

ASH Annual Meeting

# 59° AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY

Atlanta, 9-12 dicembre 2017

[WWW.PHARMASTAR.IT](http://WWW.PHARMASTAR.IT)

PDF INTERATTIVO



143 PAGINE  
12 INTERVISTE  
37 ARTICOLI

# ASH



## Gli studi da non perdere

### LINFOMA

Linfoma di Hodgkin, con brentuximab primo miglioramento in prima linea dopo 30 anni

Nello studio multicentrico di fase III **ECHELON-1**, **brentuximab vedotin** aggiunto al regime chemioterapico AVD ha migliorato significativamente la PFS rispetto all'attuale chemio standard (ABVD), riducendo del 23% il rischio di progressione, decesso o necessità di una terapia aggiuntiva in pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato.

Questi risultati rappresentano il primo sforzo riuscito in oltre 30 anni di migliorare gli outcome del trattamento di prima linea nei pazienti con linfoma di Hodgkin avanzato senza aumentare la tossicità della chemioterapia a livelli inaccettabili.



### LEUCEMIA

Venetoclax può rimpiazzare la chemio nella leucemia linfatica cronica r/r

Nello studio di fase III **MURANO**, la combinazione **venetoclax più rituximab** ha migliorato nettamente la PFS rispetto alla chemioterapia immunoterapia standard con bendamustina più rituximab, riducendo dell'83% il rischio di progressione della malattia o decesso in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata o refrattaria.

Il lavoro è il primo trial randomizzato a dimostrare che venetoclax è superiore a un regime chemioterapico standard e secondo i ricercatori suggerisce che "venetoclax dovrebbe rimpiazzare la chemio per la leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria".



### EMOFILIA

Emicizumab "game changer" per l'emofilia A con inibitori del fattore VIII

Un'analisi aggiornata dello studio **HAVEN 2**, il più ampio trial di fase III mai condotto su bambini con emofilia A con inibitori del fattore VIII, conferma che l'anticorpo bispecifico **emicizumab** è molto efficace nel ridurre gli episodi di sanguinamento ed è ben tollerato.

"La profilassi settimanale con emicizumab potrebbe diventare un nuovo standard per la gestione dell'emofilia. Questo farmaco ha cambiato la vita dei bambini che ho trattato" ha detto Guy Young, del Children's Hospital di Los Angeles.



### TEV

TEV nei pazienti oncologici: edoxaban orale valida alternativa a dalteparina

**Hokusai VTE-Cancer Study** è il primo ampio trial randomizzato e controllato in cui si è confrontata la terapia anticoagulante standard con un nuovo anticoagulante orale in pazienti oncologici che avevano avuto un TEV.

Edoxaban è efficace quanto l'eparina a basso peso molecolare nel prevenire le recidive e potrebbe quindi offrire una strategia di trattamento alternativa e più comoda per questi pazienti.



### LINFOMA

Linfoma non-Hodgkin, risposte alle CAR T-cells axi-cel durature nel tempo

Nuovi risultati aggiornati dello studio **ZUMA-1** mostrano che nei pazienti con linfoma non-Hodgkin refrattario e aggressivo trattati con una singola infusione delle CAR T-cells **axi-cel** le risposte sono durature in circa la metà dei casi e in questi casi, la terapia sembra essere curativa.

Dopo un follow-up medio di circa 15,4 mesi, il 42% dei pazienti resta in remissione e il 40% non mostra segni di tumore. "Sono dati davvero impressionanti, che serviranno come benchmark per altri prodotti" ha commentato David Maloney, del Fred Hutchinson Cancer Research Center di Seattle.





## LEUCEMIA

Primi dati molto buoni per ibrutinib più venetoclax nella leucemia linfatica cronica r/r

Nello studio **Bloodwise TAP CLARITY**, la combinazione di **ibrutinib** più **venetoclax**, ha dato risultati “davvero impressionanti” nell’eradicare la malattia minima residua (MRD) in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria. Almeno un terzo dei partecipanti, trattati per 6 mesi, ha ottenuto la negatività della MRD.

“Il non aver rilevato la presenza della malattia con gli strumenti più sensibili che abbiamo è un ottimo segnale che questa combinazione è un trattamento efficace” ha detto Peter Hillmen, del Leeds Institute of Cancer and Pathology.



## MIELOMA MULTIPLIO

Daratumumab pronto per la prima linea nel mieloma multiplo

Nel trial di fase III **ALCYONE**, **daratumumab** combinato con il regime standard VMP ha prolungato in modo significativo la PFS e dimezzato il rischio di progressione o decesso rispetto al solo regime VMP in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non candidabili al trapianto. L’aggiunta dell’anticorpo ha portato anche a risposte più profonde e a una percentuale di MRD-negatività tre volte maggiore rispetto al solo VMP.

I risultati dimostrano la validità di daratumumab più VMP come standard di cura per i pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi che non possono fare il trapianto.



## LINFOMA

Mogamulizumab nuova valida opzione per il linfoma cutaneo già trattato

Nello studio randomizzato di fase III **MAVORIC** l’anti-CCR4 **mogamulizumab** ha più che raddoppiato la PFS, riducendo il rischio di progressione o decesso del 47% rispetto a vorinostat in pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, già trattati. La PFS è passata da 3,1 mesi, con vorinostat, a 7,7 mesi, con il nuovo anticorpo.

“Mogamulizumab ha mostrato un’efficacia superiore a vorinostat in pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, già trattati e lo studio dimostra che è una valida nuova opzione terapeutica per questi pazienti” ha detto l’autrice principale del trial, Youn H. Kim, della Stanford University.



## EMOFILIA

Primi dati promettenti con una terapia genica per l’emofilia A

In uno studio di fase I/II già pubblicato sul New England Journal of Medicine, una terapia genica chiamata **valoctocogene roxaparvovec** ha ridotto drasticamente gli episodi emorragici in pazienti con emofilia A, portando i livelli del fattore VIII della coagulazione a valori quasi normali o normali in 11 casi su 13 dopo un’unica infusione del farmaco.

A differenza dell’attuale standard di cura, che prevede più infusioni settimanali di fattori VIII, la nuova terapia apre la possibilità di controllare la malattia per lungo tempo con un unico trattamento.



## VARIE

Caplacizumab “game changer” nella porpora trombotica trombocitopenica acquisita

Nello studio di fase III **HERCULES**, i pazienti con porpora trombotica trombocitopenica acquisita trattati con l’anticorpo **caplacizumab** hanno mostrato miglioramenti significativi nel tempo necessario alla normalizzazione della conta piastrinica rispetto a quelli trattati con un placebo.

Questi risultati confermano dati precedenti e “rappresentano un vero punto di svolta nel modo in cui trattiamo i pazienti con questa malattia” ha detto la prima autrice dello studio, Marie Scully, dello University College London Hospitals NHS Trust.





EMOFILIA

LINFOMA

MIELOMA MULTIPLA

LEUCEMIA

TEV

VARIE

# Assegnata al professor Giampaolo Merlini, dell'Università di Pavia, la prestigiosa Ham-Wasserman Lecture

È uno dei più importanti riconoscimenti scientifici a livello internazionale e sono pochi gli italiani a cui è stato riservato. Stiamo parlando della prestigiosa **"Ham-Wassermann Lecture"** del Congresso dell'American Society of Hematology, il più autorevole meeting del settore ematologico al mondo.

Quest'anno il riconoscimento è stato assegnato al professor **Giampaolo Merlini**, Direttore del Centro per la cura e lo studio delle amiloidosi sistemiche all'Università di Pavia e Direttore Scientifico della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo.

La "lecture" viene assegnata annualmente a un ricercatore non americano che abbia conseguito durante la sua carriera risultati importanti e di rilievo scientifico. Il riconoscimento prende il nome da Thomas Hale Ham e Louis H. Wasserman, due scienziati che hanno portato contributi importanti nel campo dell'ematologia.

Prima di Merlini hanno avuto l'onore di ricevere questo riconoscimento altri tre italiani: Guido Lucarelli, di Pesaro, per i suoi studi sul trapianto di midollo nella talassemia (1993), Pier Mannuccio Mannucci, di Milano, come uno dei massimi esperti di emofilia (2002), Clara Camaschella per le sue competenze nel campo del metabolismo del ferro e delle anemie (2013).

Merlini ha dedicato la sua lettura all'amiloidosi da catene leggere, una malattia rara (anche se meno rara di altre forme) che fa



Prof. Giampaolo Merlini

Al Prof. Giampaolo Merlini il prestigioso riconoscimento dell'American Society of Hematology

 **GUARDA IL VIDEO**

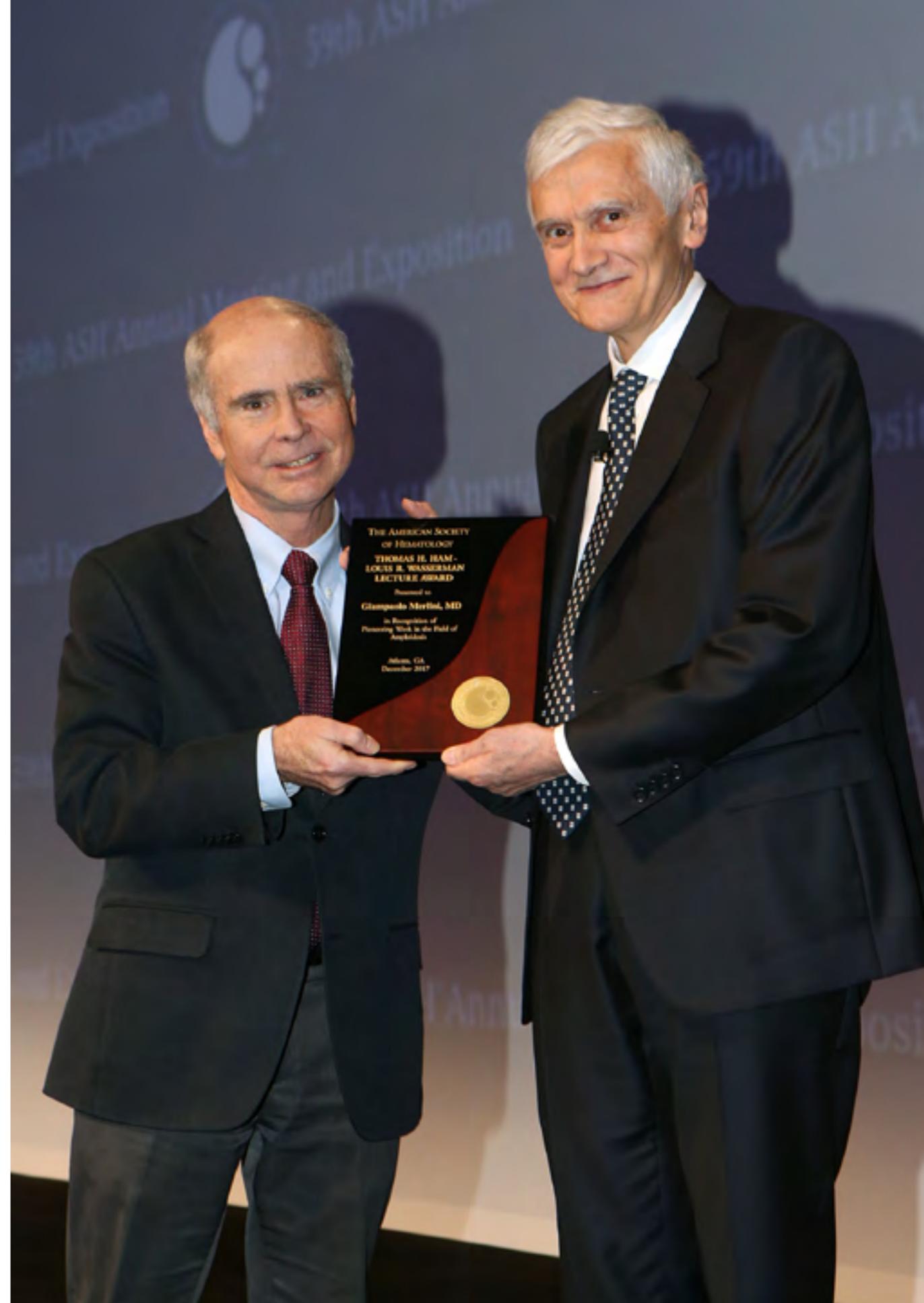
registrare 10-12 casi all'anno ogni milione di individui. Ogni anno, in Italia, si ammalano di questa patologia 700 persone, in prevalenza maschi, in età adulta, mediamente attorno ai 60 anni.

"Nell'amiloidosi da catene leggere, spiega Merlini, a produrre proteine anomale sono le plasmacellule. Quando un gruppo di plasmacellule "impazzisce", fabbrica catene leggere in eccesso che si depositano soprattutto in cuore, reni e intestino. Ma le plasmacellule sono anche in grado di dare origine al mieloma. In questo caso le plasmacellule non si limitano a produrre proteine anomale, ma si moltiplicano a dismisura e vanno a colonizzare le ossa. Ed è questo il punto centrale della storia della

terapia dell'amiloidosi: a mano a mano che hanno cominciato a prendere quota le terapie contro il mieloma, queste stesse terapie sono state sperimentate anche nell'amiloidosi da catene leggere, con successi crescenti”.

Come ricorda il ricercatore pavese, “abbiamo cominciato a trattare questi pazienti con il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, ma questo trattamento funzionava soltanto nel 20% dei soggetti affetti dalla malattia. Poi, nel 2004, si è scoperto che il desametasone associato a un chemioterapico si rivelava efficace in almeno il 70% dei casi. Successivamente, le nuove terapie anti-mieloma, a bersaglio molecolare e immunoterapiche, si sono via via rivelate efficaci anche nell'amiloidosi e ad oggi sono in corso diversi studi in questo ambito”.

Nel corso della sua lettura, l'esperto ha spiegato i progressi ottenuti nella comprensione dei meccanismi molecolari della malattia e della complessità della sua gestione. Merlini ha sottolineato, inoltre, l'importanza della diagnosi precoce e ha descritto il ruolo centrale dei biomarcatori come strumenti fondamentali per l'identificazione e la diagnosi precoce della patologia.



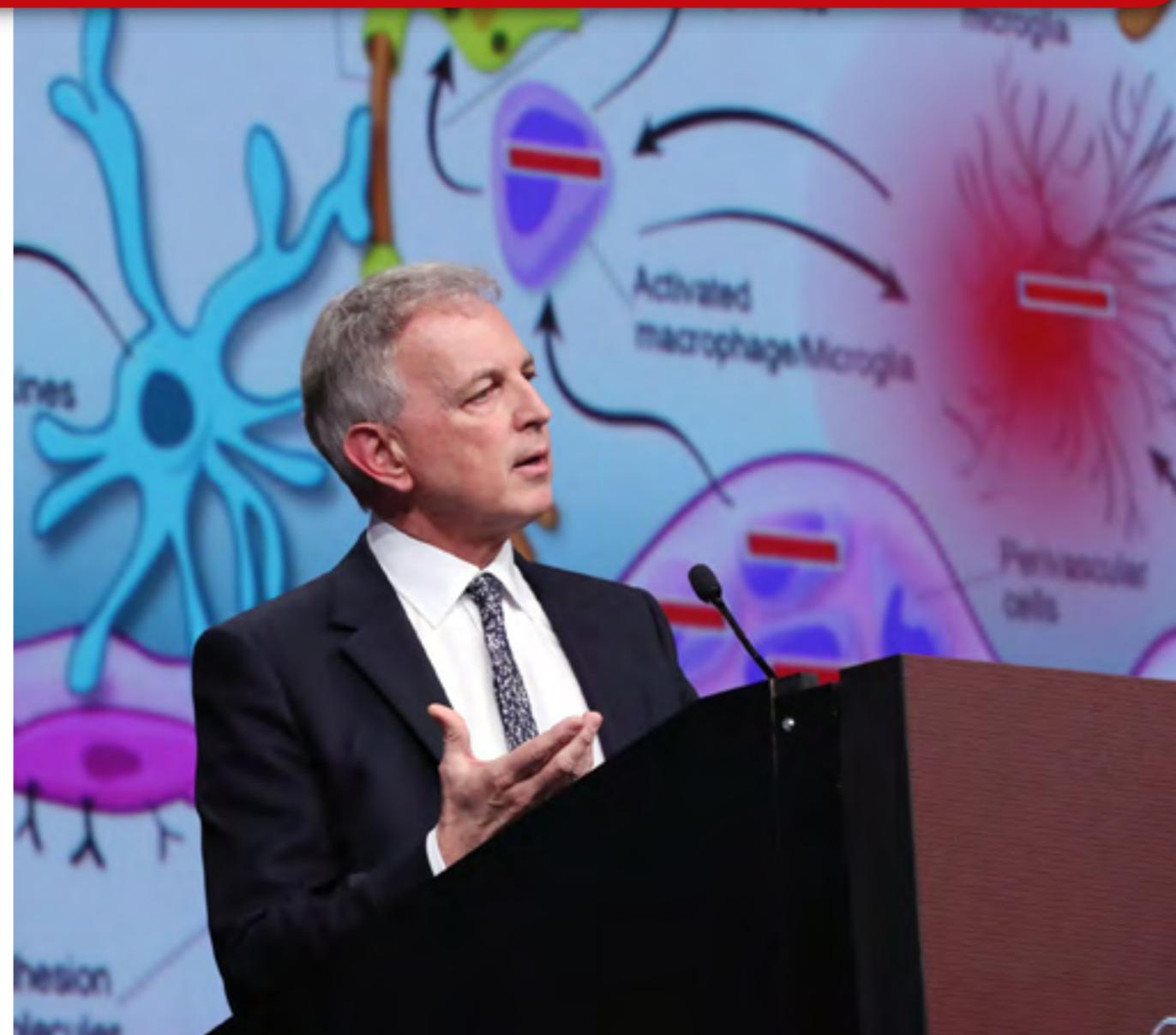
# Il professor Luigi Naldini, del San Raffaele, premiato dall'ASH con l'Ernest Beutler Prize

È il professor **Luigi Naldini**, direttore dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget) e docente ordinario di Istologia presso l'Università Vita-Salute San Raffaele, uno dei due vincitori dell' "**Ernest Beutler Prize 2017**", consegnato durante il 59° meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

Si tratta di un riconoscimento prestigioso assegnato ogni anno dalla più importante associazione professionale di ematologi a livello internazionale a due scienziati che si sono distinti per i loro contributi d'avanguardia nel campo delle malattie del sangue. A ricevere il premio anche la professoressa **Marina Cavazana**, docente all'Università Descartes di Parigi e capo del Dipartimento di Bioterapia all'Hospital Necker-Enfants Malades. Il premio è stato assegnato "per gli importanti risultati raggiunti dai due ricercatori nel campo della terapia genica".

Naldini è noto, infatti, per il suo fondamentale apporto scientifico allo sviluppo della terapia genica per il trattamento di malattie genetiche rare e di alcuni tumori.

"È un grande onore ricevere questo riconoscimento dell'ASH che condivido con tutta la straordinaria squadra di collaboratori del nostro istituto, il cui impegno ha reso possibile sperimentare con successo la terapia genica con vettori lentivirali. Un risultato che non avremmo potuto conseguire senza la fiducia e il supporto pluriennale della Fondazione Telethon e dell'Ospedale San Raffaele" commenta il professore.



"La terapia genica con vettori lentivirali sfrutta una versione "riveduta e corretta" dell'HIV per trasportare geni terapeutici all'interno delle cellule, spiega Naldini. In questo caso, queste ultime erano cellule staminali ematopoietiche. La scelta di utilizzare il virus per costruire questi vettori dipende dalle caratteristiche intrinseche dell'HIV, ovvero dalla la sua capaci-

tà di entrare nelle cellule e di inserirsi nel loro DNA in maniera stabile. Se per alcune malattie basta modificare anche una piccola frazione di cellule per ottenere un effetto terapeutico, per altre è necessaria una maggiore efficienza: ecco perché a metà degli anni Novanta abbiamo iniziato a guardare l'HIV "con occhi diversi". Se da una parte era il virus terribile che è ancora, dall'altra poteva diventare uno strumento terapeutico molto utile, e così è stato".

I vettori lentivirali non sono soltanto utilizzati in tutto il mondo nella ricerca di base, ma sono già una realtà terapeutica. Dal 2010, presso l'Istituto San Raffaele-Telethon di Milano, sono infatti impiegati nell'ambito di diversi studi clinici su pazienti affetti da malattie genetiche rare. "Nel nostro istituto abbiamo utilizzato vettori lentivirali per la terapia genica di malattie

ereditarie del sangue quali la sindrome di Wiskott-Aldrich e la beta-talassemia, nota anche come anemia mediterranea. Sono poi stati impiegati per il trattamento di una gravissima malattia neurodegenerativa chiamata leucodistrofia metacromatica e sono in studio anche per ridirezionare contro i tumori le cellule immuni prelevate da un paziente portatore di neoplasia. Anche in questo caso i primi studi clinici sono incoraggianti" spiega l'esperto.

Con il prestigioso premio, Naldini ha avuto la possibilità di tenere al congresso di Atlanta una lettura intitolata "Trasformare i nemici in amici: sfruttare l'HIV per generare vettori efficienti e sicuri per curare malattie del sangue ereditarie e acquisite", nella quale si è trattato in dettaglio l'utilizzo di questi vettori per la terapia genica nell'ambito delle malattie del sangue.



# Assegnato a un giovane ricercatore dell'Università di Verona il "Giuseppe Bigi Memorial Award"

Con una tesi sperimentale sul rischio cardiovascolare nell'anziano, **Luca Bertamini**, neolaureato in Medicina e Chirurgia all'Università di Verona, si è aggiudicato il premio per il miglior lavoro scientifico presentato da un giovane ricercatore al congresso di Atlanta della Società americana di ematologia (ASH).

L'abstract di Bertamini è stato selezionato da una commissione internazionale indipendente e premiato con il "Giuseppe Bigi Memorial Award", con un assegno di 5mila dollari, elargito dall'omonima Fondazione che si prefigge di promuovere e sostenere l'attività di giovani ricercatori in ambito ematologico.

Bertamini ha presentato al congresso dell'ASH i risultati della sua tesi sperimentale, dal titolo "Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) in Patients with Coronary Artery Disease and in Centenarians. Further Clues Linking Chip with Cardiovascular Risk", condotta con la supervisione di Domenico Girelli, docente di Medicina interna all'Università di Verona, e inserita in un progetto di ricerca più ampio che coinvolge anche i professori Oliviero Olivieri e Nicola Martinelli, dello stesso ateneo, nonché Claudio Franceschi e Giovanni Martinelli dell'Università di Bologna.

Il lavoro riguarda la recente scoperta di particolari mutazioni nel DNA delle cellule staminali del midollo osseo. Tali mutazioni

tendono ad accumularsi con l'avanzare dell'età e possono generare gruppi di cloni cellulari alterati in senso pro-infiammatorio. L'infiammazione che ne consegue a livello dei vasi arteriosi concorre alla formazione di placche aterosclerotiche e all'infarto cardiaco. La scoperta collega per la prima volta le malattie ematologiche e cardiocircolatorie e potrebbe spiegare, almeno in parte, i motivi per cui alcune persone invecchiano "peggio" di altre.

Nel suo studio, Bertamini ha analizzato il DNA dei globuli bianchi di un gruppo di pazienti con cardiopatia ischemica che erano stati arruolati nel Verona Heart Study e un gruppo di soggetti eccezionalmente longevi (ultracentenari) selezionati dall'Università di Bologna. Nei pazienti cardiopatici è stata riscontrata una percentuale molto elevata di mutazioni associate all'emoipoiesi clonale, risultata invece quasi del tutto assente negli ultracentenari. Ciò rafforza l'ipotesi che gli ultracentenari siano riusciti a raggiungere tale ragguardevole età anche grazie a un meccanismo di selezione protettiva.



# EMOFILIA

- Emofilia A, con emicizumab un nuovo approccio di cura per pazienti con e senza inibitori 11
- Emofilia A, primi promettenti risultati dalla terapia genica 18
- Emofilia B, terapia genica riduce del 97% infusioni di fattore IX. Studio sul NEJM 21



# Emofilia A, con emicizumab un nuovo approccio di cura per pazienti con e senza inibitori

In occasione del 59° congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH) di Atlanta, sono stati presentati nuovi dati derivanti dal programma di sviluppo clinico di emicizumab. Questi dati confermano l'efficacia del farmaco e la sua sicurezza sia in pazienti adulti sia in una popolazione pediatrica, in pazienti che hanno sviluppato inibitori e in pazienti senza inibitori. Inoltre, gli studi forniscono prove preliminari della sua possibilità di impiego con una somministrazione ogni 4 settimane.

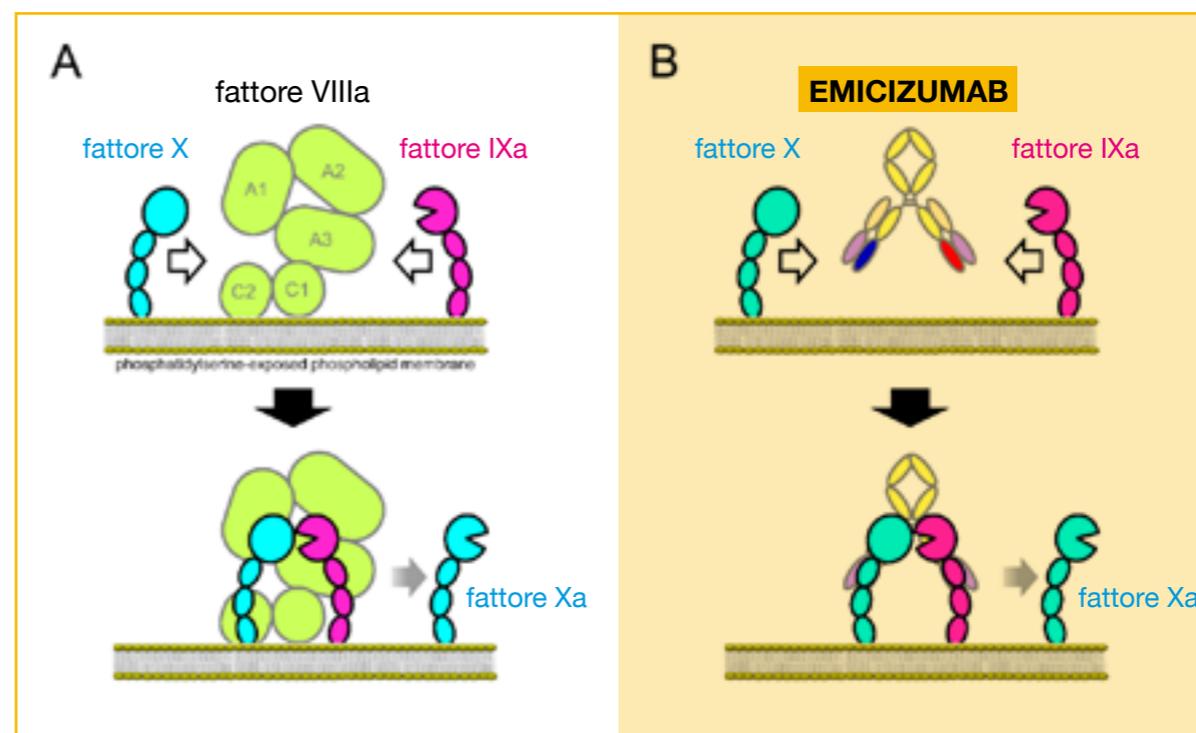
Tali dati includono un aggiornamento dei risultati derivante da un più lungo tempo di osservazione nell'ambito degli studi registrati HAVEN 1 e HAVEN 2, in corso su soggetti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII.

Da tali risultati emerge che la profilassi settimanale per via sottocutanea con emicizumab ha un'efficacia superiore rispetto al precedente trattamento con agenti bypassanti (BPA) in profilassi o on-demand (al bisogno). Questi nuovi risultati, ottenuti dagli studi registrati più ampi mai condotti su soggetti affetti da emofilia A con inibitori, avvalorano ulteriormente il ruolo di emicizumab come potenziale nuova opzione terapeutica per adulti, adolescenti e bambini.

“Emicizumab è un anticorpo bispecifico a due braccia con cui aderisce da una parte al fattore IX e dall'altra al fattore X attivando così la coagulazione e la generazione della trombina” ha spiegato ai microfoni di Pharmastar **Flora Peyvandi**, Ordinario di Medicina Interna presso l'Università degli Studi di Milano e Direttore del Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

Emicizumab è stato concepito per avvicinare questi due fattori, che sono le proteine necessarie per attivare la naturale cascata della coagulazione e ripristinare il processo di coagulazione del sangue nei pazienti affetti da emofilia A.

“Emicizumab trova applicazione nelle forme di malattia in cui manca il fattore VIII, e quindi sostituisce la carenza del fattore VIII mancante, oppure nei casi in cui somministrando il fattore VIII a scopo terapeutico induciamo lo sviluppo di anticorpi contro il fattore VIII” ha sottolineato **Elena Santagostino**, responsabile



*Emicizumab svolge l'attività del fattore VIII fisiologico, senza esserlo. Legandosi contemporaneamente al fattore X e al fattore IXa, determina la formazione di fattore Xa attivato, il quale a sua volta attiva la formazione di trombina (dalla protrombina) cui consegue la trasformazione del fibrinogeno in fibrina e in ultima analisi la formazione del coagulo di sangue.*

dell'Unità Emofilia presso il Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e Presidente dell'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE).

“Questi anticorpi sono chiamati inibitori” ha proseguito la Santagostino “perché neutralizzano il fattore VIII che noi somministriamo a scopo terapeutico e rendono vana e inefficace la nostra terapia”.

### Studio HAVEN 2 (pazienti pediatrici con inibitori)

Un'analisi aggiornata di **HAVEN 2**, il più grande studio di fase III eseguito su pazienti pediatrici con emofilia A con inibitori al fattore VIII, mostra che il farmaco è stato efficace nel ridurre sostanzialmente le emorragie ed è stato ben tollerato.

“La novità dell'ultimo ASH” ha precisato Santagostino “è la casistica pediatrica perché al congresso sono stati mostrati i risultati preliminari di uno studio condotto nei pazienti sotto i 12 anni di età



 **GUARDA IL VIDEO**

Studio HAVEN 2				
Endpoint	% di pazienti con zero sanguinamenti (IC al 95%) N = 57	% di pazienti con zero sanguinamenti (IC al 95%) n = 23	ABR (IC al 95%) n = 23	ABR mediana (IQR) n = 23
Sanguinamenti trattati	94,7 (85,4; 98,9)	87,0 (66,4; 97,2)	0,2 (0,06; 0,62)	0,0 (0,00; 0,00)
Tutti i sanguinamenti	64,9 (51,1; 77,1)	34,8 (16,4; 57,3)	2,9 (1,75; 4,94)	1,5 (0,00; 4,53)
Sanguinamenti spontanei trattati	98,2 (90,6; 100,0)	95,7 (78,1; 99,9)	0,1 (0,01; 0,47)	0,0 (0,00; 0,00)
Sanguinamenti articolari trattati	98,2 (90,6; 100,0)	95,7 (78,1; 99,9)	0,1 (0,01; 0,47)	0,0 (0,00; 0,00)
Sanguinamenti trattati a carico delle articolazioni bersaglio	100 (93,7; 100,0)	100 (85,2; 100,0)	Non stimabile	0,0 (0,00; 0,00)

con inibitori e si è potuto confermare che anche in questi bambini l'efficacia è molto alta alle stesse dosi usate per gli adulti e anche il profilo di sicurezza si è dimostrato soddisfacente”.

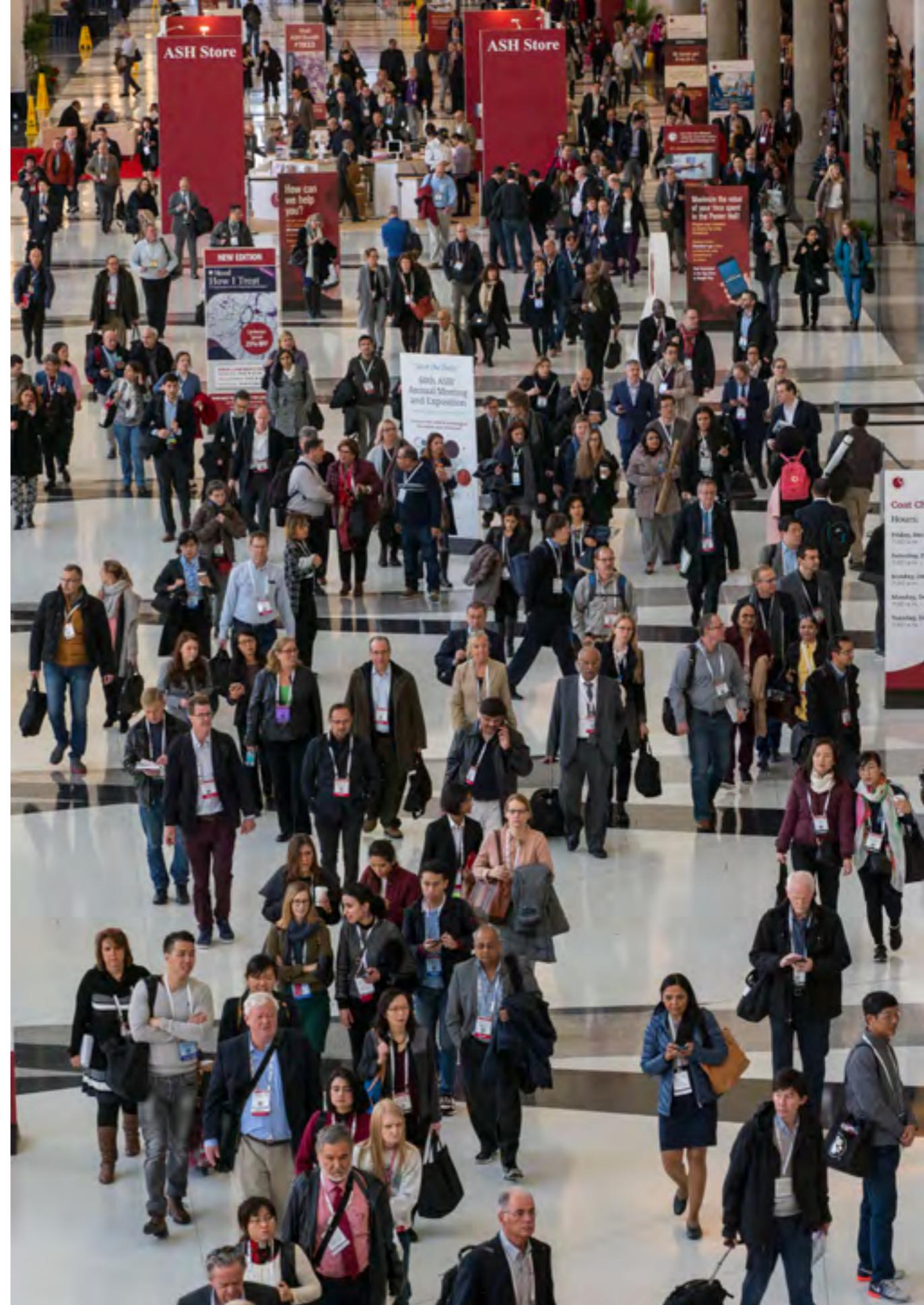
I risultati presentati ad Atlanta, comprendenti dati relativi a ulteriori 6 mesi di osservazione e a ulteriori 40 bambini (di età inferiore a 12 anni), evidenziano come il 94,7% (IC al 95%: 85,4-98,9) dei bambini affetti da emofilia A con inibitori che hanno ricevuto la profilassi con emicizumab (n = 57) abbia avuto zero sanguinamenti trattati.

L'analisi intra-paziente, che aveva lo scopo di confrontare gli effetti delle diverse terapie nello stesso bambino (condotta su 13 pazienti) ha evidenziato una riduzione dei sanguinamenti trattati pari al 99% con la profilassi di emicizumab rispetto al precedente trattamento con BPA in profilassi (n = 12) o on-demand (n = 1).

Rispetto alla precedente profilassi con BPA, durante la profilassi con emicizumab sono stati anche osservati miglioramenti sostanziali sia della qualità di vita correlata alla salute sia di aspetti relativi all'impatto a carico del caregiver, valutati per mezzo dei questionari Haemo-QoL-SF (questionario sulla qualità di vita specifico per l'emofilia, in versione abbreviata) e Inhib-QoL (questionario adattato sulla qualità di vita correlata alla salute nei pazienti affetti da emofilia con inibitori). Questi dati sono stati presentati ufficialmente alla stampa durante il convegno annuale dell'ASH.

“Emicizumab sottocutaneo settimanale può fornire un nuovo standard di cura per la gestione dell'emofilia, fornendo un'opzione efficace, sicura e conveniente per i pazienti pediatrici con emofilia A” ha concluso il ricercatore capo **Guy Young**, direttore del programma di emostasi e trombosi presso il Children's Hospital di Los Angeles e la University of Southern California.

Presentando i dati all'ASH, Young ha anche descritto l'effetto che il farmaco sta avendo sulla vita di questi giovani pazienti.



“Prima di questo farmaco, non avevamo modi molto efficaci per prevenire il sanguinamento articolare in questi pazienti”, ha commentato. “Emicizumab ha mostrato un livello molto elevato di efficacia nella prevenzione di tali emorragie. È stato un cambiamento di vita per i bambini che ho trattato”.

Young ha spiegato che i pazienti con emofilia A soffrono di sanguinamenti debilitanti, soprattutto nelle articolazioni, che causano un dolore significativo a breve termine, così come la malattia delle articolazioni a lungo termine. Trattare i pazienti con frequente concentrazione di fattore VIII endovenoso porta a neutralizzare gli anticorpi in circa il 30% dei pazienti.

I pazienti che sviluppano gli anticorpi neutralizzanti (o inibitori) sono stati finora trattati con agenti di induzione o bypassanti (BPA) della tolleranza immunitaria. “Tuttavia, per circa l’8% di questi pazienti questo approccio non è efficace”, ha osservato Young.

I BPA sono “terapie dirompenti”, ha commentato il clinico e ha citato una madre di un paziente: “Auguro a mio figlio una emofilia semplice”.

I BPA, che devono essere somministrati per via endovenosa da due a tre volte alla settimana, rappresentano un onere terapeutico per i pazienti e le loro famiglie, ha spiegato il clinico. Essendo somministrati per via endovenosa, spesso richiedono l’uso a lungo termine di dispositivi di accesso venoso centrale, anche nei pazienti pediatrici, e a causa di questi dispositivi possono essere insorgere infezioni e trombosi. Inoltre, questi agenti hanno un costo proibitivo.

Emicizumab può cambiare il panorama di trattamento per i pazienti con emofilia A, ha suggerito il professore. Poiché si tratta di un anticorpo, non dovrebbe indurre inibitori del fattore VIII o essere influenzato da inibitori nei pazienti che li hanno, ha spiegato Young.

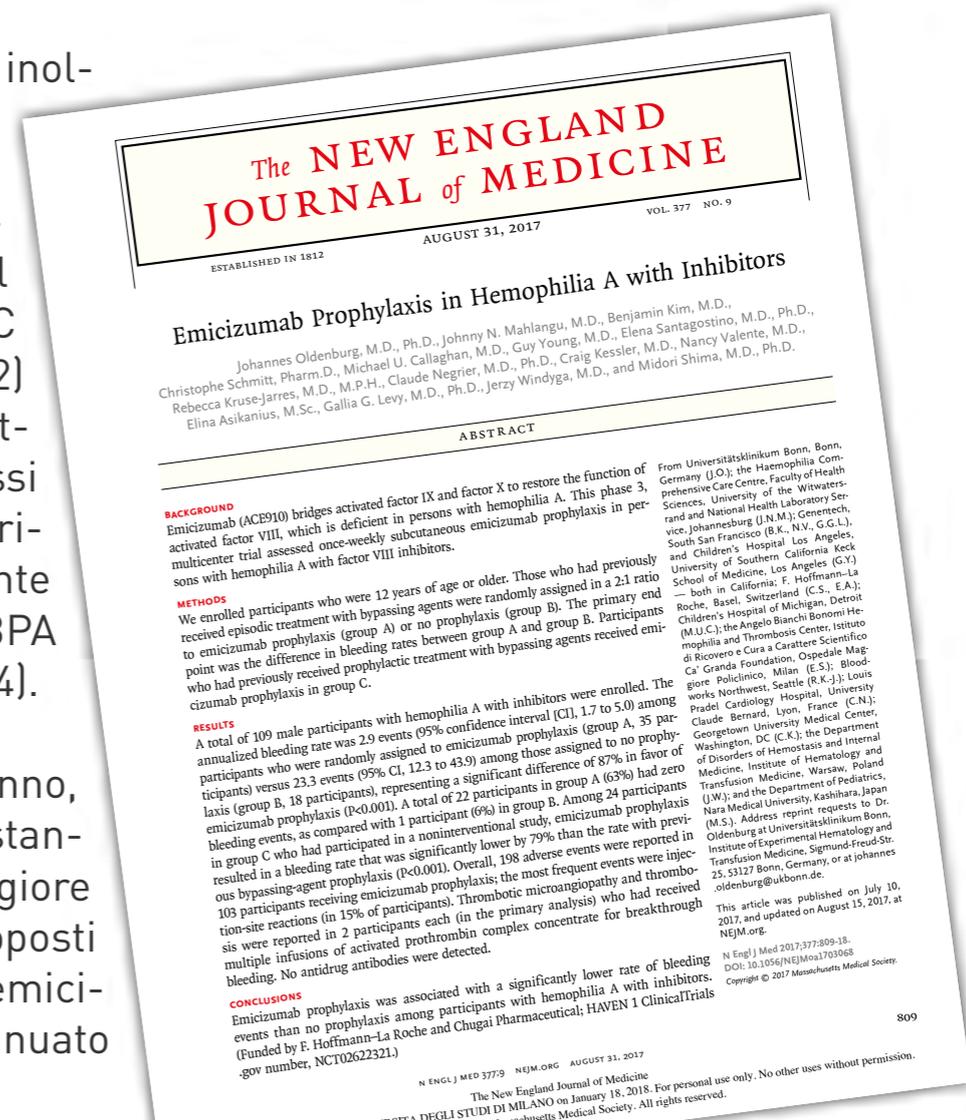
## Studio HAVEN 1 (adolescenti e adulti con inibitori)

“I risultati nei pazienti con inibitori sopra i 12 anni sono già stati pubblicati sul NEJM l’anno scorso e troviamo l’ampia dimostrazione di un’altissima efficacia per via sottocutanea una volta alla settimana e quindi la capacità di emicizumab di prevenire la stragrande maggioranza di emorragie in questi pazienti, quindi non curarle ma prevenirle” ha aggiunto la Santagostino.

Con quasi 10 mesi addizionali di follow-up, i risultati aggiornati dello studio **HAVEN 1**, relativi all’analisi intra-paziente condotta sugli adulti e sugli adolescenti, mostrano una riduzione dei sanguinamenti trattati pari all’88% (rischio relativo [RR] 0,12, IC al 95% 0,05 - 0,28) con emicizumab in profilassi rispetto alla precedente profilassi con BPA (n = 24).

I risultati hanno inoltre evidenziato una riduzione dei sanguinamenti trattati pari al 95% (RR 0,05, IC al 95% 0,02 - 0,12) nei pazienti sottoposti a profilassi con emicizumab rispetto al precedente trattamento con BPA on-demand (n = 24).

Dopo più di un anno, un numero sostanzialmente maggiore di pazienti sottoposti a profilassi con emicizumab ha continuato



ad avere zero sanguinamenti rispetto a quanto osservato con il precedente trattamento con BPA in profilassi o on-demand. Tale risultato è stato registrato trasversalmente nei vari endpoint di sanguinamento, compresi quello relativo a tutti i sanguinamenti e quello relativo ai sanguinamenti trattati. Il miglioramento delle condizioni di salute dopo 24 settimane comunicato in precedenza e misurato mediante i questionari Haemo-A-QoL (questionario sulla qualità di vita specifico per l'emofilia) e EQ-5D-DL (EuroQol 5-Dimensions 5-level) si è mantenuto anche con questo periodo di follow-up più lungo.

### **Studio HAVEN 4 (pazienti adulti e pediatrici, con o senza inibitori. Farmaco ogni 4 settimane)**

I dati tratti dalla coorte di run-in PK dello studio di fase III **HAVEN 4**, attualmente in corso, evidenziano che la profilassi con emicizumab, somministrato una volta ogni 4 settimane in pa-

zienti di età uguale o superiore a 12 anni affetti emofilia A con o senza inibitori, produce livelli ematici (farmacocinetica) di farmaco in linea con quanto previsto.

Questi dati offrono una solida base per l'apertura della coorte di espansione nello studio HAVEN 4, volta a valutare più approfonditamente questo regime di somministrazione. Dopo un tempo di osservazione mediano di 8 settimane, l'85,7% dei pazienti (sei su sette) ha manifestato zero sanguinamenti nel periodo di trattamento con emicizumab in profilassi una volta ogni 4 settimane. Questi dati seguono il recente annuncio con cui è stato comunicato che un'analisi ad interim dello studio di fase III HAVEN 4 ha evidenziato un controllo clinicamente significativo dei sanguinamenti nei soggetti affetti da emofilia A di età uguale o superiore a 12 anni, sottoposti a profilassi con emicizumab una volta ogni 4 settimane.



