

# web meeting

## News da **ASCO GI 2014**

*Michele Reni*

**Le novità per l'approccio al carcinoma del pancreas in fase**

- avanzata
- metastatica

**Adenocarcinoma Pancreatico**  
**NEWS da**  
**ASCO GI 2014**

**Michele Reni**

**Dept of Oncology - S. Raffaele - Milano**

# DIAGNOSI

## COMMENTO

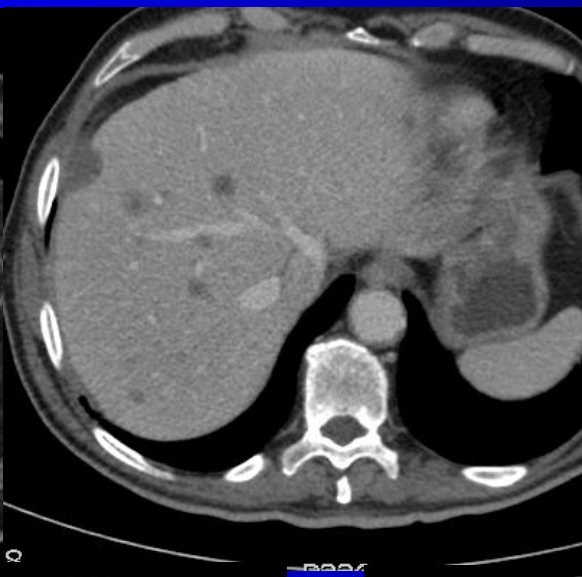
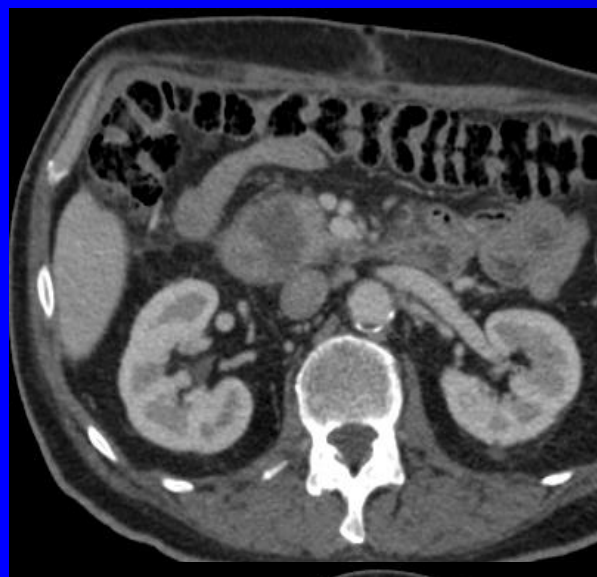
- PET utile nello staging dei borderline resectable
- Forse meglio della TC negli M+

# BIOMARKERS

## COMMENTO

- per ora nulla di validato
- è importante che la ricerca in questo settore venga potenziata

