

Immunoterapia con BCG-VPM1002BC in partecipanti dopo terapia convenzionale con BCG per carcinoma della vescica in recidiva non muscolo-invasivo (studio SAKK 06/14)

Informazioni sui risultati dello studio

Il seguente testo contiene alcune informazioni sui principali risultati dello studio «Immunoterapia con BCG-VPM1002BC in partecipanti dopo terapia convenzionale con BCG per carcinoma della vescica in recidiva non muscolo-invasivo».

Gli studi clinici sono molto importanti per progredire nella medicina e nella scienza. Accettando di partecipare ad uno studio clinico lei fornisce un contributo significativo alla ricerca. In questo modo lei aiuta anche altri partecipanti, perché contribuisce a rispondere ai loro problemi di salute e a sviluppare nuovi trattamenti o a perfezionare quelli esistenti. Il Gruppo Svizzero di Ricerca Clinica sul Cancro (SAKK) la ringrazia di cuore per il suo contributo ed impegno.

1. Titolo dello studio

Il titolo completo dello studio è:

SAKK 06/14: Studio di fase I/II in aperto per verificare la sicurezza e l'efficacia delle somministrazioni di BCG-VPM1002BC nella vescica in partecipanti con carcinoma della vescica in recidiva non muscolo-invasivo dopo terapia convenzionale con BCG.

(Titolo originale inglese: A phase I/II open label clinical trial assessing safety and efficacy of intravesical instillation of VPM1002BC in patients with recurrent non-muscle invasive bladder cancer after standard BCG therapy)

Significato dei termini:

- «*Studio di fase I/II*»: sono i primi studi clinici in cui l'efficacia e la tollerabilità di un nuovo principio attivo sono studiate con un numero relativamente limitato di partecipanti.
- «*BCG*» è l'abbreviazione di bacillo di Calmette e Guérin. Si tratta di batteri attenuati (non in grado cioè di produrre un'infezione) che vengono utilizzati per il trattamento del carcinoma della vescica. I batteri vengono somministrati attraverso un catetere posto nella vescica, dove contribuiscono a indurre una reazione immunitaria contro le cellule tumorali presenti nella mucosa della vescica.



- «VPM1002BC» è un ceppo batterico di BCG in cui un gene è stato sostituito da un altro gene batterico. In studi comparativi con BCG convenzionale il ceppo BCG VPM1002BC ha dato origine ad una reazione immunitaria modificata, che potrebbe avere una maggiore efficacia per il trattamento del carcinoma della vescica.
- Il «*carcinoma della vescica non muscolo-invasivo*» è una forma di carcinoma in cui le

cellule tumorali si trovano solo all'interno della mucosa della vescica e non sono penetrate nello strato muscolare. Si tratta di uno stadio iniziale del carcinoma della vescica.

Per ulteriori spiegazioni dei termini tecnici si rimanda al glossario alla fine del presente documento.

2. Organizzazione dello studio

Il Questo studio è stato pianificato e realizzato questo dal Gruppo Svizzero di Ricerca Clinica

sul Cancro (SAKK). Ulteriori informazioni sul SAKK sono disponibili sul sito www.sakk.ch.

3. Informazioni generali sullo studio

Il carcinoma della vescica non muscolo invasivo è una forma iniziale del carcinoma della vescica. Questo termine significa che le cellule tumorali sono limitate alla mucosa della vescica e non sono ancora penetrate nel suo strato muscolare. Il carcinoma della vescica non muscolo invasivo viene di solito asportato chirurgicamente. Segue un trattamento con BCG, che ha lo scopo di prevenire la ricrescita del carcinoma. Il trattamento consiste nell'introduzione nella vescica di batteri attenuati (bacillo di Calmette e Guérin, BCG), che inducono una reazione immunitaria nella mucosa della vescica, contribuendo così a combattere il cancro.

Il BCG comprende diversi ceppi batterici, che si ritiene abbiano gradi di efficacia differenti. In studi comparativi con il BCG convenzionale, un nuovo ceppo di BCG geneticamente modificato, denominato «VPM1002BC», ha mostrato indurre una reazione immunitaria modificata che potrebbe avere una maggiore efficacia nel trattamento del carcinoma della vescica. L'obiettivo dello studio SAKK 06/14 era di valutare quanto fosse sicuro, tollerabile ed efficace il trattamento con BCG-VPM1002BC nel carcinoma della vescica. Lo studio ha coinvolto partecipanti che, dopo la terapia iniziale avevano presentato una recidiva della vescica non muscolo-invasiva (recidiva tumorale).

4. Partecipanti

Tra il settembre 2015 e l'aprile 2018, sono stati trattati 40 partecipanti, di cui 36 di sesso maschile e 4 di sesso femminile con carcinoma della vescica non muscolo-invasivo. Dopo la diagnosi di carcinoma della vescica erano stati sottoposti a resezione del tumore

seguita da un trattamento con BCG convenzionale. Nonostante questo trattamento, il carcinoma della vescica si era ripresentato. Tutte/i le/i partecipanti allo studio presentavano un rischio relativamente alto di progressione del carcinoma.