## Il parere dell'esperto

“Nell'emofilia la profilassi è il miglior trattamento per la prevenzione dei sanguinamenti e quindi dei danni articolari a lungo termine. Tuttavia, tale regime richiede spesso frequenti infusioni endovenose e non sempre protegge dai sanguinamenti intercorrenti che i pazienti con emofilia A possono manifestare” ha affermato **Elena Santagostino**.

“I dati aggiornati degli studi HAVEN 1 e HAVEN 2, presentati all'ASH, consolidano la promettente efficacia di emicizumab nel gruppo di pazienti che hanno sviluppato inibitori contro il fattore VIII. Inoltre, la possibilità di somministrazione per via sottocutanea una volta a settimana o anche meno frequentemente, da quanto risulterebbe dai dati preliminari dello studio HAVEN 4, potrebbe alleviare l'impatto associato alla somministrazione degli attuali trattamenti, facilitando l'aderenza alla terapia di profilassi.”

## Conferme anche per la sicurezza

Gli eventi avversi più comuni verificatisi negli studi HAVEN 1 e HAVEN 2, fino all'esecuzione di questa analisi di follow-up, si sono rivelati compatibili con quelli precedentemente registrati negli studi clinici. Nella coorte di run-in PK dello studio HAVEN 4 non sono stati osservati segnali di sicurezza inattesi. Nello studio HAVEN 1 non si sono verificati nuovi casi di microangiopatia trombotica o eventi trombotici, mentre nessun caso si è verificato negli studi HAVEN 2 e HAVEN 4.

## Approvato in Usa, non ancora in Europa

Sulla base dei precedenti risultati degli studi HAVEN 1 e HAVEN 2, emicizumab è stato già approvato dalla Food and Drug Administration statunitense per l'uso in profilassi, allo scopo di prevenire o ridurre la frequenza degli episodi di sanguinamento negli adulti e nei bambini affetti da emofilia A con inibitori.



## GUARDA IL VIDEO

L'Agenzia Europea dei Medicinali sta valutando con procedura accelerata i dati degli studi HAVEN 1 e HAVEN 2 e sono attualmente in corso le procedure di richiesta di approvazione ad altre autorità sanitarie di tutto il mondo.

Il programma di sviluppo clinico include anche lo studio di fase III HAVEN 4, attualmente in corso, e lo studio di fase III HAVEN 3, che ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante del numero di sanguinamenti trattati nel tempo, in pazienti di età uguale o superiore a 12 anni affetti da emofilia A senza inibitori che hanno ricevuto la profilassi con emicizumab settimanale o a settimane alterne, rispetto ai pazienti non sottoposti ad alcuna profilassi.

# Sviluppo clinico di emicizumab: i quattro studi HAVEN

## Studio HAVEN 1 (NCT02622321)

HAVEN 1 è uno studio di fase III randomizzato, multicentrico e in aperto volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica della somministrazione sottocutanea di emicizumab in profilassi una volta a settimana rispetto a nessuna profilassi in adulti e adolescenti affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII.

Lo studio ha incluso 113 pazienti (di età uguale o superiore a 12 anni) affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII precedentemente sottoposti a terapia *on-demand* o profilattica a base di BPA.

## Studio HAVEN 2 (NCT02795767)

HAVEN 2 è uno studio clinico di fase III multicentrico, in aperto e a braccio singolo condotto su bambini di età inferiore a 12 anni (o di età compresa tra 12 e 17 anni se di peso < 40 kg) affetti da emofilia A con **inibitori del fattore VIII** precedentemente trattati con BPA. Lo studio si propone di valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica della somministrazione sottocutanea di emicizumab in profilassi una volta a settimana.

L'analisi aggiornata dello studio HAVEN 2 presentata all'ASH, effettuata dopo una mediana di nove settimane di trattamento (range 1,6 - 41,6 settimane) ha incluso 60 bambini affetti da emofilia A con inibitori del fattore VIII.

## Studio HAVEN 3 (NCT02847637)

HAVEN 3 è uno studio di fase III randomizzato, multicentrico e in aperto volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica della profilassi con emicizumab rispetto a nessuna profilassi (trattamento episodico/*on-demand* con fattore VIII) in soggetti affetti da emofilia A **senza inibitori del fattore VIII**.

Lo studio ha incluso 152 pazienti con emofilia A (di età uguale o superiore a 12 anni) che erano stati precedentemente sottoposti a terapia con fattore VIII in regime episodico o di profilassi.

## Studio HAVEN 4 (NCT03020160)

HAVEN 4 è uno studio di fase III multicentrico, in aperto e a braccio singolo volto a valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica (PK) della somministrazione sottocutanea di emicizumab ogni quattro settimane.

Lo studio ha incluso 48 pazienti (di età uguale o superiore a 12 anni) affetti da emofilia A **con o senza inibitori del fattore VIII**, precedentemente trattati, al bisogno o in profilassi, con fattore VIII o agenti bypassanti.

Lo studio è stato condotto in due parti: una coorte di *run-in PK* e una coorte di espansione. Allo scopo di caratterizzare appieno il profilo PK in un periodo di quattro settimane, tutti i pazienti della coorte di *run-in PK* (n = 7) che precedentemente erano stati trattati al bisogno, hanno ricevuto una singola dose da 6 mg/kg di emicizumab per via sottocutanea seguita da 6 mg/kg ogni quattro settimane per almeno 24 settimane. Invece i pazienti nella coorte di espansione (n = 41) hanno ricevuto la profilassi con emicizumab per via sottocutanea a 3 mg/kg/settimana per quattro settimane, seguita da 6 mg/kg ogni quattro settimane per almeno 24 settimane.



# Emofilia A, primi promettenti risultati dalla terapia genica valoctocogene roxaparvovec

Una terapia genica sperimentale chiamata valoctocogene roxaparvovec ha ridotto drasticamente gli episodi emorragici in pazienti con emofilia A, aumentando i livelli del fattore VIII della coagulazione fino a valori quasi normali o normali in 11 pazienti su 13 dopo un'unica infusione del farmaco.

I risultati dello studio, un trial di fase I/II, presentati al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH) e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine, aprono la possibilità di controllare il disturbo genetico del sangue per un lungo periodo di tempo con un unico trattamento, al contrario di quanto accade con l'attuale standard di cura, che prevede più infusioni settimanali di fattore VIII.

La terapia genica, sviluppata da Biomarin, utilizza un adenovirus per fornire una copia funzionale del gene che produce il fattore VIII nel corpo. La maggior parte dei pazienti affetti da emofilia A sono nati con il fattore VIII mancante o difettoso, il che li rende incapaci di produrre coaguli di sangue e quindi li rende soggetti a rischio di emorragie potenzialmente letali.

“I dati clinici finora disponibili per questa terapia genica sperimentale hanno superato le nostre aspettative, in termini di aumento dei livelli del fattore VIII e riduzione del tasso annualizzato di sanguinamento” ha dichiarato **John Pasi**, ricercatore principale dello studio e professore di emostasi e trombosi a Barts e alla London School of Medicine and Dentistry. “Questo risultato clinico ha il potenziale per migliorare la vita dei pazien-

ti che ora devono essere sottoposti a infusioni di fattore VIII ogni 2 giorni” ha aggiunto il professore.

I risultati dello studio presentato all'ASH provenivano da pazienti trattati con due dosi di valoctocogene roxaparvovec: 6E13 vg/kg and 4E13 vg/kg.

Dopo diverse settimane, tutti i pazienti hanno iniziato a produrre il fattore VIII. Entro 20 settimane dall'infusione, i livelli medi di fattore VIII in coloro che hanno ricevuto la dose più alta di terapia genica hanno raggiunto un plateau e sono rimasti nel range dei valori normali.

Coloro che sono stati trattati con la dose più bassa avevano livelli di fattore VIII che aumentavano costantemente fino a raggiungere una mediana di 34 UI/dl a 20 settimane e, nei tre pazienti che sono stati seguiti per 32 settimane, una mediana di 51



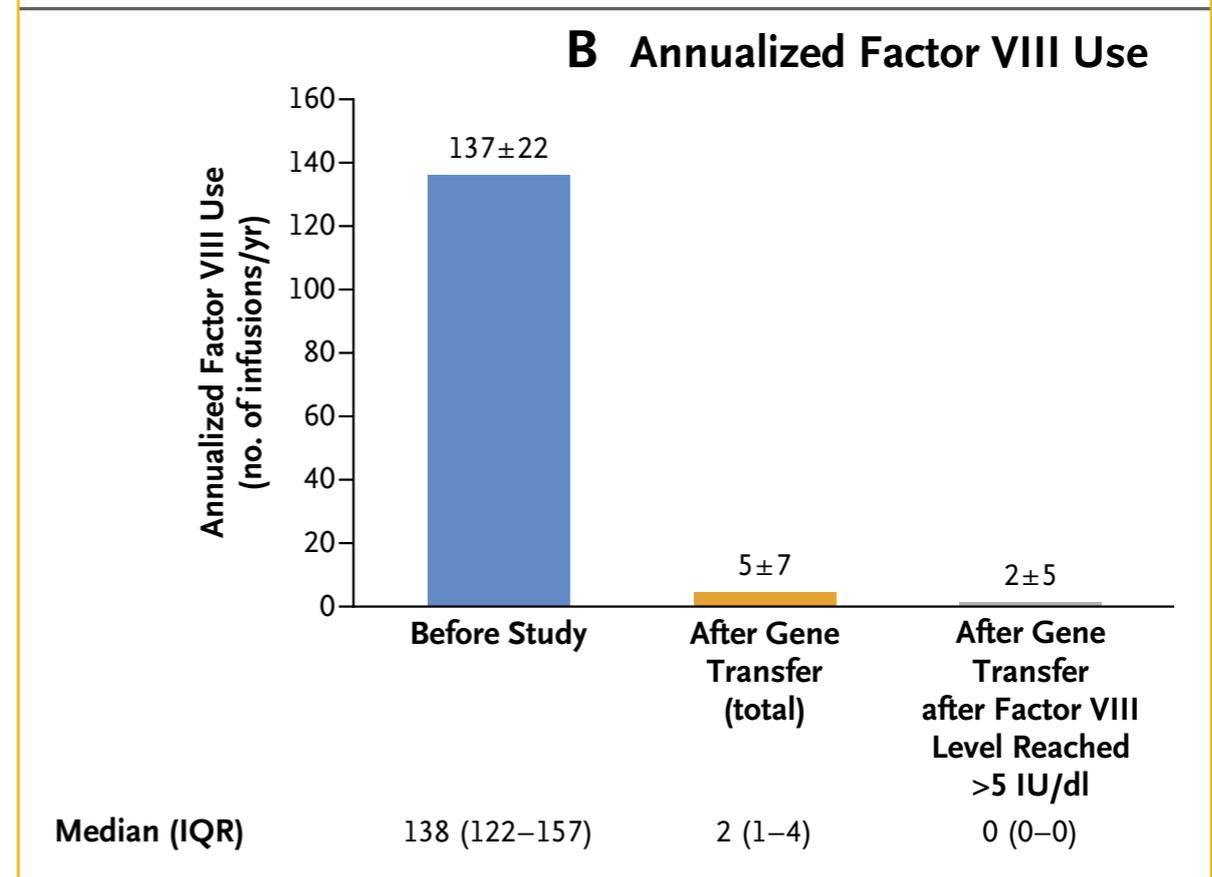
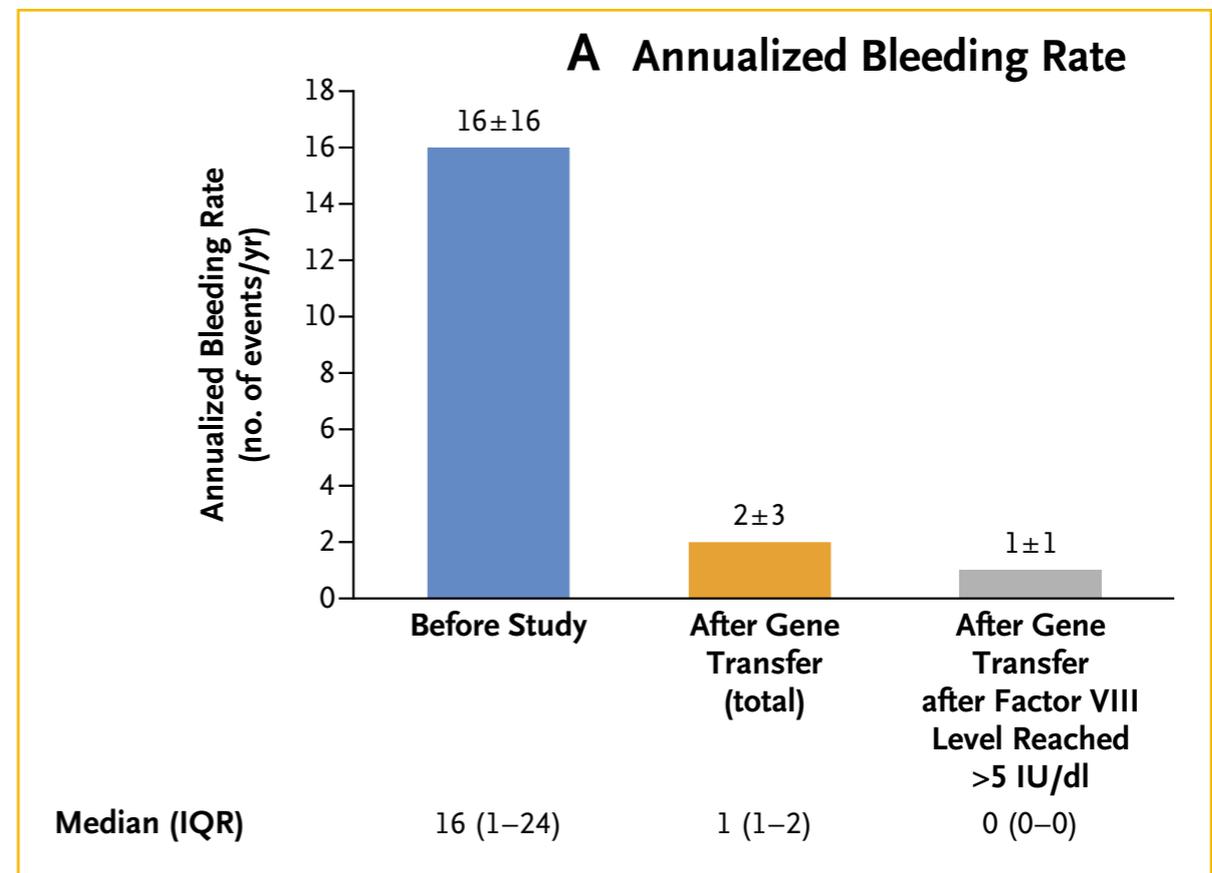
UI/dl - un livello che rientra nell'intervallo normale e rappresenta un aumento drammatico rispetto ai livelli di fattore VIII pre-trattamento, inferiore a 1 UI/dl.

In tre dei sei pazienti che hanno ricevuto una dose di 4 e 13 vg/kg, l'attività del fattore VIII è aumentata a livelli normali o prossimi a quelli normali valutati dopo 48 settimane di follow-up. In tutti e sei i pazienti, 4 settimane dopo l'infusione i tassi di annualizzati sanguinamento (ABR) mediani sono scesi a zero.

Sette pazienti sono stati trattati con una dose più elevata di 6 e 13 vg/kg e hanno visto l'attività del fattore VIII aumentare fino a raggiungere un livello molto inferiore al normale - un effetto mantenutosi per un anno e mezzo di follow-up. Anche i tassi di sanguinamento annualizzati mediani sono scesi a zero in questa coorte.

Prima di questo studio, per prevenire le emorragie i partecipanti allo studio avevano ricevuto fino a 185 infusioni all'anno di fattore VIII, ma avevano avuto fino a 41 episodi emorragici all'anno nonostante il trattamento profilattico. Dopo essere stati sottoposti alla terapia genica, tutti i pazienti di entrambe le coorti sono stati in grado di interrompere completamente le infusioni profilattiche di fattore VIII, e 10 pazienti non hanno avuto episodi di emorragia richiedenti il trattamento con fattore VIII a partire da 4 settimane dopo l'infusione.

Il trattamento è stato generalmente ben tollerato. Non sono state rilevate risposte immunitarie contro il vettore virale utilizzato per fornire la copia corretta del gene e nessun paziente ha sviluppato inibitori. Undici pazienti hanno manifestato un aumento lieve, ma temporaneo, degli enzimi epatici e due hanno sviluppato gravi eventi avversi, che però sono stati risolti con successo.



**H. Marijke van de Berg**, a capo della PedNet Haemophilia Research Foundation, nei Paesi Bassi, ha definito la terapia genica il “graal finale” per l’emofilia A, ma ha avvertito che i risultati emozionanti ottenuti con valoctocogene roxaparvovec hanno ancora dei limiti. “Poiché i pazienti che sono stati reclutati per gli studi in corso dovevano essere AAV-negativi (adeno-associated viral), senza epatite attiva e inibitori-negativi, la maggior parte dei pazienti con emofilia non può ancora beneficiare della terapia genica”, scrive l’esperta nel suo editoriale pubblicato sul New England.

BioMarin Pharmaceutical prevede ora di studiare ulteriormente valoctocogene roxaparvovec in due trial di fase III che presto prenderanno il via. Il successo di questi trial farebbe di questa terapia genica un ‘game changer’ nel settore dell’emofilia, con la promessa di un trattamento una tantum potenzialmente curativo.

Altre aziende, come Spark Therapeutics, hanno candidati avanzati di terapia genica per la forma più rara di emofilia, quella B. La terapia genica per l’emofilia A è stata considerata più impegnativa perché associata a un gene complesso e molto più grande, rendendo molto più difficile da ottenere una terapia genica efficace.

#### **Bibliografia**

S. Rangarajan, et al. AAV5–Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *New Engl J Med.* 2017; doi:10.1056/NEJMoa1708483.

[Leggi](#)



**John Pasi**

# Emofilia B, terapia genica riduce del 97% infusioni di fattore IX. Studio sul NEJM

Publicati sul New England Journal of Medicine i dati preliminari di uno studio multicentrico di fase I/II che ha valutato di SPK-9001, una terapia genica sperimentale per i pazienti con emofilia B sviluppata dalla biotech Sparks Therapeutics. Lo studio è stato presentato in contemporanea al congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

SPK-9001 è una terapia costituita da un nuovo capsido di virus adeno-associato (AAV) che è stato bio-ingegnerizzato per esprimere una variante ad alta attività del fattore IX umano, la proteina che risulta essere mancante nei pazienti affetti da emofilia B. Il composto è progettato per stimolare la produzione endogena di fattore IX mediante un'unica somministrazione.

Con un follow-up cumulativo di più di 13 anni di osservazione/paziente, tutti e 11 i partecipanti allo studio, tuttora in corso, hanno interrotto le infusioni di routine dei concentrati del fattore IX e hanno mostrato livelli sostenuti di attività del fattore IX allo stato stazionario senza che si siano verificati eventi avversi gravi, eventi trombotici o comparsa di inibitori del fattore IX. L'attività media del fattore IX misurata allo steady state era il 36% del valore normale (range di 15-78%).

L'ultimo partecipante arruolato nel trial ha ricevuto il farmaco (SPK-9001) ottenuto utilizzando un processo produttivo migliorato. Otto mesi dopo l'infusione del farmaco, questo paziente presentava un'attività media del fattore IX pari al 60% del valore fisiologico.

Spark Therapeutics arruolerà nello studio quattro ulteriori partecipanti che riceveranno un SPK-9001 prodotto utilizzando un processo migliorato per testare la sua comparabilità con l'SPK-9001 ricevuto dai primi 10 partecipanti arruolati.

Sulla base dei dati provenienti dalla storia clinica dei pazienti nell'anno precedente l'avvio dello studio, il tasso annualizzato di sanguinamento (ABR) è risultato ridotto del 97% (calcolato la quarta settimana dello studio). Da un tasso medio di 10,5 eventi all'anno prima, della somministrazione del farmaco, si è passati a 0,3 eventi all'anno, dopo la somministrazione (p=0,02).

Si è osservata, inoltre, una drastica riduzione dell'uso del concentrato di fattore IX: da 62,5 infusioni per anno si è passati a 0,8 per anno, con una riduzione del 99% del tasso complessivo di infusioni (p=0,004).

In questo studio clinico in aperto, non randomizzato, non si sono



manifestati eventi avversi gravi durante o dopo l'infusione di SPK-9001 e nessun partecipante ha avuto eventi trombotici o sviluppato inibitori del fattore IX.

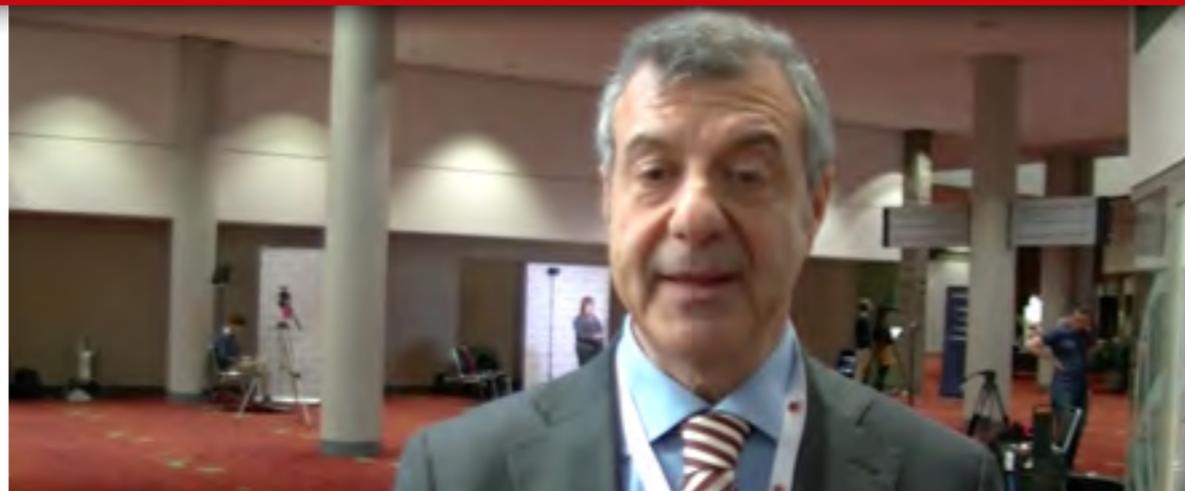
Due partecipanti hanno mostrato un aumento asintomatico e transitorio negli enzimi epatici che si è risolto con la somministrazione di corticosteroidi per via orale. A un partecipante con malattia articolare grave è stato somministrato il fattore IX per sospetta emorragia, ma l'uso complessivo del fattore per questo partecipante è risultato inferiore del 91% rispetto a prima dell'infusione di SPK-9001.

“Le persone che oggi convivono con l'emofilia devono affrontare un'esigenza permanente di monitoraggio e frequenti infusioni di fattori della coagulazione per prevenire emorragie spontanee potenzialmente letali e proteggere le loro articolazioni. La disciplina necessaria per eseguire il consueto regime profilattico può avere un pesante impatto sulla qualità della vita, e questi regi-

mi comportano costi significativi per i pazienti, le famiglie e il sistema sanitario” ha dichiarato **Katherine A. High**, presidente e responsabile della Ricerca e Sviluppo di Spark Therapeutics e co-autrice dello studio. “I dati suggeriscono che un'infusione una tantum di SPK-9001 ha il potenziale per mantenere in sicurezza il livello di attività coagulante del fattore IX che può portare alla cessazione delle infusioni del fattore di profilassi basale, ridurre significativamente il sanguinamento e quasi eliminare la necessità di infusioni concentrate del fattore IX”.

Spark Therapeutics e Pfizer hanno avviato una collaborazione nel dicembre 2014 per il programma SPK-FIX, che comprende anche SPK-9001, nell'ambito della quale Spark Therapeutics è responsabile della conduzione di tutti gli studi di fase I/II per qualsiasi candidato farmaco, mentre Pfizer si assumerà la responsabilità degli studi chiave, delle attività normative e della potenziale commercializzazione globale di qualsiasi prodotto che possa derivare dalla collaborazione.





Prof. Sergio Mario Siragusa

Emofilia A: terapia genica e nuovi farmaci

 **GUARDA IL VIDEO**



# LINFOMA

- Linfoma di Hodgkin avanzato, brentuximab vedotin aggiunto alla chemio in prima linea batte la terapia standard 25
- Linfoma non-Hodgkin refrattario, studio ZUMA-1: risposte alle CAR T-cells axi-cel si mantengono nel tempo 33
- Linfoma diffuso a grandi cellule B, remissioni potenti e durature con le CAR-T cells liso-cel 39
- Linfoma diffuso a grandi cellule B, con le CART-cells tisagenilecleucel risposte durature nei pazienti recidivati/refrattari 43
- Linfoma a cellule mantellari, attiva e sicura in prima linea la combinazione lenalidomide-rituximab 47
- Linfoma a cellule mantellari, acalabrutinib molto efficace nei pazienti refrattari 50
- Linfoma mantellare recidivato/refrattario, con ibrutinib benefici confermati da follow-up a 3,5 anni 53
- Linfoma di Hodgkin recidivato/refrattario, combinazione brentuximab-nivolumab efficace come terapia di salvataggio 55
- Linfoma cutaneo a cellule T, mogamulizumab ritarda la progressione nei pazienti già trattati 58
- Tripletta con atezolizumab promettente in prima linea nei pazienti con linfoma follicolare 61
- Linfoma di Hodgkin, combinazione brentuximab-bendamustina ad alto dosaggio efficace in pazienti fortemente pretrattati 63
- Linfoma di Hodgkin, brentuximab vedotin prima e dopo la chemio efficace nei pazienti anziani non trattati 65

# Linfoma di Hodgkin avanzato, brentuximab vedotin aggiunto alla chemio in prima linea batte la terapia standard

In pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato, un trattamento di prima linea con brentuximab vedotin più una chemioterapia costituita da doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto all'attuale trattamento standard, riducendo del 23% il rischio di progressione, decesso o necessità di una terapia aggiuntiva. È questo il risultato principale dello studio di fase III **ECHELON-1**, uno dei sei presentati in sessione plenaria al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), ad Atlanta.

Lo studio, in cui si è confrontato l'uso di brentuximab vedotin aggiunto al regime AVD con la chemioterapia standard, costituita da doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (regime ABVD), è uscito in contemporanea online sul New England Journal of Medicine e sarà pubblicato sulla versione cartacea del giornale il 25 gennaio.

## Standard di cura invariato da tempo

“I risultati dello studio rappresentano il primo sforzo riuscito in oltre 30 anni di migliorare gli outcome del trattamento di prima linea nei pazienti con linfoma di Hodgkin avanzato senza aggravare la tossicità della chemioterapia a livelli inaccettabili” ha detto il primo autore del lavoro, **Joseph M. Connors**, direttore clinico del British Columbia Cancer Agency Center for Lymphoid Cancer di Vancouver, in Canada.

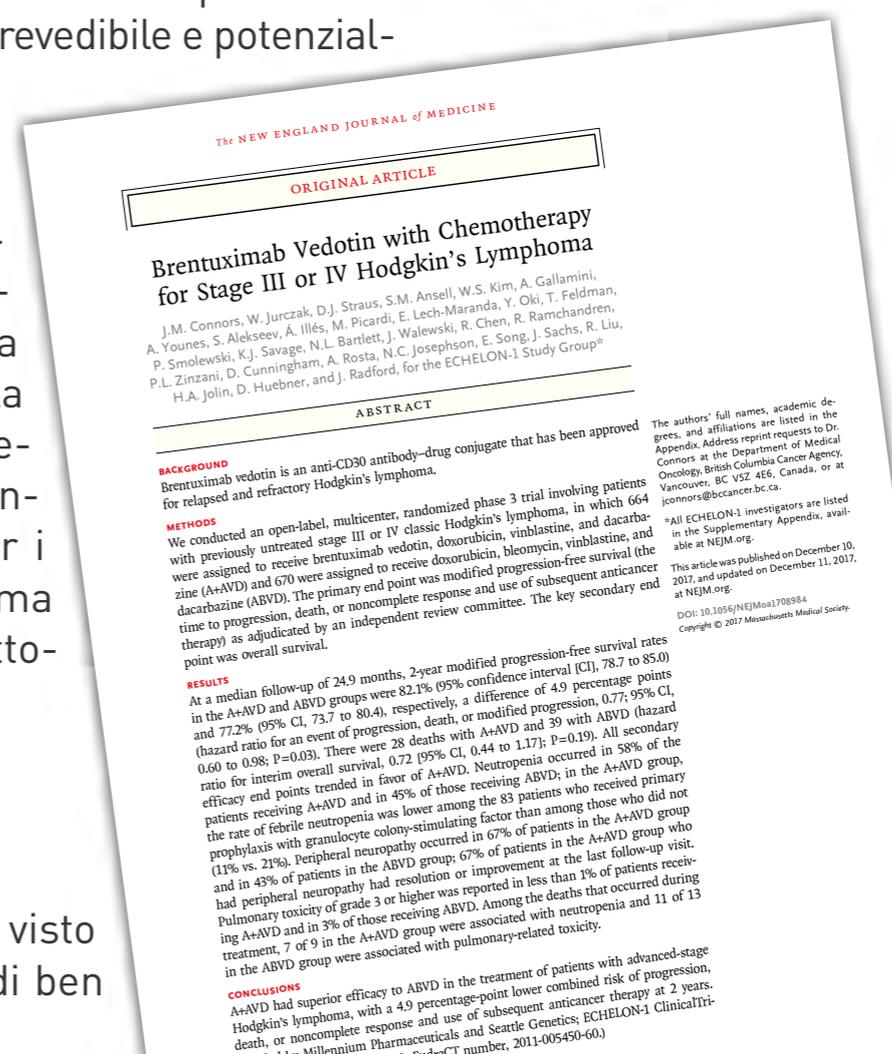
Infatti, ha spiegato l'oncoematologo, “lo standard di cura nel trattamento del linfoma di Hodgkin non è cambiato negli ultimi decenni e c'è un bisogno insoddisfatto di regimi aggiuntivi per il trattamento di prima linea”.

Inoltre, ha aggiunto l'autore, “i regimi attualmente in uso comprendono la bleomicina, che è nota per essere associata a una tossicità polmonare imprevedibile e potenzialmente fatale”.

“Aumentare il tasso di risposta duratura con una terapia di prima linea che non contiene la bleomicina rappresenta un importante passo avanti per i pazienti con linfoma di Hodgkin” ha sottolineato Connors.

## Lo studio ECHELON-1

Lo studio, che ha visto la partecipazione di ben



218 centri di 21 Paesi distribuiti in tutto il mondo, ha coinvolto 1334 pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio III o IV che non erano stati sottoposti in precedenza ad alcuna terapia e avevano un performance status ECOG pari a 2 o più basso. L'età del campione era compresa fra 18 e 83 anni, l'età media era di 36 anni e il 58% dei partecipanti era di sesso maschile.

I pazienti sono stati assegnati casualmente e in rapporto 1: 1 al trattamento con brentuximab vedotin 1,2 mg/kg più AVD (doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>, vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup>, dacarbazina 375 mg/m<sup>2</sup>) o il regime ABVD (doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>, bleomicina 10 unità/m<sup>2</sup>, vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup>, dacarbazina 375 mg/m<sup>2</sup>) ev nei giorni 1 e 15 di cicli di 28 giorni, per un massimo di 6 cicli. I pa-

zienti sono stati seguiti ogni 3 mesi per 36 mesi, poi ogni 6 mesi fino alla chiusura dello studio.

Alla fine della chemioterapia i partecipanti sono stati rivalutati con la TAC e la PET, quindi sono stati seguiti per valutare gli esiti del trattamento.

“L'aspetto unico del linfoma di Hodgkin è che si può avere una prima idea di come funziona il trattamento dopo due cicli, quando è possibile eseguire una PET” ha spiegato l'autore.

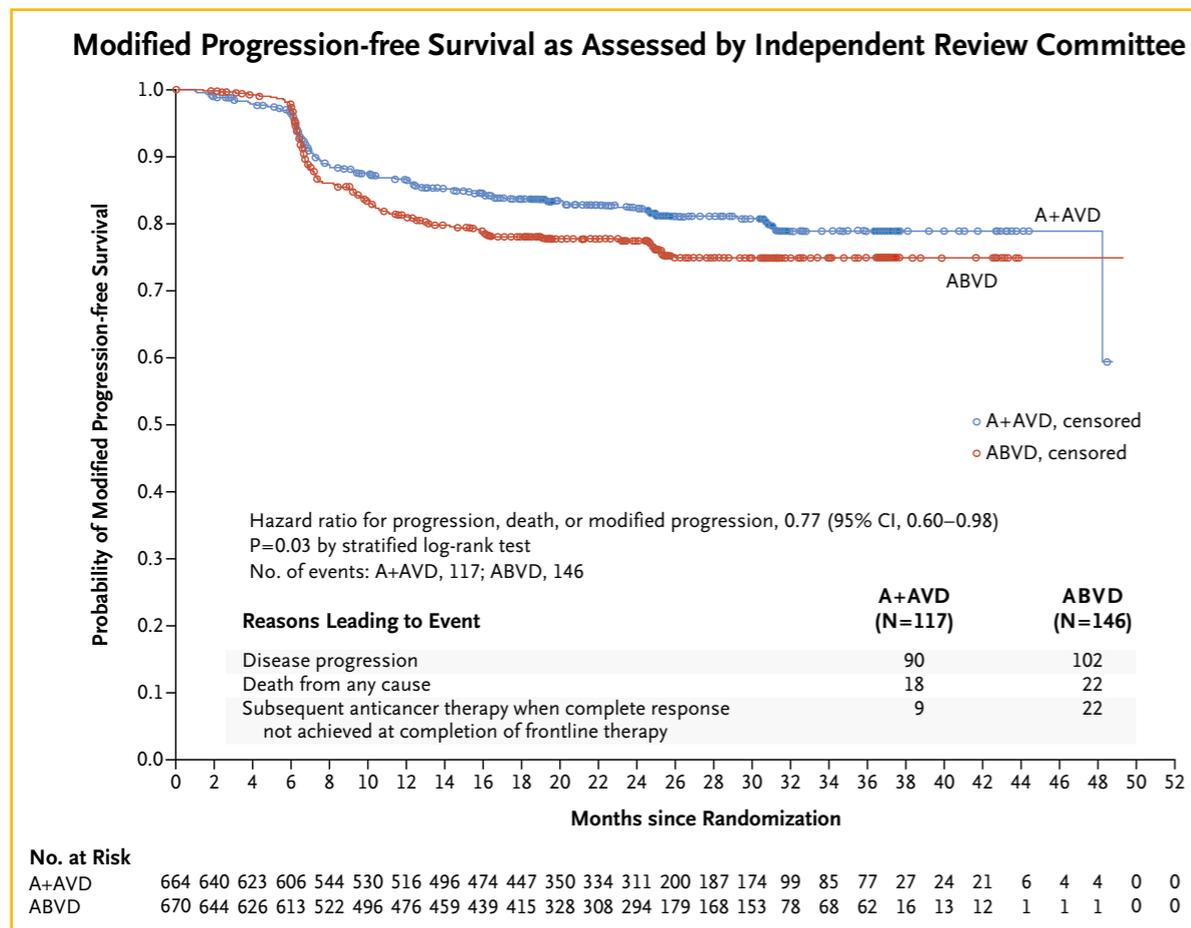
L'endpoint primario del trial era la PFS modificata, definita come il tempo intercorso tra la randomizzazione e la comparsa della



progressione, il decesso o il riscontro di una risposta incompleta, seguito dalla successiva somministrazione di una terapia antitumorale, e valutata da una struttura di revisione indipendente. L'endpoint secondario chiave, invece, era la sopravvivenza globale (OS).

## Miglioramento significativo della PFS a 2 anni

Lo studio ha centrato il suo endpoint primario. Infatti, dopo un follow-up mediano di 24,9 mesi, la PFS modificata a 2 anni, valutata dai revisori indipendenti, è risultata significativamente superiore nel braccio trattato con brentuximab vedotin più AVD rispetto al braccio di controllo, trattato con il regime ABVD: 82,1% contro 77,2% (HR 0,77; IC al 95% 0,60-0,98; P = 0,03). Il miglioramento si traduce in una riduzione del 23% il rischio di progressione, morte o necessità di un'ulteriore terapia antitumorale.



Gli eventi correlati alla PFS sono stati rispettivamente 117 contro 146, di cui 90 contro 102 rappresentati dalla progressione della malattia, 18 contro 22 dal decesso e 9 contro 22 dalla necessità di una terapia antitumorale aggiuntiva (la chemioterapia in 7 casi contro 15 e la radioterapia in 2 contro 7) a causa di una risposta incompleta al trattamento di prima linea.

“La differenza tra i due outcome alla valutazione dei 2 anni è di poco inferiore al 5% e documenta come circa un quarto dei pazienti che altrimenti sarebbero andati incontro a un fallimento della terapia primaria siano stati trattati con successo con la nuova combinazione, riducendo ulteriormente la probabilità di andare incontro a una progressione della malattia refrattaria al trattamento” ha detto Connors.

La valutazione della PFS modificata a 2 anni effettuata dagli sperimentatori ha dato risultati simili a quella dei revisori indipendenti: 81% contro 74,4% (HR 0,73; P = 0,007), con una riduzione del 27% del rischio di progressione, morte o necessità di un'ulteriore terapia antitumorale.

## Miglioramento anche di tutti gli endpoint secondari

Inoltre, nel gruppo trattato con brentuximab vedotin più AVD i pazienti che hanno dovuto fare la chemioterapia o una chemioterapia ad alte dosi e il trapianto sono stati il 33% in meno rispetto a quelli trattati con il regime ABVD.

L'analisi ad interim dell'OS ha evidenziato, per ora, una tendenza alla superiorità del regime contenente brentuximab vedotin rispetto al regime standard (HR 0,72; IC al 95% 0,44-1,17; P = 0,19).

La stessa tendenza è stata mostrata anche da tutti gli altri endpoint secondari, il che, secondo gli autori, “rafforza ulteriormente la conclusione che la combinazione brentuximab vedotin più AVD rappresenta un trattamento di prima linea più efficace per il linfoma di Hodgkin avanzato rispetto al regime ABVD”.

La percentuale di risposta obiettiva (ORR) è risultata rispettivamente dell'86% nel braccio trattato con brentuximab vedotin più AVD contro 83% nel braccio di controllo (P = 0,12), mentre quella di risposta completa (CR) è risultata rispettivamente del 73% contro 70% (P = 0,22).

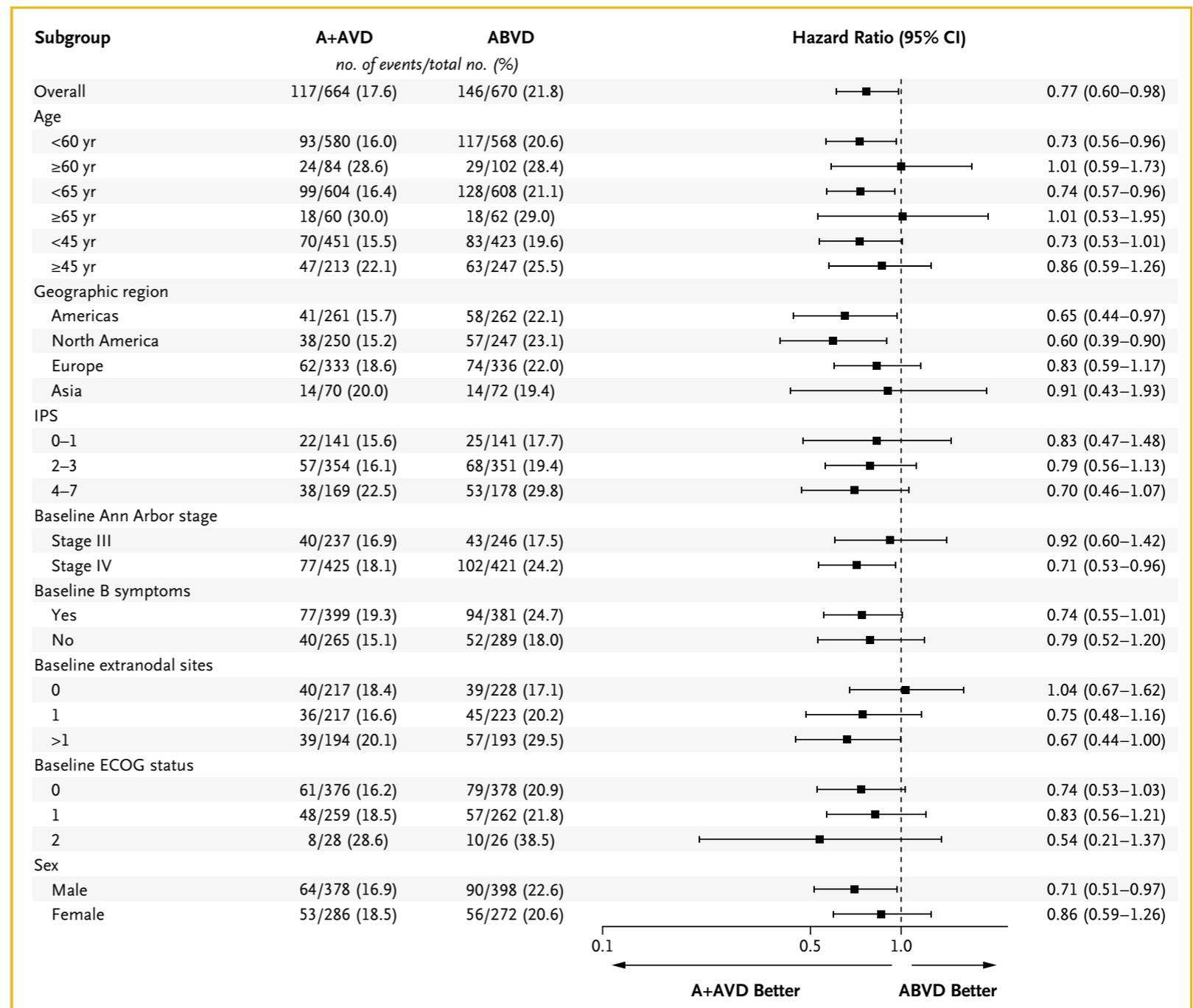
I pazienti con un punteggio di Deauville ≤2 dopo il completamento della terapia di prima linea sono risultati rispettivamente l'85% contro 80% (P = 0,03).

Alcuni sottogruppi di pazienti, ha detto l'autore, sembrano beneficiare maggiormente del trattamento con brentuximab vedotin più AVD rispetto a quello con il regime ABVD; tra questi, vi sono i pazienti trattati in Nord America, quelli con più di una sede extranodale coinvolta, quelli con un International Prognostic Score (IPS) da 4 a 7, quelli di sesso maschile, quelli con malattia in stadio IV e quelli di età inferiore ai 60 anni.

## Senza bleomicina, meno tossicità polmonare

Infine, ha riferito Connors, i profili di sicurezza sono risultati coerenti con quelli già noti dei singoli componenti dei regimi testati.

Gli eventi avversi più comuni clinicamente rilevanti di qualsiasi grado che si sono verificati in almeno il 15% dei pazienti nei due bracci sono stati: neutropenia (58% nel braccio trattato con brentuximab vedotin più AVD e 45% in quello trattato con AB-



VD), neuropatia periferica (rispettivamente 67% contro 43%), stitichezza (rispettivamente 42% contro 37%), vomito (rispettivamente 33% contro 28%), affaticamento (32% in entrambi i bracci), neuropatia sensoriale periferica (rispettivamente 29% contro 17%), diarrea (rispettivamente 27% contro 18%), piressia (rispettivamente 27% contro 22%), dolore addominale (rispettivamente 21% contro 10%) e stomatite (21% contro 16%).



Prof. Fabrizio Pane

Linfoma di Hodgkin avanzato, brentuximab vedotin in prima linea batte la terapia standard

## GUARDA IL VIDEO

In entrambi i bracci, gli eventi avversi più comuni di grado 3 o 4 sono stati neutropenia, neutropenia febbrile e diminuzione della conta dei neutrofili.

Le infezioni di grado  $\geq 3$  sono risultate più frequenti nel braccio trattato con brentuximab vedotin più AVD rispetto al braccio trattato con ABVD (18% contro 10%).

Da notare che nel braccio sperimentale, l'incidenza della neutropenia febbrile è risultata più bassa tra gli 83 pazienti che erano stati sottoposti a una profilassi primaria con il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) rispetto a quelli non l'avevano fatta (11% contro 21%). La profilassi primaria con G-CSF in questo braccio ha comportato un profilo di sicurezza complessivo comparabile a quello del braccio trattato con il regime ABVD, diminuendo l'incidenza della neutropenia febbrile, della neutropenia e degli eventi avversi gravi. La profilassi primaria con G-CSF è stata, pertanto, raccomandata per tutti i pazienti.

