

Farmaci biomolecolari: farmacologia clinica, razionale e validazione del loro uso nel paziente oncologico anziano

Biomolecular drugs: clinical pharmacology, rationale and validation in the elderly oncology patient

Summary

Due to their high specificity, biomolecular targeted cancer therapies are used as a sort of "magic bullet" to hit the desired molecular targets. Although they are extremely widespread in medical research, therapeutic applications have only been studied in the last few years. Here we discuss the pharmacotoxicological aspects of developing these new anticancer agents with particular attention to proper study design and methodology, including pharmacodynamics and pharmacokinetic aspects. Although the clinical studies are still taking place, there is increasing evidence of therapeutic results without major toxicological effects especially in elderly oncology patients.

Cova D, Velleca R. Biomolecular drugs: clinical pharmacology, rationale and validation in the elderly oncology patient. *Trends Med* 2008; 8(1):29-40.

© 2008 Pharma Project Group srl

Dario Cova, Rossella Velleca
Unità Operativa Complessa di Onco-Geriatría,
Centro di Gerofarmacologia e
Farmacovigilanza,
Istituto Geriatrico Pio Albergo Trivulzio
Milano

Key words:
**biomolecular therapy
cancer
elderly
clinical pharmacology**

 **Dario Cova**
Unità Operativa Complessa di
Onco-Geriatría,
Centro di Gerofarmacologia e
Farmacovigilanza,
Istituto Geriatrico Pio Albergo Trivulzio
Via A. Trivulzio, 15
20146 Milano

Negli ultimi anni le conoscenze sull'origine dei tumori hanno fatto passi decisivi. Non deve quindi sorprendere che anche la ricerca farmacologica abbia dedicato molto impegno a sviluppare farmaci biomolecolari secondo i nuovi concetti: maggior precisione nel colpire il bersaglio e minori effetti tossici associati alla terapia¹⁻⁸. Le nuove molecole appaiono di particolare interesse per l'oncologia geriatrica per le caratteristiche di seguito riportate:

- Agendo su una definita alterazione molecolare sono farmaci specifici. Esercitano la loro azione solamente in quei tumori che manifestano quella particolare alterazione mirata al farmaco. Quindi non sono farmaci antitumorali ma farmaci efficaci solamente verso tumori causati da uno specifico errore molecolare.

- Sono farmaci poco tossici. Essendo l'azione diretta ad alterazioni specifiche del tumore, non causano danni di un certo rilievo alle cellule sane. I farmaci oggi allo studio non presentano quindi effetti tossici rilevanti neppure dopo lunghe somministrazioni.
- Farmaci poco tossici si prestano in modo particolare per la terapia dei tumori negli anziani. Accanto a specifiche caratteristiche che regolano l'azione dei farmaci, il paziente anziano presenta spesso condizioni che impediscono di utilizzare dosaggi elevati come nei soggetti più giovani.

Accanto alle decine di farmaci oggi in fase avanzata di sperimentazione, moltissimi composti stanno affrontando l'esame sull'uomo: tali farmaci costituiscono gli avamposti di una lunghissima serie di

Tabella 1. Profilo di attività di alcuni farmaci con target molecolare.

Target unico	Target multiplo
Bevacizumab (anti-VEGF MAb)	BAY 43-9006 (Raf-I, VEGFR-2 e -3, PDGFR- β)
Cetuximab (EGFR MAb)	PTK787 (VEGFR-I, -2 e -3, PDGFR- β , c-Kit)
IMC-1121b (VEGFR-2 MAb)	SUII248 (VEGFR-I, -2 e -3, Flt-3, PDGFR, c-Kit, CSF-I ZD6474 (VEGFR, EGFR) AEE-788 (VEGFR, EGFR, erb) AMG 706 (VEGFR, PDGFR, c-Kit, Ret)

composti e taluni, quali gli agenti riportati in tabella 1, già di utilizzo clinico.

Farmacologia Clinica

Come gli altri farmaci antitumorali, i nuovi farmaci a bersaglio biomolecolare devono seguire un preciso percorso che va dalla sperimentazione preclinica agli studi clinici articolati in studi di Fase I, Fase II e Fase III. A livello preclinico, l'uso di modelli selezionati o manipolati allo scopo di essere particolarmente dipendenti dagli eventi che coinvolgono specifici bersagli molecolari, che si realizzano con la conduzione di studi in vitro, dovrà essere accompagnato come d'uso dallo studio farmaco-tossicologico nell'animale da esperimento, essenziale fase di caratterizzazione preclinica, studi che trovano notevoli difficoltà di applicazione per i prodotti biotecnologici poiché la specie-specificità che caratterizza proteine ed acidi nucleici limita in modo determinante lo studio farmaco-tossicologico nell'animale. Per ovviare a questi problemi sono molto utili gli studi sulle cellule umane in coltura dalle quali si possono ricavare informazioni utili per il disegno della sperimentazione sull'uomo. La vitalità cellulare in presen-

za della sostanza può indicare eventuali azioni nocive, cascate metaboliche innescate dall'interazione ligando-recettore, indicazioni farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche possono essere evidenziate e quantizzate. L'uptake cellulare, il passaggio delle macromolecole attraverso la membrana cellulare o l'azione di molecole o strutture veicolanti possono essere studiati efficacemente. I sistemi cellulari consentono lo studio della localizzazione intracellulare, citoplasmatica o nucleare o in subcompartimenti, oltre ai ben noti studi di binding su membrane isolate o in cellule transfettate. Le caratteristiche farmacocinetiche, i processi metabolici e di degradazione, gli aspetti tossicologici dipenden-

ti dalla struttura del farmaco a target biomolecolare sono largamente condizionate dalle caratteristiche chimico-fisiche, in specie per quelli caratterizzati da alto peso molecolare⁹, per le notevoli differenze dei composti riportati in tabella 2.

