

American Society of Hematology
ASH 2018
60° ANNUAL MEETING

San Diego, 1-4 dicembre 2018

Contiene anche
i VIDEO del convegno
POST-SAN DIEGO 2018
di Bologna

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



108 PAGINE
31 INTERVISTE
26 ARTICOLI



CAR T-CELLS

- Linfoma diffuso a grandi cellule B, più del 50% dei pazienti trattati con le CAR T-cells axi-cel ancora vivo dopo 2 anni
- Linfoma diffuso a grandi cellule B, beneficio delle CAR T-cells tisagenlecleucel dura nel tempo
- Leucemia linfoblastica acuta, conferme di efficacia a 2 anni per le CAR T-cells tisagenlecleucel
- Leucemia linfoblastica acuta, trapianto di consolidamento dopo le CAR T-cells può ridurre il rischio di recidiva
- Leucemia linfoblastica acuta, inibizione dei checkpoint può migliorare la persistenza delle CAR T-cells
- Leucemia linfatica cronica, CAR T-cells liso-cel promettenti nei pazienti ad alto rischio
- Leucemia linfatica cronica, promettente la combinazione ibrutinib-CAR T-cells anti-CD19
- Mieloma multiplo altamente pretrattato, primi dati incoraggianti con le CAR T-cells anti-BCMA bb21217



Prof. Paolo Corradini

Alla scoperta delle CAR T-cells: cosa sono, chi può giovarsene e quali sfide pongono?

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Pier Luigi Zinzani

CAR T-cells, una rivoluzione nella cura dei tumori del sangue

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Fabrizio Pane

CAR T cells, quali novità dal congresso ASH?

 **GUARDA IL VIDEO**



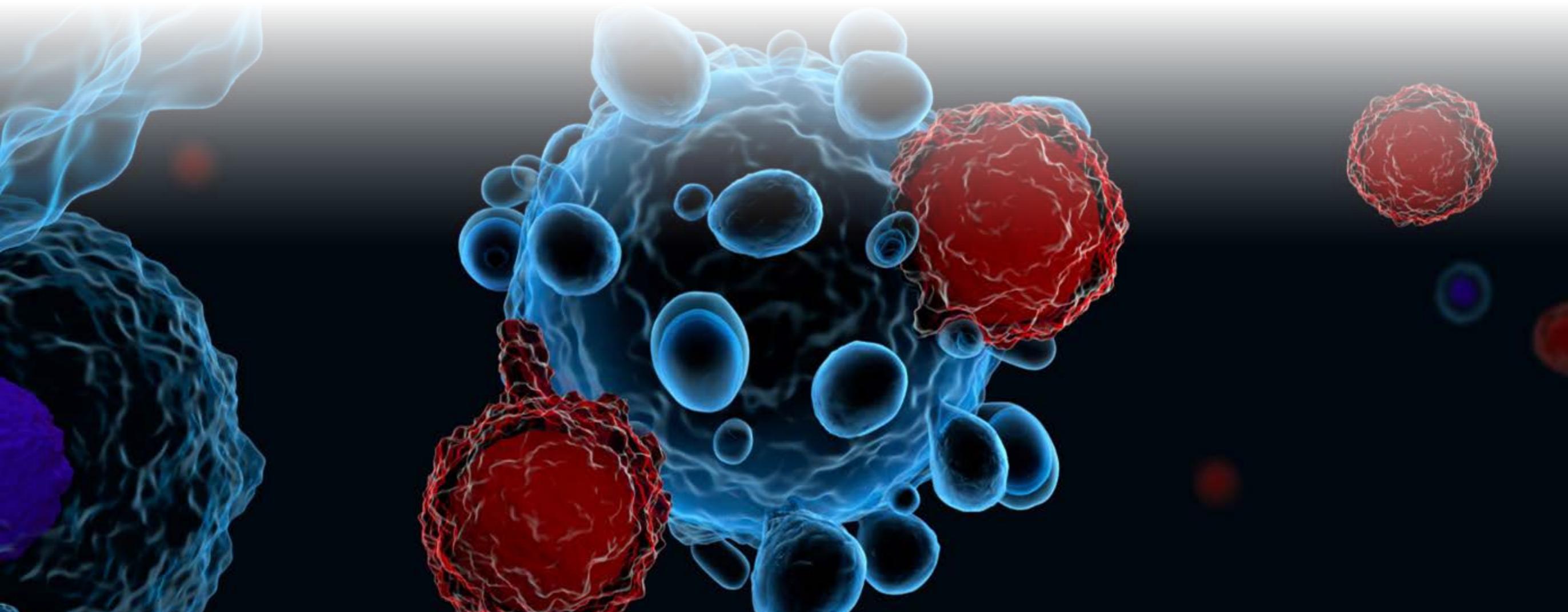
Dott.ssa Anna Guidetti

CAR T-cells: novità per la cura del linfoma diffuso a grandi cellule B dall'ASH 2018

 **GUARDA IL VIDEO**



 **GUARDA IL VIDEO**



Linfoma diffuso a grandi cellule B, più del 50% dei pazienti trattati con le CAR T-cells axi-cel ancora vivo dopo 2 anni

Le CAR-T cells somministrate ai pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato o refrattario sopravvivono e continuano a funzionare anche a distanza di tempo dall'infusione. La prova arriva, tra gli altri, dai nuovi risultati aggiornati dello studio multicentrico di fase 1/2/ **ZUMA-1**, appena presentati al congresso annuale della American Society of Hematology (ASH) e pubblicati in contemporanea su The Lancet Oncology.

I dati a lungo termine (il follow-up mediano è di 27,1 mesi) evidenziano che il 51% dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B trattati con le CAR T-cells anti-CD19 axi-cel (axicabtagene ciloleucel) era ancora vivo 2 anni dopo l'infusione.

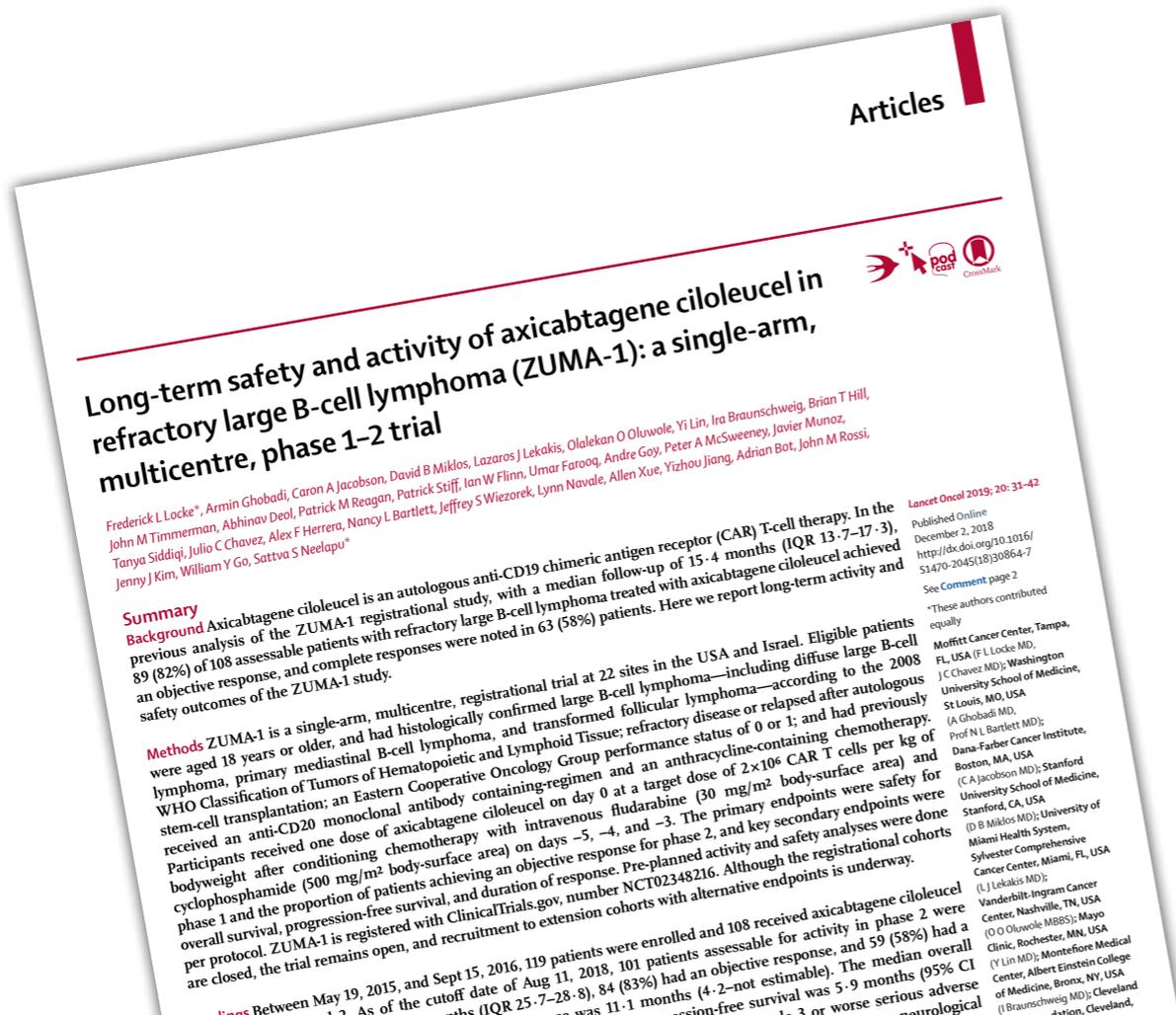
La nuova analisi rivela inoltre che, 2 anni dopo una singola infusione di axi-cel, il 39% dei pazienti continuava a rispondere al trattamento.

«Questa valutazione a 2 anni dimostra che axi-cel può indurre remissioni durature in una quota sostanziale di pazienti, con un profilo di sicurezza a lungo termine accettabile», ha affermato l'autore senior dello studio, **Sattva Neelapu**, dello University of Texas MD Anderson Cancer Center di Houston.

«C'è anche evidenza di un graduale recupero delle cellule B nella maggior parte dei pazienti con linfoma refrattario a grandi cellule B che altrimenti avrebbero poche opzioni terapeutiche a disposizione», ha aggiunto il professore.

Remissioni numerose e durature

Nei 101 pazienti arruolati nella fase 2 dello studio e seguiti per una mediana di 27,2 mesi, la percentuale di risposta complessiva (completa e parziale, ORR) è risultata dell'83%, il 58% dei pazienti ha ottenuto una risposta completa e il 39% ha mantenuto la risposta, tra cui il 37% dei pazienti con risposta completa.



Il 93% dei pazienti che stavano rispondendo al trattamento dopo 12 mesi dall'infusione ha mantenuto tale risposta anche dopo 24 mesi. La durata mediana della risposta risultata di 11,1 mesi, mentre la durata mediana della risposta completa non è stata raggiunta.

La sopravvivenza globale (OS) mediana non è ancora stata raggiunta e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata di 5,9 mesi.

Questi risultati rispecchiano quelli di un'analisi precedente, relativi a un follow-up mediano di 15,4 mesi, momento in cui l'ORR era risultata dell'82%, la percentuale di risposta completa del 58% e il 42% dei pazienti continuava a rispondere al trattamento.

Inoltre, Neelapu e colleghi hanno eseguito analisi esplorative per valutare la persistenza delle CAR T-cells e il recupero delle cellule B in pazienti con remissione in corso e, a 24 mesi, si è osservata una persistenza di CAR T-cells nel 66% dei pazienti con biomarker valutabili.

Nessun nuovo caso di sindrome da rilascio di citochine

Sul fronte della sicurezza, nell'analisi dei dati a 2 anni (relativa a 108 pazienti), sono stati osservati sindrome da rilascio di citochine di grado 3 o superiore ed eventi neurologici rispettivamente nell'11% e nel 32% dei pazienti, e tali effetti sono stati in genere reversibili.

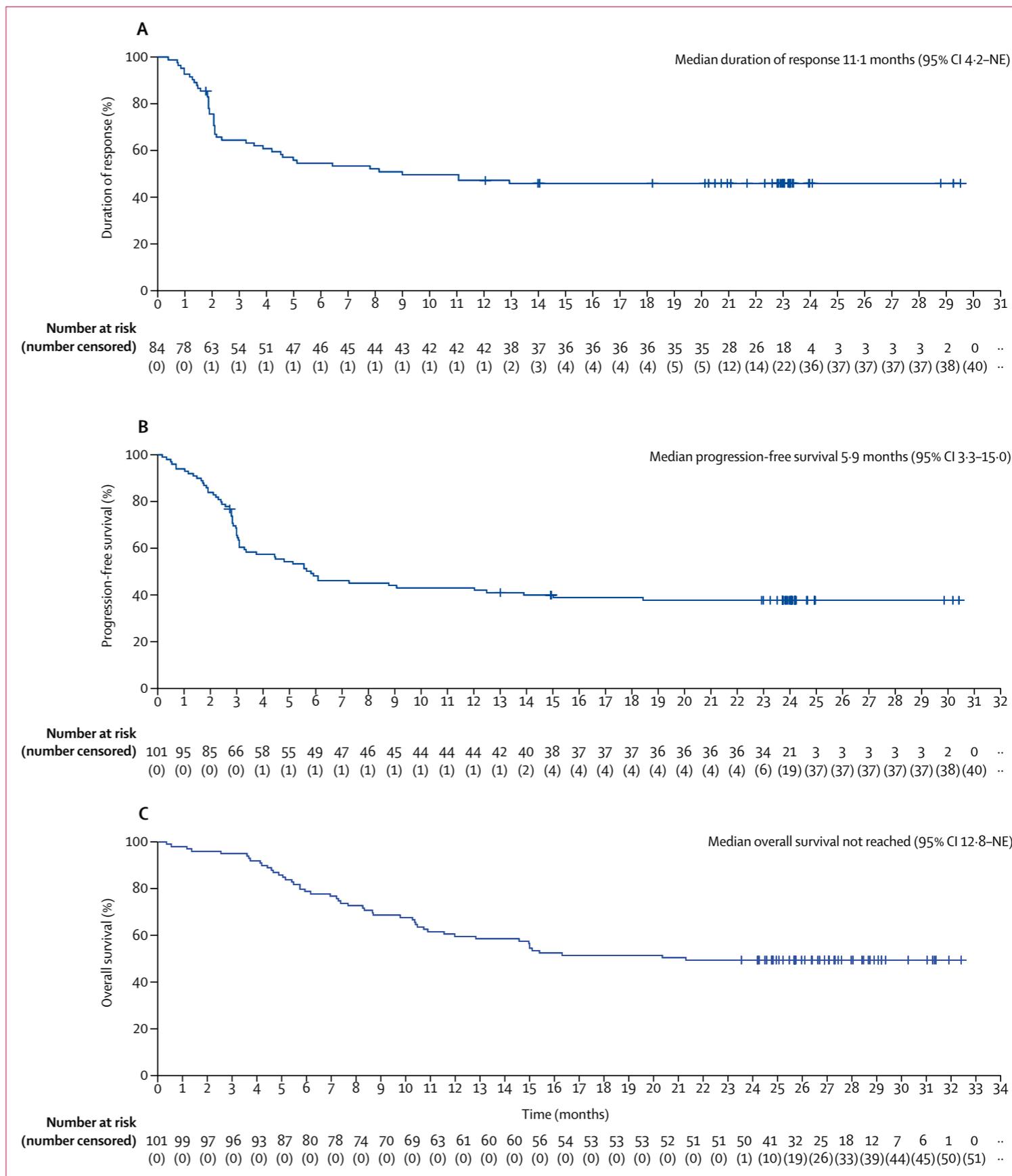


Figure 1: Kaplan-Meier estimates of investigator-assessed duration of response (A), progression-free survival (B), and overall survival (C). All 101 patients assessable for activity in phase 2 are shown. The x-axis shows time since infusion of chimeric antigen receptor T cells. NE=not estimable.

Altre reazioni avverse comuni di grado 3 o superiore sono state encefalopatia, infezione da patogeno non specificato, infezione batterica, afasia, infezione virale, delirio, ipotensione e ipertensione.

Sono stati anche registrati cinque eventi avversi gravi a insorgenza tardiva (verificatisi dopo il precedente cut-off dei dati, dell'11 agosto 2017), nessuno dei quali, tuttavia, correlato ad axi-cel.

Inoltre, rispetto all'analisi precedente, non si è verificato alcun nuovo caso di sindrome da rilascio di citochine correlata ad axi-cel, né alcun evento neurologico o decesso correlato ad axi-cel.

Alcuni pazienti potrebbero essere guariti

«Con tumori aggressivi come il linfoma a grandi cellule B refrattario, l'obiettivo principale è quello di prolungare la vita dei pazienti mantenendo una qualità di vita il più alta possibile», ha dichiarato **Paolo Corradini**, Direttore del Dipartimento di Ematologia e Onco-ematologia pediatrica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e presidente della Società Italiana di Ematologia.

«I risultati presentati qui a San Diego dello studio ZUMA-1 sono molto incoraggianti perché la durata delle risposte complete dei pazienti con un maggiore follow-up ci fa pensare per la prima volta che alcuni pazienti possano essere guariti e inoltre non sono state segnalate tossicità tardive inaspettate».

Nell'agosto 2018, axi-cel ha ricevuto dalla Commissione europea il via libera per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B o linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B, entrambi recidivati o refrattari, dopo due o più linee di terapia sistemica. Il prodotto era già stato approvato dalla Food and Drug Administration nell'ottobre 2017.

Dati di 'real life' consolidano i risultati di ZUMA-1

Al congresso ASH sono stati presentati anche dati di 'real life' relativi a 274 pazienti trattati con axi-cel dopo l'approvazione del prodotto negli Stati Uniti e i risultati di quest'analisi retrospettiva e indipendente sono apparsi simili ai risultati complessivi dello studio ZUMA-1.

Allo studio, coordinato da **Loretta J. Nastoupil**, sempre dello University of Texas MD Anderson Cancer Center, hanno partecipato 17 centri e l'analisi dei dati ha evidenziato a 90 giorni dall'infusione di axi-cel un'ORR dell'81% e una percentuale di risposta completa del 57%.

«Sebbene limitati da un follow-up relativamente breve, i dati di risposta a 90 giorni nel mondo reale sono paragonabili alle migliori risposte osservate nello studio registrativo ZUMA-1», ha affermato Nastoupil, ed «è importante sottolineare che la sicurezza sembra paragonabile a quella evidenziata nello studio ZUMA-1, nonostante quasi la metà dei pazienti non soddisfacesse i criteri di inclusione dello studio».

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

F.L. Locke, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; doi:

[Leggi](#)

L.J. Nastoupil, et al. Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience. ASH 2018; abstract 91.

[Leggi](#)

Linfoma diffuso a grandi cellule B, beneficio delle CAR T-cells tisagenlecleucel dura nel tempo

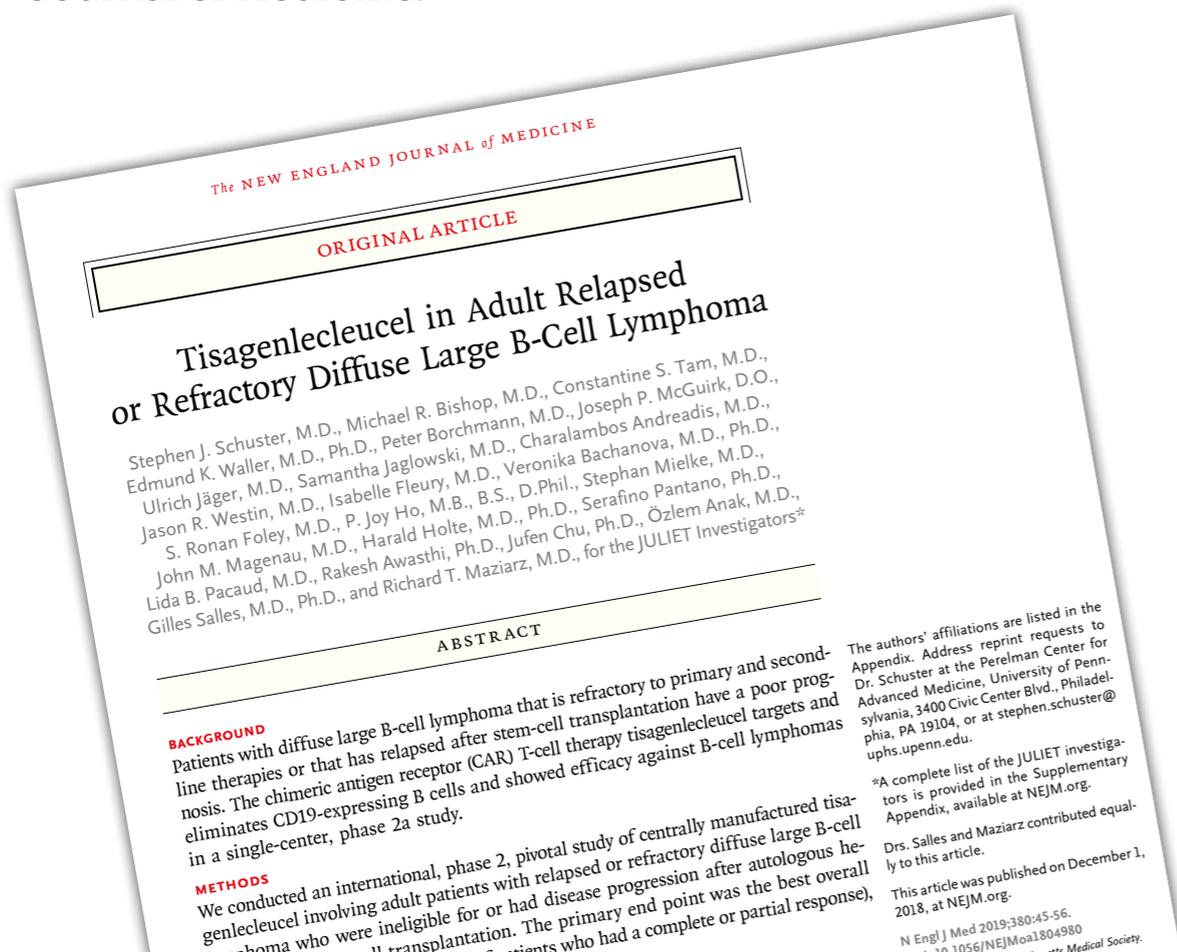
I pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato o refrattario sottoposti a una singola infusione di CAR T-cells anti-CD19 tisagenlecleucel continuano a mostrare una risposta obiettiva duratura dopo una mediana di 19 mesi di follow-up. Il dato arriva da un aggiornamento dello studio multicentrico internazionale di fase 2 **JULIET**, appena presentato al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego, e pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

Si tratta di un'analisi a 19 mesi (5 mesi in più rispetto alla precedente, presentata nel giugno scorso al congresso della European Hematology Association) e relativa a 99 pazienti seguiti per almeno 3 mesi. «Si tratta di un follow-up a lungo termine di dati preliminari riportati in precedenza», ha affermato in conferenza stampa l'autore che ha presentato l'aggiornamento **Richard Thomas Maziarz**, dell'Oregon Health & Science Knight Cancer Institute di Portland. «Quest'aggiornamento è importante perché all'inizio ci si chiede sempre se vi sia un bias di selezione. Quando si arriva a un follow-up di 19 mesi, tuttavia, si sta davvero guardando alla storia naturale della malattia».

Risposta obiettiva del 54% e 40% di remissioni complete

Dopo i 19 mesi di follow-up mediano, il tasso di risposta obiettiva (ORR, endpoint primario del trial) è risultato del 54%, con un tasso di remissione completa del 40% e un tasso di risposta parziale del 13%.

«Stiamo assistendo a un cambiamento nella storia naturale della malattia», ha proseguito Maziarz. Storicamente, infatti, per questi pazienti recidivati o refrattari, che hanno fatto più linee di chemioterapia e trapianti, raggiungere una remissione completa è un evento raro, che si verifica in meno del 10% dei casi.



Da notare che il 54% di coloro che inizialmente avevano ottenuto una risposta parziale hanno poi mostrato una risposta completa al trattamento, il che suggerisce che le CAR T cells infuse nei pazienti restano vitali e attive nel tempo, ha commentato l'autore.

Al momento dell'analisi, la mediana della durata della risposta non era stata ancora raggiunta, a indicare che la maggior parte di coloro che hanno risposto al trattamento stava ancora rispondendo quando sono stati analizzati i dati.

Lo studio JULIET

Lo studio JULIET è un trial registrativo a braccio singolo, in aperto, al quale hanno preso parte 27 centri di 10 Paesi, distribuiti in quattro continenti.

Il 21 maggio 2018, momento dell'ultimo cutoff dei dati, c'erano 167 pazienti arruolati nello studio, di cui 115 avevano ricevuto una singola infusione di tisagenlecleucel, a un dosaggio mediano di 3×10^8 cellule T CAR-positive.

Complessivamente, il 90% dei pazienti arruolati nello studio aveva fatto una terapia ponte e il 93% una chemioterapia lin-

fodepletante prima dell'infusione delle CAR T-cells. Il tempo mediano trascorso dal momento dell'infusione al cutoff dei dati era di 19,3 mesi.

L'età mediana dei pazienti arruolati era di 56 anni (range: 22-76) e il 23% dei partecipanti aveva almeno 65 anni. Al basale, tre quarti (il 77%) presentavano un linfoma diffuso a grandi cellule B in stadio III/IV e il 17% una malattia double hit o triple hit. Più della metà (il 55%) aveva il sottotipo del centro germinale e il 43% aveva un linfoma diffuso a grandi cellule B con cellule B attivate. Inoltre, quasi la metà (49%) era stata sottoposta in precedenza a un trapianto di cellule staminali e il 51% aveva già fatto almeno tre terapie precedenti.

Tasso di sopravvivenza libera da recidiva pressoché invariato e costante a 12 e 18 mesi

Il tasso di sopravvivenza libera da recidiva (RFS), che era risultato del 66% a 6 mesi, è rimasto costante, e pari al 64%, nelle analisi a 12 mesi e a 18 mesi.

Dopo 11 mesi dall'infusione, non si sono osservate più ricadute.

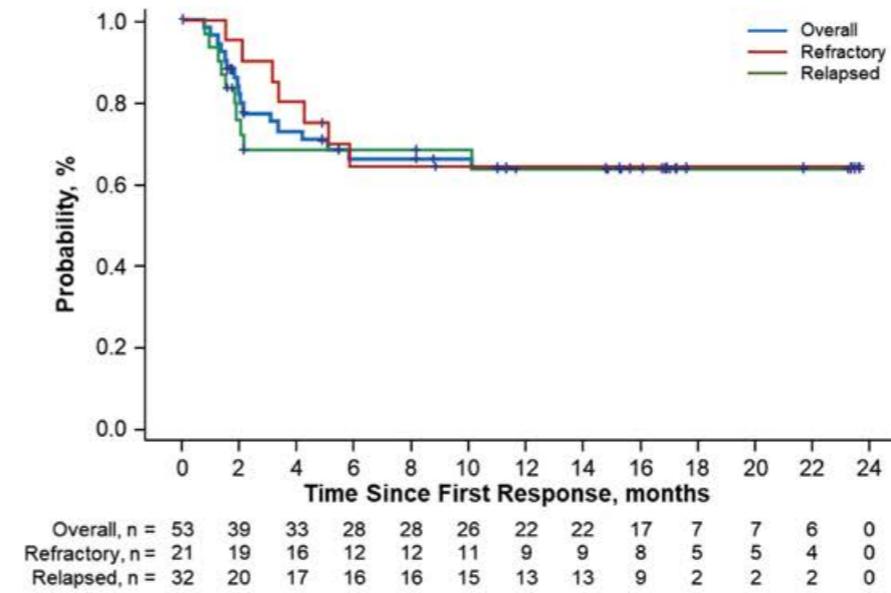
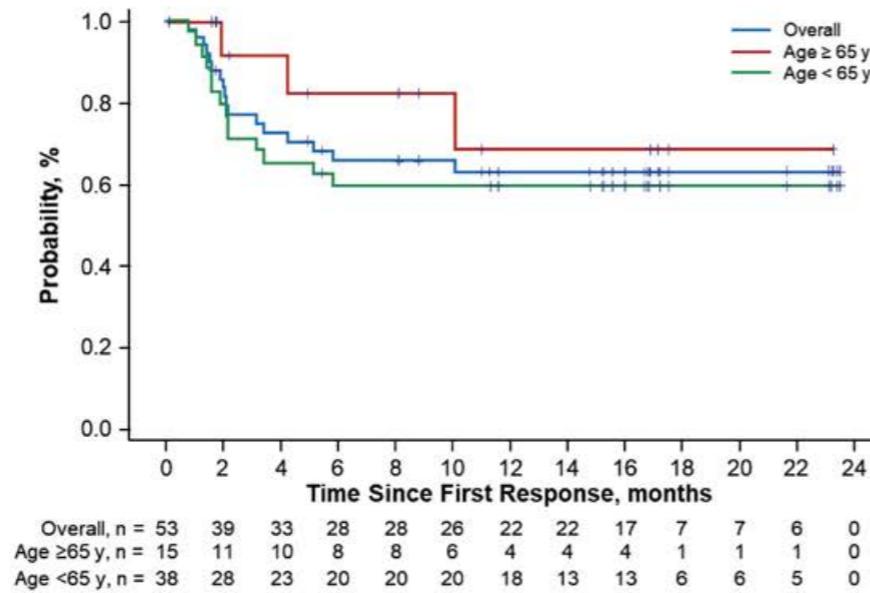


La sopravvivenza globale (OS) mediana in tutti i pazienti infusi è risultata di 11,1 mesi ma non è ancora stata raggiunta per coloro che hanno ottenuto una remissione completa dopo il trattamento una tantum con tisagenlecleucel. L'OS a 12 mesi è risultata del 48% e quella a 18 mesi del 43%.

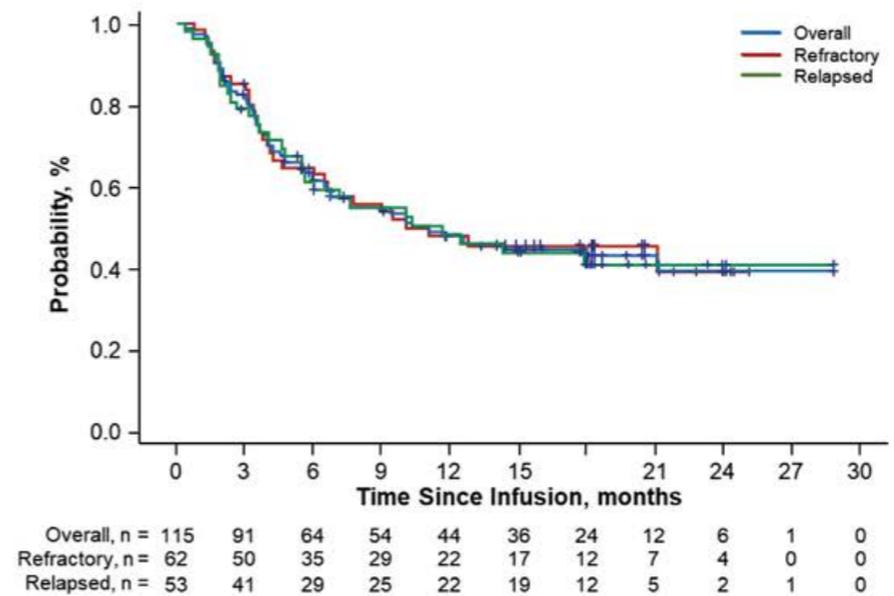
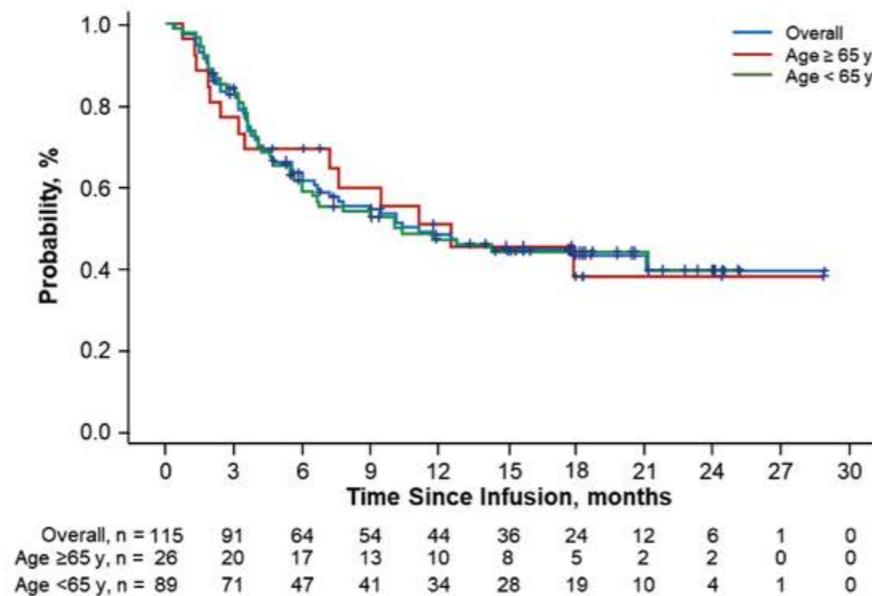
Inoltre, nessun paziente ha dovuto ricorrere al trapianto allo-genico o autologo di staminali mentre era in remissione.

«Stiamo vedendo risposte prolungate e c'è un numero significativo di pazienti che resta in remissione», ha osservato Maziarz.

Duration of Response by Age Group and Relapsed/Refractory Status



Overall Survival by Age Group and Relapsed/Refractory Status



«Ci sono molti sottotipi di linfoma a grandi cellule, è una malattia molto complessa: in tutti i potenziali sottogruppi prognostici, non siamo riusciti a prevedere in quale di essi tisagenlecleucel sarebbe stato favorito o presumibilmente avrebbe fallito», ha aggiunto l'autore.

«In coloro che hanno ottenuto una risposta completa, la sopravvivenza globale mediana non è ancora stata raggiunta, ma vediamo che stiamo raggiungendo un plateau e stiamo sicuramente assistendo a un cambiamento nella storia naturale della malattia», ha ribadito lo specialista.

Profilo di sicurezza in linea con l'analisi precedente

Non sono stati segnalati nuovi decessi e il profilo di sicurezza e tollerabilità emerso da quest'ultima analisi è risultato coerente con quello riportato in precedenza.

Complessivamente, il 57% dei pazienti ha sviluppato una sindrome da rilascio di citochine (CRS) di qualsiasi grado (secondo la UPenn Grading Scale), il 14% ha avuto una CRS di grado 3 e il 9% una CRS di grado 4. La CRS è stata trattata con tocilizumab e steroidi.

L'incidenza degli eventi neurologici di qualsiasi grado è stata del 20%, quella degli eventi di grado 3 del 7% e quella degli eventi di grado del 44%. Tali eventi sono stati gestiti con misure di supporto.

Tuttavia, Maziarz ha osservato che il sistema di classificazione utilizzato per valutare il grado di questi eventi (quello della University of Pennsylvania, appunto, e non i criteri di Lee) ha portato, probabilmente, a una sovrastima della loro incidenza e sono in corso ulteriori studi per scoprire quali siano le reali frequenze degli eventi avversi.



Altri eventi avversi di interesse sono stati le citopenie prolungate, verificatesi nel 45% dei pazienti, e le infezioni, nel 37%. Inoltre, il 15% dei pazienti ha sviluppato neutropenia febbrile e il 2% sindrome da lisi tumorale.

Opzione potenzialmente salvavita per i pazienti ricaduti o refrattari

«Prima della terapia con le CAR-T cells, raggiungere e mantenere una risposta completa prolungata in pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato o refrattario era incredibilmente raro; ora stiamo osservando che il trattamento con tisagenlecleucel sia traduce in risposte complete durature più di un anno e mezzo dopo l'infusione», ha spiegato il primo firmatario del lavoro sul Nejm, **Stephen J. Schuster**, direttore del Lymphoma Program presso l'Abramson Cancer Center della University of Pennsylvania di Philadelphia.

«La terapia con CAR T-cells rappresenta un'alternativa potenzialmente salvavita per questi pazienti, che ora hanno a disposizione un trattamento che può aiutarli a raggiungere una remissione duratura anche dopo che altre terapie, incluso il trapianto, hanno fallito», ha aggiunto il professore.

«La durata della risposta e un profilo di sicurezza coerente con l'analisi precedente sono dati incredibilmente importanti, e i risultati di questa analisi aggiornata infondono ulteriore fiducia riguardo alle potenzialità di tisagenlecleucel per il trattamento di questi pazienti», ha concluso Schuster.

Tisagenlecleucel è stato approvato nel maggio 2018 dalla Food and Drug Administration e circa un mese dopo dalla European Medicines Agency sulla base di una valutazione iniziale dei dati dello studio JULIET, come trattamento per i pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S.J. Schuster, et al. Sustained Disease Control for Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of Juliet, a Global Pivotal Phase 2 Trial of Tisagenlecleucel. ASH 2018; abstract 1684.

[Leggi](#)

S.J. Schuster, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. New Engl J Med. 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1804980

[Leggi](#)

Leucemia linfoblastica acuta, conferme di efficacia a 2 anni per le CAR T-cells tisagenlecleucel

Il trattamento con una singola infusione delle CAR T-cells anti-CD-19 tisagenlecleucel continua a dimostrarsi efficace a lungo termine nei pazienti pediatrici e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta recidivata o refrattaria, senza che questi pazienti abbiano bisogno di un ulteriore trattamento. Lo dimostrano i dati aggiornati a 2 anni dello studio registrativo di fase 2 **ELIANA**, presentati da poco a San Diego, al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

OS ed RFS elevate fino a 18 mesi

I numeri mostrano un buon mantenimento dei tassi sia di sopravvivenza globale (OS) sia di sopravvivenza libera da recidiva (RFS) a 18 mesi e a 24 mesi rispetto ai dati precedenti. Secondo i nuovi risultati, che comprendono ulteriori 11 mesi di

follow-up, l'RFS a 24 mesi è risultata del 62% e quella a 18 mesi pari al 66% e invariata rispetto alla RFS a 12 mesi. Inoltre, l'OS a 18 mesi è risultata del 70%, mentre quella a 12 mesi era del 76%.

