



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2010-2011

L'effetto della pressione sanguigna elevata nei pazienti trattati con inibitori del VEGFR, come fattore predittivo dell'efficacia clinica: l'esperienza dell'axitinib

Virginia Roca, Maria Luisa Bonura

Product Safety Surveillance and Reporting, Worldwide Safety and Regulatory Operations, Pfizer Inc., Milano

PAROLE CHIAVE

Axitinib
Risk/benefits
Hypertension
Diastolic blood pressure
VEGF receptor inhibitors
Biomarkers

Abstract

Systemic chemotherapy has been used by oncologists for decades, but the necessity of clinical or biological markers (biomarkers) has become a priority with the emergence of 'targeted' agents. Biomarkers of activity and toxicity can be related to large variations in treatment response, as well as side effects. Hypertension is a major toxicity observed after most antiangiogenic treatments and it is a potential signal of drug exposure.

This review analyzes a possible correlation between activity of antineoplastic agents that target the vascular endothelial growth factor (VEGF) and the occurrence of hypertension as ADR. This correlation is described for bevacizumab, sunitinib and sorafenib and for axitinib in particular. This drug has been recently approved by FDA with brand name Inlyta, for treatment of metastatic renal cancer. The relationship between BP more of equal of 90 mmHg and overall survival (OS) was explored retrospectively across phase II axitinib studies. Blood pressure (BP) elevation has been proposed as a potential efficacy marker of VEGF receptor inhibitors. Preliminary data indicate that development of treatment-induced hypertension appears to be associated with improved clinical outcomes with this class of agents. Additional prospective studies are needed to further evaluation in order to characterize patient phenotype and genotype associated with hypertension, and to begin to understand how to exploit this observation for patient benefit.

Introduzione

La via di trasduzione del segnale del fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor signaling pathway*, VSP) gioca un ruolo chiave nella patogenesi e nella progressione di molti tipi di tumore in quanto mediatore dell'angiogenesi tumorale. La famiglia dei recettori VEGFR (*vascular endothelial growth factor*) gioca un ruolo nella regolamentazione dei tre processi chiave del tumore: crescita, angiogenesi vascolare e diffusione delle metastasi. Il recettore VEGFR-1 è coinvolto nell'angiogenesi e nella crescita del tumore; il VEGFR-2 nella proliferazione, nella migrazione, nella sopravvivenza delle cellule endoteliali, e nell'angiogenesi; e il VEGFR-3 nella linfoangiogenesi [1].

Gli agenti che hanno come target la via di trasduzione del segnale del fattore di crescita vascolare endoteliale rappresentano la pietra angolare della terapia del cancro,

Corrispondenza: Virginia Roca, e mail: virginia.roca@pfizer.com

in particolare del tumore renale metastatico (*metastatic renal cell carcinoma*, mRCC). L'ipertensione è un effetto tossico basato sul meccanismo d'azione di questi farmaci ed esiste un'evidenza sostanziale della gestione dell'ipertensione come condizione cronica, ma ci sono pochi dati prospettici sulla gestione dell'ipertensione acuta causata da inibitori del VSP. Poiché questi farmaci sono usati sempre di più nella terapia del cancro, il rilevamento e la gestione di questa complicanza è essenziale per promuovere il loro uso in condizioni di sicurezza.

Iniziando con il bevacizumab (Avastin), il primo agente antiangiogenico approvato dall'FDA nel 2004 e continuando con studi clinici in corso su altri farmaci prossimi all'approvazione, i ricercatori hanno riportato l'ipertensione come effetto avverso dei farmaci che hanno come target il VSP. Il termine "inibitori VSP" include agenti che alle dosi nell'intervallo terapeutico bloccano la regolazione del segnale del ligando solubile, VEGF, e il suo principale recettore sulle cellule endoteliali, il VEGF receptor-2 (VEGFR-2). Gli inibitori VSP costituiscono una sottoclasse degli inibitori angiogenetici con 4 agenti approvati sul mercato da varie autorità regolatorie nel mondo: bevacizumab (Avastin), sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent) e axitinib (Inlyta) [2].

Sulla base di molti studi descritti in letteratura, è chiaro che quasi tutti i pazienti sotto trattamento con agenti antiangiogenici sperimentano un aumento della pressione sanguigna (*blood pressure*, BP), anche se non viene diagnosticata l'ipertensione. Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale verso il ligando del VEGFR. Sorafenib, sunitinib, e axitinib sono inibitori multipli delle tirosin-chinasi di tutti i VEGFRs [1-3] e di altri target (eg., *CRAF*, *BRAF*, *KIT*, *FLT-3*, *RET*, *PDGFRs*) e ognuno di questi agenti differisce leggermente riguardo le proteine su cui agisce e nella potenza con cui inibisce i VEGFR e gli altri recettori [3]. L'ipertensione è riportata come evento avverso in ogni studio clinico su questi farmaci (**Tabella 1**) [4].

La regolazione della BP comporta una fisiologia complessa e il meccanismo dettagliato con cui gli inibitori della VSP aumentano la BP negli esseri umani rimane indeterminato. Alcune evidenze suggeriscono che due effetti sul sistema vascolare sistemico contribuiscono all'aumento della BP:

- 1) l'aumento del tono vascolare a causa della riduzione della produzione dell'ossido nitrico;
 - 2) l'aumento delle resistenze periferiche a causa del danno delle cellule endoteliali.
- Durante lo sviluppo degli inibitori della VSP, la sorveglianza dell'ipertensione, la valutazione e la riportabilità degli eventi avversi hanno seguito i Criteri di Terminologia Comune per gli Eventi Avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) indicati dal *National Cancer Institute* (NCI). Secondo i CTCAE, l'"ipertensione" è un evento avverso presente sotto la categoria "Cardiovascolare (Generale)", con la seguente scala di proporzionalità generale a 5 punti: 0 = nessun evento, entro i limiti normali; grado 1 = evento avverso debole; 2 = evento moderato; 3 = severo e indesiderabile; 4 = che mette in pericolo la vita o provoca disabilità; 5 = morte (**Tabella 2**).

Tabella 1 Incidenza di ogni tipo di ipertensione e dell'ipertensione clinicamente significativa in studi clinici di inibitori del VSP

Agenti	N. totale di pazienti trattati	Incidenza totale, %	Incidenza del grado ≥ 3 , %	Incidenza di ogni grado di ipertensione nel gruppo di confronto, %
Aflibercept	162	46	18	ND
Axitinib [†]	167	30	5	5
Bevacizumab [‡]	790	22	11	8
Cediranib [†]	49	72	33	NA
Motesanib	93	56	25	NA
Pazopanib [‡]	161	37	8	NA
Sorafenib [†]	902	17	4	2
Sunitinib [†]	735	24	8	1
Vandetanib	106	21	2	9

[†]Basato su CTCAE (Criteri di Terminologia Comune per gli Eventi Avversi) versione 3.0 (grado 3 di ipertensione è definito come "che richiede più di un farmaco o una terapia più intensa della precedente").

[‡]Basato su CTCAE versione 2.0 (grado 3 di ipertensione è definito come "che richiede l'inizio o l'aumento della terapia"). ND: Non disponibile

Tabella 2 Classificazione CTCAE v 3.0 della severità dell'ipertensione

Grado	Severità
1	Evento avverso debole
2	Evento avverso moderato
3	Evento avverso severo
4	Evento avverso che mette in pericolo la vita o provoca disabilità
5	Evento avverso che provoca la morte

Tabella 3 Classificazione dell'ipertensione secondo il JNC

Categoria	SBP mmHg		DBP mmHg
Normale	<120	e	<80
Preipertensione	120–139	o	80–89
Ipertensione, stadio 1	140–159	o	90–99
Ipertensione, stadio 2	≥160	o	≥100

SBP = pressione arteriosa sistolica (systolic blood pressure);
DBP = pressione arteriosa diastolica (diastolic blood pressure)

Per tre decenni, il *Joint National Committee (JNC) of the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored National High Blood Pressure Education Program* ha rivisto i dati e sviluppato delle raccomandazioni per la rilevazione, la valutazione e il trattamento dell'ipertensione. La classificazione attuale definisce la BP negli adulti dai 18 anni in su come normale (<120/80 mmHg), pre-ipertensione (120-139/80-89 mmHg) che necessita di intervento nei pazienti ad alto rischio, ipertensione allo stadio I (140-159/90-99 mmHg) che necessita di intervento e ipertensione allo stadio II (≥160/100 mmHg) che necessita di intervento immediato per prevenire i sintomi acuti (**Tabella 3**). Il target di BP in pazienti trattati con inibitori della VSP è una pressione sanguigna minore di 140/90 mmHg. La raccomandazione di mantenere la BP minore di 140/90 mmHg è basata sulla prudenza ed è consistente con le linee guida del JNC. LA BP deve essere minore di 140/90 mmHg anche prima di iniziare la terapia.