I farmaci a basso peso molecolare sono caratterizzati da un'azione rapida, da una precisa relazione dose-risposta, da un effetto limitato nel tempo. I prodotti biotecnologici sono caratterizzati da un'azione non immediata, non manifestano la caratteristica relazione dose effetto ma un comportamento a campana. La dose più efficace è racchiusa in un ristretto dosaggio ed un suo ulteriore aumento comporta spesso perdita d'efficacia. L'attività è in genere non limitata

Tabella 2. Caratteristiche farmacotossicologiche dei farmaci a target biomolecolare.

Basso peso molecolare	Alto peso molecolare
Specie indipendenti	Specie specifici
Non-immunogenici	Immunogenici
Metabolizzati	Degradati
Tossicità	Iper-attività
Azione breve	Azione prolungata
Dose-risposta	Dose a campana
Azione limitata	Attività vasta
Via orale	Via sistemica
Uso multiplo	Uso discontinuo
Bioequivalenza	Comparazione

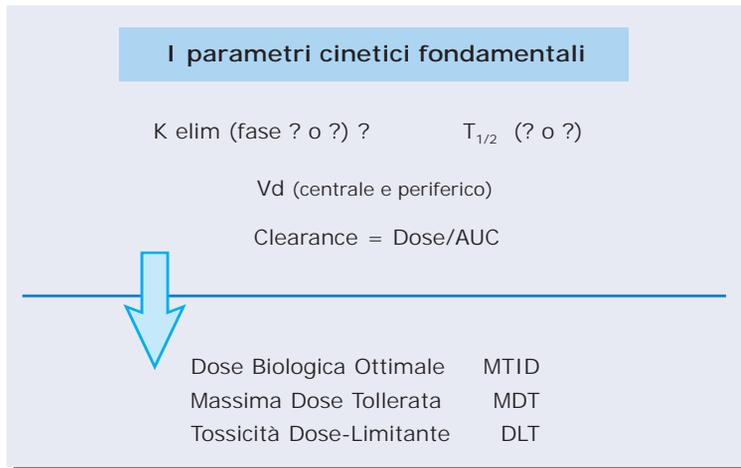
a distretti dell'organismo e la durata nel tempo si prolunga secondo una cinetica molto diversa rispetto a quella dei farmaci a basso peso molecolare. Ulteriori differenze sono nella via di somministrazione. I farmaci a piccolo peso molecolare vengono per lo più somministrati per via orale, quelli di origine biotecnologica devono essere somministrati per via sistemica o veicolati associati a strutture molecolari complesse. I farmaci tradizionali prevedono una somministrazione multipla mentre i prodotti biotecnologici richiedono somministrazioni dilazionate nel tempo. Per i primi si valuta l'efficacia secondo i criteri di bioequivalenza mentre per i prodotti biotecnologici la comparazione tra prodotti avviene in modo diretto per confronto di attività.

Le maggiori attenzioni sono ovviamente richieste per la verifica delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche poiché le prime condizionano largamente l'attività del farmaco biomolecolare e quindi anche la potenziale tossicità per le relazioni intercorrenti riportate in figura 1⁹⁻¹².

Per gli agenti a bersaglio biomolecolare il disegno e la conduzione degli studi clinici sono di seguito riassunti:

- quale schedula di somministrazione e quale dose garantiscono il massimo effetto biologico?
- Il farmaco sperimentale è in grado di riprodurre *in vivo* (sul tumore o su un tessuto "surrogato") l'effetto biologico che si osserva *in vitro*?
- Saggi biologici messi a punto per la valutazione dell'attività del farmaco sono predittivi di un beneficio clinico?

Figura 1. Parametri farmacocinetici nella valutazione di farmaci a target biomolecolare condizionanti la farmacodinamica e la tossicità dose limitante.

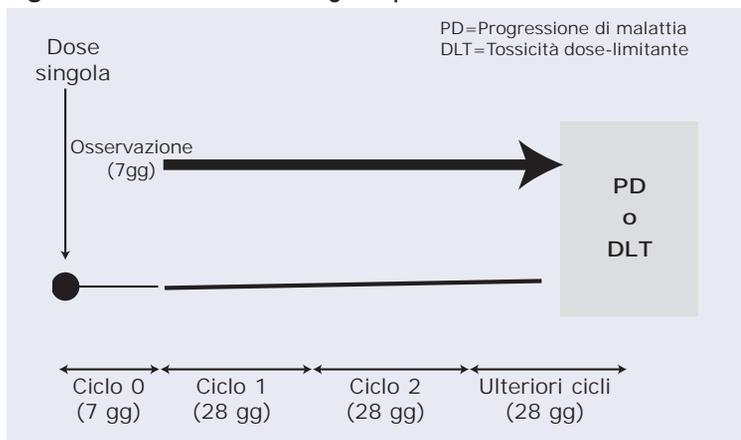


Una serie di fasi di studio clinico consentono di verificare gli effetti tossici di un farmaco biomolecolare prima della sua somministrazione su larga scala. Negli studi di Fase I si affronta l'impatto iniziale del farmaco con l'uomo con le definizioni della dose biologica ottimale (MTID). Dosi minime di farmaci, ragionevolmente prive di tossicità ed efficacia, vengono aumentate fino ad osservare effetti tossici acuti, come riportato in figura 2 per ZD 6474, farmaco biomolecolare ad azione anti-VEGFR ed anti-EGFR, attivo

sui tumori del colon-retto e del tumore polmonare non a piccole cellule¹³. Questi studi prevedono anche aspetti di tollerabilità non legati al dosaggio del farmaco.