«Questi dati rappresentano un aggiornamento di uno studio registrativo: è stato il primo trial sulle CAR T-cells con un potenziale endpoint registrativo, il primo trial globale e il primo in cui esisteva una catena di approvvigionamento globale», delle CAR T-cells, ha spiegato l'autore principale dello studio, **Stephan A. Grupp**, del Dipartimento di Pediatria della Perelman School of Medicine, presso l'Università della Pennsylvania (UPenn) di Philadelphia. «Questo ha portato all'approvazione di tisagenlecleucel anche in Europa, in Canada e in Svizzera», oltre che negli Stati Uniti, ha aggiunto il professore.

La leucemia linfoblastica acuta recidivata o refrattaria in pazienti pediatrici e giovani adulti con rappresenta, ad oggi, il setting per il quale si ha il follow-up più lungo per un trattamento con CAR T-cells. La prima paziente sottoposta a questo trattamento, Emily Whitehead, è stata trattata proprio da Grupp ed è ancora viva e in buona salute a 8 anni di distanza dalla singola infusione di CAR T-cells.

«Quest'analisi di 2 anni dello studio ELIANA è un traguardo entusiasmante per il nostro settore, in quanto rappresenta dato di follow-up più lungo ad oggi disponibile per uno studio mul-

Efficacy Results

	Patients (N = 79)	
	n (%)	95% CI, %
ORR	65 (82)	72-90
CR	49 (62)	
CRi	16 (20)	
Probability of relapse-free survival, % ^a		
12 Months	66	52-77
18 Months	66	52-77
Probability of overall survival, %		
12 Months	76	65-85
18 Months	70	58-79

^a Among responding patients (n = 65).

ticentrico sulle CAR T cells in pazienti che non hanno risposto ad altre opzioni terapeutiche», ha sottolineato l'autore.

Lo studio ELIANA

Al momento del cutoff dei dati, il 13 aprile 2018, i pazienti arruolati nello studio ELIANA erano 97, di cui 79 trattati con una singola infusione di tisagenlecleucel a un dosaggio medio pari a 3×10^6 cellule T CAR-positive per chilogrammo.

I partecipanti sono stati arruolati in 25 centri distribuiti fra Stati Uniti, Canada, Australia, Giappone e Unione europea (Austria, Belgio, Francia, Germania, Italia, Norvegia e Spagna).

L'età mediana dei partecipanti era di 11 anni (range: 3-24) e il 61% aveva fatto in precedenza un trapianto di cellule staminali.

Alti tassi di remissione ed MRD-negatività

Il tasso di remissione completa o di remissione completa con recupero incompleto delle conte ematiche a 3 mesi è risultato dell'82% e, dei pazienti in remissione, il 98% ha raggiunto la negatività della malattia minima residua (MRD) nel midollo osseo.

«Ora, con un follow-up più lungo, vediamo che i pazienti che entrano in remissione rimangono in remissione, il che è per noi entusiasmante perché si vede un potenziale di controllo della malattia a lungo termine», ha detto Grupp.

Sia la durata della risposta (DOR) sia l'OS sono risultate significativamente più lunghe nei pazienti nei quali l'MRD misurata mediante il sequenziamento di ultima generazione era negativa.



«Tutti i pazienti tranne uno sono risultati MRD-negativi e la probabilità di restare in remissione è circa dell'80% nei soggetti MRD-negativi a fronte del 20% in quelli MRD-positivi, mentre quella di sopravvivenza è rispettivamente del 90% contro 35%», ha riferito l'autore.

«Il raggiungimento di alte percentuali di risposta e di remissioni profonde, assieme al fatto che la durata mediana della risposta e la sopravvivenza globale mediana non sono ancora state raggiunte, consolidano ulteriormente i risultati precedenti», scrivono Grupp e i colleghi nelle loro conclusioni.

Dati di sicurezza a lungo termine positivi

I dati di sicurezza a lungo termine confermano che la maggior parte degli eventi avversi si è verificata entro le prime 8 settimane di trattamento.

La sindrome da rilascio di citochine (CRS) di qualsiasi gravità ha avuto un'incidenza del 77%, quella di grado 3 un'incidenza del 22% e quella di grado 4 un'incidenza del 27%. Invece, l'incidenza degli eventi neurologici di qualsiasi grado è risultata del 39% e quella degli eventi di grado 3 del 13%, mentre non si sono registrati eventi neurologici di grado 4, né casi di edema cerebrale.

Altri eventi avversi di particolare interesse sono state le infezioni, che hanno avuto un'incidenza complessivamente del 43% (20% quelle di grado 3 e 4% quelle di grado 4). Inoltre, citopenie che non si sono risolte entro il giorno 28 si sono osservate nel 42% dei pazienti (nel 18% quelle di grado 3 e 18% quelle di

grado 4), mentre nel 5% dei pazienti si è manifestata una sindrome da lisi tumorale di grado 3.

«Gli eventi avversi sono stati gestiti globalmente in modo efficace e riproducibile da personale addestrato in modo appropriato nei diversi centri», ha detto Grupp.

Inoltre, ha aggiunto il professore, «non abbiamo visto nulla di nuovo in termini di tossicità. L'incidenza delle infezioni è bassa e alcuni pazienti sviluppano citopenie che non si risolvono. Gli eventi neurologici sono stati pochi, coerentemente con quanto visto in altri studi».

Tisagenlecleucel è stato approvato nell'agosto 2017 dalla Food and Drug Administration e nel giugno 2018 dalla European Medicines Agency per il trattamento di pazienti fino a 25 anni con leucemia linfoblastica acuta a precursori delle cellule B refrattaria o in seconda o successiva ricaduta, proprio sulla base di una precedente analisi dello studio ELIANA.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S.A. Grupp, et al. Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia. ASH 2018; abstract 895.

[Leggi](#)

PHARMASTAR 

il Giornale on-line sui Farmaci

Leucemia linfoblastica acuta, trapianto di consolidamento dopo le CAR T-cells può ridurre il rischio di recidiva

Fare per la prima volta un trapianto di cellule staminali emopoietiche come consolidamento dopo un trattamento con CAR T cells anti-CD19 può migliorare la sopravvivenza libera da leucemia (LFS) e ridurre il rischio di recidiva in alcuni pazienti pediatrici e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta ricaduta o refrattaria e CD19-positiva. È quanto emerge da un'analisi retrospettiva dello studio di fase 1/2 **PLAT-02**, presentata all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), terminato di recente a San Diego.

I pazienti che hanno tratto maggior beneficio dal trapianto di consolidamento sono quelli che avevano ottenuto una remissione completa della malattia dopo l'infusione delle CAR T-cells, ma avevano mostrato un'aplasia delle cellule B (spesso utilizzata come misura surrogata dell'efficacia delle CAR T-cells) di breve durata, ed erano quindi rimasti a rischio di recidiva.

Invece, coloro che in precedenza avevano fatto un primo trapianto di staminali non hanno tratto altrettanto beneficio in termini di LFS dal trapianto effettuato dopo la terapia con CAR T cells, per cui il ruolo della procedura in questi pazienti resta poco chiaro, ha spiegato l'autrice principale dello studio **Corinne Summers**, del Ben Towne Center for Childhood Cancer Research presso il Seattle Children's Research Institute.

Inoltre, i ricercatori non hanno osservato differenze significative di sopravvivenza globale (OS) tra i pazienti sottoposti al trapianto di consolidamento e quelli che non lo hanno fatto, ma questo, ha detto la Summers (che lavora anche al Fred Hutchinson Cancer Research Center e insegna alla University of Washington), potrebbe essere dovuto alla risposta alla terapia di salvataggio. L'autrice ha comunque detto che serve un follow-up più lungo e che, secondo lei, le due curve di sopravvivenza finiranno per divergere.

Ruolo del trapianto controverso

Il trattamento con CAR T-cells aventi come bersaglio l'antigene CD19 ha dimostrato di poter indurre risposte robuste nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta recidivante o refrattaria, CD19-positiva.

In uno studio di fase 1, il 93% dei pazienti ha ottenuto una remissione completa con malattia minima residua negativa dopo l'infusione di SCRI-CAR19v1, una terapia a base di CAR T-cells anti-CD19 sviluppata presso il Seattle Children's Research Institute.

Tuttavia, circa la metà dei pazienti che ottengono la remissione va incontro prima o poi a una recidiva e il ruolo di del trapianto di staminali dopo il trattamento con CAR T-cells anti-CD19 è ancora controverso.

Le linee guida istituzionali della Seattle Cancer Care Alliance suggeriscono che i pazienti con malattia recidivata o refrattaria non sottoposti in precedenza a un trapianto allogenico vengano sottoposti a un trapianto di consolidamento se raggiungono la remissione dopo l'infusione delle CAR T-cells SCRI-CAR19v1.

Queste linee guida suggeriscono il trapianto anche per i pazienti che mostrano di avere una persistenza di SCRI-CAR19v1 in vivo di breve durata, indipendentemente dal fatto che siano stati già sottoposti o meno a un trapianto precedente.

Lo studio PLAT-02

Nello studio PLAT-02, gli autori hanno voluto innanzitutto a determinare la fattibilità della produzione delle CAR T-cells autologhe SCRI-CAR19 e la sicurezza dell'infusione di tali cellule crioconservate, nonché descrivere il profilo di tossicità del prodotto in un gruppo di 64 bambini e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta B-CD19-positivo.

Per poter partecipare allo studio, i pazienti dovevano avere un'età compresa tra 12 e 27 anni, presentare una malattia recidivata o refrattaria, non avere alcuna malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) attiva e avere una conta linfocitaria assoluta $\geq 100/\mu\text{l}$.

All'ASH, tuttavia, la Summers ha presentato i dati di LFS relativi ai pazienti che avevano raggiunto la remissione dopo l'infusione di SCRI-CAR19v1, alcuni dei quali avevano poi fatto il trapianto di consolidamento.

L'analisi retrospettiva ha riguardato 50 pazienti, di cui 32 erano stati trattati nella fase 1 dello studio e altri 18 nella fase 2, questi ultimi con una dose di CAR T-cells pari a 1×10^6 cellule/kg, risultata associata a una persistenza maggiore delle CAR T-cells infuse.



Tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno un anno e 33 (il 66%) avevano fatto almeno un trapianto di cellule staminali anche prima dell'infusione delle CAR T-cells.

Tra gli obiettivi dello studio vi era anche valutare il ruolo del trapianto allogenico di consolidamento nel mantenimento della LFS, oltre che valutare l'OS dei pazienti che avevano mostrato una remissione prolungata della malattia per più di 63 giorni dopo l'infusione delle CAR T-cells.

LFS migliore per chi ha fatto il trapianto di consolidamento

La LFS a un anno nei soggetti valutati è risultata del 76%; tuttavia, ha riferito la Summers, si continuano a vedere ricadute tardive, tra cui recidive CD19-positive a 22 e 27 mesi, ma anche recidive CD19-negative e mieloidi rispettivamente a 41 e 37 mesi, dopo l'infusione delle CAR T-cells.

I ricercatori hanno osservato una tendenza verso un miglioramento della LFS ($P = 0,01$) tra i pazienti sottoposti a un trapianto di consolidamento dopo la terapia con CAR T-cells; tuttavia, non hanno trovato differenze statisticamente significative di OS fra il gruppo sottoposto al trapianto di consolidamento e quello no. «Ipotizziamo che ciò sia dovuto alla risposta alla terapia di salvataggio praticata in seguito alla recidiva sviluppata dopo la terapia con le CAR T-cells, e occorre proseguire il follow-up», ha detto la Summers.

L'autrice e i colleghi hanno anche osservato una tendenza verso una migliore LFS nel sottogruppo per il quale il trapianto di consolidamento dopo l'infusione delle CAR T cells era il primo trapianto, ma, di nuovo, la differenza di OS rispetto a chi non aveva fatto il trapianto di consolidamento non ha raggiunto la significatività statistica.

Dei 17 pazienti che non avevano fatto un trapianto di staminali prima dell'infusione delle CAR T-cells, tre non lo hanno fatto neanche dopo. Uno ha avuto una recidiva CD19-positiva dopo 6 mesi, un altro una recidiva CD19-negativa dopo 7 mesi e l'ultimo era ancora in remissione a 28 mesi dall'infusione.

Dei restanti 14 pazienti che sono stati sottoposti al loro primo trapianto di staminali dopo l'infusione di SCRI-CAR19v1, due hanno recidivato dopo il trapianto. Uno di questi aveva ancora una minima malattia residua rilevabile (misurata mediante la citometria a flusso) al momento del trapianto e l'altro ha perso l'antigene, ha cioè sviluppato una malattia CD19-negativa.

Dei 33 pazienti che avevano già fatto un trapianto, 10 sono stati sottoposti a un secondo trapianto dopo il trattamento con le CAR T cells e cinque di essi erano ancora in remissione al momento del cutoff dei dati. Dei 23 pazienti che non hanno fatto secondo trapianto, quelli rimasti in remissione sono stati otto.

Beneficio di LFS maggiore in caso di breve aplasia delle cellule B dopo le CAR T-cells

Dati precedenti hanno evidenziato che i pazienti nei quali si ha un'aplasia delle cellule B di breve durata entro 63 giorni dall'infusione di SCRI-CAR19v1 sono a maggior rischio di recidiva.

Il follow-up a lungo termine ha mostrato che i pazienti con aplasia a cellule B di breve durata che avevano raggiunto la remissione completa e non avevano recidivato prima del giorno 63 hanno ottenuto un chiaro e significativo beneficio di LFS dal trapianto di consolidamento ($P = 0,007$).

Quindici pazienti hanno avuto un'aplasia delle cellule B di breve durata. Di questi, i sei che non sono stati sottoposti al trapianto hanno tutti recidivato, di cui cinque con una recidiva CD19-positiva e uno con recidiva CD19-negativa. Dei 9 che,

invece, hanno fatto il trapianto di consolidamento, uno è morto per cause correlate al trattamento e altri due (uno dei quali aveva ancora una malattia minima residua rilevabile prima del trapianto) hanno recidivato dopo il trapianto.

Nei pazienti sottoposti al trapianto di consolidamento, tutti gli eventi si sono verificati 20 mesi dopo l'infusione delle CAR T-cells.

Recidive tardive fra chi non ha fatto il trapianto di consolidamento

I ricercatori continuano a osservare recidive tardive tra coloro che non hanno fatto il trapianto di consolidamento dopo il trattamento con le CAR T-cells. Tre si sono verificate dopo 2 anni, di cui una con malattia CD19-positiva dopo 27 mesi, una nella quale il paziente ha mostrato uno switch verso una leucemia mieloide acuta dopo 38 mesi e una con malattia CD19-negativa dopo 41 mesi.

Servono ulteriori studi, ha ribadito la Summers, per comprendere il rischio continuo a lungo termine di recidiva dopo la terapia con le CAR T-cells anti-CD19, oltre che per capire quali siano il ruolo potenziale e la migliore tempistica per il trapianto di consolidamento nei pazienti già sottoposti a un precedente trapianto.

«Il beneficio del secondo trapianto dopo la terapia con CAR T cells anti-CD19 non è chiaro e potrebbe essere limitato a coloro hanno una breve persistenza funzionale di SCRI-CAR19v1», scrivono la Summers e i colleghi nelle conclusioni, aggiungendo che «recidive tardive dopo il trattamento con SCRI-CAR19v1 si sono verificate solo nei pazienti che non hanno fatto il trapianto di consolidamento, ma serve un follow-up più lungo per confermare questi risultati».

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

C. Summers, et al. Long Term Follow-up after SCRI-CAR19v1 Reveals Late Recurrences As Well As a Survival Advantage to Consolidation with HCT after CAR T Cell Induced Remission. ASH 2018; abstract 967.

[Leggi](#)

Leucemia linfoblastica acuta, inibizione dei checkpoint può migliorare la persistenza delle CAR T-cells

Al congresso dell'American Society of Hematology (ASH), terminato di recente a San Diego, grande interesse ha destato uno studio che, per quanto preliminare, lascia intravedere la possibilità di combinare il trattamento con le CAR T-cells con l'inibizione dei checkpoint immunitari per migliorare gli outcome dei pazienti con leucemia linfoblastica acuta.

Nel lavoro presentato all'ASH, in particolare, l'aggiunta al trattamento con CAR T-cells anti-CD19 di un inibitore del checkpoint immunitario PD-1 (pembrolizumab o nivolumab) è sembrata una strategia promettente per aumentare o prolungare la risposta alle CAR T-cells in bambini con leucemia linfoblastica acuta a cellule B recidivata.

Risposta al trattamento nella metà dei pazienti

Complessivamente, sette dei 14 pazienti trattati con l'anti-PD-1 hanno mostrato risposte complete o parziali al trattamento. I pazienti che hanno risposto e quelli che non hanno risposto presentavano caratteristiche diverse, il che potrebbe dare indicazioni utili per un futuro impiego degli inibitori dei checkpoint immunitari dopo la terapia con le CAR T-cells.

«Gli inibitori del checkpoint immunitario PD-1 possono essere tranquillamente combinati con le CAR T-cells anti-CD19 e possono migliorarne la persistenza», ha detto in conferenza stampa la prima autrice dello studio, **Shannon Maude**, del

Children's Hospital di Philadelphia, aggiungendo che «questa strategia può essere particolarmente utile per i pazienti che hanno un recupero precoce delle cellule B e per quelli con malattia extramidollare bulky».

Possibile ruolo di PD-1 nell'esaurimento delle CAR T cells

La terapia con CAR T-cells può indurre remissioni complete in oltre l'80% dei pazienti con leucemia linfoblastica acuta recidivata, ma a 12 mesi dall'infusione la sopravvivenza libera da recidive scende al 60% a causa dello sviluppo di recidive CD19-positive (nelle quali il tumore esprime ancora l'antigene CD19) e recidive CD19-negative (nelle quali le cellule tumorali sembrano aver perso l'antigene). Le recidive CD19-positive che si verificano durante questo periodo dipendono solitamente da una perdita precoce delle CAR T-cells.

Un potenziale meccanismo per la perdita della risposta delle CAR T-cells è l'esaurimento delle cellule T attivate correlato alla stimolazione dei pathway dei checkpoint immunitari, come PD-1, ha spiegato la Maude, per cui l'inibizione di PD-1 o del suo ligando (PD-L1) potrebbe ridurre quest'effetto e migliorare la funzione e la persistenza delle CAR T cells.

Per testare quest'ipotesi, i ricercatori hanno studiato 14 pazienti fra i 4 e i 17 anni di età con leucemia linfoblastica acuta a cel-

lule B o linfoma linfoblastico a cellule B già trattati e ricaduti, che avevano mostrato una perdita precoce delle CAR T cells o una risposta parziale o nulla al trattamento con le CAR T cells.

Trattamento con CAR T cells anti-CD19 e 14 giorni dopo con l'anti-PD-1

I partecipanti sono stati trattati con CAR T cells anti-CD19 (di cui quattro con tisagenlecleucel e 10 con le CAR T cells di nuova generazione CTL119), in combinazione con un inibitore di PD-1, che era pembrolizumab in tutti i pazienti tranne uno (trattato con nivolumab).

Il trattamento con l'anti-PD-1 è iniziato non prima di 14 giorni dopo l'infusione delle CAR T cells e, nei pazienti che avevano sviluppato la sindrome da rilascio di citochine, dopo la risoluzione dei sintomi di questa complicanza. Inoltre, l'inibitore del checkpoint poteva essere somministrato ripetutamente, ogni 3 settimane.

Dei 14 pazienti, quattro avevano risposto parzialmente o per nulla alla terapia con le CAR T cells, sei avevano mostrato una scarsa persistenza della risposta e quattro avevano una malattia extramidollare bulky.

Aplasia delle cellule B ristabilita in tre pazienti su sei

Tutti e quattro i pazienti che avevano risposto parzialmente o per nulla alla terapia con le CAR T cells hanno mostrato una progressione della malattia dopo la somministrazione dell'anti-PD-1. Tuttavia, in tre dei sei pazienti che avevano mostrato una scarsa persistenza della risposta si è ristabilita l'aplasia delle cellule B – un indicatore del funzionamento delle CAR T cells – e una risposta completa prolungata. Inoltre, tutti e quattro i pazienti con malattia extramidollare bulky hanno risposto all'anti-PD-1, due in modo completo e gli altri due in modo parziale.

Un paziente ha mostrato una proliferazione delle CAR T cells alcuni giorni dopo l'avvio dell'immunoterapia con l'inibitore di PD-1.



Nessuna tossicità inattesa o fatali, sindrome da rilascio di citochine lieve

Sul fronte della sicurezza, non si sono osservate tossicità inattese o fatali, ha riferito la Maude.

Fra gli eventi avversi, si sono registrati sintomi lievi di sindrome da rilascio di citochine e febbre, tipici della risposta proliferativa delle CAR T cells. La sindrome da rilascio di citochine si è manifestata in tre pazienti entro 2 giorni dall'inizio del trattamento con l'anti-PD-1.

Si sono poi manifestati altri eventi avversi precoci o tardivi associati all'inibizione di PD-1, fra cui pancreatite acuta, ipotiroidismo, artralgia, orticaria e quattro casi di citopenia di grado 3-4, ma questi eventi sono stati generalmente tollerabili o reversibili al momento della sospensione del farmaco.

Due pazienti che hanno interrotto pembrolizumab a causa di effetti avversi comparsi dopo somministrazioni ripetute dell'inibitore sono andati incontro a una recidiva o a una progressione della malattia entro poche settimane dalla sospensione del farmaco.

Prospettive future di ricerca

«Finora abbiamo fatto un piccolo studio; perciò dobbiamo approfondire e identificare le caratteristiche biologiche che possono spiegare come mai alcuni pazienti rispondono alle CAR T-cells, mentre altri no, oltre che capire se ci sono fattori predittivi di maggior beneficio», ha detto la Maude.

«Vogliamo quindi studiare un maggior numero di pazienti, pazienti in cui non si è avuta la stessa risposta eccellente alla terapia con le CAR T-cells che abbiamo visto in altri, e cercare di selezionare popolazioni particolari che pensiamo potrebbero beneficiare dell'aggiunta a questo trattamento dell'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari», ha aggiunto l'autrice.

Nel contempo, i ricercatori continueranno a seguire i 14 pazienti trattati con l'anti-PD-1 nello studio portato a San Diego e valuteranno altre strategie di combinazione che potrebbero aiutare a migliorare gli outcome dei pazienti trattati con le CAR T cells.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A.M. Li, et al. Checkpoint inhibitors augment CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. Presented at: Presented at: ASH Annual Meeting and Exposition; Dec. 1-4, 2018; San Diego. Abstract 556.

[Leggi](#)

PHARMASTAR 

il Giornale on-line sui Farmaci

Leucemia linfatica cronica, CAR T-cells liso-cel promettenti nei pazienti ad alto rischio

Il trattamento con le CAR T-cells lisocabtagene maraleucel (liso-cel; note in precedenza con la sigla JCAR017) è apparso tollerabile e ha indotto una risposta obiettiva (ORR) nell'81,3% dei casi, e una risposta completa nel 43,8%, in un gruppo di pazienti con leucemia linfatica cronica ad alto rischio pesantemente pretrattati, e trattati in precedenza con ibrutinib. I dati arrivano da uno studio di fase 1/2 di dose-finding, lo studio **TRANSCEND CLL 004**, presentato di recente al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego.

Nei pazienti trattati con liso-cel, che ha come bersaglio l'antigene CD19, si è registrata anche una bassa incidenza della sindrome da rilascio di citochine (CRS) di grado 3 e della neurotossicità, effetti collaterali tipici di questo trattamento.

«Liso-cel ha mostrato un'attività promettente in una popolazione di pazienti altamente pretrattati con leucemia linfatica cronica ad alto rischio, tutti trattati in precedenza con ibrutinib, e le risposte sembrano approfondirsi nel tempo», ha affermato l'autrice principale dello studio, **Tanya Siddiqi**, del Department of Hematology and Hematopoietic Cell Transplantation del centro City of Hope di Duarte, in California, presentando i dati.

Percentuali di risposta e MRD-negatività da migliorare

I pazienti in cui la malattia progredisce dopo il trattamento con inibitori del recettore delle cellule B (BCR), come ibrutinib, hanno una prognosi sfavorevole e le percentuali di pa-

zienti che raggiungono una risposta completa e la non rilevanza della malattia minima residua (MRD) con questa classe di agenti restano inadeguati, creando un bisogno insoddisfatto per questa popolazione di pazienti, ha spiegato la Siddiqi.

Invece, la completa eradicazione della MRD è un endpoint che sta diventando sempre più importante ed è un fattore predittivo indipendente di miglioramento della sopravvivenza.

Sviluppato da Celgene e Juno, liso-cel è un prodotto a base di CAR T-cells anti-CD19 caratterizzato da una miscela di composizione definita di CAR T-cells CD4 e CD8 con il dominio costimolatorio 4-1BB; la sua composizione definita consente la somministrazione di una dose precisa di CAR T-cells CD4 e CD8 in parti uguali, il che si traduce in una bassa variabilità della composizione del prodotto e della funzionalità delle cellule.

Lo studio TRANSCEND CLL 004

Lo studio TRANSCEND CLL 004 ha coinvolto finora 16 pazienti con leucemia linfatica cronica o piccolo linfoma linfocitico recidivati o refrattari, non idonei al trattamento con un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK), come ibrutinib, o nei quali questo trattamento aveva fallito. Per poter partecipare, i pazienti ad alto rischio (cioè portatori della delezione 17p o di mutazioni di TP53, con IGVH non mutate o con un cariotipo complesso) dovevano essere già stati trattati senza successo con almeno due linee di terapia precedenti, mentre quelli con malattia a rischio standard con non meno di tre; inoltre, tutti dovevano avere un performance status ECOG non superiore a 1.

L'età media era di 64,5 anni e la metà dei partecipanti era di sesso maschile; 10 pazienti erano in stadio Rai III/IV e stadio Binet C; inoltre, 10 pazienti erano portatori di una mutazione di TP53, sette della delezione 17p e otto avevano un cariotipo complesso. Tutti e 16 erano stati trattati in precedenza con ibrutinib, la maggior parte nel setting recidivato/refrattario, e otto erano stati trattati con venetoclax e poi con ibrutinib, andando ugualmente in progressione.

Dopo l'arruolamento e l'aferesi, si sono prodotte le CAR T-cells liso-cel ed è stata permessa una terapia ponte. Dopo 3 giorni di linfodeplezione con fludarabina 30 mg/m² e ciclofosfamide 300 mg/m², da 2 a 7 giorni dopo i pazienti sono stati trattati con liso-cel (due i dosaggi testati: 5 x 10⁷ in sei pazienti e 1 x 10⁸ nei restanti 10). Il follow-up durante lo studio è stato di 24 mesi, tuttavia gli autori hanno programmato un follow-up a lungo termine per un massimo di 15 anni dopo l'ultima infusione di liso-cel.

Gli endpoint primari erano la determinazione della dose raccomandata e la sicurezza, mentre erano obiettivi esplorativi l'attività antitumorale e la farmacocinetica. A San Diego, la Siddiqi e i colleghi hanno presentato i dati preliminari di sicurezza, efficacia e farmacocinetica della porzione di fase 1 dello studio (quella di dose-finding).

I dati di sicurezza

In tutti i pazienti sono stati segnalati eventi avversi durante il trattamento; i più frequenti dei quali sono stati trombocitopenia (75%), anemia (68,8%), neutropenia (62,5%) e leucopenia (56,3%). In 9 pazienti (56,3%) sono stati osservati eventi avversi di grado ≥3 durante il trattamento, i più importanti dei quali sono stati neutropenia (37,5%), leucopenia (31,3%), linfopenia (31,3%) e anemia (25,0%). Un paziente trattato con la dose più alta ha sviluppato ipertensione di grado 4.



Tutti gli eventi avversi gravi sono stati di grado ≥ 3 e sono stati osservati in sette pazienti (43,8%): infezione polmonare (18,8%) e, in un caso ciascuno (6,3%), afasia, diminuzione del fibrinogeno, encefalopatia, neutropenia febbrile, ipertensione e iponatriemia.

Gli eventi avversi di qualsiasi grado e di grado 3 di particolare interesse sono stati sindrome da rilascio di citochine (CRS) (rispettivamente 75% e 6,3%), eventi neurologici (37,5% e 18,8%) e sindrome da lisi tumorale (12,5% e 12,5%). La CRS è risultata più frequente nella coorte trattata con la dose più bassa (100% contro 60%) mentre gli eventi neurologici il contrario (33,3% contro 40,0%). La percentuale di pazienti che hanno manifestato CRS ed eventi neurologici è risultata comparabile nelle due coorti (33,3% contro 30,0%) e in ciascuna delle due un paziente ha sviluppato sindrome da lisi tumorale di grado 3.

Secondo gli autori, comunque, le tossicità, comprese la CRS e la neurotossicità, sono state gestibili.

Risposte incoraggianti che si approfondiscono nel tempo

Oltre a un'ORR dell'81% e una risposta completa del 43,8%, i ricercatori hanno osservato una risposta parziale del 37,5%, un tasso di stabilizzazione della malattia del 12,5% (due pazienti) e un caso di progressione della malattia (6,3%).

Nella coorte trattata con la dose più bassa l'ORR è risultata del 100%, il tasso di risposta completa dell'83,3% e quello di risposta parziale del 16,7%, mentre non si sono osservati casi di stabilizzazione o progressione della malattia.

Nella coorte trattata con la dose più alta, invece, l'ORR è risultata del 70%; il tasso di risposta completa del 20%, quello di risposta parziale del 50%, quello di stabilizzazione della malattia del 20% e quello di progressione della malattia del 10%.

Nella valutazione della risposta effettuata 30 giorni dopo il trattamento con liso-cel, l'ORR nell'insieme delle due coorti è risultata del 75%, con un tasso di risposta completa del 31,3% e un tasso di risposta parziale del 43,8%. Nella coorte trattata con la dose più bassa, l'ORR è risultata del 100% con un tasso di risposta completa e un tasso di risposta parziale del 50%, mentre in quella trattata con la dose più alta le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente del 60%, 20% e 40%.

L'efficacia è stata nuovamente valutata a 3 mesi dopo il trattamento con le CAR T-cells. In questa seconda valutazione, l'ORR è risultata complessivamente dell'80%, il tasso di risposta completa del 50% e il tasso di risposta parziale del 30%, mentre nella coorte trattata con la dose più bassa le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente dell'83,3%, 50% e 33,3%, e in quella trattata con la dose più alta rispettivamente del 75%, 50% e 25%.

La Siddiqi ha detto che ora come ora è un po' troppo presto per dire se vi sia una correlazione dose-risposta, ma lei e i colleghi continueranno a valutare quest'aspetto nel tempo.

MRD-negatività raggiunta rapidamente

L'MRD è stata valutata nel sangue periferico mediante la citometria a flusso a 6 colori (con una sensibilità pari a 10^{-4}) e negli aspirati del midollo osseo mediante il sequenziamento clonoSEQ (con una sensibilità pari a 10^{-6}).

La non rilevabilità della MRD si è raggiunta rapidamente sia nei pazienti ad alto rischio sia in quelli a rischio standard. Infatti, undici pazienti (73,3%) avevano una MRD non rilevabile tramite la citometria a flusso il giorno 30 e tutti hanno mantenuto la MRD-negatività fino all'ultimo controllo di follow-up.

Il profilo farmacocinetico/farmacodinamico ha mostrato che il tempo mediano di raggiungimento del picco di espansione per tutti i pazienti è stato di 16 giorni (range: 4-30).

I risultati di un'analisi dei biomarker, nella quale si sono analizzate 38 citochine in 13 pazienti entro i primi 30 giorni di trattamento, hanno mostrato che i livelli dell'interleuchina-16 e del fattore di necrosi tumorale erano elevati già prima dell'esordio in tre dei quattro pazienti che hanno manifestato eventi neurologici di grado 2/3.

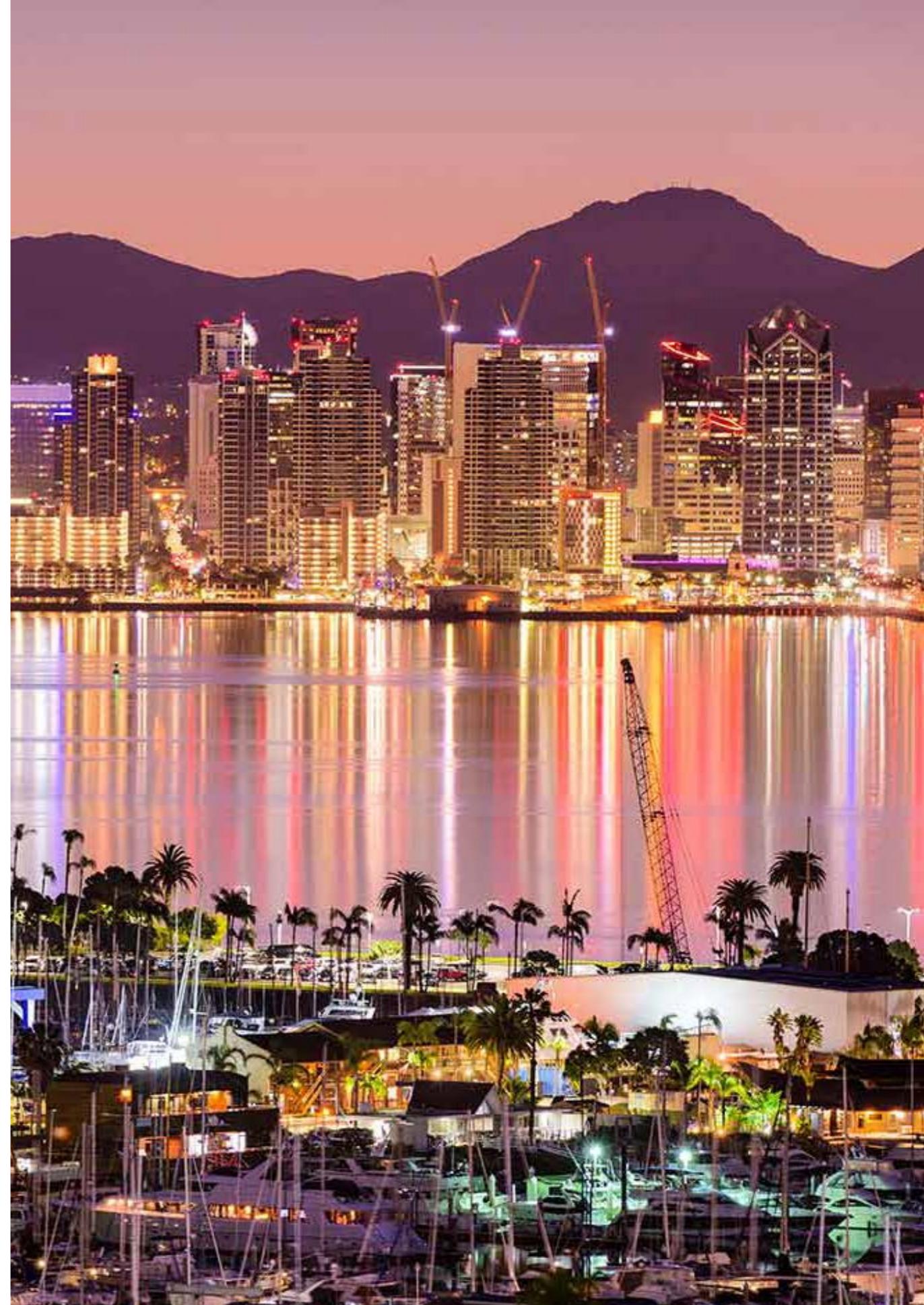
«Questi dati preliminari giustificano l'ulteriore sviluppo della terapia con liso-cell nei pazienti con leucemia linfatica cronica», ha concluso la Siddiqi, aggiungendo che, una volta determinata la dose raccomandata per la fase 2, si inizierà l'arruolamento dei pazienti per questa seconda fase dello studio, probabilmente nella prima metà del 2019.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

T. Siddiqi, et al. Rapid MRD-negative responses in patients with relapsed/refractory CLL treated with liso-cel, a CD19-directed CAR T-cell product: preliminary results from TRANSCEND CLL 004, a phase 1/2 study including patients with high-risk disease previously treated with ibrutinib. ASH 2018; abstract 300.

[Leggi](#)



Leucemia linfatica cronica, promettente la combinazione ibrutinib-CAR T-cells anti-CD19

Il trattamento concomitante con l'inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) ibrutinib e le CAR T-cells anti-CD19 JCAR014 è risultato ben tollerato in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata o refrattaria, secondo i risultati retrospettivi di uno studio di fase 1/2 appena presentato al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

La combinazione dei due approcci si è associata a un'alta percentuale di risposta obiettiva (ORR), 83%, e a risposte profonde.

Inoltre, ha riferito in conferenza stampa **Jordan Gauthier**, del Fred Hutchinson Cancer Research Center di Seattle, l'aggiunta di ibrutinib alle CAR T-cells ha portato a una maggiore espansione in vivo delle CAR T-cells CD4+ positive e ha permesso di ridurre l'incidenza delle tossicità severe, in particolare quella della sindrome da rilascio di citochine di grado ≥ 3 .

«Il passo successivo è sperare di convalidare queste scoperte in uno studio prospettico di fase 1/2», ha affermato l'autore.

Gauthier e i colleghi avevano condotto in precedenza uno studio nel quale si era visto che i pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria nei quali il trattamento con ibrutinib aveva fallito, avevano ottenuto risposte durature al trattamento con le CAR T-cells JCAR014 (sviluppate da Juno Therapeutics, poi acquisita da Celgene), che hanno come bersaglio l'antigene CD19.

Tuttavia, in questo studio, ibrutinib non era stato somministrato in concomitanza con il trattamento con le CAR T-cells.