Quanto alla neuropatia periferica, "la buona notizia è che nel tempo questo effetto collaterale si risolve e, con un'adeguata riduzione della dose o variazione della schedula, la maggior parte dei pazienti guarisce" ha affermato Connors.

Un altro dato di notevole interesse è che la malattia polmonare interstiziale è risultata meno frequente e grave nei pazienti trattati con il regime sperimentale rispetto a quello standard (di grado  $\geq 3$ :  $<1\%$  contro  $3\%$ ), come atteso sulla base dell'assenza della bleomicina nel primo caso.

"Questo studio mostra che l'aggiunta di brentuximab vedotin e l'eliminazione di bleomicina dalla terapia in prima linea nel regime sperimentale riduce l'incidenza della tossicità polmonare, migliorando l'efficacia, rispetto al trattamento con il regime ABVD" sottolineano Connors e i colleghi nella discussione.

Tra i decessi verificatisi durante il trattamento, 7 su 9 nel gruppo trattato con brentuximab vedotin sono risultati associati alla neutropenia e 11 su 13 nel gruppo trattato con il regime ABVD sono risultati associati a tossicità polmonare.

### In conclusione

"I risultati dello studio ECHELON-1 sono particolarmente importanti considerando l'opportunità offerta dalla combinazione di brentuximab vedotin più AVD di somministrare ai pazienti anziani un trattamento di efficacia almeno equivalente a quella del regime ABVD, e di farlo in modo sicuro" scrivono gli autori nelle loro conclusioni.

I pazienti anziani con linfoma di Hodgkin avanzato, ricordano Connors e i colleghi, rappresentano un gruppo speciale, vista l'incidenza della malattia (circa il 20% di tutti i casi), l'efficacia inferiore del trattamento e la tossicità severa generalmente più alta in questa popolazione, in particolare la tossicità polmonare associata a bleomicina.

“Quando si sceglie il trattamento di prima linea, è importante considerare l’impatto nel corso della vita degli effetti avversi tardivi e a lungo termine derivanti dalla chemioterapia di salvataggio, dalla radioterapia e dal trapianto (tra cui infertilità, tossicità polmonare e cardiaca e tumori secondari)” sottolineano i ricercatori.

E sotto questo profilo, osservano infine Connors e il suo gruppo, nello studio ECHELON-1 il regime contenente brentuximab vedotin si è associato a una maggiore mielotossicità, che tuttavia ha dimostrato di poter essere ridotta attraverso una profilassi con G-CSF, e a una maggiore neurotossicità, che è risultata ampiamente reversibile, rispetto al regime ABVD, ma ha anche mostrato una tossicità polmonare sostanzialmente inferiore, a fronte di un’efficacia maggiore come trattamento di prima linea del linfoma di Hodgkin classico in stadio avanzato.

### Prospettive future

Proprio sulla base dei risultati dello studio ECHELON-1, nell’ottobre 2017 la Food and drug administration (Fda) ha concesso a brentuximab vedotin in combinazione con la chemioterapia la designazione di terapia innovativa e rivoluzionaria per il trattamento di prima linea del linfoma di Hodgkin classico in stadio avanzato.

Brentuximab vedotin è un coniugato anticorpo-farmaco anti-CD30 sviluppato da Takeda in collaborazione con Seattle Genetics. Quest’ultima ha depositato la domanda di approvazione di questa nuova indicazione all’Fda l’1 novembre scorso, mentre Takeda ha iniziato le procedure di richiesta di via libera alle autorità regolatorie di sua pertinenza, partendo con la European medicines agency (Ema) il 29 novembre.

Seattle Genetics, nel suo comunicato, ha detto di essere intenzionata a rendere disponibile brentuximab vedotin più il regime AVD negli Stati Uniti nella prima metà del 2018.

**Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

J.M. Connors, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin’s Lymphoma. New Engl J Med. 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1708984.

[Leggi](#)

## BOX – Il disegno dello studio

- ECHELON-1 è uno studio multicentrico di fase III, randomizzato, in aperto, a due bracci, progettato per confrontare brentuximab vedotin più il regime AVD (adriamicina, vinblastina e dacarbazina) con il regime ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) come terapia di prima linea in pazienti con linfoma di Hodgkin classico avanzato, non trattati in precedenza.
- Hanno partecipato al trial 218 centri di 21 Paesi di Nord America, Europa, Sud America, Australia, Asia e Africa.
- Lo studio ha coinvolto 1334 pazienti con una diagnosi confermata istologicamente di linfoma di Hodgkin in stadio III o IV, non sottoposti in precedenza a una chemioterapia sistemica o alla radioterapia. L'età media dei pazienti arruolati nello studio era di 35 anni nel braccio sottoposto al trattamento sperimentale e 37 anni nel braccio di controllo.
- I partecipanti sono stati trattati con brentuximab vedotin più il regime AVD o con il regime ABVD nei giorni 1 e 15 di ciascun ciclo di 28 giorni, per un massimo di 6 cicli.
- L'endpoint primario era la PFS modificata, valutata da revisori indipendenti. La PFS modificata è stata definita come tempo alla progressione, al decesso o a una successiva terapia antitumorale nei pazienti non in risposta completa dopo il completamento della terapia di prima linea.
- L'endpoint secondario chiave era l'OS.
- Altri endpoint secondari comprendevano la percentuale di CR, l'ORR, la sopravvivenza libera da eventi (EFS), la sopravvivenza libera da malattia (DFS), la durata della risposta (DOR), percentuale di pazienti con PET negativa dopo il ciclo 2, la qualità della vita (misurata con il questionario EORTC QLQ C-30) e il profilo di sicurezza.

## BOX – I risultati più importanti dello studio

- La combinazione di brentuximab vedotin con il regime AVD ha migliorato in modo significativo la PFS modificata a 2 anni (valutata da revisori indipendenti) rispetto al regime di controllo (ABVD) (82,1% contro 77,2%; HR 0,77; P = 0,035), riducendo del 23% il rischio di progressione, morte o necessità di un'ulteriore terapia antitumorale.
- Tutti gli endpoint secondari hanno mostrato una tendenza a favore del braccio trattato con brentuximab vedotin più AVD, tra cui anche il dato ad interim dell'OS (HR 0,72; P = 0,19).
- Nel braccio trattato con brentuximab vedotin più AVD i pazienti che hanno dovuto fare una chemioterapia di salvataggio o una chemioterapia ad alte dosi e il trapianto sono stati il 33% in meno rispetto a quelli del braccio di controllo.
- Alcuni sottogruppi di pazienti sembrano beneficiare maggiormente del trattamento con brentuximab vedotin più AVD rispetto a quello con ABVD.
- Il profilo di sicurezza di brentuximab vedotin più AVD nello studio ECHELON-1 è risultato generalmente coerente con quello già noto dei singoli componenti del regime terapeutico.
- Nel braccio sperimentale, la profilassi primaria con G-CSF ha comportato un profilo di sicurezza complessivo comparabile a quello del braccio trattato con il regime ABVD, diminuendo l'incidenza della neutropenia febbrile, della neutropenia e degli eventi avversi gravi.
- In più, la tossicità polmonare è apparsa inferiore nel braccio trattato con brentuximab vedotin più AVD rispetto a quello trattato con il regime standard; nel primo caso, in particolare, la malattia polmonare interstiziale è risultata meno frequente e grave (di grado  $\geq 3$ : <1% contro 3%).

# Linfoma non-Hodgkin refrattario, studio ZUMA-1: risposte alle CAR T-cells axi-cel si mantengono nel tempo

I pazienti con linfoma non-Hodgkin refrattario e aggressivo sottoposti a una singola infusione delle CAR T-cells anti CD19 axi-cel (axicabtagene ciloleucel, note in precedenza come KTE-019 e sviluppate da Kite, poi acquisita da Gilead) hanno mantenuto una percentuale di remissione completa del 40% dopo un follow-up mediano di 15,4 mesi nello studio chiave **ZUMA-1**. I risultati aggiornati del trial, molto attesi, sono appena stati presentati al meeting annuale dell'American Society of Hematology, ad Atlanta, e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

## Risposte iniziali persistenti nel tempo

Nell'ultima valutazione effettuata, il 42% dei pazienti trattati con axi-cel era ancora vivo e senza segni di progressione e il 56% era ancora in vita. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 18 mesi è risultata del 41% e la sopravvivenza globale (OS) a 18 mesi del 52%. Al momento dell'analisi, la durata mediana della risposta nei pazienti che avevano raggiunto una risposta completa non era ancora stata raggiunta.

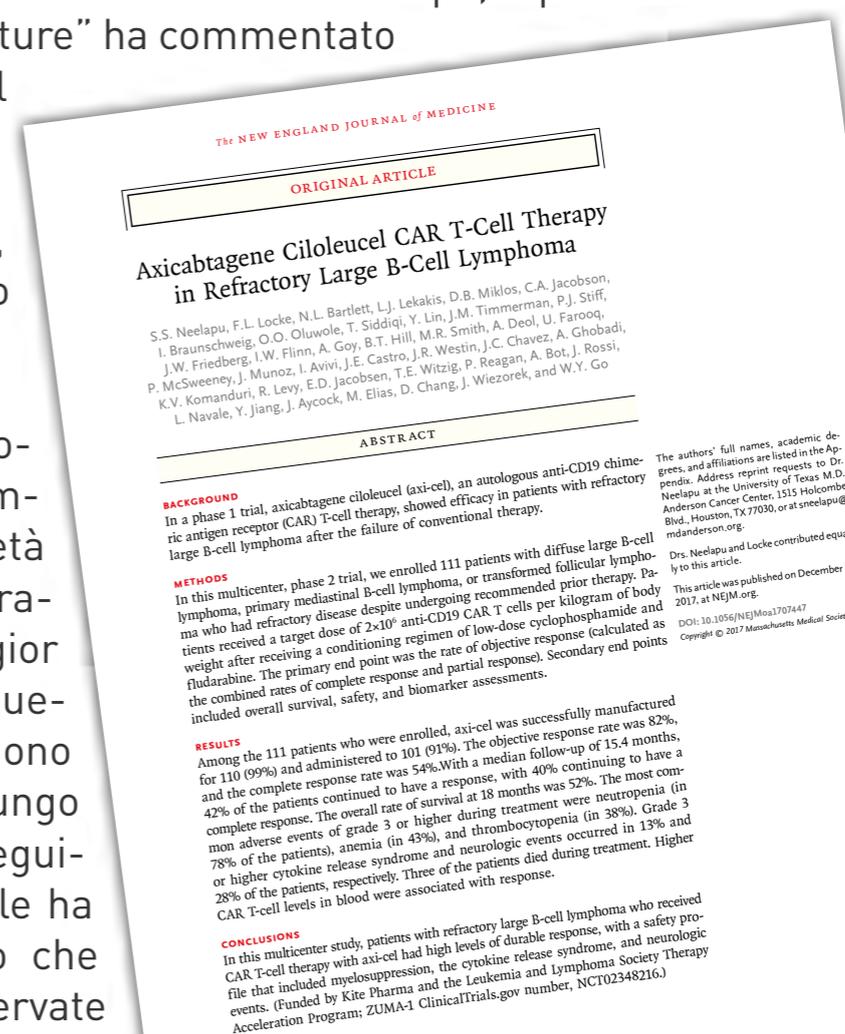
“Il follow-up a lungo termine dello studio ZUMA-1 conferma che queste risposte possono essere durature e le risposte ancora in corso dopo 24 mesi dall'infusione suggeriscono che le recidive tardive sono rare. I pazienti in remissione a 6 mesi tendono a rimanere in remissione” ha affermato l'autore dello studio principale, **Sattva S. Neelapu**, dello University of Texas MD Anderson Cancer Center di Houston.

“Con le terapie esistenti, la sopravvivenza mediana dei pazienti colpiti dalla malattia è di soli 6 mesi. Qui, vediamo che più della metà dei pazienti è ancora viva più di un anno dopo il trattamento” ha aggiunto il professore.

“Questo è ciò che tutti si chiedevano, se le impressionanti risposte iniziali si sarebbero mantenute nel tempo, e quanto sarebbero risultate durature” ha commentato

**David Maloney**, del Fred Hutchinson Cancer Research Center di Seattle, non coinvolto nello studio.

“I nuovi risultati mostrano risposte complete in circa la metà dei pazienti e mostrano che nella maggior parte dei casi queste risposte vengono mantenute nel lungo termine” ha proseguito l'esperto, il quale ha anche sottolineato che se le risposte osservate



a 3 mesi si mantengono fino ai 6 mesi, sembra che si mantengano anche successivamente.

### Analisi aggiornata

Nell'analisi aggiornata sono stati valutati 108 pazienti, di cui 101 provenienti dalla porzione di fase II dello studio e 7 da quella di fase I. Nella fase II, i pazienti sono stati arruolati in due coorti, una costituita da pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B e una da 24 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo del mediastino, linfoma a cellule B di alto grado e linfoma diffuso a grandi cellule B trasformato da un linfoma follicolare.

Prima dell'infusione di axi-cel, i partecipanti sono stati sottoposti a un condizionamento con fludarabina (30 mg/m<sup>2</sup>) e ciclofo-

sfamide (500 mg/m<sup>2</sup>) per 3 giorni. Axi-cel è stato somministrato mediante una singola infusione di cellule T autologhe modificate a una dose target di 2 x 10<sup>6</sup> cellule T CAR-positivo/kg. La produzione delle CAR T-cells ha avuto una percentuale di successo del 99% e il 91% dei pazienti è stato sottoposto all'infusione delle cellule T modificate.

L'età mediana dei 108 pazienti analizzati era di 58 anni (range: 23-76) e il 25% aveva non meno di 65 anni. Tutti i pazienti avevano una malattia chemiorefrattaria e il 70% aveva già fatto almeno tre terapie. Il 44% aveva un punteggio IPI pari a 3 o 4 e l'83% aveva una malattia in stadio III/IV. Complessivamente, il 74% dei pazienti era risultato refrattario alla seconda linea di terapia o a una linea successiva e il 65% aveva mostrato come migliore



risposta al trattamento precedente una progressione della malattia; inoltre, il 23% aveva recidivato dopo un precedente trapianto autologo di cellule staminali.

Nei 108 pazienti in cui si è analizzata la migliore risposta raggiunta, la percentuale di risposta obiettiva (ORR) ottenuta con axi-cel è risultata dell'82%, con una percentuale di risposta completa del 58%.

Nella coorte in corso, dopo 15,4 mesi, l'ORR è risultata del 42%, con una percentuale di risposta completa del 40%. "Il rischio di ricaduta negli ultimi 6-12 mesi è estremamente basso: oltre 4 pazienti su 10 rimangono in remissione e il 40% non mostra segni di tumore. Sono dati davvero impressionanti" ha commentato Maloney.

## Plateau nelle curve di sopravvivenza

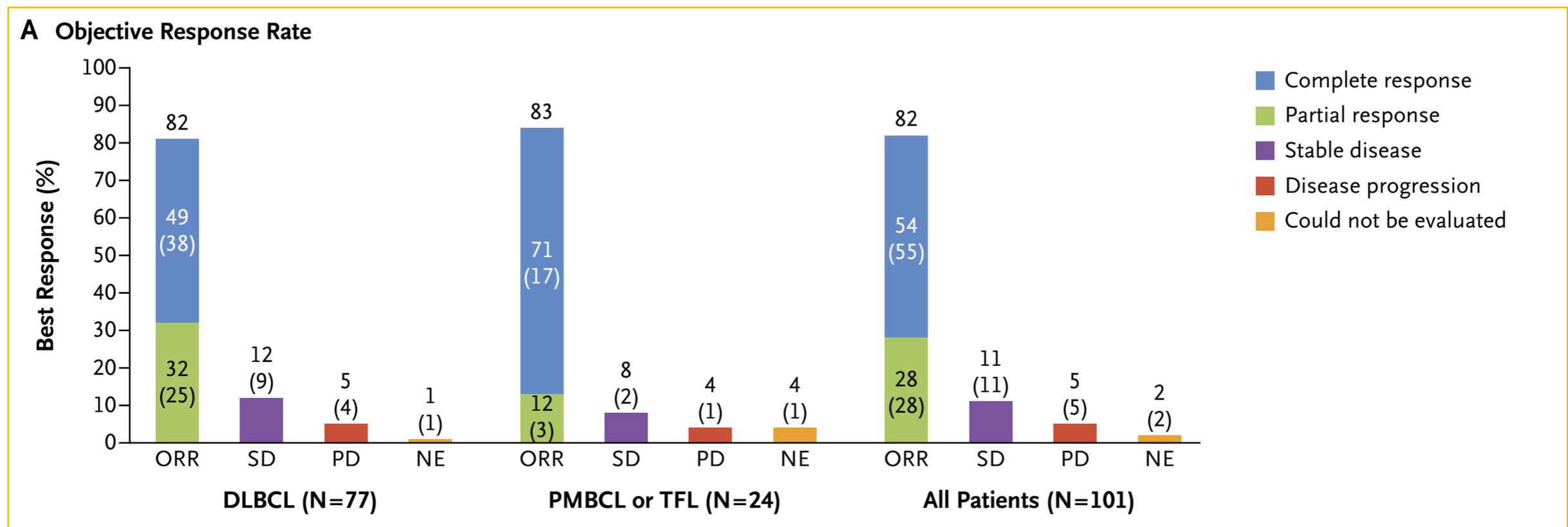
"Si tratta di pazienti in cui il trapianto autologo non ha funzionato o non idonei al trapianto a causa di una malattia refrattaria,

e vedere qualsiasi tipo di plateau nelle curve di sopravvivenza a un anno o un anno e mezzo è impressionante. È che si stava aspettando in quest'ambito e questi dati serviranno da punto di riferimento per altri prodotti" ha aggiunto l'esperto.

Nei 101 pazienti della fase II, l'ORR in corso è risultata del 44% e la percentuale di risposta completa del 39%. Il tempo mediano di conversione da una risposta parziale a una risposta completa è risultato di 54 giorni (range: 49-424).

La durata mediana della risposta è risultata di 11,1 mesi. Il 43% dei pazienti della coorte di fase I era in risposta completa dopo 24 mesi e la durata mediana della risposta parziale è stata di 1,9 mesi.

La PFS mediana è risultata di 5,8 mesi, con una PFS a 12 mesi del 44%, mentre l'OS mediana non è ancora stata raggiunta, con un'OS a 12 mesi del 59%.



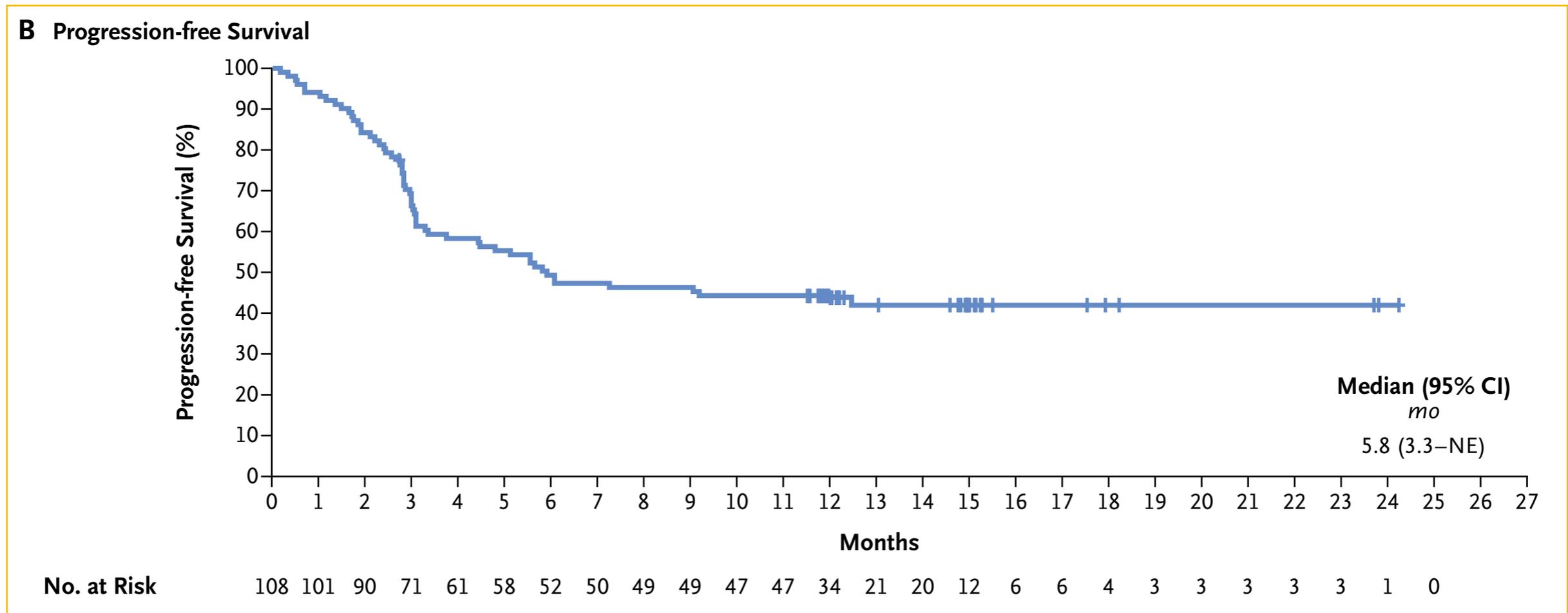
“La curva di sopravvivenza globale mostra un plateau a 16 mesi e la sopravvivenza globale mediana non è ancora stata raggiunta. Inoltre, abbiamo osservato risposte durature sia in presenza sia in assenza di CAR T-cells persistenti rilevabili” ha affermato Neelapu.

### Profilo di sicurezza e tollerabilità confermato

Sul fronte sicurezza e tollerabilità, l'autore ha riferito che non ci sono stati nuovi casi di sindrome da rilascio di citochine, neurotossicità o eventi avversi di grado 5 dopo la valutazione primaria. Nell'insieme delle due coorti, il 97% dei pazienti ha manifestato eventi avversi di grado  $\geq 3$  e il 46% dei pazienti eventi avversi gravi di grado  $\geq 3$ . Alla valutazione di 15,4 mesi, la sindrome da rilascio di citochine di grado  $\geq 3$  ha mostrato un'incidenza del 12% e nel 31% dei pazienti è stata osservata neurotossicità di grado  $\geq 3$ . Inoltre, il 4% dei pazienti ha manifestato un evento avverso di grado 5.

La maggior parte dei pazienti ha mostrato aplasia delle cellule B e ipogammaglobulinemia. Gli eventi avversi più comuni di grado  $\geq 3$  sono stati la neutropenia (con un'incidenza del 79%), l'anemia (45%) e la trombocitopenia (40%). Le infezioni sono state gli eventi gravi più comuni di nuova insorgenza nell'ultima analisi e si sono sviluppate in 8 pazienti.

“Gli eventi avversi a insorgenza tardiva sono stati principalmente le infezioni e sono stati gestibili” ha affermato Neelapu, aggiungendo che “non sono stati osservati episodi neurologici o di sindrome da rilascio di citochine a insorgenza tardiva causati dalle CAR T-cells e non sono stati osservati alcun retrovirus replicazione-competente né mutagenesi inserzionale”.



## Axi-cell già approvato dall'Fda

Nell'ottobre 2017, sulla base dei risultati dello studio ZUMA-1 la Food and Drug Administration ha dato il suo via libera ad axi-cel come trattamento per i pazienti adulti con linfoma non Hodgkin recidivato o refrattario. Invece, l'Agenzia europea dei medicinali sta attualmente vagliando una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per axi-cel come trattamento per pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B e dovrebbe decidere in merito nella prima metà del 2018.

Al congresso americano sono stati presentati anche i dati dello studio JULIET, in cui si è valutato un altro prodotto, tisagenlecleucel (CAR T-cells anti CD19 sviluppate da Novartis) per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B.

In un editoriale di commento, Eric Tran, Dan L. Longo e Walter J. Urbani, dell'Earle A. Chiles Research Institute e del Providence Portland Medical Center di Portland (Oregon) scrivono che le

CAR T-cells rappresentano un "trattamento rivoluzionario per i pazienti con neoplasie ematologiche in stadio avanzato".

Le due recenti approvazioni da parte della Food and Drug Administration di due terapie con CAR T-cells anti-CD19 (axi-cel per la leucemia linfoblastica acuta recidivata o refrattaria e tisa-genlecleucel per i linfomi a grandi cellule B recidivati/refrattari) hanno definito "un nuovo standard di cura per i pazienti sottoposti a queste terapie" scrivono gli editorialisti.

## Sfida economica

Tuttavia, rimarcano gli esperti, queste approvazioni rappresentano una sfida anche economica a causa dell'elevato costo di queste cure, sfida diventerà sempre maggiore man mano che le indicazioni di queste terapie aumenteranno. Si impone, dunque, lo sviluppo di politiche volte a garantire l'accesso a questi trattamenti potenzialmente curativi per i pazienti che potrebbero beneficiarne.



Al congresso, in una sessione speciale sulle CAR T-cells si sono discussi, tra l'altro, anche gli aspetti economici dell'impiego di queste nuove terapie (475.000 dollari è il costo di axi-cel, 373.000 dollari quello di tisagenlecleucel), arrivando alla conclusione che la situazione attuale è "insostenibile", anche perché non tutti i pazienti rispondono al trattamento.

Nel loro articolo, i tre editorialisti sottolineano che, "nonostante gli impressionanti risultati clinici, circa la metà dei pazienti con linfomi a grandi cellule B refrattari o recidivati non avrà una risposta duratura al trattamento con CAR T-cells anti-CD19".

### Strategie allo studio per migliorare l'efficacia

I tre esperti spiegano che le ragioni di questa variabilità di risposta non sono pienamente comprese, ma si stanno studiando una serie di strategie per migliorare l'efficacia terapeutica delle CAR T-cells contro il linfoma.

Una di queste si focalizza sull'antigene bersaglio. Le due CAR T-cells già approvate e una terza ancora non approvata, sviluppata da Juno, sono tutte dirette contro l'antigene CD19 presente sulle cellule B.

Sembra che in alcuni pazienti il linfoma che persiste dopo il trattamento inizi ad esprimere altri antigeni, come CD20 e CD22. Pertanto, una delle possibilità è quella di trattare questi pazienti con altre CAR T-cells, dirette contro quell'altro antigene.

Inoltre, si è visto che le stesse cellule tumorali iniziano a rilasciare PD-L1, un componente di un checkpoint immunitario che può inibire la funzione delle CAR T-cells, per cui un'altra possibilità da esplorare è quella di trattare i pazienti con un inibitore di PD-L1 o dell'altro componente del checkpoint, cioè PD-1.

Un'analisi dei dati dello studio ZUMA ha evidenziato che circa un terzo dei pazienti mostrava una perdita dell'antigene CD19 sulle cellule del linfoma, mentre circa due terzi dei tumori mostravano evidenza di espressione di PD-L1.

I ricercatori stanno lavorando sodo per superare questi problemi, al fine di aumentare la percentuale di pazienti che continuano a rispondere al trattamento con le CAR T-cells e, quindi, a sopravvivere.

**Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

S.S. Neelapu, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New Eng J Med.* 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1707447.

[Leggi](#)

# Linfoma diffuso a grandi cellule B, remissioni potenti e durature con le CAR-T cells liso-cel

Il trattamento con le CAR T-cells liso-cel (lisocabtagene maraleucel), note in precedenza come JCAR017, ha portato a una percentuale di risposta obiettiva (ORR) dell'81%, con una percentuale di remissione completa del 63%, in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario nello studio multicentrico **TRANSCEND**, di cui sono stati presentati risultati aggiornati all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), tenutosi ad Atlanta.

Alla valutazione dei 3 mesi con la dose di liso-cel utilizzata in uno studio registrativo attualmente in corso, l'ORR è risultata del 74%, con una percentuale di risposta completa del 68% (IC al 95% 43%-87%), mentre a quella dei 6 mesi sia l'ORR sia le risposte complete sono risultate del 50% (IC al 95% 23%-77%).

Sul fronte della sicurezza, l'incidenza della sindrome da rilascio di citochine e quella della neurotossicità sono state relativamente basse, il che suggerisce come sia possibile una somministrazione ambulatoriale.

“Lisocabtagene maraleucel, un prodotto a base di CAR T-cells dirette contro l'antigene CD19, ha portato a remissioni potenti e durature in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B ad alto rischio e la sua tossicità è risultata complessivamente bassa e gestibile” ha detto il primo autore dello studio, **Jeremy S. Abramson**, del Massachusetts General Hospital Cancer Center di Boston.

Liso-cel consiste in una miscela di composizione definita di linfociti CD4 e CD8 con il dominio costimolatorio 4-1BB. La composizione definita consente la somministrazione di una dose precisa, ha spiegato Abramson. Al momento dell'ingresso nello studio, i pazienti sono stati sottoposti a leucaferesi alla quale è seguita la produzione di liso-cel. Il tempo trascorso dall'aferesi all'infusione è stato inferiore a 3 settimane e la produzione delle cellule T modificate ha avuto una percentuale di successo del 98%.

Prima dell'infusione delle CAR T-cells, i pazienti sono stati sottoposti a una linfo-deplezione con fludarabina (30 mg/m<sup>2</sup>) e ciclofosfamide (300 mg/m<sup>2</sup>) al giorno per 3 giorni. Nella parte di dose-finding dello studio sono stati utilizzati dosaggi diversi del prodotto: 50 milioni di cellule somministrati con una singola o doppia infusione e 100 milioni di cellule somministrati con una singola infusione. Dopo la parte di dose-finding, le singole infusioni da 50 e 100 milioni di cellule sono state ulteriormente studiate in una valutazione di base e la dose più alta è stata utilizzata nella coorte principale focalizzata su pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B.

Complessivamente, sono stati arruolati nello studio 91 pazienti, di cui 67 trattati specificamente nella valutazione di base e 40 trattati con la dose più alta; cinque pazienti sono stati trattati con successo in ambito ambulatoriale.

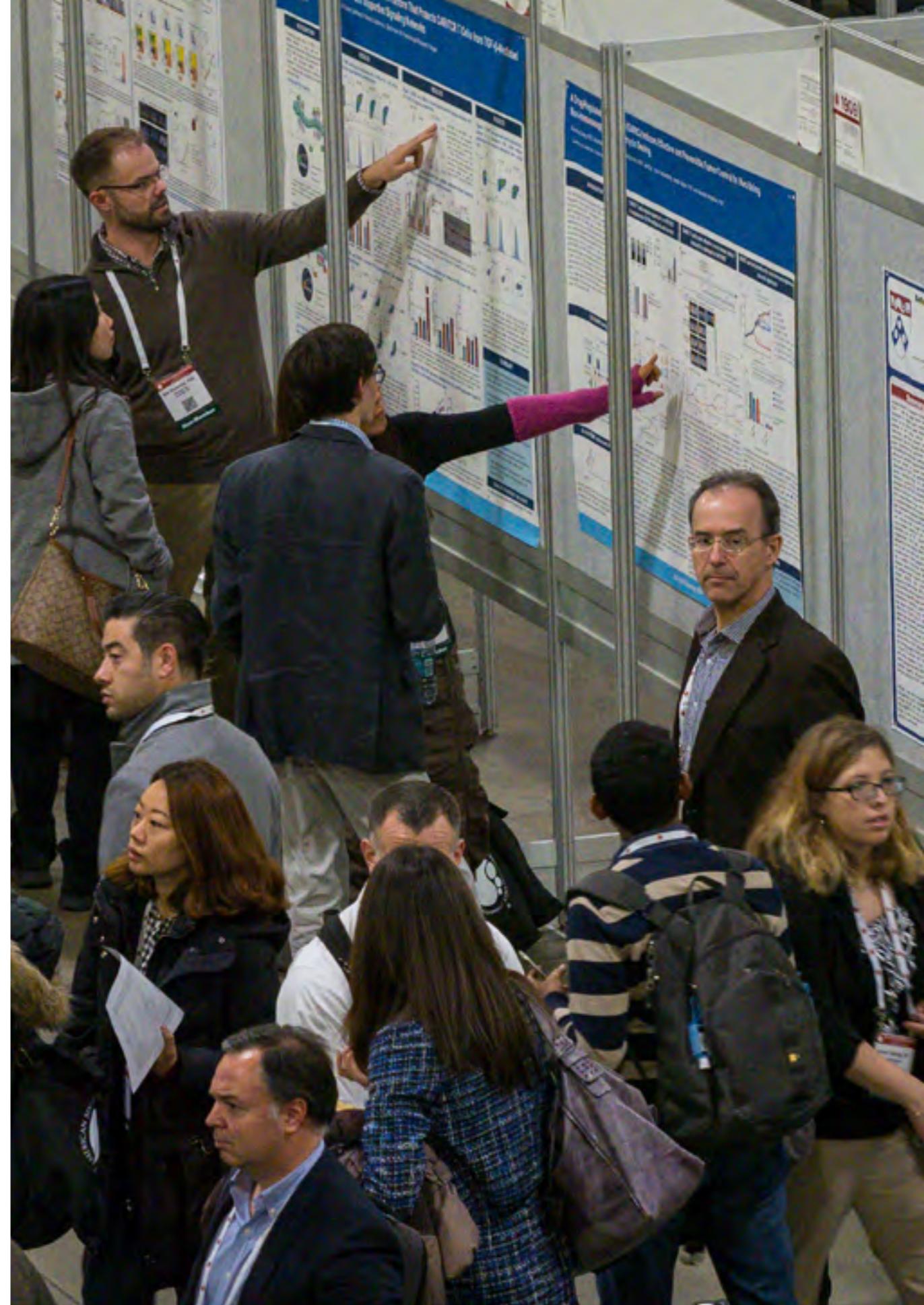
L'età mediana dei pazienti era di 60 anni (range: 20-8 anni<sup>2</sup>) e il 36% ne aveva non meno di 65. I partecipanti avevano fatto una mediana di tre terapie precedenti (range: 1-8), due terzi (il 66%)

si erano dimostrati chemiorefrattari e il 51% non aveva mai mostrato una risposta completa alla terapia precedente. Il 42% dei pazienti aveva fatto in precedenza un trapianto di cellule staminali e i pazienti che in precedenza avevano fatto un allotrapianto non sono stati inclusi nel gruppo dei 40 pazienti trattati con 100 milioni di cellule.

Il sottotipo di cellule B più comune era rappresentato dal linfoma diffuso a grandi cellule B non altrimenti specificato (NOS) de novo (76%). Il resto dei pazienti aveva un linfoma diffuso a grandi cellule B trasformato da un linfoma follicolare. Inoltre, il 24% dei pazienti presentava un linfoma double hit o triple hit. Nell'intera popolazione studiata vi erano anche pazienti con linfoma della zona marginale, leucemia linfatica cronica trasformata, linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B e linfoma follicolare di grado 3b.

I dati di efficacia erano disponibili per 88 pazienti dell'intero campione. Nell'intera coorte, l'ORR è risultata del 74% e la percentuale di risposta completa del 52%. Nell'analisi a 6 mesi, l'ORR è risultata del 35% e la percentuale di risposta completa del 31%. Nei 57 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B NOS, l'ORR a 6 mesi è risultata del 35% e la percentuale di risposta completa del 32%; nei 19 con linfoma diffuso a grandi cellule B trasformato da un linfoma follicolare, l'ORR a 6 mesi è risultata del 50% e la percentuale di risposta completa del 40%. I 10 pazienti con leucemia linfatica cronica trasformata e linfoma della zona marginale non hanno risposto al trattamento con liso-cel.

Nei 65 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario indipendentemente dal sottotipo di cellule B, la migliore ORR è risultata dell'80% e la percentuale di risposta completa del 55% con tutti dosaggi. A 6 mesi, l'ORR è risultata del 47% e la percentuale di risposta completa del 42%. Nel gruppo trattato con 50 milioni di cellule, l'ORR a 6 mesi e la risposta completa sono risultate rispettivamente del 40% e 30%.



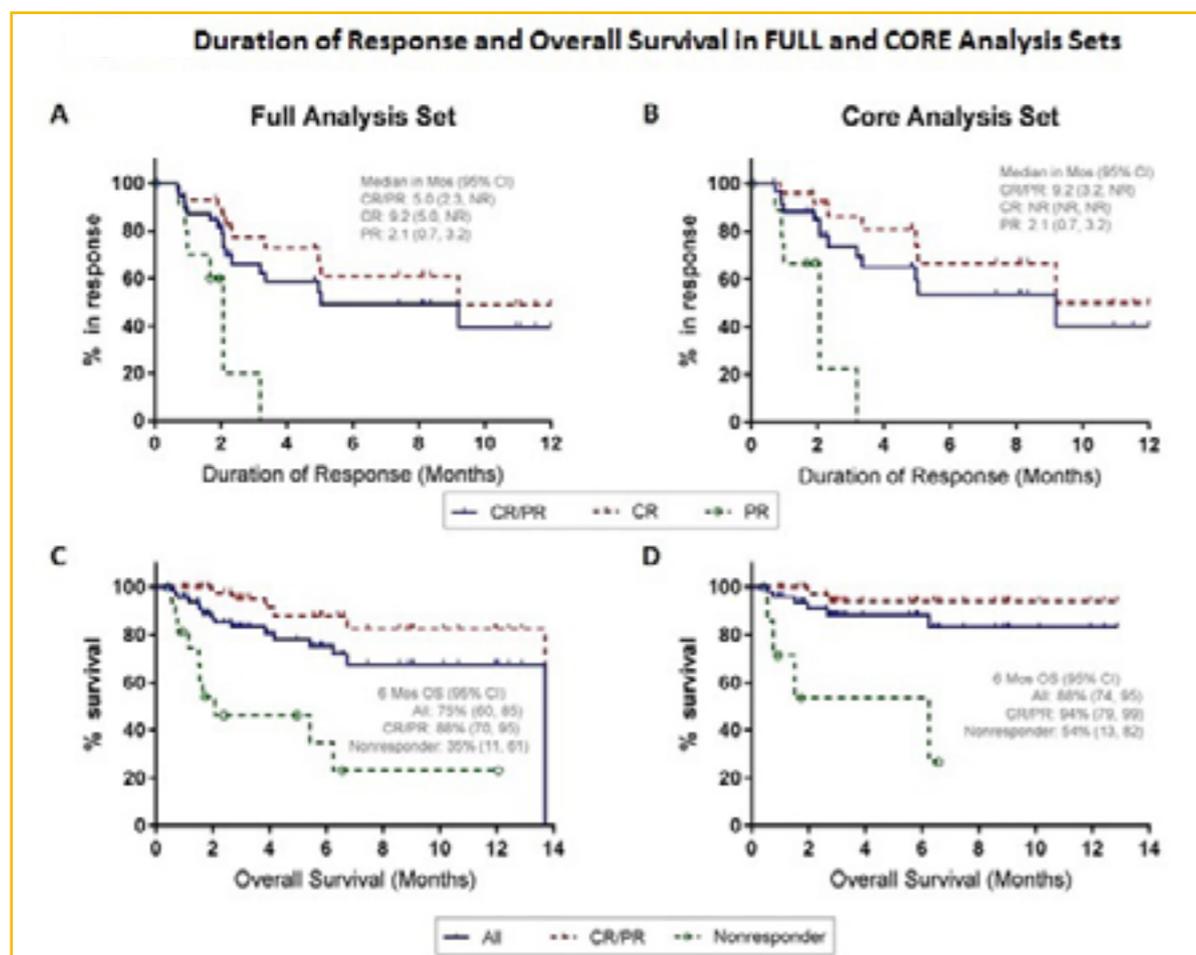
Le risposte a liso-cel sono state osservate in tutti i sottogruppi di linfoma diffuso a grandi cellule B, in particolare in quelli ad alto rischio. L'ORR è risultata dell'84,6% nei pazienti con linfoma double/triple hit e dell'84,6% in quelli che avevano recidivato dopo meno di 12 mesi dal trapianto. L'ORR è risultata del 73,1% nei pazienti che non avevano mai ottenuto una risposta completa alla terapia precedente e la risposta è stata simile nei pazienti chemiosensibili e in quelli chemiorefrattari.

Nella coorte completa, la durata mediana della risposta completa è risultata di 9,2 mesi e la durata mediana dell'ORR di 5 mesi. Nella popolazione dello studio principale, la durata mediana della risposta completa non è stata ancora raggiunta e la durata mediana dell'ORR è risultata di 9,2 mesi, mentre la durata della risposta parziale è risultata di 2,1 mesi in ciascun gruppo.

“In quei pazienti che erano valutabili a 3 mesi in remissione e poi valutabili a 6 mesi, abbiamo visto che l'80% dei pazienti con una risposta completa a 3 mesi continuava ad avere una risposta completa a 6 mesi” ha detto Abramson. “Nei pazienti valutabili oltre i 6 mesi, il 92% era ancora in remissione al momento dell'ultima valutazione”.

Fra coloro che hanno raggiunto una risposta completa, la sopravvivenza globale (OS) mediana non è ancora stata raggiunta. L'OS a 6 mesi in coloro che hanno ottenuto una risposta completa è risultata del 92% nell'intera coorte e del 94% nella coorte principale, mentre l'OS a 6 mesi nei pazienti che hanno ottenuto una risposta parziale è risultata rispettivamente del 75% e dell'81% e l'OS mediana in questo gruppo è risultata di 9 mesi.

“L'OS è favorevole rispetto a quella dei controlli storici per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B chemiorefrattario. Nei pazienti del gruppo principale, l'OS a un anno è risultata del 73%” ha affermato Abramson.



Nell'intero studio, un paziente ha sviluppato una sindrome da rilascio di citochine grave e 11 (12%) hanno manifestato una grave neurotossicità. La sindrome da rilascio di citochine di qualsiasi grado ha avuto un'incidenza del 35% e la neurotossicità di qualsiasi grado un'incidenza del 19%. Nel complesso, 55 pazienti (il 60%) non hanno manifestato sindrome da rilascio di citochine o neurotossicità di alcun grado. Il tempo mediano di comparsa della sindrome da rilascio di citochine è risultato di 5 giorni (range: 1-14) e quello della neurotossicità di 10 giorni (range: 3-23). Per la gestione della sindrome da rilascio di citochine, il 12% dei pazienti è stato trattato con tocilizumab e il 16% con desametasone.

L'unico caso di sindrome da rilascio di citochine grave è stato osservato nella popolazione dello studio principale con la dose più bassa di liso-cel e in questo stesso gruppo si è osservata

una grave neurotossicità nel 15% dei pazienti. Nel gruppo trattato con il dosaggio più alto non ci sono stati casi di sindrome da rilascio di citochine grave, mentre la neurotossicità grave ha avuto un'incidenza del 7%. Nella popolazione principale, la sindrome da rilascio di citochine e la neurotossicità di tutti i gradi si sono sviluppate rispettivamente nel 36% e 21% dei pazienti. Complessivamente, i pazienti che non hanno manifestato sindrome da rilascio di citochine o neurotossicità sono stati il 58%.

Al di là della sindrome da rilascio di citochine e della neurotossicità, gli eventi avversi più comuni manifestatisi durante il trattamento sono stati neutropenia (49%), anemia (38%), affaticamento (37%), trombocitopenia (29%), nausea (27%) e diarrea (25%).

Nella coorte principale dello studio TRANSCEND, in cui si valuta il dosaggio più alto di liso-cel, si stanno attualmente arruolando pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B. Se l'esito del trial sarà positivo, Juno Therapeutics, la società che sta sviluppando liso-cell, presenterà una domanda di approvazione del prodotto alla Food and Drug Administration, che ha già concesso a questa terapia la designazione di terapia fortemente innovativa per il linfoma non-Hodgkin nel dicembre 2016.

#### **Bibliografia**

J.S. Abramson, et al. High Durable CR Rates in Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B-NHL Treated with the CD19-Directed CAR T Cell Product JCAR017 (TRANSCEND NHL 001): Defined Composition Allows for Dose-Finding and Definition of Pivotal Cohort. ASH 2017; abstract 581.

[Leggi](#)



# Linfoma diffuso a grandi cellule B, con le CART-cells tisagenilecleucel risposte durature nei pazienti recidivati/refrattari

Il trattamento con l'immunoterapia cellulare a base di CAR-T cells tisagenilecleucel (nota in precedenza come CTL019 e sviluppata da Novartis) ha permesso di ottenere una percentuale di risposta complessiva (ORR) del 53,1% e risposte durature in pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario, altamente pretrattati. Questi gli ultimi risultati, molto attesi, dello studio globale di fase II **JULIET**, presentati ad Atlanta durante i lavori del meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

Negli 81 pazienti sottoposti all'infusione, la percentuale di risposte complete è risultata del 39,5% e la percentuale di risposte parziali del 13,6%. In tutti gli 81 pazienti, al terzo mese la percentuale di risposta completa è risultata del 32% e quella di risposte parziali del 6%, mentre tra i 46 pazienti valutabili a 6 mesi, le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente del 30% e 7%.

“Ciò che è importante non è la percentuale di risposta complessiva. Ciò che è importante è la percentuale di risposta a 3 mesi, perché la maggior parte di questi pazienti rimarrà in remissione per anni” ha detto l'autore principale dello studio **Stephen Schuster**, professore di ematologia/oncologia presso l'Abramson Cancer Center dell'Università della Pennsylvania (UPenn), presentando i risultati. “Tra i 6 e i 9 mesi c'è una stabilità del 95%” ha aggiunto l'autore.