5. Svolgimento dello studio e del trattamento sperimentale

Tutti i partecipanti dello studio hanno ricevuto un trattamento con BCG-VPM1002BC una volta alla settimana per sei settimane.

Questi primi sei trattamenti costituiscono la cosiddetta *terapia di induzione*. I trattamenti si sono svolti secondo la procedura seguente. È stata introdotta nella vescica tramite un catetere vescicale (instillazione) una soluzione liquida contenente BCG-VPM1002BC.

La soluzione è rimasta nella vescica per circa due ore.

Successivamente, la soluzione è stata eliminata dalla vescica con la minzione.

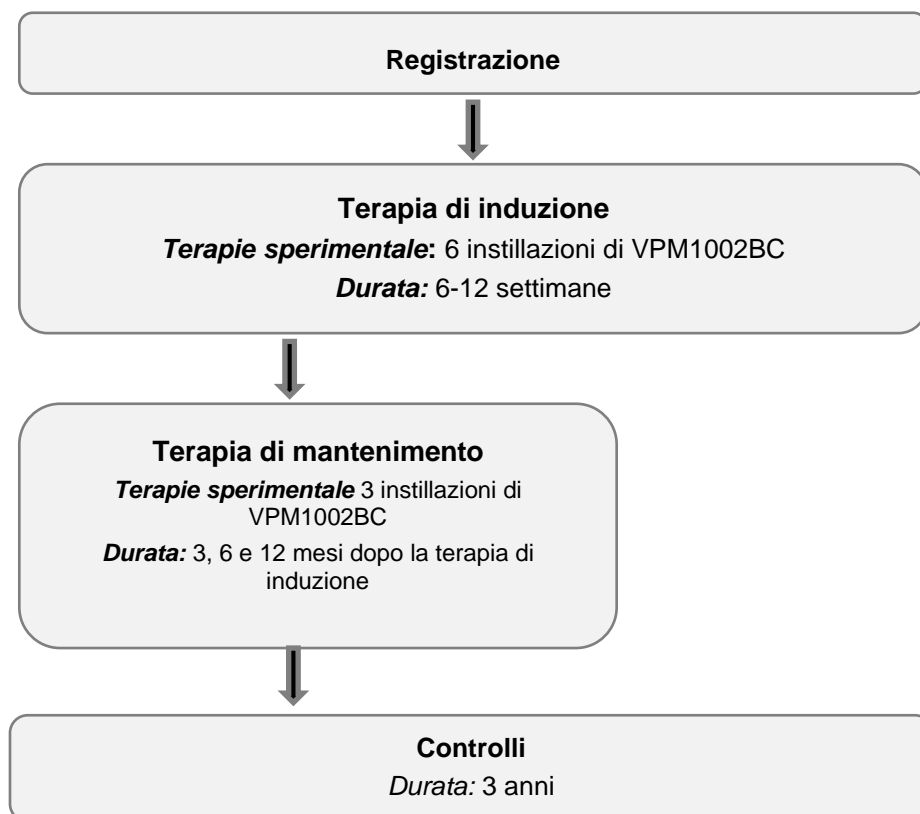
Dopo la terapia di induzione è seguita la *terapia di mantenimento*, costituita dalla ripetizione dell'instillazione di BCG-VPM1002BC nella vescica 3, 6 e 12 mesi dopo il completamento

della terapia di induzione. La terapia di mantenimento non è stata eseguita in tutti i partecipanti dello studio. Le ragioni di ciò sono state la ricrescita del carcinoma e la decisione di 2 partecipanti non proseguire il trattamento.

Il numero di partecipanti che hanno ricevuto le terapie di mantenimento è il seguente

- instillazione dopo 3 mesi: 33 partecipanti;
- instillazione dopo 6 mesi: 25 partecipanti;
- instillazione dopo 12 mesi: 15 partecipanti;

Dopo la fine della terapia sperimentale, tutte/i partecipanti sono state/i sottoposte/i a controlli a intervalli regolari fino a un massimo di tre anni.





6. Parametri di misura dello studio

Nell'ambito dello studio sono stati esaminati vari parametri, tra cui:

- *Tasso senza recidiva*: percentuale di partecipanti in cui non è stata riscontrata una recidiva del carcinoma della vescica 60 settimane dall'inizio del trattamento con BCG-VPM1002BC.
- *Tempo alla recidiva*: periodo di tempo dall'inizio del trattamento con BCG-VPM1002BC alla recidiva del carcinoma della vescica.
- *Sicurezza e tollerabilità del trattamento*: effetti collaterali del trattamento e loro intensità.
- *Qualità di vita*: qualità di vita dei partecipanti durante e dopo il trattamento.