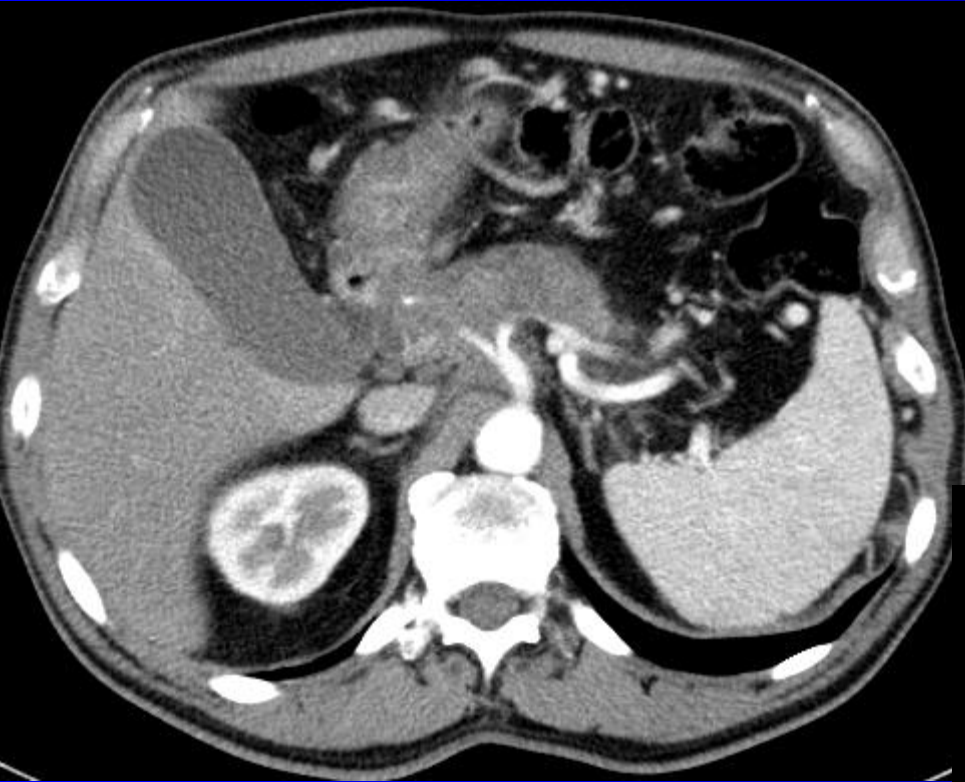
# STADIO IV



# LINEE GUIDA AIOM

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| B                             | La GEM dovrebbe essere somministrata ai pazienti con malattia M+ e PS < 70                              | Positiva debole                     |
| B                             | Pazienti con età $\leq 70$ e miglior PS potrebbero essere trattati con combinazioni di $\geq 3$ farmaci | Positiva debole                     |
| A                             | Pazienti con età >18 e PS > 60 possono essere trattati con GEM-nab-paclitaxel                           | Positiva forte                      |