Poiché l'aumento della BP è un effetto reversibile, l'interruzione o l'appropriata riduzione della dose del farmaco può essere usata per controllare l'ipertensione indotta da inibitori della VSP. Tuttavia, se l'aumento della BP è il solo effetto tossico presente, devono essere fatti tutti gli sforzi possibili per mantenere il paziente alla massima dose tollerabile [4]. L'axitinib è un potente inibitore selettivo dei recettori VEGF-1,-2 e -3 e l'ipertensione è un comune evento avverso correlato al meccanismo di azione di questo farmaco. È un effetto di classe che può essere gestito con modifiche della dose e terapia di supporto con farmaci antiipertensivi standard. Attualmente non esiste nessun marker biologico (o biomarker) per selezionare in modo appropriato i pazienti con il cancro da trattare con agenti antiangiogenici. Tuttavia, è stato ipotizzato che l'ipertensione farmaco-indotta potrebbe essere un indicatore precoce dell'attività del farmaco, da utilizzare come biomarker dell'inibizione della via di trasduzione del VEGF, e quindi associata con l'esito clinico [5].

Obiettivi

Il progetto ha analizzato il profilo del rapporto rischio/beneficio degli inibitori VEGF bevacizumab, sunitinib, sorafenib e in particolare dell'axitinib dal punto di vista dell'ipertensione, una delle più frequenti reazioni avverse al farmaco (ADR), un effetto di classe di questo farmaco valutato come ADR di tipo A in quanto causato dal noto meccanismo d'azione e gestibile con modificazioni della dose e terapia di supporto con farmaci anti-ipertensivi standard.

Lo scopo era di descrivere la stretta connessione fra l'aumento della pressione sanguigna in pazienti con valori basali normali di BP e l'efficacia degli inibitori VEGF, focalizzando l'attenzione sull'axitinib, come esempio di valutazione rischio/beneficio di un farmaco. L'efficacia è stata valutata in termini di OS (*overall survival*, sopravvivenza complessiva), PFS (*progression free survival*, sopravvivenza libera da progressione) e ORR (*objective response rate*, tasso di risposta oggettiva).

Metodi

È stata effettuata una revisione di documenti di sicurezza, database regolatori di sicurezza e rapporti individuali di eventi avversi, confronto tra studi clinici differenti di fase I, II e III e analisi retrospettive, di inibitori VEGF e in particolare di axitinib.

La correlazione fra l'insorgenza dell'ipertensione e la risposta terapeutica era valutata tramite OS (*overall survival*), PFS (*progression free survival*) e ORR (*objective response rate*). La sopravvivenza completa '*overall survival*' (OS) è la percentuale di persone che in uno studio o in un gruppo di trattamento sono vive per un certo periodo di tempo dopo la diagnosi di una malattia, come un tumore, o il suo trattamento. La sopravvivenza libera dalla progressione, '*progression free survival*' (PFS), è la lunghezza di tempo durante e dopo il trattamento in cui un paziente sta vivendo con una malattia che non è peggiorata. Denota la possibilità di un gruppo di individui che soffrono di tumore di essere liberi dalla progressione della malattia dopo un particolare trattamento. La PFS indica l'efficacia di un particolare trattamento. Il tasso di risposta oggettiva ('*objective response rate*', ORR) è definito come la percentuale dei pazienti che hanno sperimentato una risposta completa o parziale. La risposta completa ('*complete response*', CR) significa che tutto il tumore rilevabile è scomparso. La risposta parziale ('*partial response*', PR) corrisponde almeno al 50% di riduzione del volume totale del tumore. La PR non è di solito un beneficio a lungo termine perché una parte significativa del tumore rimane [6, 7].

Le parole-chiave che hanno guidato la ricerca dei dati in questo articolo sono correlate al target di azione: come inibitori delle chinasi, VEGF, VEGFR inibitori; alle ADR da individuare: ipertensione come ADR negli inibitori dei VEGFR; ai prodotti da considerare: bevacizumab, sunitinib, sorafenib e axitinib; e ai risultati da ottenere: ipertensione come possibile biomarker degli inibitori dei VEGFR.

Principali fonti

Per la valutazione del sunitinib, i dati sono stati raccolti da un'analisi retrospettiva (condotta da Rini et al. [8]) che include dati raggruppati di efficacia (n=544) e sicurezza (n=4917) di quattro studi di pazienti con cancro renale metastatico trattati con sunitinib 50 mg/al giorno somministrato in un regime di 4 settimane di trattamento e 2 settimane di sospensione (regime 4/2). La pressione arteriosa è stata misurata nei giorni 1 e 28 di ogni ciclo di 6 settimane. Sono state stimate la PFS e la OS; gli esiti di efficacia e gli eventi avversi sono stati confrontati in pazienti con o senza ipertensione (SBP \geq 140 mmHg o DBP \geq 90 mmHg).

Per il bevacizumab, sono stati presi in considerazione i risultati dello studio multicentrico di fase III CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) 90206 (di Rixe et al. [9]) che ha arruolato pazienti con cancro renale metastatico precedentemente non-trattato, assegnati a ricevere in modo casuale bevacizumab (10 mg/kg intravenoso ogni 2 settimane) più interferone IFN (9 milioni di unità, sottocutaneo, tre volte alla settimana) oppure la stessa dose e regime di IFN in monoterapia. L'end point primario era l'OS, gli end point secondari la PFS, l'ORR e la sicurezza.

Per il sorafenib le informazioni sono state ottenute da uno studio di coorte monocentrico caratterizzato dal monitoraggio della pressione sanguigna a livello ambulatoriale come biomarker farmacodinamico precoce dell'inibizione della via di trasduzione del segnale VEGF da sorafenib (di Maitland, e altri). Cinquantaquattro pazienti normotesi con cancro avanzato sono stati sottoposti ad un monitoraggio ambulatoriale di 24 ore della pressione sanguigna prima e fra il giorno 6 e il giorno 10 della terapia con sorafenib. Dopo aver rilevato i cambiamenti di pressione nella prima coorte entro 10 giorni, il controllo ambulatoriale della pressione è stato fatto durante le prime 24 ore di trattamento della seconda coorte. Tutti i soggetti hanno ricevuto sorafenib 400 mg orale due volte al giorno, con un successivo aggiustamento della dose sulla base della tossicità. I soggetti sono stati sottoposti a valutazione clinica della progressione del tumore tramite tomografia computerizzata almeno ogni 8 settimane e sono rimasti sotto trattamento fino a che il sorafenib non risultasse intollerabile e la situazione clinica fosse consistente con la progressione del tumore [3].

La valutazione dell'axitinib è stata condotta tramite analisi retrospettive di vari studi. La prima analisi retrospettiva (condotta da Escudier e Gore [10]) ha preso in consi-

derazione 3 studi clinici, a braccio unico, multicentrici di fase II di axitinib che esaminavano la sua efficacia, sicurezza e caratteristiche farmaco-dinamiche in pazienti con mRCC. Nel primo studio, condotto su 52 pazienti con mRCC citochine-refrattari, i pazienti hanno ricevuto axitinib (5 mg, 2 volte al giorno) in un ciclo di 28-giorni fino alla progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile. Il secondo studio ha valutato 62 pazienti con RCC avanzato e refrattario che non avevano risposto alla terapia con sorafenib. Nel terzo studio, con pazienti giapponesi con mRCC refrattario a precedenti trattamenti con citochine, i pazienti (n=64) hanno ricevuto un dosaggio continuo di axitinib (dose iniziale: 5 mg 2 volte al giorno). I dati sull'axitinib sono stati valutati anche tramite un'analisi retrospettiva di 5 studi di fase II multicentrici con singolo agente axitinib, di valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'axitinib in tumori multipli solidi (di Rini et al. [11]), inclusi mRCC (2 studi), cancro polmonare non a piccole cellule, melanoma e cancro della tiroide. La pressione diastolica DBP ≥ 90 mmHg è stato il criterio comune usato per valutare l'ipertensione. Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di axitinib di 5 mg 2 volte al giorno in una terapia di cicli di 4-settimane. Riduzioni di dose e interruzione temporanea sono state consentite per permettere la gestione degli eventi avversi. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione fisica e a test di laboratorio a livello basale ogni 4 settimane. Sulla base dei valori di BP, i pazienti sono stati stratificati in modo retrospettivo in 2 gruppi dopo l'inizio della terapia con axitinib: pazienti con DBP < 90 mmHg (gruppo < 90) e pazienti con almeno un valore di DBP ≥ 90 mmHg durante qualsiasi momento dello studio (gruppo ≥ 90). L'OS mediana, la PFS mediana, l'ORR mediano e gli eventi avversi sono stati valutati nei 2 gruppi.

