

Axitinib

Pfizer presenterà i risultati dello studio di fase 3 AXIS 1032, che ha confrontato axitinib con sorafenib in pazienti con carcinoma renale avanzato (RCC) precedentemente trattati. Saranno presentati i primi dati ufficiali del confronto diretto di due terapie a bersaglio molecolare, per il trattamento del carcinoma renale avanzato. (presentazione orale, Abstract # 4503, 6 giugno). Inoltre saranno presentati altri due abstracts con axitinib nel trattamento del RCC.

- Risultati riportati dai pazienti (Patient reported outcome -PRO) dello studio AXIS 1032 (presentazione orale, Abstract # 4504, 6 giugno)
- I dati della sopravvivenza globale a cinque anni dello studio di fase 2 di axitinib come trattamento di seconda linea per i pazienti con carcinoma renale metastatico (discussione Poster, Abstract # 4547, 7 giugno)

Axitinib è un inibitore orale e selettivo del recettore Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), 1, 2 e 3, recettori che possono influenzare sia la crescita tumorale, l'angiogenesi vascolare e la progressione del tumore stesso.

Crizotinib

All'ASCO, Pfizer presenterà per la prima volta i risultati di uno studio condotto in fase uno, che dimostra l'impatto di crizotinib, come farmaco primo nella classe che inibisce la anaplastic lymphoma chinasi, o ALK, somministrato per via orale, rispetto ai controlli storici, sulla sopravvivenza globale nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato ALK-positivi (presentazione orale, Abstract # 7507, 5 giugno) .2

- Aggiornamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) sulla coorte di espansione della Parte 2 dello studio di fase 1 condotto in pazienti con NSCLC in stadio avanzato ALK-positivi (Clinical Science Symposium, Abstract # 2501, 3 giugno)
- Risultati iniziali dello studio di Fase 2 di crizotinib nel trattamento con NSCLC in stadio avanzato ALK-positivi (discussione Poster, Abstract # 7.514, 6 giugno)

Bosutinib

Pfizer sta proseguendo a investigare le potenzialità di specifici target nelle neoplasie ematologiche, e fornirà un aggiornamento sulle sperimentazioni cliniche su bosutinib come agente singolo sia nei pazienti di nuova diagnosi che precedentemente trattati con cromosoma Philadelphia positivo (Ph +) nella leucemia mieloide cronica (CML) in fase cronica (CP)¹³

Verranno inoltre, presentati i dati di efficacia e sicurezza di Bosutinib nel trattamento della leucemia mieloide cronica relativi a 18 mesi di follow-up di uno Studio di Fase 3 [BELA] su bosutinib valutato come trattamento di prima linea nei pazienti con CML CP (discussione Poster, Abstract # 6.509, 3 giugno)³

- Bosutinib come terapia di terza linea nei pazienti con CML CP dopo il fallimento di trattamento o intolleranza a imatinib o dasatinib e nilotinib (Studio 200) (Abstract # 6535, 6 giugno)¹⁵
- Valutazioni della qualità della vita nei pazienti trattati (Abstract # 6612, 6 giugno)¹⁴ e imatinib-resistenti o intolleranti all'Imatinib con CML CP (Abstract # 6620, 6 giugno)¹⁷.

Bosutinib è un prodotto orale sperimentale, un doppio inibitore delle chinasi Src e Abl con una minima attività inibitoria nei confronti di c-kit e PDGFR. Si ritiene che, attraverso la doppia inibizione della tirosin-chinasi Src e Abl, Bosutinib possa inibire il segnale che, in cellule CML, permette alle cellule di crescere, sopravvivere e riprodursi¹⁷.

Sutent

Fin dalla sua approvazione nel 2006, Sutent ha cambiato la tipologia di trattamento del carcinoma renale in stadio avanzato e per i pazienti con tumori gastrointestinali stromali (GIST) resistenti od intolleranti ad imatinib e resta ad oggi, uno standard di cura in queste indicazioni. Nel novembre 2010, Sutent è stato approvato in Europa per il trattamento dei tumori del pancreas non resecabile o metastatico, ben differenziato di tipo neuroendocrino (NET), con progressione della malattia negli adulti. L'esperienza con Sutent come trattamento di prima linea è però limitata. Sutent è attualmente oggetto di valutazione da parte della FDA statunitense per il trattamento dei NET pancreatici non operabili.

All'ASCO di quest'anno, Pfizer presenterà nuove analisi di trial che valutano Sutent nei pazienti con NET (4) pancreatico avanzato non resecabile e nei pazienti con RCC metastatico.⁵:

- Verranno presentati i risultati di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da progressione alla revisione indipendente centralizzata in cieco (BICR) dello studio che ha confrontato sunitinib verso placebo nei pazienti con tumore pancreatico avanzato non resecabile NET (discussione Poster, Abstract # 4008, 6 giugno)⁴
- biomarcatori proteici circolanti di efficacia di sunitinib e di interferone- α in pazienti con carcinoma renale metastatico non pretrattati (discussione Poster, Abstract # 10.525, 4 giugno)
- Un'analisi combinata sull'efficacia e la sicurezza di sunitinib in pazienti anziani con carcinoma renale metastatico (mRCC) (Abstract # 4604, 5 giugno) 5

Inoltre verranno presentati all'ASCO, i risultati di studi di fase 3 di Sunitinib nel carcinoma prostatico castrazione-resistente (mCRPC) e nel carcinoma epatocellulare avanzato (HCC).

Pfizer ha annunciato l'anno scorso che questi studi non hanno raggiunto gli endpoint primari:

- studio di Fase 3 di sunitinib con prednisone rispetto a prednisone da solo in mCRPC (presentazione orale, Abstract # 4515, 6 giugno) 19
- studio di Fase 3 di sunitinib rispetto al sorafenib nel carcinoma epatocellulare avanzato (presentazione orale, Abstract # 4000, 7 giugno) 20

Composti in sviluppo

Pfizer presenterà inoltre, i dati della "early stage" pipeline che sta valutando molecole che hanno come bersaglio "pathways" innovative:

- Studio di Fase 1 del PF-04554878, che inibisce una "focal adhesion" chinasi (FAK), nei pazienti con tumori solidi avanzati (Clinical Science Symposium, Abstract # 3002, 5 giugno)⁶
- Studio di Fase 1 del PF-03446962, un anticorpo monoclonale umano (mAb) contro activin receptor-like chinasi 1 (ALK-1), un recettore TGF β coinvolto nell'angiogenesi tumorale (presentazione orale, Abstract # 3009, 5 giugno)⁷
- Studio randomizzato di fase 2 del PD 0332991, un inibitore della chinasi ciclina-dipendente (CDK) 4 / 6, in combinazione con letrozolo per il trattamento di prima linea di pazienti in post-menopausa, recettori estrogeni positivi, affette da cancro della mammella avanzato HER2-negativo (Abstract # TPS100, 6 giugno)⁸

Saranno inoltre presentati i dati relativi alle seguenti molecole e farmaci sperimentali: Torisel (temsirolimus) (linfoma a cellule mantellari)²¹, neratinib (cancro della mammella)²², PF-00299804 (tumori della testa e del collo)²³, figitumumab (cancro del colon-retto), tremelimumab (carcinoma del pancreas)²⁴, inibitore della gamma secretasi - PF-03084014 (tumori solidi)²⁶, inibitore del PARP (poli-ADP ribosio polimerasi)- PF-01367338 (linfociti circolanti)²⁷, inibitore duplice di angiopoietina-2 (Ang2) e VEGF - CVX-241 (tumori solidi)²⁸.

A proposito di Sutent® (sunitinib malate)

Sunitinib è un inibitore orale multi-chinasi che agisce bloccando più bersagli molecolari implicati nella crescita, proliferazione e diffusione del cancro. Due importanti bersagli di Sutent, il recettore del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR) e il platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) sono espressi da molti tipi di tumori solidi e si pensa giochino un ruolo fondamentale nell'angiogenesi, il processo attraverso il quale il tumore acquisisce i vasi sanguigni, ossigeno e sostanze nutritive necessarie alla crescita. Sutent inibisce anche altri bersagli importanti per la crescita del tumore, tra cui KIT, FLT3 e RET.

Importante Sutent® (sunitinib malate) Informazioni sulla sicurezza

Epatotossicità è stata osservata negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing. Questa epatotossicità, può essere grave e sono stati segnalati decessi. Si raccomanda di monitorare i test di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento, durante ogni ciclo di trattamento, e come indicato clinicamente. SUTENT deve essere interrotto per eventi epatici di grado 3 o 4 farmaco-correlati e interrotto se non vi è risoluzione. Sutent non deve essere ripreso se i pazienti successivamente presentano gravi alterazioni dei test di funzionalità epatica o altri segni e sintomi di insufficienza epatica.

Donne in età fertile che sono (o diventano) in stato di gravidanza durante la terapia devono essere informate della potenzialità di danni al feto, mentre sono in terapia con Sutent.

Sono state osservate diminuzioni della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) al di sotto del limite inferiore di normalità (LLN). I pazienti con concomitanti cause predisponenti al livello cardiovascolare devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi clinici di insufficienza cardiaca congestizia. I pazienti devono essere monitorati per l'ipertensione e trattati, se necessario con terapia antiipertensiva standard.

all'inizio di ogni ciclo di trattamento per i pazienti in trattamento con Sunitinib deve essere effettuato Emocromo completo (CBC) con conta piastrinica e chimica sierica.

Le reazioni avverse più comuni negli studi clinici condotti in GIST, carcinoma renale e NET pancreatico sono state diarrea, affaticamento, astenia, nausea, mucosite / stomatite, anoressia, vomito, neutropenia, ipertensione, dispepsia, dolore addominale, stipsi, rash, sindrome mano-piede, scolorimento della pelle, cambi di colore dei capelli, alterazione del gusto e sanguinamento.

Per ulteriori informazioni su Sutent, comprese informazioni complete sulla prescrizione di Sutent (sunitinib malate), si prega di visitare www.pfizer.com.

A proposito di Torisel® (temsirolimus)

Torisel è l'unico farmaco per via endovenosa, inibitore del target della rapamicina nei mammiferi (mTOR), approvato per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma avanzato a cellule renali (RCC) che presentino almeno tre dei sei fattori di rischio prognostici.

Sulla base di studi preclinici, Torisel inibisce l'attività di mTOR, una proteina intracellulare coinvolta in molteplici funzioni di crescita connesse, compresa la proliferazione cellulare, la crescita e la sopravvivenza. L'inibizione di mTOR riduce anche i livelli di alcuni fattori di crescita, come il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), che sono sovra-espressi in tumori solidi come il tumore

del rene e si pensa svolgano un ruolo fondamentale nella angiogenesi, il processo attraverso il quale il tumore acquisisce i vasi sanguigni nutrienti e ossigeno necessari per la crescita.

Importante Torisel® (temsirolimus) Informazioni sulla sicurezza

Torisel è controindicato nei pazienti con bilirubina $\geq 1,5$ volte il limite superiore del normale (ULN). Se Torisel deve essere somministrato a pazienti con lieve alterazione epatica, deve essere usato con cautela e ad un dosaggio ridotto.

Torisel è stato associato ad effetti collaterali gravi e talvolta fatali, tra cui: reazioni di ipersensibilità, iperglicemia / intolleranza al glucosio, infezioni, malattia polmonare interstiziale, iperlipidemia, perforazione intestinale, insufficienza renale, complicanze nella guarigione delle ferite, emorragia intracerebrale .

I vaccini vivi e stretto contatto con chi ha ricevuto i vaccini vivi deve essere evitato. Donne in età fertile devono essere informate del rischio potenziale per il feto e di evitare di rimanere incinta. Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 30\%$) sono eruzione cutanea, astenia, mucosite, nausea, edema, e anoressia. Le anomalie di laboratorio più comuni (incidenza $\geq 30\%$) sono anemia, iperglicemia, iperlipidemia, ipertrigliceridemia, elevata fosfatasi alcalina, aumento della creatinina sierica, linfopenia, ipofosfatemia, trombocitopenia, livelli elevati di AST, e leucopenia.

forti induttori del CYP3A4 / 5 e gli inibitori del CYP3A4, possono influenzare le concentrazioni del metabolita primario di Torisel. Se non possono essere utilizzate, alternative, sono raccomandate modifiche del dosaggio di Torisel.

Per ulteriori informazioni su Torisel, comprese informazioni complete sulla prescrizione si prega di visitare www.pfizer.com.

Bibliografia:

¹ ASCO Accepted Abstract #4503. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. Oral Presentation, Monday, June 6, 2011: 8:00-8:15 AM. B. Rini – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #7507. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls. Oral Presentation, Sunday, June 5, 2011: 10:45-11:00 AM. A. Shaw – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #6509. Bosutinib (BOS) versus imatinib (IM) in patients (pts) with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP CML) in the BELA trial: 18-month follow-up. Poster Discussion Session, Friday, June 3, 2011: 2:00-6:00 PM. C. Gambacorti-Passerini – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #4008. Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for patients (Pts) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors (NET). Poster Discussion Session, Monday, June 6, 2011: 2:00-6:00 PM. E. Raymond – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #4604. A pooled analysis of the efficacy and safety of sunitinib in elderly patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Poster Session, Sunday, June 5, 2011: 8:00 AM – 12:00 PM. T. Hutson – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #3002. Phase I study of PF-04554878, a second-generation focal adhesion kinase (FAK) inhibitor, in patients with advanced solid tumors. Clinical Science Symposium, Sunday, June 5, 2011: 5:30-5:45 PM. S. Jones – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #3009. Phase I study of PF-03446962, a fully human mAb against ALK 1, a TGFB receptor involved in tumor angiogenesis. Oral Presentation, Sunday, June 5, 2011: 11:45 AM – 12:00 PM. L. Goff – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #TPS100. A randomized phase II study of PD 0332991, cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole for first-line treatment of patients with postmenopausal, estrogen receptor (ER)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced breast cancer. Trials in Progress Poster Session, Monday, June 6, 2011: 8:00 AM – 12:00 PM. R. Finn – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #4504. Patient-reported outcomes (PROs) in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Oral Presentation, Monday, June 6, 2011: 8:15-8:30AM. D. Cella – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #4547. Axitinib second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Five-year (yr) overall survival (OS) data from a phase II trial. Poster Discussion Session, Tuesday, June 7, 2011: 8:00 AM – 12:00 PM. R. Motzer – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #2501. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Clinical Science Symposium, Friday, June 3, 2011: 3:30-3:45PM. R. Camidge – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #7514. Initial phase 2 results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. Poster Discussion Session, Monday, June 6, 2011: 2:00 – 6:00 PM. L. Crinò – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #6535. Bosutinib (BOS) as third-line therapy for chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) following failure with imatinib (IM) and dasatinib (DAS) or nilotinib (NIL). Poster Session, Monday, June 6, 2011: 1:00-6:00 PM. T. Brummendorf – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #6612. Health-related quality of life (HRQoL) in newly diagnosed patients (pts) with chronic phase chronic myelogenous leukemia (CP CML) treated with bosutinib (BOS) or imatinib (IM). Poster Session, Monday, June 6, 2011: 1:00-5:00 PM. J. Lipton – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #6620. Health-related quality of life (HRQoL) of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant (IM-R) or imatinib-intolerant (IM-I) chronic phase chronic myeloid leukemia (CP CML). Poster Session, Monday, June 6, 2011: 1:00-5:00 PM. P. Trask – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ Gambacorti-Passerini C et al. Bosutinib (SKI-606) Demonstrates Clinical Activity and is Well Tolerated in Patients with AP and BP CML and Ph+ ALL. Poster Presented at the American Society of Hematology Meeting, December 6-9, 2008, San Francisco, CA. Wyeth.

¹ König H et al. Effects of Dasatinib on Src Kinase Activity and Downstream Intracellular Signaling in Primitive Chronic Myelogenous Leukemia Hematopoietic Cells. *Cancer Research*. 2008; 68: 9624-9633.

¹ ASCO Accepted Abstract # 10525. Circulating protein biomarkers of sunitinib (SU) and interferon-alpha (IFN-alpha) efficacy in treatment (Tx)-naïve patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Poster Discussion, Saturday, June 4, 2011: 5:00 – 6:00 PM. S. Harmon – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #4515. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in combination with prednisone (SU+P) versus prednisone (P) alone in men with progressive metastatic castration-resistant

prostate cancer (mCRPC). Oral Presentation, Monday June 6, 2011: 1:00 – 1:15 PM. M.D. Michaelson – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #4000. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Oral Presentation, Tuesday, June 7, 2011: 9:30-9:45 AM. A. Cheng – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #TPS222. Randomized phase IV trial comparing efficacy and tolerability of temsirolimus with and without an elevated starting dose in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma. Trials in Progress Poster Session, Monday, June 6, 2011: 8:00 AM -12:00 PM. A. Blair – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #TPS137. A phase III trial of adjuvant neratinib (NER) after trastuzumab (TRAS) in women with early-stage HER2+ breast cancer (BC). Trials in Progress Poster Session, Monday, June 6, 2011: 8:00 AM -12:00 PM. P. Goss – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #5561. Phase II trial of the irreversible oral pan-human EGF receptor (HER) inhibitor PF-00299804 (PF) as first-line treatment in recurrent and/or metastatic (RM) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Poster Session, Saturday, June 4, 2011: 2:00 PM – 6:00 PM. L. Siu – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #3525. Phase II trial of figitumumab in patients with refractory, metastatic colorectal cancer (mCRC). Poster Discussion Session, Monday, June 6, 2011: 8:00 AM – 12:00 PM. C. Becerra – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #4081. Final toxicity results of a phase I dose-escalation trial of tremelimumab (CP-675206) in combination with gemcitabine in chemotherapy-naive patients (pts) with metastatic pancreatic cancer. Poster Session, Saturday, June 4, 2011: 8:00 AM – 12:00 PM. M. Aglietta – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #3100. A phase I dose-escalation study of the novel gamma secretase inhibitor PF-03084014 in patients (pts) with advanced solid tumors. Poster Session, Monday, June 6, 2011: 8:00 AM – 12:00 PM. W. Messersmith – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #3054. Poly (ADP ribose) polymerase (PARP) inhibition in peripheral blood lymphocytes (PBLs): Does it reflect PARP inhibition in tumor? Poster Session, Monday, June 6, 2011: 8:00 AM -12:00 PM. D. Shalinsky – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.

¹ ASCO Accepted Abstract #3055. First-in-human dose-escalation safety and PD trial of a novel humanized monoclonal CovX body inhibitor of angiotensin 2 and vascular endothelial growth factor. Poster Session, Monday, June 6, 2011: 8:00 AM – 12:00 PM. D. Mendelson – Presenter. 47th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chicago, IL. June 3-7, 2011.