



Analisi dei trattamenti off label con ipilimumab e nivolumab nei pazienti con mesotelioma pleurico maligno all'Istituto Oncologico Veneto



Cazzador F. (1), Berti E. (1), Coppola M. (1)

(1) Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova

Obiettivo

L'analisi vuole indagare l'appropriatezza e l'efficacia degli usi off label di ipilimumab e nivolumab nel mesotelioma pleurico maligno così da valutare l'impatto e gli esiti nella pratica clinica.

Introduzione

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) rientra tra le patologie amianto-correlate ed è oggetto di specifica sorveglianza epidemiologica. I dati 2013-2015 indicano un'incidenza di 1594 casi/anno e stimano una sopravvivenza a 5 anni del 9%. Secondo le linee guida AIOM 2019¹, la malattia non operabile/avanzata in pazienti idonei viene trattata con chemioterapia di I linea a base di platino e pemetrexed. A progressione, la scarsa attività dei trattamenti convenzionali induce i clinici a ricorrere a studi sperimentali se disponibili, Expanded Access Program (EAP) o trattamenti personalizzati (off label).

Metodi

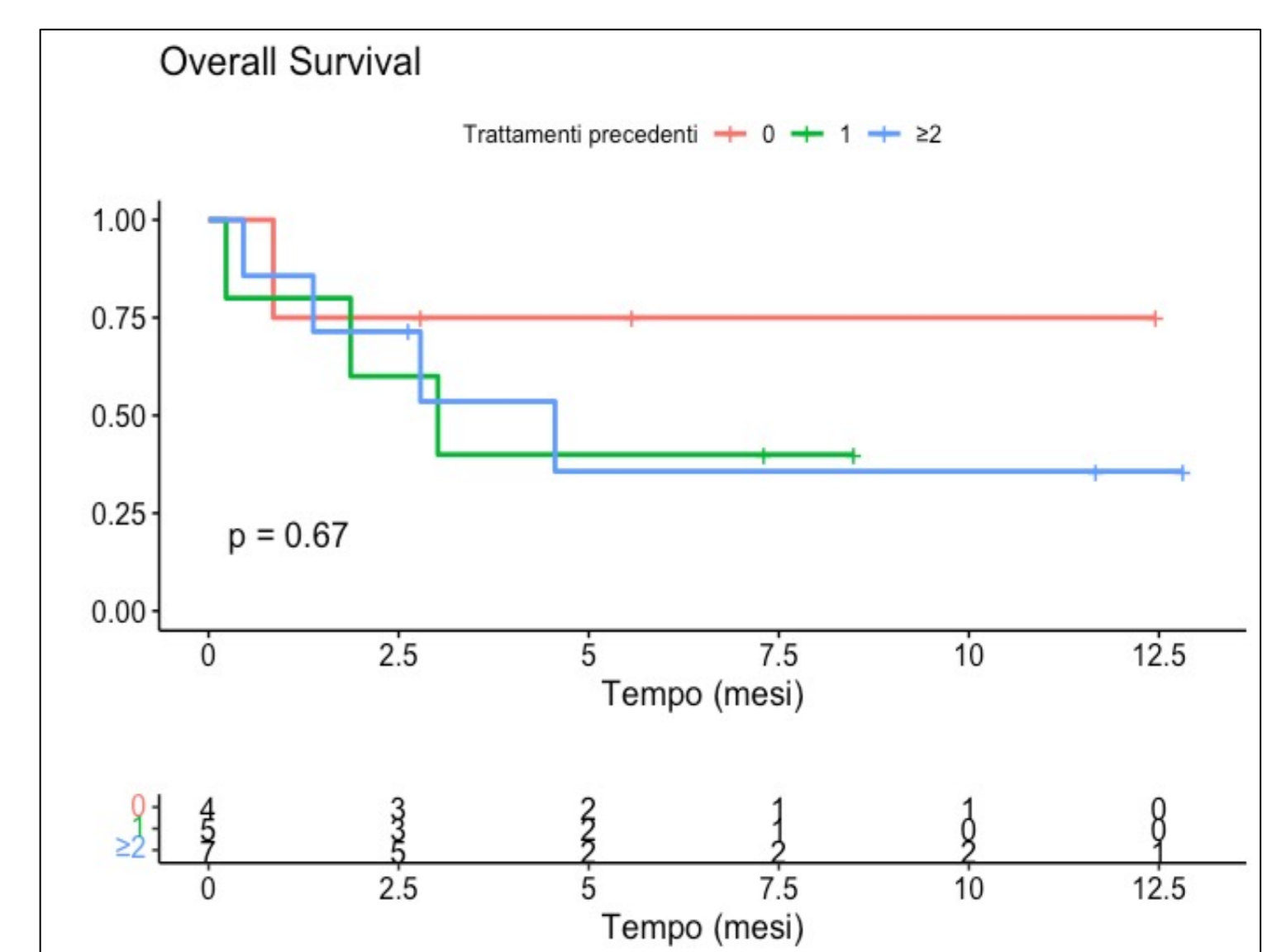
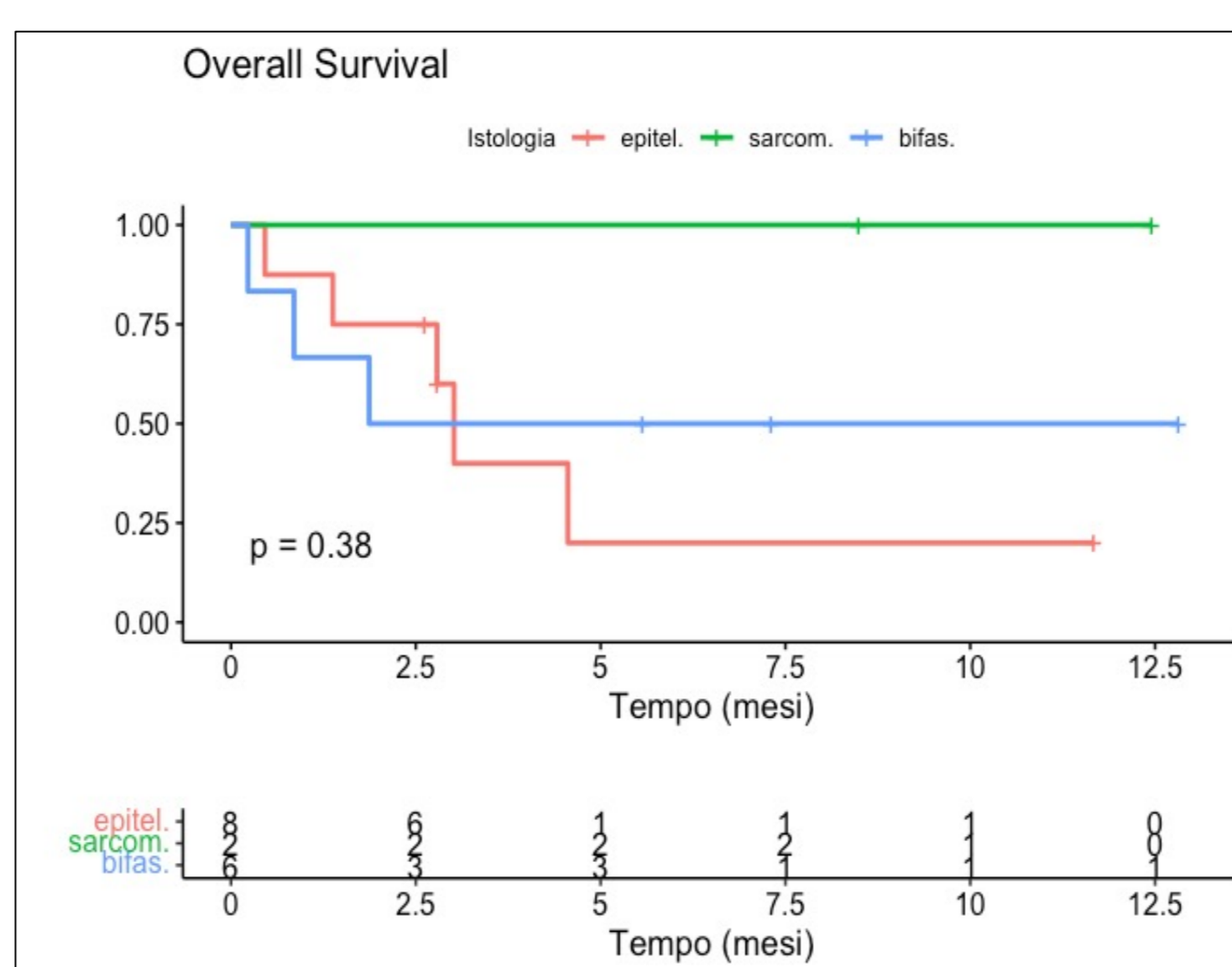
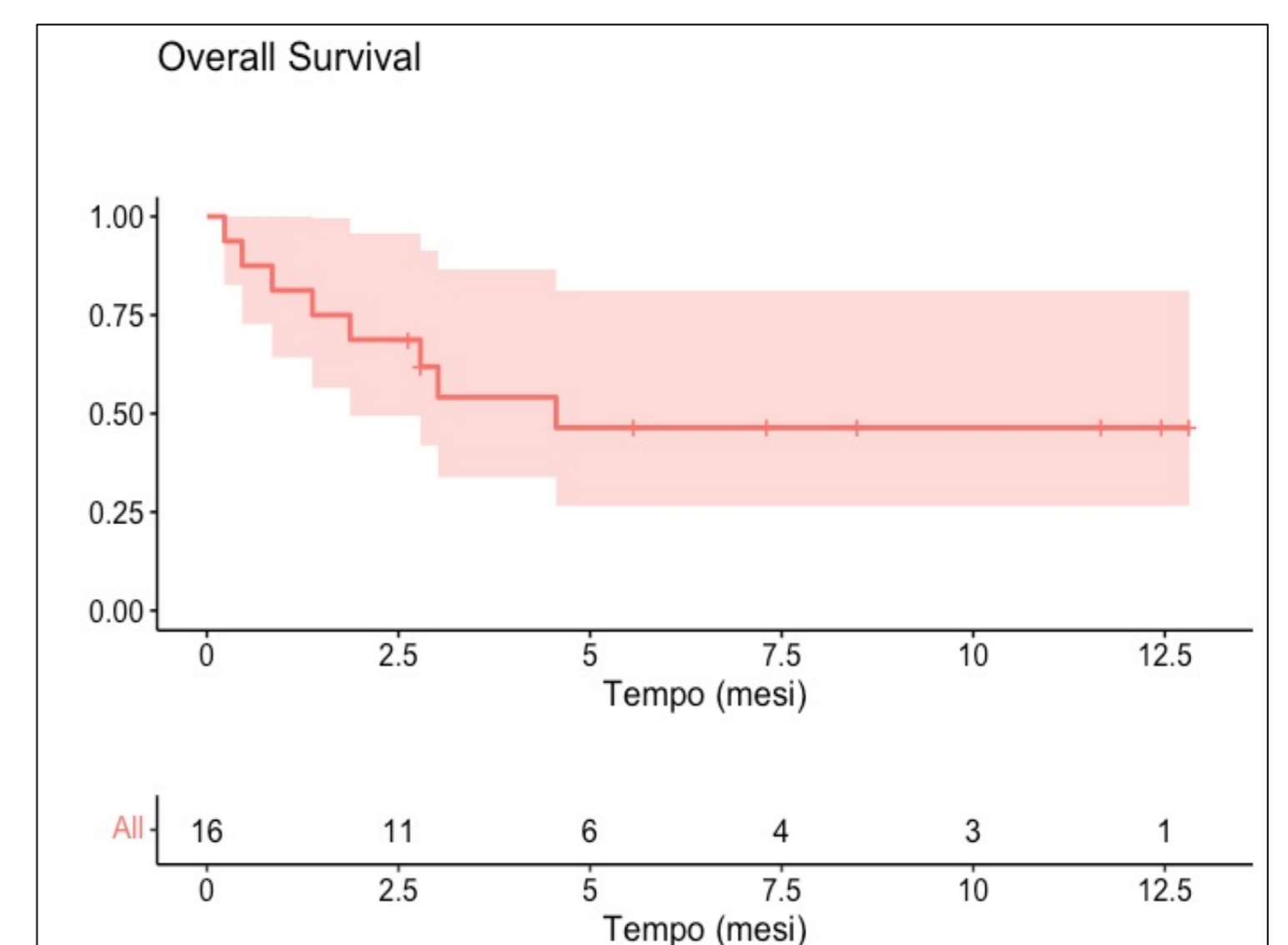
Nell'analisi sono stati inclusi tutti i pazienti presi in carico all'Istituto Oncologico Veneto affetti da MPM per i quali è stata richiesto e autorizzato l'utilizzo off label di ipilimumab (IPI) e nivolumab (NIVO). Il periodo di osservazione va dall'8/08/2019 al 30/09/2021. I dati sono stati estratti da Qlikview (database della cartella clinica informatizzata Oncosys) e inseriti in un database Excel. L'analisi è stata eseguita tramite il programma statistico R con metodica "Intention to treat". Gli elementi raccolti sono stati: dati anagrafici, esposizione professionale a fattori di rischio (es. amianto), tabagismo, parametri clinici, data di inizio e fine trattamento, eventi avversi, data di progressione e data di morte.