Risultati

L'analisi di questo articolo parte da una valutazione generale e dal confronto dell'incidenza dell'ipertensione nel bevacizumab, sunitinib, sorafenib e axitinib.

Incidenza dell'ipertensione associata a bevacizumab, sorafenib, sunitinib e axitinib

Uno studio di metanalisi (condotto da Zhu et al. [12]) ha trovato un intervallo di incidenza dell'ipertensione tra il 2,7% e il 32% in pazienti che hanno ricevuto basse dosi di bevacizumab. Per pazienti sottoposti ad alte dosi di bevacizumab, l'incidenza era tra il 17,6% e il 36%. L'incidenza mediana di ipertensione di tutti i gradi era del 25% (intervallo fra 21% e 30%) (**Tabella 4**). Un altro studio (condotto da Wu et al. [13]) ha rivisto i dati di 9 studi pubblicati fra gennaio 2006 e luglio 2007, che includono un totale di 4599 pazienti con RCC o altri tumori solidi. Per i pazienti assegnati a sorafenib, l'incidenza totale dell'ipertensione di tutti i gradi o di grado alto (grado 3 o 4) era del 23,4% (IC 95% 16,0-32,9%) e del 5,7% (IC 95% 2,5-12,6%) rispettivamente. Nessuna differenza significativa è stata notata fra i pazienti con RCC o con tumori non-RCC che hanno ricevuto sorafenib. Il farmaco era associato ad un aumento significativo del rischio di ipertensione di tutti i gradi in pazienti con tumore con un rischio relativo pari a 6,11 (IC 95% 2,44-15,32; $p < 0,001$) rispetto al gruppo controllo controlli (**Tabella 4**).

Tabella 4 Incidenza dell'ipertensione della terapia VEGF-Targeted

Farmaco	Malattia	N.	Incidenza di ipertensione		Commenti
			Tutti i gradi	\geq CTC Grado 3	
Sorafenib	Tumori solidi multipli	3000	23% (16-32%)	5,7% (2,5-12,6%)	No ci sono differenze fra RCC e non-RCC nell'incidenza dell'ipertensione
Sunitinib	Tumori solidi multipli	4600	22% (19-25%)	6,8% (5,3-8,8%)	Maggiore incidenza dell'HTN per RCC (in confronto con non-RCC) e dosaggio continuo (in confronto all'intermittente)
Axitinib	Tumori solidi multipli	230	55%	17%	
Bevacizumab	Tumori solidi multipli	1850	25% (21-30%)	9-16%	

SUNITINIB

Il sunitinib (Sutent, Pfizer) è un inibitore delle tirosin-chinasi somministrato oralmente che ha come target i recettori VEGF e altri recettori tirosin-chinasici (PDGFR, KIT, FLT-3, CSF-1R e RET). Il sunitinib è stato approvato ed è attualmente la terapia iniziale standard nel trattamento dei pazienti con tumore renale avanzato. È anche associato al 34% di incidenza di ipertensione di qualsiasi grado (incluso un 13% di incidenza di ipertensione di grado 3) e l'ipertensione trattamento-indotta è stata proposta come potenziale biomarker di efficacia clinica di questo farmaco. I dati di efficacia e sicurezza sono stati raggruppati da 3 studi clinici che hanno utilizzato sunitinib come singolo agente, e l'analisi di sicurezza include in aggiunta dati ottenuti da un protocollo a largo accesso che ha arruolato più di 4.000 pazienti tramite un'analisi retrospettiva.

Le mediane di PFS e OS sono state distinte sulla base dello stato di ipertensione, definite da un massimo di SBP di almeno 140 mmHg o da un massimo di DBP di almeno 90 mmHg, e lo sviluppo dell'ipertensione trattamento-indotta è stato associato ad un migliore esito clinico. L'ORR era 54,8% in pazienti con un massimo di SBP di almeno 140 mmHg rispetto a 8,7% in pazienti senza un massimo di SBP di almeno 140 mmHg ($p < 0,001$). La mediana di PFS era di 12,5 mesi (IC 95% 10,9-13,7 mesi) in confronto a 2,5 mesi (IC 95% 2,3-3,8 mesi) e la mediana di OS era di 30,9 mesi (IC 95% 27,9-33,7 mesi) in confronto a 7,2 mesi (IC 95% 5,6-10,7 mesi) negli stessi 2 gruppi, rispettivamente. Risultati simili sono stati ottenuti quando lo stato di ipertensione era definito da un massimo di DBP di almeno 90 mmHg (Tabella 5).

I risultati supportano l'ipotesi che l'ipertensione possa essere un biomarker di efficacia anti-tumorale nella popolazione dei pazienti, tuttavia lo sviluppo di ipertensione durante il trattamento con sunitinib non è né necessario né sufficiente per stabilire il beneficio clinico in tutti i pazienti. La mediana di PFS e OS è più di 4 volte maggiore in pazienti con ipertensione rispetto a pazienti senza ipertensione. Inoltre, l'ORR è 6 volte più alto in pazienti con ipertensione rispetto ai pazienti senza ipertensione [8].

In conclusione, l'ipertensione, particolarmente di grado 3, è associata con una maggiore risposta al trattamento con sunitinib nel mRCC. Una precoce ed intensa terapia antipertensiva con l'obiettivo di mantenere l'uso del sunitinib può migliorare il tasso di risposta nei pazienti e di conseguenza l'interruzione del trattamento a causa dell'ipertensione deve essere rivista. Il valore clinico di questa associazione rimane da stabilire tramite futuri studi più grandi che includano un'analisi prospettica farmacodinamica e farmacocinetica [9].

BEVACIZUMAB

Il bevacizumab (Avastin, Genentech) è un anticorpo monoclonale che esercita i suoi effetti principalmente attraverso la prevenzione del legame con il ligando VEGF del recettore VEGFR, con inibizione del segnale di regolamentazione e prevenzione dell'angiogenesi. Il VEGF aumenta la permeabilità dei vasi stimolando il metabolismo dell'ossido nitrico endoteliale e delle prostaglandine. L'antagonismo di questo sistema causa ipertensione in più del 30% dei pazienti trattati con bevacizumab.

Lo studio CALGB 90206 di fase III di bevacizumab più interferone alfa in confronto con interferone alfa in monoterapia in pazienti con cancro renale metastatico ha arruolato 732 pazienti. La mediana del tempo di OS era di 18,3 mesi (IC 95% 16,5-22,5 mesi) per bevacizumab più IFN- α e 17,4 mesi (IC 95% 14,4-20,0 mesi) per IFN- α in monoterapia ($p=0,97$).

Tabella 5 Objective response e progression-free e overall survival mediane valutate tramite lo stato dell'ipertensione*

Stato di ipertensione	N pazienti	Objective response rate, n (%) [†]	P	Progression-free survival mesi (IC 95%)	P	Overall survival mesi (IC 95%)	P
SBP \geq 140 mmHg	442	242 (54,8)		12,5 (10,9-3,7)		30,9 (27,9-33,7)	
SBP <140 mmHg	92	8 (8,7)	<0,001	2,5 (2,3-3,8)	<0,001	7,2 (5,6-10,7)	<0,001
DBP \geq 90 mmHg	363	208 (57,3)		13,4 (11,3-13,8)		32,2 (29,3-36,1)	
DBP <90 mmHg	171	42 (24,6)	<0,001	5,3 (4,2-7,8)	<0,001	14,9(12,2-18,2)	<0,001

*L'ipertensione è definita da SBP \geq 140 mmHg o DBP \geq 90 mmHg.

