



**Un nuovo studio nella regione Asia-Pacifico ha dimostrato l'assenza di differenza significativa nella sopravvivenza globale (SG) tra le microsfere in resina SIR-Spheres® con ittrio-90 rispetto a sorafenib nell'HCC in fase avanzata, a fronte però di un numero significativamente minore di eventi avversi severi**

**I risultati finali dello studio SIRveNIB presentati al Congresso 2017 dell'American Society of Clinical Oncology**

Chicago, IL, USA (5 giugno 2017) -- Per la seconda volta in meno di due mesi, un importante studio testa a testa ha dimostrato che le microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90, somministrate un'unica volta direttamente nel fegato, offrono benefici di trattamento importanti rispetto alle dosi orali di sorafenib assunte due volte al giorno, che costituiscono l'attuale standard di cura per il carcinoma epatocellulare avanzato (tumore al fegato primario o HCC).<sup>1</sup>

I risultati dello studio SIRveNIB condotto su 360 pazienti sono stati presentati all'ASCO dallo Sperimentatore Principale, il prof. Pierce Chow, chirurgo specialista senior del National Cancer Centre di Singapore e del Singapore General Hospital. Il prof. Chow ha affermato: "in una analisi eseguita secondo il principio dell'intenzione al trattamento (o ITT), abbiamo scoperto che i pazienti asiatici con HCC localmente avanzato trattati con le microsfere in resina con ittrio-90 presentavano un tasso di risposta al tumore significativamente migliore, pari al 16,5% contro all'1,7% di quelli trattati con sorafenib ( $p < 0,001$ ), e del 23,1% per la SIRT rispetto all'1,9% ( $p < 0,001$ ) nella popolazione trattata, che rappresenta i pazienti effettivamente sottoposti al trattamento a cui erano stati assegnati. Inoltre hanno beneficiato di una riduzione di circa due volte degli eventi avversi severi (grado  $\geq 3$ ; 27,7% contro 50,6%;  $p < 0,0001$ ) rispetto a quelli trattati con sorafenib."

"L'obiettivo primario dello studio, la sopravvivenza globale (SG), non è stato raggiunto" ha aggiunto il prof. Chow. "Se si osservano i pazienti assegnati a ciascuna terapia nell'analisi ITT, la sopravvivenza media nel braccio dello studio delle microsfere in resina con Y-90 è stata di 8,84 contro i 10,02 mesi del gruppo del sorafenib ( $p = 0,360$ ). Questa differenza non è statisticamente significativa. Tuttavia, quest'analisi non tiene conto del fatto che più di un quarto dei pazienti (28,6%; 52 pazienti) che avrebbero dovuto essere sottoposti alla terapia con ittrio-90 non hanno effettivamente ricevuto il trattamento. Se si guarda ai dati della sopravvivenza tenendo conto esclusivamente dei pazienti a cui sono state effettivamente somministrate le microsfere in resina con ittrio-90, la SG media è stata di 11,3

mesi rispetto ai 10,4 di quelli trattati con sorafenib, una tendenza opposta che, anche in questo caso, non è statisticamente significativa.”

“I dati comparativi sugli effetti collaterali riportati nello studio SIRveNIB sono inequivocabilmente a favore delle microsferine in resina con ittrio-90 rispetto al sorafenib,” ha dichiarato il Prof. Chow. “Oltre a una diminuzione pari a due volte degli eventi avversi severi, abbiamo osservato circa un quarto in meno degli eventi avversi (60,0% rispetto all'84,6%  $p < 0,0001$ ) nonché meno eventi avversi seri (20,8% contro al 35,2%;  $p = 0,009$ ). Nello specifico, i pazienti trattati con le microsferine in resina con ittrio-90 hanno riferito meno spossatezza (3,8% rispetto al 15,4%), diarrea (1,5% rispetto al 29,6%), reazioni cutanee a mani e piedi (0,8% rispetto al 54,9%), alopecia (0% rispetto al 9,9%) e ipertensione (0% rispetto al 14,8%) paragonati a quelli trattati con sorafenib.”