Tra gli obiettivi dello studio di Fase I abbiamo la definizione dello spettro di tossicità, della farmacocinetica e della farmacodinamica in pazienti portatori di varie patologie che hanno come endpoint la definizione della tossicità intesa come inibizione del target molecolare. Gli studi di Fase II hanno come obiettivo la definizione dell'attività su

Figura 2. ZD 6474 60-600mg/die per os: studio di fase I.



pazienti selezionati in base all'espressione del target (target oriented) e, al di là della conferma della dose biologica ottimale, la valutazione della risposta obiettiva intesa principalmente come tasso di progressione e tempo alla progressione o di eventuali altri endpoint clinici. In pratica si devono selezionare portatori di una specifica patologia, con caratteristiche indicate preliminarmente. Lo studio, sovente complesso, richiede alcune decine o poche centinaia di pazienti ed ha l'obiettivo di identificare un'eventuale attività terapeutica del composto e di definire, in prima approssimazione, la dose terapeutica opportuna.

Lo studio di Fase III deve dimostrare la superiorità terapeutica del nuovo composto rispetto alle migliori terapie disponibili ovvero l'efficacia e il beneficio per il paziente (per esempio sopravvivenza globale e qualità di vita). E' una prova di confronto eseguita su pazienti randomizzati che ricevono l'una o l'altra terapia in doppio cieco, per valutare

quale trattamento ha meglio risposto ai criteri di efficacia stabiliti all'inizio. Il giudizio sarà complesso e modulare perché accanto all'efficacia terapeutica si devono valutare gli effetti tossici, per cui, a parità di effetto terapeutico, sarà migliore quel farmaco che causerà minori effetti collaterali. Questo impianto non trova piena validità per i farmaci biomolecolari. La diversità di struttura e di comportamento cinetico rispetto ai farmaci a basso peso molecolare, l'effetto sostitutivo o l'azione farmacologica predeterminata, il comportamento farmaco-tossicologico simile tra composti della stessa struttura, convergono nel richiedere percorsi di studio modificati. L'impianto dello studio al momento della progettazione deve considerare la natura del prodotto, gli scopi della sperimentazione ed il risultato atteso. La valutazione dei risultati potrà essere diretta se si determina l'effetto terapeutico, indiretta se viene considerato un parametro non direttamente responsabile della malattia.

L'elevata specificità d'azione influisce anche sui criteri di selezione dei pazienti su cui studiare i nuovi composti¹¹. Sempre più spesso viene messa in discussione la necessità di grandi studi di fase III. Una fase II ben condotta può dare completa indicazione circa l'attività del composto in esame.

Molto più complesso appare lo studio di associazione tra composti a basso PM e nuovi composti. In particolare in oncologia l'associazione farmaci citotossici-prodotti biologici richiede un notevole impegno e competenza.

Il confronto con le autorità regolatorie prevede iter che si discostano, almeno in parte, dai percorsi più definiti messi progressivamente a punto nel corso di molti anni. Innanzitutto i farmaci biomolecolari vengono autorizzati non più da agenzie nazionali ma dall'EMA, l'agenzia europea che è preposta come unica agenzia per conto di tutti gli stati europei. Anche se i giudizi vengono emessi in base a criteri generali e codificati, nei

Tabella 3. Modificazione dei parametri farmacocinetici nell'anziano.

Assorbimento	Invariato e/o diminuito per riduzione superficie assorbente, motilità e modificazioni del pH gastrico
Biodisponibilità orale	Aumentata per farmaci soggetti a effetto di primo passaggio epatico
Distribuzione	Diminuito o aumentata in funzione delle caratteristiche chimico fisiche del farmaco e delle variazioni di composizione dei tessuti
Volume di Distribuzione (Vd)	Diminuito per farmaci idrosolubili. Aumentato per farmaci liposolubili
Metabolismo epatico	Diminuito per reazioni Citocromo P450 dipendenti. Diminuzione flusso ematico, massa epatica, numero epatociti funzionanti
Escrezione	Renale: diminuita filtrazione glomerulare e secrezione tubulare, ridotto flusso ematico

confronti dei nuovi farmaci biomolecolari appaiono più flessibili e le approvazioni fanno seguito a sperimentazioni disegnate secondo i criteri dettati dalla struttura, dall'azione dei nuovi composti e concordati con le agenzie regolatorie. Per molti composti è stato consentito un iter sperimentale ridotto, noto come fast-track, che riduce i tempi ed i costi di sperimentazione in considerazione della grande potenzialità terapeutica e della bassa tossicità attesa di questi composti.

Per i farmaci a target biomolecolare a basso peso molecolare, in relazione alle caratteristiche riportate in tabella 2, sono state sviluppate formulazioni orali per cui risulta importante condurre studi di farmacocinetica atti a valutare alcuni aspetti essenziali quali biodisponibilità, distribuzione, metabolizzazione ed eliminazione del farmaco biomolecolare, in particolare vengono valutate alcune caratteristiche quali la linearità della farmacocinetica, la riproducibilità della biodisponibilità, il pattern metabolico, i fattori che influenzano la variabilità inter/intra-paziente, l'efficacia e la tollerabilità.