[†]Risposta completa (complete response) più risposta parziale (partial response) come definite dagli investigatori secondo i Criteri di valutazione della Risposta nei Tumori Solidi (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Tabella 6 Esito clinico del bevacizumab più interferone alfa a seconda dello sviluppo di ipertensione di grado ≥ 2

Esito	Pazienti con ipertensione di grado $\geq 2^*$ (n=75)	Pazienti senza ipertensione di grado ≥ 2 (n=291)
ORR, %	13,1	9,0
IC 95%	9,7-16,7	6,3-18,9
	p=0,95	
PFS, mesi	13,2	8,0
IC 95%	10,6-15,5	5,9-8,6
	p <0,001	
OS, mesi	41,6	16,2
IC 95%	26,3-55,1	14,2-18,7
	p <0,001	

ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; OS = overall survival.

*In relazione alla terapia secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (versione 3).

Vi era una maggiore insorgenza di ipertensione di grado 3 e 4 nella terapia con bevacizumab più IFN- α e i pazienti con ipertensione che hanno seguito questa terapia hanno avuto un significativo miglioramento della PFS e della OS rispetto ai pazienti senza ipertensione (**Tabella 6**).

I risultati finali dello studio CALGB 90206 mostrano il ruolo dell'ipertensione come biomarker di efficacia del bevacizumab [14]. L'ipertensione precoce era correlata con un miglioramento dell'OS in un'analisi retrospettiva di pazienti con cancro pancreatico (PC) trattati con bevacizumab e gemcitabina, secondo cui l'ipertensione precoce può essere un utile potenziale marker farmacodinamico predittivo in pazienti trattati con bevacizumab. Anche per il bevacizumab sono in sviluppo studi prospettici per valutare l'ipertensione come potenziale marker farmacodinamico per la sopravvivenza di pazienti [15].

SORAFENIB

Il sorafenib (Nexavar, Bayer) è un inibitore multichinasico orale, che inibisce i recettori tirosin-chinasici di classe III come il recettore per il fattore di crescita delle piastrine, i recettori 1 e 2 per il VEGF, c-Kit e FLT3.

In uno studio monocentrico di coorte, Maitland et al. hanno osservato un aumento significativo della pressione sanguigna il primo giorno di terapia con sorafenib [3]. Essi hanno rilevato un aumento medio di 8,2 mmHg nella pressione sistolica e di 6,5 mmHg nella pressione diastolica entro le prime 24 ore di terapia. La stretta relazione temporale fra l'aumento della BP e la somministrazione di sorafenib, insieme all'osservazione che tutti gli altri inibitori della VSP sono capaci di indurre ipertensione, suggerisce che questa tossicità è una conseguenza della proprietà di inibizione dei recettori VEGF del sorafenib. Ci sono sostanziali variazioni nella risposta della BP al farmaco, da nessun aumento a più del doppio del valore medio di incremento osservato, e questa variazione non è spiegabile con i valori basali di BP, altre variabili cliniche o i livelli plasmatici di sorafenib. Nonostante questi interessanti risultati, attualmente è incerto se l'associazione fra ipertensione e beneficio clinico si verifichi con il sorafenib o altri inibitori della VSP meno potenti o in tumori diversi dal cancro renale o del seno [3].

AXITINIB

L'axitinib (Inlyta, Pfizer) ha il nome chimico di N-metil-2-[3-((E)2-piridin-2-il-vinil)-1H-indazol-6-ilsulfanil]-benzamide. Inlyta è fornito come compresse rosse rivestite contenenti 1 mg o 5 mg di axitinib insieme con cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, sodio croscarmellose, magnesio stearato, e altri eccipienti.

L'axitinib è una piccola molecola indazolo-derivata, ed è un inibitore orale di seconda generazione dei recettori del fattore di crescita vascolare endoteliale VEGFR-1, -2, e -3, potente e altamente selettivo a concentrazioni plasmatiche terapeutiche. La proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali, mediate dai VEGFR-1, -2, e -3, sono inibite dall'axitinib *in vitro* e in modelli animali.

La progettazione della struttura dell'axitinib ha permesso un'ottimizzazione strategica dell'elemento critico di legame della forma stretta dell'axitinib con la conformazione a 'tasca profonda' del dominio chinasi dei recettori VEGFR, con conseguente alta potenza e selettività (**Figura 1**).

Inoltre, studi in vitro hanno mostrato che l'axitinib non inibisce in modo significativo altri recettori chinasi.

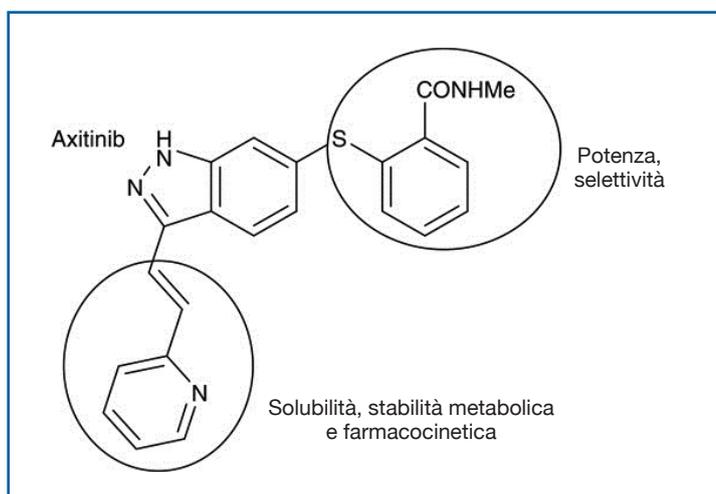
Il 27 gennaio 2012, la Food and Drug Administration americana ha approvato axitinib compresse (Inlyta) per il trattamento del cancro renale avanzato dopo fallimento di una delle principali terapie sistemiche. L'approvazione si è basata su uno studio clinico internazionale, randomizzato, in aperto, in pazienti con tumore renale avanzato. L'endpoint primario di efficacia era la *progression-free survival* (PFS). Lo studio ha arruolato 723 pazienti: 361 pazienti sono stati assegnati al gruppo che riceveva axitinib 5 mg orale 2 volte al giorno e 362 pazienti al gruppo che riceveva sorafenib 400 mg orale 2 volte al giorno. Il trattamento è stato continuato fino alla progressione della malattia, all'insorgenza di tossicità inaccettabile e/o alla revoca del consenso del paziente. Tutti i pazienti arruolati avevano un ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) *performance status* di 0 oppure di 1 e avevano ricevuto in precedenza una terapia sistemica che conteneva uno dei seguenti trattamenti: sunitinib, temsirolimus, bevacizumab o citochine. Lo studio ha escluso pazienti con ipertensione non controllata. L'analisi della PFS ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nei pazienti che hanno ricevuto axitinib rispetto ai pazienti trattati con sorafenib. Infatti il valore mediano nel primo gruppo era di 6,7 mesi (IC 95% 6,3-8,6) rispetto a 4,7 mesi (IC 95% 4,6-5,6) per i pazienti trattati del secondo gruppo [16].

Come riportato nell'*United States Package Insert* (USPI) pubblicato dall'FDA per Inlyta (axitinib), in uno studio clinico controllato con Inlyta per il trattamento di pazienti con RCC, l'ipertensione è stata osservata in 145/359 pazienti (40%) che avevano ricevuto il farmaco in studio e in 103/355 pazienti (29%) che ricevevano sorafenib. L'ipertensione di grado 3/4 è stata osservata in 56/359 pazienti (16%) trattati con Inlyta e in 39/355 pazienti (11%) trattati con sorafenib.

Crisi ipertensive sono riportate in 2/359 pazienti (<1%) trattati con Inlyta e in nessun paziente trattato con sorafenib. La mediana del tempo di insorgenza dell'ipertensione (pressione sistolica >150 mmHg o pressione diastolica >100 mmHg) coincideva con il primo mese dall'inizio del trattamento e aumenti della pressione sanguigna sono stati osservati non prima di 4 giorni dall'inizio della somministrazione. L'ipertensione è stata gestita con terapia antipertensiva standard. L'interruzione del trattamento con Inlyta a causa dell'ipertensione è avvenuta in 1/359 pazienti (<1%) che ricevevano Inlyta e in nessuno dei pazienti che ricevevano sorafenib.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) osservate a seguito del trattamento con Inlyta sono diarrea, ipertensione, affaticamento, riduzione dell'appetito, nausea, disfonia,

Figura 1
Conformazione
dell'axitinib



eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mano-piede), riduzione di peso, vomito, astenia e costipazione (**Tabella 7**) [17].

L'insorgenza di pressione sanguigna elevata durante il trattamento è correlata all'effetto inibitorio sul recettore VEGFR-2 con rapida inibizione della regolamentazione della via del segnale dell'ossido nitrico sintasi endoteliale e della via della proteina chinasi B implicate nella normale omeostasi vascolare.

