiche di sempre, gli amici conosciuti in questi anni, le coinquiline, i colleghi, i farmacisti della Farmacia comunale di Villafranca Padovana e tutte le persone che ho incontrato in questi anni perché, nel bene e nel male, mi hanno fatto crescere e hanno contribuito a rendermi la persona che sono ora.

Infine, ringrazio per stessa, per aver pensato di mollare molte volte ma non averlo fatto. Ora posso godermi il risultato con soddisfazione.

"It ain't about how hard you hit. It's about how hard you can get hit and keep moving forward. That's how winning is done."