Somministrazione concomitante di ibrutinib e CAR T-cells

Gauthier e colleghi hanno ipotizzato che continuare il trattamento con l'inibitore di BTK anche durante le fasi di leucaferesi, linfodeplezione e infusione delle CAR T-cells possa prevenire la progressione del tumore dopo la sospensione di ibrutinib, migliorare il funzionamento delle CAR T cells e ridurre l'incidenza della sindrome da rilascio di citochine.

Per testare la validità di quest'ipotesi, i ricercatori hanno condotto uno studio di fase 1/2 con due coorti sequenziali di pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria.

In una delle due, 19 pazienti sono stati sottoposti a linfodeplezione con ciclofosfamide e fludarabina seguita da un'infusione di JCAR014 a una dose pari a 2×10^6 cellule/kg. Nell'altra coorte, 19 pazienti sono stati sottoposti a linfodeplezione con ciclofosfamide e fludarabina seguita da un'infusione di JCAR014 alla stessa dose e trattati in concomitanza con ibrutinib. L'inibitore di BTK è stato somministrato a un dosaggio pari a 420 mg al giorno, iniziando 2 settimane prima della leucaferesi e continuando fino ad almeno 3 mesi dopo l'infusione delle CAR T-cells. Il protocollo dello studio consentiva, comunque, la riduzione del dosaggio in caso di tossicità.

Le due coorti erano ben bilanciate per quanto riguarda l'età media (65 anni contro 61 anni), il sesso (uomini: 63% contro 63%), la percentuale di pazienti progrediti dopo o durante il trattamento precedente con ibrutinib (94% contro 95%), sottoposti a un precedente trapianto di cellule ematopoietiche o andati incontro a trasformazione di Richter, il performance status ECOG, la presenza di un cariotipo complesso o della delezione 17p e altri fattori. Un paziente in ciascuna coorte era risultato in precedenza intollerante all'inibitore di BTK.

Combinazione ibrutinib-CAR T-cells ben tollerata

La somministrazione di ibrutinib in concomitanza con citarabina, fludarabina e le CAR T-cells JCAR014 è risultata ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti, ha riferito Gauthier, e nella coorte trattata con l'inibitore 13 pazienti su 19 (il 68%) sono stati trattati col farmaco come programmato, senza interruzioni.

L'incidenza della sindrome da rilascio di citochine di grado 1 o superiore è risultata simile nel gruppo trattato con ibrutinib e in quello no (76% contro 89%). Tuttavia, nessun paziente trattato con l'inibitore di BTK ha sviluppato sindrome da rilascio di citochine di grado ≥ 3 , mentre nel gruppo trattato solo con le CAR T-cells l'incidenza di tale evento avverso di grado ≥ 3 è stata del 25% (P = 0,03).

Nella coorte trattata con ibrutinib si sono registrati anche livelli significativamente inferiori del picco sierico di interleuchina-6 (P = 0,03), di TIM-3 solubile (P = 0,004), di MCP-1 (P < 0,001) e del recettore solubile dell'interleuchina-2 (P < 0,001).

Invece, non si sono osservate differenze significative tra le due coorti per quanto riguarda la conta delle cellule T CD8-positivo o CD4-positivo.



Nel gruppo trattato con ibrutinib, un paziente con sindrome da rilascio di citochine di grado 2 ha sviluppato una presunta aritmia cardiaca fatale e un altro un ematoma subdurale nel contesto di un trauma e trombocitopenia. Nessuna differenza significativa fra le due coorti per quanto riguarda l'incidenza di citopenie di grado ≥ 3 .

Da segnalare anche che la somministrazione concomitante di ibrutinib non ha influito negativamente sulla frequenza o la gravità della neurotossicità.

Alta percentuale di risposte

I pazienti nei quali è stata valutata la risposta sono stati il 94% nella coorte trattata con ibrutinib e il 95% in quella trattata solo con le CAR T-cells.

La percentuale di pazienti che hanno ottenuto una remissione completa o parziale e la percentuale di quelli con coinvolgimento dei linfonodi prima del trattamento che hanno raggiunto una remissione completa o parziale sono risultate più alte nella coorte trattata con ibrutinib (rispettivamente 83% contro 65% e 83% contro 59%), ma la differenza non è risultata statisticamente significativa.

Inoltre, nei pazienti che alla citometria a flusso non mostravano più alcuna presenza di malattia nel midollo osseo dopo il trattamento con le CAR T-cells, l'ORR è risultata paragonabile nelle due coorti (rispettivamente 72% contro 65%). Tuttavia, nei pazienti con assenza di malattia nel midollo osseo misurata mediante sequenziamento di ultima generazione, l'ORR è risultata dell'85% nella coorte trattata con ibrutinib e 50% in quella non trattata con l'inibitore.

L'analisi multivariata ha evidenziato un'associazione significativa fra la somministrazione di ibrutinib in concomitanza con il trattamento con le CAR T-cells e una maggiore probabilità di risposta (OR 14,02; IC al 95% 0,52-379,61).

Per convalidare questi risultati è stato, intanto, avviato lo studio prospettico di fase 1/2 TRANSCEND-CLL 17004, nel quale si valuteranno sicurezza ed efficacia della terapia con le CAR T-cells anti-CD19 JCAR017 da sola e in combinazione con ibrutinib in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria o piccolo linfoma linfocitico.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J. Gauthier, et al. Efficacy and toxicity of CD19 CAR-T cells alone or in combination with ibrutinib for relapsed and/or refractory CLL. ASH; abstract 299.

[Leggi](#)

Mieloma multiplo altamente pretrattato, primi dati incoraggianti con le CAR T-cells anti-BCMA bb21217

Il trattamento con le CAR T-cells bb21217, sviluppate da Bluebird Bio e Celgene, e dirette contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), si è associato a un tasso di risposta obiettiva (ORR) dell'83,3%, con un tasso di risposta parziale molto buona o migliore del 75% in pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario, pesantemente pretrattato, nell'ambito dello studio di fase 1 **CRB-402**, presentato di recente a San Diego, all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Risposte rapide, promettenti e per ora durature

Anche se i risultati sono ancora preliminari, le risposte si sono approfondite nel tempo e si sono raggiunte remissioni complete fino a 10 mesi dopo l'infusione. La percentuale di remissione completa o remissione completa stringente è risultata del 25%, con una percentuale di malattia minima residua (MRD) non rilevabile (negativa) del 100%. Il tempo di raggiungimento della prima risposta e della migliore risposta è stato in entrambi i casi di un mese.

«Il trattamento con il primo livello di dose testato di bb21217 ha mostrato una promettente e rapida attività clinica in pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario pesantemente pretrattati», ha detto **Nina Shah**, dell'Università della California di San Francisco, presentando i dati. «Un follow-up più lungo in una popolazione di pazienti più ampia chiarirà

quali siano la profondità e la durata delle risposte a bb21217 e quale sia la relazione dose-risposta».

bb21217, CAR T-cells anti-BCMA di seconda generazione

Le CAR T-cells bb21217 rappresentano una versione migliorata delle CAR T-cells anti-BCMA di prima generazione bb2121, che hanno già dato risultati promettenti nel mieloma multiplo.

Nel giugno scorso, al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), sono stati riportati i risultati preliminari di uno studio di fase 1, nel quale pazienti trattati con bb2121 hanno mostrato una PFS mediana di 11,8 mesi e una durata mediana della risposta di 10,8 mesi, una percentuale di remissione completa o remissione completa stringente del 50% e una percentuale di risposta parziale molto buona del 36,4%.

La persistenza delle CAR T-cells dopo l'infusione potrebbe essere uno dei fattori determinanti per la durata della risposta. Per arricchire il prodotto di cellule T con un fenotipo 'memory-like', i ricercatori hanno aggiunto a bb2121 durante la coltura ex-vivo l'inibitore della PI3K bb007. Le evidenze, ha spiegato la Shah, suggeriscono, infatti, che cellule di questo fenotipo persistono e funzionano più a lungo delle CAR T-cells non arricchite, garantendo una maggior durata dell'effetto anti-tumorale.

Al congresso dell'ASH, dove pure sono stati portati nuovi dati su bb2121, a finire maggiormente sotto i riflettori sono stati proprio i risultati dello studio CRB-402 sulle CAR T-cells bb21217. Tuttavia, secondo gli esperti, non è ancora chiaro se queste nuove CAR T-cells surclasseranno quelle precedenti.

Lo studio bb21217

Lo studio CRB-402, tuttora in corso, è un trial nel quale i pazienti sono arruolati con uno schema di aumento del dosaggio 3 + 3, partendo da 150×10^6 cellule e arrivando fino a 800×10^6 . Al momento del cutoff dei dati, nell'ottobre 2018, i ricercatori avevano raccolto le cellule T da 13 pazienti per produrre le CAR T-cells e 12 pazienti erano stati trattati con la dose iniziale, pari a 150×10^6 . Prima dell'infusione, i partecipanti sono stati sottoposti a una linfodeplezione con fludarabina 30 mg/m^2 e ciclofosfamide 300 mg/m^2 nei giorni 5, 4 e 3 precedenti il trattamento.

L'età mediana dei pazienti trattati fino all'ottobre 2018 era di 63 anni (range: 44-69) e il tempo mediano trascorso dal momento della diagnosi all'arruolamento pari a 5 anni. La maggior parte dei partecipanti aveva un performance status ECOG pari a 1 (75%) ed era in stadio III dell'International Staging System (33%); inoltre, più della metà (il 58%) aveva una citogenetica ad alto rischio.

Pazienti altamente pretrattati

La mediana dei regimi già ricevuti era pari a sette e l'83% dei pazienti aveva fatto in precedenza uno o due trapianti autologhi di cellule staminali.

Dopo un follow-up mediano di 26 settimane, l'analisi dei biomarcatori e del midollo osseo ha evidenziato una risposta rapida a bb21217. Dopo l'infusione si è osservata una robusta espansione delle cellule T CAR-positive, risultata indipenden-



te dal carico tumorale e le cellule T sono rimaste rilevabili per 9 mesi dopo l'infusione.

Profilo di eventi avversi in linea con le tossicità note delle CAR-T cells

«Il profilo di sicurezza osservato fino a oggi sembra essere coerente con le tossicità già note delle terapie con CAR T-cells», ha detto la Shah.

Il 67% dei pazienti ha manifestato una sindrome da rilascio di citochine di qualsiasi grado (CRS), nella maggior parte dei casi risultata di grado 1 o 2; solo un paziente ha avuto una CRS di grado 3 e nessuno l'ha avuta di grado 4. Il tempo mediano di comparsa della CRS è stato di 4,5 giorni.

Il 25% dei pazienti, inoltre, ha sviluppato neurotossicità, un caso (encefalopatia di grado 4 e CRS di grado 3) si è verificato in un paziente che al basale aveva un alto carico tumorale e una malattia in rapida progressione. Tuttavia, non si è riscontrata alcuna tossicità dose-limitante.

Oltre a questi eventi avversi, si è registrato un caso di infezione correlata al catetere di grado 3, ma non sono state segnalate altre infezioni gravi durante lo studio. Nell'83% dei pazienti si è sviluppata neutropenia, che si è risolta entro il giorno 32 nel 58% dei casi e in tutti, tranne uno, entro il giorno 65. Inoltre, nel 50% dei pazienti si è osservata trombocitopenia, che nella maggior parte dei casi si è risolta entro il giorno 32.

Complessivamente, quattro pazienti hanno manifestato uno o più eventi avversi gravi, ma non vi sono stati decessi durante lo studio.

Da valutare dosaggi più alti

L'autrice ha spiegato che l'arruolamento dei pazienti è tuttora in corso e che servono un follow-up più lungo e più pazienti per valutare la durata della risposta alla dose attuale, così come la sicurezza e l'attività di dosi più alte di bb21217.

La Shah e i colleghi hanno già iniziato a valutare la dose pari 300×10^6 nei pazienti sia con alto sia con basso carico tumorale.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

N. Shah, et al. Initial Results from a Phase 1 Clinical Study of bb21217, a Next-Generation Anti Bcma CAR T Therapy. ASH 2018; abstract 488

[Leggi](#)

PHARMASTAR[★]

il Giornale on-line sui Farmaci



LEUCEMIE

- Leucemia linfatica cronica pretrattata, regime chemo-free con venetoclax abbatta il rischio di progressione e decesso
- Leucemia linfatica cronica ricaduta/refrattaria, con ibrutinib più venetoclax MRD negativa dopo un anno in quattro casi su 10
- Leucemia linfatica cronica, ibrutinib da solo nuovo standard per i pazienti anziani non ancora trattati
- Leucemia linfatica cronica, doppietta ibrutinib-rituximab possibile nuovo standard di prima linea per i pazienti giovani e 'fit'
- Leucemia linfatica cronica, combinazione ibrutinib-obinutuzumab ritarda la progressione, ancor più nei pazienti ad alto rischio

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA



Prof. Giovanni Pizzolo

Leucemia linfatica cronica: come si cura e quali novità dal congresso americano ASH

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Massimo Massaia

Leucemia linfatica cronica: novità su biologia e prognosi dal convegno post-ASH 2018

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Antonio Cuneo

Leucemia linfatica cronica, novità dal congresso ASH 2018 sulla terapia di prima linea

 **GUARDA IL VIDEO**

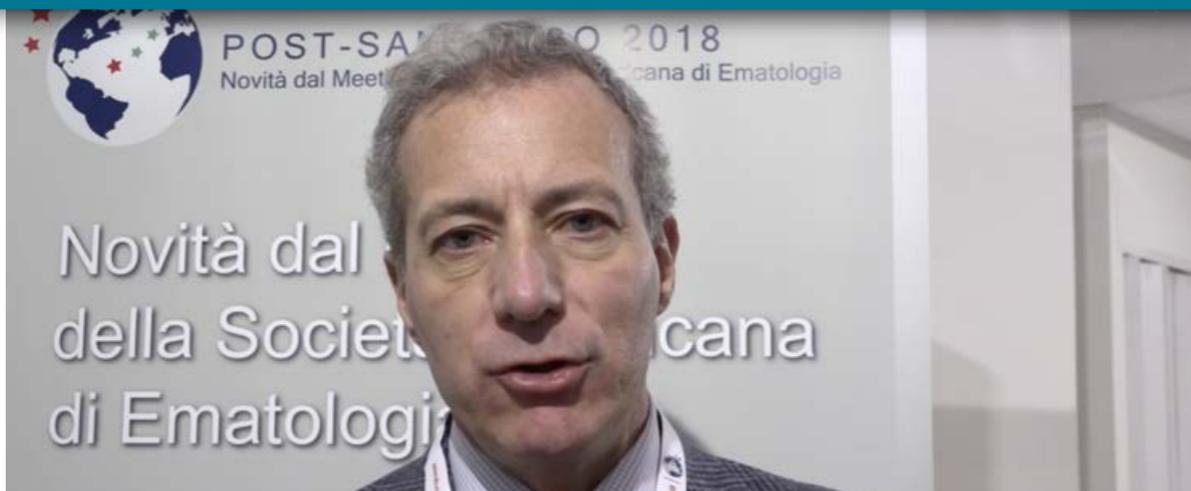


Dott.ssa Francesca Mauro

Leucemia linfatica cronica, novità dal congresso ASH 2018 sulla terapia di salvataggio

 **GUARDA IL VIDEO**

LEUCEMIE ACUTE



Prof. Fabrizio Pane

Leucemie acute: quali novità in terapia dal congresso americano ASH 2018?

[!\[\]\(b246cff486eb7c4dec085261afe05404_img.jpg\) GUARDA IL VIDEO](#)



Prof. Alessandro Rambaldi

Quali novità nel trapianto allogenico per la leucemia mieloide acuta?

[!\[\]\(afcfc02f1c8d706c37f14e06e5cafd81_img.jpg\) GUARDA IL VIDEO](#)



Prof. Alessandro Rambaldi

Leucemia mieloide acuta ricaduta/refrattaria, quali novità dal congresso ASH 2018?

[!\[\]\(e3ed6d26a667a06bd63c73c64e5a5c61_img.jpg\) GUARDA IL VIDEO](#)



Dott. Antonio Pinto

Nuovi dati dal congresso ASH sugli anticorpi bispecifici

[!\[\]\(ad1ef318611e4ff7e6f9171f0e6b3cfa_img.jpg\) GUARDA IL VIDEO](#)

Leucemia linfatica cronica pretrattata, regime chemo-free con venetoclax abbatta il rischio di progressione e decesso

Venetoclax, un inibitore selettivo della proteina anti-apoptotica BCL2, combinato con l'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab (regime VR) riduce drasticamente il rischio di progressione o decesso rispetto a una terapia standard rappresentata dall'associazione di bendamustina e rituximab (regime BR), nei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata o refrattaria.

Lo conferma l'aggiornamento dello studio **MURANO**, relativo a un periodo di osservazione mediano di 3 anni e appena presentato a San Diego, nel corso del congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH). I dati sono stati pubblicati in contemporanea anche sul Journal of Clinical Oncology.

Ma non solo. La parte forse più qualificante dell'aggiornamento è quella che riguarda i 130 pazienti che hanno completato i 2 anni di terapia con venetoclax e, in accordo col disegno originario dello studio, hanno interrotto l'inibitore. In questo sottogruppo di pazienti dopo un tempo mediano pari a 9,9 mesi dall'interruzione di venetoclax la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 12 mesi era dell'87%.

«Questo è l'aspetto più qualificante e innovativo dello studio, perché, ad oggi, il paradigma del trattamento con i nuovi agenti (inibitori del B-cell receptor o della proteina BCL2) è la loro somministrazione continuativa a lungo termine. Lo studio MURANO, invece, è il primo studio di fase 3 in cui un nuovo agen-

te, nello specifico un inibitore di BCL2, è stato somministrato per un periodo di tempo limitato in pazienti con leucemia linfatica cronica», ha commentato ai nostri microfoni **Stefano Molica**, Direttore del Dipartimento di Ematologia e Oncologia dell'AO Pugliese-Ciaccio di Catanzaro.



Con venetoclax più rituximab rischio di progressione ridotto dell'84% e rischio di morte dimezzato

«La seconda informazione rilevante proveniente dal follow-up a 36 mesi, che d'altra parte è linea con i dati della precedente analisi, è la riduzione del rischio di progressione dell'84% e del rischio di morte del 50% osservata nei pazienti trattati con venetoclax più rituximab rispetto a quelli trattati con il regime standard», ha aggiunto l'esperto.

Nel dettaglio, la PFS, proiettata a 36 mesi, è del 71,4% per i pazienti trattati con venetoclax più rituximab e 15,2% per quelli trattati con BR (HR 0,16; IC al 95% 0,12-0,23).

Inoltre, al momento dell'analisi è emerso un miglioramento significativo della sopravvivenza globale (OS) con il regime

VR rispetto al regime BR, con un'OS proiettata a 3 anni rispettivamente dell'87,9% contro 79,5% (HR 0,50; IC al 95% 0,30-0,85; P = 0,0093).

Mantenere una MRD negativa 10 mesi dopo lo stop a venetoclax impatta sugli outcome clinici

«C'è bisogno di un'opzione terapeutica chemo-free a durata fissa in grado di portare a una condizione di malattia minima residua non rilevabile e conseguentemente ad un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria», ha affermato il primo autore dello studio, **John Seymour**, direttore del Dipartimento di Ematologia presso il Peter MacCallum Cancer Center e il Royal Melbourne Hospital.

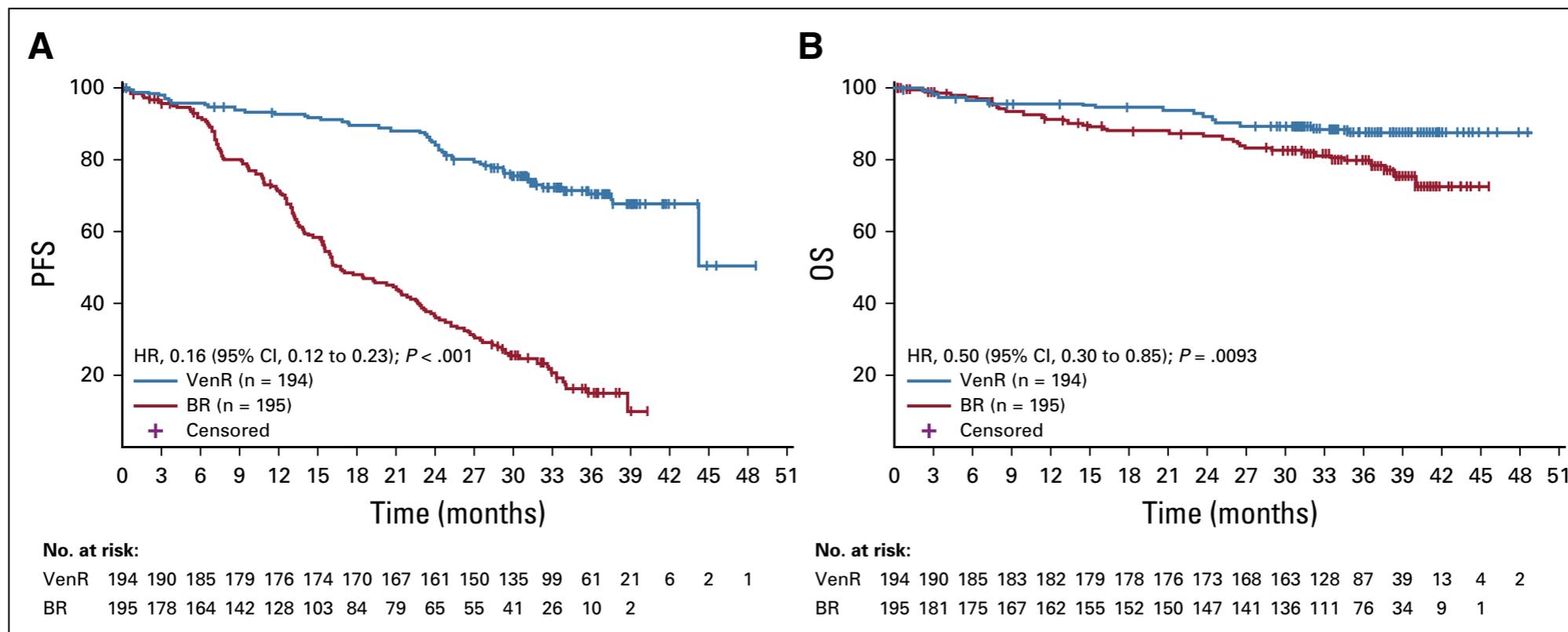


FIG 1. (A and B) Kaplan-Meier plot of (A) investigator-assessed progression-free survival (PFS) and (B) overall survival (OS) in the intention-to-treat population with 36-month median follow up. BR, bendamustine-rituximab; HR, hazard ratio; VenR, venetoclax-rituximab.

Nello studio MURANO, dei 114 pazienti su 130 che hanno completato i 2 anni di terapia con venetoclax senza mostrare segni di progressione della malattia, il 78% aveva anche una condizione di malattia residua minima (MRD) non rilevabile nel sangue periferico, definita sulla base di una sensibilità di 10^{-4} (meno di una cellula leucemica ogni 10.000 leucociti).

Con il regime VR beneficio anche nei pazienti con bassi livelli di MRD

«Questo è il primo studio che dimostra come una condizione di MRD non rilevabile ottenuta con un approccio terapeutico chemo-free sia predittivo di un migliore outcome clinico. La PFS per i pazienti con MRD non rilevabile è risultata del 97% a un anno», ha spiegato Molica.

«Tuttavia, dai risultati dello studio MURANO emerge come anche i pazienti trattati con VR che ottengono un basso livello di MRD, definito sulla base di una persistenza nel sangue periferico di una malattia leucemica compresa fra 10^{-4} e 10^{-2} (più di una cellula leucemica ogni 10.000 leucociti, ma meno di una ogni 100 leucociti) si avvantaggino in termini di outcome clinico. La PFS a un anno per questi pazienti è risultata, infatti, dell'87%», ha proseguito l'ematologo.

Lo specialista ha poi osservato che dei 16 pazienti su 130 che erano in progressione al termine dei 2 anni di trattamento con venetoclax, il 70% aveva livelli elevati di MRD nel sangue periferico ($> 10^{-2}$, cioè più di una cellula leucemica ogni 100 leucociti).

Quali implicazioni per la pratica clinica?

«Lo studio lascia intravedere, dunque, la possibilità per alcuni pazienti di interrompere la terapia con venetoclax, in presenza di una condizione di MRD non rilevabile o di un basso livello di MRD», ha commentato lo specialista, riflettendo sulle possibili implicazioni del trial per la futura pratica clinica.

«Al contrario, lo studio indica chiaramente come si debba evitare di interrompere venetoclax nei pazienti con livelli elevati di MRD nel sangue periferico», ha concluso Molica.

Profili di sicurezza coerenti con quelli già noti

I dati relativi alla sicurezza presentati dell'update del MURANO sono apparsi coerenti con i profili di sicurezza già noti per ciascuno dei farmaci utilizzati.

Durante la fase di trattamento con venetoclax in monoterapia, il 10% dei pazienti ha manifestato una reazione avversa che ha portato alla sospensione del farmaco, il 4% una reazione



avversa che ha portato alla riduzione del dosaggio, il 26% una reazione avversa che ha portato all'interruzione definitiva del trattamento e il 4% ha avuto una reazione avversa fatale.

Inoltre, il 35% dei pazienti ha sviluppato reazioni avverse di grado 3/4. Le più comuni sono state neutropenia (12%), anemia (3%) e trombocitopenia (2%). Inoltre, 7% dei pazienti ha avuto un'infezione di grado 3/4 durante la fase di trattamento con venetoclax in monoterapia.

Lo studio MURANO

Lo studio MURANO è un trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato e in aperto, che ha coinvolto 389 pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata o refrattaria, già trattati in precedenza con almeno una terapia e assegnati in parti uguali al trattamento con venetoclax combinato con rituximab oppure al regime standard BR, al fine di confrontare sicurezza ed efficacia dei due approcci. L'età mediana dei partecipanti era di 65 anni (range: da 22 a 85).

L'endpoint primario di efficacia era la PFS valutata dagli sperimentatori. Nell'analisi primaria di efficacia, i cui risultati sono stati pubblicati quest'anno sul New England Journal of Medicine, il follow-up mediano per la valutazione della PFS era di 23,8 mesi (range: da 0,0 a 37,4).

Al momento in cui è stata fatta quest'analisi, la PFS mediana non era ancora stata raggiunta nel braccio trattato con venetoclax in combinazione con rituximab mentre era risultata di 17 mesi in quello trattato con il regime BR (HR 0,17; IC al 95% 0,11-0,25; P < 0,0001).

Ulteriori endpoint di efficacia comprendevano la PFS valutata da un comitato di revisori indipendenti, il tasso di risposta globale (ORR, definito come il tasso di risposta completa più risposta completa con recupero incompleto del midollo più risposta parziale più risposta parziale nodulare) valutato sia dagli sperimentatori sia da revisori indipendenti, l'OS e i tassi di negatività della MRD.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J.F. Seymour, et al. MURANO Trial Establishes Feasibility of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) Combination Therapy in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ASH 2018; abstract 184

[Leggi](#)

A.P. Kater, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol. 2018

[Leggi](#)

Leucemia linfatica cronica ricaduta/refrattaria, con ibrutinib più venetoclax MRD negativa dopo un anno in quattro casi su 10

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria, la combinazione dell'inibitore di BTK ibrutinib e l'inibitore di BCL2 venetoclax ha mostrato di poter eradicare la malattia minima residua (MRD) nel midollo osseo dopo 12 mesi nel 39% dai casi. È questo uno dei risultati chiave dello studio di fase 2 **CLARITY**, presentato di recente a San Diego, all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Inoltre, la combinazione è risultata ben tollerata, tutti i pazienti hanno risposto e dopo un anno di trattamento con la combinazione dei due inibitori oltre la metà (il 54%) era in remissione completa o remissione completa con recupero incompleto del midollo.

Inoltre, alcuni dei pazienti che avevano raggiunto l'eradicazione della MRD hanno potuto sospendere il trattamento.

Obiettivo eradicazione della malattia minima residua

«I risultati di CLARITY sono certamente molto incoraggianti, con remissioni profonde in pazienti recidivanti/refrattari e i primi segnali ci indicano che possiamo interrompere il trattamento in pazienti che ottengono l'eradicazione della MRD», ha riferito Peter Hillman, professore di ematologia sperimentale e ematologo consulente onorario presso il Leeds Teaching Hospitals NHS Trust.

Ibrutinib e venetoclax hanno rivoluzionato il trattamento della leucemia linfatica cronica. Entrambi, in monoterapia, hanno dimostrato di migliorare in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti, ma raramente portano, da soli, all'eradicazione dell'MRD.

Hillman e gli altri autori hanno quindi progettato e condotto lo studio CLARITY per verificare la sicurezza e l'efficacia di ibrutinib combinato con venetoclax in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante/refrattaria, valutando in particolare la capacità di questa combinazione di eradicare l'MRD, al fine di interrompere la terapia.

L'endpoint primario del trial era, infatti, l'eradicazione dell'MRD (< 0,01% di cellule leucemiche) nel midollo osseo dopo 12 mesi di trattamento. «Bisognerebbe progettare studi con questo endpoint, per poter interrompere il trattamento in modo appropriato», ha affermato l'autore.

Lo studio CLARITY

Lo studio CLARITY ha coinvolto 54 pazienti che sono stati trattati per le prime 8 settimane con ibrutinib 420 mg/die in monoterapia e poi, in aggiunta, anche con venetoclax, iniziando con 10 mg/die e poi aumentando il dosaggio ogni settimana a 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, fino ad arrivare a una dose finale di 400 mg/die. In realtà, nei primi tre pazienti che hanno inizia-

to venetoclax alla dose di 10 mg/die non hanno avuto alcuna sindrome da lisi tumorale, quindi i pazienti successivi hanno iniziato direttamente con 20 mg/die.

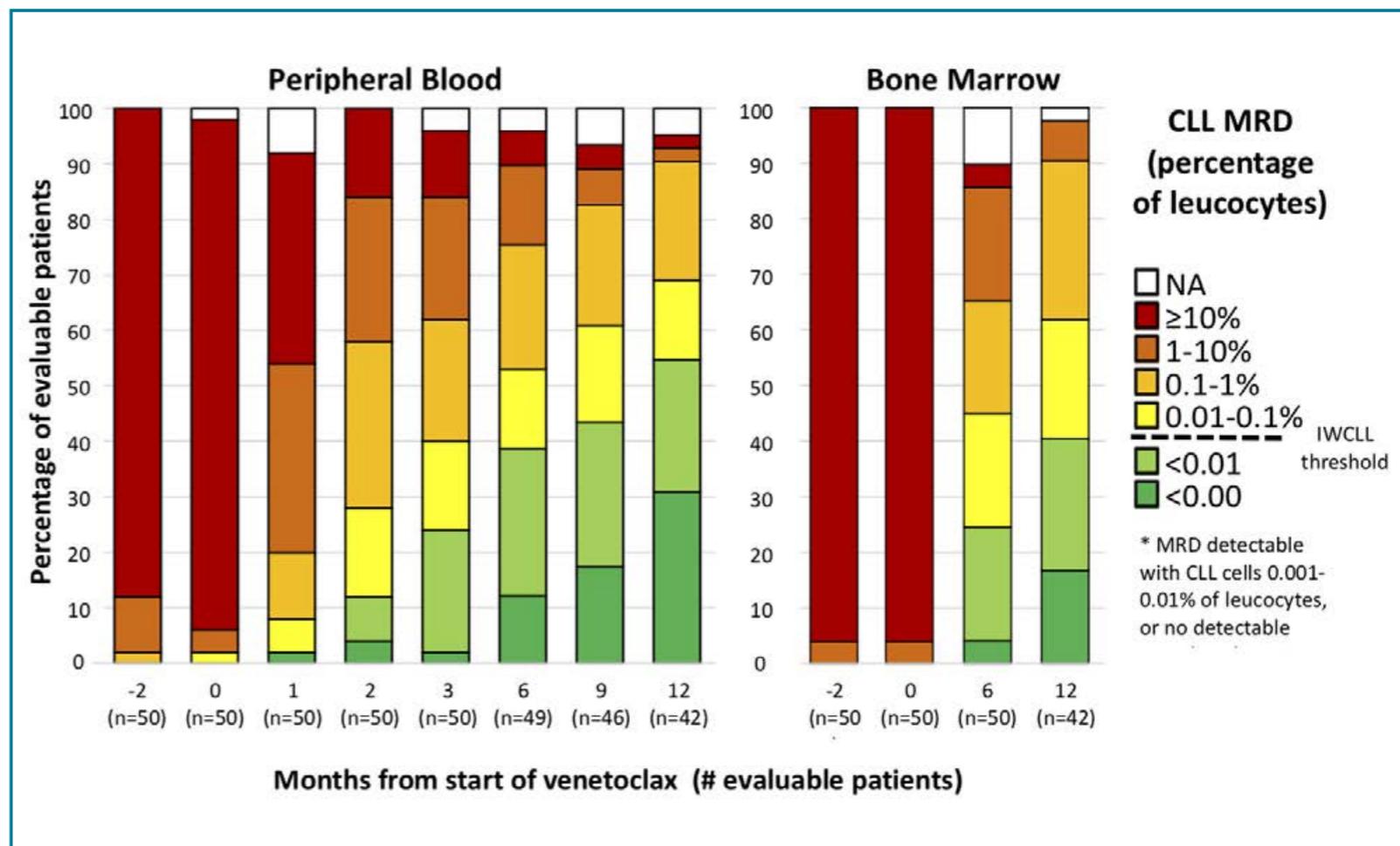
Entrambi gli agenti sono stati interrotti al mese 14 se il paziente aveva raggiunto la negatività dell'MRD il mese 8. Se, invece, il paziente era MRD-positivo il mese 8, il trattamento veniva interrotto al mese 26 se aveva raggiunto la negatività della MRD il mese 14 o il mese 26. Se il paziente era ancora MRD-positivo il mese 26, proseguiva la terapia con il solo ibrutinib.

Di tutti i pazienti arruolati, quattro hanno interrotto ibrutinib prima di aggiungere venetoclax, per problemi di tossicità. L'età mediana del campione era di 64 anni (range: 31-83). Dieci pazienti (il 20%) erano portatori della delezione 17p, 13 (il 25%) della delezione 11q, ma non della 17p, e 40 (il 74%) avevano IGHV non mutate.

I partecipanti avevano fatto in precedenza una mediana di una terapia (range: 1-6); 22 su 44 (il 50%) hanno recidivato entro 3 anni dal trattamento con fludarabina/ciclofosfamide/rituximab (FCR) o bendamustina/rituximab (BR) o erano risultati refrattari a questi regimi e 11 (il 20%) erano stati trattati in precedenza con idelalisib.

MRD negativa dopo un anno nel sangue periferico in oltre la metà dei pazienti

I risultati portati al congresso si riferiscono ai dati raccolti e analizzati fino al 5 novembre 2018. Complessivamente, 49 pazienti su 50 hanno superato la fase di escalation della dose di



venetoclax e hanno raggiunto almeno il mese 14. Di questi, 28 (il 57%) hanno raggiunto la non rilevabilità dell'MRD nel sangue periferico e 19 (il 39%) erano MRD-negativi nel midollo osseo dopo 12 mesi di trattamento con ibrutinib più venetoclax.

Nove pazienti su 25 (il 36%) hanno raggiunto una MRD con meno dello 0,001% di cellule leucemiche nel midollo osseo dopo 24 mesi di trattamento, mentre 39 (l'81%) non mostravano evidenze morfologiche di leucemia nella biopsia del midollo osseo.

Dei 20 pazienti che risultati refrattari ai due regimi di chemioterapia effettuati in precedenza (FCR o al BR), 14 (il 70%) hanno raggiunto la non rilevabilità dell'MRD nel sangue periferico e 9 (il 45%) nel midollo osseo.

Dei 9 pazienti trattati in precedenza con idelalisib, invece, quelli che hanno raggiunto l'MRD-negatività nel sangue periferico sono stati sei (il 67%) e quelli che l'hanno raggiunta nel midollo osseo cinque (il 56%).

Combinazione dei due farmaci ben tollerata

Hillman ha riferito che la combinazione dei due inibitori è stata ben tollerata. La maggior parte delle tossicità è risultata di grado 1/2, con disturbi gastrointestinali, disturbi muscolo-scheletrici/del tessuto connettivo e disturbi della cute o del tessuto sottocutaneo.

Gli eventi avversi di particolare interesse sono stati lividi/ematoma, in 40 pazienti, tutti di grado 1/2 tranne in un caso, e neutropenia, in 37 pazienti, di cui 24 con neutropenia di grado 3 e 10 con neutropenia di grado 4.

Non ci sono stati casi di sindrome da lisi tumorale clinica e si è registrato un solo caso di sindrome da lisi tumorale di labora-

torio associata al trattamento con venetoclax 200 mg, che si è risolta posticipando la somministrazione. La somministrazione di brutinib è stata procrastinata in due pazienti e interrotta in 31, mentre quattro di essi hanno dovuto ridurre il dosaggio a causa di tossicità o eventi avversi gravi. Venetoclax, invece, è stato interrotto in 37 pazienti, in 14 a causa di una neutropenia e in sei a causa di diarrea, ed è stato ritardato in altri cinque, mentre 18 hanno richiesto una riduzione del dosaggio.

Hillman ha, comunque, sottolineato che tutti gli eventi avversi gravi si sono risolti con una gestione appropriata e successivamente tutti i pazienti che li avevano manifestati hanno continuato il trattamento.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

P. Hillman, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory CLL: results of the Bloodwise TAP Clarity Study. ASH 2018; abstract 182.