# STADIO III

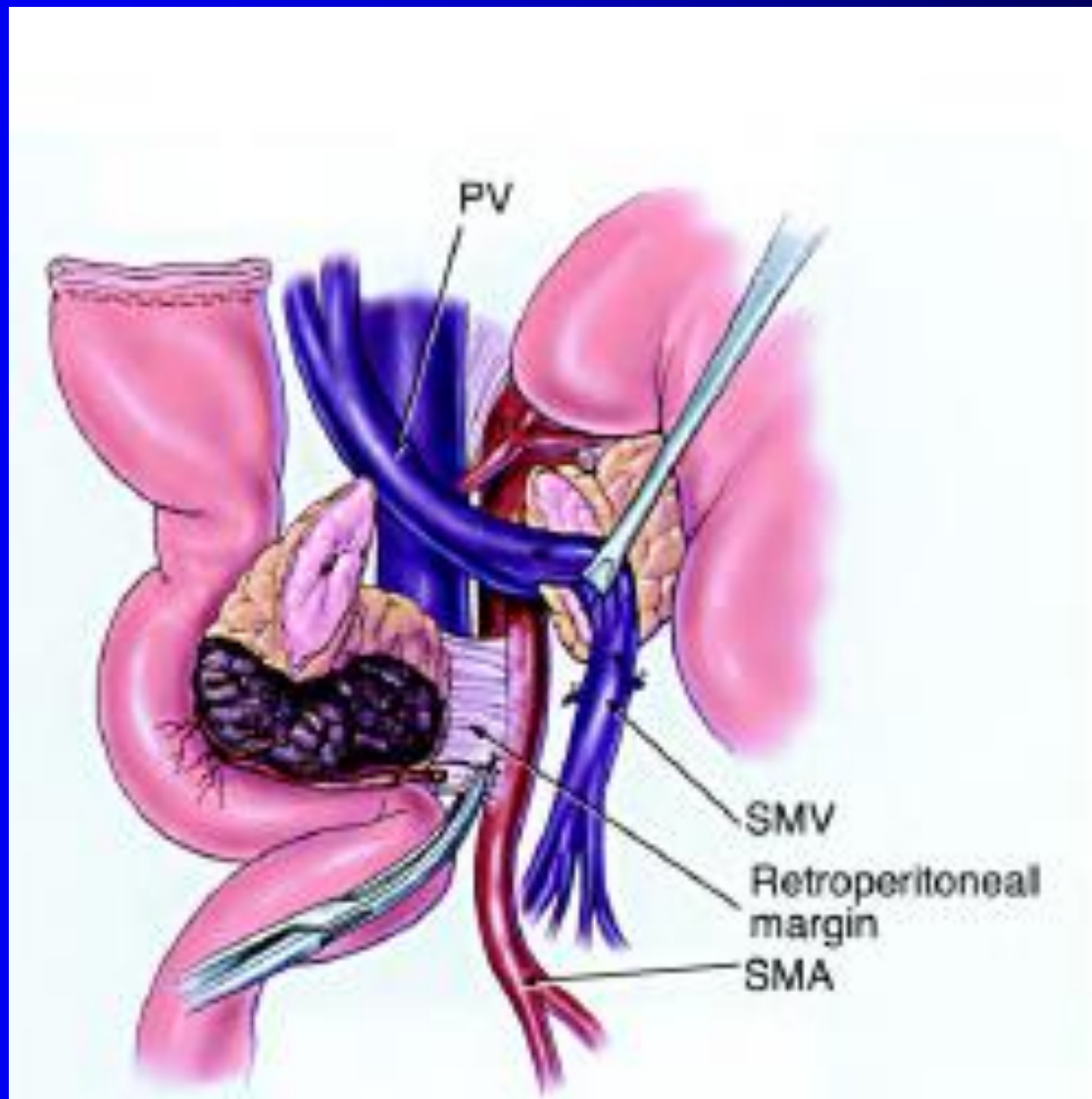


# LINEE GUIDA AIOM

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|---|-------------------------------------|
| D                             | pazienti con malattia non resecabile potrebbero essere trattati con <b>chemio</b> (schemi utilizzati nella malattia M+) <b>seguita da chemioRT</b> (cape o GEM) | <b>Positiva debole</b>              |



# STADIO I-II



# LINEE GUIDA AIOM

| Grado di raccomandazione SIGN | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione clinica |
|-------------------------------|--|-------------------------------------|
| A                             | pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas Ia-III; R0-R1 con KPS >40 devono ricevere <b>chemio adiuvante con fluoropirimidine o GEM</b>                                    | Positiva forte                      |
| D                             | La <b>radiochemioterapia</b> può essere considerata dopo chirurgia <b>R0 o R1</b> con una dose di radioterapia di almeno 50 Gy in associazione a <b>GEM</b> o a fluoropirimidina | Positiva debole                     |

# Nuovi farmaci - I

#220 ongoing fase Ib; I linea M+ ALPINE STUDY

**OMP 59R5** + (nab)-Gem

- Notch pathway: 4 recettori; 5 ligandi (jagged 1-2 e  $\Delta$ -like 1, 3, 4)
- OMP 59R5: IgG2 anti-Notch 2/3
- regolazione di cancer stem cell e progenitrici
- prognosi sfavorevole se iperespresso
  
- N=27; no DLT fino a 12.5 mg/Kg gg 1, 15
- tossicità G<sub>3-4</sub> (N=6): anemia 2; diarrea 1; ipoK 1
- PR 6/13; SD 7/13; CA19.9>50% 10/13

# Nuovi farmaci - II

#279 ongoing fase Ib; I linea M+

**demcizumab (IgG2 anti DLL4) + (nab)-Gem**

- N=30; No DLT a 5 mg/Kg ogni 28 gg (MAX 70 gg)
- fatigue, N, ipertensione, G2 hearth failure (>100 g)
- PR 3/6; SD 2/6; CA19.9>50% 4/6; mPFS 5.9

#257 fase II; I linea M+

**vismodegib 150 mg/die (HHI) + nab-Gem**

N=59; tox G3-4 anemia 21%; PLT 12.5%; N 37.5%;  
febbrile 7%; neuro 16%; fatigue 9%; peso 4%  
CR 2%; PR 41%; SD 43%; mPFS 5.5; mOS 10

# Nuovi farmaci - III

#218 fase I-II; neoad cattiva prognosi (?)