Questi studi sono molto importanti nel paziente anziano poiché la farmacocinetica risente largamente delle modificazioni fisiologiche dovute all'invecchiamento (vedi tabella 3), con conseguente modifica dei parametri che vanno poi a condizionare l'attività stessa del farmaco a target biomolecolare.

In tabella 4 è riportata la biodisponibilità orale e il $T_{1/2}$ della fase terminale di alcuni farmaci a target biomolecolare. Negli ultimi anni si è assistito

Tabella 4. Biodisponibilità orale e $t_{1/2}$ di alcuni farmaci a target biomolecolare.

Farmaco per os	Biodisponibilità Orale (%)	$T_{1/2}$ (ore) Fase terminale
Imatinib mesilato	90-98	18-22
Gefitinib	55-60	38-42
Erlotinib	50-55	24-30
Lonafarnib	50-55	5-9
Lapatinib	60-65	18-22
SU 11248	50-60	38-42
PTK/ZK	38-58	2-4
ZD 6474	45-65	> 100

ad un crescente utilizzo di agenti chemioterapici a formulazione orale nel trattamento di numerose neoplasie. Anche i farmaci biomolecolari si prestano benissimo a questo tipo di somministrazione, come riportato in tabella 4. Alla base di questo indirizzo, oltre alla documentata efficacia, vi sono sia considerazioni legate alla eliminazione dei costi correlati alla somministrazione endovenosa ed all'assistenza infermieristica così come all'impiego di cateteri venosi centrali e di pompe infusionali, ma anche esigenze legate al miglioramento della qualità della vita del paziente oncologico anziano. Alcuni studi, infatti, hanno documen-

tato come, a parità di efficacia, oltre 90% dei pazienti preferisca la formulazione orale del farmaco.

Anche lo studio del pattern metabolico di questi farmaci riveste un ruolo importante in relazione al metabolismo epatico a cui vanno incontro ad opera degli isoenzimi CYP450, così come riportato in tabella 5¹⁴⁻¹⁷. Peraltro la polifarmacoterapia a cui va incontro circa il 90% dei pazienti anziani in relazione alla aumentata comorbilità aumenta il rischio di interazioni tra farmaci, in particolare tra quelli il cui metabolismo coinvolge il sistema del citocromo P450 come riportato in tabella 5 per alcuni farmaci biomolecolari.

Tabella 5. Isoenzimi CYP450 coinvolti nel metabolismo epatico di alcuni farmaci a target biomolecolare.

CYP 3A4	Imatinib mesilato, gefitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, ZD6474, bevacizumab, SU-11248, bortezomib, trastuzumab, cetuximab
CYP 3A5	Imatinib mesilato, erlotinib, lapatinib
CYP 1A2	Bortezomib
CYP 2C8	Imatinib mesilato
CYP 2C9	Imatinib mesilato, bortezomid
CYP 2C19	Talidomide, lapatinib, bortezomib
CYP 2D6	Imatinib mesilato, bortezomib

Applicazioni cliniche dei farmaci biomolecolari nel paziente oncologico anziano

Se tuttora nel paziente oncologico anziano la terapia "classica" è ancora di tipo citostatico, la ricerca registra già oggi la messa a punto di farmaci quali quelli biomolecolari sempre più efficaci e con minori effetti collaterali, anche se le attuali esperienze di trattamento mirato con questi farmaci sono limitate in numero nel paziente anziano poiché lo sviluppo di agenti terapeutici di questo tipo è altamente costoso.

I benefici della terapia antitumorale nel soggetto anziano si verificano quando non sono soddisfatte le condizioni di seguito riportate: l'aspettativa

del paziente è maggiore della sopravvivenza dovuta alla neoplasia (quale evoluzione naturale della patologia); la qualità della vita del paziente rischia di deteriorarsi a causa della neoplasia; il rischio di complicazioni terapeutiche è minore del rischio di morte o di peggioramento della qualità di vita causati dalla neoplasia. I maggiori ostacoli a questa valutazione sono rappresentati dalla diversità della popolazione anziana e dalle variazioni del comportamento neoplastico dell'anziano. Risulta pertanto fondamentale la ricerca di indici precisi di invecchiamento, in grado di stabilire le aspettative di vita e la riserva funzionale del soggetto anziano. Il management dei pazienti an-

ziani affetti da neoplasia dovrebbe di conseguenza basarsi su un'attenta valutazione globale del singolo individuo^{18,19}. A tal fine molto utile risulta l'impiego di scale geriatriche che considerano le aree funzionali, nutrizionali, cognitive, emotive e socio-economiche dei pazienti anziani. Le principali scale di valutazione geriatrica sono la ADL (*Activities of Daily Living*), la IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) e la Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM), tabella 6. Quest'ultima in particolare si è rivelata uno strumento utile per valutare e programmare la scelta terapeutica migliore anche quando si intraprende un trattamento con farmaci biomolecolari.

Tabella 6. Elementi necessari per una Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM).