## I presupposti

“I pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B in cui le terapie disponibili hanno fallito e che hanno una recidiva o una malattia primariamente resistente, hanno una prognosi molto sfavorevole” ha ricordato il ricercatore in conferenza stampa, aggiungendo che “le percentuali di risposta alle terapie esistenti e disponibili è di circa l'8% per la risposta completa e il 18% per la risposta parziale, ma queste tendono ad essere di breve durata, mentre la sopravvivenza mediana di questi pazienti è di circa 4 mesi.

Fino ad oggi, la chemioterapia di salvataggio rappresentava uno standard di cura per questi pazienti, e coloro che rispondevano venivano sottoposti al trapianto di cellule staminali.

“Su 100 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B, solo la metà potrà essere sottoposta al trapianto e, di questi, solo la metà risponderà alla chemioterapia e potrà passare al trapianto” ha sottolineato Schuster. “Coloro che vengono trapiantati in una certa percentuale andranno incontro a una recidiva, per cui, alla fine, il trapianto è in grado di sopravvivere a lungo termine, ma in pochissimi pazienti”.

## Primo successo in fase III in uno studio monocentrico

Uno studio monocentrico di fase III sul tisagenilecleucel in linfomi CD19-positivi recidivati/refrattari condotto presso la UPenn ha evidenziato un'ORR del 64% e una percentuale di risposta

completa del 57%. Inoltre, tutti i pazienti con risposta completa rispondevano ancora dopo un follow-up mediano di 29 mesi.

“Ricordiamo che l’OS mediana per questo gruppo di pazienti è di circa 4 mesi, mentre i pazienti trattati nel nostro studio non avevano recidivato dopo un follow-up mediano di 29 mesi. Questa terapia, quindi, ha chiaramente le potenzialità di soddisfare il bisogno finora non soddisfatto di trattamenti efficaci dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B che non rispondono alle nostre attuali terapie “ ha proseguito Schuster.

Per estendere la generalizzabilità dei risultati, Schuster e i colleghi hanno avviato uno studio più ampio, JULIET appunto, che è il primo trial globale in cui si sia valutato l’impiego delle CAR T-cells in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B.

### Lo studio JULIET

**JULIET** è un trial multicentrico internazionale di fase II al quale hanno preso parte 27 centri di 10 Paesi distribuiti in quattro continenti. Al momento del cutoff dei dati, l’8 marzo 2017, erano stati arruolati 147 pazienti, 99 dei quali sottoposti a un’infusione con una singola dose di tisagenlecleucel (mediana  $3,1 \times 10^8$  cellule; range:  $0,1-6,0 \times 10^8$ ). Il 90% dei pazienti è stato sottoposto a una terapia ponte, i pazienti sono stati sottoposti a una rista-diazione prima dell’infusione e il 93% è stato sottoposto a una chemioterapia linfodepletante.

L’età mediana dei pazienti era di 56 anni (range: 22-76 anni) e il 77% del campione aveva una malattia in stadio III/IV al basale. Il 47% dei pazienti aveva fatto il trapianto autologo; inoltre, i pazienti avevano fatto in precedenza una mediana di 3 linee di terapia (range: 1-6), il 95% ne aveva fatte almeno 2 e il 51% 3 o più.



## Risposte profonde e durature

Le percentuali di risposta sono risultate coerenti nei diversi sottogruppi prognostici, inclusi i pazienti sottoposti al trapianto autologo e quelli con linfoma 'double hit'.

La durata mediana della risposta non è stata raggiunta e la probabilità di non avere recidive a 6 mesi dall'infusione è risultata del 73,5% (IC al 95% 52,0-86,6).

Schuster si è detto convinto che, così come nello studio monocentrico condotto presso la UPenn, anche nello studio JULIET si vedranno remissioni durature, che si mantengono per anni, con una sola infusione di CAR T-cells.

Nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o una risposta parziale, nessuno ha dovuto fare il trapianto allogenico o autologo.

Anche la sopravvivenza globale (OS) mediana non è stata raggiunta e la probabilità di sopravvivenza a 6 mesi è risultata pari al 64,5% (IC al 95% 51,5-74,8). Tra i pazienti che hanno risposto alla terapia, tisagenlecleucel è stato rilevato nel sangue periferico mediante PCR quantitativa per un periodo fino a 367 giorni.

## I dati di sicurezza

L'incidenza degli eventi avversi di particolare interesse è stata valutata in 99 pazienti. Gli eventi avversi di particolare interesse frequenti sono stati la sindrome da rilascio di citochine (con un'incidenza complessiva del 58%; di grado 3 nel 15% dei casi e di grado 4 nell'8%), eventi neurologici (21%; di grado 3 nell'8% dei casi e di grado 4 nel 4%), citopenia prolungata (36%; di grado 3 nel 15% dei casi e di grado 4 nel 12%), infezioni (34%; di grado 3 nel 18% dei casi e di grado 4 nel 2%) e neutropenia febbrile (13%; di grado 3 nell'11% dei casi e di grado 4 nel 2%).

Non ci sono stati decessi dovuti a tisagenlecleucel, sindrome da rilascio di citochine o edema cerebrale. In 26 pazienti l'infusione è stata fatta in ambulatorio grazie al fatto che nel protocollo si è utilizzata una chemioterapia più leggera.

“Complessivamente, questi risultati confermano il beneficio duraturo di tisagenlecleucel già evidenziato nello studio monocentrico” ha rimarcato Schuster.

I primi risultati dello studio JULIET erano stati presentati in giugno a Lugano all'International Conference on Malignant Lymphoma. Dopo un follow-up mediano di 3,7 mesi, l'ORR in 51 pazienti era risultata del 59% (IC al 95% 44,2%-72,4%,  $P < 0,0001$ ), con una percentuale di risposte complete del 43% e una di risposte parziali del 16%.

## Distribuzione globale fattibile con produzione centralizzata

Nelle sue considerazioni conclusive, il ricercatore ha anche osservato che lo studio internazionale ha dimostrato “la fattibilità della distribuzione globale di queste cellule utilizzando la leucaferesi crioconservata e una produzione centralizzata”, aggiungendo che “questa tecnologia è esportabile”. Inoltre, ha riferito che il tempo di produzione delle cellule T modificate (uno degli aspetti su cui si gioca la competizione con altri produttori di CAR T-cells, ndr) si è ridotto da 30 a 22 giorni, dimostrando che la tecnologia continua a migliorare.

Nell'agosto 2017, tisagenlecleucel, un'immunoterapia con CAR T-cells dirette contro l'antigene CD19, è stata approvata dalla Food and Drug Administration (Fda) per il trattamento di bambini e adulti fino a 25 anni affetti da leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B, prima terapia a base di CAR-T cells ad essere approvata non solo negli Stati Uniti, ma a livello mondiale.

Sulla base dei risultati dello studio JULIET, Novartis ha presentato sia all'agenzia statunitense sia a quella europea la domanda di ampliamento dell'indicazione di tisagenlecleucel, in modo da comprendere anche il trattamento dei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario non candidabili al trapianto autologo di cellule staminali e nell'aprile scorso l'Fda ha concesso a questa terapia cellulare la designazione di terapia rivoluzionaria e fortemente innovativa per questa popolazione di pazienti. L'azienda sarà pronta per la produzione su larga scala del prodotto nel 2018.

**Alessandra Terzaghi**

#### **Bibliografia**

S.J. Schuster, et al. Primary analysis of Juliet: A global, pivotal, phase 2 trial of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. ASH 2017; abstract 577.

[Leggi](#)



# Linfoma a cellule mantellari, attiva e sicura in prima linea la combinazione lenalidomide-rituximab

Il trattamento con lenalidomide più rituximab è fattibile e questa combinazione è sicura e attiva come terapia iniziale e di mantenimento per i pazienti con linfoma a cellule mantellari. È quanto emerge da uno studio multicentrico di fase II presentato all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), terminato di recente ad Atlanta, da **Jia Ruan**, del Weill Cornell Medicine and New York Presbyterian Hospital di New York.

I pazienti trattati con i due agenti hanno mostrato un'alta percentuale di risposte complete e hanno raggiunto la negatività della malattia minima residua (MRD), con remissioni di durata anche superiore ai 4 anni.

“Gli studi precedenti sul trattamento iniziale del linfoma a cellule mantellari si erano concentrati sull'uso della chemioterapia, che in genere non è curativa” ha detto la Ruan.

L'autrice e altri ricercatori del Moffit Cancer Center di Tampa, in Florida, dell'Abramson Cancer Center di Philadelphia e dell'Università di Chicago, avevano riportato in precedenza i primi risultati di uno studio multicentrico di fase II su lenalidomide più rituximab come trattamento iniziale per il linfoma a cellule mantellari in cui si era ottenuta una percentuale di risposta complessiva del 92%, con il 64% di risposte complete. Il lavoro è stato pubblicato sul New England Journal of Medicine nel 2015.

In questo studio, i ricercatori hanno analizzato questi outcome con follow-up a 5 anni e hanno fatto anche un'analisi esplorativa dei biomarcatori immunologici e una misurazione dell'MRD dei pazienti.

Fra il luglio 2011 e l'aprile 2014 sono stati arruolati in quattro centri 38 pazienti che necessitavano di terapia. Tuttavia, due non hanno potuto essere valutati perché uno ha revocato il consenso alla partecipazione allo studio e l'altro perché intollerante al flare tumorale.

Lenalidomide è stata somministrata a un dosaggio pari a 20 mg/die nei giorni da 1 a 21 di un ciclo di 28 giorni per 12 cicli durante l'induzione, con una riduzione della dose a 15 mg durante il mantenimento. La dose standard di rituximab è stata somministrata quattro volte alla settimana durante il ciclo 1, quindi una volta ogni altro ciclo. Il trattamento è continuato fino alla progressione della malattia, con la possibilità di interrompere la terapia dopo 3 anni. In totale, 38 pazienti sono stati sottoposti all'induzione e 33 pazienti sono rimasti in terapia di mantenimento.

L'età mediana dei partecipanti era di 65 anni e la maggior parte era di sesso maschile (71%) e aveva una malattia in stadio III-IV. Inoltre, i punteggi del Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) erano equamente distribuiti tra rischio basso, intermedio e alto. Il follow-up mediano è stato di 58 mesi (range: 36-70 mesi).



Dei 36 pazienti valutati, 22 (il 61%) rimangono in remissione, tra cui 13 pazienti (il 36%) da oltre 5 anni; 19 pazienti sono tuttora in trattamento e tre hanno interrotto la terapia dopo 3 anni, mentre in 11 la malattia ha progredito (in tre casi perché risultata refrattaria al trattamento e in otto dopo una risposta iniziale).

Sei pazienti sono morti, tre a causa della progressione della malattia e tre per via di comorbidità non correlate.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana e la durata della risposta mediana non sono ancora state raggiunte, ha riferito la Ruan.

Invece, la PFS a 3 anni e quella a 4 anni sono risultate rispettivamente dell'80,3% (IC al 95% 63,0%-90,1%) e 70,6% (IC 95%, 50,6%-82,6%) e la sopravvivenza globale (OS) a 3 anni e quella a 4 anni rispettivamente del 91,9% (IC al 95% 76,9%-97,3%) e 83,0% (IC al 95% 65,3%-91,9%).

Gli eventi avversi segnalati durante la terapia di mantenimento sono stati le citopenie asintomatiche di grado 3-4, tra cui neutropenia (42%), trombocitopenia (5%) e anemia (3%). Gli eventi avversi di grado 1-2 sono stati rappresentati da infezioni delle vie respiratorie superiori (45%), infezioni del tratto urinario (UTI) (21%), sinusite (13%) e cellulite (11%), gestite in regime ambulatoriale.

Cinque pazienti hanno richiesto un breve ricovero per sottoporsi a una terapia antibiotica per via endovenosa: uno (3%) per una neutropenia febbrile, tre (8%) per una polmonite e uno (3%) per UTI ricorrenti.

“La gravità e la frequenza di questi eventi avversi sembra essersi ridotta durante il mantenimento. Per esempio, i sintomi costituzionali o i sintomi infiammatori, che sono prevalenti durante la fase iniziale dell'induzione, generalmente migliorano” ha detto la Ruan.

Sei pazienti hanno sviluppato neoplasie secondarie, di cui due hanno sviluppato un carcinoma a cellule squamose, due un melanoma in situ e uno un carcinoma a cellule basali; un uomo di 86 anni ha sviluppato un carcinoma a cellule di Merkel dopo 18 mesi di terapia e a un uomo di 68 anni è stato diagnosticato un cancro al pancreas dopo 12 mesi di terapia.

I ricercatori hanno anche analizzato lo stato della MRD. Hanno identificato 10 pazienti trattati per almeno 3 anni e hanno scoperto che otto di essi risultavano MRD-negativi.

Inoltre, hanno prelevato campioni di plasma al basale e poi il giorno 1 del secondo e del quarto ciclo per misurare le citochine e le chemochine. Rispetto al basale, i livelli di citochine il giorno 1 del secondo e del quarto ciclo hanno mostrato una modulazione di Th1/Th2, con un aumento significativo dell'IFN $\gamma$  (P = 0,004 e P = 0,007) e dell'IL4 (P = 0,004 e P = 0,017), nonché una diminuzione significativa dell'IL2 (P = 0,046 e P = 0,032), dell'IL10 (P = 0,004 e P = 0,007) e del TNF $\alpha$  (P < 0,0001 e P < 0,0001).

I livelli di chemochine hanno mostrato una riduzione uniforme dell'MCP1 (P < 0,0001 e P = 0,001), dell'MDC (P < 0,0001 e P < 0,0001), della MIP1 $\alpha$  (P = 0,007 e P = 0,001) e della MIP1 $\beta$  (P < 0,0001 e P < 0,0001), suggerendo uno spostamento da Th2 a Th1.

Le risposte al mese 3 sono risultate correlate con livelli più alti il giorno 1 del quarto ciclo dell'IL10 (P = 0,04) e dell'IL2 (P = 0,05), entrambe citochine antitumorali, e con livelli inferiori di MDC (P = 0,04), mentre lo sviluppo di un rash cutaneo è risultato significativamente associato a livelli aumentati di IL2 il giorno 1 del secondo ciclo (P = 0,03) e il giorno 1 del quarto ciclo (P = 0,01).

“La natura delle tossicità non è risultata influenzata in modo significativo dal trattamento continuativo, specie sottoponendo i pazienti a uno stretto follow-up” ha detto la Ruan.

“Ora ci auguriamo che si possa valutare ulteriormente questo regime attivo in prima linea in uno studio più ampio e randomizzato” ha concluso l'autrice.

#### Bibliografia

J. Ruan, et al. Initial treatment with lenalidomide plus rituximab for mantle cell lymphoma: 5-year follow-up and correlative analysis from a multi-center phase II study. ASH 2017; abstract 154.

[Leggi](#)

# Linfoma a cellule mantellari, acalabrutinib molto efficace nei pazienti refrattari

Il trattamento con il nuovo inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) acalabrutinib si è associato a una percentuale di risposta obiettiva (ORR) dell'81%, con una percentuale di risposta completa del 40% in pazienti con linfoma a cellule mantellari refrattari che hanno partecipato allo studio di fase II ACE-LY-004. I risultati del trial sono stati appena presentati al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH) ad Atlanta.

La durata mediana della risposta, uno degli endpoint secondari del trial, non è stata raggiunta e il 72% dei pazienti stava ancora rispondendo al trattamento dopo 12 mesi (IC al 95% 62%-80%).

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 12 mesi è risultata del 67% (IC al 95% 58%-75%), mentre la sopravvivenza globale (OS) a 12 mesi dell'87% (IC al 95% 79% -92 %). La PFS e l'OS mediana non erano ancora state raggiunte al momento dell'analisi.

“Acalabrutinib ha dimostrato un'efficacia notevole e un profilo di sicurezza differenziato, fornendo così un'opzione terapeutica alternativa per i pazienti con linfoma a cellule mantellari recidivato/refrattario” ha detto il primo autore del lavoro, **Michael Wang**, dell'MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas, presentando i dati.

“I profili farmacocinetici e di selettività di acalabrutinib consentono la somministrazione due volte al giorno con effetti off-target minimi, ottenendo nel contempo un'inibizione della BTK quasi completa e continua nel tempo” ha proseguito Wang.

Lo studio ACE-LY-004 è un trial multicentrico internazionale di fase II a braccio singolo, che ha coinvolto 124 pazienti con linfoma a cellule mantellari recidivato/refrattario, arruolati in 9 Paesi. Acalabrutinib è stato somministrato per os a un dosaggio pari a 100 mg due volte al giorno fino alla progressione della malattia.

La maggior parte dei pazienti (il 44%) era a rischio intermedio secondo il MIPI score, il 93% aveva un ECOG performance status  $\leq 1$ , il 37% aveva linfonodi di dimensioni non inferiori ai 5 cm, l'8% linfonodi di dimensioni non inferiori a 10 cm e il 73% aveva un coinvolgimento extranodale.

Table. Response by investigator assessment based on the Lugano Classification (Cheson, et al. 2014)

	All patients (N=124)	
	n (%)	95% CI, %
ORR (CR + PR)	100 (81)	73-87
Best response		
CR	49 (40)	31-49
PR	51 (41)	32-50
SD	11 (9)	5-15
PD	10 (8)	4-14
NE	3 (2)	1-7

Abbreviations: CR = complete response; NE = not evaluable; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.

L'età mediana dei pazienti era di 68 anni (range: 42-90 anni) e la maggior parte (l'80%) erano maschi. Il numero mediano di trattamenti già effettuati era pari a due (range: da uno a cinque) e, tra questi, nel 18% dei casi c'era il trapianto di cellule staminali. I soggetti già trattati in precedenza con un inibitore della BTK non potevano partecipare allo studio e il trattamento precedente a cui i partecipanti erano stati sottoposti più comunemente era rappresentato da rituximab in monoterapia o in combinazione.

Dopo un follow-up mediano di 15,2 mesi, il 56% dei pazienti stava ancora partecipando allo studio. Il tempo mediano di risposta iniziale è risultato di 1,9 mesi (range: 1,5-4,4). L'ORR valutata da un comitato di revisori indipendenti è risultata dell'80% (IC al 95% 72%-87%), con una percentuale sia di risposta completa sia di risposta parziale pari al 40%. Una riduzione della linfadenopatia è stata riscontrata nel 94% dei pazienti.

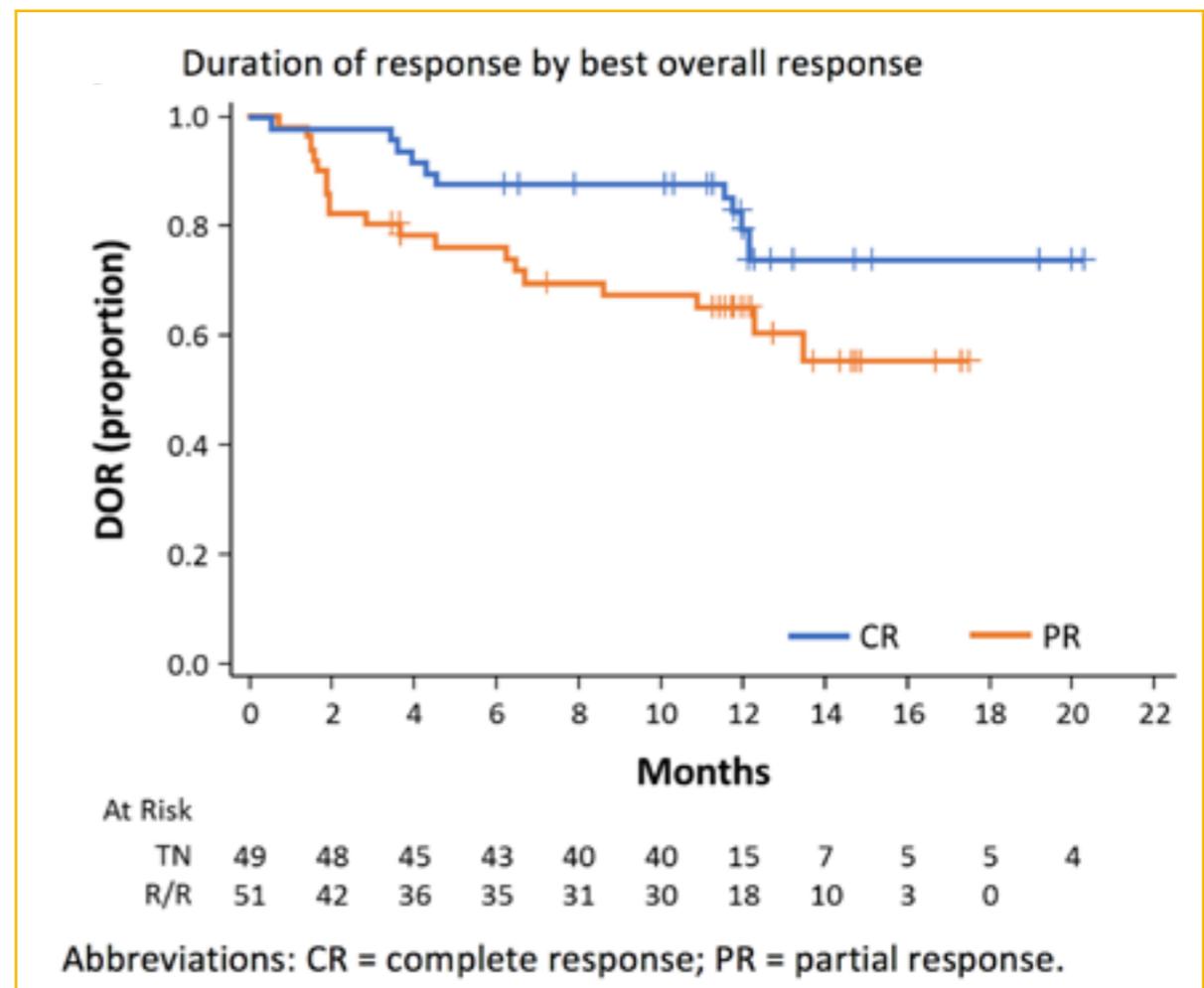
L'ORR valutata dagli sperimentatori è risultata dell'81%, con una concordanza del 91% tra questa valutazione e quella dei revisori indipendenti in cieco e del 94% per quanto riguarda la valutazione della risposta completa.

Inoltre, nel complesso non sono state osservate differenze significative di efficacia nei diversi sottogruppi di pazienti analizzati nello studio.

Gli eventi avversi più comuni di qualsiasi grado sono stati mal di testa (39%), diarrea (31%), affaticamento (28%), mialgia (21%), tosse (19%), nausea (18%) e piressia (14%). Gli eventi avversi più comuni di grado  $\geq 3$ , invece, sono stati neutropenia (11%), anemia (9%) e polmonite (5%). Il 6% dei pazienti ha richiesto interruzioni della somministrazione di acalabrutinib a causa di eventi avversi, mentre il 31% ha dovuto interrompere il trattamento a causa della progressione della malattia.

Gli eventi avversi gravi associati al farmaco sono risultati la polmonite (4%), l'anemia (3%), il deterioramento dello stato di salute (2%), la sepsi (2%), la sindrome da lisi tumorale (2%) e il vomito (2%). In un paziente con una storia di ulcera gastrointestinale c'è stata un'emorragia gastrointestinale di grado 3. Inoltre, si è avuto un caso di stenosi aortica di grado 5, non ritenuta, tuttavia, correlata al trattamento.

“Gli eventi avversi più comuni sono stati per lo più di grado 1 o di grado 2 e ci sono state poche interruzioni dovute agli eventi avversi. Inoltre, non ci sono stati episodi di fibrillazione atriale [un noto evento avverso di ibrutinib, l'inibitore di BTK di prima generazione, ndr] e l'incidenza delle emorragie di grado  $\geq 3$  è stata bassa” ha detto Wang.





“Nei pazienti con linfoma mantellare recidivato/refrattario, il trattamento con acalabrutinib in monoterapia ha portato a un’alta percentuale di risposta obiettiva e risposta completa, con risposte durature e clinicamente significative” scrivono Wang e i colleghi nelle conclusioni del loro abstract.

Inoltre, aggiungono, acalabrutinib ha dimostrato un profilo di sicurezza favorevole, caratterizzato da una bassa frequenza e gravità degli eventi avversi e da poche interruzioni dovute agli eventi avversi.

“Dato questo profilo rischio-beneficio favorevole, acalabrutinib rappresenta un’opzione terapeutica promettente per i pazienti con linfoma mantellare recidivato/refrattario” concludono gli autori.

Acalabrutinib è stato approvato alla fine di ottobre 2017 dalla Food and Drug Administration statunitense per il trattamento dei pazienti con linfoma a cellule mantellari già sottoposti in precedenza ad almeno una terapia. L’approvazione è arrivata diversi mesi prima del previsto, ai sensi del Prescription Drug User Fee Act e a seguito della concessione da parte dell’agenzia dello status di terapia fortemente innovativa per il linfoma a cellule mantellari.

Intanto lo sviluppo del farmaco prosegue. Acalabrutinib è attualmente in fase di valutazione nello studio di fase III ACE-LY-308 in combinazione con bendamustina e rituximab e confrontato con i soli bendamustina e rituximab (più un placebo) in pazienti con linfoma a cellule mantellari non trattati in precedenza.

**Alessandra Terzaghi**

#### **Bibliografia**

M. Wang, et al. Efficacy and Safety of Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma in the Phase 2 ACE-LY-004 Study. ASH 2017; abstract 155.

[Leggi](#)

# Linfoma mantellare recidivato/refrattario, con ibrutinib benefici confermati da follow-up a 3,5 anni

Presentati al 59° congresso dell'American Society of Hematology (ASH) i risultati di un'analisi aggregata su pazienti con linfoma mantellare recidivato/refrattario (r/r) trattati con ibrutinib che dimostrano che i pazienti trattati con il farmaco in fase precoce (alla prima recidiva) hanno presentato gli esiti clinici più favorevoli, sia in termini di efficacia che di tollerabilità.

“I dati di questo esteso studio clinico con un follow-up prolungato supportano l'uso di ibrutinib in fase precoce nei pazienti con linfoma mantellare recidivato o refrattario” ha dichiarato **Simon Rule**, professore di ematologia presso la Plymouth University Medical School, nel Regno Unito, nonché ricercatore responsabile dello studio e relatore dell'analisi aggregata.

“Il follow-up a lungo termine dimostra che ibrutinib, oltre ad essere efficace, riduce nel tempo gli eventi avversi di nuova insorgenza, generalmente meno comuni quando i pazienti vengono trattati in fase precoce”.

Il linfoma mantellare è uno dei diversi sottotipi di linfomi non Hodgkin a cellule B e rappresenta dal 5% al 7% dei linfomi maligni nell'Europa occidentale. Questo tipo di linfoma solitamente si manifesta con l'ingrossamento dei linfonodi e può potenzialmente diffondersi ad altri organi e tessuti, come il midollo osseo e il fegato. La sopravvivenza media globale dei pazienti affetti da linfoma mantellare varia da 3 a 4 anni.

## Lo studio presentato all'ASH

L'analisi aggregata include i risultati degli studi clinici di fase II e III (SPARK, PCYC-1104 e RAY; n=370) e un ulteriore follow-up su 87 pazienti di questi studi clinici arruolati in CAN3001, uno studio clinico di estensione a lungo termine in aperto. 83 pazienti sono stati trattati con ibrutinib per 3 o più anni, mentre 40 pazienti sono stati trattati con ibrutinib per 4 o più anni.

Con un follow-up di 3,5 anni (41 mesi), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 13 mesi, e di 33,6 (range: 19,4-42,1) mesi nei pazienti già sottoposti a una linea terapeutica precedente.

La PFS mediana nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa (CR) è stata di 46,2 mesi (range: 42,1-valore non stimabile [NE]), mentre la durata della risposta in tali pazienti è stata di 55,7 mesi (range: 55,7-NE). Il trattamento con ibrutinib per oltre 3 anni è risultato maggiormente applicabile ai pazienti con caratteristiche favorevoli della malattia al basale.

Complessivamente, il 53% (IC al 95% 0,47-0,58), il 45% (IC al 95% 0,39-0,50) e il 37% (IC al 95% 0,25-0,49) dei pazienti era in vita rispettivamente a 2, 3 e 5 anni; la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 26,7 mesi.

Eventi avversi legati al trattamento di grado 3 o superiori si sono verificati nel 79,7% dei pazienti, con eventi avversi di nuova

insorgenza in fase di riduzione dopo il primo anno. Gli eventi avversi legati al trattamento di nuova insorgenza di grado 3/4 sono risultati generalmente meno comuni nei pazienti trattati con ibrutinib in fase precoce. In questi studi clinici, che hanno consentito di arruolare pazienti con diversi fattori di rischio cardiaco, e tra i pazienti con fibrillazione atriale di grado 3/4, nessun paziente ha interrotto il trattamento, mentre per meno dell'1% è stata necessaria una riduzione del dosaggio.

#### **Bibliografia**

S. Rule, et al. Median 3.5-Year Follow-up of Ibrutinib Treatment in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis. ASH 2017; abstract 151.

[Leggi](#)



# Linfoma di Hodgkin recidivato/refrattario, combinazione brentuximab-nivolumab efficace come terapia di salvataggio

La combinazione del coniugato anticorpo-farmaco anti-CD30 brentuximab vedotin con l'inibitore del checkpoint immunitario nivolumab è apparsa attiva e ben tollerata come trattamento per i pazienti con linfoma di Hodgkin recidivato/refrattario in uno studio di fase I/II presentato ad Atlanta al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

La proteina CD30, il bersaglio di brentuximab vedotin, è un recettore espresso dalle cellule neoplastiche di Reed-Sternberg presenti nel microambiente infiammatorio/immunitario delle cellule del linfoma di Hodgkin classico. Il farmaco ha, quindi, le potenzialità per innescare una risposta immunitaria antitumorale attraverso la distruzione dei microtubuli delle cellule di Reed-Sternberg che esprimono CD30.

Nel contempo, nivolumab ha la capacità di bloccare il recettore PD-1, inibendo il legame con il suo ligando PD-1 e ripristinando una risposta immunitaria antitumorale. Pertanto, l'uccisione mirata delle cellule di Reed-Sternberg che esprimono CD30, in concomitanza con il ripristino della risposta immunitaria, potrebbe migliorare gli outcome nei pazienti con linfoma di Hodgkin recidivato/refrattario. Inoltre, questo regime di combinazione potrebbe allungare la durata delle risposte dopo il trapianto autologo di cellule staminali.

“Brentuximab vedotin e nivolumab sono trattamenti efficaci in monoterapia per il linfoma di Hodgkin recidivato/refrattario” ha detto **Alex F. Herrera**, professore associato presso il Dipartimento di ematologia e trapianto di cellule ematopoietiche presso il centro City of Hope di Duarte, in California. “Abbiamo ipotizzato che brentuximab vedotin in associazione con nivolumab possa essere un regime di salvataggio attivo per il linfoma di Hodgkin recidivato/refrattario, offrendo ai pazienti un'alternativa alla chemioterapia tradizionale” ha aggiunto l'autore, presentando i dati alla platea.

Lo studio presentato ad Atlanta è uno studio multicentrico in aperto, nel quale i ricercatori hanno valutato brentuximab vedotin in combinazione con nivolumab in cicli di 21 giorni per un massimo di 4 cicli. I partecipanti sono stati trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin il giorno 1 del ciclo 1 e nivolumab 3 mg/kg il giorno 8 del ciclo 1, dopodiché è stata loro somministrata la stessa dose di entrambi gli agenti il giorno 1 dei cicli dal 2 al 4. Dopo la valutazione al termine del ciclo 4, i pazienti potevano essere sottoposti al trapianto di cellule staminali.

Gli endpoint primari dello studio erano la sicurezza, l'incidenza e la gravità degli eventi avversi e la percentuale di risposta completa, mentre gli endpoint secondari comprendevano la percentuale di risposta obiettiva, la durata della risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) post-trapianto, la PFS complessiva e l'analisi dei biomarker.

Nelle parti 1 e 2 dello studio, sono stati arruolati 62 pazienti con linfoma di Hodgkin classico recidivato o risultato refrattario alla chemioterapia di prima linea, di cui 61 sono stati trattati con la combinazione; tuttavia, solo 58 pazienti hanno completato il trattamento; due interruzioni dello studio sono dipese da una decisione del paziente, una da un evento avverso (la neuropatia periferica) e una da una decisione dello sperimentatore.

L'età mediana dei partecipanti era di 36 anni, il 52% era di sesso femminile e il 90% aveva fatto una chemioterapia di prima linea. Complessivamente, il 45% del campione aveva una malattia risultata refrattaria da subito e il 31% aveva avuto una recidiva entro un anno dalla chemioterapia di prima linea.

Gli eventi avversi sono stati registrati dall'inizio del trattamento fino a 100 giorni dopo l'ultima somministrazione del regime terapeutico, compreso il trapianto di cellule staminali. Complessivamente, 60 pazienti (il 98%) hanno manifestato eventi avversi, di cui 40 eventi avversi di grado 1/2 e 19 eventi avversi di grado 3/4.

Reazioni correlate all'infusione si sono osservate nel 41% dei pazienti durante un'infusione di brentuximab vedotin. Queste reazioni si sono verificate più frequentemente durante il ciclo 2. Tuttavia, nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di questo evento avverso. Escludendo le reazioni correlate all'infusione, i potenziali eventi avversi immuno-correlati hanno avuto un'incidenza dell'82%, ma, di nuovo, nessun paziente ha interrotto il trattamento per questo motivo.

Nei 60 pazienti in cui si è potuta valutare l'efficacia, l'ORR è risultata dell'83% (IC al 95% 72%-92%), con 37 risposte complete (62%; IC al 95% 48%-74%) e 13 risposte parziali (22%; IC al 95% 12%-34%). Cinque pazienti (l'8%) hanno ottenuto una stabilizzazione della malattia, in quattro (il 7%) la malattia ha mostrato segni di progressione durante il trattamento e un paziente (il 2%) ha avuto un miglioramento clinico.



Al momento dell'analisi, 54 pazienti avevano iniziato le procedure per il trapianto autologo di cellule staminali. Il trattamento con la combinazione sperimentale non è sembrato influenzare la mobilitazione delle cellule staminali e la resa della raccolta o l'attaccamento delle cellule e i pazienti non sembrano aver avuto un aumento della tossicità durante o dopo il periodo di trapianto.

Complessivamente, 41 pazienti trattati con la combinazione più il trapianto autologo e 16 pazienti sottoposti alla terapia di salvataggio più il trattamento con il regime di combinazione continuano a essere seguiti. Il follow-up mediano è di 8 mesi e la durata della risposta mediana non è stata raggiunta.

La PFS a 6 mesi è risultata dell'89% (IC al 95% 75%-95%).

I ricercatori hanno utilizzato l'immunofenotipizzazione del sangue periferico, l'analisi delle citochine/chemochine sieriche, il sequenziamento del recettore delle cellule T e la colorazione delle citochine intracellulari per determinare l'effetto della combinazione sul sistema immunitario.

Hanno così scoperto che il trattamento con brentuximab vedotin più nivolumab ha aumentato il numero di cellule T circolanti, nonché le chemochine e le citochine attivanti l'immunità innata e adattativa. La combinazione ha anche aumentato la capacità delle cellule T della memoria di scatenare una risposta immunitaria.

In virtù di questa "attività incoraggiante", la combinazione di brentuximab vedotin più nivolumab sarà ulteriormente studiata in diversi setting, tra cui uno studio registrativo di fase III in pazienti con linfoma di Hodgkin avanzato non candidabili al trapianto autologo di staminali o dopo il fallimento del trapianto, ha detto Herrera.

#### **Bibliografia**

A.F. Herrera, et al. Results from a phase I/II study of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma. ASH 2017; abstract 649.

[Leggi](#)

# Linfoma cutaneo a cellule T, mogamulizumab ritarda la progressione nei pazienti già trattati

In pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, già trattati in precedenza, l'anticorpo monoclonale anti-CCR4 mogamulizumab ha più che raddoppiato la sopravvivenza libera da progressione (PFS), riducendo il rischio di progressione o decesso del 47% rispetto a vorinostat nello studio randomizzato di fase III MA-VORIC, presentato ad Atlanta durante la 59ma edizione del congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Alla fine di novembre, la Food and Drug Administration (Fda) ha concesso l'iter di revisione prioritaria alla domanda di via libera di mogamulizumab (sviluppato dalla giapponese Kyowa Hakko Kirin) per il trattamento dei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, già trattati con almeno una terapia sistemica. Sulla base del Prescription Drug User Fee Act, l'Fda dovrebbe prendere una decisione finale sull'approvazione o meno dell'anticorpo entro il 4 giugno 2018.

“Questo è il primo report di uno studio randomizzato di fase III in cui si è valutata la sopravvivenza libera da progressione (PFS) come endpoint primario nel linfoma cutaneo a cellule T per confrontare una nuova terapia sistemica contro un agente approvato dall'Fda” ha detto l'autrice principale dello studio, **Youn H. Kim**, dello Stanford Cancer Institute, presentando i risultati al congresso.

Mogamulizumab è un nuovo anticorpo monoclonale diretto contro il recettore CCR4, che è sovraespresso sulle cellule T neoplastiche. In uno studio di fase I/II ha mostrato un profilo di sicurezza tollerabile, con una percentuale di risposta complessiva del 37%, e ha mostrato inoltre risultati di efficacia significativamente superiori rispetto a quelli di vorinostat nei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T già trattati in precedenza



Sulla base di questi presupposti è stato avviato lo studio MAVO-RIC, che ha coinvolto 372 pazienti con micosi fungoide o sindrome di Sézary (due sottotipi di linfoma cutaneo a cellule T) confermate istologicamente, in stadio da IB a IVB, già trattati senza successo con almeno una terapia sistemica. I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con mogamulizumab 1 mg/kg a settimana per il primo ciclo di 4 settimane e successivamente ogni 2 settimane, oppure vorinostat 400 mg al giorno. I pazienti trattati con vorinostat il cui il tumore progrediva o il trattamento provocava una tossicità intollerabile potevano passare a mogamulizumab.

L'endpoint primario dello studio era la PFS, mentre gli endpoint secondari chiave erano la percentuale di risposta complessiva (ORR), la durata della risposta e la qualità di vita.

Le caratteristiche dei pazienti erano simili nei due bracci, tra cui l'età (mediana: 63,5 anni contro 65 anni rispettivamente nei bracci mogamulizumab e vorinostat), il performance status ECOG pari a 0 o 1 (99% contro 100%) e la percentuale di pazienti con malattia in stadio III/IV (63,4% contro 61,3%). Inoltre, in entrambi i bracci i pazienti avevano fatto una mediana di tre terapie sistemiche precedenti.

Il livello di espressione di CCR4 non rientrava fra i criteri di inclusione nello studio.

La PFS mediana valutata dallo sperimentatore è risultata di 7,7 mesi (IC al 95% 5,7-10,3) nel braccio trattato con mogamulizumab contro 3,1 mesi (IC al 95% 2,9-4,1) nel braccio trattato con vorinostat (HR 0,53; IC al 95% 0,41-0,69;  $P < 0,0001$ ). La PFS mediana valutata da revisori indipendenti, invece, è risultata rispettivamente di 6,7 mesi contro 3,8 mesi (HR 0,64; IC al 95%, 0,49-0,84;  $P = 0,007$ ) e il beneficio sul fronte della PFS offerto da mogamulizumab è stato osservato in tutti i sottogruppi predefiniti da protocollo, indipendentemente dal tipo e dallo stadio della malattia.

L'ORR nella popolazione complessiva è risultata del 28% con mogamulizumab contro 4,8% con vorinostat ( $P < 0,0001$ ). Nei pazienti con micosi fungoide l'ORR è risultata rispettivamente del 21% contro 7,1% ( $P = 0,0042$ ) e in quelli con sindrome di Sézary rispettivamente del 37% contro 2,3% ( $P < 0,0001$ ). Inoltre, mogamulizumab ha migliorato l'ORR anche nei pazienti con malattia in stadio III (22,7% contro 0) e in quelli con malattia in stadio IV (rispettivamente, 36,5% contro 3,1%). Tra i pazienti assegnati a vorinostat che sono passati al trattamento con mogamulizumab l'ORR è risultata del 30,1%.



“Queste sono risposte composite globali confermate di tutti i compartimenti - pelle, linfonodi, sangue, ecc. - tutti integrati in questi criteri di risposta. Non sono solo le risposte cutanee” ha specificato la Kim.

Sul fronte della sicurezza, nei pazienti trattati con mogamulizumab durante il trattamento si sono manifestati eventi avversi di grado 1/2 nel 54,9% dei casi ed eventi avversi di grado 3/5 nel 42,4%.

Gli eventi avversi manifestatisi durante il trattamento in oltre il 20% dei pazienti e risultati più comuni con mogamulizumab rispetto a vorinostat sono stati le reazioni correlate all'infusione (33,2% contro 0,5%) e le eruzioni cutanee dovute ai farmaci (23,9% contro 0,5%).

Gli eventi avversi risultati più comuni con vorinostat rispetto a mogamulizumab sono stati, invece, la diarrea (61,8% contro 23,4%), la nausea (42,5% contro 15,2%), la trombocitopenia (30,6% contro 11,4%), la disgeusia (29,0% contro 3,3%) e l'aumento della creatinina ematica (28% contro 3,3%).

La Kim ha poi riferito che “gli outcome riferiti dal paziente (Skin-dex-29 e FACT-G) hanno mostrato un miglioramento significativo nel braccio trattato con mogamulizumab rispetto al braccio trattato con vorinostat”.

“Siamo molto entusiasti e speriamo che questo farmaco sarà approvato dall’Fda all’inizio del prossimo anno, andando così ad aggiungersi alle opzioni ad oggi limitate che abbiamo a disposizione per curare i nostri pazienti con linfoma cutaneo a cellule T” ha concluso la Kim.

#### **Bibliografia**

Y.H. Kim, et al. Anti-CCR4 monoclonal antibody, mogamulizumab, demonstrates significant improvement in PFS compared to vorinostat in patients with previously treated cutaneous T-Cell lymphoma (CTCL): results from the phase III MAVORIC study. ASH 2017; abstract 817.

[Leggi](#)

# Tripletta con atezolizumab promettente in prima linea nei pazienti con linfoma follicolare

La combinazione in prima linea di atezolizumab (anticorpo monoclonale anti-PD-L1), obinutuzumab (anticorpo monoclonale anti-CD20 di tipo II) e bendamustina (agente alchilante e anti-metabolita analogo della purina) ha portato a una risposta completa (RC) nel 75% dei pazienti con linfoma follicolare coinvolti in uno studio di fase Ib/II presentato ad Atlanta nel corso del meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

Il tasso di risposta complessiva (ORR) è risultato dell'85% (criteri di Lugano modificati, revisione indipendente), e quello di risposta parziale (RP) del 10%.

«Atezolizumab, obinutuzumab e bendamustina hanno dimostrato un'incoraggiante arresto dell'attività di induzione in pazienti con linfoma follicolare precedentemente non trattati» ha affermato l'autore principale dello studio, **Anas Younes**, Docente di Medicina e Direttore del Servizio Linfoma al Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York.

## Lo schema dei cicli di induzione e della fase di mantenimento

Lo studio comprendeva un periodo di induzione di 6 mesi, seguito da 2 anni di mantenimento. Il ciclo di induzione 1 prevedeva la somministrazione solo di obinutuzumab e bendamustina, quindi i cicli di induzione da 2 a 6 includevano la tripletta. Ogni ciclo era costituito da 28 giorni. Nella fase di mantenimento, i pazienti hanno ricevuto solo atezolizumab e obinutuzumab.

Obinutuzumab è stato somministrato alla dose di 1000 mg per via endovenosa (ev) nei giorni 1, 8 e 15 del ciclo di induzione 1, nel giorno 1 dei cicli di induzione da 2 a 6 e durante il mantenimento una volta al giorno ogni 2 mesi. Bendamustina è stata somministrata alla dose di 90 mg/m<sup>2</sup> ev nei giorni 1 e 2 di ciascun ciclo di induzione. I pazienti sono stati trattati con atezolizumab 840 mg ev nei giorni 1 e 15 dei cicli di induzione da 2 a 6 e nei giorni 1 e 2 ogni mese durante la fase di mantenimento.

La popolazione in cui è stata valutata la sicurezza comprendeva 42 pazienti, di cui sei dalla fase di run-in di sicurezza, sia naive al trattamento (n = 4) sia precedentemente trattati (n = 2) e 36 nella fase di espansione, tutti non trattati in precedenza. La popolazione in cui si è valutata l'efficacia era limitata ai 40 pazienti che stavano ricevendo la tripletta come terapia di prima linea.

Alla chiusura della raccolta dei dati, 35 pazienti della popolazione complessiva di 42 soggetti erano ancora in terapia di mantenimento, con una durata mediana del trattamento di 5,5 mesi (intervallo: 1-15). Otto pazienti hanno fatto almeno 12 mesi di terapia.

