

Allegato 3

Terapie sistemiche per il Carcinoma a Cellule di Merkel avanzato o metastatico

Premesse:

- i pazienti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (MCC) devono essere indirizzati, per la presa in carico, presso centri di riferimento dotati di elevata expertise nel percorso diagnostico-terapeutico di questa rara neoplasia maligna della cute;
- il percorso terapeutico di ogni paziente con diagnosi di MCC dovrebbe essere condiviso all'interno del Gruppo Interdisciplinare Cure di pertinenza, al fine di poter predisporre il miglior approccio per ogni singolo caso (approccio "patient-tailored");
- ogni paziente affetto da MCC andrebbe valutato per l'arruolamento all'interno di trial clinici, qualora disponibili, in particolare per quanto riguarda la malattia localmente avanzata (i.e., linfonodi clinicamente coinvolti) e metastatica;
- dal momento che il MCC viene diagnosticato prevalentemente in una popolazione anziana, caratterizzata da comorbidità che possono incidere in maniera significativa sull'aspettativa di vita e sulla qualità della stessa, è da ritenersi auspicabile una valutazione onco-geriatrica multidimensionale all'inizio del percorso terapeutico e, periodicamente, durante lo stesso (rivolta, in particolare, ai pazienti di età superiore o uguale a 70 anni);
- in presenza di un contesto di fragilità clinica, caratterizzato da sintomi e/o segni non controllati o di difficile gestione (i.e., dolore, dispnea, lesioni cutanee destruenti/sovrainfette, ecc.), sarebbe indicato l'inserimento del paziente all'interno di un percorso di simultaneous care;
- l'opportunità di poter fruire di un supporto psicologico a partire dal momento della diagnosi e per tutta la durata del percorso terapeutico andrebbe garantita sia al paziente che al suo caregiver/ai suoi familiari.

L'MCC in stadio avanzato (inoperabile) o metastatico presenta diverse opzioni terapeutiche, con un approccio che si è evoluto significativamente negli ultimi anni.

1[^] linea di trattamento

A) Immunoterapia

Qualora il paziente non presenti comorbidità che ne controindichino l'utilizzo, l'immunoterapia costituisce il trattamento di prima scelta per l'MCC avanzato/metastatico.

Sulla scorta dei risultati dello studio clinico Javelin Merkel 200, Avelumab (anticorpo monoclonale umano diretto contro PD-L1) al dosaggio di 800 mg endovena ogni 14 giorni è stato approvato da AIFA per il trattamento di 1[^] linea dei pazienti affetti da MCC avanzato/metastatico. Questo studio prospettico di fase II, open-label, a braccio singolo, si articolava in due parti principali: la parte A (2[^] linea di trattamento e successive) prevedeva l'arruolamento di pazienti con progressione di malattia a precedente trattamento chemioterapico, mentre la parte B (1[^] linea di trattamento) valutava l'attività di Avelumab in pazienti naïve a precedenti trattamenti nel setting metastatico.¹⁻⁴

Dei 116 pazienti affetti da MCC metastatico arruolati nella coorte B, il 40% ha ottenuto una risposta obiettiva di malattia (16.4% di risposte complete e 23.3% di risposte parziali), con un tasso di risposte durature (i.e., della durata uguale o superiore a 6 mesi) del 30% ed una durata mediana della risposta di circa 18 mesi. La sopravvivenza mediana libera da progressione si è attestata intorno ai 4 mesi, mentre la sopravvivenza globale mediana ha raggiunto i 20 mesi. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza e tollerabilità, l'81% dei pazienti trattati con Avelumab in 1^a linea ha sperimentato un evento avverso correlato al trattamento (i.e., TRAE) di qualsiasi grado (con fatigue, astenia e prurito sperimentati rispettivamente dal 21%, 14% e 13% dei pazienti), ma solo il 18% è andato incontro a un TRAE di grado 3 o superiore (con rialzo di amilasi e lipasi come eventi avversi più frequenti). Eventi avversi immuno-correlati si sono verificati nel 30% dei pazienti, con un'incidenza del 6% per quanto concerne quelli di maggiore gravità (i.e., \geq G3).^{3,4} I dati di efficacia e di sicurezza di Avelumab nell'MCC metastatico sono stati confermati dagli studi di real-world, con tassi di risposte obiettive variabili dal 29 al 72% (16-37% di risposte complete e 18-42% di risposte parziali), sopravvivenza mediana libera da progressione di 8-24 mesi e bassa incidenza di eventi avversi gravi (11% di eventi avversi G3).⁵