Un'interessante associazione fra la pressione diastolica e l'efficacia clinica sembra esistere nella terapia con axitinib. In un'analisi retrospettiva del trattamento con axitinib di vari tipi di tumori, l'insorgenza di DBP maggiore o uguale a 90 mmHg è risultata associata con un aumento della OS.

Un'analisi di dati raggruppati ('*pooled analysis*') di 2 studi di fase II di axitinib nel trattamento del mRCC ha esplorato la relazione tra i parametri farmaco-cinetici, la BP e l'efficacia clinica. La risposta è stata valutata sulla base dell'ORR, della OS e dei cambiamenti nella dimensione del tumore, in termini di somma del diametro delle lesioni (*sum of lesion diameter*, SLD), secondo la definizione RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi). La DBP e l'AUC (*area under the curve*; area sotto la curva) media allo stato stazionario, durante il trattamento con axitinib, sono state usate come fattori predittivi dell'efficacia clinica in pazienti con mRCC, usando una regressione logistica.

Tramite questa metodologia, DBP ≥ 90 mmHg e AUC appaiono essere dei fattori predittivi indipendenti dell'efficacia clinica, con un miglioramento della risposta clinica (indicato in termini di riduzione della SLD) associata all'aumento dell'esposizione plasmatica di axitinib (AUC).

Tabella 7 Reazioni avverse insorte nel $\geq 10\%$ di pazienti che hanno ricevuto Inlyta o sorafenib

Reazioni avverse	Inlyta (n=359)		Sorafenib (n=355)	
	Tutti i gradi	Grado 3/4	Tutti i gradi	Grado 3/4
	%	%	%	%
Diarrea	55	11	53	7
Ipertensione	40	16	29	11
Affaticamento	39	11	32	5
Riduzione dell'appetito	34	5	29	4
Nausea	32	3	22	1
Disfonia	31	0	14	0
Eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mano-piede)	27	5	51	16
Riduzione del peso	25	2	21	1
Vomito	24	3	17	1
Astenia	21	5	14	3
Costipazione	20	1	20	1
Ipotiroidismo	19	<1	8	0
Tosse	15	1	17	1
Infiammazione della mucosa	15	1	12	1
Artralgia	15	2	11	1
Stomatite	15	1	12	<1
Dispnea	15	3	12	3
Dolore addominale	14	2	11	1
Mal di testa	14	1	11	0
Dolore alle estremità	13	1	14	1
Rash	13	<1	32	4
Proteinuria	11	3	7	2
Disgeusia	11	0	8	0
Pelle secca	10	0	11	0
Dispepsia	10	0	2	0
Prurito	7	0	12	0
Alopecia	4	0	32	0
Eritema	2	0	10	<1

Un miglioramento della risposta clinica era associato con variazioni importanti della DBP. Si è osservato che la probabilità di sperimentare una Risposta Parziale (*partial response*, PR) da parte dei pazienti aumenta con l'aumentare del massimo di DBP ($p < 0,05$), con conseguente aumento dell'86% della probabilità di raggiungere una PR per ogni aumento di 10 mmHg della DBP ($p < 0,05$) (**Figura 2**). Nei pazienti con almeno una misurazione di DBP ≥ 90 mmHg durante il trattamento con axitinib ($p < 0,05$) anche la OS risulta più lunga, con un valore mediano di 130 settimane nei pazienti con DBP ≥ 90 mmHg rispetto a solo 42 settimane per i pazienti con DBP < 90 mmHg. In uno studio giapponese di fase II, i pazienti con almeno un valore leggibile registrato di DBP ≥ 90 mmHg durante i primi 28 giorni di trattamento avevano una PFS significativamente più lunga rispetto ai pazienti senza DBP ≥ 90 mmHg (PFS mediana 14,6 vs 9,8 mesi; $p = 0,02$). Questi dati suggeriscono che nei pazienti con mRCC, l'insorgenza di DBP ≥ 90 mmHg durante il trattamento con axitinib non è semplicemente un riflesso degli alti livelli del farmaco e quindi può avere un interesse clinico e deve essere studiata come un possibile biomarker prognostico [18].

Un altro studio retrospettivo prende in considerazione 5 studi di fase II che hanno come singolo agente axitinib per il trattamento di 4 tipi differenti di tumore, inclusi il mRCC, il cancro polmonare non a cellule piccole e il tumore della tiroide. Tutti i pazienti avevano valori basali di BP $\leq 140/90$ mmHg e sono stati stratificati in 2 gruppi sulla base delle misurazioni di BP dopo l'inizio della terapia: quelli con DBP < 90 mmHg durante la terapia e quelli con almeno un valore di DBP ≥ 90 mmHg. Anche in questo studio sono stati determinati l'*overall survival* mediana (mOS), la *progression-free survival* mediana (mPFS), l'*objective response rate* (ORR) e gli eventi avversi. Sono stati valutati 230 pazienti. In una '*pooled analysis*' di OS (eventi $n = 140$), è stata riscontrata una riduzione significativa del rischio relativo di morte dei pazienti nel gruppo con BP ≥ 90 mmHg rispetto al gruppo con BP < 90 mmHg (**Tabella 8**).

Nella '*pooled analysis*', l'ORR era significativamente più alto nel gruppo con DBP ≥ 90 mmHg confrontato con il gruppo con DBP < 90 mmHg (43,9% rispetto a 12,0%; $p < 0,001$).

La maggiore differenza nella risposta tumorale fra i 2 gruppi è stata osservata nei pazienti con mRCC refrattario alle citochine (65,6% rispetto a 10,5%, gruppo con DBP ≥ 90 mmHg in confronto a gruppo con DBP < 90 mmHg, rispettivamente; $p < 0,001$). In tutti e 5 gli studi clinici presi singolarmente, l'ORR era numericamente più alto nei pazienti del gruppo DBP ≥ 90 mmHg in confronto al gruppo con DBP < 90 mmHg (**Tabella 9**).

Figura 2
Probabilità di risposta parziale rispetto ad massimo di pressione diastolica (DBP)

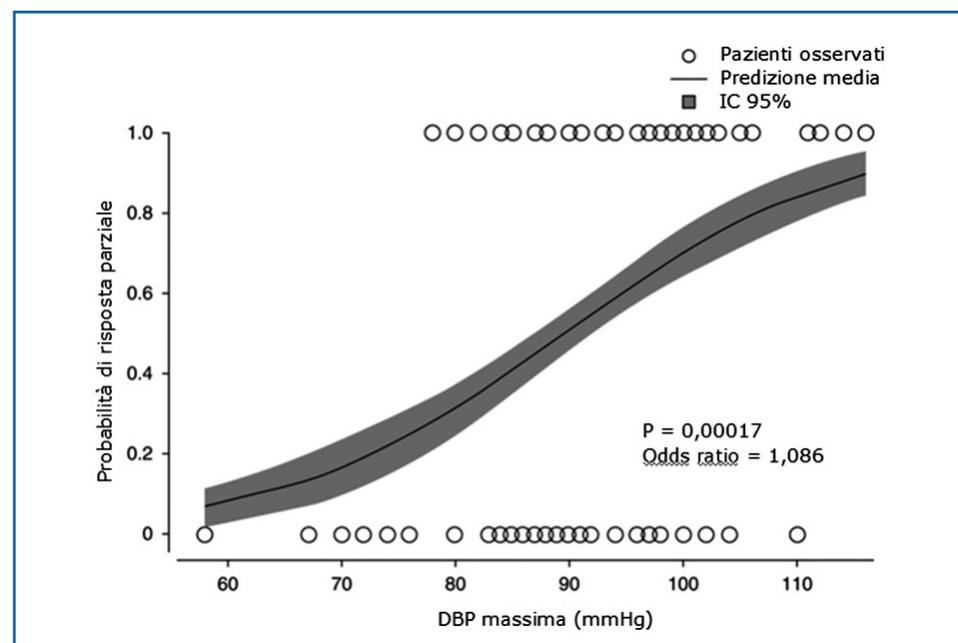


Tabella 8 Overall, progression-free survival, ORRs nel gruppo con DBP <90 e nel gruppo con DBP ≥90 mmHg

Tipo di tumore	N.	Pazienti per gruppo di DBP a					
		Overall survival mediana, %		Progression-free survival mediana, %		Objective response rateb, %	
		<90 mmHg	≥90 mmHg	<90 mmHg	≥90 mmHg	<90 mmHg	≥90 mmHg
Melanomac	29	4,6	8,7	2,3	5,9	20,0	21,4
mRCC refrattario al sorafenib[10]	61	11,6	14,7	5,8	5,7	9,7	36,7
NSCLC [11]	30	12,8	ND	5,0	2,2	5,9	15,4
mRCC refrattario alle citochine [8]	51	18,4	28,1	7,9	21,4	10,5	65,6
Cancre della tiroide [12]	59	ND	29,2	14,5	13,1	16,7	48,8
Pooled analisi	230	14,9	25,8	7,1	10,2	12,0	43,9

ND = non disponibile.

