



FEBUXOSTAT FOR TUMOR LYSIS SYNDROME  
PREVENTION IN HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

***Il Gruppo Menarini ha appena concluso lo studio clinico denominato Florence. Cosa indica questo nome e perché è stato scelto?***

Florence è il nome con cui abbiamo battezzato questo studio clinico internazionale in area oncologica che valuta l'efficacia di Febuxostat, farmaco Menarini, nella prevenzione della grave iperuricemia e del conseguente quadro clinico denominato Sindrome da Lisi Tumorale (TLS) in pazienti con leucemie e linfomi.

'FLORENCE' - Febuxostat for tumor Lysis sindrome pREvention iN hematologiC malignanciEs - riassume dunque l'obiettivo dello studio che è stato progettato proprio qui a Firenze, sede centrale del Gruppo Menarini, e testimonia in ambito internazionale la vocazione ed il grande impegno e del gruppo Menarini nella ricerca di nuovi farmaci per malattie estremamente gravi con limitate opzioni terapeutiche.

***Cosa si intende per sindrome da lisi tumorale e chi colpisce?***

La Sindrome da Lisi Tumorale è un quadro clinico caratterizzato dall'aumento nel sangue di acido urico e/o elettroliti quali potassio, fosforo e calcio. L'aumento di tali sostanze nel sangue può indurre insufficienza renale, disturbi cardiologici quali gravi aritmie e/o neurologici quali convulsioni.

In un numero limitato di casi questo quadro clinico si verifica a causa di un alto 'ricambio' di cellule come accade in alcuni tumori a rapida crescita, poiché gli elevati livelli di acido urico ed elettroliti derivano dalla morte delle cellule stesse. Tuttavia nella maggioranza dei casi la sindrome è la conseguenza di una rapida e massiccia morte delle cellule tumorali indotta dal trattamento chemioterapico a cui il tumore è particolarmente sensibile, qual è il caso delle leucemie e dei linfomi.

L'incidenza della Sindrome da Lisi tumorale è intorno al 5% ma può raggiungere anche il 30% dei pazienti, essendo altamente dipendente da una serie di fattori che pongono il paziente più o meno a rischio, quali il tipo di leucemia o linfoma più o meno aggressivo, l'estensione della malattia tumorale, le condizioni generali del paziente e l'età con un'incidenza più alta nei bambini e negli anziani.

## ***Perché è importante fare ricerca per prevenire e trattare la sindrome da lisi tumorale?***

Il quadro clinico della Sindrome da Lisi Tumorale può essere molto severo e mettere a rischio la vita del paziente. Paradossalmente la sindrome può verificarsi proprio quando la chemioterapia esplica il suo effetto maggiore ed il tumore sta rispondendo adeguatamente alla terapia.

I tumori ematologici sono malattie potenzialmente guaribili. La percentuale di guarigione, intesa come sopravvivenza a 5 anni, infatti è molto elevata. I linfomi dell'adulto, comprendendo tutti i sottotipi anche quelli a prognosi peggiore, hanno raggiunto una percentuale di guarigione intorno al 70% a 5 anni, mentre nei diversi tipi di leucemia si va da un 30 ad un 75%. In età pediatrica la guarigione di linfomi e leucemie arriva all' 80-95%.

Pertanto la prevenzione/il trattamento della sindrome da Lisi Tumorale preserva le possibilità di guarigione dei tumori ematologici.

La ricerca Menarini vuole contribuire a consolidare questo importante traguardo della chemioterapia sviluppando Febuxostat in questa indicazione e ampliando il programma con uno sviluppo ex-novo specificamente per la popolazione pediatrica che purtroppo è colpita da questi tumori e particolarmente vulnerabile a sviluppare TLS.

## ***Quali farmaci sono disponibili attualmente per il trattamento della lisi tumorale? Quali vantaggi potrebbe portare il Febuxostat?***

Il trattamento attuale si basa su una vecchia molecola, l'Allopurinolo, ormai in uso da 30 anni che presenta limiti oggettivi di efficacia ma anche di tollerabilità quando viene data ad alti dosaggi quali sono quelli richiesti per la TLS. Da alcuni anni è disponibile un farmaco biologico molto efficace, ma ad esclusivo uso endovenoso ed ad alto costo. Nei fatti però il suo impiego resta assai limitato, in quanto grava in modo considerevole sui sistemi sanitari nazionali europei e la sua accessibilità all'interno dell'Europa può essere limitata da fattori socio-economici loco-regionali. Proprio lo sviluppo di un farmaco a costo contenuto, ma di incrementata potenza rispetto alla terapia con Allopurinolo, dimostra l'attenzione di Menarini alle richieste della Medicina attuale. Richieste che devono considerare, non solo il bisogno di medicinali più efficaci e meno tossici, ma anche le esigenze economico-sanitarie italiane ed europee.

## ***Quali potenzialità del Febuxostat, farmaco registrato in 47 paesi al mondo, sono state verificate con questo trial?***

Il Febuxostat ha già dimostrato di essere molto più efficace dell'Allopurinolo nel controllare i livelli elevati di acido urico nei pazienti affetti da gotta. E' un farmaco ben tollerato, somministrabile per via orale con una sola dose giornaliera, non richiede aggiustamenti di terapia sulla base delle condizioni del paziente, quindi molto maneggevole e soprattutto ha costi contenuti, ideale per un trattamento di prevenzione. Le premesse sottese allo studio erano le potenzialità di Febuxostat quale farmaco più efficace rispetto ad Allopurinolo

anche nel controllo della iperuricemia in pazienti onco-ematologici, senza apportare danno renale, ottenendo la prevenzione e/o trattamento della Sindrome da Lisi Tumorale. Premesse che sono state completamente confermate dai risultati finali dello studio.

### **Quali sono in dettaglio i risultati dello studio ?**

Nello studio FLORENCE, il più grande studio per numero di pazienti, centri e paesi partecipanti mai condotto nella prevenzione della TLS, Febuxostat ha dimostrato una rilevante superiorità nel controllo dell'uricemia di pazienti, adulti, a rischio intermedio/elevato di TLS, rispetto alla terapia standard costituita dall'Allopurinolo. I livelli di acido urico misurati giornalmente nel corso dei 7-9 giorni di trattamento sono stati costantemente più bassi rispetto a quanto ottenuto con Allopurinolo sin dall'inizio del trattamento, con un beneficio globale di circa il 30%. La differenza nella riduzione di acido urico nel sangue fra Febuxostat e Allopurinolo è altamente significativa, a fronte di una uguale preservazione della funzione renale e comparabile profilo di sicurezza.

### **Quale è la rilevanza Clinica ed quali sono i risvolti pratici di questa ricerca?**

Studi internazionali hanno già dimostrato che il rischio di sviluppare la Sindrome di Lisi Tumorale correla strettamente con i livelli di uricemia nel sangue ed aumenta circa di 2 volte per ogni milligrammo/decilitro di incremento di acido urico; la superiorità di Febuxostat nel controllo dell'uricemia risulta essere quindi un FATTORE CHIAVE per la prevenzione della Sindrome. La rilevanza clinica di questi risultati sarà ulteriormente confermata allorquando sarà completato anche lo sviluppo pediatrico.

Il valore dei risultati dello studio sarà ulteriormente approfondito nel corso della loro presentazione ad importanti congressi internazionali quali il prossimo meeting annuale della società americana di oncologia medica, ASCO meeting 2014.

I risultati dello studio Florence, uniti alle caratteristiche del farmaco: formulazione orale, clinicamente maneggevole (non richiede l'aggiustamento di dose per grave insufficienza renale ed epatica) ed i costi contenuti, potranno ampliare l'armamentario terapeutico della Sindrome da Lisi Tumorale.

Menarini, infatti intende sottoporre all'agenzia regolatoria europea, European Medicines Agency (EMA), il dossier registrativo per rendere disponibile Febuxostat ai pazienti anche per questa specifica indicazione. I tempi tecnici prevedono che EMA possa dare l'approvazione per l'immissione in commercio di Febuxostat per la prevenzione trattamento della Lisi Tumorale ad un anno dalla sottomissione dossier registrativo, prevista entro la seconda metà del 2014.

### **Quali sono state le dimensioni dello studio, quali i tempi di esecuzione?**

Lo studio si è svolto in ben 12 paesi, undici europei appartenenti sia all'Unione Europea che all' Europa dell'est come Federazione Russa ed Ucraina, ed in Brasile.

Sono stati attivati circa 80 centri ospedalieri/universitari di eccellenza in ambito onco-ematologico che in circa un anno hanno trattato una casistica assai vulnerabile di quasi 350 pazienti affetti da Linfomi e Leucemie, a rischio intermedio/alto di sviluppare la sindrome. Lo studio, nonostante la sua dimensione e complessità, si è completato nei tempi pianificati. La dedizione sia degli sperimentatori e di tutto il personale dei centri partecipanti che dei ricercatori Menarini, ha fatto sì che in 4 settimane i numerosi dati clinici fossero raccolti, controllati ed analizzati, consentendo a solo 13 mesi dal trattamento del primo paziente di avere i risultati preliminari dello studio.

L'impegno di Menarini è stato rilevante, impiegando notevoli risorse sia in termini di personale: un numero cospicuo di ricercatori: clinici, statistici, farmacisti, che in termini di investimenti, considerando che il costo totale del programma ammonta infatti a circa 50 milioni di euro.

### **Quale è stato il contributo italiano?**

Il nostro paese ha contribuito in modo fondamentale all'intero progetto, infatti il disegno dello studio Florence nasce proprio in Italia dalla stretta collaborazione dei Ricercatori Menarini con gli onco-ematologi italiani, in particolare con: il Dr. Michele Spina Condirettore della Divisione di Oncologia Medica A dell'Istituto Nazionale Tumori di Aviano, Coordinatore Internazionale dello studio Florence e con il Prof. Massimo Federico, Direttore della Cattedra di Oncologia Medica dell'Università di Modena e Reggio Emilia, e già Presidente della Fondazione Italiana Linfomi. Non da meno è stato il contributo di tutti gli undici centri di eccellenza nel trattamento delle neoplasie ematologiche, distribuiti su tutto il territorio nazionale, che hanno creduto nel valore del progetto come dimostrato anche dal significativo contributo dato in termini di pazienti, fra i più attivi nell'arruolamento proprio l' Ematologia della nostra città, Firenze, diretta dal Prof. A. Bosi.

Lo studio Florence ha dimostrato, ancora una volta, come sia possibile fare in Italia ricerca clinica di ottima qualità, nonché capacità di coordinamento di progetti complessi e rispettando tempistiche ambiziose.

### **La ricerca nel campo della Sindrome da Lisi Tumorale proseguirà ?**

Sì, la nostra ricerca in questo settore continua.

Febuxostat è stato testato solo nella popolazione adulta, purtroppo le leucemie e linfomi sono fra le più frequenti patologie neoplastiche dell'infanzia, inoltre l'insorgenza di TLS è relativamente elevata proprio nella popolazione pediatrica raggiungendo incidenze fino al 27-30% .

Al momento non esiste una formulazione di Allopurinolo orale specifica per tale popolazione. Solo la formulazione endovenosa di Allopurinolo (tra l'altro solo disponibile solo in USA) o del farmaco biologico permettono un aggiustamento preciso della dose secondo il peso del bambino. E' però

facilmente intuibile che in particolari fasce d'età le formulazioni orali sono preferite alle iniettive in particolare quando la gestione del piccolo paziente può essere fatta fuori dall'ospedale.

Nell'ambito pediatrico è quindi elevato il bisogno di un potente agente contro l'iperuricemia a somministrazione orale, con una formulazione "adattabile" per fasce di età. Febuxostat possiede potenzialmente tutte queste caratteristiche.

Menarini quindi affronterà lo sviluppo di Febuxostat per i bambini affetti da Linfoma /Leucemia a rischio di sviluppare la sindrome da Lisi Tumorale, seguendo il modello sperimentale adottato negli adulti.

Il programma pediatrico avrà inizio quest'anno, partendo dalla messa a punto della formulazione con l'avvio dello studio clinico nei bambini entro il 2015.