Sebbene il disegno dello studio dei trial clinici che hanno sancito l'efficacia dell'immunoterapia nel MCC avanzato/metastatico prevedesse che il trattamento fosse proseguito fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile o revoca del consenso da parte del paziente, una questione che rimane attualmente aperta riguarda la durata ottimale del trattamento immunoterapico e, di conseguenza, la possibilità di interrompere lo stesso in sicurezza in una popolazione costituita in maggioranza da individui anziani, affetti da plurime comorbilità e più suscettibili alle conseguenze di possibili eventi avversi. Un'analisi retrospettiva condotta in 10 centri situati in tre diverse nazioni ha valutato i tassi di progressione di malattia in 40 pazienti affetti da MCC avanzato/metastatico nei quali il trattamento immunoterapico era stato interrotto per motivi diversi rispetto all'evidenza di progressione.⁶ Nel 77.5% dei casi i pazienti avevano sospeso l'immunoterapia elettivamente (nella maggioranza dei casi dopo ottenimento di una risposta obiettiva/controllo di malattia), mentre nel 22.5% a causa della tossicità sperimentata; il tempo mediano in trattamento dei pazienti inclusi nell'analisi era stato di 13.5 mesi. Dopo un tempo mediano di 12.3 mesi dall'interruzione del trattamento, il 35% dei pazienti ha sperimentato una progressione di malattia: nello specifico, il 26%, il 57% ed il 100% dei pazienti che rispettivamente avevano raggiunto una risposta completa, una risposta parziale e una stabilità di malattia in corso di immunoterapia è andato incontro a progressione. Nel 57% dei pazienti con malattia progressiva è stato reintrodotta il trattamento immunoterapico precedentemente interrotto e si è assistito a tassi di risposta del 75%. Sulla scorta di questi risultati, le risposte ottenute in corso di immune-checkpoint inhibitors (ICIs) non sembrerebbero essere durature una volta sospeso il trattamento, anche in quei pazienti in cui si era raggiunta una risposta completa, ma la reintroduzione dell'immunoterapia potrebbe costituire un approccio promettente nei pazienti che sperimentano una progressione di malattia dopo precedente sospensione dell'ICI.⁶ Ad oggi, pertanto, non si hanno a disposizione dati robusti che definiscano l'ottimale durata del trattamento immunoterapico nei pazienti affetti da MCC avanzato/metastatico, anche se iniziano ad esservi sempre maggiori evidenze che la valutazione della risposta completa tramite l'utilizzo della PET/TC con 18-FDG possa rivestire un ruolo fondamentale nell'identificare quei pazienti che beneficerebbero a lungo termine degli effetti dell'immunoterapia dopo sospensione della stessa.⁷

Altri due agenti immunoterapici, quali il Pembrolizumab (anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro PD-1)⁸ ed il Retifanlimab (anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro PD-1)^{9,10}, si sono dimostrati efficaci nel trattamento in 1^a linea del MCC avanzato/metastatico ma, al momento attuale, nessuno dei due farmaci è approvato in Italia per questa indicazione.

B) Chemioterapia

Dopo l'introduzione dell'immunoterapia quale cardine del trattamento di 1^a linea dell'MCC avanzato/metastatico, la chemioterapia continua a rivestire un ruolo per quei pazienti che non risultano eleggibili o che sono considerati "unfit" per un trattamento immunoterapico.

I farmaci chemioterapici che vengono impiegati nei pazienti con MCC avanzato/metastatico sono mutuati da quelli utilizzati nel carcinoma a piccole cellule del polmone. In particolare, si tratta di schemi chemioterapici a base di platino ed Etoposide, con la maggioranza dei pazienti candidati a ricevere Carboplatino AUC5 g1 + Etoposide 100 mg/Kg gg1-3 q 21 giorni. In uno studio retrospettivo condotto prima dell'era degli ICIs, la chemioterapia di 1^a linea, pur essendo caratterizzata da elevati tassi di risposte obiettive di malattia (circa il 55%), non ha determinato risposte durature nel tempo, evidenziando una sopravvivenza mediana libera da progressione di soli 3 mesi ed una sopravvivenza globale attestantesi intorno ai 9.5 mesi.¹¹ L'impatto della chemioterapia sulla sopravvivenza rimane incerto, ma, alla luce delle risposte ottenute e della sua rapidità d'azione, essa può ricoprire un ruolo nel controllo dei sintomi correlati alla malattia.

Inoltre, in considerazione delle complessità e fragilità cliniche intrinseche alla popolazione di interesse, è sempre auspicabile un attento bilancio rischio-beneficio del trattamento chemioterapico proposto, in particolare alla luce dei possibili effetti collaterali anche gravi e fatali a cui i pazienti anziani e affetti da plurime comorbidità possono andare incontro.

C) Best supportive care

Per i pazienti che, per performance status e comorbidità, non risultano candidabili ad un trattamento di 1^a linea, sia esso di tipo immunoterapico o chemioterapico, è auspicabile e va incoraggiata la presa in carico da parte dell'équipe di Cure Palliative, al fine di assicurare:

- la continuità dell'assistenza medica, infermieristica, psicologica e spirituale,
- un'ottimale gestione dei sintomi e delle complicanze insorgenti,
- la preservazione della migliore qualità di vita per il paziente.

2^a linea di trattamento

A) Immunoterapia

Qualora un paziente affetto da MCC avanzato/metastatico non abbia ricevuto un trattamento immunoterapico in 1^a linea e manifesti una progressione di malattia dopo una o più linee di chemioterapia, sulla scorta dei dati derivanti dalla coorte A (2^a linea di trattamento e successive) dello studio clinico Javelin Merkel 200 andrebbe candidato a terapia con Avelumab 800 mg endovena ogni 14 giorni. Nella coorte A del Javelin Merkel 200, in cui sono stati arruolati 88 pazienti con progressione di malattia dopo uno o più trattamenti sistemici per l'MCC, Avelumab ha determinato un tasso di risposte obiettive del 33% (di cui un terzo costituito da risposte complete), con una durata mediana della risposta di 40.5 mesi, ed una sopravvivenza globale mediana di 12.6 mesi. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza e tollerabilità, il 77% circa dei pazienti che ha ricevuto Avelumab in linee successive alla prima ha sperimentato almeno un TRAE (con fatigue, diarrea e nausea tra i più frequenti), che si è però rivelato grave (i.e., $G \geq 3$) solo nell'11.4% dei casi. Eventi avversi immuno-correlati di qualsiasi grado si sono verificati in poco più di un quinto dei pazienti, con manifestazioni di grado ≥ 3 nel 4.5% dei casi analizzati.^{1,2}

Uno studio clinico di fase II ha evidenziato come l'impiego della combinazione di Nivolumab (anticorpo monoclonale umano diretto contro PD-1) ed Ipilimumab (anticorpo monoclonale umano anti-CTLA-4), associata o meno a radioterapia stereotassica (su una o più sedi metastatiche), abbia determinato tassi di risposte obiettive del 31%, metà delle quali (15%) costituite da risposte complete di malattia, in pazienti affetti da MCC avanzato/metastatico in progressione a precedente mono-immunoterapia.¹² Pur potendo costituire, in pazienti selezionati, un'alternativa al trattamento chemioterapico in 2^a linea, la combinazione di Nivolumab ed Ipilimumab non è attualmente approvata in Italia per questa indicazione.

B) Chemioterapia

Nei pazienti con MCC avanzato/metastatico in progressione dopo immunoterapia di 1^a linea, la chemioterapia costituisce ancora oggi il trattamento sistemico standard in 2^a linea. Gli schemi chemioterapici più frequentemente utilizzati, mutuati dal carcinoma a piccole cellule del polmone (cfr. paragrafo sulla chemioterapia in 1^a linea), prevedono l'utilizzo di Etoposide in combinazione con derivati del platino. I tassi di risposta obiettiva ottenuti in corso di trattamento chemioterapico nel setting di 2^a linea si aggirano intorno al 23-45%, ma, come già descritto per la 1^a linea, le risposte sono di breve durata (≤ 8 mesi).¹³ L'impatto della chemioterapia sulla sopravvivenza rimane incerto, ma, alla luce delle risposte ottenute e della sua rapidità d'azione, essa può ricoprire un ruolo nel controllo dei sintomi correlati alla malattia, dopo un'attenta valutazione del profilo di sicurezza per ogni singolo paziente.

C) Best supportive care

Per i pazienti che, per performance status e comorbidità, non risultano candidabili ad un trattamento di 2^a linea, sia esso di tipo immunoterapico o chemioterapico, è auspicabile e va incoraggiata la presa in carico da parte dell'équipe di Cure Palliative, al fine di assicurare:

- la continuità dell'assistenza medica, infermieristica, psicologica e spirituale,
- un'ottimale gestione dei sintomi e delle complicanze insorgenti,
- la preservazione della migliore qualità di vita per il paziente.

3^a linea di trattamento

A) Best supportive care

Per i pazienti che, per performance status e comorbidità, non risultano candidabili ad un ulteriore trattamento dopo progressione a terapie di 1^a e 2^a linea (chemioterapia/trial clinico), è auspicabile e va incoraggiata la presa in carico da parte dell'équipe di Cure Palliative, al fine di assicurare:

- la continuità dell'assistenza medica, infermieristica, psicologica e spirituale,
- un'ottimale gestione dei sintomi e delle complicanze insorgenti,
- la preservazione della migliore qualità di vita per il paziente.

Riferimenti

1. D'Angelo, S. P. *et al.* Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: Long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer* 8, (2020).
2. D'Angelo, S. P. *et al.* Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. *ESMO Open* 6, (2021).
3. D'Angelo, S. P. *et al.* First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): Primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer* 9, (2021).
4. D'Angelo, S. P. *et al.* Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic merkel cell carcinoma a preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol* 4, (2018).
5. Lohray, R., Verma, K., Wang, L., Haynes, D. & Lewis, D. Avelumab for Advanced Merkel Cell Carcinoma: Global Real-World Data on Patient Response and Survival. *Pragmat Obs Res* Volume 14, 149–154 (2023).
6. Wepler, A. M. *et al.* Durability of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic Merkel cell carcinoma after treatment cessation. *Eur J Cancer* 183, 109–118 (2023).
7. Zijlker, L. P. *et al.* Avelumab treatment for patients with metastatic Merkel cell carcinoma can be safely stopped after 1 year and a PET/CT–confirmed complete response. *Cancer* 130, 433–438 (2024).
8. Mortier, L. *et al.* Pembrolizumab for the First-Line Treatment of Recurrent Locally Advanced or Metastatic Merkel Cell Carcinoma: Results from the Single-Arm, Open-Label, Phase III KEYNOTE-913 Study. *Am J Clin Dermatol* (2024) doi:10.1007/s40257-024-00885-w.
9. Grignani, G. *et al.* Final Results of PODIUM-201, a Phase 2 Study of Retifanlimab, a Humanized Anti-PD-1 Antibody, in Patients with Advanced or Metastatic Merkel Cell Carcinoma (MCC). (2025).
10. Grignani, G. *et al.* Long-Term Outcomes after Discontinuation of Retifanlimab in Patients with Advanced or Metastatic Merkel Cell Carcinoma (MCC) in the PODIUM-201 Trial. (2025).
11. Iyer, J. G. *et al.* Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 5, 2294–2301 (2016).
12. Kim, S. *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial. *The Lancet* 400, 1008–1019 (2022).

13. Nghiem, P. *et al.* Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncology* vol. 13 1263–1279 Preprint at <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0072> (2017).