Parametro	Elementi
Funzione	Performance status
	ADL IADL
Comorbilità	Numero delle comorbilità Severità delle comorbilità (indice delle comorbilità)
Condizioni Socio-economiche	Condizioni di vita Presenza ed adeguatezza dei caregivers Stato di abbandono, maltrattamenti
Funzioni Cognitive	MMS di Folstein Altri tests
Condizioni emozionali	Scala della depressione geriatrica
Farmaci	Numero di farmaci Appropriatezza dei farmaci Rischio di interazioni tra farmaci
Nutrizione	Mini stato nutrizionale
Sindromi Geriatriche	Demenza Delirio Depressione Cadute Fratture spontanee Incontinenza

Per quanto riguarda i tumori solidi e trattati con i nuovi farmaci a bersaglio biomolecolare, in monoterapia o in combinazione, per le caratteristiche peculiari che abbiamo già esposto, l'anziano si è dimostrato essere un candidato ideale all'utilizzo di questa classe di farmaci. Per il Gefitinib e per l'Erlotinib vi sono studi conclusi e ongoing sul tumore del polmone non microcitoma in stadio avanzato, mentre per Cetuxibab e Trastuzumab sono in corso studi clinici nel trattamento dei tumori del colon retto e del carcinoma mammario metastatico effettuati stratificando i pazienti per età (> 65 anni vs < 65 anni) che non hanno evidenziato diversità tra i pazienti anziani e quelli giovani in termini di efficacia.

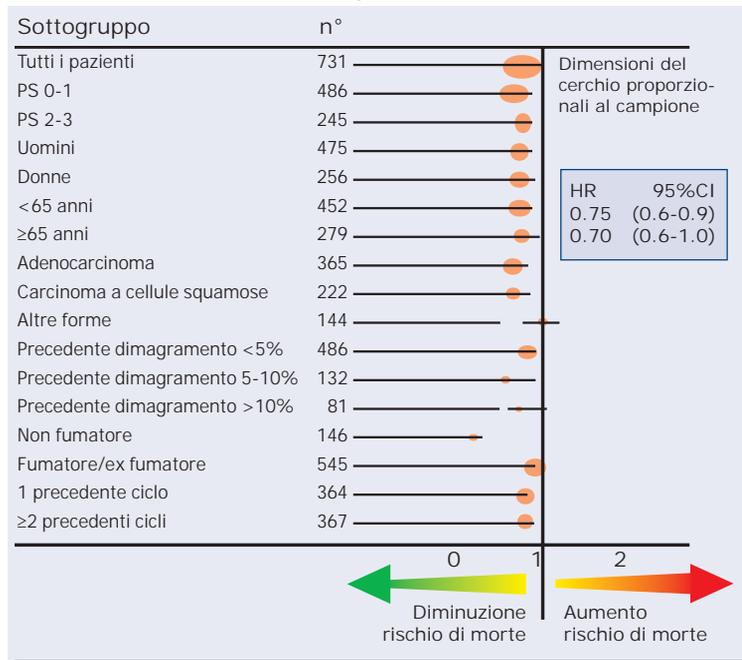
Recentemente sono stati condotti numerosi studi sugli inibitori selettivi della tirosin-chinasi associata al Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) tra cui Erlotinib²⁰⁻²⁵ e Gefitinib²⁶⁻³³ che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della somministrazione in pazienti anziani affetti da tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in fase avanzata precedentemente sottoposti ad almeno una linea di trattamento chemioterapico. Uno studio di fase III (BR.21) è stato condotto da Shepherd e collaboratori^{20,21} in pazienti affetti da NSCLC. Questo è il primo studio randomizzato in cui si dimostra un vantaggio in termini di sopravvivenza per un inibitore dell'EGFR dopo una prima o seconda linea di chemioterapia nel NSCLC. All'interno di questo studio, pazienti affetti da NSCLC stadio IIIB/IV pretrattati venivano randomizza-

ti a ricevere Erlotinib alla dose di 150 mg al giorno o placebo con l'obiettivo primario di valutare la sopravvivenza globale. Sono stati arruolati 731 pazienti con un'età mediana di 61 anni: 488 nel braccio con Erlotinib e 243 nel braccio con placebo. Il tasso di risposte obiettive nel gruppo dei pazienti trattati con Erlotinib è stato pari all'8.9%. La sopravvivenza globale è risultata pari a 6.7 mesi mentre nel braccio con placebo era di 4.7 mesi con una differenza statisticamente significativa (p=0.001), figura 3. Differenze statisticamente significative a vantaggio dell'Erlotinib sono state riportate anche in termini di sopravvivenza libera da progressione (2.23 mesi vs 1.84 mesi), qualità di vita e tempo al peggioramento dei sintomi correlati alla malattia. Relativamente alla qualità di vita, sono sta-

ti presentati i dati dello studio all'ultimo congresso della Società Americana di Oncologia Clinica. Obiettivo primario nell'analisi della qualità di vita era il tempo al peggioramento di sintomi quali tosse, dispnea e dolore. I pazienti in trattamento con Erlotinib hanno presentato risultati clinicamente e statisticamente superiori relativamente a questo parametro 4.9 mesi vs 3.68 mesi per la tosse (p=0.04), 4.7 vs 2.89 mesi per la dispnea (p=0.01), 2.79 vs 1.91 mesi per quanto riguarda il dolore (p=0.02). Sono state registrate differenze statisticamente significative in termini di funzione fisica e qualità di vita globale a favore dell'Erlotinib²².