^aNumero dei pazienti con misurazione di dBP che incontrano i criteri di inclusione nell'analisi della DBP.

^bRapporto dei pazienti che hanno sperimentato una risposta complete o parziale.

^cFruehauf et al., manoscritto in preparazione

I dati raggruppati del trattamento con axitinib come agente singolo suggeriscono che gli eventi avversi di grado 3/4 sono simili nei due gruppi di DBP, con l'eccezione dell'ipertensione, la sindrome mano-piede e l'artralgia, che sono stati riportati più spesso nel gruppo con DBP ≥90 mmHg rispetto al gruppo con DBP <90 mmHg (**Tabella 9**) [18].

L'Investigational Drug Steering Committee of the National Cancer Institute ha riunito un gruppo interdisciplinare di esperti in tossicità cardiovascolare per valutare questo problema, creare delle raccomandazioni per il *Cancer Therapy Evaluation Program* su ulteriori

Tabella 9 Tutti i gradi e gradi grado 3/4 di eventi avversi non ematologici di interesse clinico, indipendentemente dalla causalità: pooled analysis

Evento	N. di pazienti per gruppi di DBP			
	Tutti i gradi		Grado 3/4	
	<90 mmHg	≥90 mmHg	<90 mmHg	≥90 mmHg
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Affaticamento	69 (69)	107 (82)	18 (18)	19 (15)
Iipertensione	30 (30)	97 (75)	7 (7)	31 (24)
Diarrea	47 (47)	93 (72)	9 (9)	14 (11)
Nausea	46 (46)	76 (58)	3 (3)	3 (2)
Anoressia	42 (42)	64 (49)	4 (4)	2 (2)
Perdita di peso	27 (27)	55 (42)		
Costipazione	29 (29)	50 (38)		
Mal di testa	24 (24)	50 (38)	4 (4)	3 (2)
Tosse	18 (18)	48 (37)		
Raucedine	20 (20)	46 (35)		
Vomito	26 (26)	39 (30)	3 (3)	2 (2)
Insonnia	12 (12)	36 (28)		
Mucosite	16 (16)	34 (26)		
Pelle secca	11 (11)	33 (25)		
Respiro corto	18 (18)	33 (25)		
Sindrome mano-piede	9 (9)	32 (25)	1 (1)	14 (11)
Depressione	16 (16)	25 (19)		
Brucciore di stomaco	11 (11)	25 (19)		
Ipotiroidismo	17 (17)	25 (19)		
Stomatite	16 (16)	25 (19)	2 (2)	3 (2)
Artralgia	7 (7)	24 (18)	0	5 (4)
Rash	4 (4)	24 (18)		
Dolore alle spalle	5 (5)	24 (18)		
Proteinuria	12 (12)	23 (18)		
Dispnea	21 (21)	22 (17)	6 (6)	10 (8)
Disidratazione	12 (12)	20 (15)		
Astenia/debolezza	5 (5)	5 (4)	1 (1)	1 (1)

studi e per strutturare un approccio di gestione della sicurezza per i medici. Il gruppo ha rivisto la letteratura pubblicata sulla pressione sanguigna, l'ipertensione e specifici inibitori della VSP e gli abstract dei maggiori convegni, condividendo l'esperienza sullo sviluppo degli inibitori della VSP; infine ha stabilito dei principi di cura dell'ipertensione. Il gruppo ha stilato un rapporto che include 4 raccomandazioni cliniche per permettere al maggior numero possibile di pazienti di ricevere inibitori della VSP in modo sicuro ed efficace:

- 1) condurre e documentare una valutazione formale del rischio di potenziali complicazioni cardiovascolari;
- 2) riconoscere che l'ipertensione pre-esistente è più comune nei pazienti malati di tumore e deve essere identificata prima dell'inizio della terapia con inibitori della VSP;
- 3) monitorare attivamente la BP durante tutto il trattamento con una valutazione più frequente durante il primo ciclo di trattamento;
- 4) gestire la BP con l'obiettivo di raggiungere un valore minore di 140/90 mmHg per la maggior parte dei pazienti (e per ridurre il rischio, obiettivi pre-determinati in pazienti con specifici fattori di rischio cardiovascolari pre-esistenti).

L'appropriata selezione degli agenti, dei dosaggi e della programmazione dei follow-up favorisce il mantenimento della terapia con inibitore della VSP evitando le complicazioni associate con un eccessivo e prolungato aumento della BP [4].

Esempi di rapporti di farmacovigilanza: case report

Sono descritti e analizzati alcuni esempi di singoli rapporti di sicurezza (*Individual Case Safety Report*, ICSR) recentemente inseriti nel database di farmacovigilanza della Pfizer per il sunitinib (Sutent, Pfizer) e l'axitinib (Inlyta, Pfizer) con ipertensione come ADR.

Sunitinib

Caso 1:

Reporter: medico

Paziente: paziente adulto con tumore gastrointestinale

Prodotto sospetto: sunitinib malate

Evento: ipertensione

Descrizione: Un paziente adulto con nessuna storia clinica di ipertensione è stato arruolato in uno studio clinico di fase II e ha ricevuto sunitinib malate, orale, 50 mg al giorno. Al momento dell'evento il paziente era nel ciclo 28. Il paziente stava ricevendo in concomitanza vitamina B12. Dopo 3 anni di terapia, il paziente è stato ammesso in ospedale a causa di ipertensione, con pressione sanguigna di 165/113 mmHg ed è stato trattato con Betaloc (metoprololo tartrato) compresse. Poiché il paziente non tollerava questo farmaco antipertensivo e aveva mal di testa e vertigini, il trattamento è stato cambiato con nifedipina. La terapia con sunitinib malate è stata continuata in quanto la pressione sanguigna era sotto controllo. La tomografia computerizzata cerebrale non ha rilevato alcuna lesione. Il paziente è guarito dall'evento ed è stato dimesso.

Valutazione dell'investigatore: Secondo l'opinione dell'investigatore, vi era una ragionevole possibilità che l'evento fosse correlato al prodotto sospetto e non correlato ad alcuna procedura clinica.

Valutazione dello Sponsor: D'accordo con l'investigatore, l'Azienda ha considerato che, sulla base della compatibilità con il profilo di sicurezza noto del Sutent e sulla base di una plausibile associazione temporale, ci fosse una ragionevole possibilità per l'associazione tra l'evento avverso ipertensione e il farmaco sospetto sunitinib malate, mentre l'evento è stato considerato non correlato ad alcuna procedura clinica.

Caso 2:

Reporter: medico

Paziente: adulto, anziano, con cancro renale metastatico

Farmaco sospetto: sunitinib malate

Evento: ipertensione

Descrizione: Un paziente anziano con una storia clinica di insufficienza cardiaca congestizia, diabete, cancro renale, infarto miocardico, iperlipidemia e obesità è stato arruolato in uno studio clinico di fase II e ha ricevuto sunitinib malate (SUTENT) orale

25 mg (in un regime 4/2). I farmaci concomitanti ricevuti includono: metoprololo, valsartan, gliburide, furosemide e aspirina. Dopo un anno di trattamento, il paziente è stato ammesso all'ospedale con ipertensione severa ed è stato dimesso dopo 3 giorni. Il paziente è stato trattato con nifedipina per controllare l'ipertensione. Il Sutent è stato interrotto temporaneamente per 4 giorni a causa dell'evento e poi è stato risomministrato alla dose di 25 mg. Il paziente è guarito dall'evento ipertensione.

Valutazione dell'investigatore: L'investigatore ha stabilito che non c'era una ragionevole possibilità che l'evento ipertensione fosse correlato al farmaco sospetto sunitinib o ad una procedura clinica. L'investigatore ha considerato l'evento causato dalla storia clinica del paziente.