[Leggi](#)



Leucemia linfatica cronica, ibrutinib da solo nuovo standard per i pazienti anziani non ancora trattati

L'inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK) ibrutinib da solo e in combinazione con l'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab migliora in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioimmunoterapia standard bendamustina più rituximab (regime BR), come terapia di prima linea per i pazienti anziani con leucemia linfatica cronica. A sancirlo sono i risultati dello studio multicentrico di fase 3 **ALLIANCE A041202**, appena presentati all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego, e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

Invece, non si è osservata alcuna differenza significativa di PFS fra i due gruppi trattati con ibrutinib, il che dimostra come l'aggiunta di rituximab all'inibitore di BTK non abbia apportato alcun beneficio aggiuntivo di PFS e, pertanto, non sia necessaria.

Dopo 24 mesi di follow-up, la PFS è risultata dell'87% con ibrutinib in monoterapia, 88% con ibrutinib più rituximab e 74% con il regime BR.

«I nostri risultati sanciscono che ibrutinib dovrebbe diventare uno standard di cura per i pazienti anziani con leucemia linfatica cronica, perché per questi pazienti è più efficace del miglior regime chemioimmunoterapico disponibile», ha detto l'autrice principale dello studio, **Jennifer A. Woyach**, dell'Ohio State Uni-

versity Comprehensive Cancer Center di Columbus. «I risultati suggeriscono anche che quando si progettano studi sulla leucemia linfatica cronica nei pazienti anziani, ibrutinib è lo standard con il quale dovrebbero essere confrontati gli altri farmaci».

Ibrutinib mai confrontato prima con le attuali chemioimmunoterapie standard nell'anziano

Ibrutinib in monoterapia è stato approvato sia dalla Food and Drug Administration sia dalla European Medicines Agency nel 2016 come terapia di prima linea per i pazienti con leucemia linfatica cronica ed è ampiamente utilizzato nella pratica clinica; tuttavia, i dati chiave che hanno portato al via libera delle due agenzie si riferiscono a un confronto fra ibrutinib e clorambucile, che è relativamente poco efficace.

Invece, ha osservato la Woyach, ibrutinib non era mai stato confrontato prima con i regimi di chemioimmunoterapia che rappresentano gli attuali standard di prima linea per i pazienti anziani con leucemia linfatica cronica, come il regime BR e la combinazione clorambucile più obinutuzumab.

Inoltre, non si era mai valutato prima d'ora il beneficio dell'aggiunta di rituximab a ibrutinib in questo setting, in uno studio prospettico di fase 3.

Da qui il razionale dello studio ALLIANCE A041202.

Lo studio ALLIANCE A041202

ALLIANCE A041202 è un trial multicentrico randomizzato condotto dal North American Intergroup, al quale hanno partecipato 547 pazienti con leucemia linfatica cronica di almeno 65 anni, assegnati in parti uguali al trattamento con il solo ibrutinib, ibrutinib più rituximab oppure il regime BR.

I pazienti del gruppo BR sono stati trattati con bendamustina 90 mg/m² nei giorni 1 e 2 di ciascun ciclo di 28 giorni più rituximab 375 mg/m² il giorno 0 del ciclo 1, quindi con rituximab 500 mg/m² il giorno 1 dei cicli dal secondo al sesto. Ibrutinib è stato somministrato a un dosaggio pari a 420 mg al giorno. Nel braccio trattato con la combinazione di ibrutinib e rituximab, i pazienti sono stati trattati con rituximab 375 mg/m² alla settimana per 4 settimane, iniziando il giorno 1 del secondo ciclo, e poi il giorno 1 dei cicli dal terzo al sesto. I pazienti assegnati al regime BR erano autorizzati a passare alla monoterapia con ibrutinib al momento della progressione della malattia.

Nel complesso, le caratteristiche di base dei partecipanti erano ben bilanciate nei tre bracci. In tutto il campione, l'età mediana era di 71 anni (range: 65-89), il 67% dei pazienti era di sesso maschile e il 97% aveva un performance status ECOG pari a 0 o 1. Il 6% era portatore della delezione 17p, il 19% della delezione 11q, il 10% di una mutazione di TP53, il 53% aveva Zap-70 non metilato e il 61% aveva IGVH non mutate.

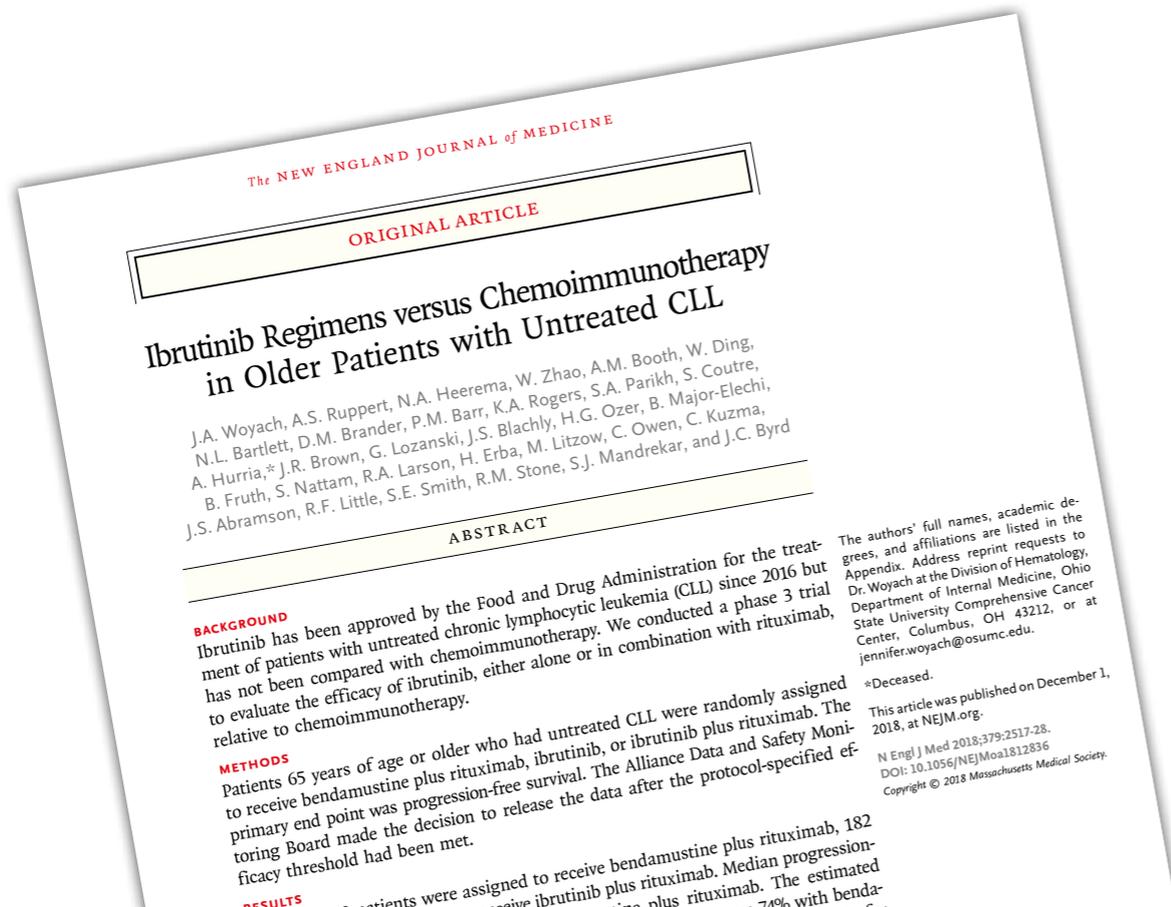
L'unica caratteristica che al basale presentava una certa variabilità era la presenza di un cariotipo complesso, leggermente più frequente nel braccio trattato con ibrutinib più rituximab: 36% contro 24% nel gruppo trattato con il solo ibrutinib e 27% nel gruppo trattato con il regime BR.

Beneficio di PFS del solo ibrutinib presente in quasi tutti i sottogruppi

Con un follow-up mediano di 32 mesi, la PFS mediana non è ancora stata raggiunta nei due bracci contenenti ibrutinib ed è risultata di 41 mesi nel braccio trattato con il regime BR. L'hazard ratio (HR) per il confronto fra ibrutinib in monoterapia e BR è risultato pari a 0,40 (P < 0,0001), l'HR per il confronto fra la combinazione più rituximab e BR pari a 0,41 (P < 0,0001) e l'HR per il confronto fra i due bracci contenenti ibrutinib pari a 1,01 (P = 0,48).

Il beneficio di PFS associato alla monoterapia con ibrutinib rispetto a BR è stato osservato in quasi tutti i sottogruppi di pazienti, indipendentemente dallo stadio della malattia (secondo la classificazione di Rai), e dalla presenza o assenza della delezione 17p o 11q.

«Ibrutinib si è dimostrato superiore a bendamustina più rituximab in tutti i sottogruppi, tranne quello con Zap-70 metilato – che è un surrogato della presenza di IGVH mutate – nel quale si è osservata solo una tendenza verso una PFS superiore con



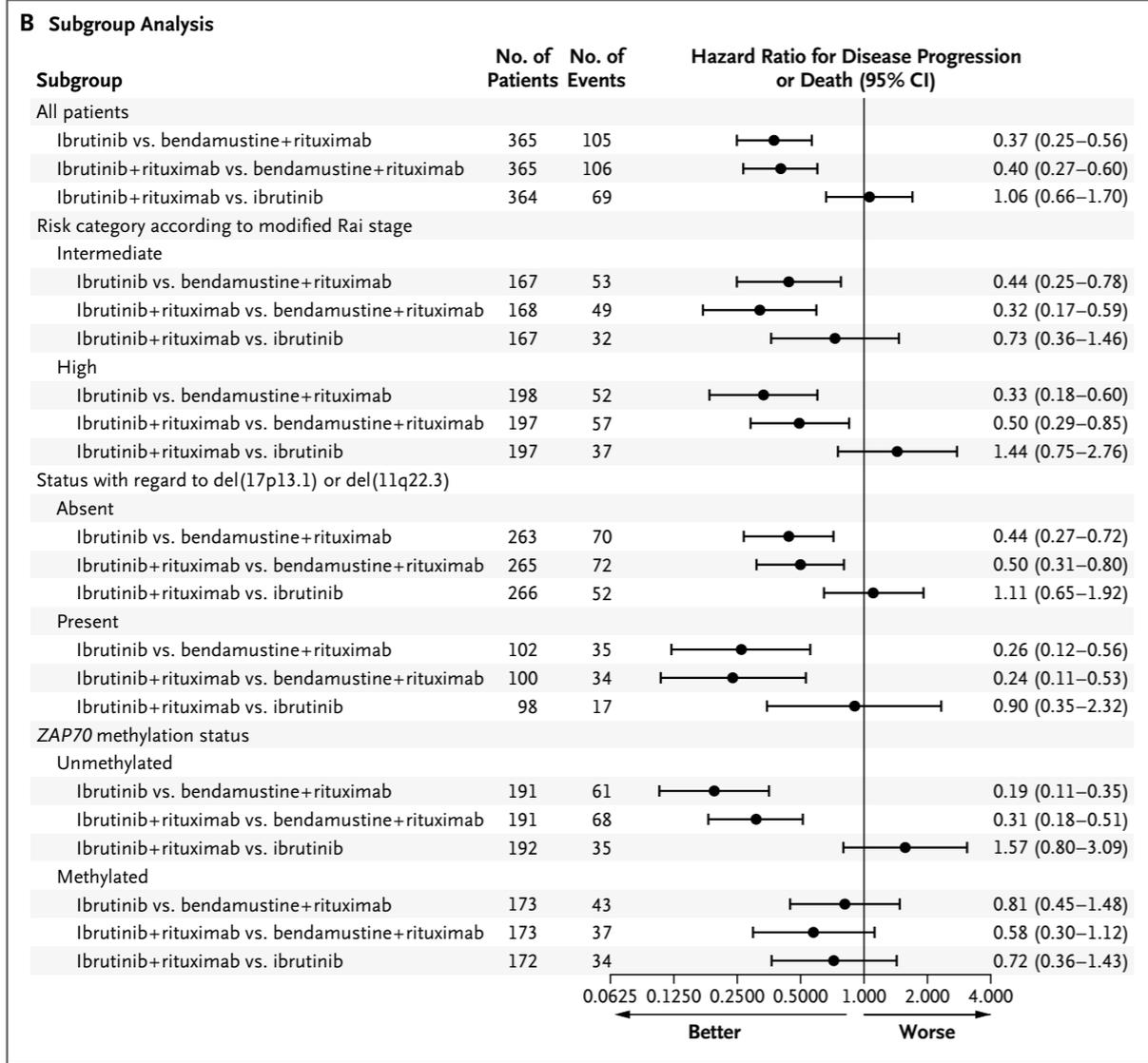
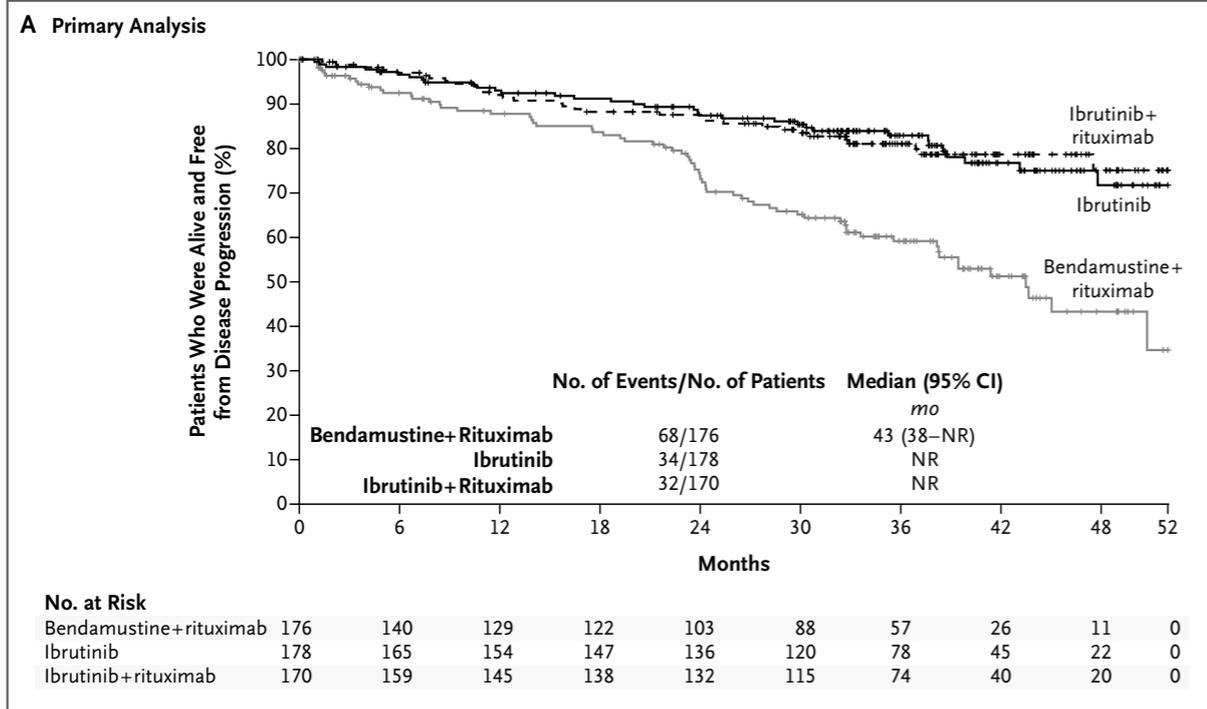


Figure 2 (facing page). Primary and Subgroup Analyses of Progression-free Survival.

Panel A shows Kaplan–Meier estimates of progression-free survival for each treatment group. The primary analysis included all patients who underwent randomization and were determined to have met the eligibility criteria at screening. Panel B shows hazard ratios for disease progression or death at the time of data cutoff, according to subgroups that were based on risk factors for chronic lymphocytic leukemia. The subgroup analysis was performed in the intention-to-treat population. Hazard ratios were calculated with univariable Cox proportional-hazards models. NR denotes not reached.

ibrutinib, ma non una differenza statisticamente significativa rispetto al regime BR», ha sottolineato la Woyach.

Al momento dell'analisi, la sopravvivenza globale (OS) mediana non era ancora stata raggiunta in nessuno dei tre bracci e non c'era una differenza di OS tra di essi. L'OS stimata a 24 mesi è risultata del 90% nel braccio trattato con il solo ibrutinib, 94% in quello trattato con l'inibitore più rituximab e 95% in quello trattato con il regime BR. L'autrice ha spiegato che ciò potrebbe essere il risultato del breve follow-up, così come del disegno dello studio, che consentiva il crossover dal braccio BR a quello trattato con il solo ibrutinib.

Eventi avversi ematologici meno frequenti con ibrutinib

Per quanto riguarda i dati di sicurezza e tollerabilità, nella sua presentazione, la Woyach si è concentrata sugli eventi avversi di grado ≥ 3 di particolare interesse associati a ibrutinib o che variavano nei diversi bracci, verificatisi durante il trattamento attivo e durante il follow-up (escludendo i pazienti che avevano fatto il crossover).

In linea generale, gli eventi avversi diematologici di grado ≥ 3 sono stati meno frequenti con ibrutinib (da solo o in combinazione con rituximab) rispetto al regime BR (rispettivamente 41% e 38% contro 61%) e quelli non ematologici il contrario (74% in ciascun braccio con ibrutinib contro 63% nel braccio BR).

Gli eventi avversi ematologici più comuni di grado ≥ 3 sono stati anemia (12% e 6% contro 13%) neutropenia (15% e 21% contro 40%), trombocitopenia (7% e 5% contro 15%), neutropenia febbrile (2% e 1% contro 7%).

Gli eventi avversi non ematologici più comuni, invece, sono stati sanguinamenti (2% e 4% contro 0%), infezioni (20% e 19% contro 15%), fibrillazione atriale (9% e 6% contro 3%), ipertensione (29% e 34% contro 15%) e decesso inspiegabile/senza testimoni (4% e 2% contro 1%).

Durata della terapia, tema da esplorare

«L'inibizione di BTK con ibrutinib non è priva di tossicità significative nei pazienti anziani; pertanto, in questi casi è ancora necessario un attento monitoraggio e c'è molto interesse per strategie volte a limitare la tossicità attraverso l'uso di inibitori di BTK più selettivi o una durata della terapia limitata nel tempo», ha osservato la Woyach.

La questione della durata della terapia con ibrutinib è di grande attualità. Nello studio ALLIANCE, il farmaco è stato somministrato fino alla progressione della malattia o al manifestarsi di una tossicità non accettabile. Tuttavia, nella pratica clinica, il trattamento con l'inibitore può essere continuato fino alla progressione della malattia?

Nello studio ALLIANCE, dopo un follow-up mediano di 38 mesi, oltre il 60% dei pazienti in ognuno dei bracci trattati con ibrutinib stava ancora assumendo il farmaco. «Nella popolazione di pazienti recidivati o refrattari, popolazione nella quale gli studi hanno il follow-up più lungo, ci sono pazienti che stanno ancora assumendo ibrutinib da più di 8 anni. Non sappiamo per quanto tempo al massimo lo si possa prendere, ma è possibile continuare la terapia per molti anni», ha detto l'autrice.

«I risultati di questa analisi sollevano anche la questione se sia necessaria una terapia di durata indefinita con un inibitore della BTK come ibrutinib», scrivono la Woyach e i colleghi sul *Nejm*. «I tassi significativamente più bassi di malattia minima residua non rilevabile con i regimi contenenti ibrutinib rispetto a bendamustina più rituximab suggeriscono che il trattamento con ibrutinib debba essere continuato indefinitamente», aggiungono i ricercatori, e sono già stati progettati nuovi studi per esplorare la questione.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J.A. Woyach, et al. Ibrutinib Alone or in Combination with Rituximab Produces Superior Progression Free Survival (PFS) Compared with Bendamustine Plus Rituximab in Untreated Older Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of Alliance North American Intergroup Study A041202. ASH 2018; abstract 6.

[Leggi](#)

J.A. Woyach, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *New Engl J Med* 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1812836.

[Leggi](#)

Leucemia linfatica cronica, doppietta ibrutinib-rituximab possibile nuovo standard di prima linea per i pazienti giovani e 'fit'

La combinazione dell'inibitore della BTK ibrutinib e dell'anticorpo anti-CD20 rituximab migliora in modo significativo la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto all'attuale trattamento standard di prima linea, la chemioimmunoterapia con fludarabina, ciclofosfamide e rituximab (regime FCR) in pazienti giovani e 'fit' affetti da leucemia linfatica cronica. A dimostrarlo sono i risultati dello studio di fase 3 **E1912**, condotto dall'ECOG-ACRIN Cancer Research Group e presentato di recente al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego, in California.

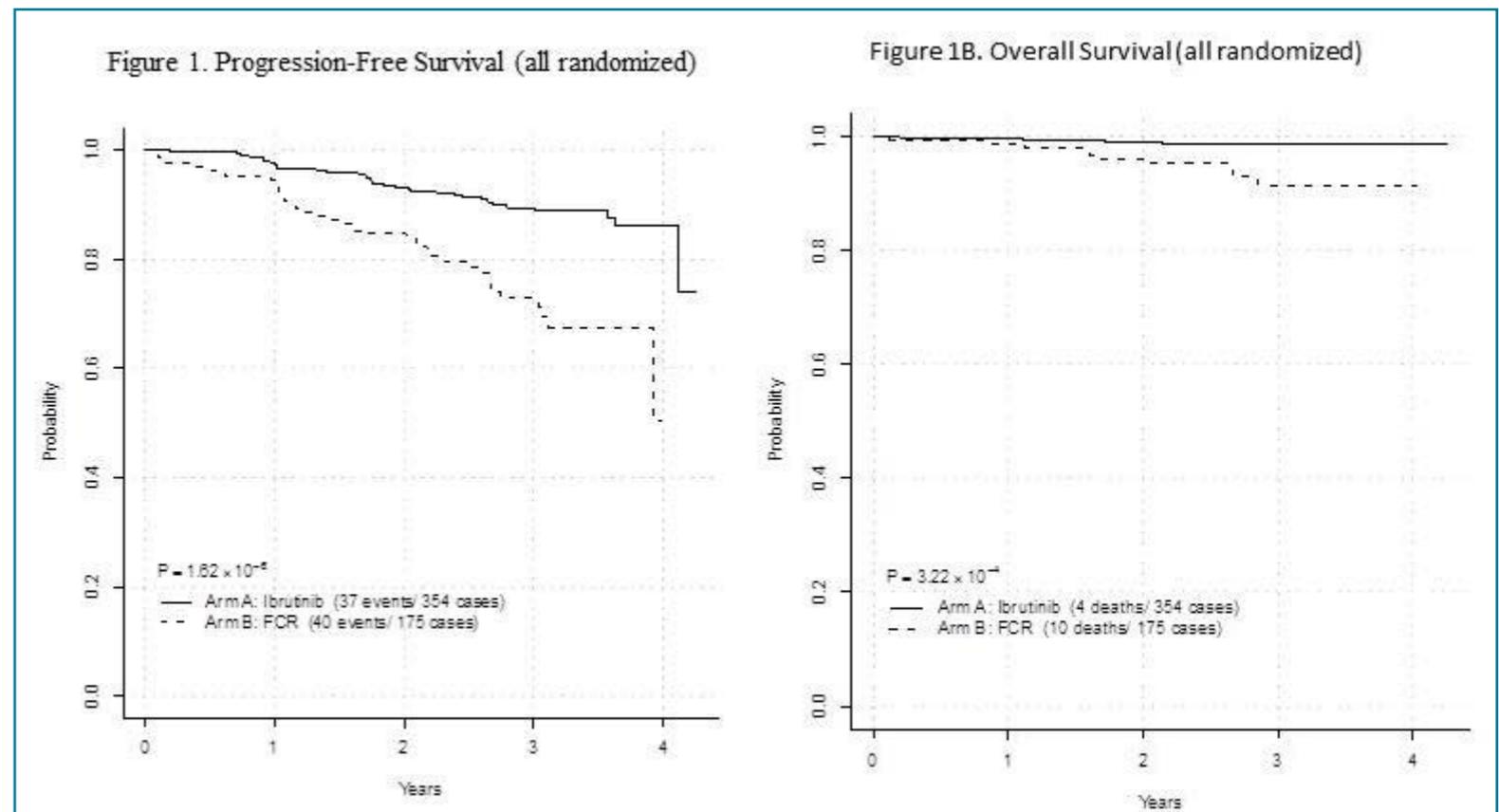
Il regime senza chemioterapia (chemo-free) si è anche rivelato meno tossico rispetto alla chemioimmunoterapia standard.

Rischio di progressione e di decesso ridotti in modo significativo con ibrutinib più rituximab

Dopo un follow-up mediano di 33,4 mesi, si è osservata una riduzione del 65% del rischio di progressione o decesso con la doppietta ibrutinib più rituximab rispetto al regime FCR (HR 0,35; IC al 95% 0,22-0,50; $P < 0,00001$).

Inoltre, la combinazione ibrutinib-rituximab ha ridotto il rischio di decesso dell'83% rispetto al regime FCR (HR 0,17; IC al 95% 0,05-0,54; $P < 0,0003$).

«Questi risultati hanno immediate implicazioni che cambiano la pratica clinica e sanciscono che ibrutinib è la terapia di prima linea più efficace per i pazienti con leucemia linfatica cronica», ha dichiarato il primo autore dello studio, **Tait D. Shanafelt**, della Stanford University.



«I pazienti che ricevono la nuova terapia hanno un rischio di decesso significativamente più basso rispetto a quelli che fanno la terapia standard e vorrei sottolineare che la nuova terapia è anche meno tossica della nostra terapia storica. Ovviamente, negli studi sui tumori si cerca di migliorare l'efficacia o ridurre gli effetti collaterali. Questa sperimentazione è una delle rare circostanze in cui abbiamo raggiunto entrambi gli obiettivi con una singola terapia», ha sottolineato il professore.

Lo studio E1912

Lo studio E1912, finanziato dal National Cancer Institute, ha coinvolto complessivamente 529 pazienti con leucemia linfatica cronica di età non superiore ai 70 anni e non trattati in precedenza, ma che avevano bisogno di un trattamento, assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con la combinazione di ibrutinib e rituximab oppure il regime FCR.

Ibrutinib è stato somministrato a un dosaggio pari a 420 mg per via orale nei giorni da 1 a 28 fino alla progressione della malattia. Nel primo ciclo i pazienti sono stati trattati solo con ibrutinib, nel secondo ciclo con ibrutinib più rituximab a un dosaggio pari a 50 mg/m² il giorno 1 e a 325 mg/m² il giorno 2, nei cicli dal terzo al settimo con ibrutinib più rituximab 500 mg/m² il giorno 1. Il regime FCR è stato somministrato al dosaggio standard per 6 cicli.

La PFS era l'endpoint primario e l'OS l'endpoint secondario del trial, entrambi valutati nella popolazione intent-to-treat.

I risultati presentati a San Diego si riferiscono alla prima analisi ad interim dei dati, effettuata nel settembre 2018.



Miglioramento della sopravvivenza con ibrutinib-rituximab visto in tutti i sottogruppi

L'età mediana dei pazienti era di 58 anni, il 40,6% aveva non meno di 60 anni; un terzo era di sesso femminile (il 32,7%) e due terzi (il 63,3%) avevano un performance status ECOG pari a 0, ed erano quindi in buone condizioni generali. I partecipanti sono stati, suddivisi in base allo stadio Rai e il 43,1% era in stadio III/IV. Le IGHV erano non mutate nel 71,1% dei pazienti, il 22,2% aveva la delezione 11q, il 18,3% la trisomia 12 e il 33,8% la delezione 13q. Sono stati invece, esclusi dalla partecipazione al trial i portatori della delezione 17p, perché si sa che questo sottogruppo risponde poco al regime FCR.

La PFS a 3 anni è risultata dell'89% nel gruppo trattato con ibrutinib più rituximab e 73% in quello trattato con il regime FCR.

Il miglioramento della PFS associato con la combinazione di ibrutinib e rituximab si è riscontrato in tutti i sottogruppi, indipendentemente dall'età, dal sesso, dal performance status, dallo stadio della malattia e dalla presenza o meno della delezione 11q23.

Nel sottogruppo con IGHV non mutate, la riduzione del rischio di progressione o decesso con ibrutinib più rituximab rispetto al regime FCR è risultata ancora superiore rispetto a quella osservata nella popolazione complessiva: 74% (HR 0,262; IC al 95% 0,137-0,498, $P < 0,0001$).

Tuttavia, nel sottogruppo con IGHV mutate, il beneficio, seppure numericamente presente, non è risultato statisticamente significativo (HR 0,435; IC al 95% 0,140-0,1350; $P = 0,07$).



«La nuova terapia migliora il controllo della malattia, prolungando la sopravvivenza libera da progressione, il che rende la combinazione con ibrutinib il trattamento più efficace testato fino ad oggi per i pazienti non trattati», ha ribadito Shanafelt.

Regime chemo free meno tossico rispetto a FCR

La combinazione ibrutinib-rituximab ha mostrato anche un profilo di tossicità più favorevole rispetto al regime FCR. Nel complesso, infatti, l'incidenza degli eventi avversi di grado 3/4 correlati al trattamento è apparsa significativamente inferiore con la doppietta contenente ibrutinib rispetto alla chemioterapia standard (58,5% contro 72,1%; P = 0,004).

In particolare, nel braccio trattato con ibrutinib si è registrata una frequenza significativamente inferiore di neutropenia correlata al trattamento di grado ≥ 3 (23% contro 44%), anemia di grado ≥ 3 (12% contro 2,6%), trombocitopenia di grado ≥ 3 (3% contro 14%), febbre neutropenica di grado ≥ 3 (2,3% contro 15,8%) e complicanze infettive di grado ≥ 3 (7,1% contro 17,7%).

Altri eventi avversi di grado ≥ 3 di interesse correlati al trattamento sono stati diarrea (2,6% contro 0,6%), ipertensione (7,4% contro 2%), sanguinamento (1,1% contro 0%) e fibrillazione atriale (2,9% contro 0%).

«Il regime FCR è una terapia con molti effetti collaterali e non può essere tollerata da tutti i pazienti con leucemia linfatica cronica, ma si somministra principalmente a quelli con meno di 70 anni», ha spiegato Shanafelt. «Questo nuovo regime è apparso ben tollerato e ha dato meno effetti collaterali rispetto alla nostra precedente terapia standard», ha aggiunto il professore.

All'orizzonte terapia non continuativa?

In tutti gli studi in cui si è testato ibrutinib, compreso E1912, BTK è stato somministrato fino alla progressione della malattia; tuttavia, in alcune nuove sperimentazioni si sta iniziando a valutare se ibrutinib possa essere somministrato per un tempo prefissato e se nuove combinazioni siano più efficaci, ha osservato Shanafelt.

Per esempio, nello studio di fase 3 EA9161 si sta esaminando la combinazione di ibrutinib con obinutuzumab e venetoclax. In questo studio, il trattamento verrà interrotto dopo 19 cicli, se il paziente non è in progressione. In un altro studio di fase 3 si sta valutando la stessa combinazione con una terapia di durata basata sulla risposta raggiunta in termini di malattia minima residua. Entrambi gli studi sono attualmente in fase di arruolamento dei pazienti.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

T.D. Shanafelt, et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). ASH 2018; abstract LBA-4.

[Leggi](#)

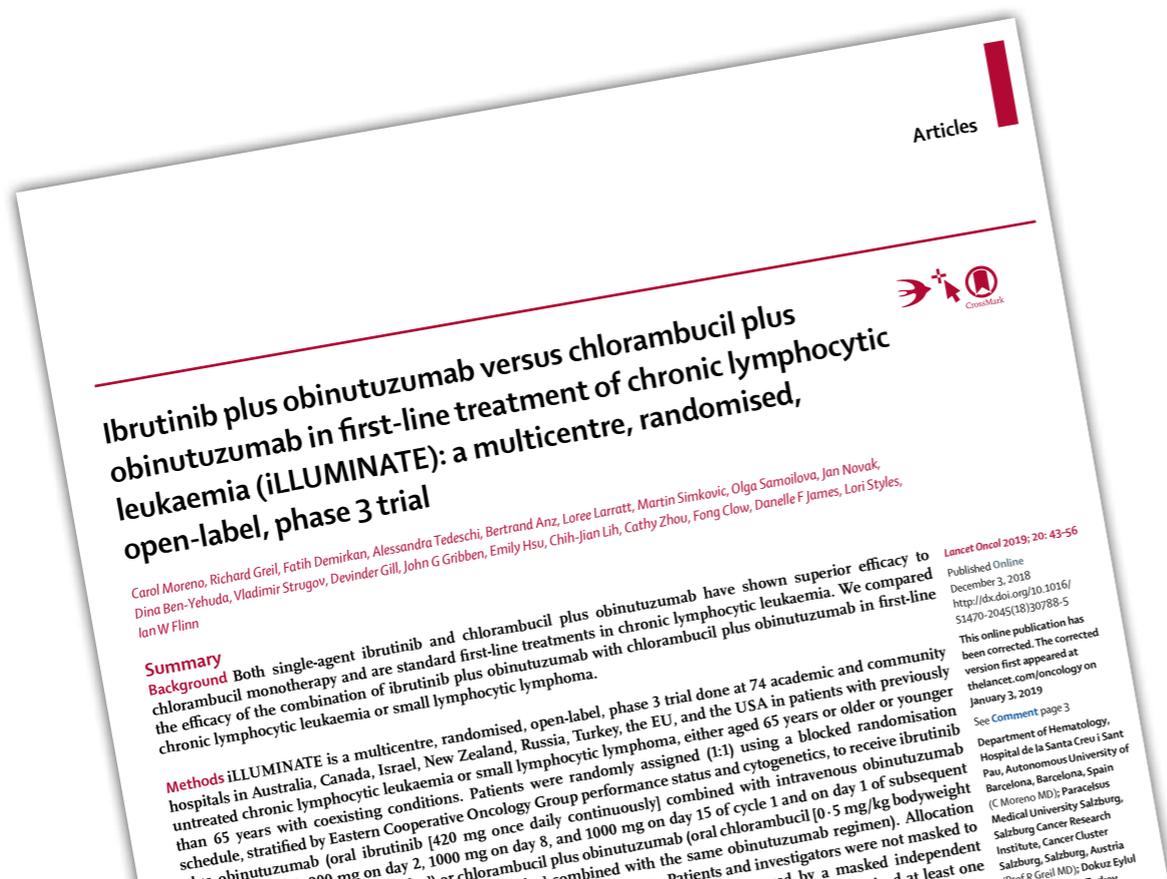
Leucemia linfatica cronica, combinazione ibrutinib-obinutuzumab ritarda la progressione, ancor più nei pazienti ad alto rischio

Una terapia di prima linea con l'inibitore di BTK ibrutinib e l'anti CD20 obinutuzumab ritarda in modo significativo la progressione della malattia nei pazienti anziani con leucemia linfatica cronica o piccolo linfoma linfocitico e si è dimostrata associata a una riduzione del 77% del rischio di progressione o morte rispetto alla chemioimmunoterapia standard con clorambucile più obinutuzumab nello studio di fase 3 **iLLUMINATE** (PCYC-1130). I risultati del trial sono stati presentati a San Diego, all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), e pubblicati in contemporanea su The Lancet Oncology.

Ancora più interessante il dato della riduzione del rischio di progressione della malattia o morte nei pazienti con malattia ad alto rischio trattati con la combinazione dei due farmaci, risultata dell'85% rispetto al trattamento con la chemioimmunoterapia.

«Ibrutinib più obinutuzumab rappresenta un regime efficace chemo-free per i pazienti naïve con leucemia linfatica cronica, compresi – fatto importante – quelli con caratteristiche di alto rischio», ha detto l'autrice principale dello studio, **Carol Moreno**, dell'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Università Autonoma di Barcellona. «iLLUMINATE è il primo studio a valutare prospetticamente un regime privo di chemioterapia contro la chemioimmunoterapia, includendo una popolazione di pazienti con leucemia linfatica cronica ad alto rischio in base alla genetica».

Nell'ottobre 2018, la Food and Drug Administration ha concesso un iter accelerato di revisione regolatoria alla richiesta di nuova indicazione per la combinazione ibrutinib più obinutuzumab come terapia di prima linea, proprio sulla base dei risultati dello studio iLLUMINATE. Se approvato, questo regime potrebbe diventare la prima combinazione anti-CD20 senza chemioterapia disponibile per il trattamento di prima linea dei pazienti con leucemia linfatica cronica o piccolo linfoma linfocitico.



Lo studio iLLUMINATE

iLLUMINATE è uno studio multicentrico internazionale, randomizzato e in aperto, che ha coinvolto 229 pazienti, assegnati in parti uguali al trattamento continuativo con ibrutinib 420 mg al giorno più 1000 obinutuzumab nei giorni 1-2 e nei giorni 8 e 15 del ciclo 1, e il giorno 1 dei cicli successivi, per un totale di 6 cicli di 28 giorni, oppure con clorambucile 0,5 mg/kg nei giorni 1 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni, per 6 cicli, più obinutuzumab.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da un comitato di revisori indipendenti, mentre erano endpoint secondari la PFS nella popolazione dei pazienti ad alto rischio – quelli con la delezione 17p [del(17p)] o mutazioni di TP53, la delezione 11q [del (11q)] e/o IGHV non mutate –, la percentuale di pazienti con malattia minima residua (MRD) non rilevabile, il tasso di risposta complessiva (ORR), la sopravvivenza globale (OS), le reazioni correlate all'infusione e la sicurezza.

I pazienti assegnati a clorambucile più obinutuzumab nei quali i revisori indipendenti osservavano una progressione della malattia potevano passare alla terapia di seconda linea con ibrutinib in monoterapia.

Per poter essere arruolati, i pazienti dovevano avere un'età pari o superiore a 65 anni oppure inferiore ai 65 anni, ma con comorbilità significative (un punteggio della Cumulative Illness Rating Scale, CIRS > 6), una clearance della creatinina (CrCl) < 70 ml/min, e/o essere portatori della del (17p) o di mutazioni di TP53.