Il Gefitinib, come è noto, è una molecola che si è dimostrata molto maneggevole con scarsa o nessuna tossicità mi-

Figura 3. Studio BR 21 condotto dal National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group in pazienti affetti da NSCLC trattati con erlotinib 150 mg/giorno, precedentemente sottoposti a una I e II linea di trattamento chemioterapico.



dollare ed una lieve e modica tossicità sistemica (rash e diarrea), ma ad oggi caratterizzata ancora da una modesta attività nelle numerose neoplasie solide²⁶⁻³³. Da studi di Fase II e III condotti sul Gefitinib è emerso che esso, globalmente, ha uno scarso impatto sull'Overall Survival, ma in alcuni casi porta ad una risposta obiettiva e/o ad un miglioramento della sintomatologia. Inoltre gli effetti collaterali sono risultati essere estremamente ridotti rispetto ad un regime chemioterapico. In uno studio condotto da Soto Parra e collaboratori²⁸ su 30 pazienti anziani il Gefitinib ha mostrato un'efficacia limitata, ma è stato ben tollerato dal paziente senza sostanziali differenze tra i vari sottogruppi d'età o con diverso performance status. Inoltre la compliance al trattamento è stata elevata, fatto sicuramente legato alla somministrazione orale e domiciliare del farmaco ed alla sua buona tollerabilità. Capuzzo e collaboratori³⁰ hanno valutato 40 pazienti anziani trattati con Gefitinib con un'età mediana di 74 anni (range 70-88 anni) affetti da NSCLC, precedentemente sottoposti a chemioterapia di I e II linea; il trattamento con Gefitinib è risultato ben tollerato e con una compliance elevata, tale da essere ben accettato dai pazienti anziani, senza rilevare differenze nella tossicità tra i vari sottogruppi di età o di performance status. Anche da cinque larghi reports dell'EAP in Europa, vi è conferma della modesta attività del Gefitinib in pazienti pretrattati (OR di 4.5%-9.6%; DCR 44-55%; MS di 3-5 mesi). Il Gefitinib, comunque, ha dimostrato di es-

sere attivo e ben tollerato persino in pazienti anziani, pazienti con scadenti performance status e metastasi cerebrali³⁴⁻³⁶.

Altri studi con farmaci biomolecolari sono stati condotti con anticorpi monoclonali, quali il Bevacizumab e il Cetuximab, in pazienti prevalentemente anziani affetti da carcinoma del colon retto. Il Bevacizumab, anticorpo monoclonale specifico per il VEGF, una glicoproteina prodotta da cellule normali e neoplastiche che svolge un ruolo importante nella regolazione dei fenomeni angiogenetici fisiologici e patologici, è stato oggetto di uno studio randomizzato di fase III condotto su 813 pazienti non pretrattati. Hurwitz e collaboratori³⁷ hanno confrontato la combinazione CPT-11 + 5-FU + LV (402 pazienti) versus la stessa combinazione con l'aggiunta del Bevacizumab al dosaggio di 5 mg/kg (411 pazienti). Gli Autori hanno osservato, nel braccio con Bevacizumab, un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza mediana (20.3 vs 15.6 mesi, $p < 0.001$), del tempo mediano a progressione (106 vs 62 mesi, $p < 0.001$), delle percentuali di risposta (44.8 vs 34.8%, $p < 0.004$) e della durata mediana della risposta (10.4 vs 7.1 mesi, $p < 0.001$) a fronte di una maggiore incidenza di ipertensione di grado 3 (11 vs 2.3%). In un altro recente studio di fase III Cunningham e collaboratori³⁸ hanno valutato l'impiego del Cetuximab, un anticorpo monoclonale specifico per il EGFR, da solo o in combinazione con il CPT-11 in 329 pazienti con malattia in progressione durante o nei

primi 3 mesi successivi il termine di un trattamento con CPT-11. Anche in questo studio è stata osservata, nel braccio di combinazione, un aumento del tempo mediano a progressione (4.1 vs 1.5 mesi, $p < 0.001$) e delle percentuali di risposta (22.9 vs 10.8%, $p < 0.007$); le sopravvivenze mediane sono state rispettivamente pari a 8.6 e 6.9 mesi ($p = 0.48$) con una maggiore incidenza di effetti collaterali nel braccio di trattamento con CPT-11.

Su un altro anticorpo monoclonale, il Trastuzumab^{39,40}, è stata condotta un'analisi retrospettiva dello studio H0648g (Trastuzumab in combinazione con chemioterapia) per determinare il beneficio clinico di Trastuzumab nelle pazienti anziane (> 60 anni di età)⁴¹. In totale, il 23% delle pazienti (109 su 469) arruolate nello studio avevano un'età > 60 anni. Tutte le pazienti hanno beneficiato dell'aggiunta di Trastuzumab alla chemioterapia (con paclitaxel o antraciclina), indipendentemente dall'età. In pazienti < 60 anni di età le risposte obiettive sono passate dal 33% al 52% e la sopravvivenza è salita da 23 a 26 mesi. Nel gruppo delle pazienti più anziane, le risposte globali sono passate da 28% al 44% e la sopravvivenza da 14 a 19 mesi con l'aggiunta di Trastuzumab. Questi dati suggeriscono che la combinazione con Trastuzumab più chemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione anche nelle pazienti di età superiore a 60 anni.

Nell'anziano gli eventi avversi generati da farmaci a target biomolecolare possono essere correlati a quelli che si osservano nella terapia antitumo-

Tabella 7. Eventi avversi generali da farmaci a target biomolecolare.