Valutazione dello Sponsor: Diversamente dall'opinione dell'investigatore, l'Azienda ha ritenuto che anche se la storia clinica di ipertensione del paziente rappresentasse un importante fattore confondente nella valutazione del nesso di causalità, una ragionevole possibilità che l'ipertensione fosse correlata con il farmaco sospetto sunitinib non poteva essere esclusa, sulla base della compatibilità del profilo di sicurezza noto del Sutent e sulla base di una plausibile associazione temporale.

Axitinib

Caso 1:

Reporter: medico

Paziente: adulto, anziano, con cancro renale metastatico

Prodotto sospetto: axitinib

Eventi: mal di testa, ipertensione

Descrizione: Un paziente anziano è stato arruolato in uno studio clinico di fase II e ha ricevuto axitinib, orale, 5 mg 2 volte al giorno per cancro renale metastatico. Il paziente aveva una storia clinica di nefrectomia sinistra, ipertensione e isterectomia. I farmaci concomitanti ricevuti includevano: acido acetilsalicilico, minerali e vitamine, enalapril, losartan e atorvastatina. Il paziente si è recato al pronto soccorso locale il giorno dopo la prima somministrazione di axitinib, a causa del mal di testa e della pressione sanguigna elevata. È stato ammesso in ospedale per il controllo del dolore del mal di testa e per modificare il trattamento dell'ipertensione. Il paziente ha subito una puntura lombare e una tomografia computerizzata cerebrale che sono risultate negative. Ha ricevuto morfina per il mal di testa e sono stati apportati dei cambiamenti nella terapia di controllo della pressione sanguigna: la dose di losartan è stata aumentata ed è stato aggiunto il carvedilolo. Il paziente è stato dimesso. Il farmaco sospetto è stato temporaneamente interrotto a causa degli eventi e il paziente è guarito dopo pochi giorni.

Valutazione dell'investigatore: L'investigatore ha considerato che non vi era una ragionevole possibilità che l'evento mal di testa fosse correlato al farmaco axitinib mentre vi era una ragionevole possibilità che l'ipertensione fosse correlata con il farmaco sospetto. Entrambi gli eventi non erano correlati ai farmaci concomitanti o ad alcuna procedura clinica.

Valutazione dello Sponsor: In accordo con l'investigatore, l'azienda ha ritenuto ragionevole una possibile associazione tra l'evento ipertensione e il farmaco sospetto axitinib, sulla base dell'associazione temporale farmaco-evento e del *dechallenge* positivo. L'evento mal di testa era da considerarsi una diretta conseguenza dell'ipertensione e non causata direttamente dall'axitinib.

Caso 2:

Reporter: medico

Paziente: adulto, anziano, con cancro renale metastatico

Farmaco sospetto: axitinib

Evento: ipertensione improvvisa

Descrizione: Un paziente anziano è stato arruolato in uno studio clinico di fase II e ha ricevuto axitinib orale 3 mg due volte al giorno per il cancro renale metastatico. Il paziente era trattato con i seguenti farmaci concomitanti: carvedilolo, idroclorotiazide e lisinopril per l'ipertensione, allopurinolo per la gotta, acido acetilsalicilico come profilassi di eventi cardiovascolari e levotiroxina per ipotiroidismo. Il paziente

era stato in buone condizioni fino a due giorni prima dell'evento (circa 7 mesi dopo l'inizio della terapia con axitinib) quando ha notato una pressione sanguigna elevata di 150/113 mmHg. Il paziente ha ricevuto istruzioni di prendere una dose extra di 50 mg di idroclorotiazide. La pressione sanguigna è diminuita ma era ancora elevata (150/110 mmHg) e il paziente lamentava un debole mal di testa e uno spasmo muscolare dell'occhio. Il paziente è stato successivamente portato al pronto soccorso con una pressione sanguigna di 215/120 mmHg. Ha ricevuto labetalolo intravenoso e la pressione sanguigna si è ridotta. Sono state effettuate le seguenti indagini diagnostiche: elettrocardiogramma, analisi delle urine, tomografia computerizzata della testa e ecocardiogramma bidimensionale, tutti con risultati irrilevanti. Il paziente è stato tenuto in osservazione nella notte e poi è stato dimesso. All'esame fisico il paziente non presentava deficit neurologico e l'unico dato anormale era l'aumento della pressione sanguigna. Il farmaco era stato sospeso a partire dall'insorgenza dell'evento. Il paziente non ha avuto altri episodi di aumento di pressione arteriosa e l'axitinib è stato ricominciato alla dose ridotta di 2 mg due volte al giorno. Il paziente è guarito dall'evento e non ha avuto ulteriori episodi.

Valutazione dell'investigatore: L'investigatore ha considerato che non vi era una ragionevole possibilità che l'evento ipertensione improvvisa fosse correlato all'axitinib, ad alcuna procedura clinica o ai farmaci concomitanti.

Valutazione dello Sponsor: Sulla base delle informazioni disponibili, la plausibile associazione temporale farmaco-evento, il dechallenge positivo e la risoluzione dell'evento dopo la riduzione della dose di axitinib, l'Azienda ha stabilito che la possibilità che il farmaco sospetto axitinib possa aver causato l'ipertensione improvvisa non potesse essere esclusa.

Discussione e conclusioni

Lo studio dei biomarker predittivi della risposta della terapia antiangiogenica rappresenta un'importante priorità. Nonostante gli inibitori dei recettori VEGF abbiano un'ampia attività antitumorale, attualmente non esistono dei biomarker validati che permettano l'appropriata selezione dei pazienti con tumore per la terapia antiangiogenica. Da recenti studi conclusi di fase I-III, sono emersi un certo numero di potenziali biomarker, circolatori e tissutali sistemici. Alcuni di questi sono misurati a livelli basali (per esempio il polimorfismo dei VEGF) e altri sono misurati durante il trattamento (come l'ipertensione, molecole circolanti angiogeniche o il collagene IV).

Un biomarker è un indicatore biologico o di derivazione biologica (come un metabolita biologico dell'organismo) di un processo, un evento, o una condizione (come l'invecchiamento, la malattia, o l'esposizione ad una sostanza tossica). Un biomarker prognostico fornisce informazioni circa l'esito complessivo del cancro nei pazienti, indipendentemente dalla terapia. Un biomarker predittivo può essere usato nella terapia avanzata per stimare la risposta o la sopravvivenza di uno specifico paziente trattato con uno specifico farmaco rispetto ad un altro. Un biomarker farmacodinamico è un biomarker i cui cambiamenti dopo il trattamento sono associati alla modulazione di un definito target biologico. Se il cambiamento biologico si traduce in un beneficio clinico nel paziente può essere accertato solo se il biomarker è correlato con l'esito del trattamento (biomarker predittivo). Nonostante siano emersi numerosi biomarker farmacodinamici, sono stati fatti scarsi progressi nella validazione di biomarker prognostici e predittivi. Il biomarker ideale dovrebbe essere un parametro di semplice rilevazione e di basso costo, dovrebbe riflettere l'inibizione del target progettato ed essere presente a livello basale nel paziente o rilevabile subito dopo l'inizio della terapia.

Il biomarker farmacodinamico maggiormente usato è l'aumento della pressione sanguigna (ipertensione), un effetto sistemico della maggior parte degli agenti antiangiogenici. L'ipertensione è stata osservata in pazienti con tumore trattati con agenti anti-VEGF ed è clinicamente gestibile nella maggior parte dei casi con una terapia antipertensiva [19].

Esempi di agenti che hanno come target l'inibizione della via di trasduzione del segnale nel trattamento del tumore e in particolare del mRCC commercializzati negli Stati Uniti sono il bevacizumab (Avastin, Genentech), il sorafenib (Nexavar, Bayer), il sunitinib (Sutent, Pfizer) e l'axitinib (Inlyta, Pfizer), l'ultimo agente antiangiogeni-

co recentemente approvato dall'FDA. Sulla base dei risultati descritti in letteratura sull'uso di questi agenti, è chiaro che quasi tutti i pazienti sottoposti al trattamento sperimentano un aumento della pressione arteriosa anche se non precedentemente diagnosticati con ipertensione.

Come già descritto, numerosi studi hanno valutato l'ipertensione come biomarker predittivo dell'efficacia della terapia antiangiogenica. Analisi retrospettive hanno valutato la relazione fra l'ipertensione e l'esito clinico nei pazienti trattati con sunitinib, bevacizumab, sorafenib o axitinib, riportando relazioni simili. In generale, nelle analisi che correlano la BP con l'esito, non c'è un metodo standardizzato di categorizzare i pazienti con aumento di BP o ipertensione durante la terapia antiangiogenica.