L'età mediana dei partecipanti era pari a 71 anni (range: 40-87) e il 65% aveva caratteristiche genomiche associate a un alto rischio. Il 52% dei pazienti aveva una malattia in stadio Rai III o IV, mentre aveva una malattia bulky il 27% dei pazienti assegnati a ibrutinib e il 38% di quelli trattati con clorambucile.

Inoltre, nel braccio ibrutinib/obinutuzumab, il 62% dei pazienti aveva IGHV non mutate, il 12% era portatore della del (11q) e il 16% della del (17p) e/o mutazioni di TP53, mentre nel braccio clorambucile/obinutuzumab, le percentuali corrispondenti erano pari rispettivamente al 53%, 19% e 20%. La percentuale di pazienti con punteggio CIRS > 6 era simile nei due bracci (rispettivamente 33% e 31%), mentre quella di pazienti con CrCl < 60 ml/min era pari rispettivamente al 23% contro 33%.

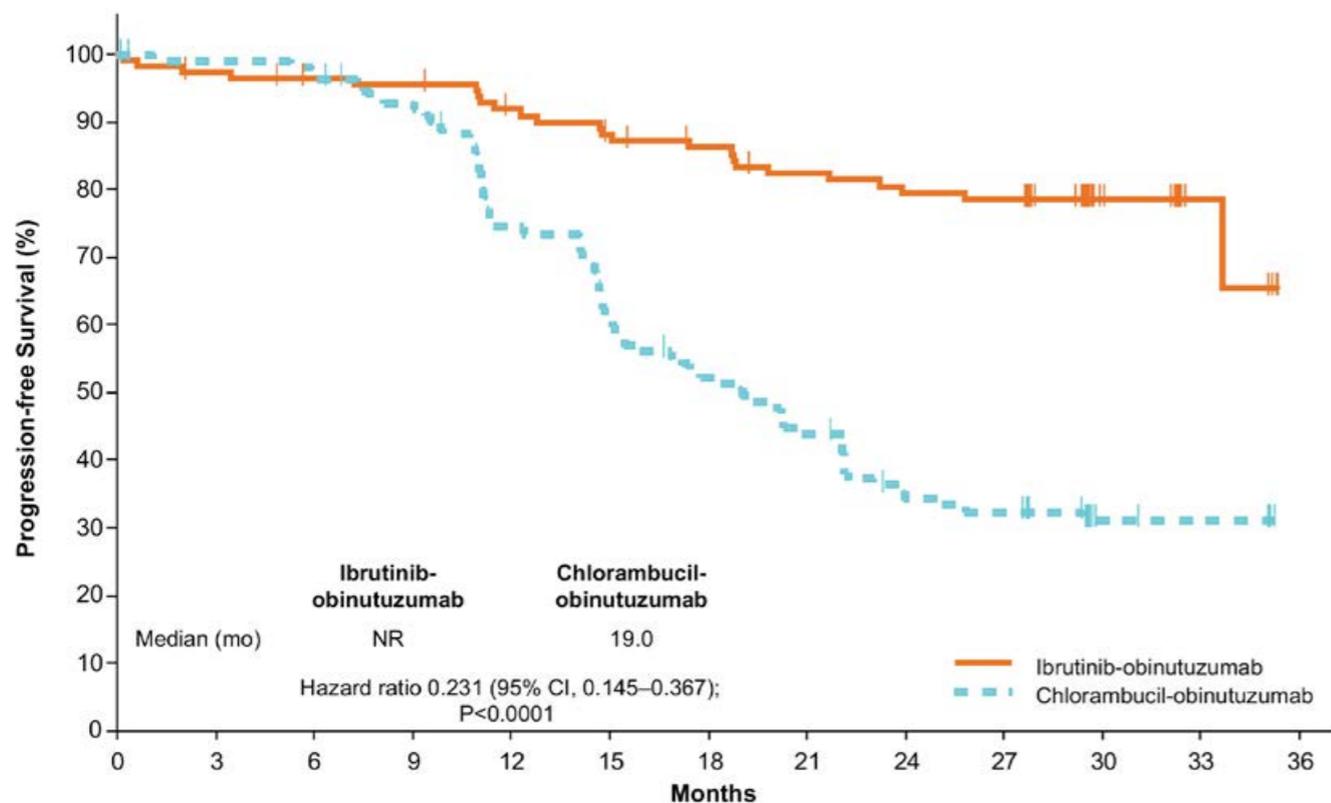
Miglioramento significativo della PFS, in particolare nei pazienti ad alto rischio

Dopo un follow-up mediano di 31,3 mesi (range: 0,2-36,9), la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio ibrutinib più obinutuzumab ed è risultata di 19 mesi in quello trattato con clorambucile più obinutuzumab secondo la valutazione dei revisori indipendenti (HR 0,23; IC al 95% 0,15-0,37; P < 0,0001), mentre non è stata ancora raggiunta nel primo braccio ed è risultata di 21,9 mesi nel braccio di confronto secondo la valutazione degli sperimentatori (HR 0,26; IC 95% 0,16-0,42; P < 0,0001).

La PFS mediana stimata a 30 mesi è risultata del 79% con ibrutinib più obinutuzumab e 31% con la chemioimmunoterapia standard.

Il beneficio di PFS offerto da ibrutinib e obinutuzumab è apparso coerente nei diversi sottogruppi. Nei pazienti con malattia bulky, la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio trattato con ibrutinib ed è risultata di 14,7 mesi nel braccio trattato con clorambucile. Inoltre, in quelli con IGHV non mutate trattati con ibrutinib, la PFS mediana non è stata raggiunta, mentre è risultata di 14,6 mesi in quelli trattati con la chemioimmunoterapia. Nei pazienti con la del (11q) e in quelli con la del (17p), la PFS mediana non è stata raggiunta con ibrutinib ed è risultata rispettivamente di 15,2 mesi e 11,3 mesi con la chemioimmunoterapia.

Figure 1. PFS as assessed by IRC in the intention-to-treat population



«Anche se con ibrutinib in monoterapia si ottiene una PFS a 4 anni del 74%, la combinazione di ibrutinib e obinutuzumab offre un'altra opzione per ottenere una PFS a lungo termine», ha sottolineato Moreno.

Dati di OS non maturi, miglioramento dei tassi di risposta con ibrutinib

L'OS non è ancora stata raggiunta in nessuno dei due bracci (HR 0,92; IC al 95% 0,48-1,72; P = 1,81) e 46 pazienti (il 40%) del braccio assegnato a clorambucile sono passati al trattamento con ibrutinib in monoterapia, ha riferito l'autrice.

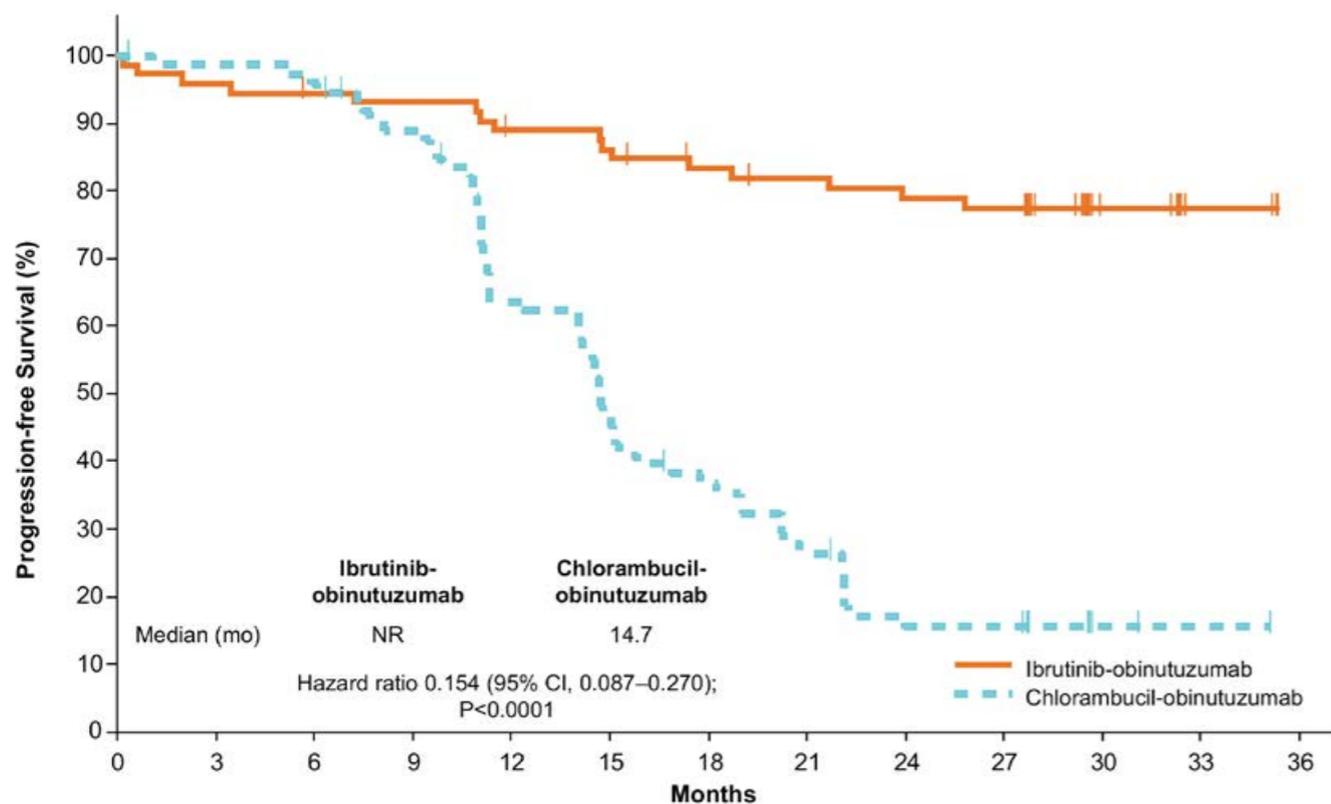
La combinazione ibrutinib più obinutuzumab ha anche portato a un miglioramento dell'ORR e della risposta completa o della risposta completa con recupero incompleto del midollo osseo (CR/CRi), secondo la valutazione sia dei revisori indipendenti sia degli sperimentatori. L'ORR e la CR/CRi sono risultate rispettivamente dell'88% e 19% con ibrutinib più obinutuzumab contro 73% e 8% con clorambucile più obinutuzumab secondo la valutazione dei revisori indipendenti e rispettivamente del 91% e 41% contro 81% e 16% secondo la valutazione degli sperimentatori.

Nella popolazione ad alto rischio, l'ORR e la CR/CRi valutati dai revisori indipendenti sono risultati rispettivamente del 90% e 14% con ibrutinib più obinutuzumab contro 68% e 4% con il regime di confronto.

Con ibrutinib, tassi maggiori di eradicazione della MRD

Nella popolazione intention-to-treat, la non rilevabilità della MRD nel midollo osseo e/o nel sangue periferi-

Figure 2. PFS in high-risk population with del(17p)/TP53 mutation, del(11q), and/or unmutated IGHV



co, un altro endpoint di estrema importanza, si è raggiunta nel 35% dei pazienti del braccio ibrutinib contro il 25% dei pazienti del braccio assegnato alla chemioterapia, mentre nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio, questo obiettivo è stato raggiunto rispettivamente dal 27% e 15% dei pazienti.

Il regime contenente ibrutinib ha anche mostrato di prolungare il tempo intercorrente fino al trattamento successivo. La mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci (HR 0,06; IC 95% 0,02-0,18; P < 0,0001); tuttavia, nel braccio trattato con ibrutinib i ricercatori hanno calcolato una riduzione del 94% del rischio di aver bisogno di una terapia di seconda linea, e i pazienti che hanno recidivato e quindi hanno dovuto ricorrere a una terapia di salvataggio sono stati il 4% con ibrutinib più obinutuzumab contro 44% con la chemioterapia.

La durata mediana del trattamento è stata di 29,3 mesi con ibrutinib e 4,6 mesi con obinutuzumab nel braccio sperimentale contro 5,1 mesi con clorambucile e 4,6 mesi con obinutuzumab nel braccio di confronto.

I pazienti trattati con ibrutinib che hanno interrotto trattamento sono stati il 30%, nella maggior parte dei casi a causa di eventi avversi.

Profilo di sicurezza senza sorprese

I profili di sicurezza sono risultati coerenti con quelli attesi e noti per ogni singolo agente.

Gli eventi avversi più frequenti riportati nei due bracci durante il periodo degli eventi avversi (definito come il tempo intercorso tra la prima somministrazione e i 30 giorni dopo l'ultima somministrazione o l'inizio della successiva terapia antitumorale) sono stati neutropenia (43% con ibrutinib contro 63% con clorambucile), trombocitopenia (35% contro 25%), diar-

rea (34% contro 10%), tosse (27% contro 12%), reazioni correlate all'infusione (25% contro 58%), artralgia (22% contro 10%), piressia (19% contro 26%), anemia (17% contro 25%) e nausea (12% contro 30%).

La somministrazione di obinutuzumab è stata interrotta a causa di reazioni correlate all'infusione nel 6% dei pazienti del braccio ibrutinib e nel 30% di quelli del braccio clorambucile.

Gli eventi avversi di grado ≥ 3 durante il periodo degli eventi avversi hanno avuto un'incidenza del 77% nel braccio ibrutinib e 72% nel braccio clorambucile; quello riportato con maggiore frequenza in entrambi i bracci è stato la neutropenia (36% contro 46%), seguita da trombocitopenia (19% contro 10%), polmonite (7% contro 4%), neutropenia febbrile (4% contro 6%), reazioni correlate all'infusione (2% contro 8%) e anemia (4% contro 8%).

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

C Moreno, et al. Ibrutinib + obinutuzumab versus chlorambucil + obinutuzumab as first-line treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): results from phase 3 iLLUMINATE. ASH 2018; abstract 691.

[Leggi](#)

Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; doi: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5

[Leggi](#)

LINFOMI

- Linfoma follicolare, lenalidomide con rituximab prolunga la sopravvivenza libera da progressione
- Linfoma diffuso a grandi cellule B: possibile evitare due cicli di chemio su sei, con la stessa efficacia
- Linfoma diffuso a grandi cellule B, polatuzumab vedotin promettente per i casi non idonei al trapianto



Prof. Umberto Vitolo

**Terapia del linfoma diffuso a grandi cellule B:
ultime novità dal convegno post-ASH 2018**

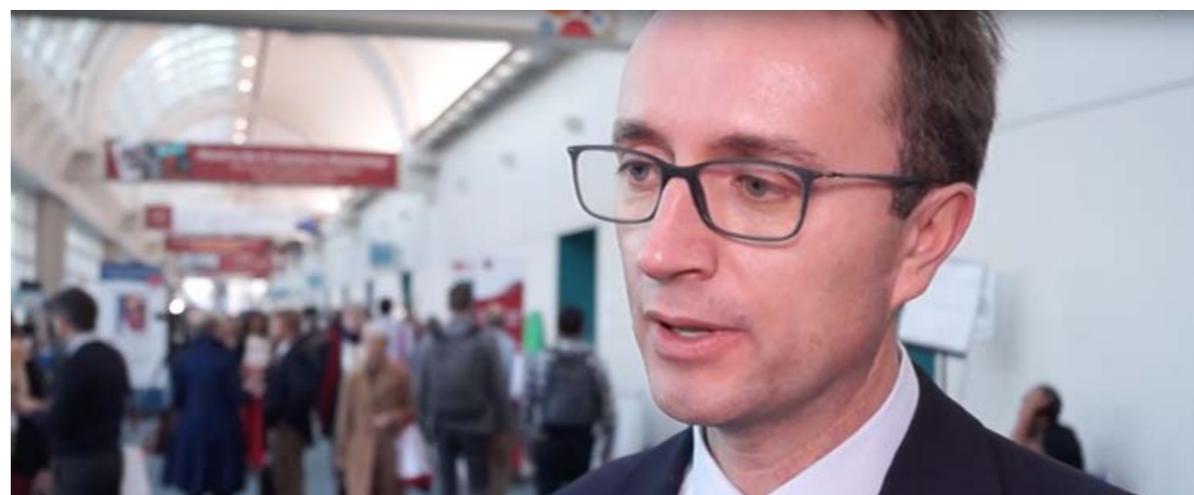
[!\[\]\(45acdcb21fd12d7bbe8a0102023ff54e_img.jpg\) GUARDA IL VIDEO](#)



Prof. Luca Arcaini

Linfoma follicolare, novità in terapia dal congresso ASH 2018

[!\[\]\(5ac3086483c0adb44d83d000c5b59c1b_img.jpg\) GUARDA IL VIDEO](#)



Prof. Stefano Luminari

**Linfoma follicolare, obinutuzumab si conferma
meglio di rituximab nel ritardare la progressione**

[!\[\]\(8d0d187fbabcb7ad93df3b27d28b4c4a_img.jpg\) GUARDA IL VIDEO](#)



Prof. Michele Spina

Terapia del linfoma di Hodgkin: novità dal post-ASH 2018

[!\[\]\(de5c2ae460dd39f4872d99dd907de767_img.jpg\) GUARDA IL VIDEO](#)

Linfoma follicolare, lenalidomide con rituximab prolunga la sopravvivenza libera da progressione

Il trattamento con l'immunomodulatore lenalidomide in combinazione con l'anticorpo anti-CD20 rituximab (regime R²) ha migliorato in modo significativo rispetto al solo rituximab (più un placebo) la sopravvivenza libera da progressione (PFS), riducendo del 54% il rischio di progressione della malattia o decesso, nei pazienti con linfoma non-Hodgkin indolente recidivato/refrattario. È questo il risultato chiave dello studio multicentrico internazionale di fase 3 **AUGMENT**, da poco presentato a San Diego, al congresso della Società americana di ematologia (ASH).

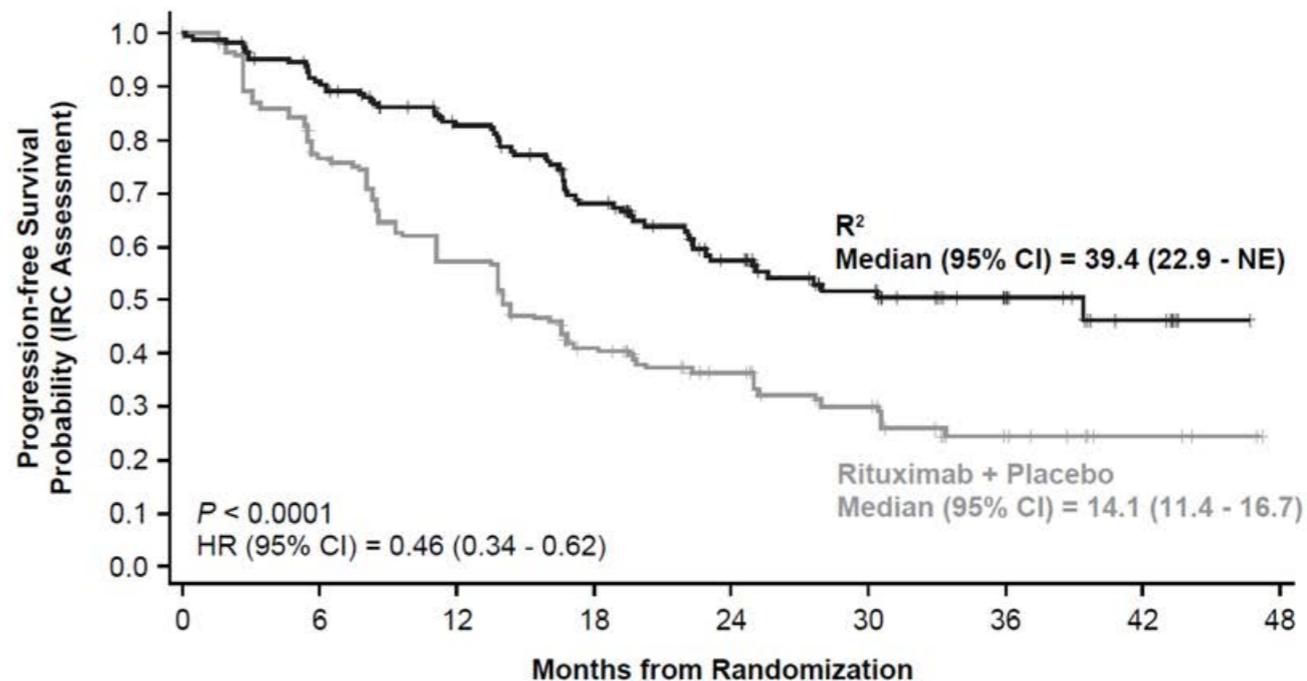
Sopravvivenza libera da progressione più che raddoppiata aggiungendo lenalidomide

Dopo un follow-up mediano di 28,3 mesi, la PFS mediana valutata da un comitato di revisori indipendenti (endpoint primario del trial) è risultata di 39,4 mesi per i pazienti trattati con R² contro 14,1 mesi per i pazienti trattati con rituximab più il placebo (HR 0,46; IC al 95% 0,34-0,62; P < 0,0001).

«I dati dello studio AUGMENT, nel quale il trattamento con R² che ha più che rad-

doppiato la sopravvivenza libera da progressione rispetto a rituximab in monoterapia, rappresentano una possibile e importante nuova opzione di trattamento per i pazienti con linfoma follicolare o della zona marginale recidivante/refrattario», ha dichiarato il primo autore dello studio, **John Leonard**, professore of Ematologia e Oncologia Medica presso la Weill Cornell Medicine, che è l'unità di ricerca biomedica e facoltà di

Figure 1. Primary Endpoint PFS per IRC Assessment



Number of Patients at Risk

R ²	178	148	124	91	59	39	20	7	0
Rituximab + Placebo	180	132	92	58	40	26	10	4	0

medicina della Cornell University di New York, uno degli atenei più prestigiosi d'America.

«I risultati dello studio AUGMENT sono davvero impressionanti, nel senso che sia l'endpoint primario dello studio sia gli endpoint secondari sono tutti significativamente superiori nel braccio trattato con rituxumab più lenalidomide, con una differenza statisticamente importante», ha sottolineato ai nostri microfoni **Pier Luigi Zinzani**, dell'Università di Bologna.

«Pertanto, è auspicabile che questa nuova combinazione venga approvata sia dalla Food and Drug Administration sia dalla European Medicines Agency, e possa così entrare nella pratica clinica come terapia di seconda e terza linea per i linfomi indolenti, soprattutto i linfomi follicolari», ha aggiunto il professore.

Lo studio AUGMENT

Lo studio AUGMENT è un trial randomizzato, controllato e in doppio cieco nel quale si sono valutate efficacia e sicurezza del regime sperimentale R² in confronto al solo rituximab (più un placebo) in 358 pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin indolente recidivato/refrattario, di cui 295 con linfoma follicolare e 63 con linfoma della zona marginale, già sottoposti in precedenza ad almeno un trattamento chemioterapico, un'immunoterapia o una chemioimmunoterapia e non refrattari a rituximab.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con rituximab 375 mg/m² nei giorni 1, 8, 15 e 22 del primo ciclo 1 e il giorno 1 dei successivi quattro cicli, più lenalidomide 20 mg/die nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni per un massimo di 12 cicli oppure un placebo.



Prof. Pierluigi Zinzani

Linfoma follicolare ritrattato, lenalidomide aggiunta a rituximab allontana la progressione

 **GUARDA IL VIDEO**

Le caratteristiche dei pazienti al basale erano nel complesso ben bilanciate nei due bracci di trattamento. Circa il 60% dei partecipanti aveva un'età uguale o superiore a 60 anni. Oltre il 70% aveva una malattia in stadio avanzato al momento dell'ingresso nello studio. Inoltre, circa il 50% presentava un carico tumorale elevato secondo i criteri GELF.

Nel braccio trattato con R², il 57% dei pazienti era già stato sottoposto in precedenza a un regime sistemico, il 17% a due e il 25% a tre o più regimi, mentre nel braccio di controllo le percentuali corrispondenti erano rispettivamente del 54%, 23% e 23%. Inoltre, l'85% dei pazienti nel braccio R² e l'83% nel braccio di controllo era stato trattato in precedenza con rituximab e circa il 75% in ciascun braccio con una chemioimmunoterapia contenente rituximab.

Il 37% per cento dei pazienti nel braccio R² e il 42% nel braccio di controllo era andato in progressione entro 2 anni dall'ultimo regime.

Con lenalidomide PFS migliorata in quasi tutti i sottogruppi

La PFS è risultata significativamente superiore con R² rispetto al solo rituximab anche secondo la valutazione degli sperimentatori, oltre che dei revisori indipendenti: 25,3 mesi contro 14,3 mesi (HR 0,51; IC al 95% 0,38-0,69; P < 0,0001).

Inoltre, il beneficio di PFS associato al regime R² è stato osservato in quasi tutti i sottogruppi prespecificati, indipendentemente dall'età, dall'istologia della malattia, dal fatto che i pazienti fossero stati già trattati o meno con rituximab, dal numero di regimi precedenti ricevuti, dal tempo trascorso dall'ultima terapia con anti-linfoma, dall'area geografica in cui era stato effettuato il trattamento, dallo stato di chemioresistenza e dallo stato del burden tumorale.

L'unico sottogruppo in cui non si è osservato un beneficio di PFS associato al regime R² è quello con linfoma della zona marginale (HR 1; IC al 95% 0,47-2,13), ma l'assenza di vantaggio, secondo Leonard, è probabilmente legata al basso numero di pazienti affetti da questo sottotipo di linfoma, circa 30, in ognuno dei due bracci, il che limita la possibilità di confronto.

Beneficio con lenalidomide anche sugli endpoint secondari

L'aggiunta di lenalidomide a rituximab ha portato a un miglioramento anche degli endpoint secondari.

La sopravvivenza globale (OS) in tutta la popolazione ha mostrato, dopo un follow-up mediano di 28,3 mesi, un miglioramento nel braccio R² rispetto al braccio di controllo (HR 0,61; IC al 95% 0,33-1,13) e l'OS a 2 anni è risultata rispettivamente del 93% contro 87%.



Nel sottogruppo di pazienti con linfoma follicolare, il vantaggio di OS è risultato ancora superiore (HR 0,45; IC 95% 0,22-0,91; P = 0,02) e l'OS a 2 anni è risultata del 95% contro 86% (IC 95%, 79-91).

La percentuale di risposta complessiva (ORR) valutata dai revisori indipendenti, un altro endpoint secondario, è risultata del 78% nel braccio trattato con R² (per il 44% risposte complete e il 34% risposte parziali) contro 53% nel braccio di controllo (P < 0,0001).

Anche la durata della risposta è risultata significativamente superiore con il regime R² rispetto al solo rituximab: 37 mesi contro 22 mesi (P = 0,0015; HR 0,53; IC al 95% 0,36-0,79).

Nessun evento avverso inatteso

Nel corso dello studio AUGMENT non sono stati osservati risultati inattesi sul fronte della sicurezza.

L'evento avverso più frequente nel braccio trattato con il regime R² è stata la neutropenia (58% contro 22% nel braccio di controllo). Altri eventi avversi osservati comunemente in oltre il 20% dei pazienti sono stati diarrea (rispettivamente 31% contro 23%), stipsi (26% contro 14%), tosse (23% contro 17%) e affaticamento (22% contro 18%).

Gli eventi avversi riferiti con maggior frequenza (>10%) nel braccio R² sono stati neutropenia, stipsi, leucopenia, anemia, trombocitopenia e riacutizzazione della sintomatologia tumorale (*tumor flare reaction*).

Leonard ha sottolineato che la neutropenia in genere non si è tradotta in neutropenia febbrile e ha riferito che l'incidenza degli eventi tromboembolici (venosi e arteriosi) è risultata relativamente bassa e simile nei due gruppi.

I pazienti che hanno interrotto il trattamento in anticipo sono stati il 30% nel braccio R² contro il 39% nel braccio di controllo, e la causa principale della sospensione è stata la progressio-

ne della malattia (rispettivamente nel 12% e 30% dei casi). Gli eventi avversi hanno costretto interrompere il trattamento l'8% dei pazienti del gruppo sperimentale e il 4% del gruppo placebo.

«La tollerabilità di questo regime è buona sia rispetto al solo rituximab sia rispetto ad altre chemioimmunoterapie e questo è il primo esempio nel quale due farmaci ben tollerati che non sono chemioterapici ottengono risultati altrettanto buoni in termini di efficacia terapeutica, e addirittura migliori, migliorando così la qualità di vita del paziente», ha commentato Zinzani.

Quale spazio per il regime R² nello scenario terapeutico?

Durante la discussione, a Leonard è stato chiesto quale possa essere lo spazio del regime R² nell'attuale panorama del trattamento per il linfoma follicolare recidivante/ricorrente, dal momento che ci sono diversi agenti già approvati in questo setting.

«Ovviamente, ci sono altri agenti approvati per il linfoma follicolare recidivante/ricorrente in diversi setting. Tuttavia, una percentuale significativa di pazienti attualmente viene trattata con rituximab in monoterapia. I dati dello studio AUGMENT suggeriscono che molti di questi pazienti, invece, potrebbero beneficiare della combinazione di rituximab con lenalidomide», ha sottolineato l'autore.

«Come il regime R² si confronti con la chemioterapia, così come con altri approcci, quali gli inibitori della PI3K, dipende in realtà dalla situazione individuale del paziente», ha aggiunto il professore.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J.P. Leonard, et al. AUGMENT: A Phase III Randomized Study of Lenalidomide Plus Rituximab (R²) Vs Rituximab/Placebo in Patients with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. ASH 2018; abstract 445.

[Leggi](#)

Linfoma diffuso a grandi cellule B: possibile evitare due cicli di chemio su sei, con la stessa efficacia

L'attuale terapia standard di prima linea per i pazienti giovani con linfoma diffuso a grandi cellule B a basso rischio è attualmente rappresentata da sei cicli del regime chemioimmunoterapico R-CHOP (rituximab più ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisolone). Un nuovo studio presentato a San Diego all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), lo studio **FLYER**, potrebbe, però, spargiare le carte e definire un nuovo standard.

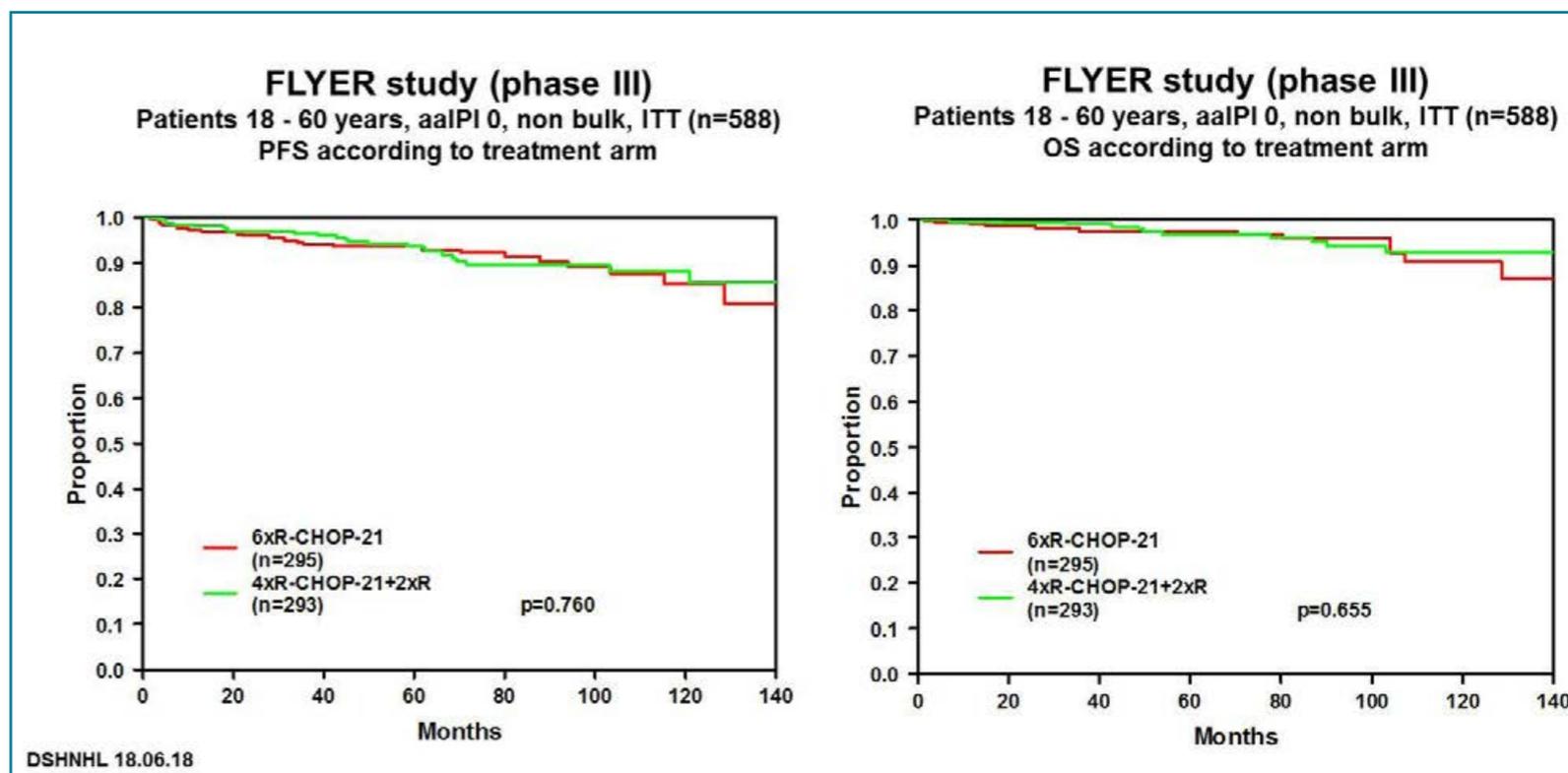
I risultati del trial, infatti, suggeriscono come sia possibile risparmiare due cicli di CHOP, mantenendo i sei cicli di rituximab, riducendo notevolmente la tossicità del trattamento, senza andare a discapito dell'efficacia.

Chemio più breve, meno tossica, ma ugualmente efficace

Dopo un follow-up mediano di 66 mesi, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 3 anni è risultata del 96% (IC al 95% 94-99) nei 293 pazienti trattati con soli quattro cicli di R-CHOP, seguiti da due cicli di rituximab, una percentuale non inferiore a quella osservata nei 295 pazienti sottoposti ai sei cicli standard di R-CHOP, 94% (IC al 95% 91-97). La soprav-

vivenza libera da eventi (EFS) a 3 anni è risultata identica nei due gruppi e le percentuali di sopravvivenza globale (OS) a 3 anni sono risultate rispettivamente del 98% (IC al 95% 96-99) e 99% (IC al 95% 98-100).

Come atteso, ridurre il numero di cicli di chemio ha permesso di ridurre anche la tossicità della terapia. Infatti, il numero totale di eventi avversi non ematologici di grado 3/4 è risultato più alto nel braccio trattato con i sei cicli standard di R-CHOP rispetto al braccio trattato con soli quattro cicli di CHOP – 70 contro 46 –, così come quello degli eventi avversi ematologici di grado 3/4.



Possibile nuovo standard per la popolazione studiata

Con il regime sperimentale basato su quattro cicli di CHOP la chemio dura un totale di 84 giorni, contro i 126 del regime standard, basato sui sei cicli. Decisamente una buona notizia per i pazienti, che spesso devono mettere le loro vite 'in stand-by' mentre affrontano gli effetti collaterali della terapia.

«Con una chemioterapia di durata minore, i pazienti possono tornare alla vita quotidiana con le loro famiglie e al lavoro più rapidamente», ha dichiarato l'autrice principale dello studio, **Viola Poeschel**, della Saarland University di Homburg/Saar, in Germania. «Il nostro studio mostra che si possono risparmiare due cicli di chemioterapia, senza perdere in efficacia, per cui crediamo che il regime testato nel nostro studio diventerà il nuovo trattamento standard per questa popolazione di pazienti», ha aggiunto la professoressa.

A 'incoronare' i sei cicli di R-CHOP come terapia standard iniziale per i pazienti giovani e a basso rischio con linfoma diffuso a grandi cellule B è stato lo studio MInt. In questo trial, pazienti con un International Prognostic Index aggiustato in base all'età (aaIPI) pari a 0 e senza malattia bulky trattati in prima linea con sei cicli di R-CHOP hanno avuto un'EFS, una PFS e un'OS a 3 anni pari rispettivamente all'89%, 95% e 98%.

Lo studio FLYER

Lo studio FLYER ha coinvolto in totale 592 pazienti di età compresa tra 18 e 60 anni (mediana: 48 anni), arruolati fra il dicembre 2005 e l'ottobre 2016 in Germania, Danimarca, Norvegia, Italia e Israele. I pazienti sono stati seguiti per un periodo di 5-11 anni e quelli in cui si è potuta valutare l'efficacia sono risultati 588.

Il 99% dei partecipanti aveva un aaIPI pari a 0, il restante 1% con un aaIPI pari a 1 e lo 0,3% aveva una malattia bulky (diametro $\geq 7,5$ cm). Inoltre, i due gruppi di trattamento erano ben bilanciati per quanto riguarda le caratteristiche demografiche.

I pazienti sono stati assegnati in parti uguali, in modo casuale, al trattamento con quattro oppure sei cicli di CHOP ogni 21 giorni e tutti sono stati trattati con i sei cicli standard di rituximab.

Eventi avversi meno numerosi con quattro cicli di chemio anziché sei

Il numero totale di eventi avversi nel braccio trattato con sei cicli di R-CHOP è risultato pari a 1295, contro 835 nel gruppo trattato con soli quattro cicli di CHOP. «Facendo due cicli in meno di chemio, gli eventi avversi sono stati ridotti di circa un



60th ASH® Annual Meeting and Exposition



terzo, e questo è un vantaggio importante e significativo per i pazienti», ha sottolineato la Poeschel.