7. Risultati dello studio

Tasso senza recidiva: il carcinoma della vescica non si è ripresentato nel 49,3% dei partecipanti (assenza di recidiva tumorale) a distanza di 60 settimane dall'inizio del trattamento. Il tasso senza recidiva è stato del 43,7% e del 47,4% dopo tre e rispettivamente due anni.

Tempo alla recidiva: il periodo di tempo mediano dall'inizio del trattamento fino alla diagnosi di recidiva di carcinoma della vescica è stato di 1,3 anni.

Sicurezza e tollerabilità del trattamento: gli effetti collaterali più frequenti del trattamento sono state le infezioni batteriche dell'apparato urogenitale. Tali infezioni si sono verificate in 16 partecipanti, due dei quali hanno dovuto essere

ospedalizzati. Altri effetti collaterali comuni sono stati lo stimolo a urinare più intenso o più frequente (12 partecipanti), dolore alle vie urinarie (7 partecipanti) e reazioni cutanee (5 partecipanti). Questi e altri effetti collaterali più rari sono stati lievi e non hanno disturbato in modo marcato i partecipanti.

Qualità di vita: la qualità della vita dei partecipanti è rimasta complessivamente stabile per l'intera durata del trattamento. Circa un terzo dei partecipanti ha riferito che durante la terapia di induzione la qualità di vita era diminuita, a causa di limitazioni fisiche o stanchezza.

8. Significato dei risultati dello studio

Il carcinoma della vescica non si è ripresentato in circa la metà dei partecipanti a distanza di un anno dall'inizio del trattamento. A distanza di tre anni, la percentuale di partecipanti senza recidiva di carcinoma della vescica era ancora del

43,7%, indicando un effetto prolungato del trattamento. Il trattamento con BCG-VPM1002BC è risultato sicuro, ben tollerato (praticamente senza effetti collaterali gravi) e non ha influenzato la qualità di vita dei partecipanti successivamente al termine dello studio.



Gli investigatori dello studio ritengono che il BCG-VPM1002BC sia un trattamento promettente, sottolineano però come il numero limitato di partecipanti non permetta di trarre delle conclusioni generali da questi risultati e come sia necessario trattare un numero maggiore di partecipanti per poter meglio valutare questo tipo di trattamento.

Se gli studi futuri dovessero confermare che il trattamento del carcinoma della vescica non muscolo-invasivo con BCG-VPM1002BC è

efficace e ben tollerato, questo potrebbe costituire un importante passo avanti nel trattamento di questo tumore .

Inoltre, da 10 anni vi è una produzione insufficiente e con costi molto elevati di BCG per il trattamento dei partecipanti. Ciò ha comportato un aumento delle recidive tumorali, un maggior numero di asportazioni della vescica e costi più elevati. La disponibilità di un trattamento con BCG-VPM1002BC potrebbe contribuire a risolvere in parte questa carenza di BCG.



Allegato: glossario

- **Ceppo batterico:** diversi ceppi batterici si differenziano leggermente l'uno dall'altro, per esempio a causa di geni diversi. I diversi ceppi batterici vengono fatti crescere in colture batteriche.
- **BCG:** abbreviazione di bacillo di Calmette e Guérin. Si tratta di batteri speciali che vengono introdotti nella vescica per il trattamento del cancro della vescica.
- **Terapia con BCG:** trattamento del cancro della vescica con BCG.
- **Catetere vescicale:** tubo di plastica sottile che viene inserito nella vescica attraverso l'uretra. Il catetere vescicale viene utilizzato per svuotare la vescica dall'urina o, come in questo studio, per introdurre liquidi nella vescica.
- **Studio a braccio singolo:** studio in cui tutti i partecipanti ricevono lo stesso trattamento.
- **Studio aperto:** studio in cui ricercatori e partecipanti conoscono il trattamento dello studio.
- **Immunoterapia:** trattamento in cui il sistema di difesa dell'organismo (sistema immunitario) viene stimolato a combattere le cellule tumorali.
- **Instillazione:** somministrazione di un farmaco o di un principio attivo in un organo cavo; in questo studio nella vescica.
- **Mediana:** valore che si trova al centro di una serie di valori, la metà dei quali è inferiore alla mediana e l'altra metà è superiore ad essa.
- **Non muscolo-invasivo:** le cellule tumorali non sono penetrate nello strato muscolare; in questo studio si tratta dello strato muscolare della vescica.
- **Studio di fase I:** studio in cui per la prima volta un principio attivo non precedentemente sperimentato sugli esseri umani viene testato in un numero limitato di pazienti con un cancro.
- **Studio di fase II:** studio in cui vengono verificate l'efficacia e la tollerabilità di un nuovo trattamento in un numero relativamente contenuto di partecipanti.
- **Recidiva:** ricrescita di una malattia
- **Recidiva tumorale:** ricomparsa di una malattia tumorale dopo un trattamento concluso con successo.
- **VPM1002BC:** ceppo specifico di BCG in cui un gene è stato sostituito con un altro gene.