## Le caratteristiche della popolazione in studio e i tassi di risposta

L'età mediana dei 42 pazienti era di 57 anni (range 29-75), il 52% era di genere maschile e il 93% aveva una malattia allo stadio III/IV di Ann Arbor. Il 21% dei pazienti presentava una malattia voluminosa (> 7 cm) e il 48% presentava un'infiltrazione midollare. Il 71% aveva una malattia di grado 2 o 3a. In tutta la popo-

lazione, il 24% dei pazienti era a basso rischio in base all'indice FLIPI (Indice Prognostico internazionale nei linfomi follicolari), il 43% era a rischio intermedio e il 33% a rischio elevato.

I tassi di risposta alla fine dell'induzione nella popolazione trattata in prima linea sono stati misurati con i criteri sia di Lugano modificati (2014) sia di Cheson (2007). Utilizzando i 'Modified Lugano criteria' l'ORR valutato da revisori indipendenti è risultato dell'85%, con un tasso di RC del 75% e un tasso di RP del 10%. Il 10% dei pazienti ha mostrato una stabilizzazione della malattia (SD). L'ORR valutato dai ricercatori è risultato del 95%, con un tasso di RC dell'85% e un tasso di RP del 10%.

Utilizzando i criteri di Cheson, l'ORR secondo i revisori indipendenti è risultata del 90%, con un tasso di RC del 75% e un tasso di RP del 15%, mentre il 5% dei pazienti ha ottenuto una SD. L'ORR valutato dagli sperimentatori è risultato del 95%, con un tasso di RC dell'80% e un tasso di PR del 15%.

Younes ha anche osservato come 16 pazienti che erano positivi per la malattia minima residua [MRD] al basale fossero tutti MRD-negativi al termine dell'induzione.

### Tipo, grado e frequenza degli eventi avversi

Tutti i pazienti hanno avuto eventi avversi. La frequenza degli eventi avversi di grado 3/4 è stata del 57%, con una percentuale di eventi avversi del 29%. Gli eventi avversi hanno portato alla sospensione del trattamento il 10% dei pazienti, alla riduzione della dose (solo nel caso di bendamustina) il 10% e all'interruzione della dose il 57%.

Gli eventi avversi ematologici di grado 3/4 più comuni nella popolazione di induzione sono stati neutropenia (n = 11) e trombocitopenia (n = 2). Anche nel gruppo di induzione, tre pazienti hanno avuto un aumento della lipasi di grado 3/4, che si è verificato anche in due dei 38 pazienti del gruppo di mantenimento.

Younes ha anche osservato che il 17% dei pazienti ha sviluppato 12 eventi avversi di particolare interesse. Nel gruppo di induzione questi comprendevano reazioni correlate all'infusione di grado 1/2 (n = 3), aumento della lipasi di grado 4 (n = 1), rash di grado 2 (n = 1), miocardite di grado 4 (n = 1) e bronchiolite di grado 1 (n = 1). Nel gruppo di mantenimento, due pazienti hanno avuto un aumento della lipasi di grado 4, uno ha avuto un eczema di grado 2 e uno una colite di grado 3.

Due pazienti sono deceduti: si sono registrati un arresto cardiaco in un soggetto con grave miocardite e bronchiolite (correlata) e una morte improvvisa a casa da causa sconosciuta.

«È necessario un lungo follow-up per una valutazione più completa del rapporto rischio/beneficio di questa combinazione di trattamento» ha concluso Younes, aggiungendo che «l'analisi dei biomarcatori, tra cui l'espressione di PD-L1 e l'infiltrazione tumorale di CD8, è in corso».

### Giorgio Ottone

#### Bibliografia

A. Younes, et al. Safety and Efficacy of Atezolizumab in Combination with Obinutuzumab and Bendamustine in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: An Interim Analysis. ASH 2017; abstract 481.

[Leggi](#)

# Linfoma di Hodgkin, combinazione brentuximab-bendamustina ad alto dosaggio efficace in pazienti fortemente pretrattati

Il trattamento con bendamustina ad alto dosaggio più brentuximab vedotin ha mostrato un'efficacia notevole e un profilo di tossicità relativamente favorevole in pazienti con linfoma di Hodgkin pesantemente pretrattati, in uno studio di un gruppo italiano, presentato ad Atlanta durante l'ultima edizione del congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Nel loro abstract, Claudio Cerichione e gli altri autori, tutti dell'Università Federico II di Napoli, spiegano che la gestione dei pazienti con linfoma di Hodgkin refrattario o recidivante, soprattutto di quelli sottoposti al trapianto autologo di cellule staminali, resta controversa.

Bendamustina è un agente alchilante dimostratosi efficace in diversi disturbi linfoproliferativi, ma sono disponibili pochi dati relativamente alle schedule da utilizzare nei pazienti con linfoma di Hodgkin, in particolare per quanto riguarda il dosaggio e le possibili combinazioni con altri farmaci, da utilizzare per ottenere un effetto sinergico. Brentuximab vedotin è un coniugato anticorpo-farmaco diretto contro l'antigene CD30, attualmente approvato per il trattamento del linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario.

L'obiettivo dello studio presentato da Atlanta, di tipo osservazionale retrospettivo, era valutare l'efficacia e la sicurezza di tre diversi regimi citotossici di salvataggio in pazienti con linfoma di Hodgkin refrattario e/o recidivato.

Nel periodo compreso fra maggio 2011 e dicembre 2016, 32 pazienti consecutivi (di cui 19 uomini e 13 donne) con un'età mediana di 31,7 anni (range: 16-73) sono stati sottoposti a un regime di salvataggio dopo il fallimento di un trapianto autologo di cellule staminali.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con uno dei tre seguenti regimi: bendamustina a dosaggio standard (90 mg/m<sup>2</sup>) nei giorni 1 e 2 più la schedula standard DHAP (ogni 4 settimane) per 3 cicli (braccio A, costituito da 10 pazienti), brentuximab vedotin in monoterapia a un dosaggio pari a 1,8 mg/kg (ogni 3 settimane) per 4-8 cicli (braccio B, formato da 11 pazienti), bendamustina ad alto dosaggio (120 mg/m<sup>2</sup>) nei giorni 1 e 2 più brentuximab vedotin 1,8 mg/kg (il giorno 3) per 4-6 cicli (braccio C, con 11 pazienti). Ogni ciclo nel braccio C è stato ripetuto ogni 28 giorni, somministrando sistematicamente fattori di crescita come terapia di supporto e in associazione con la profilassi antimicrobica.

Nel braccio A, la percentuale di risposta complessiva (ORR) è risultata del 40% (4 pazienti su 10), con quattro remissioni complete (40%) e sei progressioni della malattia (60%).

Le tossicità ematologiche sono state rappresentate dalla trombocitopenia di grado 3 in quattro pazienti (40%) e l'aplasia del midollo osseo in un paziente (10%), mentre quelle non ematologiche dalla tossicità gastrointestinale di grado 2 in sei pazienti (60%) e di grado 1 in tre pazienti (30%).

Nel braccio B, l'ORR è risultata del 63,6% (7 su pazienti 11), con cinque remissioni complete (45%), due risposte parziali (18%) e quattro progressioni della malattia (36%).

Le tossicità ematologiche sono state rappresentate dalla neutropenia di grado 2 in quattro pazienti (36%), mentre quelle non ematologiche dalla neuropatia di grado 3 in due pazienti (18%).

Infine, nel braccio C, l'ORR è risultata del 100% (11 pazienti su 11), con 11 remissioni complete seguite da un trapianto di cellule staminali (un secondo trapianto autologo in sei casi e un trapianto aploidentico nei restanti cinque) con persistenza della remissione completa in tutti i pazienti dopo un follow-up medio di 33,4 mesi (range: 12-60).

Le tossicità ematologiche sono state rappresentate dalla trombocitopenia di grado 3 in quattro pazienti (36,3%), mentre quelle non ematologiche da un aumento delle transaminasi (di grado 2) in tre pazienti (27%) e dalla riattivazione del citomegalovirus (CMV) in due pazienti (18%), trattati con successo con valganciclovir. Tre pazienti hanno avuto febbre durante l'infusione il primo ciclo, accompagnata un'eruzione cutanea, gestita con iniezioni di corticosteroidi e una profilassi efficace con un antistaminico e un corticosteroide nei cicli successivi di trattamento.

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin che vengono trattati con bendamustina ad alto dosaggio più brentuximab vedotin come terapia di salvataggio, gli autori raccomandano dunque un monitoraggio adeguato della riattivazione del CMV.

Nelle loro conclusioni, infine, Cerichione e i colleghi scrivono che la combinazione di bendamustina ad alto dosaggio più brentuximab vedotin potrebbe essere considerata come un ponte per il secondo trapianto autologo o allogenico di cellule staminali. Tuttavia, aggiungono i ricercatori, i risultati del loro studio dovrebbero essere convalidati da trial controllati e prospettici che coinvolgano un numero maggiore di pazienti.

**Alessandra Terzaghi**

#### **Bibliografia**

C. Cerichione, et al. High-Dose Bendamustine Plus Brentuximab Combination Is Effective and Has a Favourable Toxicity Profile in the Treatment of Refractory and Relapsed Hodgkin Lymphoma. Blood 2017 130:2802;

[Leggi](#)

# Linfoma di Hodgkin, brentuximab vedotin prima e dopo la chemio efficace nei pazienti anziani non trattati

L'aggiunta del coniugato anticorpo-farmaco brentuximab vedotin alla chemioterapia standard (il regime AVD, costituito da doxorubicina, vinblastina e dacarbazina) in sequenza prima e dopo la chemio ha portato ad outcome fra i migliori riportati fino ad oggi in pazienti anziani con linfoma di Hodgkin classico, non trattati in precedenza, in uno studio multicentrico di fase II presentato di recente ad Atlanta, in occasione del meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

Nei pazienti anziani affetti da questo tipo di linfoma, i regimi terapeutici standard possono essere associati a un aumento significativo della tossicità e si associano, comunque, a una sopravvivenza inferiore rispetto a quella che si ottiene nei soggetti più giovani.

Le percentuali di remissione completa segnalate per i pazienti anziani vanno dal 45 al 76%, con percentuali di sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 2 anni del 50-71%.

Nello studio portato all'ASH, un gruppo di ricercatori statunitensi guidato da Andrew M. Evens, della Divisione di Ematologia/Oncologia del Tufts University Cancer Center di Boston, ha provato a trattare pazienti anziani con linfoma di Hodgkin classico aggiungendo brentuximab vedotin alla chemioterapia con AVD standard in modo sequenziale, prima e dopo lo chemio, con l'obiettivo di migliorare gli outcome.

Lo studio ha coinvolto pazienti anziani (di età non inferiore a 60 anni) con linfoma di Hodgkin classico in stadio da IIB a IV, non trattati in precedenza.

I partecipanti sono stati trattati con due dosi di "lead-in" di brentuximab vedotin 1,8 mg/kg (ogni 3 settimane) seguite da 6 cicli di AVD standard. Era, inoltre, incoraggiato l'impiego di antibiotici di supporto e permesso quello del fattore di crescita dei granulociti. I pazienti che rispondevano procedevano alla terapia di consolidamento con 4 cicli di brentuximab vedotin.

L'endpoint primario era la percentuale di risposta completa (RC) dopo il trattamento con il regime AVD (cioè, prima del consolidamento) e per poter valutare la risposta i pazienti dovevano aver fatto due cicli di AVD. Il risultato era considerato promettente se più del 70% dei pazienti valutabili otteneva una risposta completa.

Tra l'agosto 2012-e l'agosto 2016 gli autori hanno arruolato 48 pazienti e in 41 hanno potuto valutare la risposta.

L'età mediana del campione era di 69 anni (range: 60-88), il performance status ECOG mediano era pari a 1, l'82% aveva una malattia in stadio IV/IV (il midollo osseo era coinvolto nel 23% dei casi) e il CIRS comorbidity score mediano al basale era pari a 6 (range: 0-20).

Sei pazienti hanno fatto meno di due 2 cicli di AVD e in questo gruppo non si è potuta valutare la risposta per motivi tra cui la comparsa di tossicità durante il ciclo 1 del regime AVD, infezione della ferita e sincope, ritiro del consenso, tossicità epatica durante il “lead-in” con brentuximab vedotin e pancreatite di grado 5 durante il “lead-in” con brentuximab vedotin.

Da notare che il CIRS comorbidity score mediano pre-trattamento tra i pazienti trattati con meno di due cicli di AVD (a causa di tossicità e/o ritiro del consenso) era pari a 13 (range: 10-19) contro 5 (range: 0-20) tra i pazienti trattati con due o più cicli di AVD, come previsto dal protocollo (P = 0,001).

Complessivamente, il 52% dei pazienti ha completato tutti i 12 cicli previsti dal protocollo e il 65% ha fatto almeno un trattamento di consolidamento con brentuximab vedotin, come previsto.

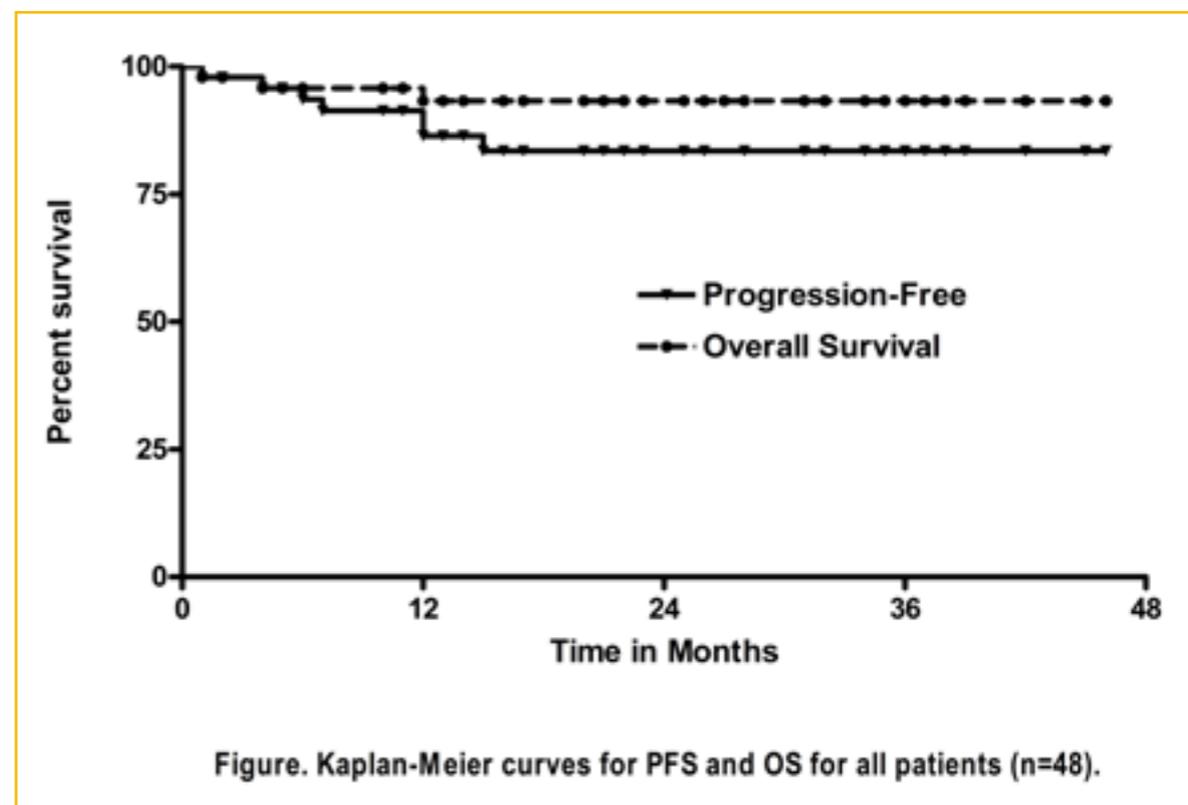
Il CIRS comorbidity score mediano dei pazienti che hanno completato tutti i cicli di brentuximab vedotin più il regime AVD è risultato pari a 4 contro 8 nei pazienti che non li hanno completati (P = 0,03).

La percentuale di risposta complessiva (ORR) alle due dosi iniziali di “lead-in” di brentuximab è risultata dell’87%, con una percentuale di RC del 30%. Dopo il completamento dei cicli di AVD, le percentuali di ORR e CR nei pazienti valutabili sono risultate rispettivamente del 95% e 90%.

Un paziente ha ottenuto un miglioramento della risposta dopo il consolidamento, portando a una percentuale di RC post-consolidamento del 93%.

Nell’analisi intent-to-treat (ITT), in cui sono stati inclusi tutti i 48 pazienti, le percentuali di ORR e CR sono risultate rispettivamente dell’88% e dell’81%.

Dopo un follow-up mediano di 24 mesi (range: 6-46), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 2 anni nei pazienti valutabili è risultata del 90%, mentre nei 48 pazienti della popolazione ITT è risultata dell’85% e la sopravvivenza globale (OS) a 2 anni è risultata del 94%.



Per quanto riguarda la prognosi dei pazienti, l’analisi univariata ha mostrato un’associazione fra PFS inferiore e aumento dell’età (P = 0,005), sesso femminile (P = 0,05) e valori elevati del CIRS comorbidity score (P = 0,006), mentre nell’analisi multivariata solo l’aumento dell’età è rimasto significativo (HR 1,19 per anno > 60; IC al 95% 1,02-1,37, P = 0,02).

Sul fronte della sicurezza e tollerabilità, il 42% dei pazienti ha manifestato un evento avverso grave e gli eventi avversi di grado 3/4 sviluppatasi in più di un paziente sono stati neutropenia (60%), infezioni (15%), neutropenia febbrile (8%), aumento delle transaminasi (6%), insufficienza renale (6%), infezioni urinarie (6%), polmonite (6%), iponatremia (6%), affaticamento (6%),

neutropenia febbrile (6%), diarrea (4%), pancreatite (4%) e neuropatia periferica (4%).

Il 33% di tutti i pazienti ha manifestato una neuropatia periferica di grado 2 (nel 6% dei casi motoria, nel 27% sensoriale), nella la maggior parte dei casi rivelatasi reversibile.

Invece, la mortalità correlata al trattamento allo studio è risultata del 2% (un decesso dovuto a una pancreatite).

Sulla base di questi risultati, gli autori concludono che un regime in cui brentuximab vedotin viene somministrato sequenzialmente prima e dopo il regime AVD dà risultati che sono fra i migliori riportati fino ad oggi nei pazienti anziani con linfoma di Hodgkin classico, naïve al trattamento.

“Gli studi in corso dovrebbero focalizzarsi sugli sforzi per mantenere questi robusti tassi di remissione e sopravvivenza, ma con meno tossicità” scrivono Evens e i colleghi. Fra questi, aggiungono i ricercatori, dovrebbero esserci un disegno adattato in base alla risposta e l’integrazione con altri nuovi agenti (per esempio, gli inibitori dei checkpoint immunitari), specialmente per i pazienti di età avanzata e/o con comorbilità multiple.

**Alessandra Terzaghi**

#### **Bibliografia**

A.M. Evens, et al. Sequential Brentuximab Vedotin (Bv) before and after Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine (Bv-AVD) for Older Patients with Untreated Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): Final Results from a Multicenter Phase II Study. ASH 2017; abstract 733.

[Leggi](#)



Prof. Maurizio Martelli

Linfomi non Hodgkin: farmaci biologici, immunoterapia e CAR-T cell

 **GUARDA IL VIDEO**



# MIELOMA MULTIPLO

- Mieloma multiplo di nuova diagnosi, daratumumab aggiunto al regime VMP ritarda la progressione nei pazienti non idonei al trapianto 70
- Mieloma multiplo, CAR T-cells bb2121 promettenti in pazienti fortemente pretrattati 74
- Mieloma multiplo, con aggiunta di carfilzomib 8 mesi di sopravvivenza in più 79
- Mieloma multiplo: dopo il trapianto, risposte più profonde con un mantenimento con elotuzumab e lenalidomide 81
- Mieloma multiplo refrattario, nuovo coniugato farmaco-anticorpo in fase I ottiene una risposta del 60% 85

# Mieloma multiplo di nuova diagnosi, daratumumab aggiunto al regime VMP ritarda la progressione nei pazienti non idonei al trapianto

L'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-CD38 daratumumab a un regime standard per il trattamento del mieloma multiplo, quello formato da bortezomib, melfalan e prednisone (regime VMP), ha prolungato in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e dimezzato il rischio di progressione o decesso rispetto al solo regime VMP in pazienti di nuova diagnosi non candidabili al trapianto nello studio di fase III ALCYONE. I risultati del trial sono stati appena presentati ad Atlanta, al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH) e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

## Rischio di progressione e morte dimezzato

La PFS a 18 mesi è risultata del 71,6% con il regime contenente daratumumab (IC al 95% 65,5%-76,8%) e 50,2% (IC al 95% 65,5% -76,8%) con il solo regime VMP (HR 0,50; IC al 95% 0,38-0,65; P < 0,001).

L'aggiunta dell'anticorpo anti-CD38 ha portato a miglioramenti marcati anche delle percentuali di risposta, ma anche a un aumento del tasso di infezioni di grado 3/4.

“I risultati di ALCYONE supportano fortemente la validità di daratumumab più VMP come standard di cura per i pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi che non possono essere sottoposti al trapianto” ha detto la prima firmataria del lavoro **Maria-Victoria Mateos**, a capo della Myeloma Unit presso l'Ho-

spital Universitario de Salamanca-IBSAL Salamanca, in Spagna, presentando i risultati.

“Daratumumab più VMP ha ridotto il rischio di progressione o morte e ha indotto risposte significativamente più profonde nei pazienti; inoltre, non sono emerse nuove problematiche di sicurezza tranne che un aumento degli episodi infettivi, che, tuttavia, si sono risolti” ha aggiunto l'autrice.

## Lo studio ALCYONE

Lo studio **ALCYONE** è un ampio studio multicentrico internazionale, randomizzato, controllato e in aperto, che ha coinvolto 706 pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, arruolati presso 162 centri di 25 Paesi distribuiti fra Nord- e Sudamerica, Europa e la Regione Asia-Pacifico.



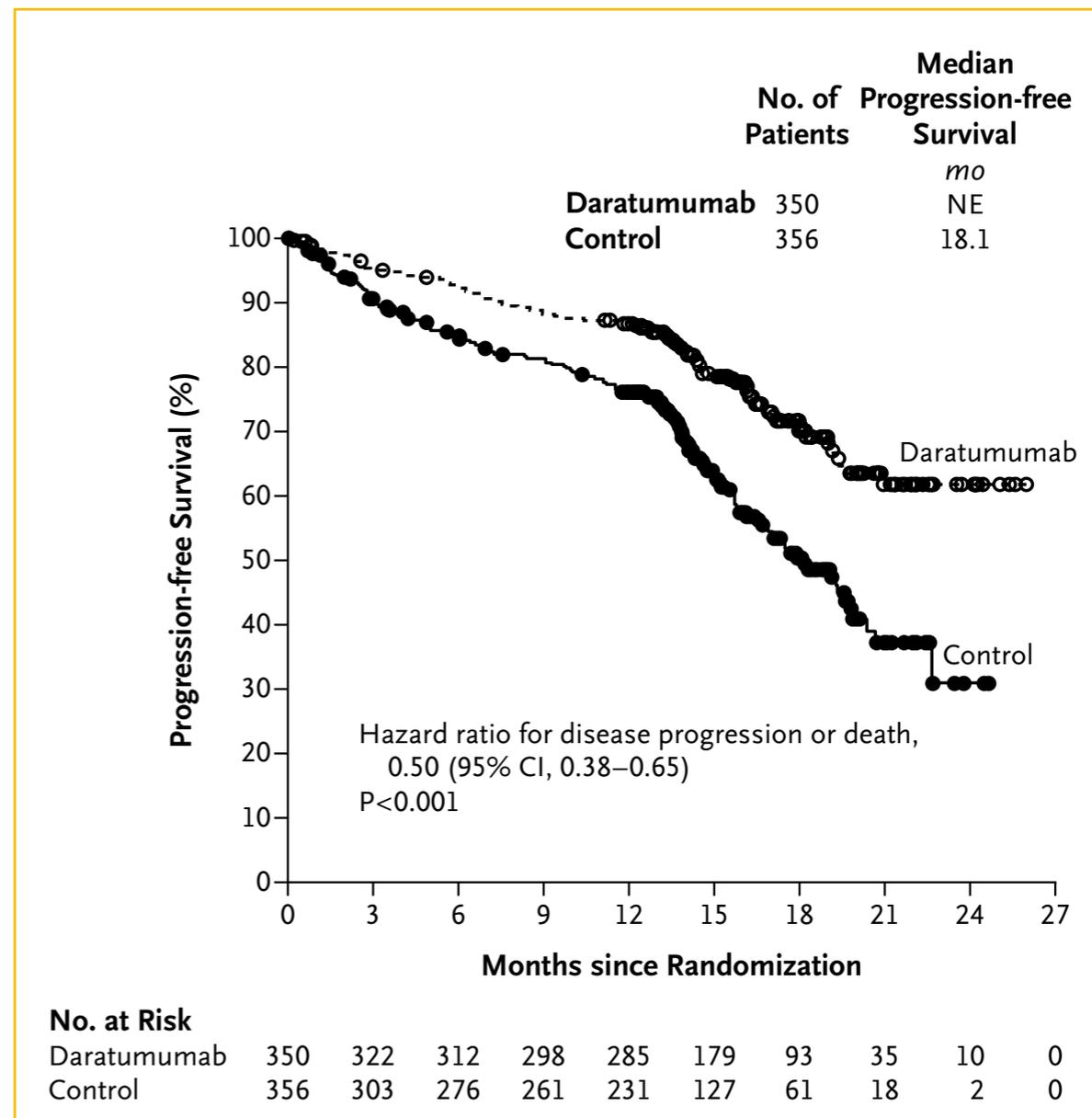
I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con VPM da solo o in combinazione con daratumumab. Bortezomib è stato somministrato a un dosaggio pari a 1,3 mg/m<sup>2</sup> per via sottocutanea due volte a settimana nel ciclo 1 e una volta a settimana per i cicli dal 2 al 9; melfalan a un dosaggio pari a 9 mg/m<sup>2</sup> nei giorni da 1 a 4 e prednisone a un dosaggio pari a 60 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-4. Daratumumab è stato aggiunto a un dosaggio pari a 16 mg/kg ev una volta la prima settimana e poi ogni 3 settimane nei cicli dal 2 al 9. Nel braccio sperimentale, dopo il mese 9, il trattamento con daratumumab è stato continuato ogni 4 settimane fino alla progressione della malattia.

Per poter partecipare allo studio, i pazienti, oltre che non essere candidabili al trapianto, dovevano avere un performance status ECOG compreso fra 0 e 2, avere un'adeguata funzionalità renale e non avere una neuropatia periferica di grado superiore al 2.

Le caratteristiche di base erano simili nei due gruppi di pazienti. Nel braccio trattato con daratumumab, l'età mediana era di 71 anni e il 30% dei pazienti aveva un'età ≥ 75 anni. Il 22% aveva un performance status ECOG pari a 0, il 52% pari a 1 e il 26% pari a 2. Il 10% dei pazienti aveva un mieloma multiplo a catene leggere, mentre il rimanente aveva un mieloma IgG (64%) o IgA (21%). Inoltre, il 41% dei pazienti era in stadio III dell'International Staging System (ISS) e il 40% in stadio II, e il 17% dei pazienti aveva un profilo citogenetico ad alto rischio.

## PFS migliorata in tutti i sottogruppi e risposte più profonde

Con un follow-up di 18 mesi, la PFS mediana non è ancora stata raggiunta nel braccio trattato con il regime contenente daratumumab ed è risultata di 18,1 mesi nel braccio trattato con il regime VPM (P < 0,0001)



Alla valutazione di 12 mesi, l'87% dei pazienti del gruppo trattato con daratumumab era ancora vivo e senza segni di progressione contro il 76% nel gruppo di controllo. Inoltre, ha riferito la Mateos, l'aggiunta di daratumumab ha migliorato la PFS in modo coerente nei diversi sottogruppi, compreso quello degli over 75 e quelli dei pazienti con prognosi sfavorevole (in stadio III dell'ISS, con danno renale o con profilo citogenetico ad alto rischio), anche se l'HR è risultato più alto nei pazienti con profilo citogenetico ad alto rischio rispetto ai pazienti a rischio standard.

La percentuale di risposta obiettiva (ORR) ottenuta con il regime contenente l'anticorpo è risultata del 90,9% contro 73,9% con il solo regime VMP ( $P < 0,001$ ) e la percentuale di risposta completa o migliore è risultata rispettivamente del 42,6% contro 24,4% ( $P < 0,001$ ), mentre quella di risposta parziale molto buona o migliore rispettivamente del 71% contro 50%. La durata mediana della risposta non è ancora stata raggiunta nel gruppo trattato con daratumumab ed è risultata di 21,3 mesi in quello di controllo.

Inoltre, i pazienti risultati negativi per la malattia residua minima (MRD) sono risultati tre volte più numerosi nel braccio trattato con l'anticorpo rispetto a quello trattato con il solo VMP: 22,3% contro 6,2% ( $P < 0,001$ ). I pazienti con malattia MRD-negativa hanno mostrato un rischio di progressione della malattia o decesso inferiore rispetto ai pazienti MRD-positivi, indipendentemente dal trattamento utilizzato, ha osservato la Mateos.

Al momento dell'analisi dei dati, c'erano stati 45 decessi nel gruppo trattato con daratumumab e 48 nel gruppo di confronto e l'87% dei pazienti era ancora vivo in entrambi i gruppi. Il follow-up per valutare la sopravvivenza a lungo termine è tuttora in corso.

### **Nessun nuovo segnale sul fronte sicurezza**

L'aggiunta di daratumumab al regime VMP non si è associata a nessuna problematica nuova inerente la sicurezza. Gli eventi avversi ematologici di grado 3/4 risultati più comuni con il regime contenente l'anticorpo rispetto al solo VMP sono stati la neutropenia (39,9% contro 38,7%), la trombocitopenia (37,6% contro 34,4%) e l'anemia (19,8% contro 15,9%), mentre quelli non ematologici di grado 3/4 risultati più frequenti nel gruppo daratumumab rispetto al gruppo VMP sono stati rispettivamente la neuropatia sensoriale periferica (1% contro 4%), la diarrea (3% ciascuno) e la polmonite (11% contro 4%). Le reazioni cor-



relate all'infusione si sono verificate nel 27,7% dei pazienti nel gruppo trattato con l'anticorpo.

Le infezioni di grado 3/4 hanno avuto un'incidenza del 23,1% con daratumumab contro 14,7% con il solo VMP e le infezioni hanno portato all'interruzione del trattamento rispettivamente l'1,4% dei pazienti contro lo 0,9%.

“Il trattamento è risultato molto ben tollerato, le reazioni all'infusione si sono verificate durante il primo ciclo e di norma sono state di grado lieve, 1 o 2” ha detto in conferenza stampa l'autore senior dello studio, **Jesus F. San-Miguel**, direttore medico della Clinica Universidad de Navarra di Pamplona. “Nel braccio trattato con daratumumab abbiamo osservato un'incidenza leggermente superiore di infezioni e polmoniti, ma pochi pazienti hanno interrotto il trattamento e solo uno in ciascun braccio lo ha sospeso a causa di una polmonite” ha aggiunto l'oncoematologo.

Eventi avversi gravi si sono verificati nel 41,6% dei pazienti trattati con daratumumab e nel 32,5% di quelli trattati con il solo VMP e hanno portato a interrompere il trattamento rispettivamente il 4,9% e il 9% dei pazienti.

### **Nuovo standard di cura? Negli Usa probabilmente no**

“Gli anticorpi monoclonali come daratumumab sono già stati approvati per il trattamento dei pazienti recidivati; in questo studio abbiamo dimostrato che i benefici si estendono anche ai pazienti di nuova diagnosi” ha osservato San-Miguel, aggiungendo che ci sono diversi altri studi in cui si sta testando daratumumab in prima linea, per stabilire, per tutti, un nuovo standard di cura con un anticorpo monoclonale in questo setting.

Tuttavia, non tutti gli esperti presenti si sono detti d'accordo sul fatto che daratumumab più VMP debba diventare un nuovo standard di cura per i pazienti con mieloma multiplo non candidabili

al trapianto. “Sebbene i risultati siano impressionanti, è improbabile che facciano la differenza negli Stati Uniti e nel Nord America, dove lo standard of care varia con l'età del paziente, e spesso i pazienti giovani vengono inviati al trapianto” ha dichiarato, per esempio Robert A. Brodsky, della Johns Hopkins School of Medicine di Baltimora, moderatore della conferenza stampa in cui lo studio è stato presentato ai giornalisti.

“Questo studio ha poche probabilità di cambiare la pratica clinica negli Stati Uniti. Quello del trattamento del mieloma multiplo è uno scenario in evoluzione perché ci sono molti nuovi farmaci, e la domanda è se daratumumab utilizzato in prima linea potrà far cambiare lo standard di cura al di fuori dell'Europa e dell'America Latina” ha detto l'esperto, aggiungendo che “i regimi di trattamento dipendono anche dal centro e sono tutti regimi ragionevoli”.

A novembre 2016, la Food and Drug Administration ha approvato daratumumab in combinazione con lenalidomide e desametasone o bortezomib e desametasone per i pazienti con mieloma multiplo recidivato dopo almeno una terapia precedente. Sulla base dei dati dello studio ALCYONE, nel novembre scorso Janssen ha presentato all'agenzia Usa la domanda di registrazione per daratumumab in combinazione con VMP per i pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non candidabili al trapianto.

### **Alessandra Terzaghi**

#### **Bibliografia**

M-V. Mateos, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2017; doi:10.1056/NEJMoa1714678.

[Leggi](#)



# Mieloma multiplo, CAR T-cells bb2121 promettenti in pazienti fortemente pretrattati

Una singola infusione di un'immunoterapia cellulare chiamata bb2121, costituita da CAR T-cells anti-BMCA e sviluppata da Celgene in collaborazione con Bluebird Bio, ha mostrato risultati molto promettenti in pazienti con mieloma multiplo fortemente pre-trattati, con una percentuale di risposta complessiva del 94%, una percentuale di risposte complete del 56% e risposte complete mantenutesi in alcuni casi per oltre un anno. I dati arrivano da uno studio multicentrico di fase I presentato al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH) ad Atlanta.

## Risposte eccellenti, che si approfondiscono nel tempo

Su 18 pazienti infusi con alte dosi di queste CAR T-cells, 17 hanno mostrato una risposta obiettiva e 10 hanno risposte complete in corso, ha riferito **James Kochenderfer**, del National Cancer Institute (NCI) di Bethesda.

“Si tratta di una risposta eccellente” ha detto l'autore alla platea. “Il trattamento funziona meglio di quanto mi aspettassi: questi pazienti avevano già fatto una mediana di sette diverse linee di terapia e la loro malattia stava progredendo, ma con una singola infusione di bb2121 hanno ottenuto risposte complete e la risposta più duratura attualmente in corso è di 68 settimane”.

Inoltre, le risposte hanno continuato a migliorare fino a 15 mesi dopo l'infusione, quando un paziente è passato da una risposta parziale molto buona a una risposta completa.



James Kochenderfer

“In generale, queste sono risposte davvero impressionanti rispetto alle mie precedenti esperienze di trattamento del mieloma multiplo e negli ultimi 6 mesi abbiamo ottenuto dati più maturi che mostrano come le risposte diventino via via più profonde col tempo “ ha sottolineato Kochenderfer, aggiungendo che in coloro in cui si sono avute le risposte più profonde, per fortuna, non ci sono state ricadute.

Per esempio, nell’analisi effettuata nel maggio 2017, i ricercatori avevano osservato una percentuale di risposta completa del 27%, una percentuale di risposta parziale molto buona del 47% e una percentuale di risposta parziale del 27%. Al momento del cutoff dei dati, in ottobre, queste risposte si erano spostate principalmente verso le risposte complete (56%), mentre il 33% dei pazienti aveva una risposta parziale molto buona e il 6% una risposta parziale.

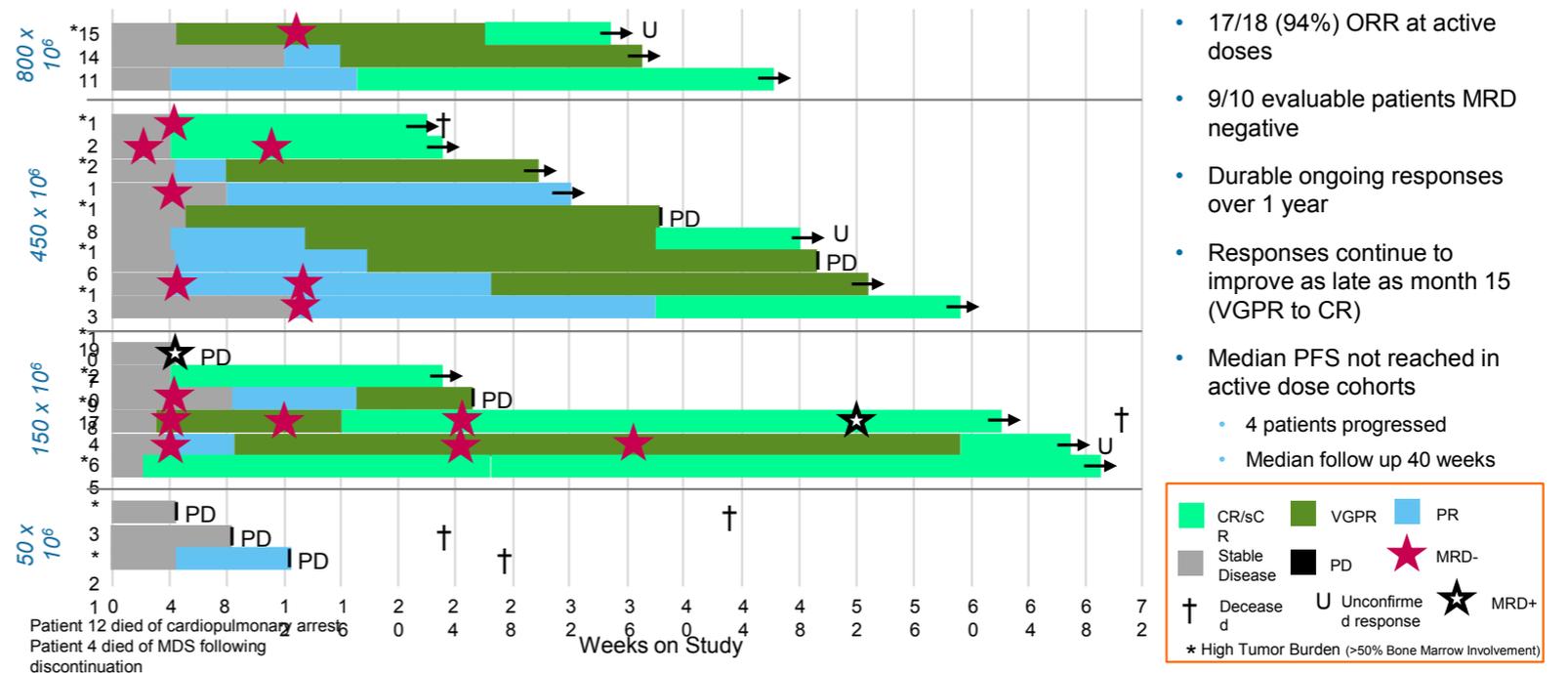
## CAR di seconda generazione anti-BCMA

Kochenderfer ha spiegato in conferenza stampa che bb2121 contiene un CAR di seconda generazione diretto contro l’antigene BCMA (antigene di maturazione delle cellule B) che si trova sulle cellule B e sul 90% delle cellule del mieloma multiplo. Il prodotto è stato sviluppato a partire da cellule T autologhe trasdotte con un vettore lentivirale contenente il gene del BMCA. Dopo lo screening, i pazienti selezionati sono stati sottoposti a leucoferesi e le cellule T raccolte sono state spedite in un centro di produzione in cui sono state trasdotte con il vettore lentivirale, espanse e inviate al centro sperimentatore per essere infuse.

“Il BMCA rappresenta un obiettivo promettente per il mieloma multiplo, una malattia che è essenzialmente incurabile e per la quale c’è un disperato bisogno di nuovi trattamenti” ha proseguito il ricercatore. “Questo antigene è un membro della superfamiglia dei recettori del TNF ed è espresso universalmente su più cellule del mieloma. L’espressione, fatto cruciale, è limitata alle plasmacellule e solo a un sottogruppo molto piccolo di cellule B; la maggior parte delle cellule B non lo esprime”.

Uno studio proof-of-principle di fase I condotto presso l’NCI ha evidenziato le promettenti potenzialità dell’attività anti-BCMA. In studi precedenti si erano valutate cellule T trasdotte con un vettore gamma-retrovirale codificante un CAR anti-BCMA con un dominio costimolatorio CD28, ma con questo trattamento si

### High Frequency of Deep and Durable Tumor Response in Active Dose Cohorts (150 – 800 × 10<sup>6</sup> CAR+ T Cells)



era osservata un'incidenza significativa della sindrome da rilascio di citochine in pazienti con un elevato carico di malattia.

Nello studio presentato all'ASH, Kochenderfer e i suoi colleghi hanno valutato bb2121, che utilizza un CAR diverso, codificato da un vettore lentivirale e contenente lo stesso Fv a catena singola, un dominio costimolatorio 4-1BB e un dominio di attivazione delle cellule T CD3-zeta.

“I lentivirus sembrano essere migliori sia in termini di persistenza sia di sicurezza” ha spiegato un altro autore dello studio, **David Siegel**, del John Theurer Cancer Center di Hackensack Meridian Health. “Il costrutto comprende un dominio costimolatorio 4-1BB e un dominio CD3-zeta, che, una volta attivati, stimolano la proliferazione e l'attività delle cellule T. Tuttavia, questo costrutto è molto ‘pulito’ e non presenta molta attivazione di background, che causerebbe effetti collaterali” ha aggiunto il ricercatore.

## Valutate cinque dosi diverse

Nello studio presentato all'ASH, i ricercatori hanno valutato dosi diverse, aumentate di cinque volte partendo da 50 milioni di cellule fino ad arrivare a 1200 milioni di cellule, e hanno raccolto le cellule da 24 pazienti, di cui 21 sono stati sottoposti all'infusione delle CAR T-cells.

Un dosaggio basso di bb2121 (50 milioni di cellule) si è dimostrato completamente inefficace, ha riferito Kochenderfer, mentre si sono ottenuti risultati migliori e promettenti con dosi maggiori: 150 milioni di cellule, 450 milioni di cellule e 800 milioni di cellule, considerate dagli autori dosi attive.

L'età mediana dei pazienti arruolati nello studio, tuttora in corso, è di 56 anni e 13 su 21 sono uomini. Il tempo mediano trascorso dalla diagnosi all'infusione è di 4 anni e 9 pazienti hanno una citogenetica ad alto rischio. Tutti avevano già fatto un trapianto



autologo di cellule staminali e tutti erano già stati trattati con bortezomib e lenalidomide. Inoltre, il 91% era già stato trattato con carfilzomib, il 91% con pomalidomide e il 71% con daratumumab.

Il tempo mediano di ottenimento della prima risposta è risultato di 1,02 mesi (range: 0,5-3 mesi), il tempo mediano di raggiungimento della migliore risposta di 3,74 mesi (range: 0,5-13,7) e quello mediano di raggiungimento della risposta completa di 3,84 mesi

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana non è stata ancora raggiunta nelle coorti trattate con i dosaggi attivi di bb2121, mentre la PFS a 6 mesi è risultata dell'81% e quella a 9 mesi del 71%.

### **Buona tollerabilità e sindrome da rilascio di citochine non grave**

Il follow-up mediano dopo l'infusione di bb2121 è stato di 15,4 settimane. Fino a maggio 2017 non si erano osservate tossicità dose-limitanti né alcuna neurotossicità di grado 3 o superiore in corso di trattamento. Il 24% dei pazienti ha manifestato neurotossicità di grado 1/2.

“In generale, questo prodotto è risultato molto ben tollerato, soprattutto rispetto ad altri protocolli a cui abbiamo partecipato” ha affermato Kochenderfer.

Complessivamente, 15 pazienti su 21 (il 71%) hanno sviluppato la sindrome da rilascio di citochine, che nella maggior parte dei casi è stata di grado 1 o 2; solo in due casi è stata di grado 3, ma si è risolta nel giro di 24 ore; per gestirla, quattro pazienti sono stati trattati con tocilizumab e uno con tocilizumab e steroidi.

“La sindrome da rilascio di citochine è risultata più comune nei gruppi trattati con le dosi più alte di CAR T-cells, ma non è sembrata correlata al carico tumorale” ha detto l'autore, aggiungendo che con questo prodotto, bb2121, la sindrome non è stata così grave.

Durante lo studio c'è stato un decesso, causato da un arresto cardiopolmonare avvenuto più di 4 mesi dopo l'infusione delle cellule T modificate in un paziente con una storia importante di cardiopatia.

“Il problema principale che ci aspetteremmo di vedere sarebbe una diminuzione dei livelli di immunoglobuline” ha osservato Kochenderfer. “I pazienti con mieloma multiplo sono già estremamente sensibili alle infezioni, per cui misuriamo i loro livelli di immunoglobuline e, se scendono troppo, possiamo sostituire le immunoglobuline con prodotti disponibili in commercio. Nella nostra esperienza, le infezioni non sono risultate un fattore limitante nei programmi di utilizzo delle CAR T-cells”.