Sistema corporeo	Eventi avversi
Alterazioni di sangue e sistema linfatico	Neutropenia febbrile e sepsi neutropenica
Alterazioni muscolo scheletriche e connettivali	Mialgie Atralgie Algie alle estremità Rachialgie Dolori ossei
Alterazioni respiratorie, toraco-mediastiniche	Tosse Dispnea Dolore faringo-laringeo Epistassi Rinorrea
Infezioni	Nasofaringite
Disturbi oculari	Aumento lacrimazione Congiuntivite
Alterazioni vascolari	Linfedema
Disturbi nutrizionali	Anoressia Aumento ponderale
Disturbi del sonno	Insonnia
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Astenia Edema periferico Mucositi Febbre Algie Sindrome influenzale Rigidità Toracoalgie Letargia
Alterazioni della cute e del sottocute	Alopecia Alterazioni ungueali Rash Eritema
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Nausea Vomito Diarrea Stipsi Stomatite Dispepsia Addominalgie
Alterazioni del sistema nervoso	Parestesie Ipoestesie Cefalea Disgeusia

rale, per alcune caratteristiche più che per intensità (tabella 7) anche se nella pratica clinica le reazioni avverse più comuni da farmaci a target bio-

molecolare sono febbre, malessere, tremori e brividi. Per alcuni farmaci biomolecolari sono state descritte specifiche alterazioni della cute o

rash cutanei, tabella 8, la cui comparsa è correlabile alla sopravvivenza globale come nel caso di paziente trattati con erlotinib, tabella 9^{42,43}. Nel

Tabella 8. Incidenza di rash/tossicità cutanea in trials di fase II da erlotinib e gefitinib in NSCLC.

Evento avverso	Erlotinib		Gefitinib	
	150 mg/die	250 mg/die	250 mg/die	500 mg/die
Rash	67%	43.1%	43.1%	53.5%
Prurito	35%	7.8%	7.8%	8.8%
Secchezza cutanea	35%	12.7%	12.7%	26.3%
Acne	NA	24.5%	24.5%	32.4%
eritema	18%	NA	NA	NA

Tabella 9. Relazione tra sopravvivenza globale e tossicità cutanea (rash) in pazienti trattati con Erlotinib.

Overall survival	Nessuna tossicità	Tossicità grado 1	Tossicità grado 2/3
NSCLC	46.5 gg	257 gg (P<0.001)	597 gg (P<0.001)
Globale (NSCLC, testa/collo, ovaio)	103 gg	191 gg (P<0.001)	266 gg (P<0.001)

nostro Paese in relazione alla nuova legislazione per l'attività di farmacovigilanza, DL 8.4.2003 n. 95, è stato istituito un elenco di farmaci da sottoporre a monitoraggio intensivo che all'aggiornamento del gennaio 2005 comprende: Alentuzumab, Daclizumab, Adalimumab, Bortezomib. Ad un anno dalla pubblicazione di questo elenco è stata effettuata un'analisi delle segnalazioni registrate che non ha messo in evidenza casi legati ai criteri di gravità ovvero ospedalizzazione o suo prolungamento, pericolo di vita, invalidità permanente o decesso.

Conclusioni

La storia biologica del farma-

co e il suo percorso sono elementi determinanti per ottimizzare l'efficacia e personalizzare il trattamento. Negli anni a venire la disponibilità di farmaci biomolecolari sarà sempre più mirata alle alterazioni molecolari presenti in quel tumore di quel singolo paziente. Il lavoro compiuto negli ultimi anni, sia in termini di aumento delle conoscenze biomolecolari sia di sviluppo di nuove molecole, ha portato alla sperimentazione in fasi cliniche che pur discostandosi dai chemioterapici tradizionali si sono consolidate, questo a tutto vantaggio di una più rapida disponibilità nella pratica clinica di farmaci altamente innovativi. Verosimilmente il cammino, sicuramente lungo, ed il po-

tenziale successo della terapia biomolecolare potrà dipendere da alcuni elementi essenziali quali il miglioramento della ricerca di base nella identificazione del target stesso e della patogenesi molecolare delle neoplasie e, in ambito clinico, dell'utilizzo adeguato di diversi agenti biomolecolari target con una razionale e non empirica combinazione degli stessi con altre terapie antitumorali. Le nuove informazioni che si accumuleranno nei prossimi anni stabiliranno di certo più chiare correlazioni tra età, risposta terapeutica ai farmaci biomolecolari e durata di sopravvivenza in un segmento di età che costituirà la componente più rappresentativa della popolazione affetta da tumore. **TiM**

Bibliografia

1. Boral AL, Dessain S, Chabner BA. Clinical evaluation of biologically targeted drugs: obstacles and opportunity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 12 (suppl):S3.
2. Spataro V, Sessa C. Developing new anticancer drugs: novel targets and methodological problems. *Forum* 1999; 9 (3):200.
3. Maggi A. Biotecnologie farmaceutiche. Masson, Milano, 1998.
4. Zwick E, Bange J, Ullrich A. Receptor tyrosine kinase signal-