La leucopenia di grado 3/4 si è sviluppata in 110 pazienti contro 80, l'anemia di grado 3/4 in otto contro due e la trombocitopenia l'anemia di grado 3/4 in sette contro cinque. Fra gli eventi avversi non ematologici di grado 3/4, tutti più frequenti nel braccio trattato con il regime standard da sei cicli, i più comuni sono stati la parestesia (14 pazienti contro 12), la nausea (12 pazienti contro sei), le infezioni (23 pazienti contro 20), il vomito (sette pazienti contro uno) e la mucosite (tre pazienti contro uno).

Da valutare il vantaggio della chemio più breve sulla tossicità a lungo termine

I prossimi passi, ha riferito l'autrice, consisteranno nel monitorare i partecipanti per altri 5 anni, per valutare se ridurre il numero di cicli di R-CHOP ridurrà anche la tossicità a lungo termine della chemioterapia.

«Siamo sempre alla ricerca di strategie per rendere i trattamenti più facili per i nostri pazienti e per ridurre gli eventi avversi. E certamente, in questo sottogruppo definito di pazienti, sembra che possiamo abbreviare il trattamento, con meno tossicità, ma con efficacia comparabile... Penso che questi risultati avranno un impatto immediato sulla pratica clinica», ha commentato **David Steensma**, del Dana-Farber Cancer Institute e della Harvard University di Boston, moderatore della conferenza stampa nella quale sono stati presentati i risultati dello studio FLYER.

Chemio accorciata da evitare nei pazienti più anziani

La Poeschel ha, tuttavia, sottolineato che la riduzione della chemioterapia da sei a quattro cicli di CHOP deve essere presa in considerazione solo per i pazienti di età compresa tra 18 e 60 anni, cioè la fascia di età arruolata nello studio FLYER. «L'accorciamento della chemioterapia non dovrebbe essere esteso ai pazienti più anziani», ha rimarcato.

Uno studio analogo chiamato OPTIMAL, ha aggiunto l'autrice, sta arruolando pazienti anziani con linfoma diffuso a grandi cellule B a prognosi favorevole. Si tratta di un trial nel quale la terapia è guidata dalla PET: dopo quattro cicli di R-CHOP, i pazienti con malattia PET-negativa saranno trattati con altri quattro cicli di rituximab, mentre quelli con malattia PET-positiva riceveranno altri due cicli di R-CHOP, seguiti da due cicli di rituximab e radioterapia nei siti inizialmente coinvolti.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

V Poeschel, et al. Excellent outcome of young patients (18-60 years) with favourable-prognosis diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with 4 cycles CHOP plus 6 applications of rituximab: results of the 592 patients of the FLYER trial of the Dshnhl/GLA. ASH 2018; abstract 781.

[Leggi](#)

PHARMASTAR 

il Giornale on-line sui Farmaci



Linfoma diffuso a grandi cellule B, polatuzumab vedotin promettente per i casi non idonei al trapianto

Il trattamento con il coniugato anticorpo-farmaco polatuzumab vedotin combinato con bendamustina più rituximab (regime BR) ha più che raddoppiato la sopravvivenza globale (OS) rispetto a bendamustina più rituximab in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato o refrattario, non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Lo dimostrano i risultati aggiornati dello studio di fase 1b/2 **G029365**, appena presentati a San Diego, al 60° congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Sopravvivenza superiore all'anno con polatuzumab vedotin

Nello studio, il gruppo trattato con polatuzumab vedotin, un agente sperimentale anti-CD79b, in associazione con il regime BR, ha mostrato un'OS mediana di oltre un anno, nettamente superiore rispetto a quella del gruppo trattato con il solo regime BR (12,4 mesi contro 4,7 mesi; HR0,42; IC al 95% 0,24-0,75). L'OS era un endpoint esplorativo del trial.

«Già lo scorso anno lo studio aveva mostrato una chiara superiorità dell'associazione con polatuzumab; ora il dato è stato confermato in pazienti che sono in ricaduta e recidivi dopo un trattamento di prima linea. Questo è molto importante perché questo programma terapeutico potrà essere sviluppato soprattutto nei pazienti che per vari motivi non possono fare il trapianto», ha commentato ai nostri microfoni **Maurizio Martelli**,



Prof. Maurizio Martelli

Linfoma a cellule B, polatuzumab raddoppia sopravvivenza nei casi non idonei al trapianto

GUARDA IL VIDEO

Professore Associato di Ematologia presso l'Università degli Studi di Roma "Sapienza".

G029365 è il primo e unico studio randomizzato a indicare un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario, non candidabili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Il dossier con i risultati ottenuti da polatuzumab vedotin in associazione a BR nello studio G029365, fa sapere l'azienda che sta sviluppando il farmaco (Roche), verrà inoltrato alle

autorità regolatorie di vari paesi del mondo con la richiesta di approvazione del farmaco.

Il background dello studio

I pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B che non rispondono al trattamento iniziale o recidivano sono circa il 40% e hanno una prognosi molto sfavorevole, che peggiora via via dopo ogni ricaduta. C'è quindi bisogno di nuove opzioni terapeutiche, più efficaci, per questa popolazione di pazienti.

Polatuzumab vedotin è un coniugato anticorpo-farmaco sperimentale diretto contro l'antigene CD79b, il capostipite della sua classe, allo studio come trattamento per diversi sottotipi di linfoma non-Hodgkin. CD79b è una proteina altamente specifica espressa nella maggioranza dei tipi di linfoma non-Hodgkin di derivazione B-linfocitaria, e questo la rende un target promettente per lo sviluppo di nuove terapie.

In congressi precedenti, i ricercatori avevano presentato i risultati dei bracci polatuzumab più BR nelle fasi 1b e 2 e i risultati dei bracci randomizzati della fase 2, relativi al confronto fra la combinazione di polatuzumab vedotin più il regime BR e il solo BR. Ora, all'ASH, hanno riportato i risultati di follow-up a lungo termine di questi due bracci e altri dati relativi ai biomarker in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B.

Lo studio G029365

G029365 è uno studio internazionale di fase 1b/2 nel quale si sono valutate sicurezza, tollerabilità e attività di polatuzumab vedotin in associazione a rituximab o obinutuzumab più bendamustina in pazienti con linfoma follicolare o linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato o refrattario.

La fase 2 dello studio ha coinvolto 80 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B pretrattato e recidivato o refrattario, as-

segnati al trattamento con bendamustina più rituximab (braccio solo BR) o bendamustina più rituximab in associazione a polatuzumab vedotin (braccio con polatuzumab vedotin).

I pazienti arruolati avevano già fatto una mediana di due trattamenti (un range da uno a sette nel braccio trattato con polatuzumab vedotin e da uno a cinque in quello trattato con solo BR).

L'endpoint primario della fase 1b del trial era la sicurezza e l'identificazione della dose raccomandata per la fase 2. L'endpoint primario della fase 2 era, invece, la risposta completa a fine trattamento valutata mediante PET da un comitato indipendente di revisori. Altri endpoint rilevanti erano la percentuale di risposta obiettiva (ORR, risposta completa più risposta parziale) valutata dagli sperimentatori e dai revisori indipendenti, la migliore risposta obiettiva a fine trattamento valutata dagli sperimentatori, la durata della risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza libera da eventi (EFS) e l'OS.

Risposta completa più che raddoppiata con polatuzumab vedotin

L'ORR è risultata significativamente superiore nel braccio trattato con polatuzumab vedotin più BR rispetto al braccio trattato solo con BR: 40% contro 18% (P = 0,026).

L'aggiunta di polatuzumab vedotin al regime BR ha anche migliorato in modo significativo la PFS valutata dallo sperimentatore (7,6 mesi contro 2 mesi; HR 0,34; P < 0,0001), così come la durata mediana della risposta (10,3 mesi contro 4,1 mesi; HR 0,44; P = 0,032).

Inoltre, i pazienti trattati con polatuzumab vedotin in associazione con BR hanno ottenuto percentuali di risposta completa superiori e una PFS e un'OS più lunghe rispetto a quelli tratta-

ti con il solo regime BR in tutti i sottogruppi valutati, compresi quelli con malattia classificata in base al profilo di espressione genica secondo i gruppi di cellule d'origine come germinal centre B-cell-like e activated B-cell-like, ovvero con profilo di espressione genica che ricorda rispettivamente le cellule B del centro germinativo e le cellule B attivate, e che sono i sottotipi associati a prognosi peggiore nel linfoma diffuso a grandi cellule B.

Nessuna sorpresa sul fronte della sicurezza e tollerabilità. Gli eventi avversi sono risultati in linea con quelli riscontrati in precedenti studi su polatuzumab vedotin e sul regime BR, senza che si siano osservati nuovi aspetti relativi alla sicurezza.

In conclusione

«Nel setting randomizzato, la combinazione polatuzumab vedotin più BR si è associata a una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto a BR, con un'OS mediana superiore a 12 mesi», scrivono gli autori nelle conclusioni del loro abstract.

Inoltre, i ricercatori aggiungono che i risultati del follow-up aggiornato suggeriscono che potrebbero essere possibili risposte durature in alcuni pazienti, poiché sono state osservate risposte di oltre 20 mesi nei pazienti trattati con polatuzumab vedotin più BR.

Per questo, concludono gli autori, «polatuzumab vedotin più BR rappresenta un'opzione di trattamento promettente per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario, non candidabili al trapianto».

Con questa combinazione di tre farmaci, «i pazienti ricaduti potranno avere a disposizione un nuovo trattamento al di là del trapianto autologo; oggi coloro che non possono fare un trapianto autologo hanno scarse possibilità di guarigione, la nuova associazione con polatuzumab potrà invece aumentare le possibilità di risposta e di cura in questi pazienti», ha commentato Martelli.

Inoltre, ha concluso il professore, «è probabile che in futuro il farmaco potrà essere impiegato anche come trattamento di prima linea in associazione alla terapia standard».

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

L.H. Sehn, et al. Polatuzumab Vedotin (Pola) Plus Bendamustine (B) with Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) in Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Updated Results of a Phase (Ph) Ib/II Study. ASH 2018; abstract 1683.

[Leggi](#)



MIELOMA MULTIPLA

- Mieloma multiplo di nuova diagnosi, daratumumab aggiunto a regime standard riduce rischio di morte o progressione
- Mieloma multiplo di nuova diagnosi, mantenimento con ixazomib allontana la progressione
- Mieloma multiplo altamente pretrattato, oltre un quarto dei pazienti risponde a selinexor



Prof. Michele Cavo

Novità dal congresso ASH sul trattamento del mieloma multiplo

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott.ssa Elena Zamagni

Mieloma multiplo, novità dall'ASH 2018 sulla terapia iniziale

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof.ssa Francesca Patriarca

Mieloma multiplo, novità dal congresso ASH 2018 sulla terapia di salvataggio

 **GUARDA IL VIDEO**

Mieloma multiplo di nuova diagnosi, daratumumab aggiunto a regime standard riduce rischio di morte o progressione

L'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-CD38 daratumumab al regime standard rappresentato da lenalidomide e desametasone (regime Rd) ha ridotto del 45% il rischio di morte o progressione della malattia in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non candidabili alla chemioterapia ad alto dosaggio o al trapianto autologo di cellule staminali. È questo il risultato principale di un'analisi ad interim dello studio di fase 3 **MAIA**, presentato tra i late-breaking abstracts al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego.

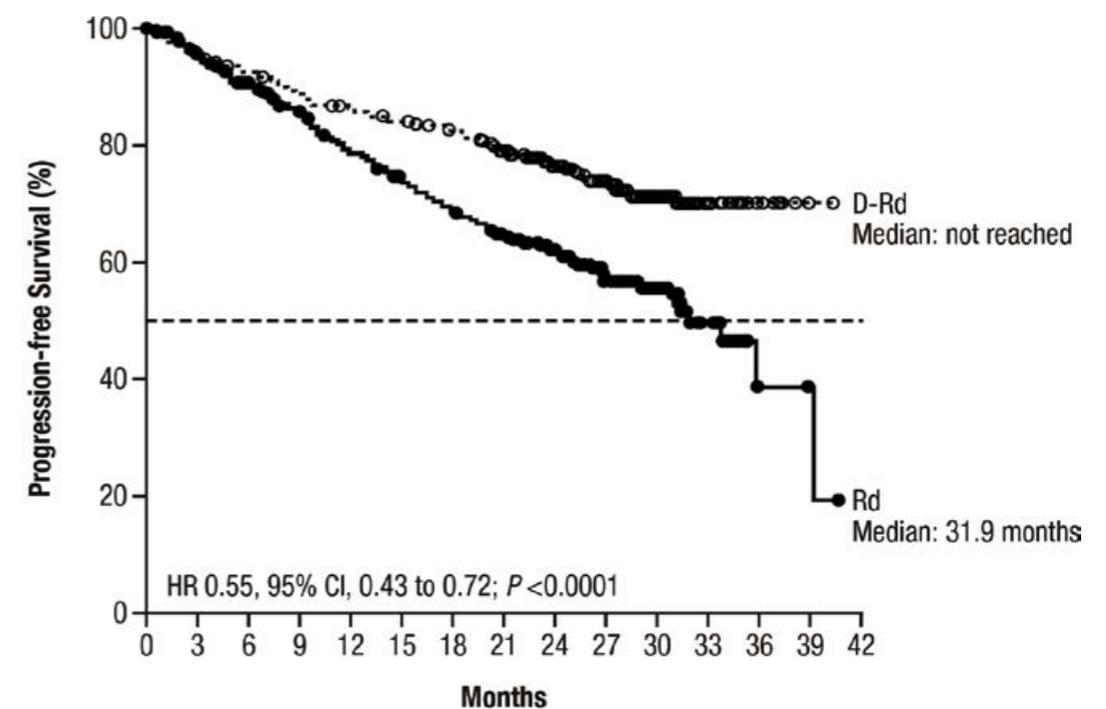
La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata di 31,9 mesi nel braccio trattato con lenalidomide e desametasone, mentre non è stata ancora raggiunta nel braccio trattato con questi due farmaci più daratumumab (HR 0,55; IC al 95% 0,43-0,72; $P < 0,0001$).

Inoltre, nel braccio trattato con la tripletta si è osservato anche un tasso di risposta completa più alto rispetto al braccio trattato solo con il regime standard (47,6% contro 24,7%).

I dati di sicurezza non hanno evidenziato problematiche nuove e sono risultati simili a quelli già noti per daratumumab da solo e il regime Rd. Tuttavia, non sono mancati eventi avversi gravi e l'incidenza della polmonite di grado 3/4, quella della neutropenia e quella della leucopenia sono risultate tutte più alte nel braccio trattato con daratumumab rispetto al braccio non trattato con l'anticorpo.

«Questi dati, assieme a quelli dello studio di fase 3 ALCYONE... offrono un supporto all'aggiunta di daratumumab alle combinazioni standard nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non idonei per il trapianto», concludono gli autori nel loro abstract.

Figure: Progression-free survival for patients with NDMM ineligible for transplant treated with D-Rd or Rd in MAIA



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Rd	369	332	307	280	254	236	219	200	149	94	50	18	3	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	271	203	145	86	35	11	1	0

Lo studio MAIA

MAIA è uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato e in aperto, al quale hanno preso parte 737 pazienti con mieloma multiplo che non potevano essere sottoposti alla chemioterapia ad alte dosi e al trapianto di cellule staminali.

I partecipanti sono stati assegnati in parti uguali al trattamento con lenalidomide (25 mg per via orale nei giorni da 1 a 21 di ogni ciclo di 28 giorni) e desametasone (40 mg una volta alla settimana) con o senza daratumumab. L'anticorpo è stato somministrato a un dosaggio pari a 16 mg/kg ogni settimana per le prime 8 settimane (cicli 1 e 2), a settimane alterne per 16 settimane (cicli da 3 a 6), e successivamente ogni 4 settimane (ciclo 7 e oltre) fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità non tollerabile.

L'endpoint primario dello studio era la PFS.

Possibile nuova indicazione in vista

L'utilizzo di daratumumab di prima linea nei pazienti con mieloma multiplo è stato approvato in precedenza, in combinazione con bortezomib, melfalan e prednisone (regime VMP) per il trattamento dei pazienti di nuova diagnosi non idonei per il trapianto autologo di cellule staminali. Tuttavia, il regime VMP è utilizzato per lo più in Europa, meno negli Stati Uniti.

L'approvazione in prima linea di daratumumab più VMP si è basata sui risultati dello studio di fase 3 ALCYONE, nel quale il regime a quattro farmaci ha mostrato di portare a una riduzione del 50% del rischio di progressione o morte rispetto al solo VMP (HR 0,50; IC al 95% 0,38- 0,65; P < 0,001). I dati dello studio sono stati presentati al congresso ASH dell'anno scorso e pubblicati quest'anno sul New England Journal of Medicine.

Nello studio ALCYONE la PFS mediana è risultata di 18,1 mesi nel braccio trattato solo con il regime VMP e al momento della



pubblicazione dei dati non era ancora stata raggiunta nel braccio trattato in aggiunta con daratumumab. L'aggiunta dell'anticorpo ha migliorato in modo significativo anche la percentuale di risposta complessiva.

Oltre che in aggiunta a VMP, daratumumab è attualmente approvato nell'Unione europea anche per altre due indicazioni: come agente singolo per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia; in associazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia.

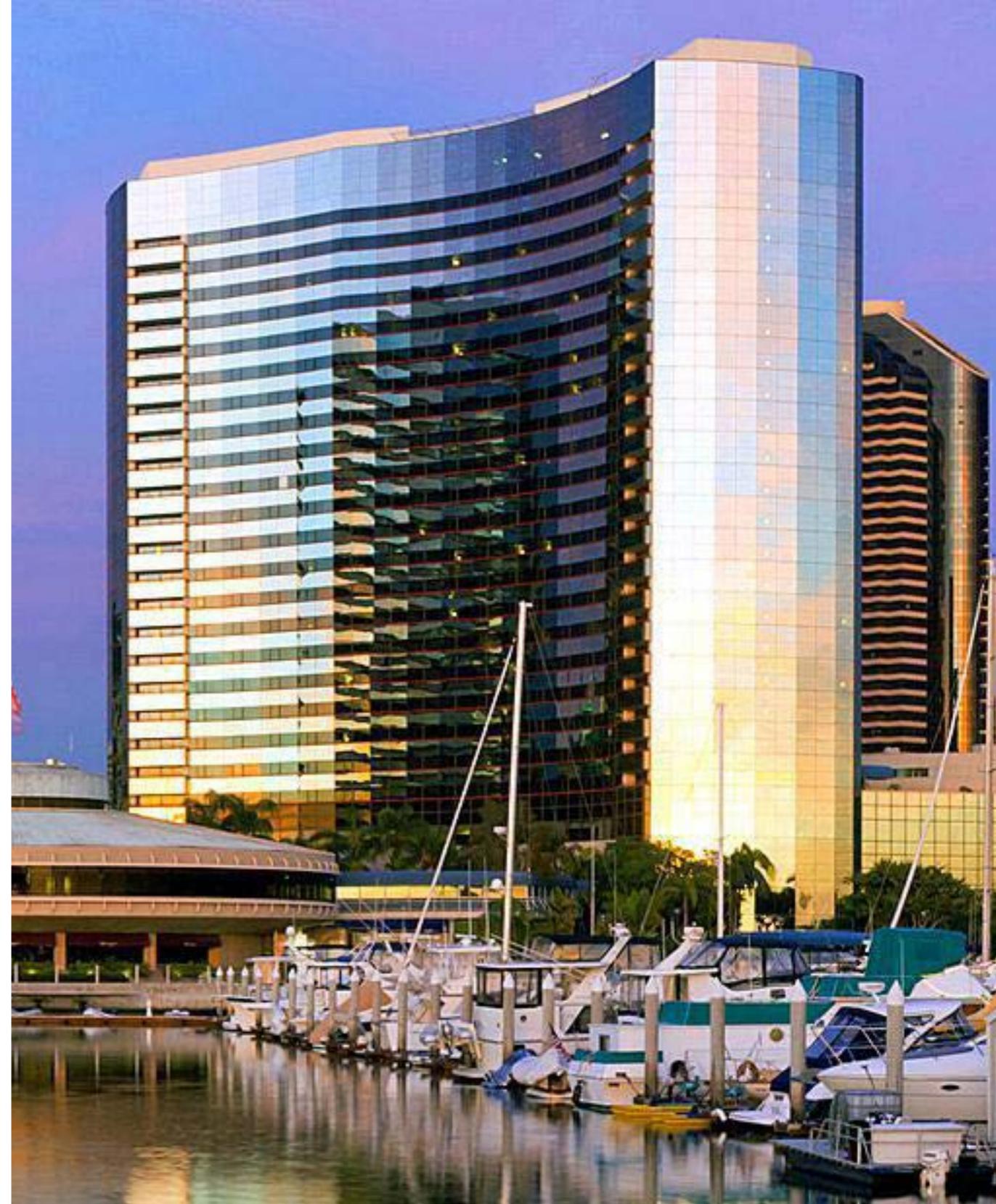
Ora, con i dati dello studio MAIA a disposizione, potrebbe arrivare un'altra indicazione preziosa e l'azienda produttrice ha già detto di essere intenzionata a richiederla.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

T. Facon, et al. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MAIA). ASH 2018; abstract LBA-2.

[Leggi](#)



PHARMASTAR 
il Giornale on-line sui Farmaci



CAR T-CELLS

LEUCEMIE

LINFOMI

MIELOMA MULTIPLA

SINDROMI
MIELODISPLASTICHE

BETA-TALASSEMIA

VARIE

Mieloma multiplo di nuova diagnosi, mantenimento con ixazomib allontana la progressione

Una terapia di mantenimento per 2 anni con l'inibitore del proteasoma ixazomib ha portato a un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS), con una riduzione del 39% del rischio di progressione o decesso rispetto al placebo, in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi che avevano ottenuto una risposta parziale a un trattamento di induzione con un inibitore del proteasoma e/o un agente immunomodulante (IMiD) seguito dal trapianto autologo di cellule staminali. È questo il risultato chiave dello studio di fase 3 **TOURMALINE-MM3** presentato all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego, e poi pubblicato su The Lancet.

Primo studio su mantenimento con un inibitore del proteasoma

«TOURMALINE-MM3 è il primo trial randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in cui si è valutato un inibitore del proteasoma come terapia di mantenimento dopo il trapianto», ha spiegato il primo autore dello studio, **Meletios A. Dimopoulos**, direttore del Dipartimento di Terapia Clinica dell'Università di Atene, presentando i dati. «Ixazomib rappresenta una nuova opzione di trattamento per il mantenimento dopo il trapianto», ha aggiunto il professore.

«Questo studio è importante perché offre una potenziale alternativa a lenalidomide, che al momento è l'unico farmaco

approvato dalle agenzie regolatorie per la terapia di mantenimento post-trapianto», ha dichiarato ai nostri microfoni **Elena Zamagni**, dell'Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli" dell'Università di Bologna. «Ixazomib è l'unico inibitore del proteasoma con somministrazione orale e lo studio ha dimostrato che, con una bassissima tossicità, offre un vantaggio nel controllare la malattia, per cui rappresenta un possibile alternativa per i pazienti che non tollerano la lenalidomide o presentano controindicazioni all'uso di questo farmaco», ha aggiunto l'esperta italiana.



Dimopoulos ha spiegato che i pazienti con mieloma multiplo sottoposti al trapianto autologo quasi inevitabilmente finiscono per recidivare; una terapia di mantenimento dopo il trapianto può ritardare la progressione della malattia e prolungare la sopravvivenza. Il razionale alla base dello studio TOURMALINE-MM3 risiede nel fatto che lenalidomide, l'immunomodulante attualmente approvato per la terapia di mantenimento, non è ben tollerata da tutti i pazienti e il 29% di essi la interrompe a causa di eventi avversi che insorgono durante il trattamento. È possibile, invece, che un inibitore del proteasoma, dotato di un meccanismo d'azione diverso, che si somministra per bocca una volta alla settimana e ha un profilo di sicurezza gestibile, possa essere meglio tollerato e fornire un'alternativa più efficace per il mantenimento, almeno in un sottogruppo di pazienti.

Ixazomib è stato approvato nel novembre 2015 dalla Food and Drug Administration e nel settembre 2016 dalla European Medicines Agency, in combinazione con lenalidomide e desametasone, come trattamento per i pazienti con mieloma multiplo già trattati con almeno una terapia precedente.

Lo studio TOURMALINE-MM3

Nello studio TOURMALINE-MM3 Dimopoulos e gli altri autori hanno valutato un trattamento settimanale con ixazomib rispetto al placebo in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi che avevano avuto una risposta parziale a una terapia di induzione con un inibitore del proteasoma o un immunomodulatore seguita da un condizionamento con melfalan ad alto dosaggio (200 mg/m²) e un singolo trapianto autologo.

Il trial ha coinvolto complessivamente 656 pazienti, che sono stati assegnati in rapporto 3: 2 al trattamento con ixazomib o un placebo nei giorni 1, 8 e 15 di cicli di 28 giorni, per un massimo di 26 cicli o fino alla progressione della malattia oppure alla comparsa di una tossicità intollerabile. Dopo i primi quat-

tro cicli di trattamento, la dose di ixazomib è stata aumentata da 3 a 4 mg.

L'endpoint primario dello studio era la PFS, valutata da un comitato di revisori indipendente, mentre l'endpoint secondario principale era la sopravvivenza globale (OS).

Per poter essere arruolati, i pazienti dovevano soddisfare diversi criteri, fra cui un'età superiore ai 18 anni, una diagnosi di mieloma multiplo confermata dalla citogenetica e dalla FISH prima del trapianto, una risposta documentata al trapianto autologo e un performance status ECOG pari a 0 o 2. Inoltre, non dovevano aver recidivato o non aver risposto dopo la terapia di prima linea, essere stati sottoposti a un doppio trapianto, avere comorbidità o altre condizioni gravi, o aver fatto una terapia di consolidamento dopo il trapianto.

Caratteristiche ben bilanciate nei due bracci

I due bracci di trattamento erano ben bilanciati al basale in termini di caratteristiche dei partecipanti e della malattia. L'età mediana dell'intero campione era di 59 anni, la percentuale di pazienti con malattia minima residua (MRD) negativa era identica nei due bracci (33%) e quella dei pazienti con MRD positiva era comparabile (63% contro 61%).

Nel gruppo ixazomib, il 15% dei pazienti aveva una citogenetica ad alto rischio, il 64% un rischio standard e 21% un rischio non classificabile, mentre nel gruppo di controllo le percentuali corrispondenti erano rispettivamente del 21%, 58% e 21%.

Il 59% dei pazienti in ciascun braccio aveva fatto una terapia di induzione comprendente un inibitore del proteasoma senza un agente immunomodulante, l'11% in ciascun braccio aveva ricevuto un immunomodulante senza un inibitore del proteasoma e il 30% in ciascun braccio era stato trattato con entrambi

gli agenti. I regimi di induzione assunti più comunemente dai partecipanti erano bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (46%), bortezomib, talidomide e desametasone (19%), e ciclofosfamide, talidomide e desametasone (5%). L'87% dei pazienti trattati con un immunomodulatore aveva assunto la talidomide.

I pazienti sono stati stratificati in base al regime di induzione, allo stadio della malattia secondo l'International Staging System (ISS) e alla risposta dopo il trapianto autologo.

La durata mediana del trattamento (con la dose pari a 4 mg) è risultata di 15,2 mesi nel braccio trattato con ixazomib e 16,2 mesi nel gruppo di controllo.

Miglioramento significativo della PFS, in tutti i sottogruppi; dati di OS non ancora maturi

La PFS mediana è risultata di 26,5 mesi con ixazomib contro 21,3 mesi con il placebo (HR 0,72; IC al 95% 0,582-0,890; P = 0,002); lo studio, quindi, ha centrato il suo endpoint primario.

Il beneficio di PFS si è osservato praticamente in tutti sottogruppi di pazienti, compresi quello di età fra 60 e 75 anni, quelli con citogenetica ad alto rischio o a rischio standard e quello con malattia in stadio III dell'ISS.

La PFS mediana è risultata rispettivamente di 38,6 mesi nel braccio ixazomib e 32,5 mesi nel braccio placebo nel sottogruppo con malattia MRD-negativa, e rispettivamente di 23,1 mesi contro 18,5 mesi nel sottogruppo con malattia MRD-positiva.

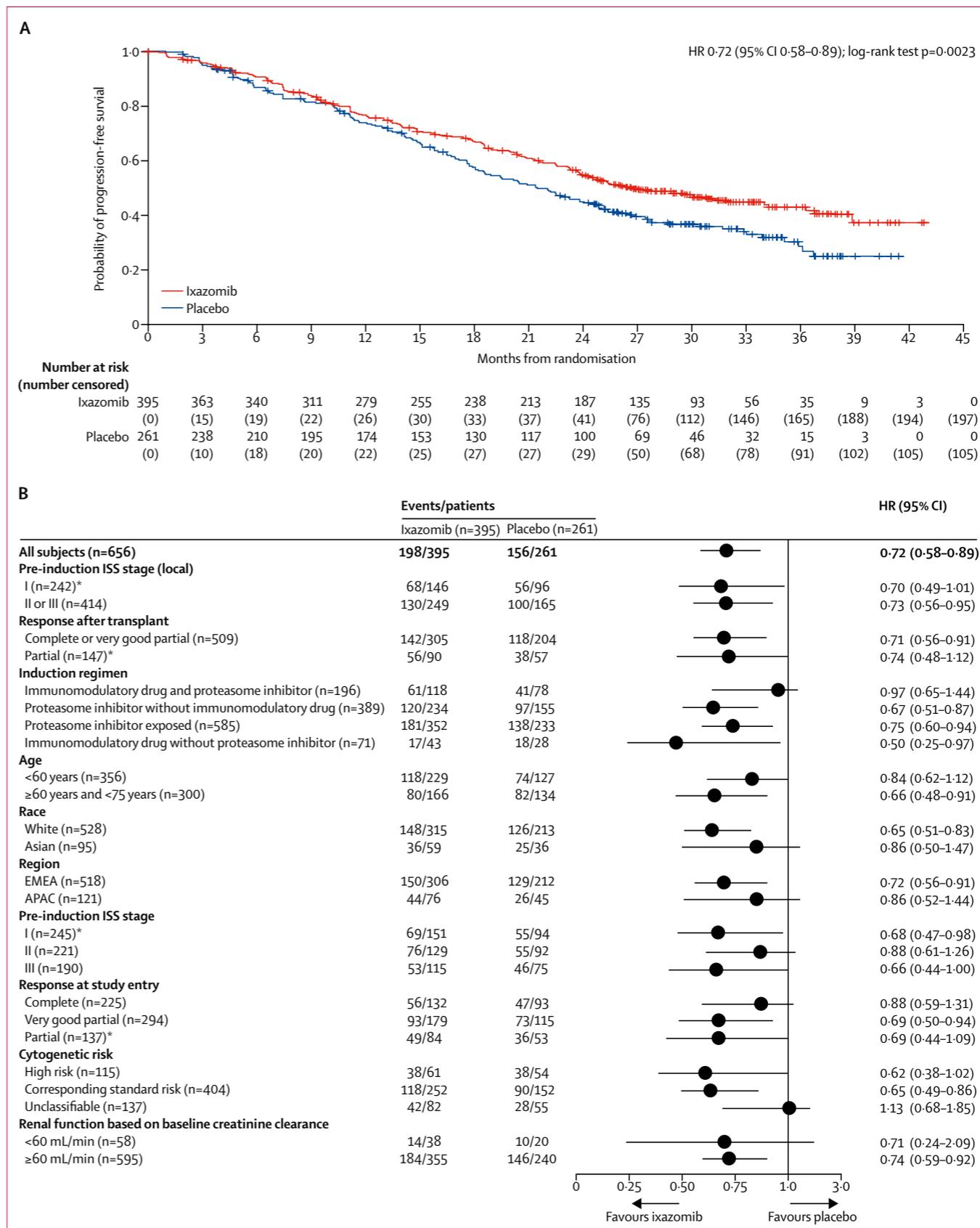


Figure 2: Kaplan-Meier analysis of progression-free survival in the intention-to-treat population (A) and by patient subgroups (B)
 Patient subgroups were prespecified apart from renal function (post-hoc analysis). The study was not powered to compare the primary endpoint between the patient subgroups shown in panel (B). Some subgroup data (eg, other categories under race) are not shown due to small patient numbers. APAC=Asia Pacific. EMEA=Europe, the Middle East and Africa. HR=hazard ratio. ISS=International Staging System. *Different total numbers of patients are given for pre-induction ISS I and patients achieving partial response because the first rows are per the stratification variables whereas the latter rows are per the raw patient-level data.

La percentuale di pazienti nei quali si è osservata una conversione da uno stato di MRD-positività a uno stato di MRD-negatività è risultata del 12% nel braccio trattato con ixazomib contro 7% nel braccio di controllo.

Dopo un follow-up mediano di 31 mesi, è stata riportata una percentuale di decessi pari al 14% e i dati di OS non sono maturi, in quanto l'OS mediana non è ancora stata raggiunta in nessuno dei due bracci e gli sperimentatori stanno continuando il follow-up.

Inoltre, si è osservato un approfondirsi delle risposte del tempo in entrambi i bracci, ma in misura maggiore in quello trattato con l'inibitore del proteasoma: 46% contro 32%. I pazienti che al momento dell'ingresso nello studio avevano una risposta parziale molto buona, poi migliorata fino a diventare una risposta completa dopo il trattamento, sono risultati il 43% con ixazomib contro il 32% con il placebo, mentre quelli che avevano una risposta parziale al momento dell'ingresso nello studio, poi diventata una risposta parziale molto buona o una risposta completa, sono risultati rispettivamente il 53% contro 34%.

Bassa tossicità e qualità della vita preservata

Questi benefici, scrivono Dimopoulos e i colleghi nella discussione, si sono ottenuti a fronte di «una bassa tossicità e una qualità della vita preservata».

L'incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado è stata del 78% nel braccio ixazomib contro 58% nel braccio placebo, mentre quella degli eventi avversi più comuni di grado ≥ 3 rispettivamente del 19% contro 5%.

Complessivamente, i pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi correlati al trattamento sono risultati rispettivamente il 7% contro 5%, mentre rispettivamente il 19% e il 5% ha dovuto ridurre il dosaggio. Complessivamente, il 79% dei

pazienti trattati con ixazomib e l'86% di quelli trattati con placebo, che non hanno interrotto la terapia a causa di una progressione della malattia, hanno completato i 24 mesi di trattamento.

La somministrazione di ixazomib, ha rimarcato Dimopoulos, non è risultata associata a un aumento degli eventi avversi epatici, cardiaci o renali. Inoltre, nel braccio trattato con l'inibitore del proteasoma non si è riscontrato alcun incremento del tasso di nuove neoplasie primarie (3% in ciascun braccio). Tuttavia, nel braccio trattato con ixazomib sono risultati più frequenti rispetto al braccio di controllo la nausea (39% contro 15%), la diarrea (35% contro 24%), il vomito (27% contro 11%) e l'artralgia (22% contro 12%). Inoltre, è stato registrato un decesso nel braccio trattato col farmaco, a fronte di un'assenza di decessi nel braccio placebo.

Il trattamento con ixazomib ha permesso di preservare anche la qualità della vita, come dimostrato dai punteggi ottenuti con due diversi questionari di valutazione (EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-MY-20), risultati simili nei due gruppi nel tempo.

Dimopoulos ha spiegato che sono già in corso ulteriori studi in cui si valuta ixazomib in combinazione di altri farmaci, al fine di migliorare ulteriormente gli outcome dei pazienti.

«Per esempio», ha commentato Zamagni a questo proposito «si potrà pensare di utilizzare una doppietta ixazomib-lenalidomide nei pazienti ad alto rischio citogenetico».

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M.A. Dimopoulos, et al. TOURMALINE-MM3 study group. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Dec 10. pii: S0140-6736(18)33003-4; doi: 10.1016/S0140-6736(18)33003-4.

[Leggi](#)

Mieloma multiplo altamente pretrattato, oltre un quarto dei pazienti risponde a selinexor

Il trattamento con una combinazione dell'inibitore di XPO1 selinexor e desametasone a basso dosaggio si è associato a un tasso di risposta complessiva (ORR) del 26,2% in pazienti pesantemente pretrattati con mieloma multiplo penta-refrattario (una popolazione per la quale al momento non esiste un regime di cura standard), nella parte 2 dello studio registrativo **STORM**.

Le risposte, inoltre, si sono ottenute rapidamente e la maggior parte dei pazienti ha ottenuto una stabilizzazione della malattia con questo regime contenente selinexor, che è il primo farmaco orale sperimentale a dimostrarsi attivo in questa popolazione di pazienti.

Inoltre, si è osservata una sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di 3,7 mesi e una sopravvivenza globale (OS) mediana di 8,6 mesi.

Questi e altri risultati del trial sono stati presentati di recente a San Diego, all'ultimo congresso annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASH).

I presupposti dello studio

«Un numero sempre crescente di pazienti è esposto agli inibitori del proteasoma – bortezomib e carfilzomib –, agli agenti immunomodulatori e all'anticorpo anti-CD38 daratumumab, ma alla fine molti di essi sviluppano un mieloma refrattario a tutte e tre le classi di farmaci e hanno una prognosi infausta», ha spiegato il primo autore dello studio, **Ajai Chari**, direttore del Multiple Myeloma Program, presso la Mount Sinai School of Medicine di New York City.

«Lo studio STORM Parte 2 ha arruolato la popolazione di pazienti con mieloma multiplo più ampia e più pesantemente pretrattata mai coinvolta finora in un trial clinico prospettico», ha aggiunto il professore. «I pazienti avevano fatto in precedenza una mediana di sette terapie nell'arco di 6,6 anni e per questi soggetti finora non c'erano terapie note disponibili in grado di offrire un beneficio clinico».

In uno studio di fase 1 precedente, di dose-escalation, dosaggi di selinexor compresi fra 3 e 60 mg/m² senza desametasone hanno mostrato un'attività limitata; tuttavia, la combinazione di selinexor 45 mg/m² più desametasone 20 mg due volte alla settimana è risultata associata a un ORR del 50%. Da notare che questi pazienti non erano stati esposti a daratumumab e non erano quadri-refrattari. Nella parte 1 dello studio STORM, che ha arruolato pazienti sia quadri- sia penta-refrattari, il trattamento con selinexor 80 mg più desametasone 20 mg due volte alla settimana, si è associato a un ORR del 21%.