Gli effetti collaterali associati in maniera specifica alle microsferine in resina con Y-90 sono stati poco frequenti e gestibili. Il tasso di incidenza di ulcere gastriche è stato dello 0,8%, quello di emorragie del tratto gastrointestinale superiore dell'1,5% (rispetto all'1,9% per sorafenib), quello dell'ittero dell'1,5% (rispetto all'1,9%) e quello dell'ipertensione portale è stato dello 0% nel braccio della SIRT (rispetto allo 0,6%) e pertanto nessuno di essi è stato significativamente diverso dal gruppo del sorafenib. Il tasso di incidenza dell'epatite da radiazioni (1,5%) è risultato coerente con gli studi pubblicati in precedenza.<sup>2</sup>

Benché tali differenze non fossero significative nella popolazione analizzata secondo il principio dell'intenzione al trattamento, considerando gli altri obiettivi secondari, i pazienti a cui nello studio SIRveNIB sono state effettivamente somministrate le microsferine in resina con ittrio-90 hanno avuto benefici aggiuntivi dal trattamento, inclusa la sopravvivenza globale senza progressione della malattia [PFS], 6,3 rispetto a 5,2 mesi, tasso di rischio ( $HR = 0,73$ ,  $p = 0,013$ ), la PFS al fegato (6,7 rispetto a 5,2 mesi,  $HR = 0,71$ ,  $p = 0,09$ ), il tempo complessivo alla progressione (TTP, 6,4 rispetto a 5,4 mesi,  $HR = 0,73$ ,  $p = 0,019$ ) e la TTP al fegato (6,8 rispetto a 5,5 mesi,  $HR = 0,72$ ,  $p = 0,013$ ).

Le scoperte di SIRveNIB riferite all'ASCO<sup>1</sup> rispecchiavano sostanzialmente quelle dello studio SARAH condotto su 459 pazienti europei, i cui risultati erano stati riportati dalla prof.ssa Valerie Vilgrain, primaria di radiologia all'Hôpital Beaujon di Clichy in Francia, all'International Liver Congress™ 2017, tenutosi ad Amsterdam il 23 aprile 2017.<sup>3</sup>

Nello studio SARAH, il tasso di risposta al tumore [TRR] era stato del 19,0% per la SIRT contro l'11,6% per sorafenib ( $p = 0,042$ ).<sup>3</sup> In SIRveNIB, il TRR è stato del 16,5% rispetto all'1,7%;  $p < 0,001$ .<sup>1</sup> Anche i profili di sicurezza sono stati abbastanza simili. Nello studio SARAH, un numero significativamente inferiore (76,5% contro il 94,0%;  $p < 0,001$ ) dei pazienti trattati con le microsferine SIR-Spheres ha avuto effetti collaterali riconducibili al trattamento; e inoltre questi sono stati anche meno severi (grado  $\geq 3$ ; 40,7% contro al 63,0%;  $p < 0,001$ ).<sup>3</sup> Nello studio SIRveNIB, un minor numero di pazienti (60,0% contro l'84,6%;  $p < 0,0001$ ) trattati con le microsferine SIR-Spheres ha avuto effetti collaterali di qualsiasi genere, effetti collaterali severi (grado  $\geq 3$ ; 27,7% rispetto al 50,6%;  $p < 0,0001$ ) o SAE (20,8% contro al 35,2%;  $p = 0,009$ ).<sup>1</sup>

In SARAH, i pazienti arruolati nel braccio delle microsferine SIR-Spheres hanno beneficiato di una QdV notevolmente migliore nel corso del tempo, in base allo stato di salute globale determinato mediante il questionario EORTC QLQ-C30, rispetto a quelli del sorafenib, che hanno invece sperimentato un declino

significativo e sostenuto della QdV rispetto al basale (effetto per gruppo:  $p=0,005$ ; effetto per tempo:  $p<0,001$ ; aumento della differenza tra gruppi nel tempo:  $p=0,045$ ).<sup>3</sup>

Le differenze nella sopravvivenza non erano significative in nessuno dei due studi, né per ITT né per analisi per protocollo.<sup>1,3</sup> Il SIRveNIB era uno studio avviato su iniziativa dei ricercatori condotto dall'Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group (AHCC) in collaborazione con il National Cancer Centre di Singapore e il Singapore Clinical Research Institute (SCRI) e supportato dal National Medical Council di Singapore e da Sirtex Medical Limited.<sup>1</sup>

Il SARAH era uno studio condotto da ricercatori sponsorizzato da Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) e supportato da Sirtex Medical Limited.<sup>3</sup>

### **Che cos'è il carcinoma epatocellulare (HCC)?**

I pazienti con HCC rappresentano il 90% di tutti i casi diagnosticati di cancro primario al fegato, che è la sesta patologia oncologica più comune e la seconda causa di decesso per cancro al mondo. L'HCC colpisce prevalentemente pazienti con cirrosi dovuta a qualsiasi causa, inclusa epatite virale, abuso di alcol e malattia del fegato grasso e causa globalmente oltre 670.000 decessi all'anno.<sup>4</sup> Tra le persone a rischio di HCC, l'incidenza della malattia aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, raggiungendo un picco attorno ai 70 anni.<sup>5</sup>