- ling as a target for cancer intervention strategies. *Endocrine-Related Cancer* 2001; 8:161-173.
5. **Sawyers CL.** Rational therapeutic intervention in cancer: kinases as drug targets. *Curr Opin Gen Dev* 2002; 12:111-115.
 6. **Manley PW, Martiny-Baron G, Schaeppi JM, et al.** Therapies directed at vascular endothelial growth factor. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:1715-1736.
 7. **Bicknell R.** The Realisation of targeted antitumour therapy. *Br J Cancer* 2005; 92: 1, Supplement, 2-5.
 8. **Ranson M, Jayson G.** Targeted antitumour therapy - future perspectives. *Br J Cancer* 2005; 92 (Suppl 1):28-31.
 9. **Evans W, Schentag J, Jusko W.** Applied pharmacokinetics, principles of therapeutic drug monitoring. 3rd ed. Vancouver (WA): Applied Therapeutics, Inc, 1994.
 10. **Voorhees PM, Dees EC, O'Neil B, et al.** The proteasome as a target for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9:6316-6325.
 11. **Arteaga CL, Baselga J.** Clinical trial design and end points for epidermal growth factor receptor-targeted therapies: implications for drug development and practice. *Clin Cancer Res* 2003; 9:1579-1589.
 12. **Eskens FALM, Verweij J.** Clinical studies in the development of new anticancer agents exhibiting growth inhibition in models: facing the challenge of a proper study design. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34:83-88.
 13. **Heymach JV.** ZD6474 - clinical experience to date. *Br J Cancer* 2005; 92 (Suppl 1):14-20.
 14. **Gonzalez FJ, Korezekwa KR.** Cytocrome P-450 expression systems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35:369-390.
 15. **Kivisto KT, Kroemer HK, Eichelbaum M.** The role of human cytochrome P-450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40:523-530.
 16. **Greco FA.** Evolving role of oral chemotherapy for the treatment of patients with neoplasms. *Oncology* 1998; 12:43-50.
 17. **De Mario MD, Ratain MJ.** Oral chemotherapy: rationale and future directions. *J Clin Oncol* 1998; 16:2557-2567.
 18. **Balducci L, Corcoran MB.** Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:193-212.
 19. **Saliba D, Elliot M, Rubenstein LZ, et al.** The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Ger Soc* 2001; 49:1691-1699.
 20. **Shepherd FA.** A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22:622s (abstract 7022).
 21. **Shepherd F, Pereira J, Ciuleanu T, et al.** Erlotinib in previously treated Non Small Cell Lung Cancer, a trial of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *N England J Med* 2005; 353:12-32.
 22. **Bezjak A, Shepherd F, Tu D, et al.** Symptom response in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) treated with erlotinib: Quality of life analysis of the NCIC CTG BR.21 trial (abs 7018) *Proceedings Am Soc Clin Oncol* 24: 625s, 2005.
 23. **Kackman DM, Yeap B, Lucca J, et al.** Phase II trial erlotinib in elderly patients (age > 70) with previously untreated advanced non small cell lung cancer (NSCLC): An analysis of quality of life symptom response. *Proc ASCO* 2006 abstr 7168.
 24. **Jackman D, Lucca J, Fidias P, et al.** Phase II study of the EGFR tyrosine kinase erlotinib in patients > 70 years of age with previously untreated advanced non-small cell lung carcinoma (abs 7148) *Proceedings Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:657s.
 25. **Johnson B, Lucca J, Rabin M, et al.** A phase II trial of erlotinib in previously untreated elderly patients (> 70 years) with advanced NSCLC. Preliminary results. *Ann Oncol* 2004; 15 (suppl3):169 (abstract 639 PD).
 26. **Copin m, Kommareddy A, Behnken D, et al.** Gefitinib in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am soc Clin Oncol* 2003; 22:758 (abstract 3048).
 27. **Gridelli C, Maione P, Castaldo V, et al.** Gefitinib in elderly and unfit patients affected by advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:1827-1829.
 28. **Soto Parra H, Cavina R, Zucali P, et al.** Gefitinib in elderly patients with progressive, pretreated, non small cell lung cancer: results from the Istituto Clinico Humanitas. *Br J Cancer* 2003; 89:S25-S35.
 29. **Stahel R, Rossi A, Petruzella L, et al.** Lessons from the Iressa Expanded Access Programme: gefitinib in special non-small cell lung cancer patient populations. *Br j Cancer* 2003; 89:S19-S23.
 30. **Cappuzzo F, Bartolini S, Ceresoli G, et al.** Efficacy and tolerability of gefitinib in pretreated elderly patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer* 2004; 90:82-86.
 31. **Scagliotti G, Rossi A, Novello S, et al.** Gefitinib (ZD1839) combined with gemcitabine or vinorelbine as single agent in elderly patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:633 (abstract 7081).
 32. **Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al.** Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non small cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22:785-794.
 33. **Giaccone G, Herbst RS, Menegold C, et al.** Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non small cell lung cancer: a phase III trial - INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22:777-784.
 34. **Gridelli C, Maione P, Castaldo V, et al.** Gefitinib in elderly

- and unfit patients affected by advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:1827-1829.
35. **Fuijwara K, Kiura K, Ueoka H, et al.** Drammatic effect of ZD1839 (Iressa) in a patient with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer* 2003; 40:73-76.
 36. **Cappuzzo F, Ardizzoni A, Soto Parra H, et al.** Apidermal growth factor receptor targeted therapy by ZD1839 (Iressa) in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41:227-231.
 37. **Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al.** Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342.
 38. **Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al.** Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-345.
 39. **Paton VE, Klein P, Lieberman G.** Trastuzumab (H) benefits both younger and older women with her 2 positive MSC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: abstr # 294.
 40. **Giuliani R, Minisini AM, Paesmans M, et al.** Is age a risk factor of congestive heart failure (CHF) in patients receiving Trastuzumab (H)? Results from Belgian compassionate use programs in metastatic breast cancer (MBC) patients (pts). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: abstr # 838.
 41. **Fyfe GA, Mass R, Murphy M, et al.** Survival benefit of Trastuzumab (Herceptin) and chemotherapy in older (>60) patients. *Proc Am Soc Clin Sci* 2001; 20:48a (Abstract 189).
 42. **Perez-Soler R.** Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome. *Oncology* 2003; 17 (11 Suppl):23-28.
 43. **Moss JE.** Cetuximab-Associated Acneiform Eruption. *N Engl J Med* 2005; 353:17-19.