### **Terapie anti-BCMA estremamente promettenti**

“Tutti gli studi su terapie anti-BCMA hanno dato risultati impressionanti. Quando trattiamo gruppi di persone che sono state già trattate così pesantemente con precedenti linee di terapia, se riusciamo a ottenere una risposta del 30% facciamo già i salti di gioia, per cui i risultati di questo studio sono incredibilmente buoni” ha commentato **Henry Fung**, del Fox Chase Comprehensive Cancer di Philadelphia, non coinvolto nel trial.

“Tutti gli esperti del settore sono entusiasti di questi sviluppi. Ci sono molti gruppi che stanno sperimentando trattamenti anti-BMCA, tutti apparentemente molto buoni e penso che ci siano alcuni pazienti con mieloma multiplo che possono essere guariti” ha aggiunto Fung.

Per quanto riguarda i pazienti che non hanno risposto al trattamento, le ragioni potrebbero essere molteplici. “Alcuni pazienti potrebbero, semplicemente, avere CAR T-cells che non crescono bene, potrebbero esserci differenze genetiche tra i loro mielomi, potrebbe avere un ruolo il carico elevato di malattia” ha detto Kochenderfer. Tuttavia, l'autore ha specificato che il protocollo prevede la possibilità di fare una seconda infusione e che alcuni pazienti sono in procinto di farla. Il ritrattamento, però, non è previsto per coloro che mostrano di aver ricevuto una dose attiva di bb2121, ma non hanno risposto.

### Da indagare il perché della perdita di risposta

Inoltre, si analizzeranno i pazienti che hanno recidivato, nessuno dei quali aveva avuto una risposta molto profonda, per identificare le possibili cause di perdita della risposta come fattori predittivi di beneficio, per esempio la perdita del target, cioè BCMA.

“Non abbiamo ancora indagato a fondo questa possibilità, ma non sembra che la perdita della risposta dipenda sempre da questo” ha detto Siegel. “Potrebbe essere che le cellule contenenti il virus abbiano smesso di proliferare, altra possibilità che stiamo iniziando a valutare. Oppure che non abbiano rilasciato citochine emblematiche di risposta? Anche questa non sembra essere la regola, per cui non abbiamo ancora l'identikit dei pazienti che hanno recidivato. Per definirlo ci vorranno più pazienti e molti studi”.

Intanto, nel novembre scorso bb2121 ha ricevuto dalla Food and Drug Administration (Fda) la designazione di terapia rivoluzionaria e fortemente innovativa. Inoltre, ha già perso il via e ha iniziato l'arruolamento lo studio multicentrico di fase II KarM-Ma, che servirà come base per la richiesta di approvazione di bb2121. Il trial prevede il coinvolgimento di 94 pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario e l'endpoint primario, che dovrebbe concludersi nel novembre 2023, è la risposta.

Grazie al successo dello studio presentato all'ASH e della recente approvazione da parte della Food and Drug Administration (Fda) di altri due prodotti a base di CAR T-cells (axi-cel e tisa-genlecleucel) è possibile che le CAR T-cells saranno disponibili in commercio entro i prossimi 2 anni, prevede Siegel.

Secondo l'autore, la possibilità che questo trial lascia intravedere di guarire un numero significativo di pazienti con mieloma multiplo è una delle notizie più entusiasmanti, se non la più entusiasmante, uscite da quest'ultima edizione dell'ASH. Nel contempo, però, Siegel ha ricordato che questa terapia non sarà ampiamente disponibile per tutti i pazienti nel prossimo futuro.

### In conclusione

“bb2121 ha mostrato un'efficacia promettente a dosaggi superiori a 50 milioni di CAR T-cells, con una sindrome da rilascio di citochine gestibile e senza tossicità dose-limitanti” concludono Kochenderfer, Siegel e i colleghi, aggiungendo che “questi dati iniziali confermano le potenzialità della terapia con le CAR T-cells bb2121 come nuovo paradigma di trattamento per i pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario”.

E “la cosa più entusiasmante è che questo trattamento è completamente diverso da qualsiasi altro tipo di terapia per il mieloma multiplo” ha rimarcato Kochenderfer.

### Alessandra Terzaghi

#### Bibliografia

J. Berdeja, et al Durable clinical responses in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results from a multicenter study of bb2121 anti-bcma CAR T cell therapy. ASH 2017; abstract 740.

[Leggi](#)

# Mieloma multiplo, con aggiunta di carfilzomib 8 mesi di sopravvivenza in più

Annunciati al congresso dell'American Society of Hematology (ASH) nuovi risultati dello studio clinico di fase III **ASPIRE** che mostrano un aumento della sopravvivenza globale (OS) grazie all'aggiunta di carfilzomib alla terapia di base in pazienti con mieloma multiplo.

Lo studio ha raggiunto l'obiettivo chiave secondario della OS, dimostrando che l'aggiunta di carfilzomib a lenalidomide e desametasone (KRd) riduce del 21% il rischio di morte rispetto a lenalidomide e desametasone da soli (Rd) e allunga la sopravvivenza di 7,9 mesi nei pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario (OS mediana di 48,3 mesi per KRd, versus 40,4 mesi per Rd, HR = 0,79, IC al 95%, 0,67 – 0,95; p = 0,0045).

“Sebbene siano stati fatti significativi passi avanti nel trattamento del Mieloma Multiplo recidivato o refrattario, gran parte degli studi clinici si è focalizzata su quanto a lungo un nuovo trattamento può aiutare a prevenire la ripresa della malattia invece che puntare sulla sopravvivenza”, dichiara **Keith Stewart**, della Mayo Clinic, sperimentatore principale dello studio ASPIRE.

“I risultati di ASPIRE sono fra i primi a dimostrare un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale con l'aggiunta di carfilzomib al trattamento con lenalidomide e desametasone nei pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario. I dati supportano l'uso precoce di carfilzomib come terapia efficace alla prima recidiva, a prescindere che il paziente sia stato trattato in precedenza con bortezomib o sottoposto a trapianto”.

L'analisi finale di ASPIRE include le analisi per sottogruppo in accordo alle precedenti linee di terapia, alla precedente esposizione a bortezomib o a trapianto alla prima recidiva.

Tra questi tre gruppi, c'è stata una riduzione del rischio di morte dal 18 al 29% per KRd versus Rd, coerente con i risultati nella popolazione globale. La OS mediana è stata di 11,4 mesi più lunga per KRd versus Rd nei pazienti che avevano ricevuto una precedente linea terapeutica (47,3 mesi versus 35,9 mesi [HR = 0,81, 95% IC, 0,62 – 1,06]) e di 6,5 mesi più lunga per i pazienti che erano stati sottoposti a due o più linee precedenti (48,8 mesi versus 42,3 mesi [HR = 0,79, 95% IC, 0,62 – 0,99]).

Il massimo miglioramento della OS – 11,4 mesi – è stato osservato nei pazienti alla prima recidiva. Questa analisi della OS convalida l'utilizzo precoce di carfilzomib come terapia efficace alla prima ricaduta, a prescindere da una precedente esposizione a bortezomib o a un trapianto.

I pazienti trattati con KRd hanno riportato un miglioramento dello stato di salute complessivo, con un punteggio superiore dello stato di salute generale e della qualità di vita (Global Health Status/Quality of Life [QoL]), rispetto a quello dei pazienti trattati con Rd durante 18 cicli di trattamento (valore p unilaterale = 0,0001), misurato con EORTC QLQ-C30, un questionario sulla QoL validato per il mieloma multiplo.

La sopravvivenza globale è stata valutata anche in accordo allo stadio R-ISS, il Sistema Internazionale di Stadiazione aggiorna-

to. Per i pazienti di stadio I R-ISS (KRd, n = 42; Rd, n = 46) la OS mediana non è stata raggiunta per KRd ed è stata di 58 mesi per Rd (HR 0,49, IC al 95%, 0,26-0,92). Nei pazienti di stadio II R-ISS (KRd, n = 194; Rd, n = 195), OS mediana è stata di 45,4 mesi per KRd e 41,2 mesi per Rd (differenza di 4,2 mesi; HR 0,86, IC al 95%, 0,68 -1,10). Nell'esiguo numero di pazienti allo stadio III R-ISS (KRd, n = 37; Rd, n = 47) l'OS mediana è stata di 23,3 mesi per KRd e 18,8 mesi per Rd (differenza di 4,5 mesi; HR 1,05, IC al 95%, 0,66 -1,68).

I risultati relativi alla sicurezza emersi da ASPIRE si sono dimostrati coerenti con il già noto profilo di sicurezza di carfilzomib. Gli eventi avversi più comuni (maggiori o uguali al 20%) nel braccio trattato con carfilzomib sono stati diarrea, anemia, neutropenia, astenia, infezioni delle vie respiratorie superiori, piressia, tosse, ipokaliemia, trombocitopenia, spasmi muscolari, polmonite, nasofaringite, nausea, costipazione, insonnia e bronchite.

All'ASH 2017 sono stati presentati anche i risultati sulla sopravvivenza globale dello studio testa a testa di fase III ENDEAVOR con carfilzomib più desametasone (Kd) versus bortezomib più desametasone: Kd si è dimostrato superiore a bortezomib nell'aumentare la sopravvivenza globale attraverso l'analisi di svariati sottogruppi di pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario, inclusi l'età, la linea terapeutica precedente e la previa esposizione a bortezomib (abstract 1885 e 1850).

I regimi terapeutici KRd e Kd utilizzati in questi studi sono attualmente approvati negli Stati Uniti, nell'Unione Europea e in altri Paesi, sulla base delle analisi primarie della sopravvivenza libera da progressione (PFS) negli studi ASPIRE ed ENDEAVOR, rispettivamente. I dosaggi di carfilzomib utilizzati per ASPIRE (27 mg/m<sup>2</sup>; 10 minuti d'infusione) ed ENDEAVOR (56 mg/m<sup>2</sup>; 30 minuti d'infusione) sono stati ottimizzati per ciascun regime terapeutico e corrispondono alle dosi attualmente approvate per le terapie KRd e Kd, rispettivamente.

Sulla base dei risultati di ASPIRE, Amgen ha sottoposto alla Fda statunitense una domanda supplementare di approvazione di nuovo farmaco al fine di includere i dati ASPIRE sull'OS nelle informazioni sul prodotto di carfilzomib.

#### **Bibliografia**

Jakubowiak A. Evolution of Carfilzomib Dose and Schedule in Patients With Multiple Myeloma: A Historical Overview. *Cancer Treatment Review*. 2014; 40(6):781-790.

# Mieloma multiplo: dopo il trapianto, risposte più profonde con un mantenimento con elotuzumab e lenalidomide

Una terapia di mantenimento con elotuzumab e lenalidomide dopo un trapianto autologo di cellule staminali migliora la qualità della risposta ottenuta con la terapia di induzione nei pazienti con mieloma multiplo. È quanto emerge da uno studio di fase II presentato ad Atlanta in occasione dell'ultimo congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

In questo studio, 25 dei 68 pazienti trattati con questa combinazione come terapia di mantenimento hanno ottenuto miglioramenti della risposta e il 20% dei pazienti è arrivato a ottenere una risposta completa o una risposta completa rigorosa.

“Questo miglioramento nella risposta è senza dubbio l'effetto combinato del trapianto di cellule staminali e il mantenimento con lenalidomide più elotuzumab” ha detto **Sheeba Thomas**, del Dipartimento Linfoma/Mieloma dell'MD Anderson Cancer Center di Houston.

“Il numero di pazienti che hanno raggiunto la risposta completa potrebbe essere sottostimato a causa dell'interferenza di elotuzumab con le misurazioni elettroforetiche. Diciannove pazienti su 33 che non avevano ottenuto una risposta completa avevano le paraproteine GK e 17 su 19 mostravano un'ottima risposta parziale” ha aggiunto la professoressa.

Dopo un follow-up mediano di 23 mesi, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana e la sopravvivenza globale (OS) mediana non sono state raggiunte, mentre la PFS stimata a 2 anni è dell'88%.

Due studi chiave di fase III, pubblicati nel 2012, hanno mostrato che un mantenimento con l'immunomodulatore lenalidomide ha migliorato in modo significativo la PFS rispetto al placebo dopo il trapianto autologo. Tuttavia, solo lo studio CALGB 100104 ha mostrato un miglioramento dell'OS “forse a causa della durata maggiore della terapia con lenalidomide” ha osservato la Thomas.

Elotuzumab è un anticorpo monoclonale IgG 1 umanizzato diretto contro la glicoproteina di superficie SLAMF7 e dotato, si pensa, di un duplice meccanismo d'azione: legandosi a SLAMF7, attiva direttamente le cellule natural killer, ma non le cellule del mieloma, e, attivando le cellule natural killer via CD16, consente l'uccisione selettiva delle cellule di mieloma tramite una citotossicità cellulare anticorpo-dipendente.

I risultati aggiornati dello studio di fase III **ELOQUENT-2**, in cui si è valutato il trattamento con lenalidomide più desametasone, con o senza elotuzumab, hanno mostrato che l'aggiunta di elotuzumab come terapia di mantenimento ha portato a un miglioramento della PFS, protrattosi per 4 anni di follow-up, nel setting recidivato/refrattario.



Nello studio presentato all'ASH, la combinazione di elotuzumab e lenalidomide come terapia di mantenimento dopo il trapianto mieloablativo è stata valutata in pazienti che avevano già fatto non più di due linee di terapia sistemica prima del trapianto. I pazienti idonei sono stati sottoposti al trapianto autologo entro 18 mesi dall'inizio della terapia di induzione per il mieloma multiplo di nuova diagnosi e hanno iniziato la terapia entro 210 giorni dal trapianto. L'obiettivo degli sperimentatori era di arruolare 100 pazienti.

I primi 28 pazienti sono stati trattati con elotuzumab 10 mg alla settimana per i primi due cicli, con lo stesso dosaggio due volte al mese per i cicli dal terzo al sesto e con 20 mg/kg ogni mese dal settimo ciclo in avanti. Il protocollo è stato poi modificato in modo che i 40 pazienti successivi sono stati trattati con elotuzumab 20 mg/kg una volta al mese durante i cicli dal terzo al sesto. Questa variazione è stata fatta principalmente per ragioni di comodità dei pazienti, ha spiegato la Thomas.

Ai pazienti di età inferiore ai 75 anni sono state date indicazioni di assumere desametasone 28 mg da 3 a 24 ore prima dell'infusione per i primi due cicli, ma questo dosaggio è stato ridotto a 8 mg per i pazienti di età  $\geq 75$  anni nel tentativo di ottimizzare la tollerabilità. Tutti i pazienti sono stati trattati con da 4 a 10 mg di desametasone per via endovenosa immediatamente prima di ogni infusione.

Lenalidomide è stata somministrata a un dosaggio pari a 10 mg al nei primi tre cicli e la dose poteva essere aumentata a 15 mg al giorno dal quarto ciclo in avanti in assenza di una citopenia significativa e di tossicità non ematologica, a discrezione del medico curante.

L'età mediana dei 68 pazienti arruolati finora è di 68 anni. Il 71% aveva fatto una linea di terapia di induzione prima del trapianto e il 29% ne aveva fatte due. Tutti i partecipanti tranne due sono stati sottoposti a un'induzione con tre farmaci come parte

della terapia iniziale, nella maggior parte dei casi (il 72%) con un inibitore del proteasoma più lenalidomide e desametasone. Il tempo mediano trascorso dal trapianto di staminali all'inizio della terapia sperimentale è stato di 158 giorni.

Prima della terapia di induzione, il 55% dei pazienti era in stadio I dell'International Staging System (ISS), il 32% era in stadio II e il 13% era in stadio III; secondo l'ISS rivisto, il 47% era in stadio I e il 53% in stadio II, mentre 10 pazienti non hanno potuto essere valutati con l'ISS rivisto.

Le caratteristiche citogenetiche ad alto rischio comprendevano la delezione 17p nel 10% dei casi e la traslocazione (4; 14) nel 7%; inoltre, 21 pazienti (31%) sono stati classificati come aventi una citogenetica ad alto rischio secondo i criteri dell'International Myeloma Working Group.

Complessivamente, 25 pazienti (il 36%) hanno mostrato un miglioramento nella qualità della risposta rispetto all'inizio dello studio: il 17% è passato da una risposta parziale a una risposta completa o una risposta completa rigorosa e il 20% da una risposta completa o meno che completa a una risposta completa rigorosa. Nel gruppo che ha mostrato un miglioramento della risposta, il numero mediano di cicli di terapia necessari per ottenere questo miglioramento è risultato pari a 3,5.

Tredici pazienti che avevano raggiunto una risposta completa sono stati analizzati per valutare la malattia minima residua (MRD). Dieci erano MRD-negativi all'inizio dello studio e tre sono passati da una risposta parziale molto buona alla MRD-negatività.

In totale, il 75% dei pazienti era più che in risposta parziale molto buona al momento dell'ingresso nello studio. Questa percentuale è migliorata arrivando al 91%, ha riferito la Thomas, e il 51% ha raggiunto una risposta completa o una risposta completa rigorosa.





Prof. Michele Cavo

Mieloma multiplo, nuove conferme per lenalidomide come terapia di mantenimento

## GUARDA IL VIDEO

I ricercatori non hanno trovato differenze di PFS a seconda del rischio citogenetico. Infatti, dei sei pazienti in cui la malattia ha progredito, tre avevano caratteristiche di alto rischio e tre di rischio standard. Un paziente con caratteristiche di alto rischio è deceduto mentre era in risposta parziale molto buona.

Tre pazienti sono deceduti, di cui due a causa della progressione della malattia mentre stavano facendo una terapia di salvataggio e un terzo per un'encefalopatia acuta con stato epilettico refrattario mentre era in risposta parziale molto buona.

Sul fronte degli effetti collaterali, il 71% dei pazienti ha manifestato anemia di qualsiasi grado, il 69% neutropenia e il 68% trombocitopenia. Anemia, neutropenia e trombocitopenia di grado  $\geq 3$  si sono sviluppate rispettivamente nel 6%, 31% e 7% dei pazienti, mentre la neutropenia febbrile di grado  $\geq 3$  ha avuto un'incidenza del 4%. L'affaticamento è stato l'evento avverso non ematologico più frequente (76%), seguito da mialgia (71%), diarrea (69%), infezioni respiratorie (57%), nausea/vomito (57%) e vertigini (56%).

Il 44% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose di lenalidomide e la Thomas ha spiegato che la maggior parte dei pazienti attualmente viene trattata con 10 mg nei giorni da 1 a 21 di un ciclo di 28 giorni per ragioni di tollerabilità.

Infine, quattro pazienti hanno sviluppato neoplasie primarie secondarie: adenocarcinoma intraepidermico del collo, neoplasia appendicolare mucinosa, carcinoma a cellule renali e sindrome mielodisplastica correlata alla terapia. I primi tre sono stati sottoposti a resezione curativa e non presentano ad oggi segni di malattia legata al secondo tumore primario. Infine, ha riferito l'autrice, due pazienti sono ancora in fase di studio.

### Bibliografia

S.K. Thomas, et al. Preliminary results of a phase II study of lenalidomide-elotuzumab as maintenance therapy post-autologous stem cell transplant in patients with multiple myeloma. ASH 2017; abstract 840.

[Leggi](#)

# Mieloma multiplo refrattario, nuovo coniugato farmaco-anticorpo in fase I ottiene una risposta del 60%

Il trattamento con GSK2857916, un farmaco sperimentale coniugato a un anticorpo che ha come target l'antigene 'chiave' di maturazione delle cellule B (BCMA), porta a risposte "profonde e durature" in pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario. Lo suggeriscono i risultati preliminari della seconda parte di espansione del trial di fase I **DREAMM-1**, presentati al 59° meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH), svoltosi ad Atlanta.

Nonostante l'attesa tossicità corneale, il coniugato anticorpo-farmaco è apparso ben tollerato con tossicità gestibili, ha riferito l'autrice principale dello studio, **Suzanne Trudel**, del Princess Margaret Cancer Center dell'Università di Toronto. «GSK2857916 ha portato a un tasso di risposta complessiva (ORR) del 60% in pazienti con mieloma multiplo pesantemente pretrattati e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata di 7,9 mesi».

Nel 60% di ORR (n = 21; IC al 95% 42,1-76,1) erano comprese due risposte complete, una risposta completa stringente, 15 risposte parziali molto buone e 3 risposte parziali.

Nel novembre 2017, la Food and Drug Administration ha concesso a GSK2857916 la designazione di terapia fortemente innovativa per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario già trattati con almeno tre linee precedenti

di terapia, tra cui un anticorpo anti-CD38, e risultati refrattari a un inibitore del proteasoma (IP) e a un agente immunomodulatore (IMiD).

«GSK2857916 induce risposte elevate che sono profonde e durature e si associa anche a una PFS senza precedenti rispetto a qualsiasi farmaco approvato in questa popolazione di pazienti pretrattati» ha aggiunto la Trudel.

## Le due parti dello studio DREAMM-1

La parte 2 dello studio DREAMM-1 ha coinvolto pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario sottoposti a trapianto di cellule staminali (se idonei a questa procedura) e già trattati con non meno di tre classi di farmaci tra alchilanti, IP e IMiD. I partecipanti dovevano avere mostrato segni di progressione entro 60 giorni dal completamento dell'ultima terapia e avere una malattia misurabile.

I pazienti non sono stati selezionati per l'espressione di BCMA (il target del nuovo agente), ma dovevano avere un performance status ECOG pari a 0 o 1 e un'albuminuria  $\leq 500$  mg/24 ore. La premedicazione per le reazioni correlate all'infusione non era consentita per la prima somministrazione e non era obbligatoria per quelle successive.

La parte 1 dello studio era una fase di aumento della dose che ha coinvolto 38 pazienti. I risultati di questa fase sono stati presentati al congresso dell'ASH del 2016. Non si sono osservate tossicità dose-limitanti e la dose scelta per la fase II è stata di 3,4 mg/kg, somministrata come infusione di 1 ora una volta ogni 3 settimane per un massimo di 16 cicli (un anno).

La parte 2 di espansione, attualmente in corso, prevede due coorti. La coorte 1 ha completato l'arruolamento con 35 pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante/refrattario. La seconda coorte sta arruolando pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante BCMA-positivo o linfoma follicolare, e finora ha arruolato 6 dei 10 pazienti prefissati come target da raggiungere.

### I dati presentati ad Atlanta

I dati presentati all'ASH di quest'anno dalla Trudel si riferiscono ai 35 pazienti affetti da mieloma multiplo della coorte 1 della parte 2 di espansione. L'età mediana dei soggetti studiati era di 60 anni (range: 46-75) e il 57% di questi aveva fatto non meno di cinque linee precedenti di terapia. Il 30% dei pazienti era considerato ad alto rischio in base alla citogenetica determinata da un laboratorio locale.

Tutti i pazienti erano stati trattati con un IMiD e un IP, e l'89% era risultato refrattario a entrambe le classi di farmaci. Il 40% era stato trattato con daratumumab e tutti tranne uno erano risultati refrattari all'anticorpo. Il 34% dei pazienti era risultato refrattario sia agli IMiD sia agli IP ed era stato trattato con daratumumab.

Il 26 giugno 2017, giorno del cut-off dei dati, il 49% dei pazienti (17) stava ancora ricevendo il trattamento in studio. Complessivamente 18 pazienti hanno interrotto la terapia, di cui 15 a causa della progressione della malattia, due per via di un evento avverso e uno per decisione del soggetto o per procura.

Il follow-up mediano è stato di 6,6 mesi (range: 1-10) e il numero mediano di infusioni somministrate è stato pari a 5 (range: 1-13). La durata mediana della risposta per i pazienti responsivi non è stata ancora raggiunta.

L'ORR è risultata del 43% (6 pazienti su 14) tra i pazienti trattati in precedenza con daratumumab, 58% (18 pazienti su 31) nei pazienti doppiamente refrattari a IMiD e IP e 42% (5 pazienti su 12) nei pazienti doppiamente refrattari a IMiD e IP ed esposti a daratumumab.

«Le risposte si sono osservate precocemente, solitamente entro la prima o la seconda somministrazione, e nella maggior parte dei casi sono state durature. Inoltre la riduzione della dose non ha comportato una perdita di risposta» ha osservato la Trudel.

### Tossicità corneale e trombocitopenia i principali effetti avversi

Tutti i pazienti hanno manifestato un evento avverso, l'80% ha avuto un evento avverso di grado 3-4 e il 14% ha avuto un evento avverso grave correlato al trattamento in studio. Il 23% dei pazienti ha avuto reazioni correlate all'infusione e in circa due terzi si sono rese necessarie modificazioni del dosaggio, nella maggior parte dei casi correlate alla tossicità corneale o alla trombocitopenia. Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  più frequenti sono stati trombocitopenia (34%) e anemia (14%) e non ci sono stati decessi.

Da notare che una delle tossicità più comuni è stata rappresentata da eventi corneali, tra cui un caso di secchezza oculare di grado, due di cheratite e uno di dolore oculare. Il tempo mediano di insorgenza degli eventi corneali è stato di 23 giorni (due somministrazioni).

Invece, non ci sono stati eventi di grado 4 e nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa della tossicità corneale. Il tempo mediano di risoluzione degli eventi corneali è risultato di 30 giorni.

### **Struttura e meccanismo d'azione di GSK2857916**

GSK2857916 è formato da un anticorpo IgG1 umanizzato anti-BCMA coniugato con la monometil auristatina-F (agente disgregante i microtubuli) tramite maleimidocaproile, un linker stabile e resistente alle proteasi. Il trattamento determina un aumento della citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente risultante dalla afucosilazione del dominio FC che aumenta l'affinità per FC-gamma-R11a espressa su cellule immunoeffettrici.

L'espressione del recettore di superficie cellulare BCMA della superfamiglia del TNF è limitata alle cellule della linea B, comprese cellule sane del plasma e cellule del mieloma. GSK2857916 è dunque un anticorpo con un 'carico' che disgrega i microtubuli e che ha come bersaglio BCMA. Quando questo agente incontra una cellula che espone BCMA, vi si attacca e libera rapidamente il farmaco del 'carico' all'interno della cellula. Si ritiene che sia anche in grado di indurre una morte cellulare immunogenica anticorpo-dipendente.

«Il target e i meccanismi terapeutici di azione di GSK2857916 sono unici rispetto a tutti i farmaci approvati e aprono le porte a strategie di combinazione, in particolare con i farmaci immuno-oncologici» ha affermato la Trudel.

Oltre allo studio in corso DREAMM-1, sono stati già pianificati ulteriori trial con GSK2857916 in monoterapia e in combinazione con altri farmaci.

### **Giorgio Ottone**

#### **Bibliografia**

S. Trudel, et al. Deep and durable responses in patients (Pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (MM) treated with monotherapy GSK2857916, an antibody drug conjugate against B-cell maturation antigen (BCMA): preliminary results from part 2 of study BMA117159. ASH 2017; abstract 741.

[Leggi](#)



Prof. Mario Boccadoro

Mieloma multiplo: trapianto, doppio trapianto e CAR-T cell

 **GUARDA IL VIDEO**



# LEUCEMIA

- Leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria, venetoclax aggiunto a rituximab batte la chemio sulla sopravvivenza senza progressione 90
- Leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria, primi dati molto positivi per la combinazione ibrutinib-venetoclax 97
- Leucemia mieloide acuta, decitabina efficace in prima linea nell'anziano anche nella 'real life'. Esperienza italiana 99
- Leucemia linfatica cronica, risultati promettenti in prima linea con ibrutinib più chemioimmunoterapia standard 105
- Venetoclax più citarabina ottiene maggiori tassi di risposta completa nei pazienti più anziani con leucemia mieloide acuta 108



# Leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria, venetoclax aggiunto a rituximab batte la chemio sulla sopravvivenza senza progressione

La combinazione dell'inibitore della proteina anti-apoptotica BCL-2 venetoclax con l'anticorpo anti-CD20 rituximab ha migliorato drasticamente la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto a bendamustina più rituximab, riducendo dell'83% il rischio di progressione della malattia o decesso in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata o refrattaria. Questo il risultato più eclatante dello studio di fase III **MURANO**, presentato ad Atlanta in occasione dell'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

## Miglioramento sostanziale della sopravvivenza libera da progressione

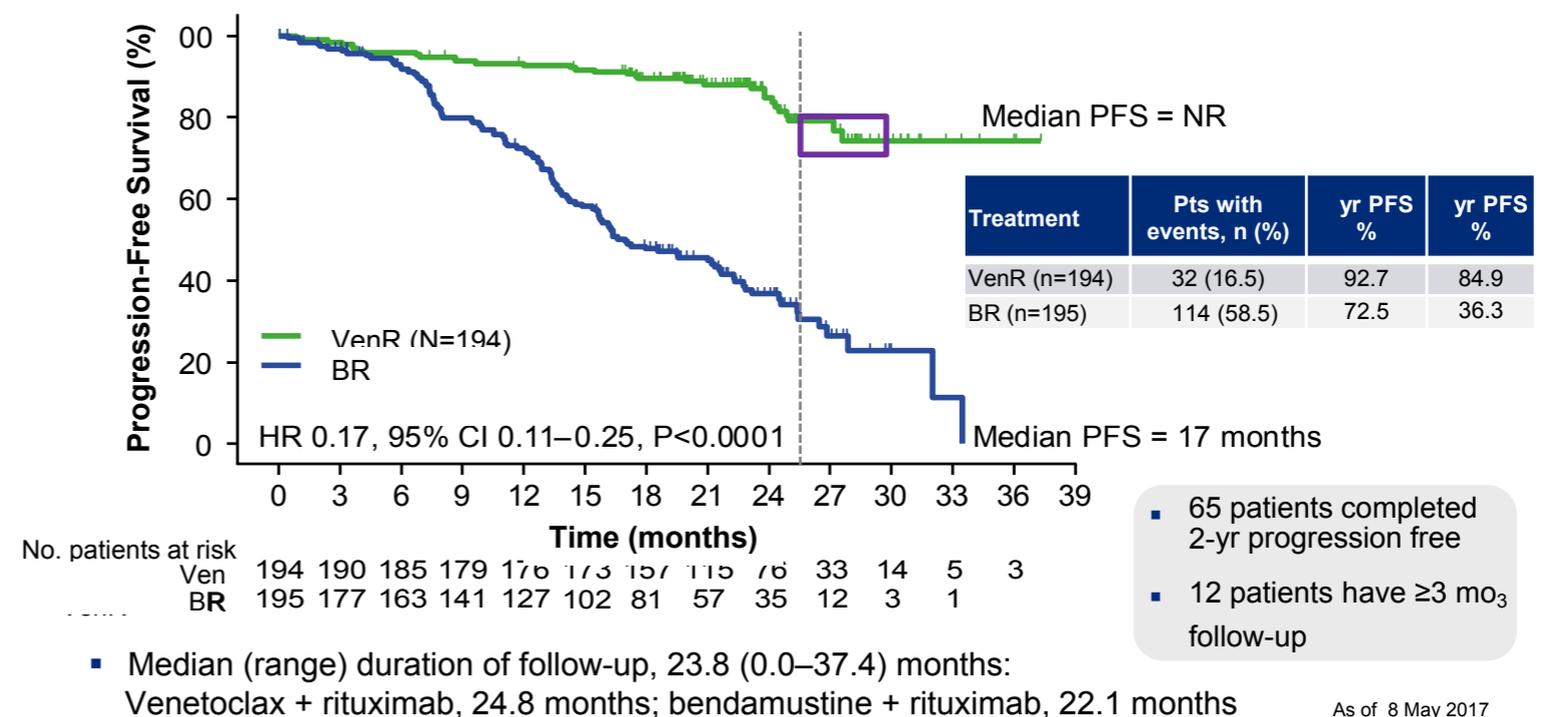
Dopo 2 anni, ha riferito **John Seymour**, del Peter MacCallum Cancer Center e del Royal Melbourne Hospital, i pazienti non in progressione erano l'84,9% nel gruppo trattato con venetoclax più rituximab contro il 36,3% nel gruppo trattato con il regime standard bendamustina più rituximab.

Inoltre, dopo 23,8 mesi di follow-up, la PFS mediana non è stata raggiunta nei pazienti assegnati alla combinazione venetoclax più rituximab, mentre è risultata di 17 me-

si in quelli trattati con bendamustina più rituximab (HR valutato dallo sperimentatore 0,17; IC al 95% 0,11-0,25;  $P < 0,0001$ ).

L'autore ha anche spiegato che il beneficio di PFS offerto dal regime contenente venetoclax si è osservato in tutti i sottogruppi di pazienti, compresi i gruppi ad alto e basso rischio.

### Investigator-Assessed PFS Superior for VenR vs BR





“Questo è il primo studio randomizzato in cui si è confrontato uno dei nuovi farmaci mirati con un regime di chemioterapia standard in pazienti con leucemia linfatica cronica e il trial ha dimostrato la superiorità dell’approccio chemo-free” ha detto Seymour.

Inoltre, ha affermato il ricercatore, i risultati di MURANO “hanno le potenzialità per far diventare la combinazione venetoclax più rituximab una delle opzioni standard per la gestione dei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria”.

### Lo studio MURANO

Lo studio MURANO è un trial multicentrico internazionale di fase III, randomizzato, e in aperto, al quale hanno preso parte 389 pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria che avevano fatto in precedenza da una a tre linee di terapia, fra cui almeno un regime chemioterapico. Se erano già stati trattati con bendamustina, potevano essere ammessi solo se il trattamento con questo agente risaliva a non meno di 2 anni prima.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1: 1 al trattamento con rituximab combinato con venetoclax oppure bendamustina. Rituximab è stato somministrato a un dosaggio pari a 375 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1 del ciclo 1, e poi a un dosaggio pari a 500 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1 dei cicli da 2 a 6. Venetoclax è stato somministrato a un dosaggio pari a 400 mg per via orale una volta al giorno a partire dal ciclo 1, il giorno 1 fino alla progressione della malattia o al manifestarsi di una tossicità intollerabile per un massimo di 2 anni. Tuttavia, il trattamento con l’inibitore di BCL-2 è iniziato con un ramp-up di 5 settimane, partendo con 20 mg/die per una settimana, per poi aumentare gradualmente fino ad arrivare a 400 mg/die. Bendamustina è stata somministrata, invece, a un dosaggio pari 70 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1 e 2 in ognuno dei 6 cicli.

Nel braccio trattato con venetoclax, l'età mediana era di 64,5 anni (range: 28-83 anni), il 27% dei pazienti (46 su 173) era portatore della delezione 17p, il 68% (123 su 180) aveva IGHV non mutate e il 25% era portatore di una mutazione di TP53. Centoundici pazienti avevano già fatto una terapia precedente, 57 ne avevano fatte due, due pazienti ne avevano fatte tre e quattro ne avevano fatte più di tre. I trattamenti precedenti comprendevano un agente alchilante (nel 93% dei casi), un analogo purinico (nell'81%), anticorpi anti-CD20 (nel 78%) e un inibitore del BCR (in cinque pazienti).

Nel braccio di controllo, l'età mediana era di 66 anni (range: 22-85 anni), il 27% dei pazienti era portatore della delezione 17p, il 68% (123 su 180) aveva IGHV non mutate e il 28% era portatore di una mutazione di TP53. Centodiciassette pazienti avevano già fatto una terapia precedente, 43 ne avevano fatte due, 34 ne avevano fatte tre e uno ne aveva fatte più di tre. Le terapie precedenti comprendevano un agente alchilante (nel 95% dei casi), un analogo purinico (nell'81%), un anticorpo anti-CD20 (nel 76%) e un inibitore del BCR (in tre pazienti).

La PFS era l'endpoint primario dello studio, mentre gli endpoint secondari includevano la migliore risposta complessiva, la percentuale di risposta completa, la durata della risposta, la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da eventi (EFS), il tempo al trattamento successivo e lo stato della malattia minima residua (MRD).

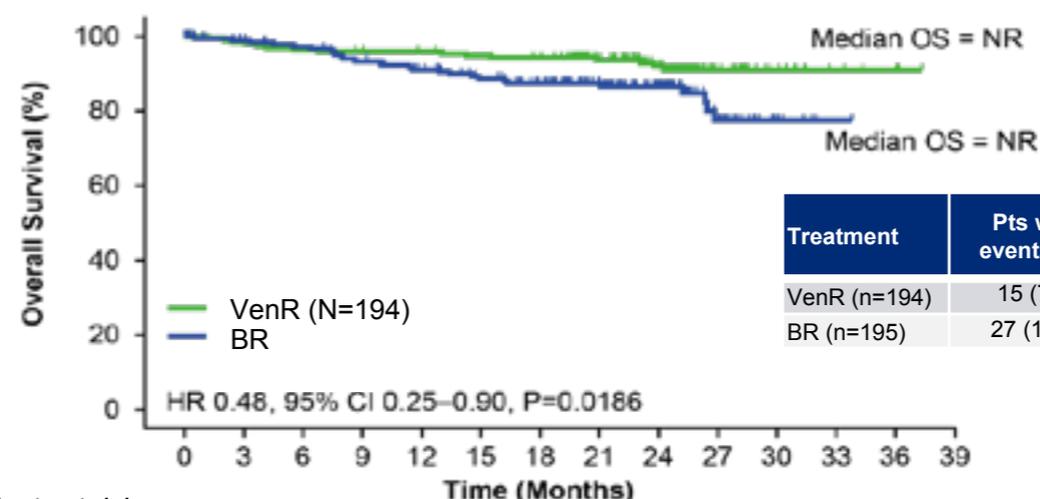
## Altri risultati positivi

Un comitato di revisori indipendenti ha appurato che il beneficio di PFS associato al regime contenente venetoclax era coerente con i risultati ottenuti dagli sperimentatori (HR 0,19; IC al 95% 0,13-0,28;  $P < 0,0001$ ).

La combinazione sperimentale ha ampiamente battuto quella standard anche sul fronte delle percentuali di risposta. Infatti, la percentuale di risposta complessiva, valutata dagli sperimentatori, è risultata del 93,3% con il regime contenente venetoclax contro 67,7% con quello di confronto, con una percentuale di risposta completa/risposta completa con recupero incompleto dell'emocromo pari rispettivamente al 26,8% contro 8,2% più rituximab" ha osservato Seymour.

## Clinically Meaningful Improvement in Overall Survival for VenR vs BR

c



Treatment	Pts with events (%)	1-year OS (%)	2-year OS (%)
VenR (n=194)	15 (7.7)	95.9	91.9
BR (n=195)	27 (13.8)	91.1	86.6

No. patients at risk:

VenR	194	190	185	183	181	178	175	142	102	36	15	5	3
BR	195	181	175	166	158	146	134	102	66	29	8	2	

Descriptive p-values  
Pre-specified boundary,  $P=0.0001$ .

As of 8 May 2017

Anche la percentuale di pazienti con MRD negativa (meno di una cellula leucemica su 10.000 leucociti) in qualsiasi momento è risultata maggiore nel gruppo trattato con venetoclax: 83,5% contro 23,1%.

L'OS a 2 anni è risultata del 91,9% nel gruppo assegnato al trattamento sperimentale contro 86,6% in quello di confronto, ma l'OS mediana non è ancora stata raggiunta in nessuno dei due (HR 0,48, IC al 95% 0,25-0,90, NS) e la valutazione dell'OS è tuttora in corso.

## I dati di sicurezza

La sicurezza è stata valutata in tutti i 194 pazienti del braccio trattato con venetoclax e in 188 pazienti del braccio trattato con bendamustina. Tutti i pazienti trattati con venetoclax e il 98% di quelli trattati con bendamustina hanno manifestato almeno un evento avverso di grado 1.

Nel gruppo trattato con l'inibitore di BCL-2, gli eventi avversi di grado 3/4 hanno avuto un'incidenza dell'82% e quelli gravi un'incidenza del 46%. Inoltre, ci sono stati 10 decessi, dovuti in tre casi a polmonite e sepsi e in un caso ciascuno a insufficienza cardiaca, infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa, cancro del colon-retto, stato epilettico e insufficienza respiratoria acuta.

Nel gruppo di confronto, gli eventi avversi di grado 3/4 si sono manifestati nel 70% dei pazienti e il 43% ha avuto eventi avversi gravi. Inoltre, ci sono stati 11 decessi, dovuti in due casi ciascuno a sepsi e cancro ai polmoni, e in un caso ciascuno a sepsi da *Listeria*, infezione da *Scedosporium*, linfoma, ictus emorragico, embolia polmonare, leucemia mieloide acuta e morte improvvisa.

Gli eventi avversi di grado 3/4 risultati più frequenti con venetoclax rispetto a bendamustina sono stati la neutropenia (58% contro 39%), la sindrome da lisi tumorale (3% contro 1%), l'iperglicemia (2% contro 0%) e l'ipogammaglobulinemia (2% contro 0%).

I pazienti trattati con bendamustina, invece, hanno presentato tassi superiori di anemia di grado 3/4 (14% contro 11%), trombocitopenia (10% contro 6%), neutropenia febbrile (10% contro 4%), polmonite (8% contro 5%), reazioni correlate all'infusione (5% contro 2%) e ipotensione (3% contro 0%).

## Probabile impatto immediato

“Questi risultati suggeriscono che venetoclax dovrebbe sostituire la chemioterapia nei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria e che la combinazione con rituximab è il modo preferito per utilizzare il farmaco” ha detto Seymour, aggiungendo che “ci sono anche prove di eradicazione della malattia rilevabile che aprono le porte alla prospettiva di una terapia di durata definita, non continuativa, in questo setting”.

Il moderatore della conferenza stampa in cui è stato presentato lo studio, **Robert Brodsky**, della Johns Hopkins University di Baltimora, ha detto di prevedere che i risultati dello studio MURANO avranno un impatto immediato. “Penso che questo studio cambi la pratica clinica” ha detto l'esperto.

“Nella leucemia linfatica cronica ci stiamo allontanando dalla chemioterapia” ha proseguito Brodsky. “Non daremo più farmaci come bendamustina o clorambucile perché molti di questi agenti hanno portato a leucemie secondarie, l'obiettivo ora è quello di dare le molecole meno tossiche e probabilmente vedremo arrivare ancora più regimi in cui si evitano gli agenti alchilanti”.

## I passi per il futuro

Nel gennaio 2016, la Food and Drug Administration ha concesso alla combinazione di venetoclax e rituximab la designazione di terapia fortemente innovativa. Inoltre, i risultati di MURANO sono destinati a supportare la conversione dell'approvazione accelerata di venetoclax in monoterapia in approvazione com-

pleta per il trattamento dei pazienti con leucemia linfatica cronica portatori della delezione 17p e già sottoposti ad almeno una terapia precedente.

La concessione dello status di terapia fortemente innovativa a venetoclax più rituximab si è basata su dati dello studio di fase Ib M13-365. In questo studio, il trattamento con la combinazione dei due agenti ha portato a una percentuale di risposta complessiva dell'86%, con risposte profonde e durature in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria.

Genentech (Roche) e AbbVie, le due società che stanno sviluppando venetoclax in collaborazione, hanno riferito in un comunicato stampa di voler sottoporre prossimamente i risultati dello studio MURANO all'agenzia Usa.

**Alessandra Terzaghi**

#### **Bibliografia**

J.F. Seymour, et al. Venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/ refractory chronic lymphocytic leukemia - results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 Murano Study. ASH 2017; abstract LBA-2.

[Leggi](#)



# Le implicazioni dello studio MURANO

Intervista al **dottor Marco Montillo**, del Niguarda Cancer Center, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano, referente italiano dello studio.

**Nello studio MURANO, la combinazione di venetoclax e rituximab ha ridotto dell'83% il rischio di progressione o decesso in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria. Cosa cambia dopo questo risultato?**

“Fino a pochi mesi fa, per i pazienti con leucemia linfatica cronica in recidiva o refrattari la scelta del trattamento cadeva in prima battuta sulla chemioimmunoterapia, solitamente con la combinazione bendamustina più rituximab. Sebbene l'introduzione di ibrutinib e idelalisb abbia cambiato un po' il panorama terapeutico, è chiaro che alla luce dei dati dello studio MURANO la capacità della combinazione bendamustina-rituximab di indurre una risposta duratura nei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivati o refrattari appare notevolmente ridimensionata rispetto a quella della nuova combinazione di venetoclax con rituximab, che si è dimostrata nettamente più efficace. Questa è la grossa novità che emerge dallo studio.”