**Hyclorochina 200-1200 mg/d (autofagia) + Gem**

N=31; No DLT;  $\downarrow$ CA19.9 >50% in 45%; chir R0 76%

#297 fase II; II-III linea

**ganetespib (HSP90) 175 mg/m<sup>2</sup> w x 3/4**

N=14; tox G3: dolore, fatigue, diarrea 4, ipoNa 9

mOS 2.5; PFS2 21% **early stopping x INEFFICACY**

#319 ongoing (N=14/42) fase II; I linea M+

**dasatinib 150 mg/d (Src inib  $\uparrow$  Oxa  $\downarrow$  TS)+ FOLFOX**

tox G3 71% (anemia, neutro, fatigue, ipoNa); G4 7%

# Nuovi farmaci - IV

#337 fase II randomizzato; I linea M+  
everolimus + cetuximab + CPT11 vs XELOX (N=26)  
Interrotto. Nessuna differenza in PFS

#177 fase II randomizzato;  $\geq$  II linea  
Cy/GVAX  $\pm$  CRS207 listeria esprimente mesotelina  
N=90; mOS 6.1 vs 3.9; HR 0.54; p=0.011

# vecchie conoscenze: FOLFIRINOX

#305 Survey francese; I linea M+ e stadio III

N=242 secondo il Prodigé 4

dosi modificate 81%; tox G3-4 32%; mOS 10.9

N=25 con  $\geq 1$  criterio non rispettato

dosi modificate 72%; tox G3-4 40%; mOS 7.0

N=59 stage III

mOS 11.2 mesi

# vecchie conoscenze: FOLFIRINOX

#367 Survey canadese; I linea M+ e stadio III

N=46 (in > 2anni)

N=23 M+; N=23 stadio III

mOS 12.6 mesi; 1yOS 61% e 95%

Stadio III resecati: NESSUNO

neutropenia 33%; febbrile 9%; GCSF profilattici 61%

diarrea 15%; disartria 11%; colangite 7%

Ospedalizzazioni 54% (soprattutto sepsi)

Morti tossiche 7%



# vecchie conoscenze: mFOLFIRINOX

#256 fase II interim; I linea M+ e stadio III

N=62

Riduzione dose iniziale 25%

profilassi con pegfilgrastim in tutti

35 M+; 27 stadi III

G3-4 anemia, neutropenia febbrile, neuropatia: 3.8%

ALT e TEP: 5.7%; diarrea 7.5%; neutro 11.3%;

