

Onco - News + Hema - Onco

ΙΟΥΛΙΟΣ 2021

Ιδρυτής: Απ. Αποστολίδης
email: mededuc9@gmail.com

Από το ASCO '21 στο «Onco News + Hema Onco»

- **ASCO 2021 - Ό,τι νεότερο**
ΠΡΟΛΟΓΟΣ
Π. Κοσμίδης
- **ASCO 2021: Οι κυριότερες ανακοινώσεις για τον καρκίνο του νεφρού**
Ε. Λιανός
- **Νέα ευρήματα στο πεδίο των νεοπλασμάτων του ουροποιητικού συστήματος**
Ιπποκράτης Κοραντζής
- **Νεότερα για τον καρκίνο του πνεύμονα από το ASCO 2021**
Γιώργος Ρηγάκος
- **Πρόσφατες εξελίξεις – ανακοινώσεις στον καρκίνο πεπτικού**
Αλ. Σ. Στριμπάκος
- **Νεότερα δεδομένα για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου**
Παναγ. Οικονομοπούλου, Αμάντα Ψυρρή
- **Νεότερα δεδομένα για τον καρκίνο του μαστού από το ASCO 2021**
Ευαγγελία Μοιρογιώργου
- **Νεότερα δεδομένα στον δυνητικά κληρονομούμενο καρκίνο του μαστού**
Έλενα Φούτζηλα

ASCO 2021 - Ότι νεότερο Από το ASCO '21 στο «Onco News + Hema Onco»

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Δρ. Π. Κοσμίδης
Πρώην Πρόεδρος ESMO

Στο ετήσιο συνέδριο της Αμερικάνικης Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO 2021) που έγινε διαδικτυακά παρουσιάστηκαν σημαντικές επιστημονικές εργασίες.

Εκλεκτοί συνάδελφοι είχαν την καλοσύνη να αναφερθούν λεπτομερώς στις επιστημονικές αυτές εξελίξεις. Εστίασαν στον καρκίνο του πεπτικού, του ουροποιητικού συστήματος, στον καρκίνο πνεύμονος και μαστού καθώς επίσης και στους καρκίνους κεφαλής – τραχήλου με έμφαση του ρινοφάρυγγα.

Παραθέτουμε συνοπτικά, κατωτέρω, τα πιο ενδιαφέροντα σημεία.

Μετά από μια μακρά περίοδο χωρίς ιδιαίτερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση **των καρκίνων πεπτικού** έχουμε μεγάλη πρόοδο στην αντιμετώπιση τόσο των δύσκολων καρκίνων ανώτερου πεπτικού όσο και σε επιλεγμένες ομάδες του κατώτερου πεπτικού. Η βασική θα λέγαμε εξέλιξη στην αντιμετώπιση όλων αυτών των ασθενών είναι η είσοδος της ανοσοθεραπείας σε διάφορες κλινικές περιπτώσεις είτε ως επικουρική θεραπεία είτε στην προχωρημένη νόσο δηλαδή στην πρώτη και δεύτερη γραμμή θεραπείας.

Η σημαντικότερη μελέτη που παρουσιάστηκε για **τον καρκίνο του προστάτη** ήταν η μελέτη VISION, όπου χορηγήθηκε ραδιοϊσοτοπική θεραπεία σε πολυθεραπευμένους ασθενείς με ορμονοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη έναντι της στάνταρ θεραπείας. Υπήρξε στατιστικά βελτίωση και στα 2 καταληκτικά σημεία, το διάστημα χωρίς ακτινολογική πρόοδο της νόσου rPFS και την ολική επιβίωση. Οι περισσότερες μελέτες για **την ουροδόχο κύστη** είχαν ως θέμα την πρωιμότερη χορήγηση ανοσοθεραπείας. Στη SWOG S1605, μία φάσης II μελέτη, χορηγήθηκε atezolizumab για 1 έτος σε ασθενείς με μη μυσοδιηθητική, ανθεκτική στο BCG νόσο (70 CIS και 65 non-CIS), με πλήρη ύφεση στους 12 μήνες στο 48,9% των ασθενών.

Όσο αφορά **τον καρκίνο του νεφρού** οι εξελίξεις που παρουσιάστηκαν αφορούν δεδομένα μελετών που αναδεικνύουν την ανοσοθεραπεία ως αποτελεσματική επι-

κουρική θεραπεία και επιβεβαιώνουν την ανωτερότητα του συνδυασμού ανοσοθεραπείας και TKIs στην 1u γραμμή έναντι του sunitinib.

Η μελέτη Impower 010 συνέκρινε τη χορήγηση του αναστολέα PD-L1 atezolizumab έναντι υποστηρικτικής αγωγής σε ασθενείς με **μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα** σταδίου IB-IIIa που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση της νόσου και έλαβαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία με ως 4 κύκλους θεραπείας βασισμένη σε πλατίνα.

Η πιο σημαντική μελέτη που παρουσιάστηκε **στον καρκίνο μαστού** είναι, ασφαλώς, η OlympiA, η οποία εξέτασε το όφελος από την χορήγηση του olaparib ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου Her-2 αρνητικό καρκίνο του μαστού με γαμετικές μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1/2.

Η 2^η σημαντική μελέτη που ανακοινώθηκε ήταν η GerapNUEVO, μία μελέτη χορήγησης ανοσοθεραπείας προεγχειρητικά σε ασθενείς με **τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού**. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για μία μελέτη φάσης 2 στην οποία μπήκαν 174 ασθενείς και έλαβαν προεγχειρητικά για 2 εβδομάδες Durvalumab ή placebo ακολουθούμενο και στα 2 σκέλη από προσθήκη nab-paclitaxel για 12 εβδομάδες και εν συνεχεία από προσθήκη 4 κύκλων epirubicin-endoxan.

Οι πιο ενδιαφέρουσες μελέτες **στον καρκίνο κεφαλής – τραχήλου** αφορούσαν **στον καρκίνο ρινοφάρυγγα**. Μια από τις καλύτερες ανακοινώσεις του συνεδρίου, η μελέτη Jupiter-02, μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη φάσης III, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του εξανθρωποποιημένου IgG4K μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του σημείου ελέγχου PD-1 toripalimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (συνδυασμός σισπλατίνης και γεμισιταμπίνης) ως πρώτης γραμμής σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα/μεταστατικό καρκίνο ρινοφάρυγγα.

ASCO 2021: Οι κυριότερες ανακοινώσεις για τον καρκίνο του νεφρού

Ε. Λιανός

Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Α' ΓΑΝΠ «ΜΕΤΑΞΑ»

Επιβεβαιώνεται, τώρα, η ανωτερότητα του συνδυασμού ανοσοθεραπείας +TKIs έναντι του sunitinib στην 1η γραμμή θεραπείας του ca του νεφρού

Όπως το 2020 έτσι και φέτος το ετήσιο συνέδριο της Αμερικανικής Ένωσης Κλινικής Ογκολογίας διεξήχθη εξ' ολοκλήρου διαδικτυακά λόγω της πανδημίας COVID-19 από τις 4-8 Ιουνίου. Αυτό δεν εμπόδισε την ακόμα μεγαλύτερη συμμετοχή από όλες τις χώρες του κόσμου και την καθολική αποδοχή ως του σημαντικότερου συνεδρίου του χώρου. Παραδοσιακά πλέον οι πιο σημαντικές εξελίξεις σε όλους τους τύπους καρκίνου που μπορεί να οδηγήσουν και σε αλλαγές στη θεραπευτική πρακτική μας (practice changing), παρουσιάζονται σε αυτό το συνέδριο.

Όσο αφορά τον καρκίνο του νεφρού οι εξελίξεις που παρουσιάστηκαν αφορούν δεδομένα μελετών που αναδεικνύουν την ανοσοθεραπεία ως αποτελεσματική επικουρική θεραπεία και επιβεβαιώνουν την ανωτερότητα του συνδυασμού ανοσοθεραπείας και TKIs στην 1^η γραμμή έναντι του sunitinib.

Πρός πρόληψη υποτροπής ή μεταστάσεων μετά από νεφρεκτομή λόγω καρκίνου

Η πιο σημαντική παρουσίαση που μπορεί να οδηγήσει και σε αλλαγή της θεραπευτικής μας πρακτικής, είναι η ανακοίνωση των πρώτων αποτελεσμάτων της μελέτης KEYNOTE-564 που αφορά τη χορήγηση ανοσοθεραπείας ως επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με εξαιρεθέν διαυγοκυτταρικό καρκίνο νεφρού. Δυστυχώς, ως και το 50% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε νεφρεκτομή για εξάιρεση καρκίνου του νεφρού πρόκειται να υποτροπιάσουν με εμφάνιση τοπικοπεριοχικής υποτροπής ή απομακρυσμένων μεταστάσεων. Την πραγματικότητα αυτή μπορεί να ανατρέψει η παρούσα μελέτη.

Πρόκειται για τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III που περιέλαβε ασθενείς με διαυγοκυτταρικό καρκίνο νεφρού μετά από χειρουργική εξάιρεση του όγκου.

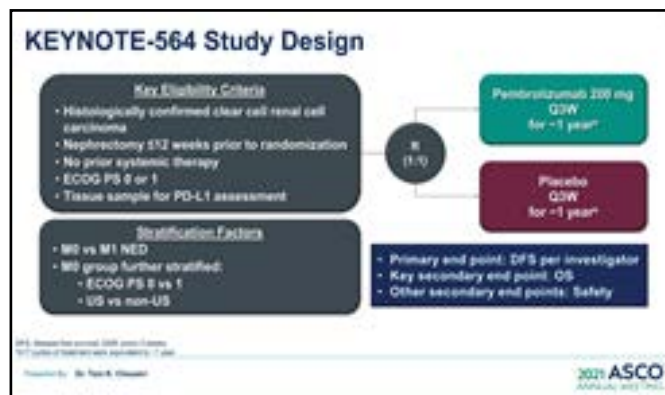
Περιελήφθησαν ασθενείς μετρίου και υψηλού κινδύνου υποτροπής καθώς και ασθενείς με oligometastatic νόσο που έχει όμως εξαιρεθεί και κατά την εισαγωγή στη μελέτη δεν είχαν μακροσκοπική νόσο. Οι συνολικά 994

ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία τυχαιοποιήθηκαν στο διάστημα μεταξύ 30 Ιουνίου 2017 και 20 Σεπτεμβρίου 2019, σε αναλογία 1: 1 για να λάβουν είτε pembrolizumab (n = 496) είτε εικονικό φάρμακο (n = 498) κάθε 3 εβδομάδες για 17 κύκλους, που αντιστοιχούσαν σε περίπου 1 έτος θεραπείας.

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση υποτροπής DFS (Disease Free Survival) ενώ δευτερεύοντα η συνολική επιβίωση OS και το προφίλ τοξικότητας.

Μετά από 12 και 24 μήνες παρακολούθησης το 85.7% και 77.3% των ασθενών αντίστοιχα που έλαβαν pembrolizumab παρέμεναν ελεύθεροι νόσου συγκρινόμενοι με το 76.2% και 68.1% που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Ένα περίπου 10% όφελος για το σκέλος του pembrolizumab που διατηρήθηκε μετά από 2 έτη παρακολούθησης.

Στην ολική επιβίωση διακρίνεται μια τάση οφέλους για τους ασθενείς που έλαβαν pembrolizumab, παρόλαυτα η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική και τα δεδομένα δεν είναι ακόμα ώριμα για να μας δώσουν την τελική εικόνα.

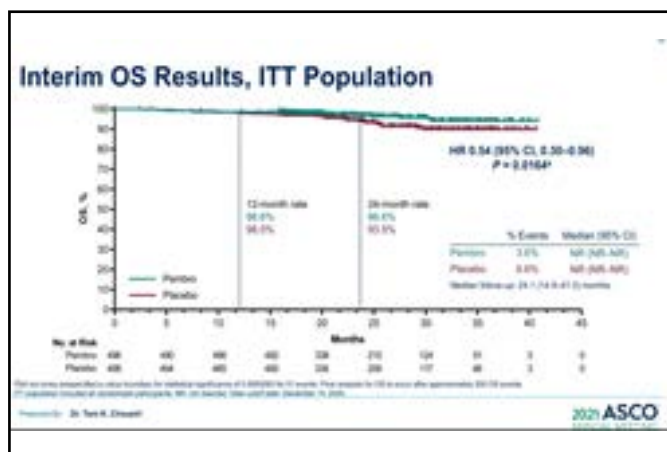
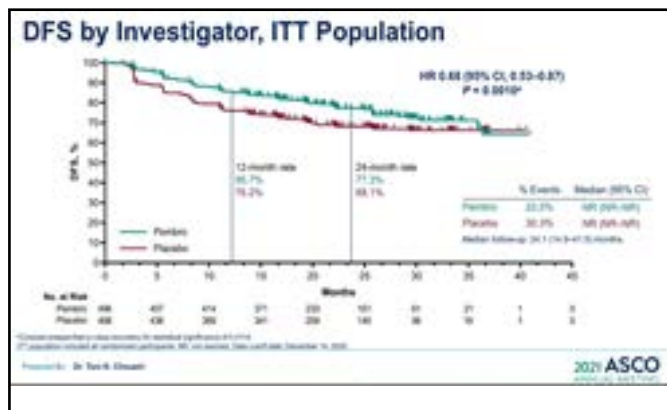


Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την πλειοψηφία των ασθενών (96.3% των ασθενών σε pembrolizumab και 91.1% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο). Δεν αναφέρθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες για το pembrolizumab συγκριτικά με προηγούμενες μελέτες.

Μόλις το 7% των ασθενών χρειάστηκαν να λάβουν υψηλές δόσεις κορτιζόνης για την αντιμετώπιση grade III τοξικότητας.

Ολοκληρώνοντας, πρέπει να αναφέρουμε ότι είναι η πρώτη θετική μελέτη επικουρικής θεραπείας στο διαυγοκυτταρικό καρκίνο του νεφρού.