Risultati

Nell'analisi sono stati inclusi 16 pazienti (11 M) con età mediana di 73 anni (56-83) e istologia epitelioide (8), sarcomatoide (2) o bifasica (6). Alla prima somministrazione 8 presentavano ECOG 0-1. Il trattamento è rappresentato da IPI 1 mg/kg q6w (per 4 cicli) in associazione a NIVO 3 mg/kg oppure 240 mg q2w. 2 pazienti sono deceduti prima dell'inizio della terapia, mentre altri 2 hanno ricevuto la sola monoterapia con NIVO. La tabella sotto riportata compara le caratteristiche dei pazienti con quelli arruolati nello studio autorizzativo CA209743², il quale ha dimostrato l'efficacia dell'associazione come prima linea di trattamento. In accordo con la letteratura, il beneficio sembra maggiore per istologie non epitelioidei rispetto ad epitelioidei, seppure non statisticamente significativo. Nella nostra pratica, quasi la metà dei pazienti presentavano un ECOG ≥ 2 ed avevano ricevuto più di 1 trattamento sistemico precedente. L'OS mediana è risultata di 4,56 mesi (1,87-NA). Entro 6 mesi dall'inizio del trattamento sono deceduti 8 pazienti determinando una OS a 6 mesi del 38%. La mediana del numero di somministrazioni ricevute è stata 3 (0-23). Nessun paziente ha presentato un'ADR di grado ≥ 3 , mentre un paziente, seppur sviluppando una colite immuno-correlata, ha ricevuto 23 somministrazioni ed è tutt'ora in trattamento.

	PAZIENTI TRATTATI (N=16)	PAZIENTI STUDIO CA209743 (N=605)
ETA' (mediana [IQR])	73.00 [66.25-80.00]	69 [64-75]
SESSO (%)		
M	11 (68.8)	467 (77)
F	5 (31.2)	138 (23)
ESPOSIZIONE PROFESSIONALE (%)		
NO	8 (50.0)	-
SI	4 (25.0)	-
N/D	4 (25.0)	-
TABAGISMO (%)		
NO	10 (62.5)	249 (42)
SI	5 (31.2)	344 (57)
N/D	1 (6.2)	12 (<2)
ISTOLOGIA (%)		
EPITELIOIDE	8 (50.0)	456 (75)
SARCOMATOIDE	2 (12.5)	71 (12)
BIFASICA	6 (37.5)	78 (13)*
ECOG (%)		
0	1 (6.2)	242 (40)
1	7 (43.8)	362 (60)
≥ 2	7 (43.8)	-
N/D	1 (6.2)	-
TRATTAMENTI SISTEMICI PRECEDENTI (%)		
0	4 (25.0)	-
1	5 (31.2)	-
≥ 2	7 (43.8)	-

A sinistra: tabella che compara le caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio clinico CA209743 e i pazienti trattati allo IOV (*comprende istologia bifasica/mista); sotto: curva di sopravvivenza in base all'istologia tumorale; a destra in alto: curva di sopravvivenza totale; a destra in basso: curva di sopravvivenza in base al numero di trattamenti sistemici precedenti.



Discussione e conclusioni

La piccola dimensione campionaria conferma la bassa incidenza della patologia e non permette alcuna analisi statistica significativa. La difficoltà nella gestione della malattia e la sua aggressività si evidenziano negli scarsi risultati a lungo termine. Ad Agosto 2020 sono stati pubblicati i risultati dello studio CA209743² che hanno dimostrato il miglior rapporto rischio-beneficio dell'immunoterapia rispetto alla chemioterapia nel trattamento di I linea. Da tale data sono stati presi in carico 8 pazienti di cui 4 sottoposti alla combinazione in I linea e 4 in II linea (2 deceduti prima dell'inizio del trattamento). Al momento la terapia ha ricevuto l'approvazione delle agenzie FDA ed EMA, ma non ancora da AIFA. In Italia il trattamento è quindi disponibile attraverso un EAP.

Bibliografia

- Linee Guida AIOM per il Mesotelioma pleurico (edizione 2019)
- Baas, Paul et al. "First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial." Lancet (London, England) vol. 397,10272 (2021): 375-386.