PLT 11.3%; vomito 1.9%

PR 31% in M+; 7.4% (!! ) in stadi III

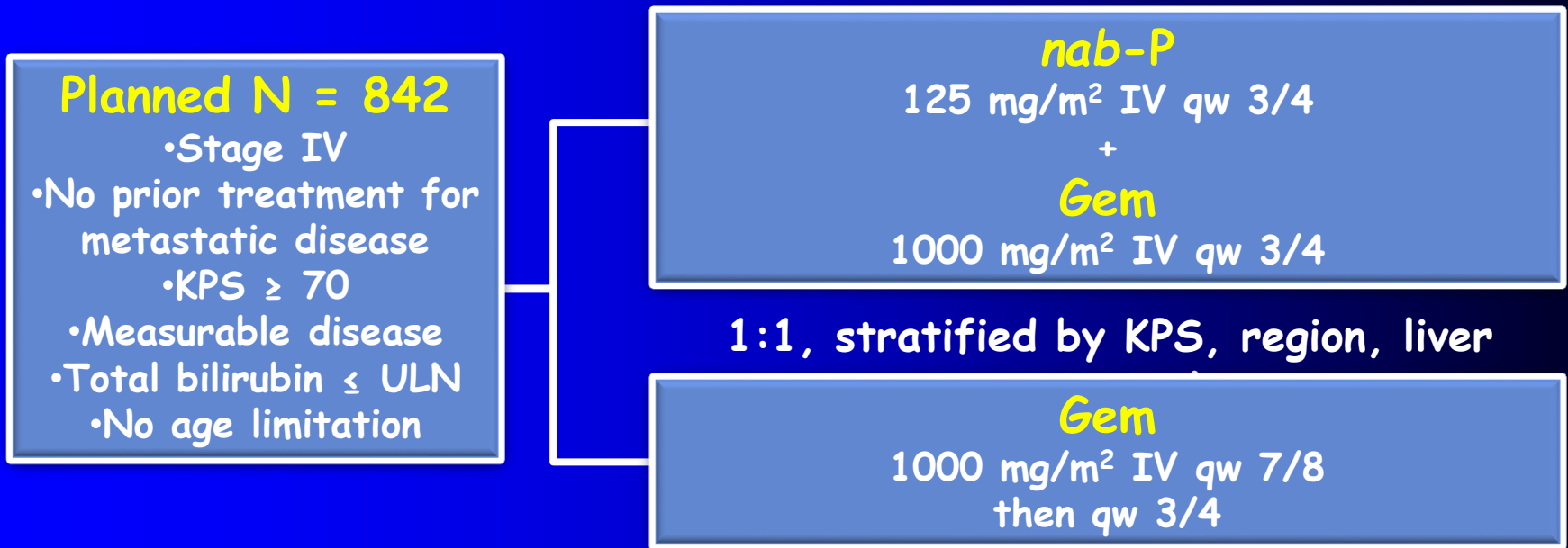
NON RIPORTATI DATI DI PFS E OS

vecchie conoscenze: nab-pacli+Gem

Updated Survival From a Randomized Phase III Trial (MPACT) of nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine Alone for Patients With Metastatic Adenocarcinoma of the Pancreas

D Goldstein, RH El-Maraghi, P Hammel, V Heinemann, V Kunzmann, J Sastre, W Scheithauer, S Siena, J Tabernero, L Teixeira, G Tortora, J-L Van Laethem, R Young, D Penenberg, B Lu, A Romano, DD Von Hoff

# Study Design



- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: PFS, ORR by independent review
- Safety and tolerability
- Treat until progression
- This study enrolled 861 pts at 151 sites in North America, Europe, and Australia