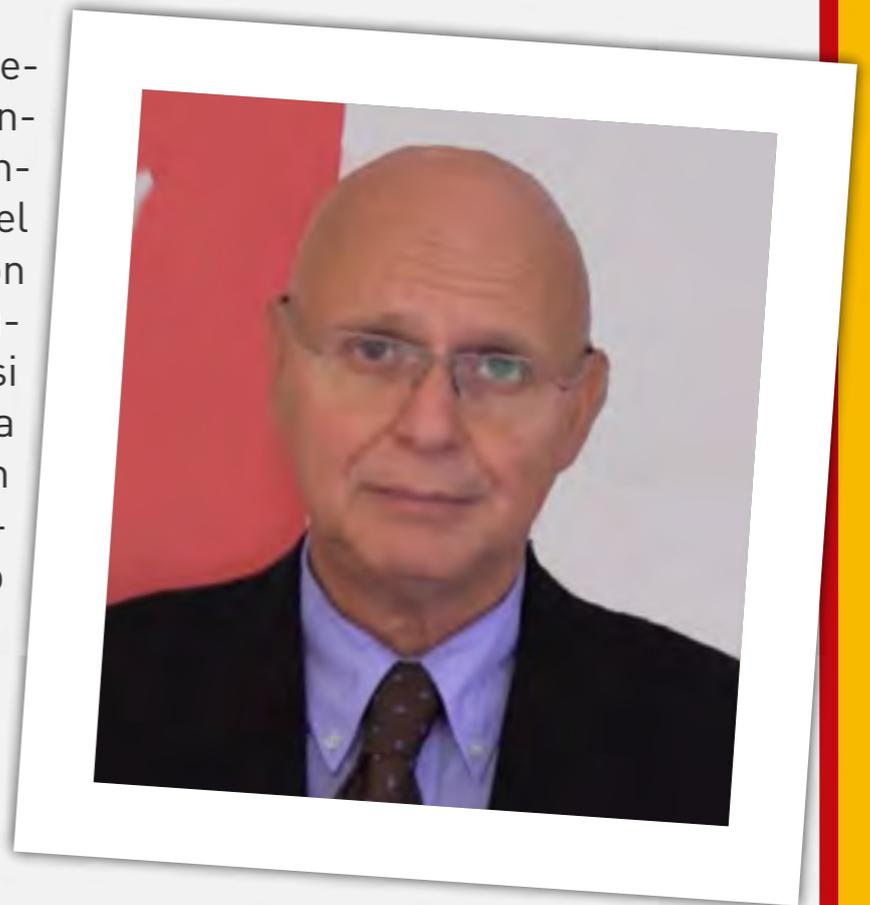
**La PFS mediana è risultata di 17 mesi nel braccio trattato con bendamustina e rituximab mentre non è ancora stata raggiunta nel braccio trattato con venetoclax più rituximab. Questo cosa significa?**

“Nello studio MURANO, il gruppo trattato con la chemioimmunoterapia con bendamustina e rituximab ha mostrato una mediana di sopravvivenza libera da recidiva di 17 mesi, un valore di poco superiore, ma non molto dissimile, rispetto a quello ottenuto in studi precedenti con la stessa combinazione. Il risultato osservato con la combinazione standard, dunque, è in linea

con quanto già sapevamo e non sorprende. È eclatante, invece, il risultato del braccio trattato con venetoclax più rituximab, in cui non si è ancora raggiunta la mediana, con un tempo di osservazione ormai molto lungo, tale da poter immaginare uno scenario diverso dall'attuale, cioè la possibilità di avere una seconda risposta molto, molto duratura in un paziente che ha recidivato.”

**La percentuale di coloro che hanno raggiunto la negatività della MRD è oltre 3 volte e mezzo più alta tra pazienti trattati con venetoclax rispetto a quelli trattati con la chemio. Come commenta questo dato?**

“Si tratta di un risultato di estrema importanza. La capacità di eliminare la malattia minima residua nel sangue periferico o, meglio ancora, nel midollo osseo è fondamentale per poter parlare, se non di guarigione, di un prolungamento molto significativo dell'effetto della terapia e della capacità di tenere sotto controllo a lungo la malattia, senza che progredisca. Venetoclax ha dimostrato di essere capace di indurre l'era-



dicazione della malattia minima residua in una percentuale molto elevata di casi, molto superiore a quella di ibrutinib e idelalisib, e, nello studio MURANO, largamente superiore a quella della combinazione standard di confronto, addirittura competitiva con quella che si riesce a ottenere con la chemioimmunoterapia in prima linea.”

### **Che impatto pensa potrà avere lo studio MURANO sulla pratica clinica?**

“In questo momento non è possibile stabilirlo con assoluta certezza, perché venetoclax, così come ibrutinib e idelalisib, è approvato per indicazioni molto precise. Per avere l’indicazione come terapia di seconda linea in combinazione con rituximab ci vorrà ancora un po’ di tempo; forse saranno richiesti ulteriori dati di conferma dei risultati dello studio MURANO, che sono già di per sé estremamente positivi. Al di là degli aspetti strettamente regolatori, tuttavia, come ha concluso John Seymour nella presentazione dello studio all’ASH, questi dati aprono uno scenario nuovo e indicano chiaramente che la combinazione venetoclax più rituximab ha le carte in regola per far cambiare la pratica clinica e diventare, in un futuro molto prossimo, una delle opzioni standard per la gestione dei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivati o refrattari.”

### **Ci sono quesiti aperti o lasciati irrisolti da questo trial, ai quali i ricercatori dovranno dare risposta prossimamente?**

“Questioni lasciate irrisolte, in realtà, non ne vedo, perché i risultati dello studio MURANO sono estremamente chiari e netti. Più che di quesiti aperti, parlerei di due aspetti da approfondire con un follow-up più lungo. Il primo è quello della sicurezza e tollerabilità. Finora la tossicità della combina-

zione venetoclax più rituximab non è apparsa in alcun modo superiore rispetto a quella di venetoclax in monoterapia; inoltre, questa combinazione ha mostrato un profilo di sicurezza più favorevole rispetto a quello di bendamustina più rituximab. Tuttavia, questi dati dovranno essere confermati nel lungo periodo e bisognerà capire se ci sono tossicità tardive. In secondo luogo, sarà molto importante stabilire se l’impatto estremamente significativo della combinazione venetoclax più rituximab sull’eradicazione della malattia minima residua si mantiene anche a lungo termine.”

### **Che futuro prevede per lo sviluppo della combinazione venetoclax più rituximab?**

“Vorrei spendere due parole più in generale. È indubbio che si stia entrando in una nuova era nel trattamento dei pazienti con leucemia linfatica cronica: quella delle combinazioni con i nuovi farmaci e senza la chemioterapia. Ci si sta preparando ad abbandonare, se non al 100%, almeno all’80% la chemioimmunoterapia e si stanno testando diverse combinazioni di questi nuovi agenti con un anticorpo monoclonale ormai ‘veterano’ come rituximab o con un altro anti-CD20 estremamente potente come obinutuzumab, quest’ultimo già allo studio in combinazione con venetoclax. L’anti-BCL2 venetoclax è, inoltre, in fase di sperimentazione assieme all’anti-BTK ibrutinib in uno studio a cui sta partecipando anche il Niguarda Cancer Center. Il futuro della terapia sarà dominato sempre di più dalle combinazioni di queste nuove molecole, che hanno enormi potenzialità.”

**Alessandra Terzaghi**

# Leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria, primi dati molto positivi per la combinazione ibrutinib-venetoclax

Il trattamento con la combinazione dell'inibitore del BCR ibrutinib e dell'inibitore della proteina anti-apoptotica BCL2 venetoclax si è tradotto in una percentuale di risposta completa o risposta completa con recupero ematologico incompleto del 47% in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria nello studio Bloodwise **TAP CLARITY**, presentato ad Atlanta in occasione del congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH). La combinazione è risultata anche ben tollerata.

I 38 pazienti in cui si è potuta valutare l'efficacia hanno mostrato tutti almeno una risposta parziale alla combinazione di ibrutinib e venetoclax (percentuale di risposta obiettiva del 100%). Di questi pazienti, il 37% è risultato negativo per la malattia minima residua (MRD) nel sangue periferico dopo 8 mesi dall'inizio del trattamento e il 32% è risultato MRD-negativo nel midollo osseo. La biopsia midollare era normale nell'84% dei pazienti.

“Questi risultati iniziali sono davvero impressionanti in una popolazione di pazienti nei quali le precedenti terapie hanno fallito” ha affermato l'autore principale dello studio, **Peter Hillmen**, del Leeds Institute of Cancer and Pathology, nel Regno Unito. “Abbiamo dimostrato che i due farmaci possono essere somministrati in combinazione senza un'evidente tossicità aggiuntiva e il fatto di non aver individuato la presenza della malattia con gli strumenti più sensibili che abbiamo è un ottimo segnale che questa combinazione si sta dimostrando un trattamento efficace”.

Lo studio ha coinvolto 54 pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata refrattaria. I partecipanti avevano un'età mediana di 64 anni (range: 31-84 anni) e la maggior parte il (69%) era di sesso maschile. L'8% dei pazienti aveva una malattia bulky, definita come la presenza di linfonodi di dimensioni inferiori o uguali a 5 cm. Il performance status ECOG era pari a 0 nel 59% dei casi, 1 nel 33%, 2 nel 6% e non era noto nel 2%. Inoltre, il 20% dei pazienti presentava la delezione 17p e il 25% la delezione 11q senza la delezione 17p.

Il numero mediano di terapie effettuate in precedenza dai pazienti era pari a 1 (range: 1-6) e nella maggior parte dei casi, l'81%, la terapia precedente era rappresentata dal regime FCR (fludarabina, ciclofosfamide e rituximab) o dal regime BR (bendamustina e rituximab). Il 44% dei pazienti aveva recidivato entro 3 anni dal trattamento con uno di questi due regimi, mentre il 20% dei pazienti era stato trattato con idelalisib.

Venetoclax è stato somministrato a un dosaggio pari a 400 mg/die, mentre ibrutinib a un dosaggio pari a 420 mg/die. Ibrutinib è stato somministrato da solo per le prime 2 settimane dello studio, dopodiché si è aggiunto venetoclax, partendo con un dosaggio inferiore, aumentato gradualmente fino a raggiungere il dosaggio pieno di 400 mg.

La durata del trattamento è stata personalizzata in base allo stato della MRD. Se il midollo osseo dopo 8 mesi era MRD-negativo (con meno dello 0,01% di cellule leucemiche presenti), il trattamento veniva interrotto dopo 14 mesi; se lo era dopo 14 mesi, il trattamento veniva interrotto dopo 26 mesi. Se i pazienti erano ancora MRD-positivi dopo 26 mesi, continuavano il trattamento con ibrutinib in monoterapia.

Complessivamente 15 pazienti (il 39%) hanno avuto una risposta completa e tre (l'8%) una risposta completa con recupero ematologico incompleto, mentre i pazienti rimanenti hanno avuto una risposta parziale (53%).

Nei pazienti che hanno recidivato meno di 36 mesi dopo essere stati trattati con il regime FCR o BR, i pazienti MRD-negativi nel sangue periferico e nel midollo osseo sono risultati rispettivamente il 52% e il 41%, mentre la biopsia era normale nel 94% dei casi. In questo gruppo si sono osservate 9 risposte complete (53%), due risposte complete con recupero ematologico incompleto (12%) e sei risposte parziali (35%).

Il 71% di pazienti trattati con idelalisib è risultato MRD-negativo nel sangue periferico e il 43% MRD-negativo nel midollo osseo; tre pazienti (il 43%) hanno mostrato una risposta completa e i rimanenti una risposta parziale.

L'evento avverso più comune di interesse è stato rappresentato dalla comparsa di lividi (in 33 pazienti), risultati associati a ibrutinib. La maggior parte di questi eventi è stata di grado 1. Inoltre, sono stati registrati 16 casi di neutropenia di grado 3 e 25 casi totali di neutropenia. Altri eventi avversi sono stati l'emorragia sub-congiuntivale (in tre pazienti) e disturbi respiratori, toracici e mediastinici (in un paziente).

Un partecipante ha sviluppato una sindrome da lisi tumorale con un dosaggio iniziale di venetoclax 200 mg. Il trattamento è stato ritardato fino a quando questo evento avverso si è risolto e quindi è stato ripreso rapidamente senza che il problema si ripresentasse. Nel protocollo del trial si raccomandava agli sperimentatori somministrazione, in concomitanza con i trattamenti sperimentali, del fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), per mantenere la conta dei neutrofili superiore a  $1 \times 10^9/l$  e sette pazienti, complessivamente, sono stati sottoposti a questo trattamento.

“Non abbiamo visto alcun aumento dei casi di sindrome da lisi tumorale con la combinazione dei due agenti rispetto a quello che ci aspettiamo di vedere con venetoclax in monoterapia” ha detto Hillmen. “Gli effetti collaterali prevedibili sono stati quasi tutti di grado lieve e i più comuni sono stati quelli gastrointestinali e la neutropenia”.

La combinazione di ibrutinib e venetoclax è attualmente al vaglio degli sperimentatori nello studio di fase III FLAIR, che sta attualmente arruolando pazienti e nel quale la combinazione viene confrontata con il solo ibrutinib o il regime FCR.

#### **Bibliografia**

P. Hillmen, et al. Initial Results of Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed, Refractory CLL (Bloodwise TAP CLARITY Study): High Rates of Overall Response, Complete Remission and MRD Eradication after 6 Months of Combination Therapy. ASH 2017; abstract 428.

[Leggi](#)

# Leucemia mieloide acuta, decitabina efficace in prima linea nell'anziano anche nella 'real life'. Esperienza italiana

Decitabina rappresenta un trattamento di prima linea praticabile, efficace e con una tollerabilità soddisfacente per pazienti anziani con leucemia mieloide acuta, non solo nel setting 'ideale' degli studi clinici, ma anche nella pratica clinica quotidiana. La conferma arriva da un'esperienza tutta italiana, un ampio studio prospettico osservazionale che ha visto coinvolti ben 17 centri del Nord Italia e nel quale sono stati combinati dati del registro del Triveneto con quelli della Rete Ematologica Lombarda (REL).

I risultati dello studio, addirittura migliorativi rispetto a quanto riportato negli studi clinici, sono stati presentati da poco all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), tenutosi quest'anno ad Atlanta.

Decitabina è un agente ipometilante approvato di recente in Europa per il trattamento di pazienti affetti da leucemia mieloide acuta di età superiore ai 65 anni e non idonei per la chemioterapia standard. Tuttavia, i dati disponibili sulla sua efficacia e tollerabilità derivano principalmente da studi clinici eseguiti su pazienti selezionati.

Per colmare questa lacuna, i ricercatori italiani, coordinati da Erika Borlenghi, dell'Unità Operativa di Ematologia degli Spedali Civili di Brescia, hanno dunque voluto analizzare gli effetti del farmaco su una casistica di pazienti anziani trattati con decitabina in diversi centri ematologici distribuiti nel Nord Italia.

In un arco di tempo che andava dal giugno 2013 al giugno 2017, la Borlenghi e i colleghi hanno inserito nei due registri 150 pazienti anziani con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi (di cui 66 donne e 84 uomini); l'età mediana del campione era di 75 anni (range: 65-85); il performance status (PS) ECOG era > 2 in 19 pazienti (il 13%); la conta leucocitaria mediana era pari a  $3,95 \times 10^3/\text{ml}$  (range: 0,34-255) e i blasti midollari andavano dal 20% al 30% in 30 pazienti (20%).

Inoltre, 79 pazienti (il 53%) presentavano una leucemia mieloide acuta de novo, cinque (il 3%) una leucemia mieloide acuta correlata alla terapia e 66 (il 44%) una leucemia mieloide acuta secondaria a neoplasie mieloidi (in 52 pazienti post-sindrome mielodisplastica e in 14 post-sindrome mieloproliferativa cronica).

Il cariotipo, disponibile in 126 casi, era normale in 54 pazienti (il 43%), la traslocazione t(8; 21) era presente in quattro casi (il 3%), le anomalie associate a un rischio intermedio secondo la classificazione ELN erano presenti in 25 pazienti (il 20%) e quelle associate a rischio sfavorevole in 42 pazienti (il 33%).

I partecipanti sono stati trattati con la dose raccomandata di decitabina, che è pari a 20 mg/m<sup>2</sup>/giorno per 5 giorni ogni 4 settimane, fino alla comparsa di tossicità o alla progressione della leucemia.

In totale, sono stati somministrati 761 cicli di trattamento, con una mediana di 3 cicli/paziente (range: 1-22), un dato in linea con quanto riportato in letteratura. Il tempo mediano di raggiungimento della migliore risposta è risultato di 3,5 mesi (range: 1-8,5) e la durata della risposta mediana è stata di 5 mesi (range: 2-23).

La percentuale di risposta complessiva (ORR) è risultata del 47% (55 pazienti dei 116 pazienti valutabili), il 29% dei pazienti (34) ha ottenuto una remissione completa (CR), il 9% (10) una risposta parziale (PR) e il 10% (11) un miglioramento ematologico (HI). A titolo di confronto, nello studio registrativo, pubblicato sul Journal of Clinical Oncology nel 2012, la percentuale di risposte complessive è risultata del 30% e quella di remissioni complete del 17,8%.

La leucemia è rimasta stabile nel 33% dei casi (38 pazienti), mentre il 20 % dei pazienti (23) non ha risposto al trattamento e il 25,7% dei responder (9 pazienti su 55) ha avuto una recidiva o una progressione della malattia.

La sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 12,5 mesi (range: 1-35), l'OS a 12 mesi del 52,7% e l'OS a 2 anni del 13%.

Da notare che l'OS non è apparsa influenzata dal tipo di leucemia mieloide acuta (12,4 mesi nei pazienti con la forma de novo contro 16 mesi in quelli con leucemia secondaria; P = 0,8), né dall'età, dal PS, dalla percentuale dei blasti midollari o dalla profondità della risposta (pazienti con CR contro pazienti con PR + HI; P = 0,55).

Tuttavia, l'OS è risultata significativamente superiore nei pazienti che hanno ottenuto una qualsiasi risposta rispetto ai pazienti che hanno mostrato solo una stabilizzazione della malattia o non hanno risposto: 22,3 mesi contro 8 mesi nel gruppo in cui si è osservata solo una stabilizzazione della malattia (P < 0,0001) e 3 mesi in quello dei non responder).

Inoltre, avere una citogenetica sfavorevole ha mostrato di peggiorare in modo significativo l'OS, che è risultata, infatti, di 5,5 mesi nel gruppo con cariotipo sfavorevole contro 18,6 in quello con cariotipo non sfavorevole (log-rank P = 0,0012).

RISULTATI	132 PAZIENTI VALUTABILI
ORR	47%
CR	30%
PR	8%
HI	9%
SD	33% (38)
NR	20% (23)

N° CICLI TOTALI	761
CICLI MEDIANI	3 (1-22)
TEMPO ALLA RISPOSTA MIGLIORE	3,5m (1-8,5)
DURATA RISPOSTA	5m (2-23)

Fig. 1a Decitabine Overall Survival  
Median Survival: 12.5 months  
95% CI 2 to 23 months  
OS 1Y: 52,7%  
OS 2Y: 13%

**OS de novo vs s-AML:  
12,4m vs 16m p=0,8**

Fig. 1b Overall Survival according to the karyotype risk  
K adv (red line) vs K not adv (green line)  
OS 5,5 mesi vs 18,6 mesi  
p 0.0012

CR/PR/HI	22,3m	} P<0,0001
SD	8m	
NR	3m	

**OS NON è influenzata da:**

- Età
- PS
- % blasti midollari
- Profondità risposta

**OS è influenzata da:**

- Responders vs non-responders
- Leucocitosi alla diagnosi: WBC ≤ 4x10<sup>3</sup>/ml → OS 14 ms; WBC 4-50 x10<sup>3</sup>/ml → OS 10 ms; WBC >50 x10<sup>3</sup>/ml → OS 5 ms
- Citogenetica favorevole vs sfavorevole



Nel complesso, riferiscono la Borlenghi e i colleghi, il trattamento è stato ben tollerato. L'evento avverso più comune sono state le infezioni, sviluppatasi in 110 casi durante 761 cicli somministrati (14%) e responsabili del 93% dei ricoveri.

È importante sottolineare che le infezioni sono state significativamente più frequenti prima di raggiungere la risposta ematologica durante i primi 3 cicli di terapia che non nei cicli successivi (23,6% contro 6,4%;  $P = <0,0001$ ). In particolare, si sono registrati 41 casi di polmonite (37%), 23 di sepsi (21%), 26 di febbre di origine sconosciuta (24%) e 20 di altri tipi di infezioni (18%); 10 dei 30 casi di polmonite sviluppatasi durante i primi 3 cicli di terapia (33%) si sono rivelati di origine fungina.

Durante lo studio, infine, si sono registrati 63 decessi (42%), di cui 40 (63%) durante i primi 3 cicli. La principale causa di morte è stata la progressione della malattia (67%) seguita dalle infezioni (19%) nei primi 3 cicli e da altre cause (13%). Solo un paziente (1%) è morto a causa di un'infezione sviluppatasi mentre era in remissione completa.

Questi dati, concludono i ricercatori italiani, confermano che l'agente ipometilante decitabina si può utilizzare ed è molto efficace nei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta che si incontrano nella vita reale, pazienti che non possono fare una chemioterapia intensiva e altrimenti non avrebbero nessuna chance di trattamento, al di là delle terapie di supporto.

**Alessandra Terzaghi**

#### **Bibliografia**

E. Borlenghi, et al. Efficacy and Safety of Decitabine As First-Line Therapy for Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: a Real Life Multicentric Experience of the Northern Italy. ASH 2017; abstract 1315.

[Leggi](#)

*Intervista alla dottoressa **Erika Borlenghi**, dell'Unità Operativa di Ematologia degli Spedali Civili di Brescia, prima autrice dello studio sull'utilizzo di decitabina in prima linea nei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta, nella 'real life' italiana*

**Dottoressa Borlenghi, la vostra ricerca fornisce dati in un certo senso sorprendenti, perché in genere gli studi osservazionali danno risultati meno favorevoli rispetto ai trial clinici, dove i pazienti sono selezionati, mentre nel vostro caso è accaduto il contrario. Come mai questa discrepanza?**

“È vero che nel nostro studio, sebbene di tipo osservazionale, i risultati di risposta e sopravvivenza sono migliori rispetto a quelli del trial registrativo, e questo è effettivamente un dato un po' sorprendente, se si pensa che i pazienti degli studi registrati sono solitamente selezionati. La discrepanza potrebbe dipendere dal fatto che negli studi registrati, in realtà, possono esserci anche bias che possono portare in un certo senso a sottostimare il beneficio, perché i pazienti devono rispettare criteri molto rigidi e a volte vengono tolti dalla valutazione coloro che non rispettano perfettamente le caratteristiche richieste dal protocollo, il che potrebbe in realtà comportare in alcuni casi una sottostima dei risultati. Ma è solo un'ipotesi. Un altro aspetto può essere legato alla buona terapia di supporto effettuata nei centri italiani, abituati a gestire soggetti anziani, a monitorarli in modo molto più stretto, sia in ospedale sia con aiuti a domicilio sia grazie ai caregiver, presenza fondamentale nella gestione di questa categoria di pazienti, il che può portare, di conseguenza, a migliori risultati”.

**Una sopravvivenza mediana di oltre 12 mesi, e ancora più lunga nel gruppo di pazienti che hanno risposto a decitabina, rappresenta un buon risultato nella popolazione di pazienti che avete studiato?**

“Un'OS mediana di oltre un anno è sicuramente un ottimo risultato, perché la speranza di vita dei pazienti non sottoposti ad alcun trattamento è di soli 2-3 mesi. La nostra casistica era formata tutta da pazienti nei quali, per definizione, la chemioterapia intensiva non era indicata e che quindi non avevano nessuna altra chance terapeutica. La decitabina ha decisamente allungato la loro sopravvivenza mediana e questo direi che è un risultato molto soddisfacente”.

**Il tempo mediano per arrivare alla migliore risposta è risultato di 3,5 mesi. Che significato ha questo dato?**

“3 mesi e mezzo, un dato peraltro in linea con quanto riportato in letteratura, sono un tempo un po' più lungo rispetto a quanto siamo abituati a vedere nella gestione delle leucemie acute con la chemioterapia, con la quale la risposta, quando c'è, si ottiene nel giro di un mese. In un paziente che fa la chemioterapia, dopo un mese al recupero ematologico si rivaluta il quadro midollare e si può capire se ha raggiunto o meno la remissione (o una risposta parziale). Il tempo di risposta alla decitabina è risultato maggiore, ma questa non è una sua prerogativa esclusiva, bensì una caratteristica della classe di farmaci a cui appartiene. Anche azacitidina e in genere tutti gli ipometilanti/detemetilanti si comportano nello stesso modo; questo, tuttavia, com'è stato ampiamente dimostrato,



non significa che non funzionino, anzi. Il clinico e il paziente devono quindi avere fiducia, insistere un po' col trattamento e non scoraggiarsi. Servono almeno 2-4 cicli per ottenere una risposta, per cui bisogna perseverare. Per questo diciamo sempre a tutti i nostri pazienti di avere pazienza e tenere duro, perché le possibilità di successo sono buone”.

**Il profilo di sicurezza del farmaco è risultato nel complesso soddisfacente, ma le infezioni sono risultate frequenti. Come le avete gestite e in che misura rappresentano un problema?**

“Le infezioni, in effetti, sono il problema più serio che abbiamo riscontrato e la loro incidenza non irrisoria è correlata al tempo di risposta al farmaco relativamente lungo. Tant'è vero che sono state molto più frequenti durante i primi tre cicli di trattamento. Quando il farmaco agisce, si osserva un aumento della conta leucocitaria, e quindi dei neutrofili e delle difese immunitarie. Una volta che risalgono i neutrofili possiamo tirare un sospiro di sollievo, perché il rischio di infezioni si riduce drasticamente. Il tempo di risposta non breve lascia il paziente neutropenico per un periodo di tempo più lungo e in quei 3 mesi e mezzo si può sviluppare un'infezione, che a volte non si riesce a debellare con una terapia antibiotica o antifungina al momento dell'evento infettivo. Per questo, abbiamo imparato che per contenere il problema è “mandatoria” una profilas-

si antibiotica, ma soprattutto antifungina, visto che sono ora disponibili nuovi agenti molto efficaci nel ridurre il rischio di infezioni legate al lungo periodo di neutropenia che il paziente deve affrontare prima di ottenere una risposta alla terapia”.

**Lo studio mostra che una citogenetica sfavorevole è un fattore prognostico negativo. Questo implica che la si deve utilizzare come criterio per la selezione dei pazienti?**

“Nel nostro studio, in contrasto con quanto riportato in letteratura, la maggioranza delle risposte (74,5%) si è ottenuta in pazienti a rischio favorevole e intermedio, ma va sottolineato che il 25% circa di risposte ottenuto nei pazienti con rischio citogenetico sfavorevole non è affatto un dato scoraggiante, visto che con la chemioterapia, in una categoria di pazienti in migliori condizioni, le percentuali di risposta non sono molto soddisfacenti e, soprattutto, la probabilità di recidiva è comunque alta. Nella nostra casistica il fatto di avere un cariotipo normale o, quanto meno, non sfavorevole in termini di rischio ha mostrato di favorire la risposta e migliorare la sopravvivenza, ma anche le curve di sopravvivenza che abbiamo osservato nei pazienti con cariotipo complesso comunque non sono male, quindi direi che la risposta alla domanda è no. Sebbene ottengano un risultato meno brillante, questi pazienti meritano lo stesso di essere trattati. Ricordiamo che in questo sottogruppo, la so-



pravvivenza a un anno è risultata del 40%; pertanto, vale assolutamente la pena di utilizzare la decitabina anche nei casi con citogenetica sfavorevole, nei quali, ribadisco, la chemioterapia nel paziente anziano, sempre che sia praticabile, offre una sopravvivenza a 3 anni inferiore al 20%”.

**Per finire, il vostro studio fornisce informazioni nuove e utili rispetto a quello che già si sapeva dai trial clinici sull'utilizzo di decitabina nei pazienti anziani come terapia di prima linea?**

“Certamente. Il nostro studio ci permette di dire che la decitabina funziona bene nei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta anche nella ‘real life’, oltre che nei trial clinici, dà buoni risultati, senza grossi effetti collaterali, ed è maneggevole e facilmente gestibile, anche in regime ambulatoriale, un altro dato importante da sottolineare. Il trattamento con decitabina, infatti, non richiede necessariamente l'ospedalizzazione (il paziente viene ricoverato solo in situazioni particolari), a tutto vantaggio della qualità di vita”.

**Lo studio proseguirà?**

“Speriamo di sì. Stiamo raccogliendo ancora dati di follow-up e cercando di aumentare ulteriormente la nostra casistica. Nel contempo, vorremmo coinvolgere nello studio anche altre realtà oltre alla rete del Triveneto e alla Rete Ematologica Lombarda, per esempio centri che utilizzano decitabina nella loro pratica clinica e al momento non fanno parte di queste due reti; ma questa, per ora, è solo un'idea che deve essere ancora formalizzata”.

**Alessandra Terzaghi**

# Leucemia linfatica cronica, risultati promettenti in prima linea con ibrutinib più chemioimmunoterapia standard

In pazienti con leucemia linfatica cronica, l'aggiunta dell'inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) ibrutinib a una chemioimmunoterapia standard, il regime FCR (fludarabina, ciclofosfamide e rituximab), in prima linea, ha portato a una negatività della malattia minima residua (MRD) nel midollo osseo nell'83% dei casi, in uno studio di fase II presentato ad Atlanta durante l'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASH).

L'alta percentuale di negatività dell'MRD si è riscontrata in tutte le categorie di rischio e 13 pazienti sui 35 valutati (il 37%) hanno mostrato una risposta completa in aggiunta all'MRD-negatività 2 mesi dopo il trattamento con il regime FCR.

“La percentuale di negatività dell'MRD del midollo osseo è superiore a quella ottenuta con qualsiasi regime precedente di prima linea in tutti i gruppi di rischio” ha detto il primo autore dello studio, **Matthew S. Davids**, del Dana-Farber Cancer Institute di Boston, aggiungendo che le risposte si sono approfondite nel tempo sia nei pazienti con IGHV mutate sia in quelli con IGHV non mutate, “a suggerire che il mantenimento con ibrutinib offre un beneficio”.

Davids ha anche riferito che sono in corso studi di correlazione ed è in corso l'arruolamento di nuovi pazienti in una coorte di espansione nella quale si sta valutando la possibilità di interrompere la terapia nei pazienti con MRD negativa nel midollo osseo dopo 2 anni di mantenimento con ibrutinib.

Il regime FCR è in grado di portare a una sopravvivenza libera da malattia prolungata molti pazienti con leucemia linfatica cronica con IGHV mutate, mentre quelli con IGHV non mutate tipicamente hanno risposte meno durature. Inoltre, solo il 20% dei pazienti ottiene una risposta completa con MRD negativa.

In un precedente studio randomizzato su 800 pazienti, il regime FCR ha mostrato di migliorare in modo significativo la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al solo regime FC, associandosi a un'OS mediana di 86 mesi.

L'inibitore di BTK ibrutinib ha mostrato una tollerabilità e un'attività eccellenti come terapia di prima linea per i pazienti con leucemia linfatica cronica indipendentemente dai gruppi di rischio e dallo stato delle IGHV.

Inoltre, un precedente studio randomizzato ha mostrato un'associazione significativa tra lo stato dell'MRD del midollo osseo e l'OS, suggerendo che il raggiungimento della negatività dell'MRD è un prerequisito per la guarigione, ha spiegato Davids.

In una piccola casistica, ibrutinib somministrato in combinazione con la chemioimmunoterapia si è dimostrato attivo e ben tollerato in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivati/refrattari. Tutti e tre i pazienti trattati con ibrutinib ed FCR (regi-



me iFCR) hanno ottenuto risposte complete durature, due delle quali risultate associate alla negatività dell'MRD.

“Abbiamo ipotizzato che con il regime iFCR avremmo potuto aumentare la percentuale di risposte complete con MRD negativa nel midollo osseo. Il nostro obiettivo è aumentare il potenziale curativo del regime FCR per i pazienti con leucemia linfatica cronica giovani e 'fit', compresi quelli con marcatori di malattia ad alto rischio” ha detto Davids.

L'autore e i colleghi hanno quindi avviato uno studio multicentrico di fase II, tuttora in corso, in cui si sta valutando il regime iFCR in pazienti con leucemia linfatica cronica giovani e 'fit', non trattati in precedenza. L'endpoint primario del trial è la percentuale di risposta completa con negatività della MRD nel midollo osseo 2 mesi dopo il completamento del regime FCR, mentre gli endpoint secondari sono le percentuali di risposta, la PFS e la sicurezza e tollerabilità.

Il protocollo di trattamento è iniziato con una settimana di ibrutinib 420 mg/die, seguita dal trattamento con il regime iFCR, con dosi standard di FCR, per un massimo di 6 cicli. I partecipanti sono stati quindi sottoposti a una terapia di mantenimento con ibrutinib fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità inaccettabile.

La risposta è stata valutata dopo tre cicli di iFCR, quindi 2 mesi dopo l'ultima somministrazione di FCR (per la valutazione dell'endpoint primario) e successivamente ogni 6 mesi.

L'età mediana dei 35 pazienti arruolati finora è di 55 anni. Nel complesso, quattro pazienti sono risultati portatori della delezione 17p, 9 della delezione 11q, sei della trisomia 12, 17 della delezione 13q e cinque hanno una genetica normale. Inoltre, due terzi dei pazienti hanno IGHV non mutate e il 60% dei pazienti aveva una malattia in stadio Rai III/IV al momento dell'arruolamento.

Tutti i 35 pazienti trattati con il regime iFCR hanno ottenuto una risposta obiettiva, per cui la percentuale di risposta obiettiva è risultata del 100%, e 14 pazienti (il 40%) hanno mostrato una risposta completa con o senza recupero ematologico al momento della valutazione dell'endpoint primario, percentuale che è salita al 63% come miglior risposta.

Il 37% dei pazienti ha raggiunto una risposta completa con MRD negativa nel midollo osseo al momento della valutazione dell'endpoint primario, percentuale che è salita al massimo al 57% durante il mantenimento con ibrutinib post-FCR.

Il trattamento con il regime iFCR ha portato alla negatività dell'MRD nel midollo osseo 28 pazienti su 35 (il 77%) al momento della prima valutazione, percentuale che è aumentata fino a un massimo dell'83% (29 pazienti su 35) al momento della valutazione della migliore risposta.

Il tempo mediano di raggiungimento della migliore risposta è risultato di 95 giorni. Davids ha anche sottolineato che 20 pazienti su 22 (il 91%) che hanno ottenuto una risposta completa sono risultati anche MRD-negativi nel midollo osseo, così come 9 pazienti su 13 con risposte parziali.

I pazienti che hanno iniziato il mantenimento con ibrutinib dopo il regime FCR sono stati 31 e dopo un follow-up mediano di 21 mesi, nessun paziente è deceduto o ha mostrato una progressione della malattia.

La tossicità del regime iFCR è risultata coerente con le tossicità note di ibrutinib e del regime FCR, ha riferito Davids.

Le tossicità non ematologiche di grado 3/4 sono state neutropenia (29%) e trombocitopenia (26%), mentre le tossicità non ematologiche di qualsiasi grado manifestatesi in oltre il 15% dei pazienti sono state nausea (71%), ecchimosi (43%), rash (43%), affaticamento (37%) e diarrea di grado 1 (26%).

Sulla base dei risultati iniziali promettenti, gli sperimentatori hanno avviato uno studio di espansione con 50 pazienti e sulla base dei risultati presentati ad Atlanta hanno fatto diverse modifiche al protocollo. I pazienti con MRD negativa nel midollo osseo interromperanno il trattamento dopo 2 anni di mantenimento con ibrutinib, quelli che torneranno ad essere MRD-positivi dopo la sospensione riprenderanno il trattamento con l'inibitore e i pazienti con la delezione 17p saranno esclusi.

L'arruolamento in questo nuovo studio è iniziato in aprile, e da allora sono stati inseriti 30 pazienti. Cinque pazienti hanno scelto di sospendere ibrutinib, ma nessuno ha recidivato.

#### **Bibliografia**

M.S. Davids, et al. A multicenter, phase II study of ibrutinib plus FCR (iFCR) as frontline therapy for younger CLL patients. ASH 2017; abstract 496.

[Leggi](#)

# Venetoclax più citarabina ottiene maggiori tassi di risposta completa nei pazienti più anziani con leucemia mieloide acuta

Due terzi dei pazienti più anziani affetti da leucemia mieloide acuta hanno ottenuto risposte complete con la combinazione di venetoclax, inibitore della proteina anti-apoptotica BCL-2, e citarabina (AraC), agente chemioterapico antineoplastico, stando ai risultati di uno studio di fase I/II presentati al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH) ad Atlanta.

La combinazione ha portato alla risposta completa (RC) o alla RC con recupero incompleto della conta ematica (RCi) in 38 pazienti su 61 (62%) trattati con la dose raccomandata di venetoclax. Un ulteriore paziente ha avuto una risposta parziale (RP). Nel sottogruppo di pazienti con stato di malattia a rischio intermedio, la combinazione ha prodotto un tasso di risposta completo del 76%.

Analisi di sottogruppo aggiuntive hanno mostrato alti tassi di risposta in pazienti con avversi fattori di rischio, con e senza trattamento pregresso con agenti ipometilanti o leucemia mieloide acuta secondaria.

«Dopo più di un anno di follow-up, la sopravvivenza globale (OS) mediana osservata era di 11,4 mesi e circa il 50% dei pazienti era vivo a un anno» ha detto **Andrew Wei**, ricercatore di ematologia presso la Monash University di Melbourne (Australia). «Anche se si tratta di un piccolo set di dati, alcuni sottotipi molecolari sembrano essere particolarmente reattivi e sono in corso indagini su potenziali meccanismi». Sulla base dell'attività dimostrata nello studio, è iniziato l'arruolamento in uno studio registrativo di fase III, ha poi aggiunto.

## Tasso di risposta completa superiore al 60% nell'intera coorte

Molti pazienti più anziani con leucemia mieloide acuta ricevono solo cure palliative. Per coloro che non possono tollerare una terapia intensiva, l'AraC a basse dosi porta a un basso tasso di risposta e poche risposte durature, ha detto Wei. Venetoclax ha dimostrato attività come agente singolo nella leucemia mieloide acuta e i dati provenienti da uno studio di espansione della dose hanno mostrato un'alta percentuale di risposta completa con una tossicità accettabile nei pazienti più anziani trattati con venetoclax e AraC a basso dosaggio.

Questi risultati aggiornati rappresentano un follow-up a lungo termine e un numero maggiore di pazienti trattati con venetoclax 600 mg e AraC 20 mg/m<sup>2</sup>. I 61 pazienti inclusi nell'analisi avevano un'età media di 74 anni e 37 (61%) avevano una citogenetica a rischio intermedio. Wei ha detto che 27 (44%) pazienti avevano una leucemia mieloide acuta secondaria e 17 (28%) erano stati esposti in precedenza ad agenti ipometilanti.

L'intera coorte ha mostrato un tasso di RC del 62%. Analisi di sottogruppi selezionati hanno mostrato risposte complete (RC + RCi) nel 76% dei pazienti con stato di rischio intermedio (n = 37) e 47% in quelli con citogenetica avversa (n = 19). Il tasso di RC è risultato del 66% in pazienti non esposti in precedenza ad agenti ipometilanti (44%), 53% in pazienti esposti in precedenza

ad agenti ipometilanti (n = 17) e 52% nei pazienti con leucemia mieloide acuta secondaria (n = 27). Wei ha aggiunto che il tempo medio di risposta è stato di un mese e il tempo mediano di raggiungimento della migliore risposta di 2,6 mesi.

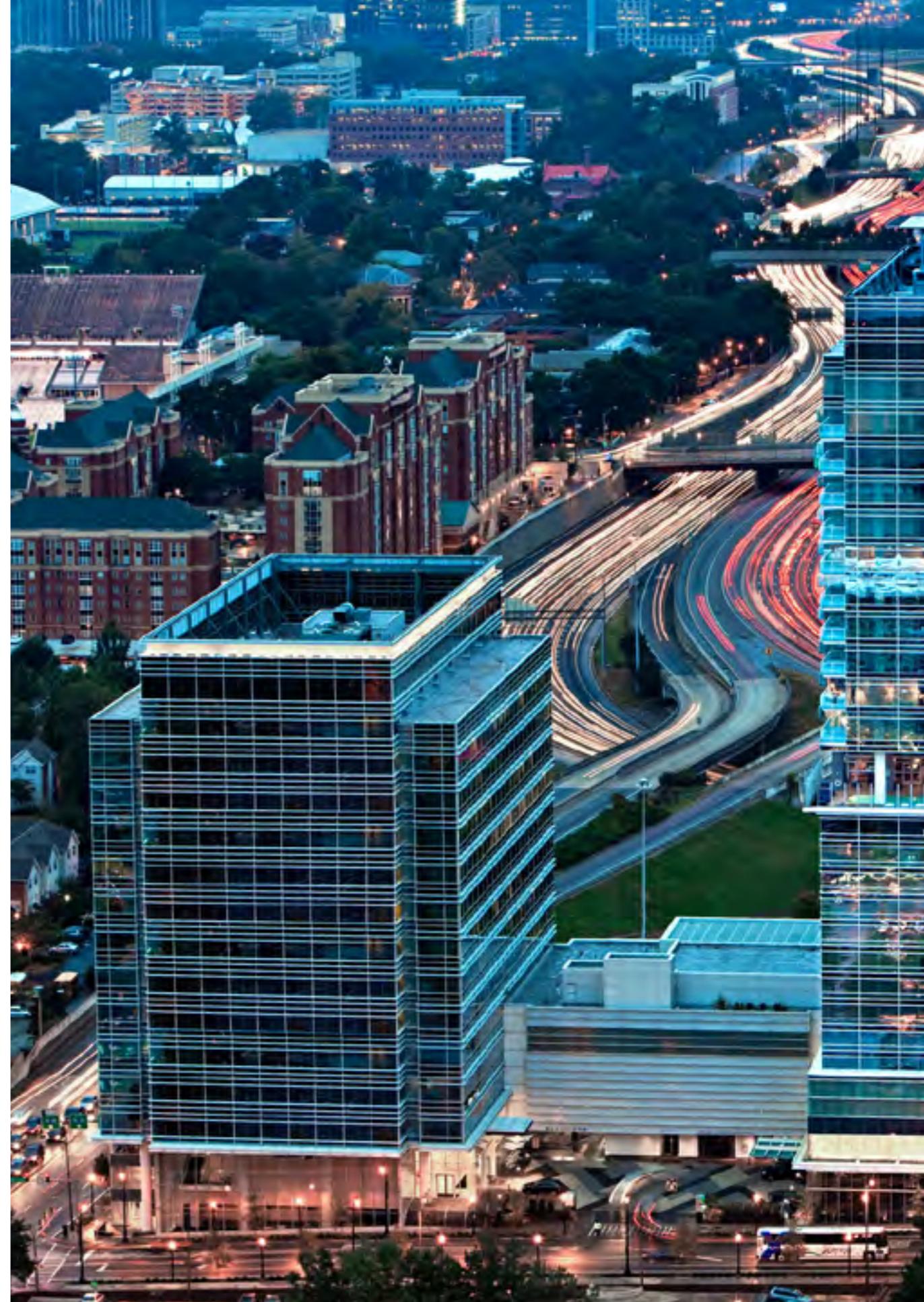
La coorte ha avuto una sopravvivenza a 12 mesi del 45,9%. La durata mediana della risposta completa è stata di 13,2 mesi. Un'analisi della durata della risposta e della sopravvivenza ha mostrato che i pazienti che avevano raggiunto la RC non avevano ancora raggiunto l'OS mediana, rispetto a 11,7 mesi per i pazienti che avevano raggiunto una RCi e 3,8 mesi per i pazienti che non rispondevano.

La sopravvivenza a 12 mesi è stata del 100% per il sottogruppo con RC, del 49,2% per il sottogruppo con RCi e del 4,8% per i non responder. Il numero medio di cicli di trattamento è risultato pari a 15 per i pazienti che hanno raggiunto una RC, 7,5 per i pazienti con una RCi e 2 per il sottogruppo non responsivo.

Lo stato citogenetico e il profilo molecolare hanno influenzato la sopravvivenza. I pazienti con citogenetica a rischio intermedio hanno mostrato un'OS mediana di 15,7 mesi, che è scesa a 5,7 mesi per i pazienti con citogenetica avversa. I dati relativi a sottogruppi molecolari selezionati hanno mostrato che la sopravvivenza mediana deve ancora essere raggiunta per sette pazienti con mutazione NPM1 e tre con mutazione CEBPA biallelica. La sopravvivenza è diminuita a 11,4 mesi per i pazienti con mutazione dello spliceosoma della cromatina (n = 22). Venti pazienti con mutazioni di TP53 o aneuploidia hanno mostrato un'OS mediana di 6,5 mesi.

### **L'influenza delle mutazioni in FLT3 e IDH1/2**

Lo studio ha anche fornito informazioni sull'influenza delle mutazioni dei geni FLT3 e IDH1/2, che sono ricorrenti nella leucemia mieloide acuta. Sebbene non siano mutazioni driver,



potrebbero avere un significato prognostico per le terapie disponibili, ha rilevato Wei. La durata mediana della risposta o della sopravvivenza deve ancora essere raggiunta in tre pazienti senza mutazioni di FLT3 e in quattro con il gene mutato. Tutti e sette i pazienti hanno raggiunto una RC.