Επικαιροποιημένα αποτελέσματα



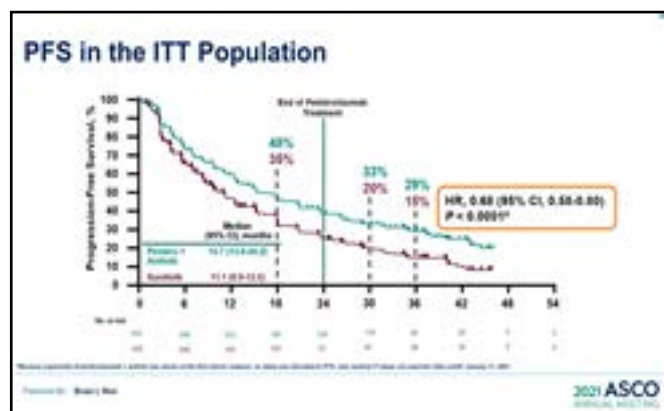
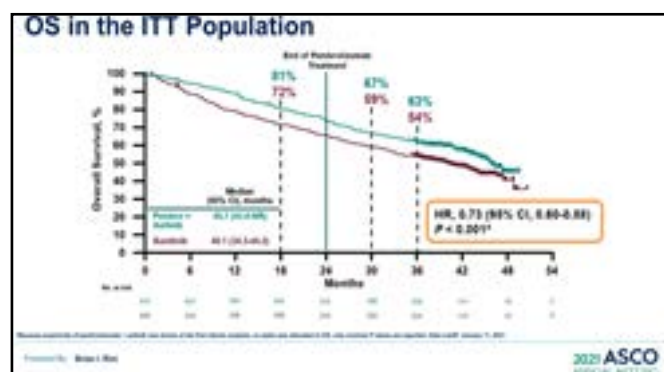
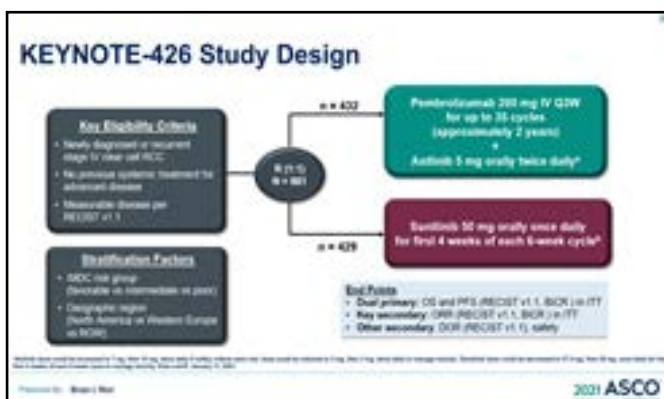
Ένα από τα πιο αξιοσημείωτα abstract ήταν και η αναφορά των επικαιροποιημένων αποτελεσμάτων της KEYNOTE-426. Πρόκειται για την πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με μεταστατικό διαυγοκυτταρικό καρκίνο νεφρού που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 1^η γραμμή θεραπεία με το συνδυασμό pembrolizumab & axitinib έναντι sunitinib. Βάσει της μελέτης αυτής ο συνδυασμός εγκρίθηκε στην Αμερική αλλά και στην Ευρώπη ως 1^η γραμμή θεραπείας αντικαθιστώντας το sunitinib ως θεραπεία εκλογής. Στο φετινό ASCO είχαμε επικαιροποιημένα δεδομένα μετά από περισσότερο από 42 μήνες διάμεσης παρακολούθησης.

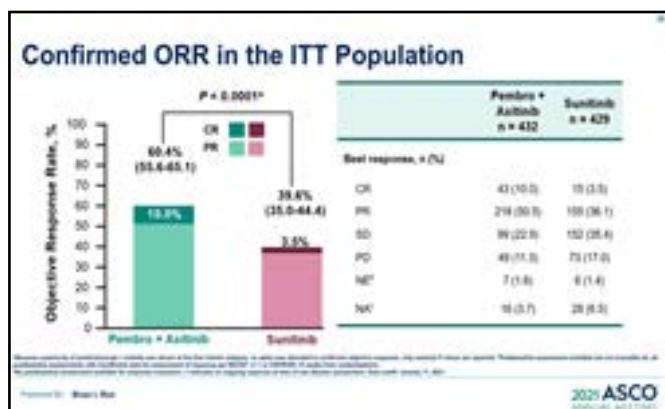
Βάσει λοιπόν των νέων δεδομένων, το όφελος της επιβίωσης στο σκέλος του συνδυασμού διατηρείται με ένα hazard ratio 0,73. Η διάμεση επιβίωση φτάνει στους 45,7 μήνες έναντι 40,1 για το σκέλος του sunitinib και το διάμεσο χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS)

ήταν 15,7 μήνες για το συνδυασμό έναντι 11,1 μήνες για το σκέλος του sunitinib. Η ανταπόκριση στο συνδυασμό παρέμεινε στο 60% με τους ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ύφεση να φτάνουν το 10% έναντι 3,5% των ασθενών που έλαβαν sunitinib.

Αναμφίβολα αποτελούν πολύ ενδιαφέροντα δεδομένα καθώς πρόκειται για τη μελέτη με τη μεγαλύτερη διάμεση παρακολούθηση συνδυασμού ανοσοθεραπείας με TKI και με διατήρηση του οφέλους επιβίωσης στους 45,7 μήνες επιβεβαιώνοντας το συνδυασμό ως θεραπεία εκλογής.

Έχοντας λοιπόν πλέον στη διάθεση μας τα συγκεκριμένα αποτελέσματα, αναμένουμε με ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα δεδομένα μετά από αντίστοιχο χρόνο διάμεσης παρακολούθησης για τους άλλους συνδυασμούς nivolumab+cabozantinib καθώς και pembrolizumab+lenvatinib ώστε να μπορούμε να διαλέξουμε τη βέλτιστη 1^η γραμμή θεραπείας για τους ασθενείς μας.

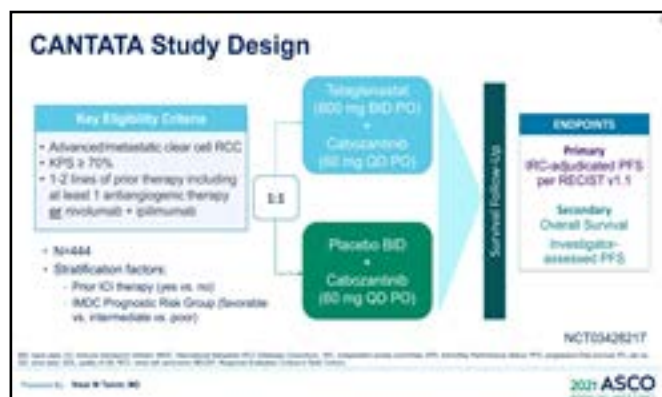




Προχωρώντας στη δεύτερη γραμμή θεραπείας ένας πιθανός παράγοντας για τον οποίο πολλοί διατηρούν υψηλές προσδοκίες είναι ο telaglenastat, από του στόματος εκλεκτικός αναστολέας της γλουταμινάσης. Στο φετινό ASCO είχαμε την παρουσίαση της μελέτης

Υψηλές προσδοκίες στη 2^η γραμμή από τον telaglenastat σε επιλεγμένους ασθενείς ή με κατάλληλο συνδυασμό

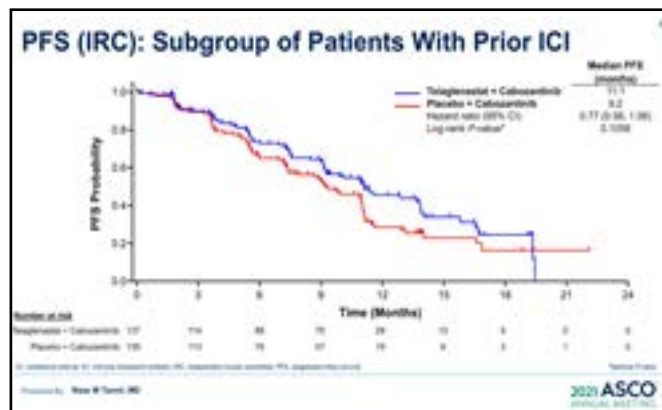
CANTATA που εξέτασε το συνδυασμό cabozantinib+telaglenastat έναντι cabozantinib στη 2^η γραμμή σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο νεφρού. Παρόλες τις προσδοκίες, η μελέτη ήταν αρνητική καθώς απέτυχε να δείξει όφελος στο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) για το συνδυασμό. Αυτό από μόνο του δεν μειώνει τις πιθανότητες αποτελεσματικότητας του νέου παράγοντα σε επιλεγμένους πληθυσμούς ασθενών που εμφανίζουν μεγάλη εξάρτηση στην γλουταμίνη/γλουταμινάση και δοκιμάζοντας τον σε νέους συνδυασμούς π.χ. με ανοσοθεραπεία.



Efficacy (IRC-Assessed)

Parameter	Telaglenastat + Cabozantinib (n=221)	Placebo + Cabozantinib (n=223)
Progression-free survival (IRC)		
Median, months (95% CI)	9.2 (7.8, 11.1)	9.3 (7.8, 11.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.94 (0.74, 1.21)	
P-value	0.653	
Confirmed best response, n (%)		
Complete response	2 (0.9)	2 (0.9)
Partial response	87 (39.3)	60 (26.9)
Stable disease	121 (54.8)	134 (60.1)
Progressive disease	19 (8.6)	19 (8.5)
Not evaluable/unknown	12 (5.4)	8 (3.6)
Overall response rate, n (%)	89 (40.2)	62 (27.8)

2021 ASCO



ΕΓΓΕΚΡΙΜΕΝΟ ΠΛΕΟΝ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΟΡΜΟΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ (mHSPC)

**Ο ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΔΕ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΕΡΙΜΕΝΕΙ
ΞΕΚΙΝΗΣΤΕ ΜΕ ΧΤΑΝΔΙ™**

ΧΤΑ/ADN 1 / 05.2021

Όταν οι ασθενείς σας παρουσιάζουν προχωρημένο καρκίνο του προστάτη είναι καιρός για δράση.

Το **ΧΤΑΝΔΙ™** είναι μια από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην πρώτη γραμμή του mHSPC, του υψηλού κινδύνου nmCRPC και του ασυμπτωματικού / ήπια συμπτωματικού mCRPC.¹⁻⁵

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Η σύντομη ΠΧΠ του προϊόντος δημοσιεύεται στη σελίδα **26** του παρόντος εντύπου.

Για περαιτέρω πληροφορίες συμβουλευτείτε την ΠΧΠ που διατίθεται από την Astellas Pharmaceuticals AEBE, κατόπιν αιτήσεως. Νοσοκομειακή τιμή (Κουτί x 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - 40 mg /TAB): €2.261,67

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένηση/κόπωση, εξόφειες, υπέρταση, κατάγματα, και πτώση¹.

mHSPC: μεταστατικός ορμονοευσταθής καρκίνος του προστάτη, nmCRPC: μη μεταστατικός, ανθεκτικός στον ευνουχισμό, καρκίνος του προστάτη, mCRPC: μεταστατικός, ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος ΧΤΑΝΔΙ™, 2. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020; 382: 2197–206, 3. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151–54
4. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974–86, 5. Hussain M et al. N Engl J Med 2018; 378(26): 2465–74

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Ανοφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E.
Αγισσίου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ. 210 8189 900, Fax: 216 8008 998
www.astellas.com/gr

Xtandi™
enzalutamide

Νέα ευρήματα στο πεδίο των νεοπλασμάτων του ουροποιητικού συστήματος

Δρ. Ιπποκράτης Κοραντζής

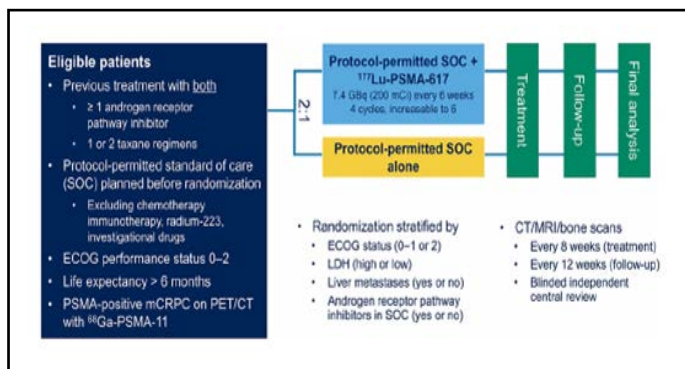
Παθολόγος Ογκολόγος, Κλινική Άγιος Λουκάς
Πανόραμα Θεσσαλονίκης

Δύο από τις πέντε σημαντικότερες μελέτες, που παρουσιάστηκαν στο ετήσιο συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO-2021), αφορούσαν νεοπλάσματα του ουροποιητικού, η VISION στον καρκίνο του προστάτη και η KEYNOTE-564 στον καρκίνο του νεφρού. Θα επικεντρωθούμε στον καρκίνο του προστάτη και της κύστης.

Πρός θεραπεία επιλογής, η ραδιοϊστορική εφαρμογή στον ορμονοάντοχο μεταστατικό ca του προστάτη και ελπίδες από την πρωιμότερη χορήγηση ανοσοθεραπείας στην κύστη

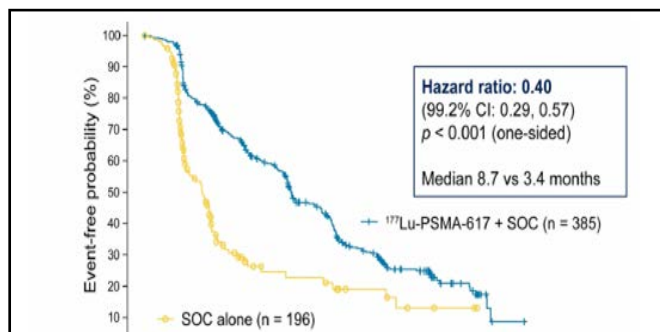
Η μελέτη VISION

Η σημαντικότερη μελέτη που παρουσιάστηκε για τον καρκίνο του προστάτη ήταν η μελέτη VISION, όπου χορηγήθηκε ραδιοϊστοπική θεραπεία σε πολυθεραπευμένους ασθενείς με ορμονοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη έναντι της στάνταρ θεραπείας (εικόνα 1).

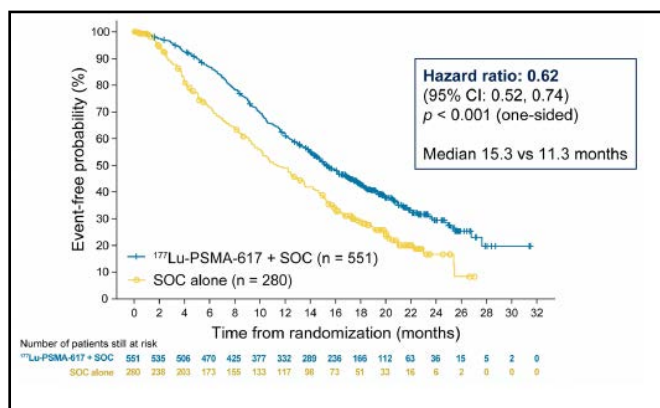


Εικόνα 1: Σχεδιασμός μελέτης VISION

Υπήρξε στατιστικά βελτίωση και στα 2 καταληκτικά σημεία, το διάστημα χωρίς ακτινολογική πρόοδο της νόσου (rPFS-εικόνα 2) και την ολική επιβίωση (OS-εικόνα 3), σε όλες τις υποομάδες των ασθενών με ήπια τοξικότητα, κάτι που μπορεί σύντομα να καθιερώσει τη συγκεκριμένη θεραπεία ως επιλογή στον ορμονοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη.