Lo studio STORM

Sulla base di questi risultati, Chari e i colleghi hanno avviato la parte 2 registrativa dello studio, arruolando una coorte aggiuntiva di 123 pazienti con mieloma multiplo penta-refrattario e già esposto alle tre classi di farmaci, già trattati precedentemente con bortezomib, carfilzomib, pomalidomide, daratumumab, un agente alchilante e glucocorticoidi. I dati presentati dall'autore al congresso americano si riferiscono appunto a questo gruppo di pazienti.

I partecipanti sono stati trattati con selinexor 80 mg più de-sametasone 20 mg due volte a settimana, nei giorni 1 e 3, per ciascun ciclo di 28 giorni.

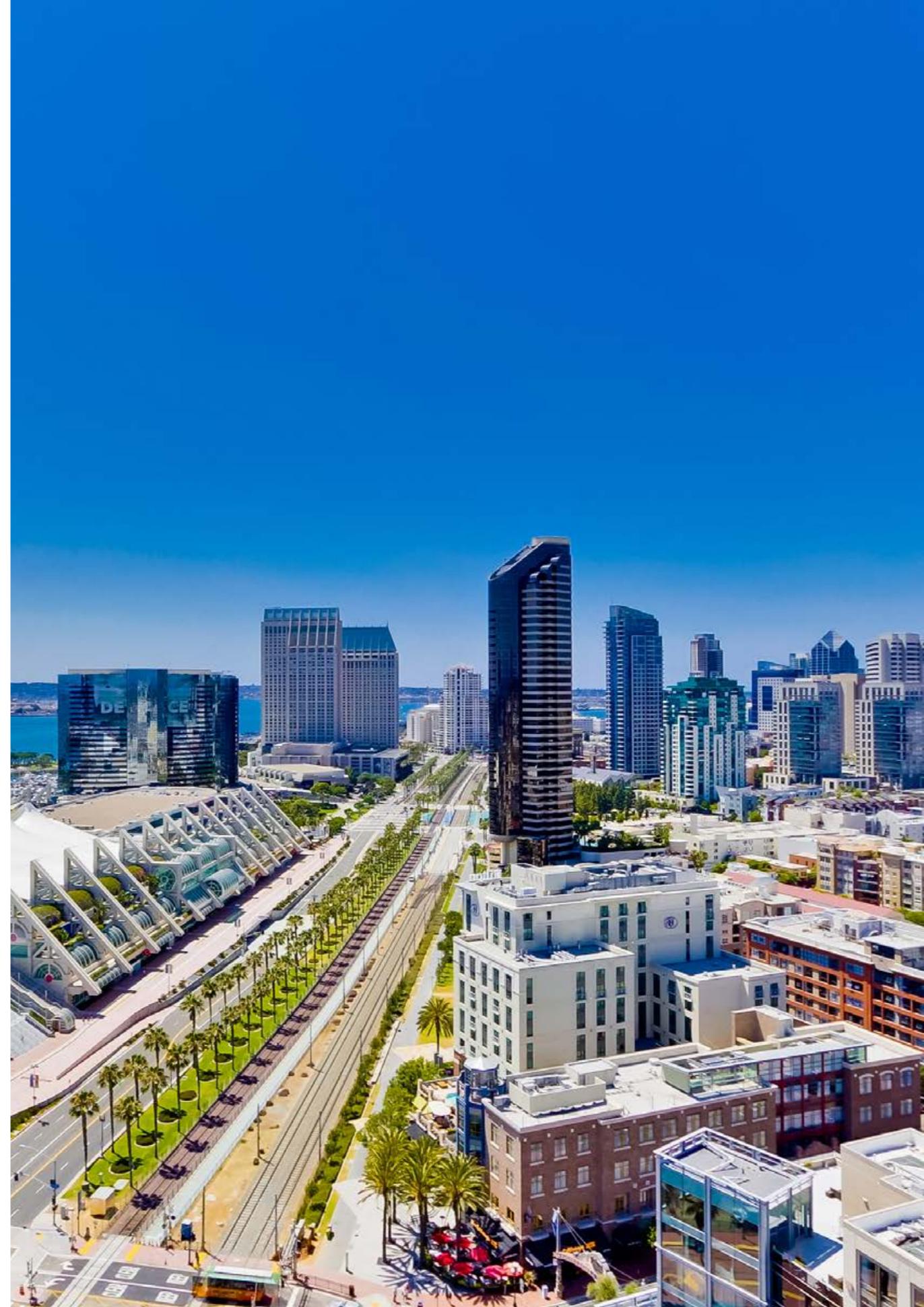
I criteri di inclusione erano «relativamente permissivi», ha osservato Chari, e comprendevano una clearance della creatinina (CrCl) non al di sotto di 20 ml/min, una conta assoluta dei neutrofili pari almeno a 1000/mm³ e piastrine non inferiori a 75.000/mm³ (o superiori a 50.000/mm³ se con plasmacellule nel midollo superiori al 50%).

L'età mediana dei partecipanti era di 65 anni (range: 40-86) e il tempo mediano trascorso dalla diagnosi era di 6,6 anni (range, 1,1-23,4). Un terzo dei pazienti aveva una CrCl < 60 ml/min, il 12% una CrCl < 40 ml/min e oltre la metà (il 53%) presentava una citogenetica ad alto rischio.

Pazienti altamente pretrattati e in rapida progressione

La variazione percentuale mediana dei marcatori del mieloma multiplo, dal momento dello screening al primo giorno del primo ciclo di trattamento, è risultata del 22%, a dimostrazione della natura rapidamente progressiva della malattia dei pazienti, ha fatto notare il professore.

Il numero mediano di regimi ai quali i partecipanti erano stati sottoposti prima di entrare nello studio STORM era pari a sette e il 29,5% di essi aveva già fatto 9 o più linee di terapia. «Questi sono pazienti ad alto rischio che avevano fatto una sequenza di svariate linee di terapia in un arco di breve ed erano risultati refrattari agli agenti più attivi, potenti e approvati più di recente in ogni classe; inoltre, il 96% dei pazienti era refrattario a carfilzomib, pomalidomide e daratumumab», ha sottolineato Chari. Il professore ha spiegato che due pazienti (l'1,6%) erano progrediti perfino dopo essere stati sottoposti alla terapia con le cellule CAR-T.



Complessivamente, il 68% dei pazienti presentava un mieloma penta-refrattario e l'84% aveva fatto in precedenza un trapianto di cellule staminali. Daratumumab era l'ultima terapia effettuata nel 48% dei pazienti, seguita da un regime di combinazione contenente daratumumab, nel 70%.

Risposte in oltre un quarto dei pazienti, ottenute rapidamente e simili nei sottogruppi

Al momento del cutoff dei dati (17 agosto 2018), cinque pazienti (4,1%) erano ancora in trattamento, mentre i restanti 118 (il 95,9%) lo avevano interrotto. Le cause più comuni dell'interruzione sono state la progressione della malattia (55,1%) e gli eventi avversi (32,2%), di cui il 19,5% correlati al trattamento con selinexor più desametasone.

Il 19,7% dei pazienti ha ottenuto risposta parziale molto buona e il 6,5% una risposta parziale più che molto buona, compresi due pazienti (l'1,6%) con risposte complete stringenti e una negatività della malattia minima residua (MRD). In particolare, i due pazienti progrediti dopo la terapia con le cellule CAR-T hanno raggiunto una risposta parziale.

Il tempo mediano di risposta, ha osservato Chari, è stato molto breve – solo un mese – e la durata mediana della risposta è stata di 4,4 mesi.

Le analisi sui sottogruppi hanno evidenziato tassi di risposta simili indipendentemente dall'ultima terapia precedente effettuata dai pazienti.

Il disperato bisogno di un'opzione terapeutica dei pazienti penta-refrattari è dimostrato dalla OS mediana di soli 1,7 mesi nei pazienti in progressione, ha fatto notare Chari. La OS mediana è salita a 5,9 mesi nei pazienti che hanno raggiunto una stabilizzazione della malattia ed è aumentata ulteriormente, raggiungendo i 15,6 mesi nei pazienti che hanno raggiunto una risposta minima o parziale, il che, ha rimarcato l'autore, evi-

denzia l'importanza di cercare risposte minime o parziali nei pazienti fortemente pretrattati.

La durata mediana del trattamento con selinexor più desametasone è stata di 9 settimane (range: 1-60+), durante le quali il 79,7% dei pazienti ha richiesto una modifica del dosaggio, nella maggior parte dei casi durante i primi due cicli.

Effetti collaterali reversibili, dose- e schedula dipendenti

Gli eventi avversi non ematologici correlati al trattamento di qualsiasi grado più comuni sono stati la nausea (69,1%), l'affaticamento (56,1%), l'anoressia (52,0%), la perdita di peso (47,2%), il vomito (35%), la diarrea (33,3%) e l'iponatriemia (30,9%), mentre gli eventi avversi di grado 3 più frequenti sono stati l'affaticamento (18,7%), l'iponatremia (16,3%) e la nausea (9,8%).

Gli eventi avversi ematologici correlati al trattamento di qualsiasi grado sono stati la trombocitopenia (67,5%), l'anemia (48,0%), la neutropenia (36,6%), la leucopenia (29,3%) e la linfopenia (13,8%).

«Gli effetti collaterali di selinexor sono stati in genere reversibili, senza evidenze di tossicità a carico degli organi principali né tossicità cumulativa», ha riferito Chari. Inoltre, ha aggiunto il professore, sono risultati dose- e schedula-dipendenti. Dal momento che il farmaco attraversa la barriera ematoencefalica, l'autore ha anche sottolineato l'importanza di un'identificazione rapida, una valutazione frequente e un'implementazione di misure di supporto nella gestione degli effetti avversi del farmaco.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A. Chari, et al. Results of the pivotal STORM study (Part 2) in penta-refractory multiple myeloma (MM): deep and durable responses with oral selinexor plus low dose dexamethasone in patients with penta-refractory MM. ASH 2018; abstract 598.

[Leggi](#)

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

- Sindromi mielodisplastiche, ferro-chelazione con deferasirox migliora la sopravvivenza
- Sindromi mielodisplastiche: luspatercept aumenta indipendenza da trasfusioni



Prof.ssa Valeria Santini

**Terapia delle sindromi mielodisplastiche:
stato dell'arte e novità dal congresso ASH 2018**



Prof. Matteo Giovanni Della Porta

**Cosa fare quando le sindromi mielodisplastiche
evolvono in leucemia acuta?**

 **GUARDA IL VIDEO**

 **GUARDA IL VIDEO**



Sindromi mielodisplastiche, ferro-chelazione con deferasirox migliora la sopravvivenza

La terapia ferro-chelante con deferasirox conferma di fornire un beneficio clinico a livello di diversi tessuti e per la prima volta dimostra di prolungare la sopravvivenza libera da eventi (EFS) non fatali rispetto al placebo in pazienti adulti con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio e con sovraccarico di ferro.

Sono le conclusioni dello studio **TELESTO**, un trial multicentrico internazionale di fase 2, presentato di recente al convegno annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego, da un italiano, **Emanuele Angelucci**, direttore dell'Ematologia e del centro trapianti di midollo osseo dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

Sopravvivenza senza eventi quasi un anno più lunga con deferasirox

«Lo studio ha dimostrato che un paziente sottoposto a chelazione del ferro con deferasirox ha una EFS, è cioè vivo e non è andato incontro a eventi quale una patologia del cuore o del fegato o una trasformazione in leucemia, di quasi anno superiore rispetto a chi non fa la terapia ferro-chelante», ha dichiarato ai nostri microfoni Angelucci, che è il primo firmatario del lavoro.

«Finora la prova del beneficio di questo farmaco già approvato veniva da studi retrospettivi, che, com'è noto, sono soggetti a bias. TELESTO è il primo studio prospettico randomizzato a evidenziare il vantaggio offerto da deferasirox in questi pazienti, confermando la validità dell'indicazione e definendo il beneficio clinico una volta per tutte», ha sottolineato lo specialista.



Dott. Emanuele Angelucci

Sindromi mielodisplastiche, deferasirox allunga la sopravvivenza senza eventi

 **GUARDA IL VIDEO**

Sindromi mielodisplastiche e anemia

Le sindromi mielodisplastiche comprendono un gruppo di disturbi caratterizzati da un malfunzionamento del midollo osseo che provoca anemia, alterazioni citogenetiche e molecolari e progressione, in tempi che variano da paziente a paziente, verso una leucemia mieloide acuta.

«In Italia ci sono molti pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche perché, sebbene l'incidenza sia di 4-5 nuovi casi all'anno per 100mila abitanti, fortunatamente oggi questi pazienti sopravvivono a lungo, per cui la prevalenza della malattia è rilevante. Ad ogni centro ematologico afferiscono oggi decine e a volte centinaia di soggetti affetti da questa patologia», ha spiegato Angelucci.

Il problema del sovraccarico di ferro

A causa della compromissione dell'emopoiesi, la maggior parte dei pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio finisce per sviluppare un fabbisogno cronico di trasfusioni di globuli rossi, che porta a un sovraccarico di ferro, il quale danneggia la funzione d'organo e contribuisce a ridurre la sopravvivenza.

«Una trasfusione contiene 200 mg di ferro. L'organismo umano non ha la capacità di eliminare questo eccesso di ferro, che finisce per dar luogo a tossicità a carico di vari tessuti, tra cui fegato, pancreas, cuore, midollo osseo stesso; il più sensibile, specialmente nelle persone di una certa età, è probabilmente il cuore», ha aggiunto l'ematologo.

Anche se la terapia ferro-chelante ha ripetutamente dimostrato di migliorare gli outcome nei pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio, la maggior parte degli studi eseguiti finora presentava limitazioni di vario tipo, tra cui la già citata natura retrospettiva.

Lo studio TELESTO

Per superarle e dimostrare in modo definitivo il beneficio della terapia ferro-chelante con deferasirox, Angelucci e i colleghi

hanno effettuato lo studio TELESTO, un trial prospettico randomizzato, controllato e in doppio cieco, al quale hanno preso parte 60 centri di 16 Paesi diversi.

Lo studio ha coinvolto 225 pazienti di almeno 18 anni di età affetti da sindromi mielodisplastiche a rischio basso o intermedio-1 secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS), assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con deferasirox 10-40 mg/kg/die o un placebo.

L'endpoint primario dello studio era l'EFS (dove gli eventi erano rappresentati dal decesso oppure lo sviluppo di un evento cardiaco o epatico o la trasformazione verso una leucemia mieloide acuta), valutata da un comitato di revisori indipendenti.

Il 72,4% del campione aveva una sindrome mielodisplastica a rischio intermedio-1, il 60,9% era di sesso maschile, l'età media era di 61,0 anni e le caratteristiche di base erano abbastanza ben bilanciate nei due gruppi, tranne per il fatto che un maggior numero di pazienti del gruppo trattato con deferasirox aveva almeno 75 anni (25,5% contro 17,1%). I pazienti del gruppo in trattamento attivo e quelli di controllo avevano ricevuto una media di 20,28 e 20,27 unità internazionali di trasfusioni globuli rossi nei 6 mesi precedenti la randomizzazione.



Sopravvivenza globale e senza eventi superiore con deferasirox

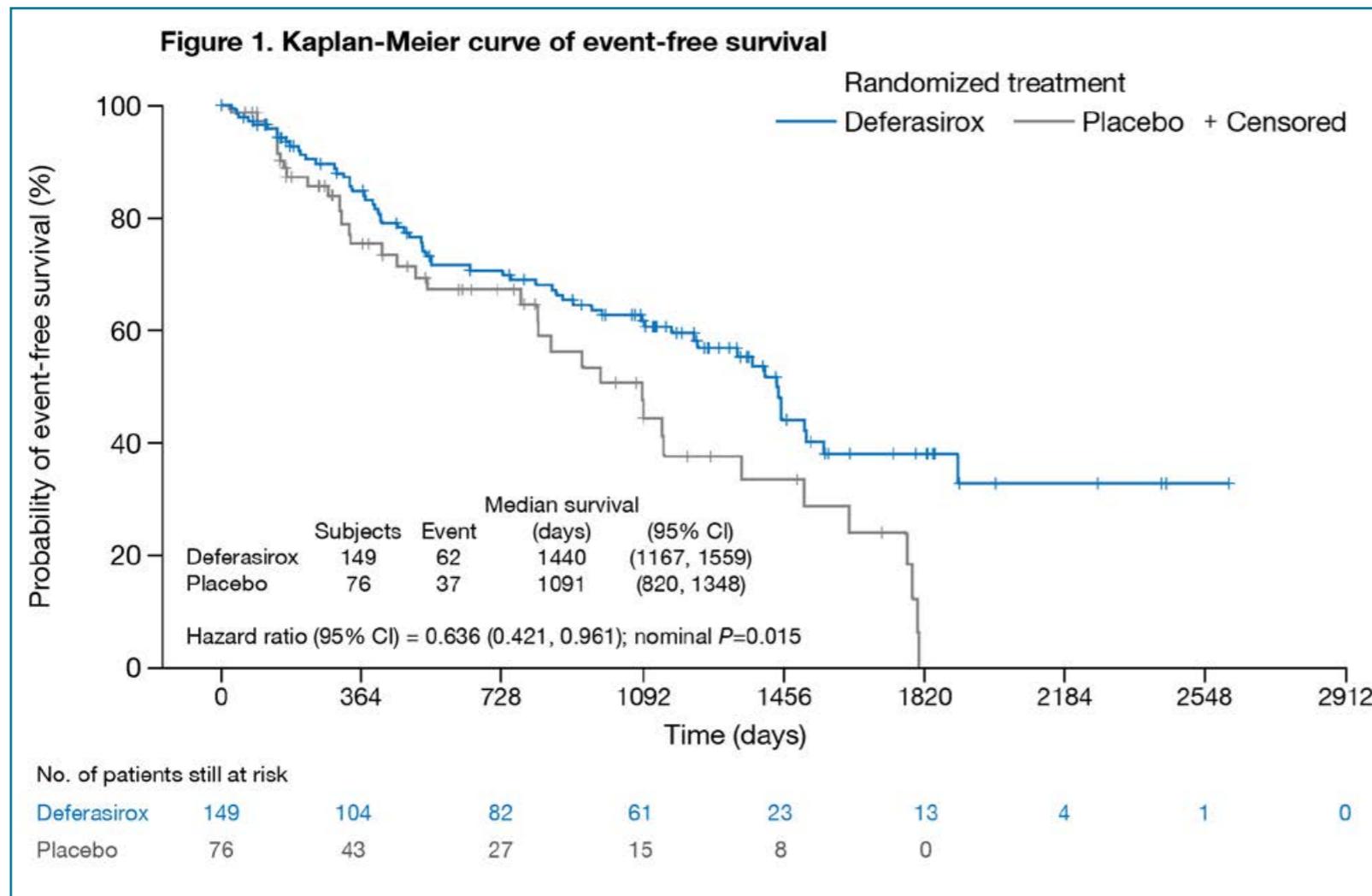
Il tempo mediano di trattamento è risultato più lungo nel gruppo trattato con deferasirox rispetto al gruppo di controllo (587,5 giorni contro 370,5 giorni) e i pazienti che sono stati trattati per almeno 2 anni sono stati il rispettivamente il 43,9% contro 25,0%.

Il trattamento con deferasirox si è associato a un prolungamento della EFS mediana di 349 giorni rispetto al placebo (1440 giorni contro 1091 giorni), con una riduzione del rischio di decesso o eventi del 36,4% (HR 0,636; P = 0,015), mentre l'EFS stimata a 3 anni è risultata del 61,5% nel braccio sottoposto alla ferro-chelazione e 47,3% nel braccio placebo.

La robustezza dell'effetto del trattamento positivo con deferasirox è stata confermata da varie analisi di sensibilità, scrivono gli autori nel loro abstract

Anche la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata più lunga nel gruppo trattato con deferasirox (1907 giorni contro 1509 giorni; HR 0,832; IC al 95% 0,54-1,28; P = 0,200), anche se, sottolineano Angelucci e i colleghi, la terapia ferro-chelante attuata dopo l'interruzione del trattamento in studio potrebbe aver diluito qualsiasi potenziale differenza di OS.

Inoltre, riferiscono i ricercatori, i livelli di ferritina sierica sono diminuiti nel tempo nel braccio deferasirox, mentre sono aumentati nel braccio placebo.



Conferme anche per il profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza è risultato in linea con quello atteso sulla base di quanto emerso negli studi precedenti su deferasirox nei pazienti adulti con sindrome mielodisplastica e sovraccarico di ferro.

Gli eventi avversi più frequenti (con un'incidenza almeno del 20% in entrambi i bracci) sono stati diarrea (24,7% con deferasirox contro 23,9% con il placebo), piressia (rispettivamente 21,8% contro 18,7%), infezioni del tratto respiratorio superiore (16,7% contro 22,7%), tosse (12,6% contro 11,3%) e aumento della creatinina (15,9% contro 0,9%).

«Al di là dell'aumento della creatinina, che ha avuto un'incidenza nettamente

superiore nel braccio in trattamento attivo rispetto al braccio placebo, gli eventi avversi sono stati sostanzialmente paragonabili nei due bracci e, comunque, sono stati tutti eventi lievi e facilmente gestibili», ha osservato Angelucci.

Gli eventi avversi gravi riportati più frequentemente ($\geq 5\%$ in entrambi i bracci) sono stati anemia, ipertensione, trombocitopenia e infezione polmonare, anche questi complessivamente comparabili nei due gruppi di trattamento.

«Questi risultati sono a supporto dell'uso di deferasirox nei pazienti adulti affetti da sindrome mielodisplastica a rischio basso/intermedio-1 con sovraccarico di ferro», concludono Angelucci e i colleghi, aggiungendo che, dato l'attuale panorama terapeutico, è improbabile che in futuro si possa fare un altro studio randomizzato simile a TELESTO.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

E. Angelucci, et al. Safety and Efficacy, Including Event-Free Survival, of Deferasirox Versus Placebo in Iron-Overloaded Patients with Low- and Int-1-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Outcomes from the Randomized, Double-Blind Telesto Study. ASH 2018; abstract 234.

[Leggi](#)



PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci



CAR T-CELLS

LEUCEMIE

LINFOMI

MIELOMA MULTIPLIO

SINDROMI
MIELODISPLASTICHE

BETA-TALASSEMIA

VARIE

Sindromi mielodisplastiche: luspatercept aumenta indipendenza da trasfusioni

Il trattamento con luspatercept ha ridotto in modo significativo la necessità di trasfusioni frequenti di globuli rossi in quasi il 53% dei pazienti con anemia associata a sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio, nello studio di fase 3 **MEDALIST**, da poco presentato a San Diego, in apertura della sessione plenaria al convegno annuale dell'American Society of Hematology (ASH). Inoltre, il nuovo agente è stato generalmente ben tollerato nella popolazione studiata.

Con luspatercept, più pazienti raggiungono la trasfusione-indipendenza

Nello studio, il 37,9% dei pazienti trattati con luspatercept ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 8 settimane nelle prime 24 settimane (endpoint primario), contro il 13,2% dei pazienti di controllo, trattati con un placebo (OR 5,1; P < 0,0001).

Il trattamento con luspatercept ha migliorato anche i risultati relativi a due endpoint secondari chiave. Complessivamente, il 52,9% dei pazienti trattati con luspatercept ha ottenuto un miglioramento ematologico eritroide (definito come una riduzione del fabbisogno di trasfusioni di almeno 4 unità nell'arco di 8 settimane o un aumento medio dell'emoglobina di almeno 1,5 g/dl in 8 settimane, in assenza di trasfusioni) contro l'11,8% dei controlli (P < 0,0001). Inoltre, il 28,1% dei pazienti del braccio luspatercept ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 12 settimane nelle prime 24 settimane contro il 7,9% nel braccio placebo (OR 5,1; P = 0,0002).



Dott.ssa Esther Natalie Oliva

Sindromi mielodisplastiche, con luspatercept servono meno trasfusioni nei pazienti anemici

GUARDA IL VIDEO

«L'anemia grave che provoca la dipendenza da trasfusioni di eritrociti rappresenta una grossa sfida per i pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche a basso rischio o a rischio intermedio. I pazienti divenuti resistenti o refrattari ai trattamenti attualmente disponibili hanno poche alternative», ha dichiarato l'autore senior dello studio, **Alan F. List**, del Moffitt Cancer Center di Tampa, in Florida.

«I risultati dello studio MEDALIST sono molto promettenti, perché consolidano l'ipotesi che agire in modo selettivo sulla maturazione dei precursori dei globuli rossi potrebbe risolvere l'anemia dei pazienti, consentendogli di arrivare all'indipendenza trasfusionale».

«Il trial dimostra che, nella popolazione studiata, circa un paziente su tre può rispondere al trattamento raggiungendo la trasfusione-indipendenza. In un gruppo di pazienti come questo, ai quali fino ad oggi si potevano offrire solo trasfusioni e terapia ferro-chelante, penso che un farmaco come luspatercept rappresenti davvero una svolta e una possibilità di cura», ha sottolineato ai nostri microfoni **Esther Natalie Oliva**, dell'Ospedale Bianchi-Melacrino-Morelli di Reggio Calabria.

I presupposti dello studio MEDALIST

Luspatercept è il capostipite della classe degli agenti stimolanti la maturazione eritroide (EMA), che si ritiene regolino la maturazione degli eritrociti in fase avanzata. L'anemia associata a sindrome mielodisplastica a basso rischio può associarsi a un'eritropoiesi inefficace, che a sua volta porta ad anemia e inoltre a una dipendenza del paziente dalle trasfusioni di globuli rossi, ha spiegato List durante la sua presentazione.

«I pazienti con anemia da sindrome mielodisplastica a basso rischio, la citopenia sintomatica più comune di cui ci occupiamo, nella maggior parte dei casi diventano col tempo dipendenti dalle trasfusioni. E con questo arriva la complicità del sovraccarico di ferro», ha detto l'autore.

La terapia di prima linea per l'anemia associata a sindrome mielodisplastica a basso rischio è rappresentata dagli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA); tuttavia, ci sono poche opzioni disponibili per i pazienti che sono refrattari a questi agenti o non idonei ad assumerli, ha aggiunto il professore. Ciò si traduce in un bisogno clinico non soddisfatto di opzioni di trattamento sicure ed efficaci per ridurre il fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi in questi pazienti.

Lo studio MEDALIST

MEDALIST è un trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, nel quale si sono valutati l'efficacia e la sicurezza di luspatercept per il trattamento di pazienti di almeno 18 anni che presentavano anemia associata a sindromi mielodisplastiche con sideroblasti ad anello (RS+) a rischio molto basso, basso o intermedio secondo il Revised International Prognostic Scoring System, che necessitavano di almeno due trasfusioni di eritrociti ogni 2 mesi ed erano non idonei, intolleranti o non rispondenti alla terapia con ESA.

Lo studio ha coinvolto 65 centri distribuiti fra Canada, Stati Uniti, Turchia ed Europa (per un totale di 11 Paesi), presso il quale sono stati arruolati 229 pazienti, assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con luspatercept 1 mg/kg (dose iniziale, che poteva essere aumentata fino a 1,75 mg/kg) o un placebo sottocute ogni 3 settimane.

La mediana di età dei partecipanti era di 71 anni per il braccio luspatercept e 72 anni per il braccio placebo. La mediana delle trasfusioni necessarie era di cinque unità di globuli rossi ogni 8 settimane in entrambi i gruppi.

Profilo di sicurezza confermato

Il profilo di sicurezza di luspatercept è risultato coerente con quello riportato per il farmaco nello studio di dose-finding di fase 2 PACE-MDS.

3 eventi avversi di grado 3 correlati al trattamento si sono verificati in 1 paziente ciascuno (mialgia, aumento della conta delle cellule e generale salute generale deterioramento).

In quattro pazienti si è osservata una progressione verso una leucemia mieloide acuta: tre (il 2%) nel braccio luspatercept e

uno (l'1,3%) nel braccio placebo. Inoltre, cinque pazienti trattati col farmaco (il 3,3%) e quattro controlli (il 5,3%) hanno sviluppato durante il trattamento una o più reazioni fatali.

Luspatercept al momento non è approvato in nessun Paese e per nessuna indicazione. Celgene e Acceleron Pharma, le aziende che lo stanno sviluppando congiuntamente, hanno fatto sapere di voler presentare la richiesta di autorizzazione alla Food and drug administration (Fda) e alla European medicines agency (Ema) nella prima metà del 2019. Inoltre, stanno studiando il farmaco in pazienti con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio non trattati in precedenza con ESA nello studio di fase 3 COMMANDS.

Possibile nuova terapia dopo anni di stasi

«Luspatercept è una potenziale nuova terapia che riteniamo possa essere molto efficace come trattamento per i pazienti con anemia associata a sindrome mielodisplastica a basso rischio con sideroblasti ad anello, che richiedono trasfusioni di globuli rossi», ha concluso List.

Il moderatore della conferenza stampa nella quale è stato presentato lo studio, **David P. Steensma**, del Dana-Farber Cancer Institute e dell'Harvard Cancer Center di Boston, ha concordato sul fatto che, in attesa dei risultati prossimi studi, luspatercept potrebbe essere un agente utile in un panorama terapeutico nel quale non vi sono stati molti progressi negli ultimi anni.

«Sarebbe utile avere questa nuova aggiunta al nostro armamentario terapeutico per la sindrome mielodisplastica, perché sono passati 12 anni da quando si è avuta un'approvazione da parte dell'Fda di un nuovo farmaco per la sindrome mielodisplastica, mentre ce ne sono state sette per la leucemia mieloide acuta nell'ultimo anno e mezzo», ha sottolineato il professore.

Secondo Oliva, inoltre, «luspatercept potrebbe essere promettente anche nei pazienti con mielodisplasia a basso rischio trasfusione-dipendenti, ma senza sideroblasti ad anello, come indicato da uno studio precedente nel quale ha mostrata una certa efficacia, seppure non equivalente a quella osservata nei pazienti con sideroblasti ad anello».

Che cos'è luspatercept e come agisce

Luspatercept è il capostipite della classe EMA ed è una forma modificata del recettore dell'activina di tipo IIB, una proteina che riveste un ruolo fondamentale nel processo di formazione di nuovi globuli rossi (eritropoiesi). Il nuovo farmaco agisce intrappolando i ligandi dell'activina e del recettore del TGF-beta, e bloccando, in tal modo, la trasduzione dei segnali TGF-mediati e activina-mediati.

In questo modo, contribuisce al ripristino della maturazione delle cellule ematopoietiche e alla produzione dei globuli rossi. Studi clinici di fase 3 hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di luspatercept nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (studio MEDALIST) e nei pazienti beta talassemici (studio BELIEVE).

Attualmente, oltre allo studio COMMANDS in pazienti con sindrome mielodisplastica, sono in lo studio BEYOND, un trial di fase 2 in pazienti con beta talassemia non trasfusione-dipendente e, infine, uno studio di fase 2 in pazienti con mielofibrosi.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

P. Fenaux, et al. The Medalist Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. ASH 2018; abstract 1.

[Leggi](#)

BETA-TALASSEMIA

- Beta talassemia, meno trasfusioni con luspatercept, capostipite degli agenti di maturazione eritroide
- Beta talassemia trasfusione dipendente, positivi i nuovi dati della terapia genica a base di LentiGlobin

Beta talassemia, meno trasfusioni con luspatercept, capostipite degli agenti di maturazione eritroide

Il trattamento con luspatercept permette di ottenere riduzioni significative del fabbisogno di trasfusioni dei globuli rossi nei pazienti adulti affetti da beta-talassemia trasfusione-dipendente. È questo il risultato chiave dello studio registrativo di fase 3 **BELIEVE**, appena presentato al congresso della Società americana di ematologia (ASH), a San Diego, da **Maria Domenica Cappellini**, Ordinario di medicina interna all'Università degli Studi di Milano.

Luspatercept è risultato anche generalmente ben tollerato in questa popolazione di pazienti.

«Attualmente lo standard di cura per aiutare i pazienti beta-talassemmici a gestire l'anemia che li colpisce consiste in trasfusioni periodiche di eritrociti da effettuare per tutta la vita e che, nel tempo, possono comportare sovraccarico di ferro e comorbidità potenzialmente letali», ha spiegato Cappellini. «Questi risultati dello studio BELIEVE sono estremamente interessanti in quanto suggeriscono che luspatercept possa aiutare i pazienti a ridurre la dipendenza dalle trasfusioni di eritrociti».

Lo studio BELIEVE

BELIEVE è uno studio multicentrico internazionale randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, nel quale si è confrontato luspatercept associato alla miglior terapia di supporto (Best Supportive Care, BSC) con un placebo più la BSC in



Prof.ssa Maria Domenica Cappellini

Beta-talassemia, luspatercept riduce il bisogno di trasfusioni nei pazienti anemici

 **GUARDA IL VIDEO**

pazienti adulti beta-talassemmici (età media 30 anni in entrambi i bracci di trattamento) che necessitavano di trasfusioni periodiche di eritrociti, arruolati presso 65 centri di 15 Paesi.

Lo studio ha coinvolto 336 pazienti, assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con luspatercept 1 mg/kg (aumentabile fino a 1,25 mg/kg) più BSC o un placebo più BSC ogni 3 settimane, per un massimo di 48 settimane.

La miglior terapia di supporto era definita come una terapia a base di trasfusioni di eritrociti e di chelazione del ferro, per

mantenere stabile il livello di emoglobina rispetto al valore basale in ciascun paziente.

Dopo l'unblinding e la valutazione da parte di un comitato indipendente per il monitoraggio della sicurezza dei dati è stato autorizzato il passaggio al gruppo trattato con luspatercept e il follow-up dei pazienti trattati con luspatercept più BSC durerà fino a 3 anni.

Endpoint primario: la risposta eritroide

L'endpoint primario era rappresentato dalla risposta eritroide, definita come una riduzione di almeno il 33% del fabbisogno di trasfusioni di eritrociti (con una riduzione di almeno 2 unità di eritrociti) nelle settimane dalla 13 alla 24 rispetto al valore basale, riferito al fabbisogno trasfusionale nelle 12 settimane precedenti la randomizzazione.

Oltre alla valutazione della risposta eritroide, il trial comprendeva anche endpoint secondari tra cui una riduzione almeno del 33% rispetto al valore basale del fabbisogno di trasfusioni di eritrociti nelle settimane dalla 37 alla 48, una riduzione almeno del 50% del fabbisogno di trasfusioni nelle settimane dalla 13 alla 24, una riduzione almeno del 50% del fabbisogno di trasfusioni nelle settimane dalla 37 alla 48 e la variazione media del fabbisogno trasfusionale nelle settimane dalle 13 alla 24.

I pazienti erano stati trattati con una mediana di sei unità di globuli rossi nelle 12 settimane prima del trattamento e il 58% in ciascun braccio era stato sottoposto a splenectomia.

Minore dipendenza dalle trasfusioni di eritrociti con luspatercept

«Lo studio BELIEVE ha centrato sia il suo obiettivo primario, con una differenza statisticamente molto elevata a favore del

braccio trattato con luspatercept, sia gli obiettivi secondari», ha affermato Cappellini.

Infatti, i pazienti che hanno raggiunto la risposta eritroide sono stati significativamente più numerosi nel braccio trattato con luspatercept rispetto al braccio di controllo: 21,4% contro 4,5% (OR 5,79; P < 0,0001).

Un risultato analogo si è ottenuto riguardo alla quota di pazienti che hanno raggiunto una riduzione almeno del 33% rispetto basale del fabbisogno di trasfusioni di eritrociti nelle settimane dalla 37 alla 48: rispettivamente 19,6% contro 3,6% (P < 0,0001).

La differenza tra il braccio luspatercept e il braccio placebo riguardo alla variazione media rispetto al basale del fabbisogno trasfusionale nelle settimane 13-24 è risultata di 1,35 unità di eritrociti in meno nel braccio trattato col farmaco sperimentale.

I ricercatori hanno osservato differenze statisticamente significative a favore del braccio trattato con luspatercept anche per tutti gli altri endpoint relativi alla riduzione del fabbisogno trasfusionale.

«Per un paziente affetto da beta-talassemia, che deve sottoporsi a un regime trasfusionale e, di conseguenza, a una terapia ferro-chelante continuativa, la possibilità di ridurre il fabbisogno di trasfusioni con un farmaco come luspatercept che si somministra sottocute ogni 3 settimane, credo possa avere un impatto enorme, non solo sulla malattia, ma anche sulla qualità di vita dei pazienti», ha commentato Cappellini.

Profilo di sicurezza e tollerabilità in linea con i dati della fase 2

Gli eventi avversi osservati nello studio sono risultati generalmente in linea con quelli riportati in precedenza durante la fase 2.

Gli eventi avversi di grado 3/4 registrati durante la terapia hanno avuto un'incidenza del 29,1% nei pazienti trattati con luspatercept e del 15,6% nei controlli, mentre gli eventi avversi gravi un'incidenza rispettivamente del 15,2% e 5,5%. Tuttavia, l'incidenza degli eventi avversi registrati durante la terapia che hanno costretto a posticipare le somministrazioni o ridurre il dosaggio è risultata simile nei due gruppi.

Inoltre, nessun paziente trattato con luspatercept è deceduto a seguito di un evento avverso manifestatosi durante il trattamento, mentre uno del gruppo placebo è deceduto a causa di una colecistite acuta (0,9%).

«Questi risultati dello studio BELIEVE aumentano la fiducia che riponiamo in luspatercept, che potrebbe diventare una nuova e importante opzione terapeutica per i pazienti con beta-talassemia», ha dichiarato Habib Dable, Presidente e Chief Executive Officer di Acceleron, l'azienda che sta sviluppando luspatercept assieme a Celgene. «Il nostro obiettivo ora è collaborare con le autorità sanitarie per garantire l'accesso a luspatercept, nel minor tempo possibile, a questa popolazione di pazienti con bisogni clinici non adeguatamente soddisfatti».