Complessivamente, un terzo dei pazienti con cirrosi epatica svilupperà l'HCC nel corso della vita.<sup>6</sup>

- A livello mondiale, il 54% circa dei casi di HCC sono attribuibili a infezioni da HBV (che colpisce 400 milioni di persone), mentre il 31% è riconducibile a infezioni da HCV (che interessa 170 milioni di persone).<sup>5</sup>
- In Africa e in Asia orientale, la percentuale maggiore è attribuibile a infezioni da HBV (60%), mentre nel mondo occidentale sviluppato, l'infezione cronica da HCV sembra essere il fattore di rischio principale.<sup>7,8</sup>

Oltre a queste cause, attualmente si ipotizza che fino a un paziente su otto (12,8%) affetto da steatoepatite non alcolica (NASH) con cirrosi evolverà in HCC.<sup>9</sup> La NASH, che si ritiene sia scatenata da diabete di tipo II, resistenza all'insulina, obesità, iperlipidemia e ipertensione, è diventata la causa principale di malattie del fegato nei paesi occidentali. La progressione della NASH aumenta drammaticamente i rischi di cirrosi, insufficienza epatica e HCC. Si pensa che ciò sia correlato alla diffusione a livello mondiale di diabete e obesità.<sup>10</sup>

L'HCC colpisce più frequentemente gli uomini rispetto alle donne, tranne in Africa, dove le donne sono più colpite.<sup>4</sup>

### **Cos'è la SIRT con microsfere in resina SIR-Spheres con Y-90?**

La SIRT con microsfere in resina SIR-Spheres con ittrio-90 è un trattamento approvato per i tumori al fegato inoperabili. È un trattamento minimamente invasivo che somministra alte dosi di radiazioni beta ad alta energia direttamente sui tumori. La SIRT viene somministrata ai pazienti da radiologi

interventisti, che infondono milioni di microsferi in resina radioattive (di diametro compreso tra 20–60 micron) attraverso un catetere inserito nelle arterie epatiche che irrorano i tumori. Utilizzando l'irrorazione sanguigna del tumore, le microsferi colpiscono selettivamente i tumori al fegato con una dose di radiazioni che è fino a 40 volte più alta rispetto alla radioterapia convenzionale, risparmiando il tessuto sano circostante.

Le microsferi in resina SIR-Spheres con ittrio-90 sono approvate per il trattamento dei tumori epatici non resecabili in Argentina, Australia, Brasile, Unione europea (marchio CE), Svizzera, Turchia e in diversi Paesi asiatici. Negli Stati Uniti, le microsferi in resina SIR-Spheres con ittrio-90 dispongono dell'approvazione pre-commercializzazione (PMA) della FDA e sono indicate per il trattamento dei tumori epatici metastatici non resecabili derivanti da cancro coloretale primario, in combinazione con chemioterapia intra-arteriosa epatica (IHAC) utilizzando FUDR (floxuridina).

– fine –

**Per maggiori informazioni, contattare:**

Bianca Lippert, PhD, Sirtex Medical: [blippert@sirtex.com](mailto:blippert@sirtex.com) +49 175 9458089  
Ken Rabin, PhD, Sirtex Medical: [krabin@sirtex.com](mailto:krabin@sirtex.com) +48 50227 9244

**Riferimenti:**

1. Chow PKH *et al.* 2017 ASCO Annual Meeting; *J Clin Oncol* 2017; **35** (Suppl): Abs 4002.
2. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M *et al.* *Hepatology* 2013; **57** (3): 1078-87.
3. Vilgrain V *et al.* *The International Liver Congress™ 2017 – 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), J Hepatol* 2017; **66** (Suppl 1): Abs. GS-012.
4. Extrapolated from Ferlay J *et al.* Globocan 2012. v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 14 April 2017.
5. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; **56**: 908–43.
6. Sangiovanni A *et al.* *Hepatology* 2006; **43**: 1303–10.
7. Di Bisceglie AM. *Hepatology* 2009; **49** (Suppl 5): S56–60.
8. Davis GL *et al.* *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008; **21**: 266–80.
9. White DL *et al.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 1342–59.
10. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis, 2012.

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

800-EUA-0717