Vari studi hanno utilizzato diversi criteri per definire la BP elevata, includendo: valori $\geq 140/90$ mmHg, $>150/100$ mmHg [14, 15], un incremento nella DBP di >20 mmHg dei valori basali [20], oppure classificando l'ipertensione secondo i criteri NCI CTCAE o NCI CTC [21, 22]. Questi metodi hanno delle limitazioni intrinseche. La soglia di DBP ≥ 90 mmHg impiegata nello studio retrospettivo di fase II con axitinib come singolo agente è utilizzata comunemente nella pratica clinica per la determinazione di variazioni cliniche rilevanti della pressione [22] ed è stata utilizzata anche per valutare l'ipertensione come biomarker di efficacia del sunitinib [8]. Un limite nella scelta della soglia di DBP ≥ 90 mmHg è che in tale studio sono stati inclusi i pazienti con una DBP basale di 90 mmHg (il 3% nel gruppo <90 ; il 7% nel gruppo ≥ 90); perciò in questi pazienti una DBP di 90 mmHg non può essere caratterizzata in modo definitivo come trattamento-indotta.

Nonostante le differenze nelle metodologie usate e le loro limitazioni, i risultati ottenuti nei vari studi indicano che l'elevata BP durante il trattamento con inibitori dell'angiogenesi è correlata con un miglioramento degli esiti.

Attualmente, tutte le analisi di BP o ipertensione nella terapia antiangiogenica sono state retrospettive. In particolare, gli studi retrospettivi di axitinib dimostrano che in 5 studi clinici, in differenti tipi di tumori, l'axitinib è ben tollerato. I pazienti nel gruppo ≥ 90 mmHg hanno avuto un incremento dell'incidenza dell'ipertensione di grado 3/4, di sindrome mano-piede, artralgia, comunemente riportati come eventi avversi negli inibitori VEGF/VEGFR. La BP trattamento-indotta secondaria agli inibitori VEGF/VEGFR è generalmente asintomatica e gestibile con una terapia antipertensiva standard o la riduzione delle dosi.

L'uso di agenti che hanno come target il VEGF richiede una precoce ed appropriata gestione della BP in modo da assicurare che i pazienti ricevano il miglior dosaggio della terapia, minimizzando la possibilità di ipertensione trattamento-correlata. Secondo lo studio retrospettivo di fase II con axitinib come singolo agente, i pazienti nel gruppo ≥ 90 mmHg hanno una mediana di OS più lunga, indipendentemente dall'uso basale o durante lo studio di antipertensivi, rispetto ai pazienti del gruppo <90 mmHg. Perciò, l'uso di farmaci antipertensivi non sembra annullare il beneficio clinico osservato con DBP ≥ 90 mmHg.

In conclusione, la terapia con axitinib è generalmente ben tollerata e dimostra un'incoraggiante attività antitumorale nei pazienti con mRCC. L'ipertensione è comunemente osservata nella terapia con agenti antiangiogenici ed è gestibile con agenti antipertensivi, se necessario.

Effettivamente, la sopraccitata analisi retrospettiva su vari tipi di tumore ha osservato che l'insorgenza di pressione sanguigna diastolica maggiore di 90 mmHg dopo trattamento con axitinib sembra essere associata con una più lunga sopravvivenza complessiva, suggerendo che lo sviluppo di una pressione arteriosa alta può rappresentare un biomarker predittivo di buon esito clinico. La potenziale associazione tra efficacia dell'axitinib e DBP è attualmente in fase di valutazione, con risultati preliminari promettenti. Questa ipotesi necessita di una validazione in studi futuri prospettici.

Il posto dell'axitinib nella terapia oncologica e il suo ruolo futuro come farmaco nel trattamento del mRCC saranno maggiormente delucidati nei 2 studi in larga scala di fase III in corso, su questo tipo di tumore.

In fine, gli agenti che inibiscono la via di trasduzione del VEGF hanno rivoluzionato il trattamento dei tumori avanzati e in particolare del RCC. L'ipertensione come evento

avverso è stata ampiamente riconosciuta e caratterizzata in questa popolazione di pazienti. I dati preliminari indicano che lo sviluppo dell'ipertensione trattamento-indotta sembra associata con un miglioramento degli esiti clinici di questa classe di agenti. Ulteriori studi prospettici sono necessari per valutare il meccanismo di questo fenomeno, per caratterizzare il fenotipo e il genotipo dei pazienti associato all'ipertensione e per iniziare a capire come sfruttare efficacemente questa osservazione per il beneficio dei pazienti.

Ringraziamenti

Un ringraziamento particolare a Paolo Pierfederici (MD, PSSR, WSRO, Pfizer) e Gianluigi Moroni (MD, PSSR, WSRO, Pfizer) per il loro supporto e la loro collaborazione.

Abbreviazioni

ADR (reazione avversa al farmaco, adverse drug reaction)
 AE (evento avverso, adverse event)
 CI (intervallo di confidenza, confidence interval)
 CALGB (Cancro e Leucemia Gruppo B, Cancer and Leukemia Group B)
 CTC (Criteri Comuni di terminologia, Common Terminology Criteria)
 CTCAE (Criteri Comuni di terminologia per gli Eventi Avversi, Common Terminology Criteria for Adverse Events)
 DBP (Pressione sanguigna diastolica, Diastolic Blood Pressure)
 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status)
 HTN (ipertensione, hypertension)
 ICSR (Rapporto individuale di un caso di sicurezza, Individual Case Safety Report)
 JNC (Joint National Committee)
 mRCC (cancro renale metastatico, metastatic renal cell cancer)
 NCI (National Cancer Institute)
 NSCLC (Cancro polmonare non a cellule piccole, Non-small-cell lung cancer)
 ORR (Tasso di risposta obiettivo, Objective response rate)
 OS (sopravvivenza totale, overall survival)
 PR (Risposta parziale, Partial response)
 PFS (Sopravvivenza libera dalla progression, Progression free survival)
 RECIST (Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi, Response evaluation criteria in solid tumors)
 SBP (pressione arteriosa sistolica, systolic blood pressure)
 SLD (somma del diametro delle lesioni, sum of lesion diameter)
 VEGF (Fattore di crescita endoteliale vascolare, Vascular endothelial growth factor)
 VEGFR (Recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare, Vascular endothelial growth factor receptor)
 VSP (Via di trasduzione del segnale del fattore di crescita endoteliale vascolare, Vascular endothelial growth factor signaling pathway)

Bibliografia

- [1] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 2003; 9: 669-76.
- [2] Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 1011-27.
- [3] Humphreys BD, Atkins M. Rapid development of hypertension by sorafenib: toxicity or target? *Clin Cancer Res*, 2009; 15: 5947-9.
- [4] Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial Assessment, Surveillance, and Management of Blood Pressure in Patients Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Pathway Inhibitors. *J Natl Cancer Inst*, 2010; 102: 596-604.
- [5] Roodhart JM, Langenberg MH, Witteveen E, et al. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway. *Curr Clin Pharmacol*, 2008; 3: 132-43.
- [6] <http://cancerguide.org/endpoints.html>
- [7] <http://www.cancer.gov/drugdictionary>
- [8] Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103: 763-73 .
- [9] Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol*, 2007; 8: 975-84.
- [10] Escudier B, Gore M. Axitinib for the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Drugs R D* 2011; 11: 13-126.
- [11] Rini BI, Wilding G, HudesG, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 4462-8.
- [12] Zhu X, Shenhong W, Dahut WL, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2007; 49: 186-93.

- [13] Wu S, Chen JJ, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Oncol*, 2008; 9: 117-23.
- [14] Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. CALGB 90206 Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 2137-43.
- [15] Friberg G, Kasza K, Vokes EE, Kindler HL. Early hypertension as a potential pharmacodynamic marker for survival in pancreatic cancer patients treated with bevacizumab and gemcitabine. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 16S (Abstr 3020).
- [16] FDA note: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm289439.htm>
- [17] USPI of axitinib (INYLTA) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202324lbl.pdf
- [18] Rini BI, Schiller JH, Fruehauf JP, et al. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2011; 17: 3841-9.
- [19] Jain RK, Duda DG, Willett CG, et al. Biomarkers of response and resistance to antiangiogenic therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009; 6: 327-38.
- [20] Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, et al. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 949-54.
- [21] Ravaud A, Sire M. Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and second-line treatment of metastatic renal cell cancer. *Ann Oncol*, 2009; 20: 966-7.
- [22] US Department of Health and Human Services. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) [updated 2003].