Luspatercept al momento non è approvato in nessun Paese e per nessuna indicazione. Le due società stanno programmando la presentazione della richiesta di autorizzazione alle autorità regolatorie negli Stati Uniti e in Europa nella prima metà del 2019.

Che cos'è luspatercept e come agisce

Luspatercept è il capostipite della classe degli agenti della maturazione eritroide (EMA), che si ritiene regolino la maturazione degli eritrociti in fase avanzata. Il farmaco è una forma modificata del recettore dell'activina di tipo IIB, una proteina che riveste un ruolo fondamentale nel processo di formazione di nuovi globuli rossi (eritropoiesi). Luspatercept agisce intrappolando i ligandi dell'activina e del recettore del TGF-beta, e bloccando, in tal modo, la trasduzione dei segnali TGF-mediati e activina-mediati.

In questo modo, contribuisce al ripristino della maturazione delle cellule ematopoietiche e alla produzione dei globuli rossi. Studi clinici di fase 3 hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di luspatercept nei pazienti con sindromi mielodisplastiche (studio MEDALIST) e nei pazienti beta talassemici (studio BELIEVE). Attualmente sono in corso lo studio COMMANDS, un trial di fase 3 in pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio in prima linea, lo studio BEYOND, un trial di fase 2 in pazienti con beta talassemia non trasfusione-dipendente e, infine, uno studio di fase 2 in pazienti con mielofibrosi.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M.D. Cappellini, et al. The Believe Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept in Adult Beta-Thalassemia Patients Who Require Regular Red Blood Cell (RBC) Transfusions. ASH 2018; abstract 163.

[Leggi](#)

Beta talassemia trasfusione dipendente, positivi i nuovi dati della terapia genica a base di LentiGlobin

In occasione del 60° congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH) sono stati presentati nuovi dati derivanti dagli studi clinici di fase 3 **Northstar-2** (HGB-207) e **Northstar-3** (HGB-212) condotti con la terapia genica sperimentale a base di LentiGlobin nel trattamento di pazienti con beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT).

La TDT è una patologia ereditaria del sangue, causata da una mutazione del gene della beta globina, che provoca un'inefficace produzione di globuli rossi con conseguente anemia grave. Le persone affette da TDT necessitano di regolari trasfusioni di sangue per mantenere i livelli di emoglobina indispensabili alla sopravvivenza, tuttavia le trasfusioni croniche comportano rischi, tra i quali il sovraccarico di ferro che può causare un danno multiorgano, con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita.

«Nel mio lavoro, vedo le gravi complicanze della beta talassemia trasfusione-dipendente e il prezzo quotidiano che i miei pazienti e le loro famiglie pagano a causa di questa malattia», ha affermato **Franco Locatelli**, Professore ordinario di Pediatria all'Università Sapienza di Roma, Direttore del Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica e Terapia Cellulare e Genica IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Italia, e sperimentatore principale dello studio Northstar-2. «I pazienti affetti da beta talassemia trasfusione-dipendente non sono in grado di produrre una quantità sufficiente di emoglobina per

sopravvivere, pertanto necessitano di regolari trasfusioni di sangue ogni due-quattro settimane. In questo studio di fase 3, dopo il trattamento con LentiGlobin, i pazienti hanno iniziato a produrre emoglobina indotta dalla terapia genica e livelli di emoglobina quasi normali, eliminando il bisogno di trasfusioni nella maggior parte di loro».

Studio Northstar-2 (HGB-207): dati di efficacia

Dopo il trattamento con LentiGlobin, nei pazienti viene monitorata la produzione di HbAT87Q, un'emoglobina indotta dalla terapia genica. La produzione di HbAT87Q aumenta il livello complessivo di emoglobina nei pazienti, con l'obiettivo di ridurre o eliminare la necessità di trasfusioni.

Al 14 settembre 2018, data di cut-off dei dati, sono stati trattati nello studio di fase 3 Northstar-2 sedici pazienti (età compresa tra 8 e 34 anni) con genotipo non- β^0/β^0 , di cui due pazienti pediatrici e 14 adolescenti/adulti con TDT.

Al cut-off dei dati, era disponibile un follow-up di almeno tre mesi per undici di questi pazienti. Dieci degli 11 pazienti avevano interrotto le trasfusioni e avevano livelli di emoglobina fra 11,1 e 13,3 g/dl all'ultima visita dello studio (3 - 18 mesi post-trattamento). I livelli di HbAT87Q in questi 10 pazienti erano compresi fra 7,7 e 10,6 g/dl, contribuendo significativamente all'emoglobina totale (67 - 92 percento).

È stata condotta un'analisi esplorativa sul midollo osseo di sei pazienti con follow-up di 12 mesi dopo il trattamento. I campioni sono stati valutati per cellularità e rapporto mieloide/eritroide. Un basso rapporto mieloide/eritroide è una delle caratteristiche principali della diseritropoiesi, o produzione anomala di globuli rossi nel midollo osseo, tipica nei pazienti con TDT. In cinque pazienti, i quali avevano tutti interrotto le trasfusioni croniche, si è osservato un aumento del rapporto mieloide/eritroide, suggestivo di un miglioramento nella produzione di globuli rossi.

Studio Northstar-3 (HGB-212): dati di efficacia

Al 14 settembre 2018, tre pazienti con TDT e genotipo β^0/β^0 o una mutazione IVS-I-110 sono stati trattati con LentiGlobin nello studio di fase 3 Northstar-3.

Tutti e tre i pazienti, al 19 novembre 2018, avevano livelli di emoglobina totale superiori a 10 g/dl all'ultima valutazione, incluso un paziente pediatrico. Il Paziente 1 non ha ricevuto

trasfusioni dopo il trattamento con LentiGlobin e la sua ultima valutazione è stata al mese 12; il Paziente 2 ha ricevuto l'ultima trasfusione 1,9 mesi dopo il trattamento e l'ultima valutazione al sesto mese; il Paziente 3 ha ricevuto l'ultima trasfusione 1,4 mesi dopo il trattamento e l'ultima valutazione al terzo mese.

Studio Northstar-2 e Northstar-3: dati di sicurezza

Negli studi Northstar-2 e Northstar-3, il profilo di sicurezza della terapia genica con LentiGlobin è rimasto generalmente coerente con il condizionamento mieloablativo con busulfano, inclusi gli eventi avversi seri (SAE) da malattia epatica veno-occlusiva. È stato segnalato un SAE di trombocitopenia di grado 3 considerato come possibilmente correlato a LentiGlobin.

Al 14 settembre 2018, data di cut-off dei dati, negli studi Northstar, Northstar-2 e Northstar-3, sono stati trattati in totale 37 pazienti pediatrici, adolescenti e adulti con TDT e genotipo non- β^0/β^0 o β^0/β^0 , inclusi pazienti con mutazioni IVS-I-110.



VARIE

- Rivaroxaban riduce il rischio di tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici
- Anemia falciforme, conferme dalla terapia genica con LentiGlobin
- Emapalumab opzione promettente per la linfocitosi emofagocitica primaria



Prof.ssa Anna Falanga

Prevenzione delle trombosi le ultime novità dal convegno post-ASH 2018

▶ GUARDA IL VIDEO



Prof. Sergio Siragusa

Ultime novità sulla terapia dei difetti acquisiti della coagulazione. Convegno post-ASH 2018

▶ GUARDA IL VIDEO



Prof. Alessandro M. Vannucchi

Gestione della policitemia vera; novità dal convegno post-ASH 2018

▶ GUARDA IL VIDEO



Felice Bombaci

Dal congresso americano ASH 2018 tante innovazioni in ematologia: quali ricadute per i pazienti?

▶ GUARDA IL VIDEO

Rivaroxaban riduce il rischio di tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici

L'anticoagulante orale rivaroxaban può ridurre in modo significativo il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti oncologici sottoposti a terapia sistemica in ambito ambulatoriale. A dimostrarlo sono i risultati dello studio multicentrico internazionale di fase 3b **CASSINI**, presentato a San Diego al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH) e pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

Durante il periodo di effettiva assunzione del farmaco, gli episodi di TEV sono stati meno frequenti nei pazienti trattati con rivaroxaban rispetto ai controlli, trattati con placebo: 2,6% contro 6,4%.

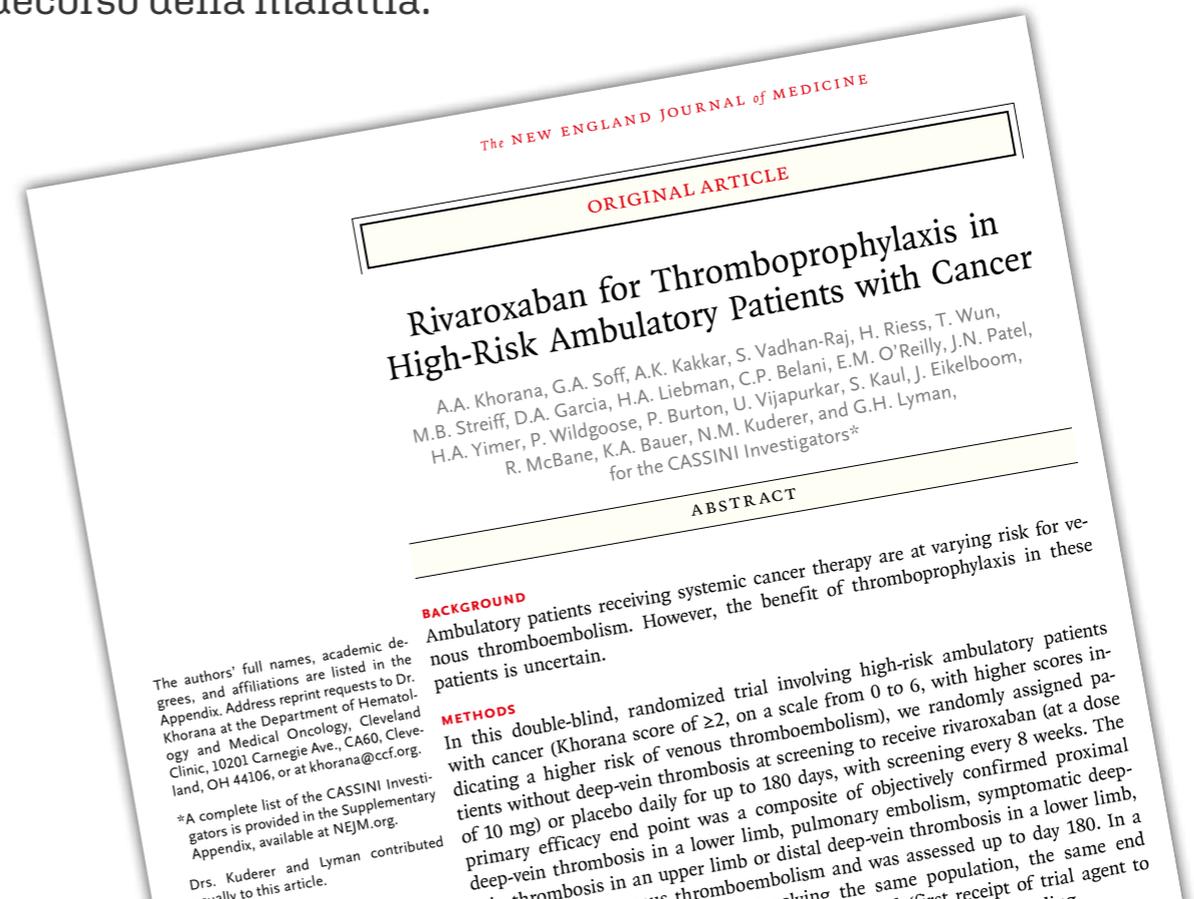
Tuttavia, il farmaco non ha ridotto in modo significativo gli episodi di TEV durante l'intero periodo dello studio, che comprendeva 180 giorni di osservazione, durante i quali l'incidenza di tali episodi è stata risultata del 6% contro 8,8%. L'autore principale dello studio, **Alok A. Khorana**, del Lerner College of Medicine presso la Cleveland Clinic, ha spiegato che ciò dipende principalmente dall'alta percentuale di pazienti che hanno interrotto l'assunzione del farmaco prima dello scadere dei 6 mesi previsti dal protocollo.

«Il problema era che i pazienti stavano facendo la chemioterapia, e molti di essi hanno cambiato chemioterapico oppure sono andati in progressione durante la chemio per cui sono

passati a un altro tipo di terapia e di conseguenza circa la metà del campione non ha assunto rivaroxaban per tutti i 6 mesi. È ovvio che se il paziente smette l'anticoagulante, non si previene più il TEV», ha aggiunto il professore.

Pazienti oncologici ad alto rischio di TEV

Khorana ha ricordato che il TEV rappresenta la seconda causa di morte per i malati di cancro dopo il cancro stesso e che un paziente oncologico su cinque finisce per averne uno durante il decorso della malattia.



«Questi pazienti possono avere complicanze, come il TEV, legate al tumore in sé o al trattamento antitumorale al quale si sottopongono», ha detto il professore. «Tali complicanze sono spesso dolorose, possono ritardare il trattamento e contribuire alla necessità di visite e ricoveri in pronto soccorso, che a loro volta impattano sull'utilizzo e sui costi dell'assistenza sanitaria».

La tromboprofilassi è attualmente raccomandata per tutti i pazienti oncologici ospedalizzati e in particolare per coloro che devono sottoporsi a un intervento chirurgico, tuttavia, poiché le terapie antitumorali in genere vengono somministrate in ambito ambulatoriale, la maggior parte degli episodi di TEV correlati al cancro si verifica al di fuori dall'ospedale. Le opzioni raccomandate dalle attuali linee guida per i pazienti oncologici ambulatoriali a rischio di TEV sono le eparine a basso peso molecolare, che richiedono iniezioni quotidiane.

Tuttavia, il beneficio dell'estendere la tromboprofilassi ai pazienti ambulatoriali nel caso dell'eparina è incerto, mentre non era mai stato testato finora con un anticoagulante orale ad azione diretta (DOAC); lo studio CASSINI è il primo a farlo, concentrandosi su un gruppo di pazienti ad alto rischio di sviluppare un TEV.

Lo studio CASSINI

CASSINI è uno studio randomizzato, controllato e in doppio cieco nel quale si sono valutate efficacia e sicurezza della tromboprofilassi con il DOAC rivaroxaban in 1080 pazienti ambulatoriali affetti da vari tipi di tumori che stavano iniziando un nuovo regime sistemico ed erano ad alto rischio di TEV, definito come un Khorana score ≥ 2 .

Il Khorana score è stato sviluppato proprio dal gruppo del professor Khorana circa 10 anni fa ed è uno strumento che permette di classificare il rischio tromboembolico del paziente.



«È utile perché se si indirizza la prevenzione verso i pazienti ad alto rischio, il beneficio clinico potrebbe essere maggiore ed era proprio quest'ipotesi che volevamo vagliare nello studio CASSINI», ha detto l'autore.

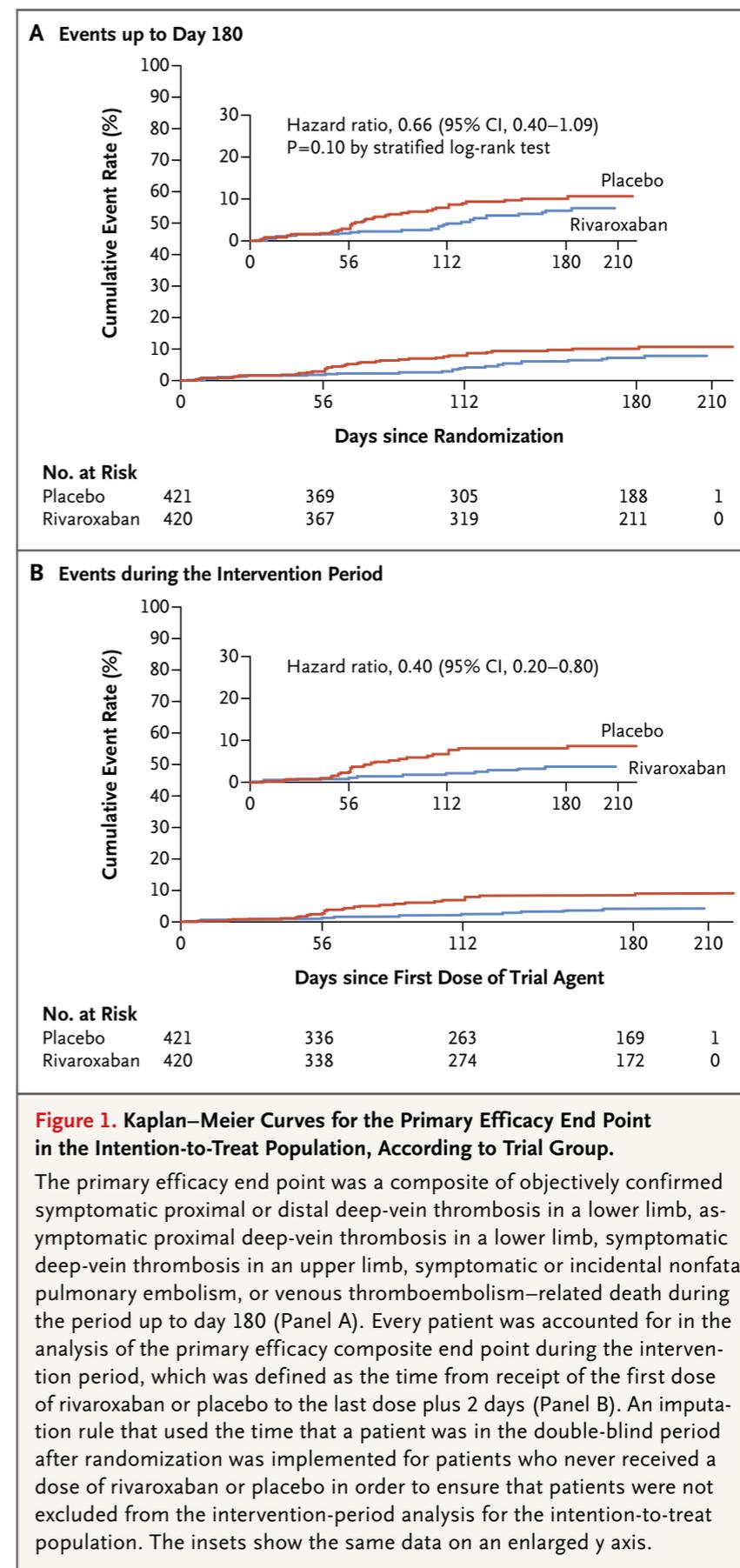
Il trial ha coinvolto complessivamente 841 pazienti assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con rivaroxaban 10 mg una volta al giorno o un placebo per un massimo di 180 giorni.

L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dall'insieme delle trombosi venose profonde (TVP) prossimali degli arti inferiori sintomatiche o asintomatiche confermate oggettivamente, le TVP distali sintomatiche dell'arto superiore o inferiore, le embolie polmonari sintomatiche o incidentali e i decessi correlati a TEV; mentre il sanguinamento maggiore secondo la definizione dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) era l'endpoint primario di sicurezza.

Meno episodi di TEV con rivaroxaban

Complessivamente, sono andati incontro a uno degli eventi che costituivano l'endpoint primario di efficacia 25 pazienti (il 6%) nel braccio rivaroxaban contro 37 (l'8,8%) nel braccio placebo (HR 0,66; IC al 95% 0,40-1,09; P = 0,101) durante i 180 giorni di osservazione. La differenza non è significativa ma il risultato era atteso, ha ribadito Khorana, perché molti pazienti hanno interrotto il trattamento prima dei 180 giorni previsti e, di tutti i pazienti andati incontro a un TEV, il 38,7% lo ha avuto dopo aver interrotto l'anticoagulante.

Quando i ricercatori hanno confrontato gli outcome di efficacia analizzando l'incidenza degli eventi durante il periodo di effettiva assunzione del trattamento, è emerso che i pazienti andati incontro a uno degli eventi inclusi nell'endpoint primario sono stati 11 (il 2,6%) nel braccio trattato con il DOAC contro 27 (il 6,4%) nel braccio di controllo (HR 0,40; IC al 95% 0,20-0,80; P = 0,007).



Rispetto al braccio placebo, nel braccio rivaroxaban si è registrato anche un numero significativamente inferiore di eventi che rappresentavano un endpoint secondario di efficacia, cioè gli eventi inclusi nell'endpoint primario con l'aggiunta degli eventi tromboembolici arteriosi e viscerali nel periodo di osservazione di 180 giorni (6,9% contro 10,7%; HR 0,62; IC al 95% 0,39-0,99, P = 0,04).

Inoltre, Khorana e i colleghi hanno valutato il number-needed-to-treat (NNT), cioè il numero di pazienti da trattare per prevenire in uno di essi uno degli eventi inclusi nell'endpoint primario, sia durante il periodo di effettiva assunzione di rivaroxaban sia durante i 180 giorni. Nel primo caso l'NNT è risultato pari a 26, nel secondo pari a 35; includendo nell'analisi alcuni degli endpoint secondari aggiuntivi il numero è sceso a 20.

Meno decessi con rivaroxaban, pochi sanguinamenti maggiori ed eventi avversi simili nei due gruppi

La mortalità per qualunque causa è stata del 20% nel gruppo trattato con il DOAC e 23,8% nel gruppo trattato con il placebo (HR 0,83, IC 95%, 0,62-1,11, P = 0,213).

Le analisi sulla sicurezza sono state condotte solo per il periodo di trattamento effettivo nei pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del farmaco in studio o del placebo (rispettivamente 405 e 404).

L'incidenza dei sanguinamenti maggiori è stata bassa, ha riferito Khorana, e non significativamente diversa nei due gruppi di trattamento: 2% contro 1% (HR 1,96, IC al 95% 0,59-6,49; P = 0,265); inoltre, rispettivamente il 2,7% e il 2% dei pazienti hanno avuto sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti (HR 1,34; IC al 95% 0,54-3,32, P = 0,53).

I sanguinamenti maggiori si sono verificati per lo più a livello gastrointestinale (in otto casi), intraoculare (due casi), e intracranico (due casi) e nel braccio trattato con un sanguinamento è risultato fatale.

Nel complesso, comunque, gli eventi avversi sono risultati comparabili nei due gruppi.

Pertanto, ha concluso Khorana, «crediamo che si debba tenere conto dei nostri risultati nelle prossime raccomandazioni riguardanti la tromboprofilassi per i pazienti oncologici ambulatoriale ad alto rischio di TEV».

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A.A. Khorana, et al. Rivaroxaban Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Cancer Patients Receiving Systemic Therapy: Results of a Randomized Clinical Trial (CASSINI). ASH 2018; abstract LBA-1.

[Leggi](#)

Anemia falciforme, conferme dalla terapia genica con LentiGlobin

In occasione del 60° Congresso annuale dell'American Society of Hematology, sono stati annunciati nuovi dati relativi ai pazienti del Gruppo C del suo studio di fase 1/2 **HGB-206**, attualmente in corso, sulla terapia genica sperimentale dell'azienda con LentiGlobin per il trattamento dei pazienti affetti da anemia falciforme (AF).

L'AF è una malattia genetica grave, progressivamente debilitante e potenzialmente letale, causata dalla produzione di emoglobina anomala falcifemica (HbS), che porta la formazione di globuli rossi a falce ed emolisi.

Molti pazienti affetti da anemia falciforme convivono con una grave anemia ed eventi vaso-occlusivi, che includono ricorrenti gravi crisi di dolore, che causano danni agli organi e riducono l'aspettativa di vita.

«Prima di ricevere il trattamento con LentiGlobin, i pazienti di questo studio manifestavano frequenti eventi vaso-occlusivi, fenomeno non insolito nelle persone affette da anemia falciforme», ha affermato **John Tisdale, M.D.**, National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Md. «Nove mesi dopo il trattamento con LentiGlobin non sono stati riportati eventi vaso-occlusivi. Grazie alla comprensione della potenziale correlazione tra i livelli di HbAT87Q e gli esiti clinici che gravano maggiormente sui pazienti, saremo in grado di caratterizzare meglio i potenziali benefici di LentiGlobin nelle persone affette da anemia falciforme».

HGB-206: studio di fase 1/2 di LentiGlobin per l'anemia falciforme

HGB-206 è uno studio, in corso, di fase 1/2 in aperto, progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia genica con LentiGlobin nel trattamento di pazienti adulti affetti da anemia falciforme. Nel Gruppo C dello studio HGB-206 sono stati trattati con LentiGlobin 9 pazienti. Al 14 settembre 2018, data di cut off dei dati, erano disponibili i dati per sette pazienti, che avevano concluso il trattamento da almeno tre mesi.

Per il Gruppo C è stato usato un processo rinnovato di produzione di LentiGlobin, al fine di migliorare il numero di copie del vettore (VCN), nonché favorire l'attecchimento delle cellule staminali geneticamente modificate. I pazienti del Gruppo C hanno inoltre ricevuto la terapia genica con LentiGlobin prodotta da cellule staminali emopoietiche (HSC), raccolte da sangue periferico dopo mobilizzazione con plerixafor, anziché attraverso la raccolta dal midollo osseo.

HGB-206: efficacia nel Gruppo C

Nei pazienti che avevano concluso il trattamento da almeno sei mesi (n=4), la produzione di emoglobina HbAT87Q, indotta dal trattamento genico, variava tra 4,8 e 8,8 g/dl ed era equiparabile o superava i livelli dell'emoglobina anomala falcifemica, HbS. Questi pazienti non hanno ricevuto trasfusioni di sangue durante questo periodo e, all'ultima visita, presentavano un'emoglobina totale compresa tra 9,9 e 13,7 g/dl.

Non sono stati riportati eventi vaso-occlusivi al momento dell'analisi dei dati (fino a nove mesi dopo il trattamento con LentiGlobin). In un'analisi, gli indicatori chiave dell'emolisi, comprese la conta dei reticolociti, la lattato deidrogenasi (lactate dehydrogenase, LDH) e la concentrazione di bilirubina totale, erano diminuiti rispetto al basale.

Per agevolare la valutazione della distribuzione di HbAT87Q nei globuli rossi, bluebird bio ha sviluppato un anticorpo che riconosce β S, la proteina presente nell'HbS.

Utilizzando questo anticorpo è stata misurata la quantità di β S nei globuli rossi ottenuti da donatori sani (β A/ β A), in donatori con tratto falciforme (β S/ β A) e in pazienti affetti da anemia falciforme (β S/ β S). In questi campioni di controllo è stata osservata una distribuzione chiara e distinta di β S, con la massima espressione nei campioni β S/ β S, seguita da β S/ β A e nessuna espressione di β S nei campioni di donatori sani (β A/ β A).

I risultati iniziali dei due pazienti trattati con la terapia genica a base di LentiGlobin, che avevano concluso il trattamento

da almeno nove mesi, hanno dimostrato che quasi tutti i loro globuli rossi presentavano minori quantità di β S rispetto ai campioni di controllo β S/ β S e β S/ β A. Dato che non stavano più ricevendo trasfusioni di sangue, ciò suggerisce che l'espressione di β S si era ridotta in questi pazienti grazie alla produzione di HbAT87Q in seguito al trattamento con LentiGlobin.

Dati di sicurezza di HGB-206

Al momento dell'analisi dei dati, il profilo di sicurezza di LentiGlobin rimane generalmente coerente con la AF sottostante e il condizionamento mieloablativo. Un evento avverso serio (SAE) di sindrome di mielodisplasia è stato segnalato in un paziente che aveva ricevuto LentiGlobin circa tre anni fa appartenente al Gruppo A dello studio di fase 1/2 HGB-206. Dall'analisi delle cellule dei pazienti non è emersa alcuna evidenza di oncogenesi inserzionale mediata da vettori, e i comitati indipendenti per il data monitoring insieme al medico curante hanno convenuto che era improbabile una correlazione tra il SAE e la terapia genica con LentiGlobin.



Emapalumab opzione promettente per la linfoistiocitosi emofagocitica primaria

Il trattamento con un nuovo anticorpo diretto contro l'interferone-gamma, emapalumab, si è associato a una risposta complessiva (ORR) superiore al 60% in una coorte di bambini affetti da linfoistiocitosi emofagocitica primaria, nello studio **NI-0501-04**, un trial multicentrico internazionale di fase 2/3 presentato al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego.

Il trial, in aperto, a braccio singolo è stato coordinato e presentato dal professor **Franco Locatelli**, dell'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù IRCCS di Roma.

La linfoistiocitosi emofagocitica primaria

La linfoistiocitosi emofagocitica è una rara malattia genetica caratterizzata da iperinfiammazione dovuta principalmente all'elevata produzione di interferone-gamma, che porta ad avere febbre prolungata, splenomegalia/epatomegalia, citopenie, coagulopatia, ipertrigliceridemia, emofagocitosi e ipercitochinemia.

Attualmente non ci sono trattamenti approvati per la linfoistiocitosi emofagocitica e i tentativi recenti di migliorare il regime HLH-94, a base di etoposide e desametasone, non hanno mostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza globale. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche allo-geniche può essere curativo, ma comporta rischi e complicazioni; inoltre, per arrivarci occorre tenere sotto controllo l'abnorme risposta infiammatoria che caratterizza la malattia.

«I pazienti con linfoistiocitosi emofagocitica primaria presentano un bisogno medico insoddisfatto. Questi pazienti presentano segni e sintomi clinici severi che, se non riconosciuti e trattati tempestivamente, possono addirittura portare alla morte dei pazienti», ha spiegato Locatelli in conferenza stampa.

Emapalumab

Emapalumab è un anticorpo monoclonale sviluppato specificamente allo scopo di trattare la linfoistiocitosi emofagocitica primaria legandosi all'interferone-gamma e neutralizzandolo. Il farmaco è stato approvato nel novembre scorso dalla Food and Drug Administration come primo trattamento per la linfoistiocitosi emofagocitica primaria e il via libera dell'agenzia si è basato, in parte, sui risultati di questo studio.

«È un IgG1 completamente umana in grado di riconoscere pienamente sia l'interferone-gamma sia l'interferone-gamma legato al suo recettore», ha spiegato Locatelli, aggiungendo che «l'uso di questo anticorpo monoclonale impedisce la dimerizzazione dei recettori dell'interferone-gamma, bloccando la cascata che viene attivata dall'iperproduzione di questa molecola».

Il disegno dello studio NI-0501-04

L'analisi ha coinvolto 34 pazienti (età media 0,85 anni; per il 52,9% donne), di cui 27 già trattati senza successo con precedenti terapie e 30 con sintomi di interessamento del sistema nervoso centrale.

Emapalumab è stato somministrato per via endovenosa alla dose iniziale di 1 mg/kg ogni 3-4 giorni e il protocollo dello studio prevedeva aumenti fino a 3 mg/kg, 6 mg/kg e 10 mg/kg, se necessario. I pazienti sono stati trattati in concomitanza con desametasone a un dosaggio che andava da 5 mg/m² a 10 mg/m² e che poteva essere diminuito gradualmente durante lo studio.

La durata del trattamento prevista dal protocollo era di 8 settimane, anche se poteva essere ridotta a un minimo di 4 settimane o prolungata fino al momento del trapianto allogenico.

L'ORR, definita come normalizzazione o miglioramento almeno del 50% rispetto al basale della febbre, della splenomegalia, della citopenia, dell'iperferritinemia, dei livelli di fibrogene o D-Dimero e delle alterazioni cerebrali, senza un peggioramento prolungato dei livelli sierici di sCD25, era l'endpoint primario dello studio.

Risposte quasi nel 65% dei pazienti

L'ORR è risultata del 63% (IC al 95% 42-81; P = 0,0134) nel sottogruppo di pazienti già trattati in precedenza con un'altra terapia e del 64,7% (IC 95% al 46-80; P= 0,0031) nell'intera coorte studiata; si è, quindi, raggiunto l'endpoint primario di efficacia.

Il tempo mediano di risposta è stato di 8 giorni in entrambi i gruppi, «un tempo davvero breve; i pazienti hanno ottenuto la risposta già dopo la seconda dose di anticorpo», ha sottolineato Locatelli.

Il professore ha aggiunto che le risposte sono state durature, con una durata mediana cumulativa della risposta fino al condizionamento per il trapianto pari a 33 giorni nel gruppo di pazienti già trattati e 33,5 giorni per. Inoltre, i pazienti sono rimasti in risposta per una mediana pari al 75% dei giorni di trattamento.



60th ASH® Annual Meeting and Exposition

	All treated patients N=34	Subset failing conventional therapy N=27
ORR, n/N (%)	22/34 (64.7) *	17/27 (63.0) **
Time to response, days (median [95% CI])	8.0 [5.0-10.0]	8.0 [7.0-14.0]
Cumulative duration of response, % days of treatment (median [Q1, Q3])	75.7 [33.3-91.2]	75.4 [30.8-91.2]
Proceeded to HSCT, n/N (%)	22/34 (64.7)	19/27 (70.4)
Overall Survival		
Alive at last observation, n/N (%)	24/34 (70.6)	20/27 (74.1)
12-month pOS estimate (% [95% CI])	69 [50-82]	73 [52-86]
Survived to HSCT, n/N (%)***	27/34 (79.4)	22/27 (81.5)
Survived post HSCT, n/N (%)	20/22 (90.9)	17/19 (89.5)

* 95% CI: 46 to 80%, p value = 0.0031; ** 95% CI: 42 to 81%, p value = 0.0134;
 *** patients not receiving HSCT were censored at day of last seen or day 180; CI, confidence interval; Q, quartile; pOS, probability of overall survival

Infusioni ben tollerate

Locatelli ha riferito che le Infusioni di emapalumab sono risultate in genere ben tollerate e il 27% dei pazienti ha mostrato reazioni correlate all'infusione lievi o moderate.

Nel complesso, gli eventi avversi hanno avuto un'incidenza del 96% nel gruppo dei pazienti già trattati e del 94% nell'intera coorte. «Questi bambini sono molto fragili, quindi non sorprende che siano stati segnalati diversi eventi avversi», ha osservato il professore.

Sebbene si siano manifestati eventi avversi gravi in circa la metà dei pazienti in ciascun gruppo, solo il 3,7% di quelli già trattati e il 2,9% di quelli dell'intera coorte hanno interrotto il trattamento a causa di qualche evento avverso.

Gli eventi avversi riferiti comunemente in tutti i pazienti trattati sono stati infezioni (56%), ipertensione (35%), reazioni correlate all'infusione (27%) e piresia (24%).

Inoltre, ha riferito l'ematologo, non si sono osservati effetti off-target.

In conclusione

«I nostri risultati indicano che emapalumab deve essere considerato come una nuova opzione terapeutica per la linfoistocitosi emofagocitica primaria grazie al suo meccanismo d'azione mirato», scrivono Locatelli e i colleghi nelle conclusioni.

«Il trattamento con emapalumab è stato in grado di controllare l'attività della linfoistocitosi emofagocitica con un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole in una popolazione molto fragile», concludono gli autori, aggiungendo anche che la maggior parte dei pazienti ha potuto procedere al trapianto con esito favorevole.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

F. Locatelli, et al. Safety and Efficacy of Emapalumab in Pediatric Patients with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. ASH 2018; abstract LBA-6.

[Leggi](#)

PHARMASTAR 

il Giornale on-line sui Farmaci



Le sfide più grandi. La scienza più avanzata.

Siamo impegnati nel rispondere alle sfide più grandi in tema di salute. Mettiamo in campo innovazione e passione, dove il bisogno è maggiore. Come azienda biofarmaceutica globale, il nostro obiettivo è avere un impatto significativo sulla vita delle persone.

È con il contributo di tutti che i progressi della scienza si traducono in farmaci per milioni di persone. Per questo collaboriamo con università e centri di ricerca, organizzazioni governative, associazioni di pazienti e no profit. Insieme, costruiamo la medicina del futuro.

abbvie.it

People. Passion.
Possibilities.®

abbvie





STA GUARDANDO LONTANO.

Innovazione. Passione. Coraggio.
É grazie a questi valori che siamo diventati leader mondiali nelle cure ematologiche e oncologiche, e oggi guardiamo con nuova speranza alle malattie infiammatorie immunomediate.

Per questo investiamo il **40% del fatturato** in ricerca e sviluppo.

Perché ogni giorno, lavorando per milioni di pazienti in tutto il mondo, vediamo anche le sfide che verranno.

celgene.it



CAR T-CELLS

LEUCEMIE

LINFOMI

MIELOMA MULTIPLA

SINDROMI
MIELODISPLASTICHE

BETA-TALASSEMIA

VARIE

Il valore della ricerca.

Avere soluzioni terapeutiche innovative significa migliorare la vita delle persone dal punto vista umano, sociale ed economico. Ma non sarebbe possibile senza nuove e incoraggianti scoperte in ambito farmaceutico: per questo motivo Janssen sostiene la ricerca globale all'interno dei propri laboratori e collabora con le realtà accademiche, scientifiche, industriali, istituzionali.

Giorno dopo giorno, Janssen affronta sfide sempre più complesse nel campo della medicina, rimanendo al fianco dei pazienti in molte delle principali aree terapeutiche: neuroscienze, infettivologia e vaccini, immunologia, malattie cardiovascolari e metaboliche, oncologia ed ematologia. Al tempo stesso promuove la sostenibilità del sistema salute con modelli innovativi di accesso e programmi di formazione e informazione.

Il valore della ricerca è solo uno dei cardini sui cui si basa l'operato di Janssen in Italia: da 40 anni al servizio della ricerca per un mondo più sano.

Janssen. Più vita nella vita.

Janssen-Cilag SpA
www.janssen.com/italy

 @JanssenITA

janssen 



CAR T-CELLS

LEUCEMIE

LINFOMI

MIELOMA MULTIPLA

SINDROMI
MIELODISPLASTICHE

BETA-TALASSEMIA

VARIE

PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HA COLLABORATO ALLO SPECIALE



Alessandra Terzaghi

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT