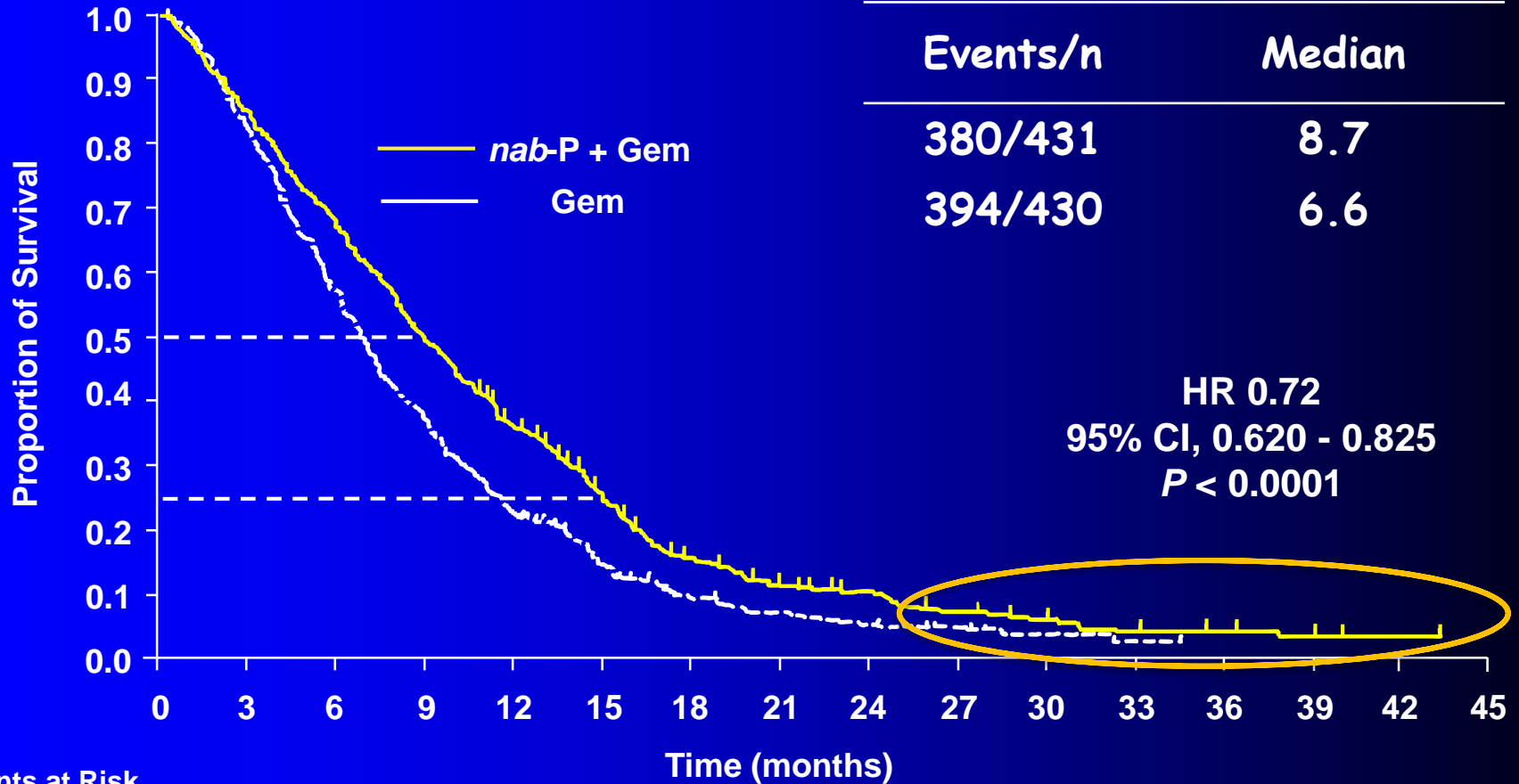
# Summary of Primary Results in the ITT Population From MPACT

The MPACT trial showed superior efficacy for *nab-P* plus Gem vs Gem alone for OS and all secondary efficacy endpoints

| Parameter <sup>a</sup> | <i>nab-P</i> + Gem<br>n = 431 | Gem<br>n = 430 | HR   | P Value |
|------------------------|-------------------------------|----------------|------|---------|
| Median OS, months      | 8.5                           | 6.7            | 0.72 | < 0.001 |
| Median PFS, months     | 5.5                           | 3.7            | 0.69 | < 0.001 |
| ORR, %                 |                               |                |      |         |
| Independent review     | 23                            | 7              | —    | < 0.001 |
| Investigator review    | 29                            | 8              | —    | < 0.001 |

# Updated OS as of May 9, 2013

OS, months



| Events/n | Median |
|----------|--------|
| 380/431  | 8.7    |
| 394/430  | 6.6    |

