



*Al congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology la Fondazione NIBIT-Network Italiano per la Bioterapia dei Tumori presenta domani lo studio NIBIT-M4 nel melanoma avanzato e lo studio NIBIT-Meso-1 nel mesotelioma. Lo studio NIBIT-M4 valuta per la prima volta la combinazione di un farmaco epigenetico e di un anticorpo immunomodulante somministrati in sequenza per il trattamento del melanoma metastatico; lo studio NIBIT-Meso-1 è il primo studio clinico al mondo a investigare la combinazione di due anticorpi monoclonali immunomodulanti, diretti contro le molecole CTLA-4 e PD-L1, nel mesotelioma. I risultati dei due studi sono attesi entro i prossimi mesi*



Chicago, 3 giugno 2016 – Al 52°

congresso annuale dell'ASCO - American Society of Clinical Oncology – che si apre oggi a Chicago, la Fondazione NIBIT – Network Italiano per la Bioterapia dei Tumori presenta due anteprime assolute nella ricerca in immunoncologia: domani nella sessione “Trial in Progress”, dedicata ai trial in fase iniziale di sviluppo clinico e con pazienti già arruolati, saranno presentati NIBIT-M4, studio disegnato per valutare per la prima volta la combinazione di un farmaco immunoterapico e di un farmaco epigenetico nel trattamento del melanoma metastatico, e lo studio NIBIT-Meso-1, primo trial al mondo che valuterà l'associazione di due anticorpi immunomodulanti nel trattamento del mesotelioma maligno.

“Entrambi gli studi sono stati disegnati per patologie nelle quali c'è grande bisogno di esplorare nuovi approcci terapeutici e sono una conferma ulteriore che la Ricerca italiana è capofila nell'immunoterapia dei tumori a livello internazionale”, afferma il Presidente della Fondazione NIBIT Michele Maio, Direttore della U.O.C. Immunoterapia Oncologica della Azienda Ospedaliera Universitaria Senese.

### **Gli studi presentati ad ASCO**

Lo studio di fase 1b, NIBIT-M4 (NCT02608437), supportato in parte da AIRC – Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, arruola 19 pazienti con melanoma metastatico con l’obiettivo di valutare la combinazione dell’anticorpo anti-CTLA4 ipilimumab, con un nuovo farmaco epigenetico, la guadecitabina, che agisce sul DNA delle cellule tumorali inducendovi modificazioni chimiche.

L’epigenetica, branca della genetica che studia le modificazioni ereditabili che modulano l’espressione genica, pur non alterando la sequenza del DNA, ha dimostrato infatti di avere un ruolo importante in molti dei meccanismi di crescita e progressione tumorale, nonché nel potenziare l’immunogenicità delle cellule tumorali e il loro riconoscimento da parte del sistema immunitario.

Studi pre-clinici, condotti dal gruppo di ricercatori coordinati da Michele Maio nell’arco di oltre un decennio anche grazie al supporto di AIRC, hanno evidenziato il ruolo e l’influenza dell’epigenetica sui tumori e, di recente, la rivista *Nature Medicine* ha sottolineato la forte valenza innovativa della combinazione tra un farmaco epigenetico e un anticorpo immunomodulante nel trattamento dei tumori, identificando il gruppo italiano tra i capostipiti di questo approccio terapeutico.

“Questo studio si basa sull’idea di utilizzare insieme un farmaco epigenetico capace di modificare le caratteristiche immunologiche del tumore per renderlo più visibile alle difese immunitarie, e un anticorpo immunomodulante che attiva il sistema immunitario in modo che sia maggiormente reattivo a riconoscere le cellule tumorali modificate – afferma Anna Maria Di Giacomo, principal investigator dello studio – I risultati di questo trial ci diranno se l’attività di ipilimumab, farmaco standard nel trattamento del melanoma, possa essere potenziata grazie alla combinazione con un farmaco epigenetico, ed avere quindi una maggiore efficacia terapeutica, identificando il potenziale ruolo terapeutico di questa nuova strategia nel melanoma metastatico, ma anche prospetticamente in differenti tipi di tumori”. Lo studio NIBIT M4, partito a ottobre del 2015, si dovrebbe completare entro 8-10 mesi.

Lo studio clinico NIBIT-Meso-1 (NCT02588131) ha invece come focus il mesotelioma, patologia tumorale rara legata all’esposizione all’amianto, con un’incidenza in costante aumento e un picco massimo atteso da qui a 5-10 anni. Al momento per questo tumore non vi sono farmaci efficaci in grado di migliorare a lungo termine la sopravvivenza dei pazienti affetti da questa patologia.

Nel NIBIT-Meso-1 sono associati due anticorpi immunomodulanti che, in maniera diversa, inviano segnali attivatori alle cellule del sistema immunitario per renderlo più reattivo contro il tumore: il primo anticorpo, tremelimumab, diretto contro CTLA-4, agisce nelle fasi iniziali dell’attivazione della risposta immunitaria, il secondo, durvalumab, è diretto contro PD-L1 e agisce in una fase più tardiva. La sperimentazione di fase 2 arruola 40 pazienti non trattati in precedenza o che hanno fallito una prima linea chemioterapica.

Lo studio è stato disegnato partendo dai promettenti risultati ottenuti in altre due precedenti sperimentazioni, condotte a Siena e pubblicate dal gruppo diretto dal prof. Maio ad aprile 2015 su *The Lancet Respiratory Medicine*, e nel 2013 su *Lancet Oncology*.

“Il razionale di questo studio è agire su due fasi differenti della attivazione della risposta immunitaria utilizzando due diversi anticorpi immunomodulanti che stanno entrambi evidenziando risultati clinici promettenti sia quando utilizzati da soli che in combinazione, in differenti tipi di tumori – dichiara Luana Calabrò, principal investigator del trial – Il meccanismo d’azione è sinergico e non ridondante perché gli

anticorpi anti-CTLA-4 e anti-PD-L1 vanno a colpire due bersagli diversi. Al momento non vi sono terapie efficaci per curare il mesotelioma pleurico e l'immunoterapia oncologica potrebbe aprire importanti prospettive di cura”.

Lo studio NIBIT-Meso-1, attualmente monocentrico, si dovrebbe concludere entro l'estate: se emergeranno dati significativi sull'efficacia della combinazione terapeutica, potrà essere quindi disegnato uno studio clinico multicentrico in pazienti non pretrattati.

Gli studi presentati all'ASCO rientrano nelle attività di ricerca clinica condotte dalla Fondazione NIBIT nell'immunoncologia, l'approccio innovativo che mira a stimolare il sistema immunitario per distruggere le cellule tumorali, considerata la “quarta arma” disponibile per sconfiggere il cancro. Tra queste, lo studio multicentrico di fase III NIBIT-M2 (NCT02460068) che valuta, in pazienti affetti da melanoma metastatico con metastasi cerebrali asintomatiche, il trattamento di combinazione tra ipilimumab e fotemustine, o ipilimumab e nivolumab verso la terapia standard con fotemustine, che sta attivamente arruolando pazienti in differenti Istituzioni italiane.

*fonte: ufficio stampa*