Εικόνα 2: Διάστημα χωρίς ακτινολογική πρόοδο νόσου

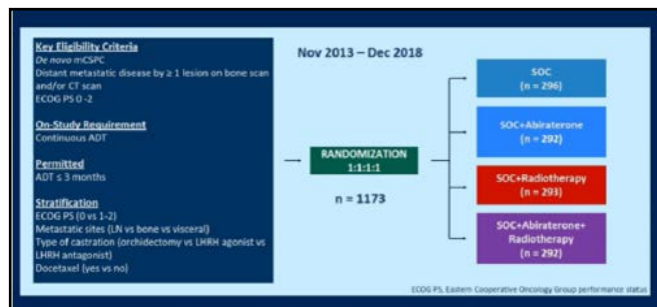


Εικόνα 3: Ολική επιβίωση

Η μελέτη PEACE-1

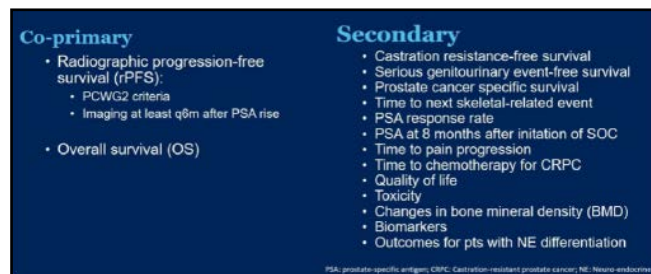
Μια άλλη σημαντική μελέτη ήταν η PEACE-1, που αφορούσε ασθενείς με De Novo ορμονοευαίσθητο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, που τυχαιοποιήθηκαν να πάρουν αμπιρατερόνη μαζί με ανδρογονικό αποκλεισμό, ακτινοθεραπεία μαζί με ανδρογονικό αποκλεισμό ή συνδυασμό των παραπάνω. Από το 2017 και μετά όλοι οι ασθενείς λάμβαναν και Docetaxel (710 από τους συνολικά

1173), που αποτέλεσε και παράγοντα στρωματοποίησης (εικόνα 4).



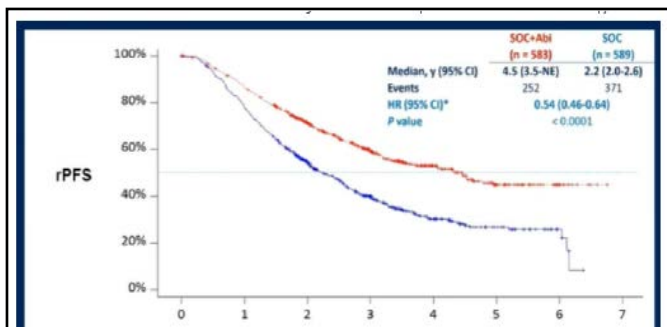
Εικόνα 4: Σχεδιασμός PEACE-1

Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία είναι το διάστημα χωρίς ακτινολογική πρόοδο της νόσου και η ολική επιβίωση, με πολλαπλά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (εικόνα 5).



Εικόνα 5: Καταληκτικά σημεία μελέτης

Συνολικά, η προσθήκη αμπιρατερόνης βελτίωσε το rPFS από 2,2 σε 4,5 έτη (HR 0.54, 95% CI 0.46-0.64, $p < 0.0001$), ενώ το όφελος ήταν εξίσου σημαντικό και για τους ασθενείς που πήραν Docetaxel (rPFS 4,5 έναντι 2.0 ετών, HR 0.50, 95% CI 0.40-0.62, $p < 0.0001$) και σε όλες τις υποομάδες (εικόνα 6). Τα αποτελέσματα δεν είναι ακόμη ώριμα σε ότι αφορά την επιβίωση.

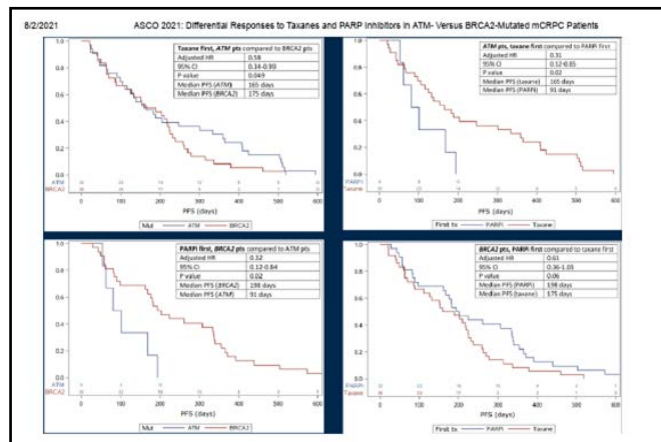


Εικόνα 6: rPFS με ή χωρίς προσθήκη αμπιρατερόνης.

Άλλες μελέτες

Σε μία άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη που αφορούσε ασθενείς με ευνοχοάντοχο μεταστατικό καρκίνο του

προστάτη (50 είχαν μετάλλαξη στο γονίδιο ATM και 87 στο γονίδιο BRCA2), φάνηκε ότι πιθανότατα στους πρώτους είναι καλύτερα να ξεκινάμε με ταξάνη και να ακολουθεί ο PARP αναστολέας, ενώ στους ασθενείς με BRCA2 μετάλλαξη ίσως είναι καλύτερο το αντιστροφο (εικόνα 7).



Εικόνα 7: Διαδοχή θεραπειών

Δύο ακόμα σημαντικές μελέτες για τον καρκίνο του προστάτη, η πρώτη επιβεβαίωσε τη διαγνωστική ακρίβεια του 68Ga-PSMA PET/CT σε περιπτώσεις βιοχημικής υποτροπής, που ξεπερνά το 95% για τιμές PSA μεταξύ 4-10 ng/ml και η δεύτερη την αναποτελεσματικότητα της προσθήκης Docetaxel στη ριζική ακτινοθεραπεία μαζί με ανδρογονικό αποκλεισμό, σε μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη κακής πρόγνωσης.

Πρωιμότερη χορήγηση ανοσοθεραπείας στην ουροδόχο κύστη

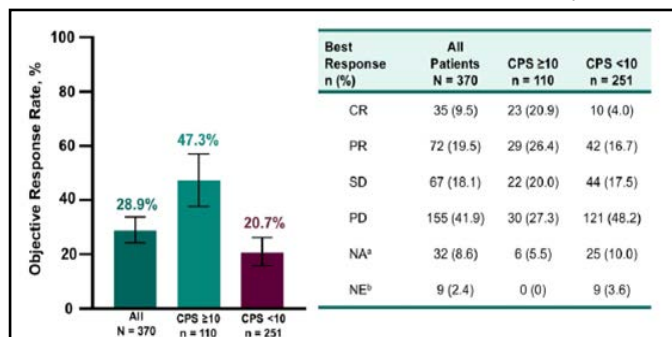
Οι περισσότερες μελέτες για την ουροδόχο κύστη είχαν ως θέμα την πρωιμότερη χορήγηση ανοσοθεραπείας. Στη SWOG S1605, μία φάσης II μελέτη, χορηγήθηκε atezolizumab για 1 έτος σε ασθενείς με μη μυοεπιθηλιακή, ανθεκτική στο BCG νόσο (70 CIS και 65 non-CIS), με πλήρη ύφεση στους 12 μήνες στο 48,9% των ασθενών.

Σε μία άλλη μελέτη φάσης II, 76 ασθενείς με T2-3 νόσο έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με Gemcitabine-Cisplatin και Nivolumab και επί πλήρους ύφεσης άλλους 4 μήνες ανοσοθεραπεία ή διαφορετικά κυστεκτομή. Εκτιμήθηκαν 64 ασθενείς, από τους οποίους οι 30 κατάφεραν να διατηρήσουν την κύστη τους. Σε μία παρόμοια σχεδιασμού μελέτη με 39 ασθενείς, όπου αντί για nivolumab προστέθηκε atezolizumab και όλοι υποβλήθηκαν σε κυστεκτομή, το 44% είχε πλήρη ύφεση.

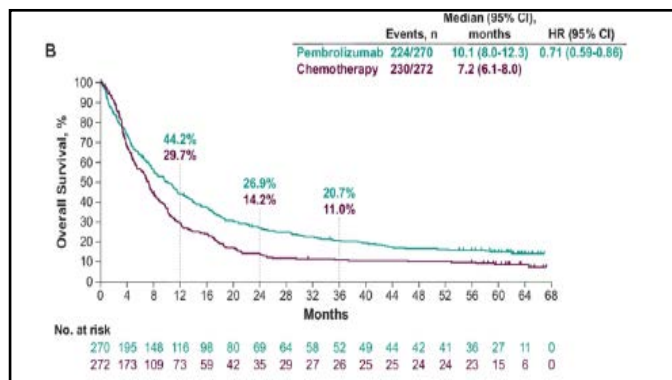
Μία άλλη μελέτη με 74 ασθενείς, όπου προστέθηκε pembrolizumab στη ριζική χημειοακτινοθεραπεία με Gemcitabine, με ποσοστό πλήρους ύφεσης 59%, ενώ σε μία μικρότερη μελέτη 32 ασθενών, όπου χορηγήθηκε, μαζί με ακτινοθεραπεία, ο συνδυασμός Durvalumab-

Tremelimumab το ποσοστό πλήρους ύφεσης έφτασε το 81%.

Η 5ετής ανάλυση της KEYNOTE-052 (πρώτη γραμμή Pembrolizumab σε 370 ασθενείς με μεταστάσεις, που δεν μπορούν να πάρουν πλατίνα), επιβεβαίωσε τα υψηλά ποσοστά απάντησης-28,9% με μέση διάρκεια 33,4 μήνες και διάμεση επιβίωση 11,3 μήνες (εικόνα 8), ενώ η 5ετής ανάλυση της KEYNOTE-045 (Pembrolizumab στη 2η γραμμή έναντι χημειοθεραπείας-542 ασθενείς), επιβεβαίωσε τη βελτίωση στην επιβίωση 10,1 έναντι 7,2 μηνών (εικόνα 9) και στο ποσοστό απαντήσεων (21,9 έναντι 11 μηνών).



Εικόνα 8: Απαντήσεις στην KEYNOTE-052



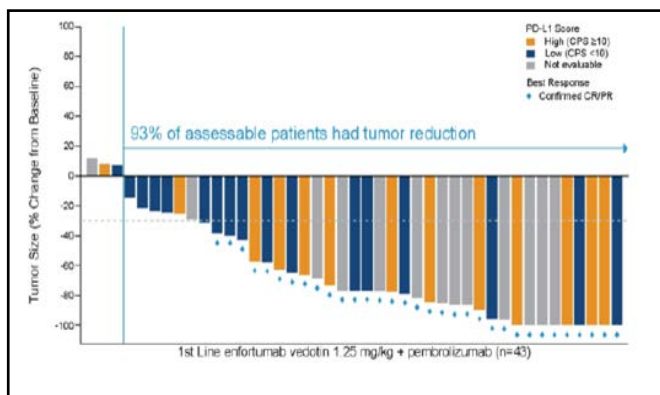
Εικόνα 9: Επιβίωση στην KEYNOTE-045

Τέλος, δύο ενδιαφέρουσες μελέτες αναφέρονται στο συζευγμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της Nectin-4, enfortumab vedotin.

Η πρώτη αφορά στην επικαιροποιημένη ανάλυση της EV-201, για 89 ασθενείς που δεν μπορούσαν να λάβουν χημειοθεραπεία και εντάχτηκαν στην μελέτη αφού είχαν πάρει ανοσοθεραπεία στη 1η γραμμή.

Το ποσοστό απάντησης ήταν 51%, το διάμεσο ελεύθερο νόσου διάστημα 6,7 μήνες και η διάμεση επιβίωση 16,1 μήνες, αποτελέσματα ιδιαίτερα ικανοποιητικά.

Στη δεύτερη, φάσης II μελέτη, την EV-103, όπου χορηγήθηκε σε 45 μεταστατικούς ασθενείς ο συνδυασμός Enfortumab Vedotin και Pembrolizumab στην 1η γραμμή, το ποσοστό απάντησης ήταν 73,3%-17,8% πλήρεις απαντήσεις, με PFS: 12,3 μήνες και OS: 26,1 μήνες, αποτελέσματα πραγματικά εντυπωσιακά αν επιβεβαιωθούν σε φάσης III μελέτη (εικόνα 10).



Εικόνα 10: Μεταβολή του όγκου με συνδυασμό Enfortumab Vedotin και Pembrolizumab

Νεότερα για τον καρκίνο του πνεύμονα από το ASCO 2021

Γιώργος Ρηγάκος

Πρός καθιέρωση νέας θεραπείας (atezolizumab) στα πρώιμα στάδια του ca του πνεύμονα

Το συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Παθολόγων Ογκολόγων (ASCO) όπως κάθε χρόνο είχε πολλά νέα για τον καρκίνο του πνεύμονα, ανάμεσα στις πολυάριθμες ανακοινώσεις για όλα τα ογκολογικά θέματα.

Η μελέτη Impower 010 συνέκρινε τη χορήγηση του αναστολέα PD-L1 atezolizumab έναντι υποστηρικτικής αγωγής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα σταδίου IB-IIIa που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση της νόσου και έλαβαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία με ως 4 κύκλους θεραπείας βασισμένη σε πλατίνα. Οι ασθενείς στο πειραματικό σκέλος έλαβαν atezolizumab 1200 mg κάθε 3 εβδομάδες για 16 κύκλους.

Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική παράταση της επιβίωσης χωρίς νόσο στο πειραματικό σκέλος για όλους τους ασθενείς (37 μήνες vs not reached, HR 0.81, $p=0.04$) και πιο έντονα για τους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 $\geq 1\%$ (35 μήνες vs not reached, HR 0.66, $p=0.004$). Τα δεδομένα για την συνολική επιβίωση δεν ήταν ακόμα ώριμα. Δεν υπήρχε μη αναμενόμενη τοξικότητα από τη χρήση του atezolizumab (7.9 % grade 3-4 τοξικότητα).

Η μελέτη αυτή είναι ένα σημαντικό βήμα που καθιερώνει μια νέα θεραπεία στα πρώιμα στάδια του καρκίνου του πνεύμονα (ASCO 2021 abstract 8500).

Μια άλλη μελέτη για πρώιμα στάδια καρκίνου του πνεύμονα συνέκρινε τη συμπληρωματική χορήγηση gefitinib για 2 έτη έναντι 4 κύκλων cisplatin/vinorelbine σε ασθενείς με πλήρη εξαίρεση νόσου σταδίων II-III μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα με μετάλλαξη EGFR σε Ιάπωνες ασθενείς.

Η μελέτη ήταν αρνητική για βελτίωση του επιβίωσης χωρίς νόσο (ASCO 2021 abstract 8501). Υπενθυμίζουμε πως σε πληθυσμό με EGFR μετάλλαξη η συμπληρωματική χορήγηση του αναστολέα EGFR osimertinib μετά από χορήγηση ΧΜΘ οδήγησε σε στατιστικά σημαντική παράταση της επιβίωσης χωρίς νόσο και το φάρμακο έχει λάβει την σχετική ένδειξη πλέον.

Αναζήτηση παράκαμψης της αντίστασης στο osimertinib

Στο μεταστατικό καρκίνο πνεύμονα ενδιαφέρον είχαν τα abstract 9007 και 9006 σχετικά με την αντίσταση στον

αναστολέα EGFR osimertinib σε ασθενείς με μετάλλαξη στον EGFR. Στις σχετικές μελέτες αναφέρθηκαν οι πολυάριθμοι μηχανισμοί με τους οποίους αναπτύσσεται αντοχή στη θεραπεία με Osimertinib και παρουσιάστηκαν δεδομένα από μελέτες φάσης I για νέα φάρμακα που στοχεύουν να παρακάμψουν αυτή την αντίσταση.

Το φάρμακο patritumab deruxtecan είναι ένα αντισωμα έναντι του HER3 συζευγμένο με ένα κυτταροτοξικό μόριο. Η χρήση του οδήγησε σε έλεγχο της νόσου στο 70% και ανταποκρίσεις σε περίπου 40% ασθενών με μεταλλάξεις EGFR που είχαν ήδη λάβει αγωγή με TKI αναστολείς του EGFR και που είχαν αναπτύξει αντίσταση στην αντι-EGFR θεραπεία με διάφορους μηχανισμούς, ενώ υπήρχε δραστηριότητα και σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις. Οι παρενέργειες ήταν διαχειρίσιμες με πιο αξιόλογη την πνευμονίτιδα.

Άλλη ανακοίνωση μελέτησε τη χορήγηση συνδυασμού του αντισώματος amivantamab έναντι των RGFR και MET και του TKI έναντι του EGFR Lazertinib σε μια μελέτη φάσης I σε ασθενείς με απαλείψεις στο εξώνιο 19 του EGFR ή τη μετάλλαξη L858R σε ασθενείς που υποτροπίασαν μετά από χορήγηση Osimertinib.

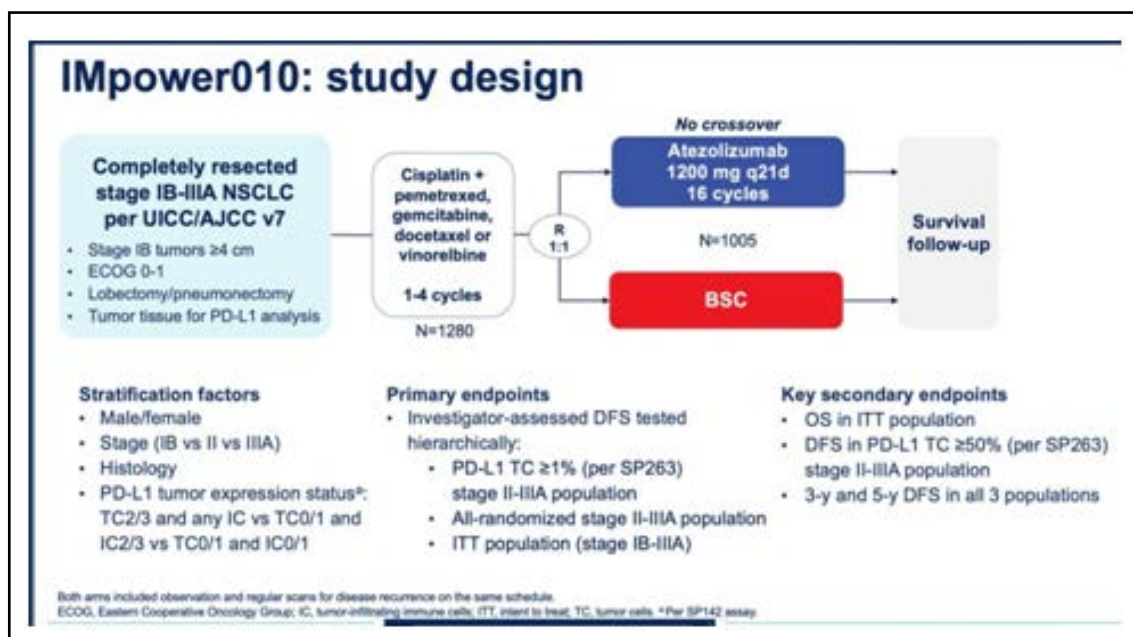
Η μελέτη έδειξε ανταποκρίσεις στο 39% των ασθενών και κλινικό όφελος στο 69%. Οι παρενέργειες ήταν αναμενόμενες για αντι EGFR παράγοντες και περιλάμβαναν ακμή και παρωνυχία και ήταν διαχειρίσιμες κλινικά. Οι παράγοντες και των δυο μελετών έχουν ήδη δρομολογηθεί για μεγαλύτερες μελέτες φάσης II.

Τέλος μεγάλο ενδιαφέρον είχε η ανακοίνωση 9001 που συνόψιζε την ανάλυση του FDA σχετικά με την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ανοσοθεραπείας με χημειοθεραπεία έναντι μονοθεραπείας με ανοσοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που έλαβαν θεραπεία 1^{ης} γραμμής για μεταστατική ή τοπικά προχωρημένη νόσο. Η ανάλυση συμπεριέλαβε 8 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Για τη θετικότητα του PD-L1 λήφθηκε υπόψη μόνο η χρώση των καρκινικών κυττάρων και όχι των ανοσολογικών και ο συνολικός αριθμός των ασθενών από όλες τις μελέτες ήταν 2108.

Πιθανή ανωτερότητα του συνδυασμού χημειο/ανοσοθεραπείας έναντι της ανοσοθεραπείας μόνης, στους αρρώστους με PD L1 1-49%

Οι ασθενείς που έλαβαν χημειο/ανοσοθεραπεία (N=639) είχαν μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο υποτροπής και συνολική επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ανοσοθεραπεία (N=529) με διάμεσο διάστημα ελεύθερο υποτροπής PFS 7.7 vs 4.2 months (HR 0.60; 95% CI 0.48, 0.76) και διάμεση επιβίωση OS 21.4 vs 14.5 months (HR 0.68; 95% CI 0.52, 0.90).

Αυτά τα αποτελέσματα δημιουργούν την υπόθεση πως ίσως για την ομάδα ασθενών με PD L1 1-49% πιθανώς ο συνδυασμός χημειο και ανοσοθεραπείας να έχει τα καλύτερα αποτελέσματα και αυτό θα πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω.



Εικόνα 1 ο σχεδιασμός της μελέτης IMpower010

Πρόσφατες εξελίξεις – ανακοινώσεις στον καρκίνο πεπτικού

Αλ. Σ. Στριμπάκος

Παθολόγου Ογκολόγου Δ/ντή Ε' Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής ΔΘΚΑ Υγεία

Game changer παράγων, τώρα, στον χειρισμό και των καρκίνων του πεπτικού, η εφαρμογή της ανοσοθεραπείας στην πρώτη και δεύτερη γραμμή θεραπείας

Μετά από μία μακρά περίοδο χωρίς ιδιαίτερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση των καρκίνων πεπτικού έχουμε μεγάλη πρόοδο στην αντιμετώπιση τόσο των δύσκολων καρκίνων ανώτερου πεπτικού όσο και σε επιλεγμένες ομάδες του κατώτερου πεπτικού. Η βασική θα λέγαμε εξέλιξη στην αντιμετώπιση όλων αυτών των ασθενών είναι η είσοδος της ανοσοθεραπείας σε διάφορες κλινικές περιπτώσεις είτε ως επικουρική θεραπεία είτε στην προχωρημένη νόσο δηλαδή στην πρώτη και δεύτερη γραμμή θεραπείας.

Η ανοσοθεραπεία όπως και σε άλλες ογκολογικές ομάδες ασθενών (καρκίνο πνεύμονα, μελάνωμα, νεφρού) είναι ο παράγοντας αλλαγής του παιχνιδιού (game changer) διότι με σχετικά μικρή τοξικότητα μπορεί ως μονοθεραπεία ή προστιθέμενη στις ήδη υπάρχουσες θεραπευτικές στρατηγικές να επιτυγχάνει μακρά βελτίωση και όφελος που δεν είχαμε ξαναδεί για πάρα πολλά έτη στην Ογκολογία.

Οι καρκίνοι του ανώτερου πεπτικού για τους οποίους έχουμε πρόοδο συμπεριλαμβάνουν τον καρκίνο του οισοφάγου, του στομάχου, του ήπατος και του παγκρέατος. Παρακάτω παραθέτουμε τις σημαντικότερες φετινές ανακοινώσεις.

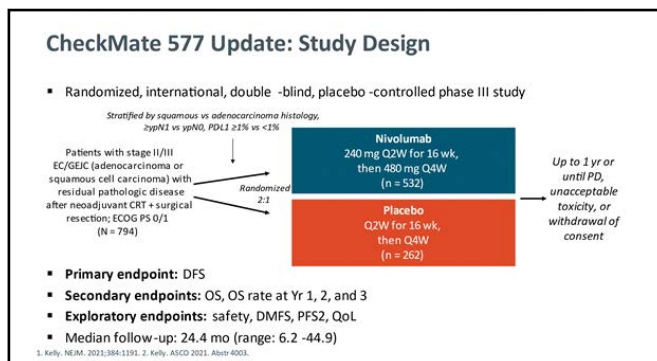
Καρκίνος οισοφάγου

Ξεκινώντας με τον καρκίνο του οισοφάγου δύο βασικές μελέτες οι οποίες αλλάζουν την καθημερινή πρακτική είναι η **CheckMate 577: Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy** (εικόνα 1) η οποία μελέτησε την συμπληρωματική χορήγηση του αναστολέα (CPI) Nivolumab σε ασθενείς οι οποίοι είχαν αντιμετωπιστεί με προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία και δεν είχαν πλήρη παθολογοανατομική ύφεση αλλά όχι υπολειπόμενη κλινικά νόσο. Όπως φαίνεται στην εικόνα 1 οι ασθενείς αυτοί είτε έμπαιναν στην συνήθη παρακολούθηση είτε θα ελάμβαναν για ένα χρόνο συμπληρωματική θεραπεία με Nivolumab. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς νόσο (Disease free survival, DFS) και δευτερογενή καταληκτικά σημεία η ολική επιβίωση

(Overall Survival, OS) στα 1, 2 και 3 χρόνια.

Επικαιροποιημένα δεδομένα της μελέτης στο ASCO 2021 έδειξαν μια σαφή υπέροχη της ομάδας που έλαβε την ανοσοθεραπεία με βελτίωση της επιβίωσης χωρίς νόσο κατά 11 περίπου μήνες (από 11 σε 22.4 μήνες), εικόνα 2, με άριστη ανοχή ενώ δεδομένα της ολικής επιβίωσης δεν έχουν ακόμα ωριμάσει.

Η επίτευξη του πρωταρχικού στόχου έδειξε τον ξεκάθαρο ρόλο της ανοσοθεραπείας στην ομάδα αυτή που είναι γνωστή για τον υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Η επικουρική θεραπεία με Nivolumab πλέον θα πρέπει να θεωρείται ως το νέο standard of care στους ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία. Παραμένει να απαντηθεί το ερώτημα αν υπάρχει εξισου ρόλος σε αυτούς που αντιμετωπίζονται με περιεγχειρητική χημειοθεραπεία κάτι το οποίο είναι αντικείμενο μελετών εν εξελίξει.



Εικόνα 1.

CheckMate 577 Update: Efficacy and QoL

Outcome	Nivolumab (n = 532)	Placebo (n = 262)	HR (95% CI)	P Value
Median DFS, mo (95% CI)	22.4 (16.6–34.0)	11.0 (8.3–14.3)	0.69 (0.56–0.86)	.0003
• 6-mo DFS, % (95% CI)	72 (68–76)	63 (57–69)		
Median distant metastasis-free survival, mo (95% CI)	28.3 (21.3–NE)	17.6 (12.5–25.4)	0.74 (0.60–0.92)	..
Recurrence, %				
• Distant	29	39	..	..
• Locoregional	12	17		
Median PFS2, mo (95% CI)	NR (34.0–NE)	32.1 (24.2–NE)	0.77 (0.60–0.99)	..

- DFS benefit with nivolumab seen across multiple subgroups, including tumor location, histology, PDL1 expression, lymph node status, tumor status, time from resection to randomization, and radiotherapy dosage
- Patient-reported quality of life improved with treatment in both arms and maintained after treatment ended (FACT-G7 and esophageal cancer subscale)

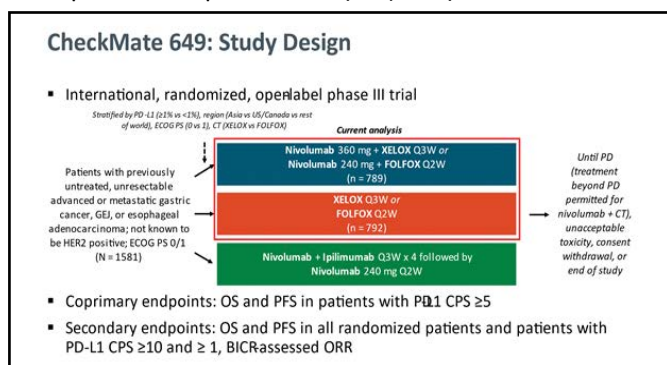
Kelly, ASCO 2021, Abstr 4003.

Εικόνα 2.

Καρκίνο οισοφάγου - στομάχου

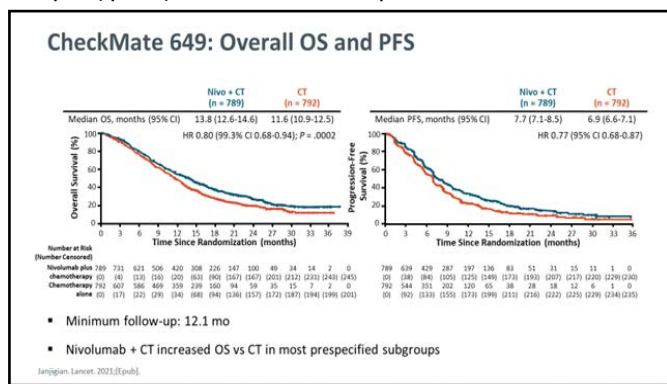
Περνώντας τώρα στην προχωρημένη νόσο στον καρκίνο οισοφάγου-στομάχου οι βασικότερες εξελίξεις αφορούν τις μελέτες **CheckMate 649**, **CheckMate 648** και **Keynote 811**.

Η μελέτη CheckMate 649 συνέκρινε τη θεραπεία 1^{ης} γραμμής nivolumab + ΧΜΘ (χημειοθεραπεία) με την ΧΜΘ μόνο σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο στομάχου/γαστροοισοφαγικής συμβολής και αδενοκαρκινώματος οισοφάγου με HER2-αρνητικό. Εικόνα 3. Πρωτογενή καταληκτικά σημεία η ολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση μέχρι προόδου νόσου (PFS). Η θεραπεία με Nivolumab μπορούσε να ληφθεί έως όσο διάστημα ωφελούσε και δεν προκαλούσε με αποδεκτή τοξικότητα.



Εικόνα 3.

Η μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη της ανοσοθεραπείας στην χημειοθεραπεία είναι καλύτερη από την χημειοθεραπεία μόνο και πως θα πρέπει να θεωρείται μια από τις βασικές πλέον επιλογές πρώτης γραμμής σε ασθενείς με υπερέκφραση του PD-L1 και σκορ CPS>5%. Εικόνα 4.



Εικόνα 4.

Το επιπλέον όφελος στην ολική επιβίωση ήταν της τάξης των 2.2 μηνών. Μπορεί αριθμητικά να φαίνεται μικρό αλλά αν λάβει κανείς υπόψη ότι υπάρχει μια ομάδα ασθενών με μακρά ύφεση υπο ανοσοθεραπεία και ότι βήμα-βήμα έχουμε ξεπεράσει το εμπόδιο του ενός έτους επιβίωσης αρκεί για να διατηρούμε μια κάποια αισιοδοξία και εδώ. Η παρούσα ανάλυση αφορούσε μόνο τα σκέ-

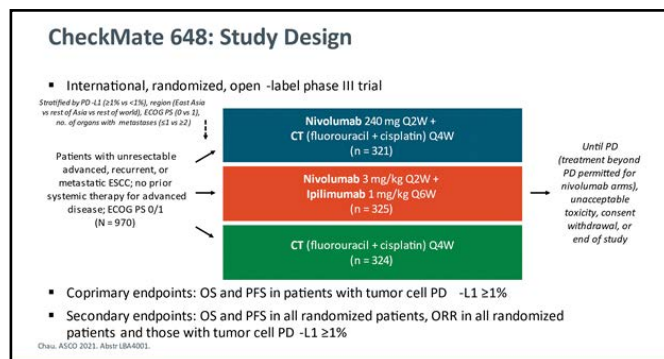
λη που υπήρχε ΧΜΘ. Υπάρχει και το σκέλος με την διπλή ανοσοθεραπεία (Nivolumab-Ipilimumab) χωρίς ΧΜΘ αλλά δεν έχει ακόμα ολοκληρωθεί η σύγκριση για αυτούς τους ασθενείς.

Παρομοίως, αλλά σε ασθενείς με προχωρημένο πλακώδες καρκίνο οισοφάγου η μελέτη **CheckMate 648** εξέτασε το ρόλο της ανοσοθεραπείας με Nivolumab (μαζί με Ipilimumab ή ΧΜΘ) έναντι της χημειοθεραπείας μόνης σε ασθενείς που εξέφραζαν στα καρκινικά κύτταρα PD-L1>1%. Εικόνα 5

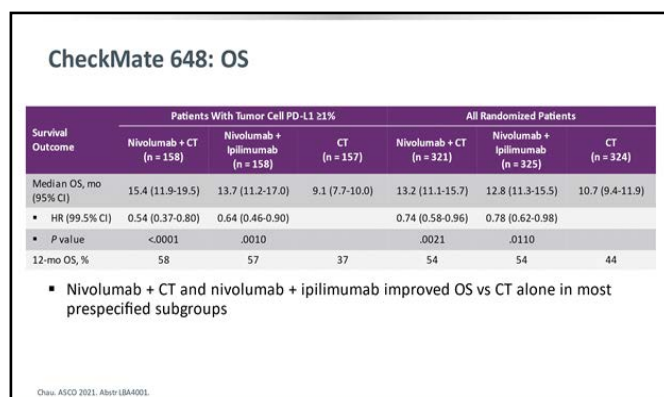
Τα πρωτογενή ερωτήματα ήταν επίσης η ολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση μέχρι προόδου νόσου (PFS). Εικόνες 6-7

Και στα δύο αυτά ερωτήματα η ανοσοθεραπεία έδειξε ανωτερότητα και βελτίωση της ολικής επιβίωσης σε σημαντικό βαθμό (αύξηση κατά 4-6 μήνες) έναντι της χημειοθεραπείας ενώ στο PFS ο συνδυασμός ανοσο-ΧΜΘ υπερτερούσε έναντι των άλλων δύο σκελών. Επιπλέον η ανταπόκριση των ασθενών ήταν μεγαλύτερη και διαρκούσε περισσότερο σε όσους έλαβαν ανοσοθεραπεία.

Η τελική αίσθηση από τα έως τώρα αναφερόμενα δεδομένα είναι ότι η προσθήκη ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο οισοφάγου/στομάχου και έκφραση PD-L1 (έστω >1%) έχει θετικό αποτέλεσμα και αντίκτυπο στη ζωή των ασθενών αυτών με κακής πρόγνωσης κακοήθειες.



Εικόνα 5.



Εικόνα 6.

CheckMate 648: PFS

Survival Outcome	Patients With Tumor Cell PD-L1 ≥1%			All Randomized Patients		
	Nivolumab + CT (n = 158)	Nivolumab + Ipilimumab (n = 158)	CT (n = 157)	Nivolumab + CT (n = 321)	Nivolumab + Ipilimumab (n = 325)	CT (n = 324)
Median PFS by BICR, mos (95% CI)	6.9 (5.7-8.3)	4.0 (2.4-4.9)	4.4 (2.9-5.8)	5.8 (5.6-7.0)	2.9 (2.7-4.2)	5.6 (4.3-5.9)
• HR (98.55% CI)	0.65 (0.46-0.92)	1.02 (0.73-1.43)		0.81 (0.64-1.04)	1.26 (1.04-1.52)	
• P value	.0023	.8958		.0355	Not tested	
12-mo PFS, %	25	26	10	24	23	16

• Nivolumab + CT vs CT: difference by BICR between arms met prespecified threshold for significance in patients with TC PD-L1 ≥1% but not all randomized patients; median PFS by investigator significantly improved with nivolumab + CT (HR: 0.53 [95% CI: 0.41 - 0.69] in TC PD-L1 ≥1% and 0.69 [95% CI: 0.58 - 0.83] in all randomized patients)
 • Nivolumab + ipilimumab vs CT: difference by BICR between arms did not meet prespecified threshold for significance in patients with TC PD-L1 ≥1%; median PFS by investigator (HR: 0.83 [95% CI: 0.64 - 1.07] in TC PD-L1 ≥1% and 1.01 [95% CI: 0.85 - 1.21] in all randomized patients)

Chau, ASCO 2021. Abstr 18A40021.

Εικόνα 7.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου/ΓΟΣ και υπερέκφραση του HER-2

Μια άλλη υποομάδα ασθενών που έχει κλινική σημασία και χρήζει ειδικής διαχείρισης είναι οι ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα στομάχου/ΓΟΣ και υπερέκφραση του HER-2, οι οποίοι αντιστοιχούν στο 10-15% των ασθενών.

Η μελέτη KEYNOTE-811 εξέτασε την προσθήκη στην 1^η γραμμή Pembrolizumab + Trastuzumab και ΧΜΘ σε HER2+ μεταστατικούς καρκίνους στομάχου/ΓΟΣ.

Στο προτεύον καταληκτικό σημείο που ήταν η ανταπόκριση της νόσου υπήρξε μια σημαντικότερη βελτίωση της τάξης του 23%. Εικόνα 9.

Αυτά μας επιβεβαιώνουν με εμφαντικό τρόπο πως αλλάζει η διαχείριση των ασθενών με καρκίνο στομάχου/ισοφαγίου.

KEYNOTE-811 Interim Analysis: Efficacy

Outcome	Efficacy Population	
	Pembrolizumab (n = 133)	Placebo (n = 131)
ORR, % (95% CI)	74.4 (66.2-81.6)	51.9 (43.0-60.7)
ORR difference*	22.7 (11.2-33.7); P = .00006	
DCR, % (95% CI)	96.2 (91.4-98.8)	89.3 (82.7-94.0)
Best response, n (%)		
• CR	15 (11)	4 (3)
• PR	84 (63)	64 (49)
• SD	29 (22)	49 (37)
• PD	5 (4)	7 (5)
• Not evaluable	0	2 (2)
• Not assessed	0	5 (4)
Duration of response	(n = 99)	(n = 68)
• Median mo (range)	10.6 (1.1+ to 16.5+)	9.5 (1.4+ to 15.4+)
• ≥6 mo duration, %	70.3	61.4
• ≥9 mo duration, %	58.4	51.1
Size reduction from baseline, n (%)	(n = 124)	(n = 122)
• Any decrease	97	90
• ≥80% decrease	32	15

*Calculated using Miettinen and Numminen method, stratified by randomization stratification factors. *Calculated in patients with CR or PR as best response.
 †Calculated in patients with measurable disease at baseline and at least 1 post baseline measurement.

Jarriqian ASCO 2021. Abstr 4013.

Εικόνα 9.

KEYNOTE-811 Interim Analysis: Efficacy

Outcome	Efficacy Population	
	Pembrolizumab (n = 133)	Placebo (n = 131)
ORR, % (95% CI)	74.4 (66.2-81.6)	51.9 (43.0-60.7)
ORR difference*	22.7 (11.2-33.7); P = .00006	
DCR, % (95% CI)	96.2 (91.4-98.8)	89.3 (82.7-94.0)
Best response, n (%)		
• CR	15 (11)	4 (3)
• PR	84 (63)	64 (49)
• SD	29 (22)	49 (37)
• PD	5 (4)	7 (5)
• Not evaluable	0	2 (2)
• Not assessed	0	5 (4)
Duration of response	(n = 99)	(n = 68)
• Median mo (range)	10.6 (1.1+ to 16.5+)	9.5 (1.4+ to 15.4+)
• ≥6 mo duration, %	70.3	61.4
• ≥9 mo duration, %	58.4	51.1
Size reduction from baseline, n (%)	(n = 124)	(n = 122)
• Any decrease	97	90
• ≥80% decrease	32	15

*Calculated using Miettinen and Numminen method, stratified by randomization stratification factors. *Calculated in patients with CR or PR as best response.
 †Calculated in patients with measurable disease at baseline and at least 1 post baseline measurement.

Jarriqian ASCO 2021. Abstr 4013.

Εικόνα 8.

Για τη θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (UC)¹

Όφελος στην Ολική Επιβίωση¹

30%

μείωση
του κινδύνου
θανάτου¹

Αύξηση της
Ολικής Επιβίωσης
κατά 7,5 μήνες¹



BAVENCIO[®]
avelumab 20 mg/mL
Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

▽ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.¹

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ¹

- Το **Bavencio**[®] ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα κυττάρων Merkel (MCC)
- Το **Bavencio**[®] ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα (UC) οι οποίοι είναι ελεύθεροι εξέλιξης μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα
- Το **Bavencio**[®] σε συνδυασμό με αξιτινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία 1^{ης} γραμμής ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (RCC)¹

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ¹

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του καρκίνου. **Δοσολογία** Η συνιστώμενη δόση του Bavencio ως μονοθεραπεία είναι 800 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες. Η χορήγηση του Bavencio πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η συνιστώμενη δόση του Bavencio σε συνδυασμό με αξιτινίμη είναι 800 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως σε 60 λεπτά κάθε 2 εβδομάδες και αξιτινίμη 5 mg από του στόματος λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως (με μεσοδιάστημα 12 ωρών) με ή χωρίς τροφή μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της αξιτινίμης, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις πληροφορίες προϊόντος της αξιτινίμης.

Για το πλήρες κείμενο της δοσολογίας και του τρόπου χορήγησης συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που διατίθεται από την εταιρεία

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ¹

Η αβελουμάμη αντενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με την αβελουμάμη ήταν κόπωση (30,0%), ναυτία (23,6%), διάρροια (18,5%), δυσκοιλιότητα (18,1%), μειωμένη όρεξη (17,6%), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (15,9%), έμετος (15,6%) και μειωμένο σωματικό βάρος (14,5%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥3 ήταν αναιμία (5,6%), υπέρταση (3,9%), υπονατρίαιμία (3,6%), δύσπνοια (3,5%) και κοιλιακός πόνος (2,6%). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση.

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος Bavencio, 01/2021

Η συντετμημένη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος δημοσιεύεται σε άλλη σελίδα του παρόντος

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

MERCK

Merck A.E., Λ.Κηφισίας 41-45, Κτίριο Β', 15123 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα. Τηλ. 210-6165100

Pfizer

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα, Τηλ. Επικοινωνίας 210-6785800, Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) Λεωφόρος Αθαλάσσας 26, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ. Επικοινωνίας: +357 22 817690

GC-AVEL-00005 03/2021

Νεότερα δεδομένα για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου

Παναγ. Οικονομοπούλου

MD, PhD, Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελήτρια Β΄

Αμάντα Ψυρρή

MD, PhD, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας
Β΄ Προπαιδευτική Κλινική ΠΓΝ 'Αττικό'

Από Κίνα, μόνη ή με Σιγκαπούρη, τα πλέον ενδιαφέροντα νέα δεδομένα για τον ca του ρινοφάρυγγα

Στο φετινό (2021) παγκόσμιο συνέδριο American Society of Clinical Oncology (ASCO) παρουσιάστηκαν ενδιαφέροντα νέα δεδομένα για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

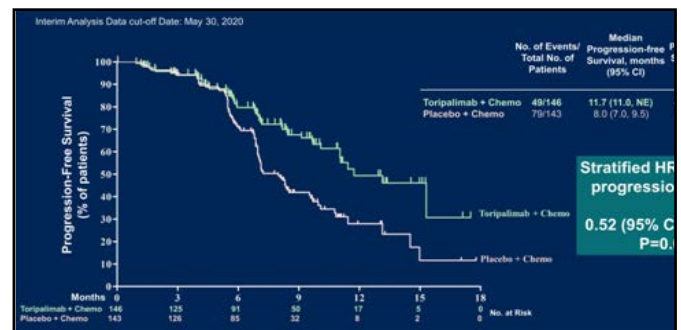
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ Υποτροπιάζων/μεταστατικός

Οι πιο ενδιαφέρουσες μελέτες αφορούσαν στον καρκίνο ρινοφάρυγγα. Μια από τις καλύτερες ανακοινώσεις του συνεδρίου, η μελέτη Jupiter-02, μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη φάσης III, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του εξανθρωποποιημένου IgG4K μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του σημείου ελέγχου PD-1 toripalimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (συνδυασμός σισπλατίνης και γεμισιταμπίνης) ως πρώτης γραμμής σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα/μεταστατικό καρκίνο ρινοφάρυγγα. Η μελέτη έλαβε χώρα στην Κίνα/Σιγκαπούρη και συμμετείχαν 289 ασθενείς.

Η προσθήκη του toripalimab στη χημειοθεραπεία οδήγησε σε αύξηση της επιβίωσης ελευθέρως προόδου νόσου (progression free survival-PFS) κατά 3,7 μήνες (11,7 μήνες έναντι 8 μηνών, HR=0.52, $p=0.0003$) (Εικόνα 1). Η διαφορά στο PFS ήταν ανεξάρτητη του PD-L1. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 77.4% έναντι 66.4% υπέρ του συνδυασμού και η διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 10 έναντι 5,7 μηνών.

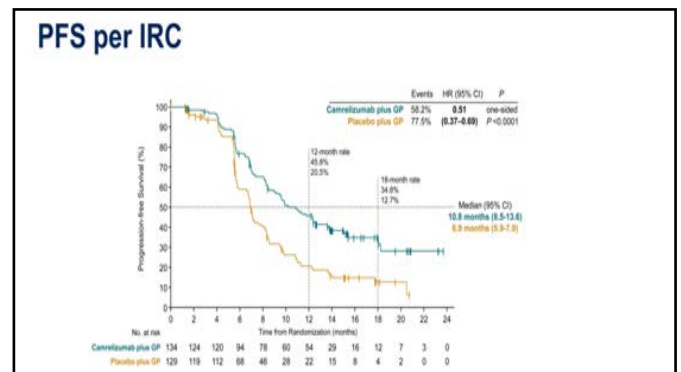
Παρότι η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών $\geq$ grade 3 και ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν στο θάνατο δεν διέφεραν μεταξύ των δύο σκελών, η συχνότητα των σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό (immune-related) ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερη στο σκέλος του toripalimab.

Μια παρεμφερής μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα, περιέλαβε 263 ασθενείς με υποτροπιάζοντα/μεταστατικό καρκίνο ρινοφάρυγγα οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν στην πρώτη γραμμή χημειοθεραπεία με ή χωρίς το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του PD-1 camrelizumab. Η μελέτη ήταν θετική για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, το PFS, το οποίο ήταν μεγαλύτερο στο σκέλος του



Εικόνα 1. Αύξηση PFS με την προσθήκη toripalimab σε ασθενείς με καρκίνο ρινοφάρυγγα

camrelizumab (6.9 έναντι 10.8 μηνών) και το όφελος αφορούσε όλες τις υποομάδες (Εικόνα 2).



Παρότι τα δεδομένα για την ολική επιβίωση δεν είναι ακόμα ώριμα, δείχνουν υπεροχή του σκέλους με το camrelizumab. Στη μελέτη αυτή, στους ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία υπήρχαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή της θεραπείας (9% vs. 5%) ή στο θάνατο (4% vs. 1%). Θα ήταν ενδιαφέρον να δούμε αν υπήρχε διαφορετικό όφελος με βάση την έκφραση του PD-L1.

Εικόνα 2. Αύξηση του PFS με την προσθήκη camrelizumab σε ασθενείς με καρκίνο ρινοφάρυγγα στην 1^η γραμμή.

Τοπικά προχωρημένος

Στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο ρινοφάρυγγα, ανακοινώθηκαν δύο μελέτες που εξέτασαν τη χορήγηση επικουρικής θεραπείας με καπεσιταμπίνη από του στόματος μετά την ριζική χημειο-ακτινοθεραπεία (Χ-ΑΚΘ).

Η πρώτη μελέτη διεξήχθη σε διάφορα κέντρα στην Κίνα και χρησιμοποίησε μετρονομική μδε σεεκαπεσιταμπίνη ως επικουρική θεραπεία. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς σταδίου III-IVA, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν 12-16 μετά την ολοκλήρωση της Χ-ΑΚΘ, ενώ επιτρεπόταν η χορήγηση εισαγωγικής χημειοθεραπείας (ΧΜΘ).

Η καπεσιταμπίνη χορηγούνταν σε χαμηλή δόση, 650 mg/m² σε μετρονομικό σχήμα για ένα χρόνο. Περίπου 80% των ασθενών που έλαβαν μέρος είχαν προχωρημένη νόσο (N2-N3) και 78% είχαν λάβει εισαγωγική ΧΜΘ. Η μελέτη ήταν θετική για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της επιβίωσης ελευθέρως αποτυχίας της θεραπείας (failure-free survival, 85% vs. 76% στην 3ετία, HR=0.52).

Επιπλέον, υπήρξε όφελος στην ολική επιβίωση (HR=0.44). Το όφελος ήταν ορατό σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική ΧΜΘ. Εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών κατάφεραν να ολοκληρώσουν ένα χρόνο θεραπεία με καπεσιταμπίνη, ενώ περίπου 9% των ασθενών παρουσίασαν gr 3 σύνδρομο παλαμών πελμάτων.

Η δεύτερη μελέτη διεξήχθη σε κέντρα της Κίνας και της Σιγκαπούρης. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς σταδίου III ή IV με υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικά βασιζόμενα στο μέγεθος πρωτοπαθούς βλάβης, στο φορτίο EBV, SUVmax στο PET και έκταση λεμφαδενικής νόσου.

Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς τυχαιοποιούνταν εξαρχής να λάβουν Χ-ΑΚΘ με ή χωρίς καπεσιταμπίνη, η οποία χορηγούνταν σε υψηλότερη δόση 1 gr/m² για 14 μέρες σε κύκλο 21 ημερών για 8 κύκλους. Οι συμμετέχοντες είχαν προχωρημένη νόσο, και οι σταδίου III (50%) έπρεπε να έχουν επιπρόσθετους υψηλού κινδύνου παράγοντες.

Προέκυψε διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο του failure-free survival (HR= 0.52, 88% vs. 73%), ενώ δεν υπήρχε διαφορά στην ολική επιβίωση. Η ανοχή στην καπεσιταμπίνη ήταν καλή, με 3,5% των ασθενών να παρουσιάζουν σύνδρομο παλαμών πελμάτων grade III.

Οι διαφορές μεταξύ των δύο μελετών ήταν:

- α) τυχαιοποίηση πριν και μετά τη Χ-ΑΚΘ,
- β) στη 2^η μελέτη δεν επιτρεπόταν εισαγωγική ΧΜΘ,
- γ) στην 1^η μελέτη οι ασθενείς έπρεπε να έχουν πλήρη ύφεση μετά τη Χ-ΑΚΘ, ενώ στη 2^η η τυχαιοποίηση γινόταν πριν τη χορήγηση της Χ-ΑΚΘ, οπότε συμπεριλαμβάνονταν όλοι οι ασθενείς
- δ) η 1^η ήταν μεγαλύτερη μελέτη,
- ε) υπήρχε διαφορά στη δόση και χορήγηση του φαρμάκου.

Ο David Rischin, που σχολίασε τις μελέτες στα highlights του συνεδρίου, τόνισε ότι με τα υπάρχοντα δεδομένα, η χορήγηση επικουρικής καπεσιταμπίνης θα μπορούσε να είναι εναλλακτική επιλογή για τους ασθενείς που δεν έχουν λάβει εισαγωγική ΧΜΘ, στους οποίους η επικουρική χορήγηση επικουρικής cisplatin/5-Fu που έχει δείξει όφελος επιβίωσης είναι δυσκολότερη.

Για τους ασθενείς που έχουν λάβει εισαγωγική Χ-ΑΚΘ, η μετρονομική καπεσιταμπίνη αυξάνει την ολική επιβίωση, αλλά πρόκειται για σχήμα με εξαιρετικά μεγάλη διάρκεια.

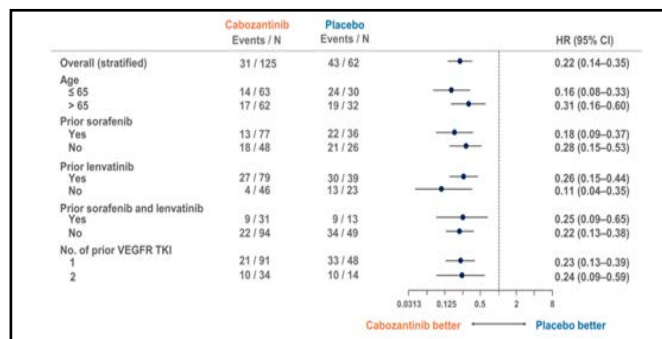
Ενδιαφέρον είναι ότι ανακοινώθηκε και έτερη φάσης III μελέτη, στην οποία η καπεσιταμπίνη ανέδειξε όφελος και ως θεραπεία συντήρησης στη μεταστατική νόσο του ρινοφάρυγγα μετά από ανταπόκριση στην εισαγωγική ΧΜΘ.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Στον ανθεκτικό στο ιώδιο διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς, μια σημαντική μελέτη αξιολόγησε τη χορήγηση cabozantinib έναντι placebo σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει δύο αναστολείς έναντι του VEGFR, όπως lenvatinib ή sorafenib. Πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν το PFS και το ποσοστό ανταπόκρισης.

Η μελέτη σταμάτησε να συγκεντρώνει ασθενείς μετά την πρώτη ανάλυση λόγω της εντυπωσιακής αύξησης στο PFS σε εκείνους που έλαβαν cabozantinib (HR=0.22). Το cabozantinib ωφέλησε όλα τις υποομάδες ασθενών (Εικόνα 3).

Η ανοχή του φαρμάκου δεν ήταν τόσο καλή με 50% των ασθενών να παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες gr III-IV.



Εικόνα 3: Το cabozantinib ωφέλησε όλες τις υποομάδες ασθενών με ανθεκτικό στο ιώδιο καρκίνο θυρεοειδούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Xu et al. JUPITER-02: Randomized, double-blind, phase III study of toripalimab or placebo plus gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for re-

- current or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC). J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr LBA2)
2. Zhang et al. Camrelizumab versus placebo combined with gemcitabine and cisplatin for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15, abstr 6000).
 3. Ma et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3, multicenter, randomized controlled trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15, abstr 6003).
 4. Miao et al. Adjuvant capecitabine in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicenter randomized controlled phase III trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15, abstr 6005).
 5. Liu et al. Capecitabine maintenance therapy after induction chemotherapy in newly diagnosed metastatic nasopharyngeal carcinoma: An open-label, randomized, controlled, phase 2 trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15, abstr 6044).
 6. Brose et al. Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy: Results from the phase 3 COSMIC-311 trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15, abstr 6001).

Νεότερα δεδομένα για τον καρκίνο του μαστού από το ASCO 2021

Ευαγγελία Μοιρογιώργου

MD, MSc, Παθολόγος Ογκολόγος Δ.Θ.Κ.Α. «Υγεία»

ΟlympiA και GeparNuevo εμπλουτίζουν, τώρα, τα ενθαρρυντικά δεδομένα στη θεραπεία του ca του μαστού

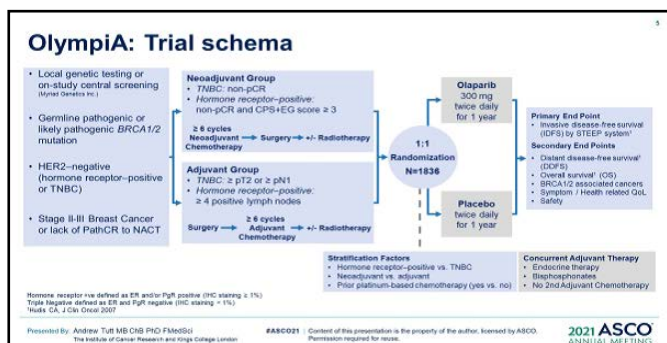
Ο καρκίνος του μαστού παραμένει η πιο συχνή μορφή καρκίνου στις γυναίκες. Και τις τελευταίες δεκαετίες έχει γίνει σημαντική πρόοδος όσον αφορά τόσο στη διάγνωσή του και στην αντιμετώπισή του, με αποτέλεσμα αύξηση της επιβίωσης. Θα γίνει σύντομη αναφορά στις πιο σημαντικές ανακοινώσεις που αφορούν τον καρκίνο του μαστού και παρουσιάστηκαν στο πρόσφατο συνέδριο ASCO 2021.

Η μελέτη OlympiA

Η πιο σημαντική μελέτη που παρουσιάστηκε είναι, ασφαλώς, η OlympiA, η οποία εξέτασε το όφελος από την χορήγηση του olaparib ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου Her-2 αρνητικό καρκίνο του μαστού με γαμετικές μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1/2. Πρόκειται για μία δυτλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3, η οποία συμπεριέλαβε 1836 ασθενείς με υψηλού κινδύνου Her-2 αρνητικό καρκίνο του μαστού (είτε τριτλά αρνητικό, είτε ορμονοθετικό) με μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1/2, οι οποίοι μετά το χειρουργείο, την ακτινοβολία και την χημειοθεραπεία (εφόσον χρειαζόταν να πάρουν) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν για ένα χρόνο olaparib ή placebo.

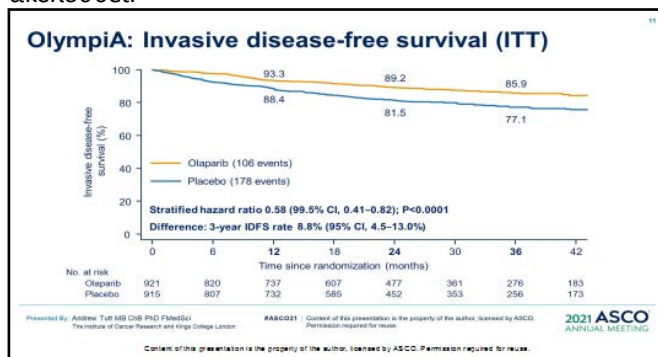
Ως ασθενείς υψηλού κινδύνου ορίστηκαν οι ασθενείς με νόσο σταδίου II-III, ή όσοι έλαβαν προεγχειρητική χημειοθεραπεία και δεν είχαν παθολογοανατομική πλήρη ύφεση (pCR).

Ο σχεδιασμός της μελέτης φαίνεται αναλυτικά στο πιο κάτω σχήμα.

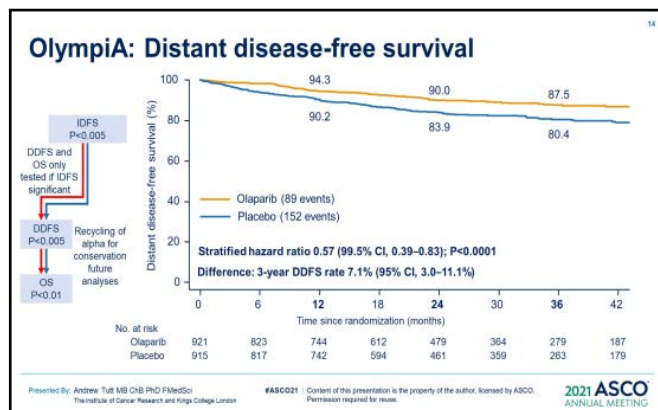


Ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, το διάστημα χωρίς διηθητική νόσο (IDFS), παρατηρήθηκε στατιστικά

σημαντικό όφελος υπέρ του σκέλους του olaparib με HR=0.58 που αντιστοιχεί σε ένα απόλυτο όφελος στο 3ετές IDFS 8.8%, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα που ακολουθεί.