Patients at Risk

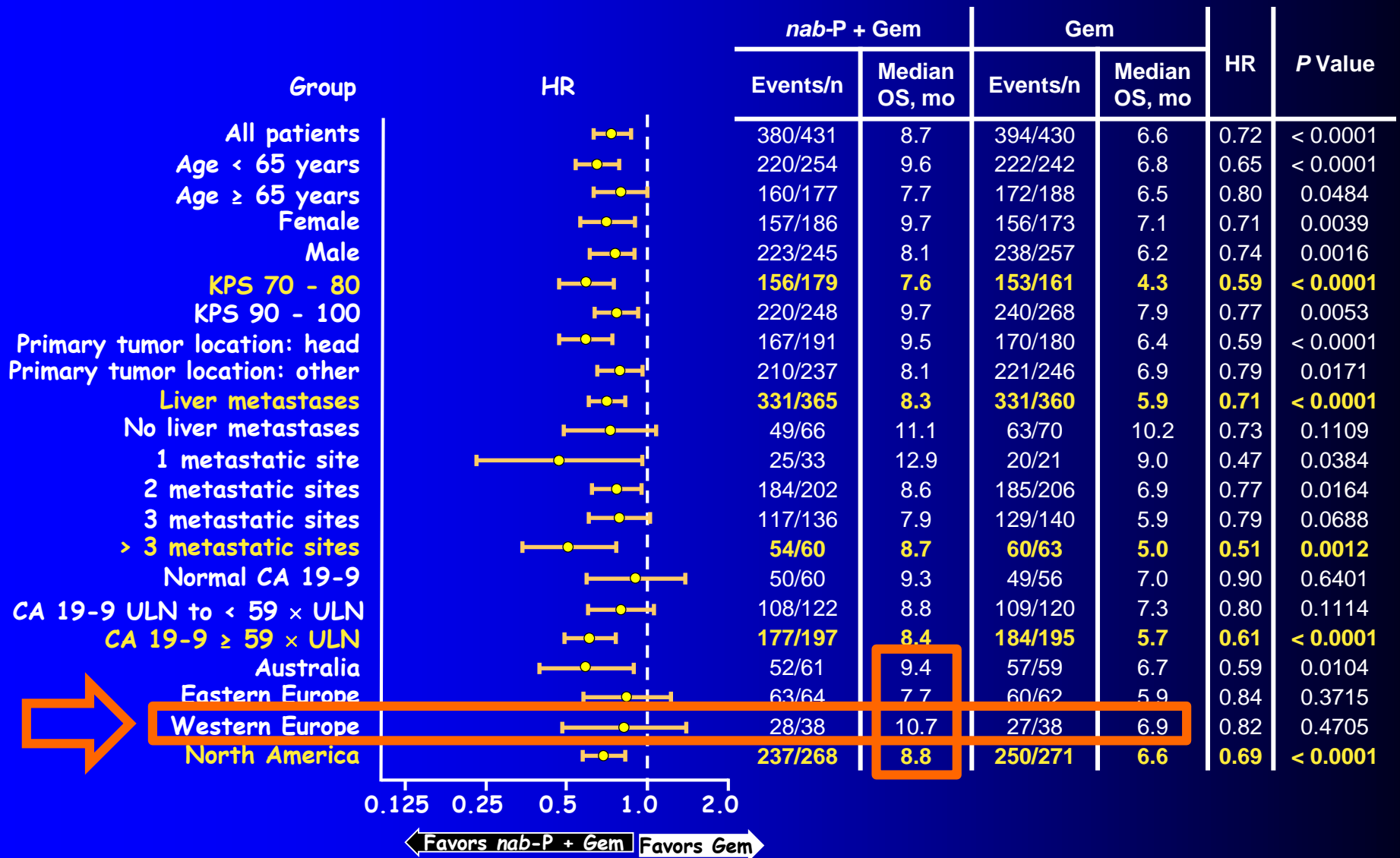
|                      |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| <i>nab</i> -P + Gem: | 431 | 357 | 284 | 208 | 144 | 84 | 48 | 34 | 25 | 16 | 10 | 6 | 5 | 2 | 1 | 0 |
| Gem:                 | 430 | 340 | 231 | 149 | 90  | 47 | 27 | 19 | 14 | 8  | 4  | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

# Overall Survival Rates

| Survival Parameter           | <i>nab-P + Gem</i><br>n = 431      |                             | <i>Gem</i><br>n = 430              |                             |
|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
|                              | Original<br>Data Cutoff<br>9/17/12 | Updated<br>Cutoff<br>5/9/13 | Original<br>Data Cutoff<br>9/17/12 | Updated<br>Cutoff<br>5/9/13 |
| <b>Median OS,<br/>months</b> | <b>8.5</b>                         | <b>8.7</b>                  | <b>6.7</b>                         | <b>6.6</b>                  |
| <b>12 months</b>             | <b>35%</b>                         | <b>35%</b>                  | <b>22%</b>                         | <b>22%</b>                  |
| <b>24 months</b>             | <b>9%</b>                          | <b>10%</b>                  | <b>4%</b>                          | <b>5%</b>                   |
| <b>36 months</b>             | <b>—</b>                           | <b>4%</b>                   | <b>—</b>                           | <b>0</b>                    |
| <b>42 months</b>             | <b>—</b>                           | <b>3%</b>                   | <b>—</b>                           | <b>0</b>                    |

Longer follow-up demonstrated a mOS difference of 2.1 months and identification of  $\geq 3$ -year survivors in the *nab-paclitaxel plus gemcitabine* arm

# OS Update for Prespecified Subgroups



# GEM-nab o FOLFIRINOX ?

#259 chi è eleggibile ?

N=473 M+ trattati con GEM in Canada

1) Eleggibili per FOLFIRINOX 24.7%

2) Eleggibili per nab-G 45.2%

1) PS >1 56.5%; bilirubina 18.6%; età 19%

2) PS >2 14.6%; bilirubina 24.5%; cardio 24.5%

mOS 8.6 vs 6.7



# FOLFOXIRI ⇨ GEM-nab

#344 studio retrospettivo Yale

N=23 (18 M+; 5 stage III)

Dose density (sic): 57% per nab e 63.5% per gem

Tossicità G3-4: neutro 17%, anemia e PLT 26%

PR 8.7%; SD 34.8%

mTTF: 11 settimane

mOS: 18 settimane

# FOLFOXnab

#258 fase Ib M+ e stadio III

Oxa 85mg/mq; LV 400 mg/mq; FU 2400 mg/mq

N=15 (10 M+)

DLT: 175 mg/mq (2/3 nausea e fatigue)

RP2D : 150 mg/mq

PR 8/15

# GTX-C

#213 fase II M+ John Hopkins

X 1000 mg/mq 1-14

G 500 mg/mq; D e C 20 mg/mq (4,11)

N=29

G3-4: V 7%; ALT 10%; Hb 14%; PLT 24%; N 55%;

febbrile 10%

PR 50%; SD 39%; PFS6: 76%; mOS 13.9

(vedi Reni M et al CCP 2012; 69: 115-123)

# GTX

#274 fase II I linea stadio III

X 1500 mg/mq 1-14;

G 750 mg/mq; D 30 mg/mq (4,11)

N=35

20/35 eleggibili per chirurgia (RO 49%)

mOS 17.4

# Gem + S1

#283 fase II neoadiuvante in resecabili e borderline

G 1000 mg/mq (1,8); S1 80 mg/mq (1-8) ogni 21 gg

N=36

Dose-intensity 90%

Tumor shrinkage e CA19-9 decrease (sic) 69% e 89%

Tasso di resezioni 87%

2yOS 45.7%

# Gem + Docetaxel

#325 fase II adiuvante

2 cicli seguiti da XRT seguiti da 2 cicli

N=50 (30 PDAC)

mDFS 9 mesi; mOS 17 mesi

Vedi

Jacobs AD, et al Cancer Invest 2004; 22: 505-514

Shepard RC, et al Oncology 2004; 66: 303-309

Kulke MH, et al J Clin Oncol 2009; 27: 5506-5512

# TAKE HOME MESSAGES

- ✓ Nessuna novità practice changing
- ✓ Alcune conferme:
  - FOLFIRINOX efficace ma va maneggiato con estrema cura e in pazienti iperselezionati
  - Nab-Gem è efficace, applicabile su più ampia scala, ottima base per costruire
  - Altre polichemioterapie sono interessanti

# NOTA DI SPERANZA

In corso studi su:

- ✓ adiuvante
- ✓ neoadiuvante
- ✓ stadi III
- ✓ II linea
- ✓ III linea

impensabile in era pre-polichemio



# NOTA METODOLOGICA

- ✓ È pericoloso generalizzare i risultati degli studi
  - ciò che è dimostrato per gli stadi IV non necessariamente vale per gli stadi III
  - ciò che è dimostrato nella popolazione in studio non necessariamente vale in una popolazione più ampia (geografia, PS, età ...)
- ✓ Occorre evitare di ripetere gli errori del passato
  - Studi con pazienti in stadio III e IV
  - Schemi già testati e farmaci inefficaci