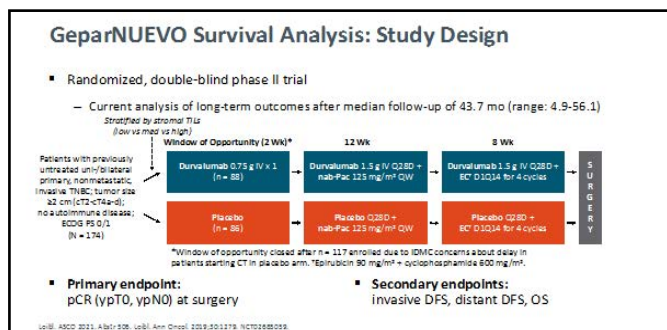
Ως προς το διάστημα χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση (DDFS), παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντικό όφελος υπέρ του σκέλους του olaparib με HR=0.57 και ένα απόλυτο όφελος στο 3ετές DDFS 7.1%.



Τα δεδομένα της ολικής επιβίωσης δεν είναι ακόμη ώριμα, υπάρχουν λιγότεροι θάνατοι στο σκέλος του olaparib, αλλά η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική. Όσον αφορά την ασφάλεια δεν παρατηρήθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τις γνωστές από τις προγενέστερες μελέτες του olaparib. Επίσης, το olaparib δεν αύξησε το ποσοστό των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της νοσηλείας στο νοσοκομείο, της λευχαιμίας ή άλλης κακοήθειας.

Η μελέτη GeparNUEVO

Η 2^η σημαντική μελέτη που ανακοινώθηκε ήταν η GeparNUEVO, μία μελέτη χορήγησης ανοσοθεραπείας προεγχειρητικά σε ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για μία μελέτη φάσης 2 στην οποία μπήκαν 174 ασθενείς και έλαβαν προεγχειρητικά για 2 εβδομάδες Durvalumab ή placebo ακολουθούμενο και στα 2 σκέλη από προσθήκη nab-paclitaxel για 12 εβδομάδες και εν συνεχεία από προσθήκη 4 κύκλων epirubicin -endoxan. Ο σχεδιασμός της μελέτης φαίνεται αναλυτικά στο σχήμα που ακολουθεί.



Το 3ετές iDFS ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερο στο σκέλος του durvalumab (85.6% έναντι 77.2% στο σκέλος του placebo, με HR=0.48 (0.24-0.97; $P = 0.0398$). Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και για το 3ετές DDFS (91.7% στο σκέλος του durvalumab έναντι 78.4% στο σκέλος του placebo, με HR= 0.31 (0.13-0.74; $P = 0.0078$). Επίσης, υπήρχε αριθμητική διαφορά στην ολική επιβίωση με 3ετες OS 95.2% στο σκέλος του durvalumab έναντι 83.5% στο σκέλος του placebo, με HR= 0.24 (0.08-0.72; $P = 0.0108$). Επιπλέον, και τα 3 αυτά καταληκτικά σημεία ήταν σημαντικά καλύτερα σε όσους ασθενείς είχαν πλήρη παθολογοανατομική ύφεση (pCR) συγκριτικά με όσους δεν είχαν. Παρόλα αυτά, η βελτίωση του ποσοστού του pCR με την προσθήκη του Durvalumab ήταν μέτρια (53.4% έναντι 44.2% στο σκέλος του placebo).

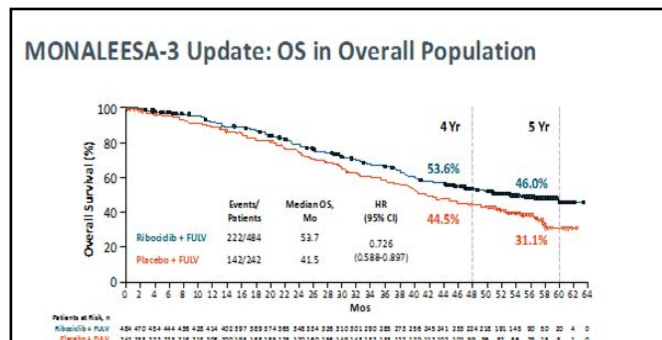
Επικαιροποιήσεις παλαιότερων μελετών με CDK4/6 αναστολείς

Επίσης στο φετινό ASCO ανακοινώθηκαν τα επικαιροποιημένα αποτελέσματα 2 προγενέστερων μελετών που αφορούν τους CDK4/6 αναστολείς, της Monaleesa-3 και της Paloma 3.

Fulvestran + ribociclib v. fulvestran + placebo

Η Monaleesa-3 σύγκρινε τον συνδυασμό fulvestrant με ribociclib έναντι fulvestrant με placebo σαν 1^η ή 2^η γραμμή θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με ορμονοθετικό Her-2 αρνητικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού

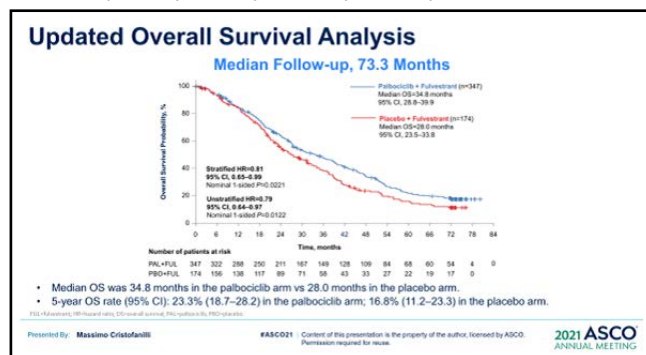
και έδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος στην ολική επιβίωση σε προγενέστερη ανάλυση. Στην πρόσφατη επικαιροποιημένη ανάλυση το όφελος στην ολική επιβίωση διατηρήθηκε στα 5 χρόνια follow up με mOS 53.7 μήνες έναντι 41.5 μήνες στο control arm (HR= 0.73; 95% CI: 0.59-0.90). Επιπλέον, στο σκέλος του ribociclib ήταν καλύτερο το διάστημα μέχρι την λήψη χημειοθεραπείας καθώς και το PFS2.



Palbociclib + fulvestran v. fulvestran + placebo

Η μελέτη Paloma-3, εξέτασε τον συνδυασμό palbociclib με fulvestrant έναντι placebo με fulvestrant σε ασθενείς που είχαν μεταστατικό ορμονοθετικό καρκίνο του μαστού σε πρόοδο νόσου μετά από ορμονοθεραπεία και έδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος στο PFS και ένα αριθμητικό αλλά όχι στατιστικά σημαντικό όφελος στην ολική επιβίωση.

Στο ASCO του 2021 ανακοινώθηκαν τα τελικά αποτελέσματα ολικής επιβίωσης μετά από follow up 73.3 μηνών. Πιο συγκεκριμένα, διατηρήθηκε το αριθμητικό όφελος στην ολική επιβίωση (όπως φαίνεται και στο διάγραμμα που ακολουθεί) και το όφελος αυτό ήταν ιδιαίτερα εμφανές στους ασθενείς με ευαίσθητη στους ενδοκρινείς χειρισμούς νόσο, καθώς και σε όσους δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία για την μεταστατική νόσο.



Τέλος, ενδιαφέρον είχε και μία ανάλυση της μελέτης Destiny-Breast 01 που αφορούσε τους ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις. Η μελέτη αυτή ήταν μία μελέτη φάσης 2 ενός σκέλους που εξέτασε την δράση ενός νέου συζευγμένου μονοκλωνικού αντισώματος του trastuzumab deruxtecan σε προεγχειρημένους ασθενείς με μεταστατικό Her-2 θετικό καρκίνο του μαστού. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής το trastuzumab deruxtecan κέρδισε την έγκριση. Στο φετινό asco

παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα σε μία μικρή ομάδα ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις. Πιο συγκεκριμένα, η αντικειμενική ανταπόκριση (ORR), το mPFS και η μέση διάρκεια ανταπόκρισης (mDoR) ήταν 58.3% (95% CI, 36.6%-77.9%), 18.1 μήνες (95% CI, 6.7-18.1), και 16.9 μήνες (95% CI, 5.7-16.9), αντίστοιχα, και ήταν συγκρίσιμα με το σύνολο των ασθενών της μελέτης (N=184) (ORR, 60.9%; mPFS, 16.4 μήνες; mDoR, 14.8 μήνες; μέσο follow-up, 11.1 μήνες).

Από τους 17 ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις στην έναρξη της μελέτης οι 7 (41.2 %) είχαν ανταπόκριση στις εγκεφαλικές μεταστάσεις και οι 7 (41.2) είχαν σταθερή νόσο στον εγκέφαλο. Βέβαια, τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να εξηγηθούν με προσοχή, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις που μπηγαν στην μελέτη. Τρέχουν όμως μελέτες που εξετάζουν τον ρόλο του trastuzumab deruxtecan σε ασθενείς με νόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Συμπερασματικά, στο φετινό asco, όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, παρουσιάστηκαν δεδομένα που αφορούσαν την επικουρική χορήγηση olaparib, επικαιροποιημένα αποτελέσματα για δύο cdk4/6 αναστολείς, την προεγχειρητική χορήγηση ανοσοθεραπείας με durvalumab, καθώς και την δράση του trastuzumab deruxtecan σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις, με την πιο σημαντική κατά την γνώμη μου την μελέτη του olaparib olympiA.

1. Andrew N.J. Tutt et al, *Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer*, *N Engl J*

Med 2021; 384:2394-240.

2. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, et al. *Durvalumab improves long-term outcome in TNBC: results from the phase II randomized GeparNUEVO study investigating neoadjuvant durvalumab in addition to an anthracycline/taxane based neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC)*. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl 15; abstr 506). doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.506

3. Dennis Slamon et al, *Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB)*. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 1001-1001. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001

4. Massimo Christofanilli et al, *Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3*. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000 *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 1000-1000.

5. Guy Heinrich Maria Jerusalem, *Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases: A subgroup analysis of the DESTINY-Breast01 trial*. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.526 *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 526-526.

Νεότερα δεδομένα στον δυνητικά κληρονομούμενο καρκίνο του μαστού

Έλενα Φούτζηλα

Παθολόγος Ογκολόγος

Clinical Assistant Professor, European University Cyprus
Ακαδημαϊκή Υπότροφος Α.Π.Θ. Γενική Κλινική Euromedica

Ιδιαίτερης σημασίας η ανίχνευση, με τον γονιδιακό έλεγχο, των, δυνητικά κληρονομούμενων, παθογόνων μεταλλάξεων στα BRCA1 ή/και BRCA2 γονίδια, μπορεί να υποδείξει τροποποίηση του θεραπευτικού σχεδιασμού του ca μαστού και του προσυμπτωματικού ελέγχου της ασθενούς

Τα αποτελέσματα μίας σημαντικής μελέτης ανακοινώθηκαν φέτος στο παγκόσμιο συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας. Πρόκειται για τη μελέτη OlympiA, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και δυνητικά κληρονομούμενες μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 ή/και BRCA2.

Στη μελέτη αυτή, ασθενείς με καρκίνο μαστού αρχικού σταδίου τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν, μετά από την καθιερωμένη ριζική θεραπεία, στοχεύουσα θεραπεία με ολαπαρίμπη ή εικονικό φάρμακο για ένα έτος. Συμμετείχαν 1836 ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο μαστού αυξημένης επικινδυνότητας για υποτροπή, μετά τη ριζική θεραπεία, η οποία περιελάμβανε χειρουργείο, χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία, έλαβαν τη στοχεύουσα θεραπεία ή το εικονικό φάρμακο. Σκοπός της μελέτης ήταν να δείξει εάν η συμπληρωματική χορήγηση ολαπαρίμπης σε ασθενείς με παθογόνες μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 ή/και BRCA2, μετά τη ριζική θεραπεία καρκίνου μαστού αρχικού σταδίου, προσφέρει σημαντικό κλινικό όφελος.

Στην ενδιαμέση προσχεδιασμένη ανάλυση των δεδομένων, η χορήγηση της ολαπαρίμπης οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση του διαστήματος ελεύθερου υποτροπής σε σχέση με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου. Δηλαδή, στις ασθενείς που έλαβαν ολαπαρίμπη ήταν πιο πιθανό να μη διαπιστωθεί υποτροπή της νόσου συγκριτικά με τις υπόλοιπες ασθενείς. Παράλληλα, το προφίλ τοξικότητας ήταν το αναμενόμενο με βάση την προηγούμενη κλινική εμπειρία και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας αυτής διαχειρίσιμες.

Αν και τα αποτελέσματα ολικής επιβίωσης είναι ακόμη πρώιμα, λιγότεροι θάνατοι έχουν διαπιστωθεί στην ομάδα ασθενών που έλαβε ολαπαρίμπη σε σχέση με τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στο, περίπου, 5% του ca του μαστού και με υψηλότερη

συχνότητα στις διαγνώσεις σε νερή ηλικία, σε συγκεκριμένους υποτύπους και σε οικογενειακό ιστορικό

Η ολαπαρίμπη ανήκει στην κατηγορία αναστολέων της πολυμεράσης της πολυ-άδενο διφωσφορικής ριβόζης (PARP). Οι αναστολείς της PARP έχουν προσφέρει σημαντικό κλινικό όφελος σε ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 ή/και BRCA2 και προχωρημένο καρκίνο μαστού. Παράλληλα, κλινικό όφελος διαπιστώνεται από τη χρήση τους και σε περίπτωση πολλών άλλων τύπων καρκίνου σε ασθενείς που φέρουν αντίστοιχες μεταλλάξεις.

Παθογόνες μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 ή/και BRCA2 ανιχνεύονται σε ποσοστό περίπου 5% των ασθενών με καρκίνο μαστού, ενώ η πιθανότητα είναι μεγαλύτερη σε περίπτωση διάγνωσης του καρκίνου σε νεαρή ηλικία, σε ασθενείς με βεβαρυμένο οικογενειακό ιστορικό ή σε περίπτωση διάγνωσης συγκεκριμένων υπότυπων. Η ανίχνευση αντίστοιχων μεταλλάξεων πραγματοποιείται με το γονιδιακό έλεγχο, δηλαδή με τον έλεγχο του DNA, αφού αυτό απομονωθεί από δείγμα περιφερικού αίματος ή σιέλου.

Η BRCA1 ή BRCA2 μετάλλαξη και η σημασία της στον ca του μαστού

Η γνώση ύπαρξης μιας μετάλλαξης στο BRCA1 ή BRCA2 γονίδιο έχει ιδιαίτερη σημασία για την ασθενή με καρκίνο μαστού, καθώς μπορεί να οδηγήσει στην τροποποίηση του θεραπευτικού πλάνου. Με βάση αυτήν την πληροφορία θα συζητηθεί το είδος της χειρουργικής επέμβασης, ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων και πιθανώς με βάση τα νεότερα αποτελέσματα η χορήγηση επιπλέον συμπληρωματικής θεραπείας.

Παράλληλα, με γνώμονα την ύπαρξη μετάλλαξης θα τροποποιηθεί ο προσυμπτωματικός έλεγχος της ασθενούς, καθώς ο κίνδυνος για δεύτερα πρωτοπαθή νεοπλα-

σματα είναι αυξημένος σε σύγκριση με αυτόν του γενικού πληθυσμού. Τέλος, ιδιαίτερη σημασία έχει η γνώση αυτή για την υπόλοιπη οικογένεια, δηλαδή τους υγιείς συγγενείς και των δύο φύλων, καθώς μπορεί να προσφέρει σημαντικές δυνατότητες πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης νεοπλασμάτων.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης συμπληρωματικής χορήγησης ολαπαρίμπης σε ασθενείς με καρκίνο μαστού που παρουσιάστηκαν στο συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας τον Ιούνιο του 2021, τονίζουν ότι ο έλεγχος μεταλλάξεων στα γονί-

δια BRCA1 ή/και BRCA2 σε ασθενείς με καρκίνο μαστού αρχικού σταδίου πιθανώς να έχει σημαντικό θεραπευτικό αντίκτυπο.

Τα αποτελέσματα της μελέτης OlympiA δημοσιεύτηκαν παράλληλα στο υψηλής εμβέλειας περιοδικό New England Journal of Medicine ¹.

1. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med 2021; 384: 2394-2405

ΠΡΟΣΕΞΤΕ ΑΥΤΟ

Πρότυπο θεραπείας συντήρησης 1^{ης} γραμμής στο μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα αναδεικνύεται, τώρα, η αβελουμάμπη

Η αβελουμάμπη (Avelumab) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που στρέφεται ενάντια στο συνδότη του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1, (anti-programmed death ligand-1 PD-L1)

Ανήκει στην ομάδα των νεότερων ανοσοθεραπειών που ονομάζονται αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (**checkpoint inhibitors**) και αποτελούν μια νέα προσέγγιση στη θεραπευτική του καρκίνου

Τα φάρμακα αυτά, δεν επιτίθενται απευθείας στα καρκινικά κύτταρα αλλά απελευθερώνουν τα Τ κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, προκειμένου να καταπολεμήσουν τον όγκο.

Με βάση στοιχεία από προκλινικά μοντέλα, φαίνεται ότι η δράση της εμπλέκει τόσο την προσαρμοστική όσο και την έμφυτη ανοσολογική λειτουργία

Η αβελουμάμπη έλαβε την πρώτη ένδειξη για το μεταστατικό καρκίνωμα Merkel cell (MCC) το 2017 και άλλαξε ριζικά τη θεραπεία του μεταστατικού MCC

Επίσης έχει λάβει ένδειξη σε συνδυασμό με την Αξιτινίμπη (Axitinib) για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με προχωρημέ-

νο ή μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC)

Στις αρχές του 2020 μια μελέτη η οποία δημοσιεύθηκε στο New England Journal of Medicine έδειξε ότι η χρήση του φαρμάκου αυτού ως θεραπεία συντήρησης, μετά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με πλατίνα, επέφερε όφελος στην ολική επιβίωση για ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο.

Με βάση τα αποτελέσματα αυτά οι ρυθμιστικές αρχές έδωσαν ένδειξη στην αβελουμάμπη ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο οι οποίοι είναι ελεύθεροι εξέλιξης μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Ως συνέπεια της έγκρισης αυτής η αβελουμάμπη καθίσταται πρότυπο θεραπείας συντήρησης πρώτης γραμμής στο μεταστατικό Ουροθηλιακό Καρκίνωμα.

Τέλος η αβελουμάμπη ερευνάται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες για την αντιμετώπιση περαιτέρω ανεκπλήρωτων αναγκών σε διάφορους τύπους καρκίνου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ



1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg enzalutamide.

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 80 mg enzalutamide

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Xtandi - 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα στρογγυλά - επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το E 40.

Xtandi - 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα οβάλ - επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με το E 80.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

To Xtandi ενδείκνυται για:

• τη θεραπεία του μεταστατικού, ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (mHSPC) σε συνδυασμό με θεραπεία στήριξης ανδρικών (ADT) σε ενήλικες άνδρες.

• τη θεραπεία του μη μεταστατικού υψηλού κινδύνου ανθεκτικού στον ενουχισμό καρκίνου του προστάτη (CRPC) σε ενήλικες άνδρες.

• τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί ή ήπια συμπτωματικοί έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στήριξης ανδρικών και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμα κλινικά.

• τη θεραπεία του μεταστατικού CRPC σε ενήλικες άνδρες των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ντοσταζέλη.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Γυναίκες που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων: Η χρήση της enzalutamide έχει συσχετιστεί με επιληπτικές κρίσεις (βλ. παράγραφο 4.8). Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES): Έχουν αναφερθεί σπάνιες αναφορές του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λαμβάνουν Xtandi (βλέπε παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μία σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με ραγδαία εξελισσόμενα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων σπασμών, κεφαλαλγίας, σύγχυσης, τύφλωσης και άλλων οπτικών και νευρολογικών διαταραχών, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικονιστικές εξετάσεις του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (MRI). Συνιστάται διακοπή του Xtandi σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES.

Δευτερογενείς κύριες Κακοήθειες: Έχουν αναφερθεί περιστατικά δευτερογενών κύριων κακοήθειών σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide σε κλινικές μελέτες. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3 τα πιο συχνά αναφερόμενα συμβάντα σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και μεγαλύτερα από το εικονικό φάρμακο, ήταν καρκίνος ουροδόχου κύστης (0,3%), αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου (0,2%), καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο (0,2%) και μεταβατικό καρκίνωμα ουροδόχου κύστης (0,1%). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν άμεσα το γιατρό τους εάν παρατηρήσουν σημάδια γαστρεντερικής αιμορραγίας, μακροσκοπική αιματοουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δυσουρία ή επώδυνη ανάγκη ούρησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με enzalutamide.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η enzalutamide είναι ένας ισχυρός επαγωγέας ενζύμων και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών ευρείας χρήσεως φαρμακευτικών προϊόντων. Συνεπώς μια ανασκόπηση των συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διεξάγεται κατά την έναρξη της θεραπείας με enzalutamide. Η ταυτόχρονη χρήση της enzalutamide με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα πολλών μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέας πρέπει γενικά να αποφεύγεται εάν η θεραπευτική τους δράση είναι μεγάλη σημασίας για τον ασθενή, και εάν οι προσρμογές της δόσης δεν μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν βάσει της παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η συγχρήγηση με βαρφαρίνη και αντιπηκτικά ομοιάζοντα με κουμαρίνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Xtandi συγχρησιμοποιείται με ένα αντιπηκτικό που μεταβολίζεται από το CYP2C9 (όπως η βαρφαρίνη ή ασενοκαρβονόλη), πρέπει να διεξαχθεί επιπρόσθετη παρακολούθηση της Διεθνούς Ομολοποιημένης Σχέσης (International Normalised Ratio-INR).

Νεφρική δυσλειτουργία: Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς η enzalutamide δεν έχει μελετηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία: Μια αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της enzalutamide έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, πιθανά συσχετιζόμενη με την αυξημένη κατανομή στους ιστούς. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, αναμένεται ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα για να φτάσουν οι συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση και ο χρόνος μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη φαρμακολογική δράση καθώς και οι χρόνοι για την έναρξη και μείωση της ενζυμικής επαγωγής μπορεί επίσης να αυξηθούν.

Πρόσφατη καρδιαγγειακή νόσος: Στις μελέτες φάσης 3 αποκλείστηκαν ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (κατά τους τελευταίους 6 μήνες) ή ισθαθική στηθάγχη (κατά τους τελευταίους 3 μήνες), καρδιακή αναπόφρακτη κατηγορία III ή IV κατά New York Heart Association (NYHA) εκτός αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction-LVEF) ≥ 45%, βραδυκαρδία

ή μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν το Xtandi συλλαμβάνεται σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία ανδρικών ορμονικών αποκλεισμού μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT. Σε ασθενείς με ιστορικό ή ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT, οι θεράποντες γιατροί πρέπει να αξιολογούν το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για εμφάνιση καλικάς ταχυκαρδίας δικήν ριπίδου (Torsade de pointes) πριν την έναρξη του Xtandi.

Χρήση με χημειοθεραπεία: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χρήσης του Xtandi με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί. Η συγχρήγηση της enzalutamide δεν έχει καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ενδοφλέβιας ντοσταζέλης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενίας επαγόμενης από τη ντοσταζέλη. **Αντιδράσεις υπερευαίσθησης:** Αντιδράσεις υπερευαίσθησης εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, οίδημα προσώπου, γλώσσας, χείλους ή φάρυγγα, ή εξάνθημα έχουν παρατηρηθεί με enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs) με την enzalutamide. Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να σταματήσουν να λαμβάνουν τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιλήψη του προφίλ ασφαλείας: Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι εξασθένιση/κόπωση, εξάψεις, υπέρταση, κατάγματα, και πτώση. Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν νοτική διαταραχή και ουδετεροπενία. Επιληπτική κρίση παρουσιάστηκε στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide, στο 0,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδιο. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν enzalutamide (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία συχνότητας εμφάνισης. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφοειδούς συστήματος	Όχι συχνές: λευκοπενία, ουδετεροπενία Μη γνωστές: θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές: οίδημα προσώπου, οίδημα γλώσσας, οίδημα χείλους, οίδημα φάρυγγα
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές: άγχος Όχι συχνές: οπτική ψευδαίσθηση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: κεφαλαλγία, επηρεασμένη μνήμη, αμνησία, δυσανεξία, διαταραχή στην προσοχή, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών Όχι συχνές: νοτική διαταραχή, επιληπτικές κρίσεις Μη γνωστές: σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές: ισχαιμική καρδιακή νόσος* Μη γνωστές: παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: εξάψεις, υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Μη γνωστές: ναυτία, έμετος, διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: ξηροδερμία, κνησμός Μη γνωστές: εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές: κατάγματα* Μη γνωστές: μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία, οστεοαλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος και του μαστού	Συχνές: γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: εξάνθημα, κόπωση
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές: πτώση

* Αυθόρμητες αναφορές από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου
* Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) των «Σπασμών» συμπεριλαμβανομένων των σπασμών, σπασμών γενικευμένης επιληψίας, σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων, εστιακών επιληπτικών κρίσεων και status epilepticus. Αυτό περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων με επιπλοκές που οδηγούν σε θάνατο.

* Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Εμφραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχαιμική καρδιακή νόσος», συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων προτιμώμενων όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυχαioποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3: στηθάγχη, στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ασταθής στηθάγχη, ισχαιμία του μυοκαρδίου και αρτηριοσκλήρυνση στεφανιαίας αρτηρίας.

† Όπως αξιολογήθηκε από τυποποιημένα ερωτήματα MedDRA (SMQs) «Εμφραγμα του μυοκαρδίου» και «Άλλη ισχαιμική καρδιακή νόσος», συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων προτιμώμενων όρων που παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον δύο ασθενείς σε τυχαioποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3: στηθάγχη, στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ασταθής στηθάγχη, ισχαιμία του μυοκαρδίου και αρτηριοσκλήρυνση στεφανιαίας αρτηρίας.

‡ Περιλαμβάνει όλους τους προτιμώμενους όρους με τη λέξη «κάταγμα» στα σόσα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Επιληπτική κρίση: Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, 22 (0,5%) από τους 4168 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση 160 mg enzalutamide εμφάνισαν επιληπτική κρίση, ενώ τρεις ασθενείς (0,1%) που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ένας ασθενής (0,3%) που έλαβε βικαλουταμίδιο εμφάνισαν επιληπτική κρίση. Η δόση φαίνεται να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικής κρίσης, όπως αντικατοπτρίζεται από τα προκλινικά δεδομένα και από τα δεδομένα από μια μελέτη κλιμακώσεως της δόσης. Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με προηγουμένη επιληπτική κρίση ή με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης. Σε μια δοκιμή μονού σκέλους 9785-CL-0403 (UPWARD) για την αξιολόγηση της επίπτωσης των επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιαθεσιακούς παράγοντες για εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (από τους οποίους 1,6% είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων), 8 από 366 (2,2%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με enzalutamide εμφάνισαν μια επιληπτική κρίση. Η διάρκεια διαρκείας της θεραπείας ήταν 9,3 μήνες. Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός μέσω του οποίου η enzalutamide μπορεί να μειώσει τον ουδό των επιληπτικών κρίσεων, αλλά θα μπορούσε να σχετιστεί με τα δεδομένα από *in vitro* μελέτες που δείχνουν ότι η enzalutamide και ο ενεργός μεταβολίτης της προσδεύονται και μπορεί να αναστέλλουν τη δραστηριότητα των διαύλων των ιόντων χλωρίου του GABA.

Ισχαιμική καρδιακή νόσος: Σε τυχαioποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η ισχαιμική καρδιακή νόσος εμφανίστηκε στο 3,7% των ασθενών που έλαβαν enzalutamide και ADT συγκριτικά με 1,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και ADT. Δεκαπέντε (0,4%) ασθενείς που έλαβαν enzalutamide και 2 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν συμβάν ισχαιμικής καρδιακής νόσου που οδήγησε σε θάνατο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χαλκίδας, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία. Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/846/002 (40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

EU/1/13/846/003 (80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Ιουλίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Φεβρουαρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 30 Απριλίου 2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΓΙΑ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ

Ελλάδα*		
Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή τιμή
40 mg /TAB	Κουτί X 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	€ 2.261,67
Κύπρος*		
Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Λιανική τιμή με ΦΠΑ
40 mg /TAB	Κουτί X 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	€ 3.009,25

*Κυκλοφορούν μόνο τα 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ».



Astellas Pharmaceutics A. E. B. E.
Αγριλάου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα. Τηλ. 210 8189 900, Fax 216 8008 998
www.astellas.com/gr

Τοπικός Αντιπρόσωπος/Διανομέας προϊόντων Astellas στην Κύπρο:
Novagem Ltd, Τηλ: 00357 22483858