La risposta e la sopravvivenza differivano in base allo stato dello spliceosoma cromosomico FLT3. Tra i 15 pazienti FLT3-negativi, il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato dell'80% e la durata mediana della risposta di 8,3 mesi. L'OS era di 16,9 mesi. Sette pazienti FLT3-positivi hanno mostrato un ORR del 43%, una durata della risposta di 5,2 mesi e un'OS mediana di 6,5 mesi.

Tra i sei pazienti con IDH1 mutato e i sei con IDH2 mutato, l'ORR è risultato del 71%, la durata mediana della risposta non è ancora stata raggiunta e l'OS mediana è risultata di 13,6 mesi.

La coorte ha mostrato un tempo mediano di terapia con venetoclax di 4,9 mesi. Quarantacinque pazienti (74%) avevano sospeso il trattamento al momento dell'analisi; 12 lo hanno interrotto a causa della progressione della malattia, quattro a causa di eventi avversi correlati alla progressione e otto a causa di eventi avversi non correlati alla progressione.

Gli eventi avversi più comuni manifestatisi durante il trattamento di ogni grado sono stati nausea (74%), ipopotassiemia (48%), spossatezza (46%), diarrea (46%), diminuzione dell'appetito (41%), costipazione (38%), neutropenia febbrile (36%), ipomagnesemia (34%) e vomito (33%).

Gli eventi avversi più comuni di grado  $\geq 3$  manifestatisi durante il trattamento sono stati neutropenia febbrile (36%), ipopotassiemia (16%), polmonite (15%), progressione della leucemia mieloide acuta (13%), ipofosfatemia (13%), ipertensione (11%) e sepsi (10%).

### Giorgio Ottone

#### Bibliografia

A Weis, et al. Phase 1/2 study of venetoclax with low-dose cytarabine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy: 1-year outcomes. ASH 2017; abstract 890.

[Leggi](#)



Prof. Giovanni Pizzolo

Leucemia linfatica cronica: nuove combinazioni di farmaci e immunoterapia

 **GUARDA IL VIDEO**

# TROMBOEMOLISMO VENOSO (TEV) IN PAZIENTI ONCOLOGICI

- Prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici: agenti orali possibile nuovo *standard of care* 113
- Tromboembolismo venoso in pazienti oncologici: edoxaban efficace quanto dalteparina, con maggior maneggevolezza 117



# Prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici: agenti orali possibile nuovo *standard of care*

Due ampi studi presentati al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH) dimostrano che un anticoagulante orale potrebbe prendere il posto dell'eparina iniettabile a basso peso molecolare per il trattamento e la prevenzione delle recidive di un tromboembolismo venoso (TEV) acuto nei pazienti oncologici.

## Due studi

Uno è lo studio **Select-d**, nel quale i pazienti trattati con rivaroxaban hanno mostrato un'incidenza di TEV a 6 mesi più bassa rispetto a quelli trattati con l'eparina a basso peso molecolare dalteparina: 4% contro 11%.

Tuttavia, in questo trial, il tasso di sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti è risultato più alto con rivaroxaban che non con dalteparina - 13% contro 2%- a suggerire che l'anticoagulante orale potrebbe essere un'alternativa sicura e vantaggiosa solo in pazienti selezionati.

“L'efficacia è indubbia, ma dobbiamo bilanciarla con le complicanze emorragiche” ha detto l'autrice principale dello studio, **Annie Young**, dell'Università di Warwick, nel Regno Unito. “Il messaggio del trial, a mio parere, è che bisogna fare un'attenta discussione con il paziente e valutare in ognuno di essi il rischio di sanguinamento e il rischio di recidiva” ha aggiunto la professoressa.

Un altro studio presentato al congresso, l'**Hokusai VTE Cancer study**, ha dato un risultato simile, evidenziando la non inferiorità di un agente orale, edoxaban, rispetto all'eparina a basso peso molecolare in pazienti con TEV associato al tumore. I due agenti hanno dato risultati simili in termini di TEV ricorrente o sanguinamenti maggiori gravi, anche se l'incidenza dei sanguinamenti maggiori è risultata maggiore con l'agente orale.

L'autore principale dello studio Hokusai, **Gary Raskob**, della University of Oklahoma di Oklahoma City, ha sottolineato che i risultati dei due studi rafforzano il concetto della validità d'uso degli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) come alternativa all'eparina a basso peso molecolare iniettabile per il trattamento del TEV associato al cancro.

## Risultati simili

“I risultati di questi due studi sono più simili che diversi. Se si applicano gli intervalli di confidenza statistica ai risultati dello studio Select-d e ai nostri, si sovrappongono notevolmente” ha affermato Raskob.

“Ora abbiamo due studi con risultati coerenti che probabilmente porteranno a sostituire nella maggior parte dei pazienti un'eparina a basso peso molecolare con un anticoagulante orale diretto” ha aggiunto Raskob, sottolineando, tuttavia, che potrebbero fare eccezione i soggetti con sanguinamenti gastrointestinali, per via dell'eccesso di sanguinamenti osservato in questo sottogruppo.

Gli ha fatto eco il moderatore della conferenza stampa nella quale sono stati presentati i due trial, Robert A. Brodsky, della Johns Hopkins School of Medicine di Baltimora, il quale ha detto di ritenere che gli anticoagulanti “stiano per diventare un nuovo standard di cura” in questo setting.

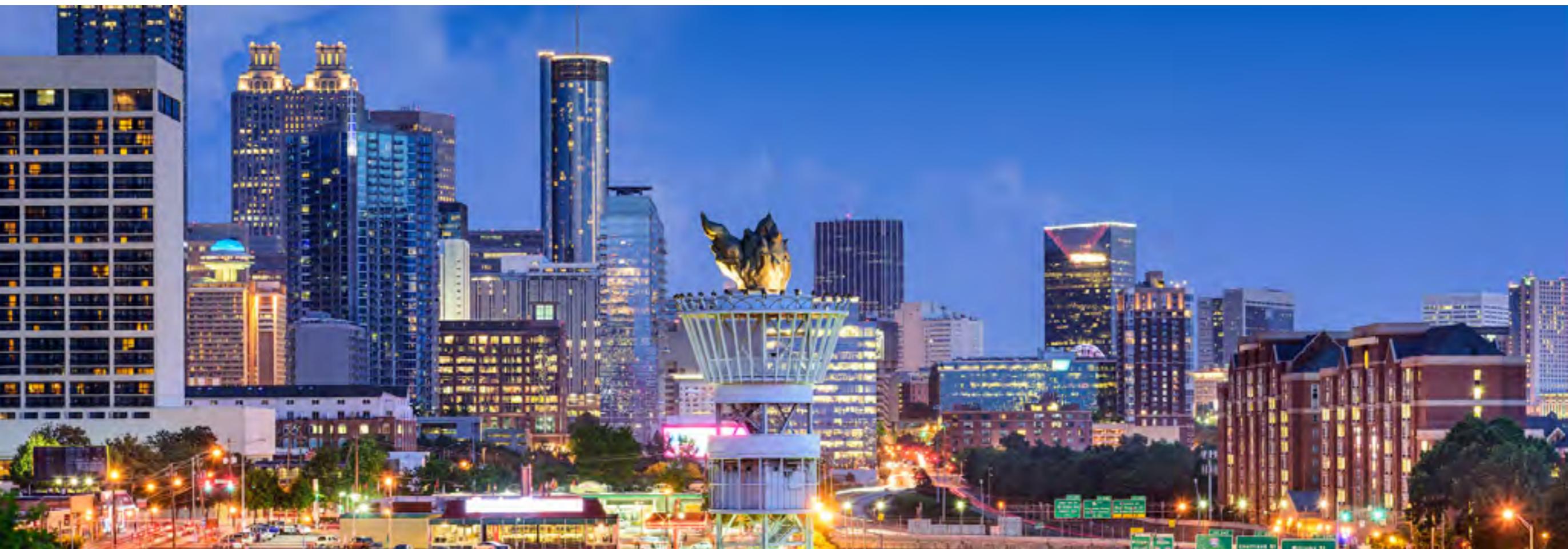
Il costo di questi nuovi agenti, tuttavia, potrebbe rappresentare un problema. Gli ospedali o i sistemi sanitari in tutto il mondo possono essere frenati dal prezzo più alto degli agenti orali rispetto all’eparina iniettabile, ma resta da vedere se ciò effettivamente accadrà.

I pazienti oncologici sono a rischio di complicanze trombotiche e la maggior parte delle linee guida raccomanda l’eparina a basso peso molecolare per la terapia iniziale e a lungo termine. I DOAC hanno un’efficacia simile a quella degli antagonisti della vitamina K e sono risultati associati a un sanguinamento meno

frequente e meno grave. Questi nuovi anticoagulanti sono ampiamente usati per il trattamento del TEV nei pazienti non oncologici, ma non era ancora del tutto chiaro se potessero essere un’alternativa per il TEV associato al cancro. “I clinici li stanno già utilizzando i DOAC nella pratica clinica per questi pazienti, ma finora erano stati fatti pochi confronti fra i due regimi” ha sottolineato la Young.

### Lo studio Select-d

Nello studio Select-d, uno studio pilota multicentrico, randomizzato e in aperto, i ricercatori hanno assegnato in modo casuale e in parti uguali 406 pazienti oncologici arruolati presso 58 centri del Regno Unito al trattamento con dalteparina (200 UI/kg al giorno per il primo mese e 150 UI/kg per i mesi successivi fino al sesto) o rivaroxaban (15 mg due volte al giorno per 3 settimane, quindi 20 mg una volta al giorno per un totale di 6 mesi). Dopo 6 mesi di trattamento, i pazienti con trombosi venosa residua e



pazienti con embolia polmonare al momento della presentazione potevano essere nuovamente randomizzati e assegnati a un placebo o a rivaroxaban per ulteriori 6 mesi.

L'endpoint primario era rappresentato dall'incidenza delle recidive di TEV, mentre gli endpoint secondari comprendevano i sanguinamenti maggiori e i sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti, questi ultimi definiti come i sanguinamenti conclamati che richiedevano una visita medica non programmata o l'interruzione del trattamento anticoagulante, nonché l'accettabilità, la sopravvivenza e dati di farmacoeconomia.

I partecipanti avevano un'età mediana di 67 anni, più della metà era di sesso maschile (53%) e la maggioranza erano bianchi (95%). Al momento della presentazione, 156 pazienti (il 38%) avevano una malattia in stadio iniziale o localmente avanzata, 240 (il 59%) una malattia metastatica e 10 (il 3%) neoplasie ematologiche. Più della metà dei partecipanti (214, il 53%) aveva avuto un'embolia polmonare accidentale e i rimanenti una trombosi venosa profonda prossimale dell'arto inferiore sintomatica (192, il 47%).

Inoltre, circa due terzi dei pazienti (280, il 69%) stavano facendo un trattamento antitumorale al momento quando hanno avuto il TEV: la maggior parte (232, l'83%) stava facendo la chemioterapia e 41 (il 15%) una terapia mirata.

### **Meno recidive di TEV, ma più sanguinamenti**

Il trattamento con rivaroxaban si è associato a un'incidenza di recidive di TEV inferiore rispetto a quello con l'eparina iniettabile: 4% (IC al 95% 2%-9%) contro 11% (IC al 95% 7%-17%).

L'incidenza dei sanguinamenti maggiori è risultata simile nei due gruppi di trattamento: ci sono stati sei episodi di sanguinamento in sei pazienti (3%; IC al 95% 1%-6%) nel gruppo trat-



Prof. Harry Büller

Prevenzione del tromboembolismo venoso nei pazienti oncologici, gli agenti orali sono efficaci? Amsterdam

## **GUARDA IL VIDEO**

tato con dalteparina e 9 episodi in otto pazienti (4%, IC al 95% 2%-8%) nel gruppo trattato con rivaroxaban. Tuttavia, il tasso di sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti è apparso più alto tra i pazienti trattati con l'anticoagulante orale: 28 episodi emorragici in 27 pazienti (13%; IC al 95% 9%-19%) contro cinque episodi emorragici in cinque pazienti (2%; IC al 95% 1%-6%) nel gruppo trattato con dalteparina.

Complessivamente, i pazienti che hanno avuto sanguinamenti maggiori o sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti sono stati tre volte di più numerosi nel gruppo trattato con rivaroxaban rispetto al gruppo trattato con dalteparina: 34 (17%, IC al 95% 12%-22%) contro 11 (5%; IC al 95% 3%-9%).

### **Ulteriori analisi**

I ricercatori stanno ora facendo ulteriori analisi per cercare di capire quali siano i fattori che potrebbero aver contribuito a queste differenze.

“Ora i medici hanno a disposizione i dati di questo studio che indicano come i DOAC siano potenzialmente sicuri nei pazienti oncologici. Dobbiamo, però, valutare diversi gruppi di persone e diversi tipi di sanguinamenti in modo più dettagliato, in modo da poter scegliere il trattamento migliore per ciascun paziente” ha affermato la Young.

In totale, 208 pazienti (il 54%) hanno completato i 6 mesi di trattamento previsti dal protocollo.

La sopravvivenza globale (OS) a 6 mesi risultata simile nei due gruppi: 74% (IC al 95% 68%-80%) nel gruppo trattato con rivaroxaban contro 70% (IC al 95% 63%-76%) nel gruppo trattato con dalteparina.

Al momento è già in corso un ampio studio di fase III volto a confermare la validità di rivaroxaban per il trattamento del TEV nei pazienti oncologici”.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

A. Young, et al. Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism: Results of the Select-D Pilot Trial. ASH 2017; abstract 625.

[Leggi](#)



# Tromboembolismo venoso in pazienti oncologici: edoxaban efficace quanto dalteparina, con maggior maneggevolezza

I pazienti affetti da tumore che hanno avuto un tromboembolismo venoso (TEV) trattati per un anno con l'inibitore orale del fattore Xa edoxaban mostrano un'incidenza simile di recidive di TEV o sanguinamenti rispetto a quelli trattati con l'eparina a basso peso molecolare dalteparina, l'attuale standard di cura. A evidenziarlo sono i risultati dell'**Hokusai VTE-cancer study**, un trial randomizzato internazionale presentato al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), tenutosi di recente ad Atlanta e pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

L'incidenza a 12 mesi dell'endpoint primario, rappresentato dalla combinazione della prima recidiva di TEV ricorrente e dei sanguinamenti maggiori è risultata, infatti, del 12,8% nel gruppo trattato con edoxaban e 13,5% in quello trattato con dalteparina, dimostrando così la non inferiorità di edoxaban rispetto all'anticoagulante iniettivo (P = 0,006).

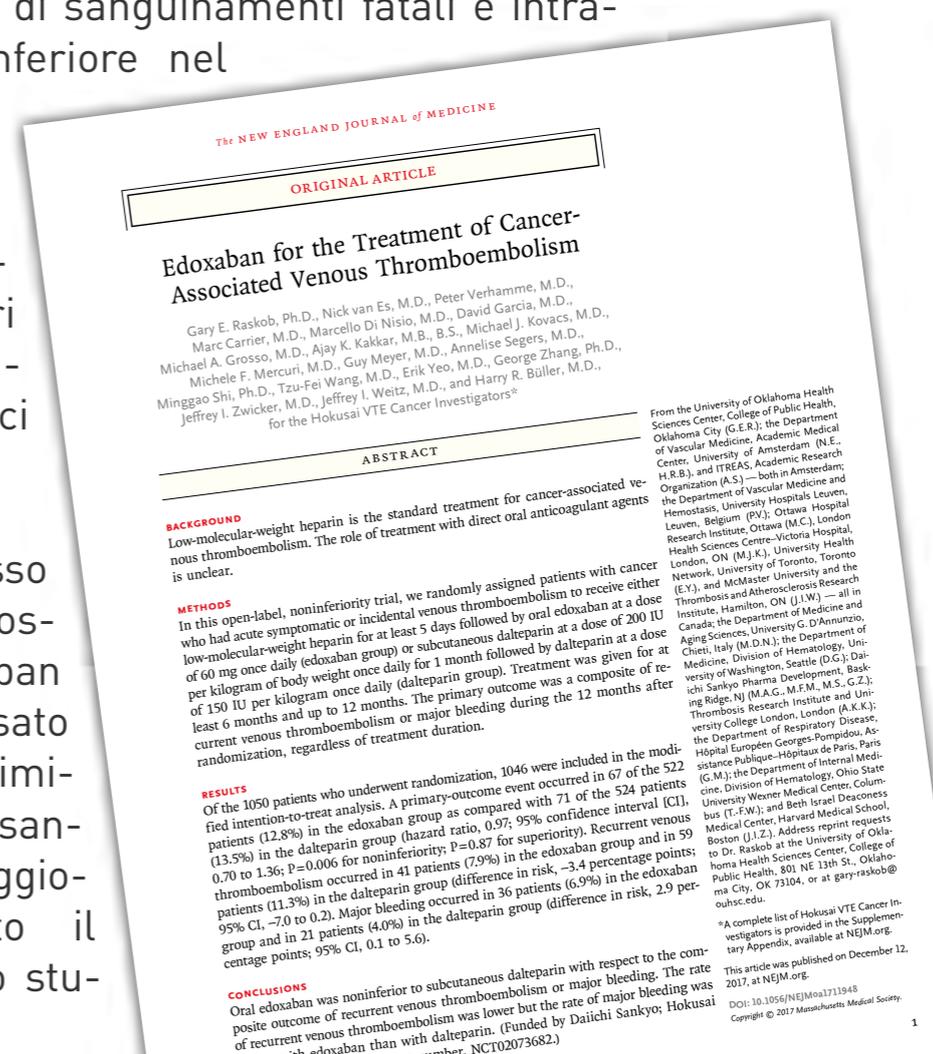
L'analisi dei risultati a 6 mesi (la durata tipica raccomandata dalle linee guida per la profilassi del TEV) ha mostrato un'incidenza del 10,5% con edoxaban contro 10,7% con dalteparina. Anche questa differenza ha soddisfatto i criteri statistici di non inferiorità (P = 0,018).

## Efficacia e sicurezza di edoxaban confermate anche nel paziente oncologico con TEV

Edoxaban ha dimostrato una riduzione del 3,4% nelle recidive di TEV e un aumento dei sanguinamenti maggiori del 2,9% vs dalteparina.

Tuttavia il numero di sanguinamenti fatali e intracranici è stato inferiore nel braccio edoxaban e, in generale, l'incidenza dei sanguinamenti clinicamente più severi è stata sovrapponibile tra i due bracci di trattamento.

“Il tasso più basso di recidive di TEV osservato con edoxaban è stato compensato da un aumento simile del rischio di sanguinamento maggiore” ha osservato il primo autore dello stu-

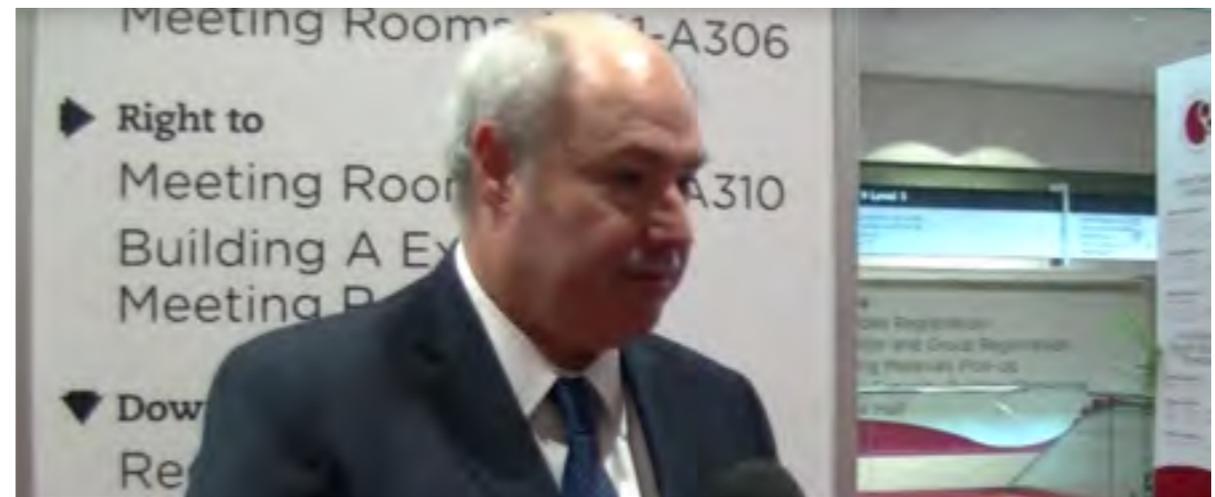


dio **Gary E. Raskob**, a capo del College of Public Health presso l'Health Sciences Center dell'Università dell'Oklahoma di Oklahoma City.

In particolare, ha specificato l'autore, con edoxaban ci sono stati più sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore, principalmente nei pazienti che al momento dell'ingresso nello studio avevano carcinomi gastrointestinali.

“Anche la sopravvivenza senza recidive di TEV o sanguinamenti maggiori - probabilmente l'endpoint di maggiore interesse per i medici - è risultata simile” ha aggiunto Raskob.

Il TEV colpisce circa un paziente con tumore attivo su cinque ed è difficile da trattare perché i pazienti devono affrontare maggiori rischi di recidiva e sanguinamento. Lo sforzo per bilanciare questi rischi alimenta la morbidità e la mortalità e può ostacolare il trattamento del tumore, ha spiegato l'autore.



Prof. Gary Raskob

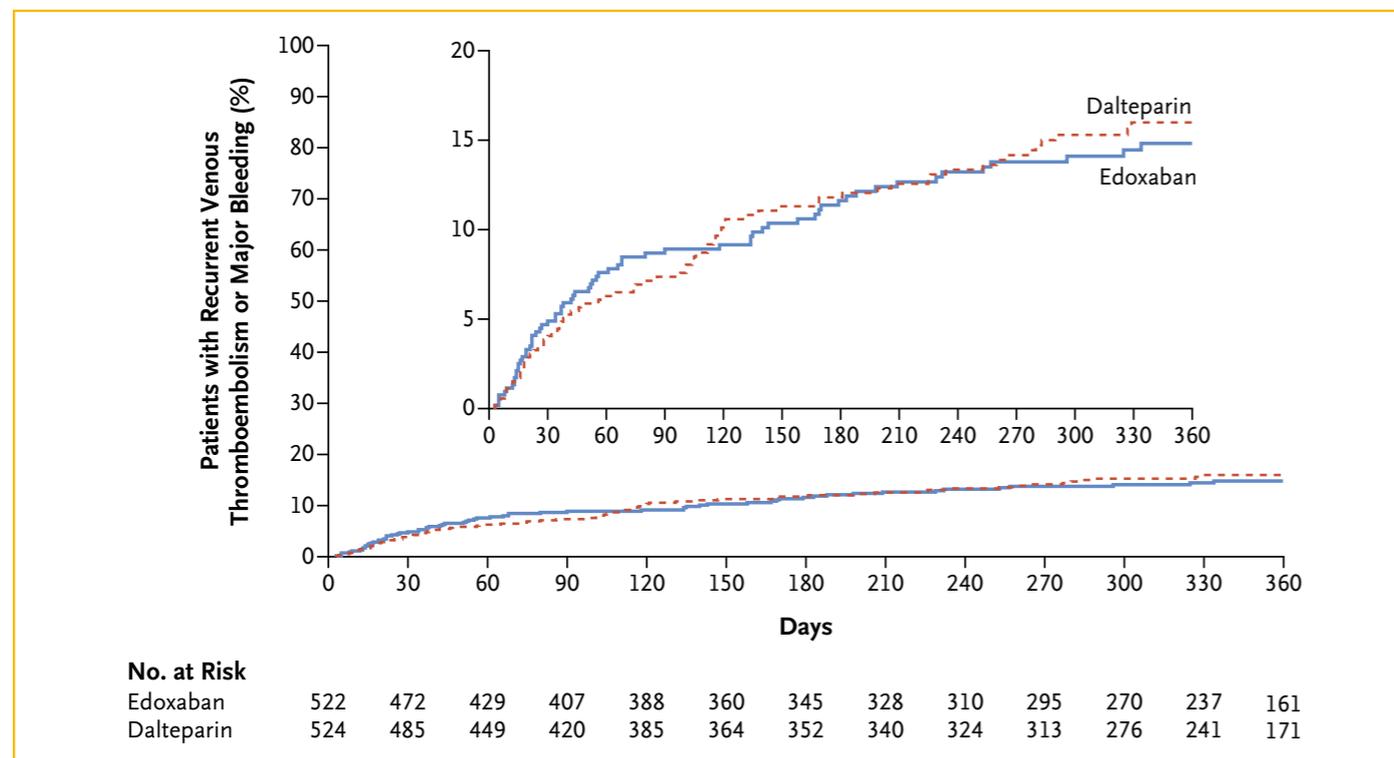
TEV nei pazienti oncologici: edoxaban efficace come dalteparina, con maggior maneggevolezza

## GUARDA IL VIDEO

Le società scientifiche raccomandano un trattamento a lungo termine con eparina a basso peso molecolare per i pazienti oncologici con TEV, ma l'onere quotidiano delle iniezioni sottocutanee porta molti a sospendere il trattamento dopo circa 2-4 mesi. Pertanto ha sottolineato il professore. “Gli anticoagulanti orali ad azione diretta, come edoxaban, possono costituire un'alternativa attraente a quelli iniettabili”.

### L'Hokusai-VTE Cancer Study

L'Hokusai-VTE Cancer Study ha coinvolto 1046 pazienti che avevano un tumore e avevano avuto un TEV agli arti inferiori, arruolati presso 114 centri di Nord America, Europa, Australia e Nuova Zelanda. Lo studio aveva l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia a 12 mesi di un anticoagulante orale ad azione diretta (DOAC) in una popolazione di pazienti con cancro attivo con TEV e confrontare direttamente un DOAC con un'eparina a basso peso molecolare.



I pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento con dalteparina (200 IU/kg per 30 giorni, seguiti da 150 IU/kg) o con edoxaban (60 mg/die) dopo un periodo di run-in di 5 giorni con eparina.

Gli endpoint secondari comprendevano la valutazione separata dei singoli componenti dell'endpoint primario e l'analisi della sopravvivenza libera da recidive di TEV o sanguinamenti maggiori.

Quasi tutti i pazienti avevano un tumore attivo e i tipi di tumore rispecchiavano in termini di frequenza ciò che si riscontra nella pratica clinica, con i tumori più frequenti rappresentati da quelli al polmone, al colon e al seno. Circa 50 pazienti avevano tumori cerebrali primari o metastatici. Circa due terzi avevano avuto un'embolia polmonare con o senza trombosi venosa profonda, mentre i rimanenti avevano avuto una trombosi venosa profonda isolata.

## Edoxaban non inferiore all'eparina sia a 6 sia a 12 mesi

Per dimostrare la non inferiorità di edoxaban rispetto a dalteparina, il disegno del trial prevedeva un limite superiore degli intervalli di confidenza (IC) al 95% per la non inferiorità pari a 1,5 e l'analisi dell'endpoint primario ha prodotto un hazard ratio (HR) di 0,97, associato a un IC al 95% compreso fra 0,76 e 1,36.

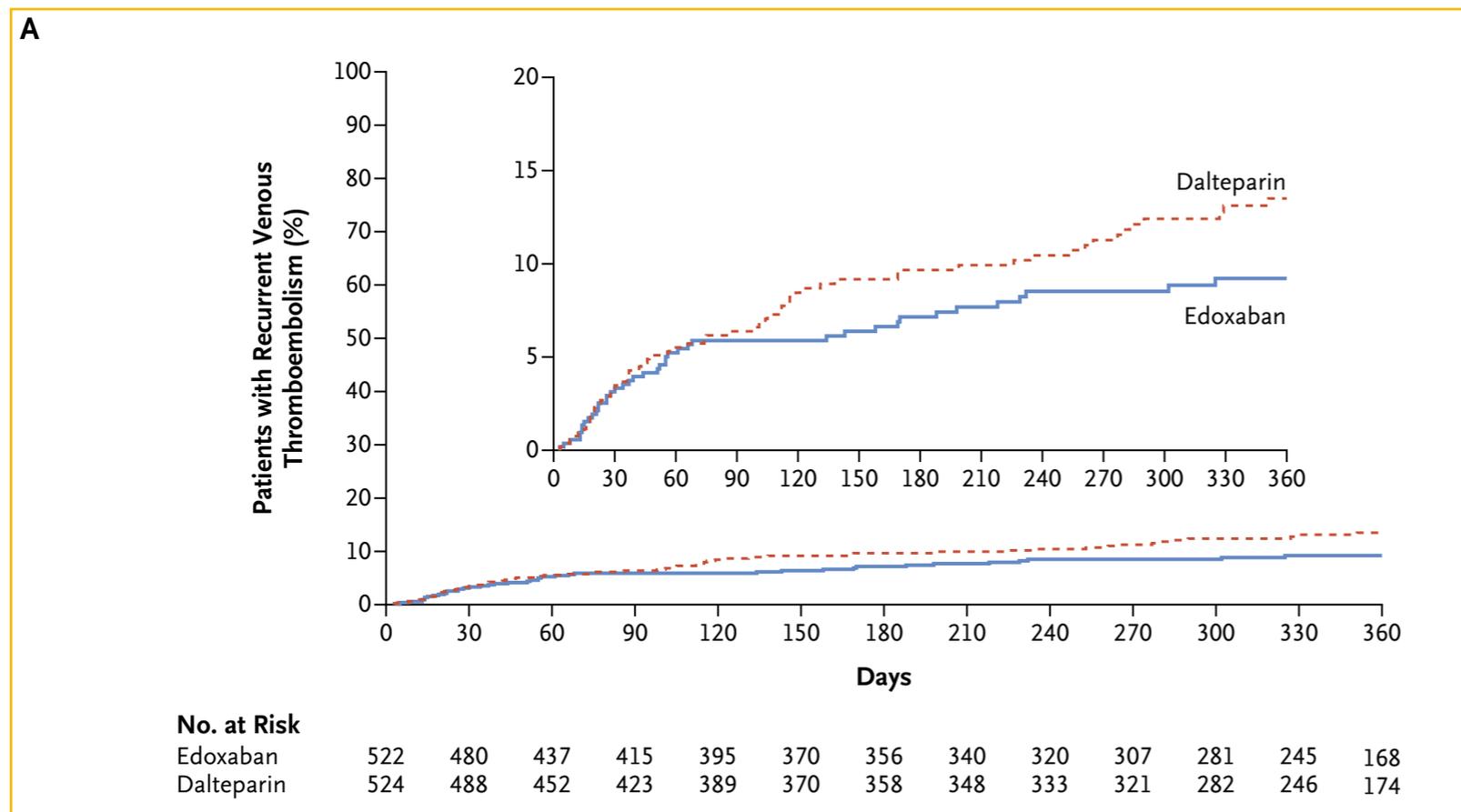
Anche l'analisi dell'endpoint combinato dopo 6 mesi di follow-up ha soddisfatto gli standard statistici di non inferiorità, con un HR pari 1,01 e un limite superiore dell'IC pari a 1,46.

Nel braccio trattato con edoxaban, 41 pazienti (il 7,9%) hanno avuto un TEV ricorrente contro 59 pazienti (il 11,3%) nel braccio trattato con dalteparina

I sanguinamenti maggiori sono stati più frequenti nel braccio trattato con edoxaban (6,9% vs 4,0%). Un'analisi dei tipi e delle sedi di sanguinamento, tuttavia, ha evidenziato due emorragie fatali e quattro emorragie intracraniche nel braccio trattato con dalteparina, mentre in quello trattato con edoxaban ci sono state solo due emorragie intracraniche e non ci sono state emorragie fatali.

## Sanguinamenti maggiori più comuni nei pazienti con tumori gastrointestinali

Raskob ha spiegato che gli episodi emorragici maggiori nel braccio trattato con edoxaban si sono verificati prevalentemente in pazienti con carcinomi gastrointestinali al momento dell'arruolamento.



La sopravvivenza libera da eventi a 12 mesi è risultata quasi identica nei due gruppi e il tasso cumulativo di assenza di recidive di TEV, sanguinamenti maggiori o decesso è risultata del 55% con edoxaban e 56,5% con dalteparina.

## Possibile cambiamento della pratica clinica, ma valutare la selezione dei pazienti

In conferenza stampa, il moderatore Robert Brodsky, direttore del dipartimento di ematologia presso la Johns Hopkins School of Medicine di Baltimora, ha detto che i risultati di questo studio potrebbero “cambiare la pratica clinica”.

Raskob ha anche ricordato l’idea che l’eparina abbia un’attività antineoplastica, definendola “un’idea che probabilmente andrebbe abbandonata”. Il concetto deriva da studi precedenti in cui i ricercatori probabilmente non hanno riconosciuto che l’eparina preveniva l’embolia polmonare fatale, ha aggiunto.

L’autore ha anche anticipato che presto si inizieranno analisi più approfondite che dovrebbero aiutare a selezionare i pazienti da trattare con l’anticoagulante orale. Nel frattempo, Raskob ha raccomandato di discutere questi risultati con i pazienti per aiutarli a fare una scelta consapevole fra gli anticoagulanti orali, più facili da utilizzare, ma associati a un tasso leggermente più alto di sanguinamenti maggiori, e l’eparina sottocute, più scomoda, ma con un tasso di sanguinamenti più basso.

**Alessandra Terzaghi**

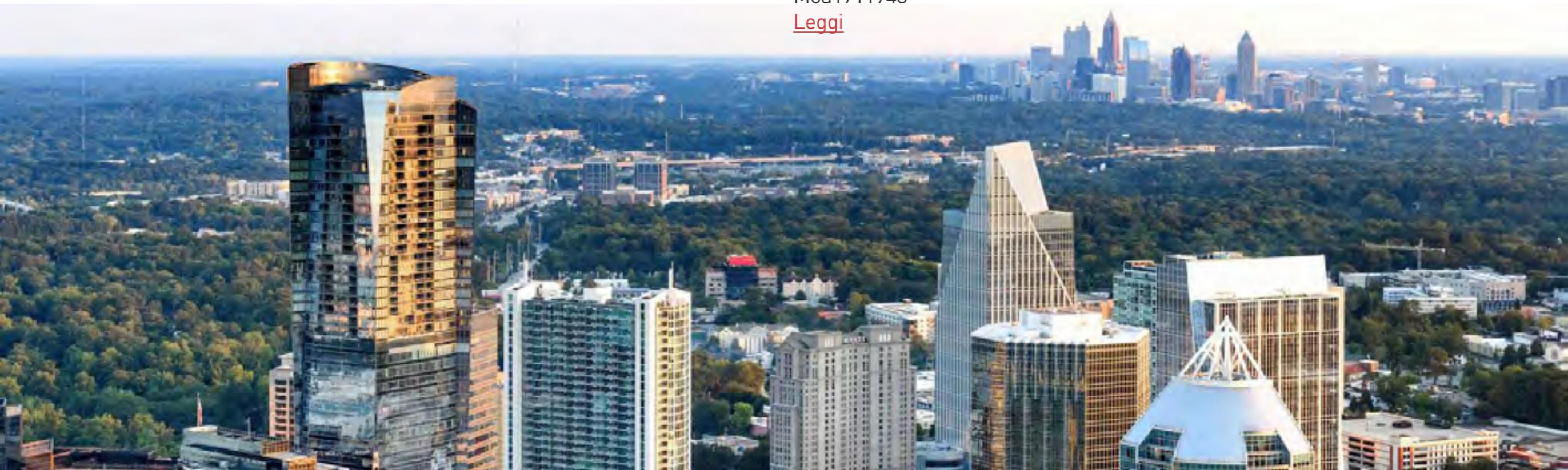
### Bibliografia

G.E. Raskob, et al. A randomized, open-label, blinded outcome assessment trial evaluating the efficacy and safety of LMWH/edoxaban versus dalteparin for venous thromboembolism associated with cancer: Hokusai VTE-cancer study. ASH 2017; abstract LBA-6.

[Leggi](#)

G.E. Raskob, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2017; doi: 10.1056/NEJ-Moa1711948

[Leggi](#)



# VARIE

- Trial HERCULES, significativi miglioramenti con caplacizumab nella porpora trombotica trombocitopenica 122
- Avapritinib, promettente agente orale efficace in fase I contro la mastocitosi sistemica avanzata 125
- Policitemia vera, follow-up a 4 anni del trial RESPONSE: la risposta a ruxolitinib persiste a lungo termine 128
- Abatacept, farmaco per l'artrite reumatoide, riduce drasticamente la malattia acuta da rigetto 131
- Beta-talassemia, prima terapia genica intra-ossea riduce la necessità di trasfusioni 134

# Trial HERCULES, significativi miglioramenti con caplacizumab nella porpora trombotica trombocitopenica

Nello studio di fase III **HERCULES**, pazienti con porpora trombotica trombocitopenica (TTP) acquisita (rara malattia della coagulazione del sangue) che hanno ricevuto il farmaco sperimentale caplacizumab hanno mostrato miglioramenti significativi nel tempo necessario alla normalizzazione della conta piastrinica rispetto a quelli trattati con placebo. I dati sono stati presentati durante il 59° American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, ad Atlanta.

Queste scoperte confermano i promettenti risultati dei precedenti studi sul farmaco, che ha ricevuto il 'fast-track' per la revisione dalla Food and Drug Administration all'inizio dell'anno scorso.

## La patologia, la cura standard e il nuovo approccio

«La TTP acquisita (aTTP) è causata da anticorpi che bloccano l'attività di ADAMTS-13, un enzima che scinde il fattore von Willebrand (vWF), una proteina chiave coinvolta nella coagulazione del sangue» ha ricordato l'autrice principale dello studio, **Marie Scully**, del Dipartimento di Ematologia dello University College London Hospitals NHS Trust di Londra.

Il disturbo può emergere improvvisamente, – ha proseguito – è associato a un'alta mortalità, può durare per settimane e può ripresentarsi. Durante un episodio acuto di aTTP si formano piccoli coaguli che privano i tessuti di ossigeno. Ciò può portare a danno d'organo e, in casi gravi, a ictus o infarto.

Se un'aTTP non viene trattata, circa il 90% dei pazienti morirà entro 30 giorni dalla presentazione acuta, quando il numero di piastrine è al minimo e la condizione più attiva. Il trattamento standard consiste nello scambio del plasma del paziente con plasma donato e una terapia di immunosoppressione per rimuovere le cellule produttrici di anticorpi.

Sebbene questo regime sia efficace nel rimuovere gli anticorpi nocivi e reintegrare l'enzima ADAMTS-13 mancante, può richiedere più di 10 giorni affinché un paziente realizzi l'effetto completo del trattamento, durante il quale il paziente stesso può morire per un ictus o altre complicazioni mentre è in attesa che gli anticorpi scompaiano.

Caplacizumab - attraverso il blocco rapido dell'aggregazione piastrinica mediata da vWF - è progettato per prevenire la formazione di ulteriori coaguli durante un episodio acuto di aTTP. In particolare, il farmaco mira a ridurre i rischi immediati e prevenire danni agli organi mentre i trattamenti standard sono utilizzati per risolvere la malattia di base.

## Il disegno dello studio

Nel trial sono stati arruolati 145 pazienti affetti da episodi acuti di aTTP. Tutti i pazienti hanno ricevuto lo standard di cura, compreso lo scambio plasmatico e gli steroidi fino alla risoluzione

dell'episodio, e avrebbero potuto ricevere una terapia anticorpale monoclonale (rituximab) o un'ulteriore terapia immunosoppressiva per la pratica della sperimentazione.

Inoltre, metà dei pazienti è stata assegnata al trattamento con caplacizumab e l'altra metà ha ricevuto un placebo. «La prima somministrazione di caplacizumab è stata effettuata per via endovenosa, prima dello scambio plasmatico» ha specificato la Scully.

«Le successive dosi giornaliere sono state somministrate per via sottocutanea per la durata dello scambio plasmatico giornaliero e 30 giorni dopo, e il trattamento ha potuto essere prolungato fino a un massimo di altre 4 settimane se la malattia di base era ancora in corso» ha proseguito l'autrice. «Tutti i pazienti sono stati monitorati per sicurezza per almeno 28 giorni dopo la fine del loro trattamento».

## I risultati conseguiti

I pazienti assegnati al trattamento con caplacizumab hanno avuto, in qualsiasi momento nel corso dello studio, 1,55 volte più probabilità di quelli nel gruppo placebo di ottenere la normalizzazione della conta piastrinica.

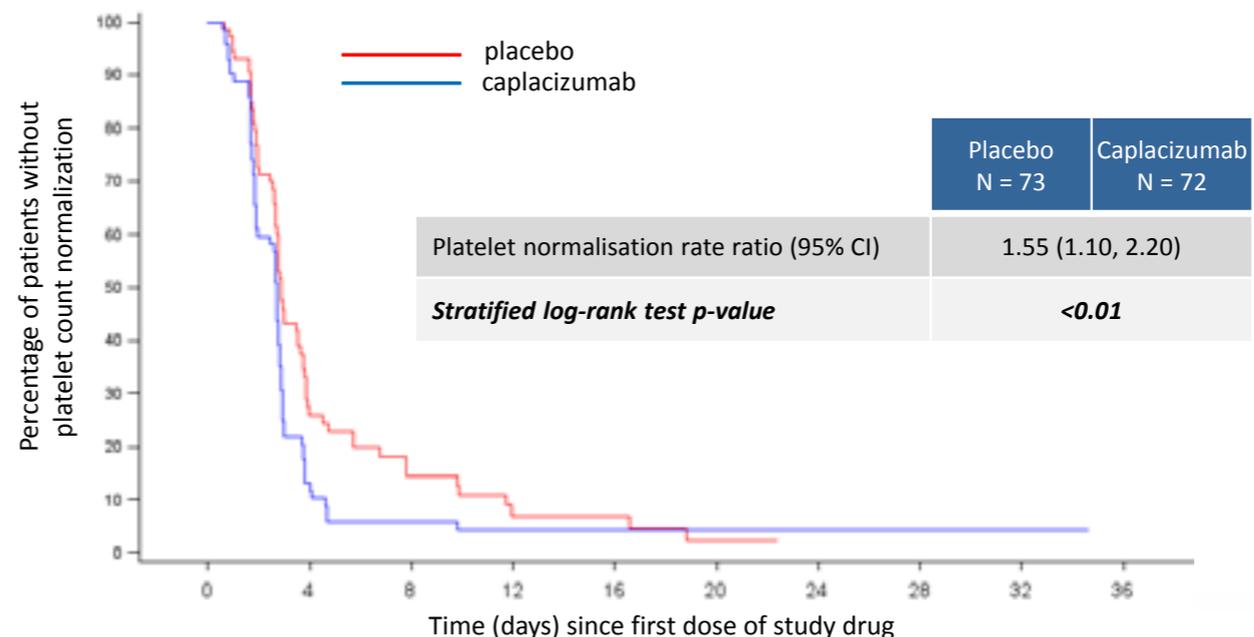
«Inoltre» ha riportato la Scully «quelli trattati con caplacizumab hanno mostrato un rischio inferiore del 74% di un endpoint combinato che comprendeva il decesso correlato al TTP, la recidiva o un evento tromboembolico maggiore (come un ictus) durante il trattamento e un rischio inferiore del 67% di sperimentare una recidiva di aTTP durante l'intero periodo di studio».

I pazienti trattati con caplacizumab hanno mostrato anche maggiore reattività al trattamento, una normalizzazione più rapida dei marcatori di danni agli organi (lattato deidrogenasi, troponina I cardiaca e creatinina sierica) rispetto al gruppo placebo e solo lievi effetti collaterali, come epistassi, sanguinamento delle gengive e lividi.

I pazienti trattati con caplacizumab, inoltre, hanno ottenuto una significativa riduzione del numero di giorni in cui hanno richiesto lo scambio plasmatico (38%), del tempo trascorso nell'unità di terapia intensiva (65%) e del tempo totale trascorso in ospedale (31%). Queste riduzioni suggeriscono che il farmaco potrebbe avere implicazioni finanziarie significative per il trattamento di un'aPTT, secondo la ricercatrice.

«Ciò rappresenta un vero punto di svolta nel modo in cui trattiamo i pazienti con un'aTTP» ha detto l'ematologa. «Caplacizumab è un trattamento che offre protezione durante il periodo più

## Primary endpoint: time to platelet count response\*



\* Platelet count response was defined as initial platelet count  $\geq 150 \times 10^9/L$  with subsequent stop of daily PE within 5 days

acuto e rischioso di questa malattia e colma il tempo necessario per attendere la clearance dei livelli di autoanticorpi inibitori. È molto vantaggioso per gli outcome del paziente ed è un'importante aggiunta all'armamentario terapeutico per i clinici e l'ospedale».

## Giorgio Ottone

### Bibliografia

M. Scully, et al. Results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 HERCULES study of caplacizumab in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. ASH 2017; abstract LBA-1.

[Leggi](#)



# Avapritinib, promettente agente orale efficace in fase I contro la mastocitosi sistemica avanzata

Il trattamento con BLU-285 (noto anche come avapritinib) ha indotto un'attività clinicamente significativa in pazienti con una forma avanzata o aggressiva di mastocitosi sistemica (AMS), una rara malattia del sangue che trova origine nei mastociti. È quanto emerge dai risultati di uno studio di fase I, tuttora in corso, presentati durante la riunione annuale dell'American Society of Hematology (ASH). Il nuovo agente è risultato anche ben tollerato dai pazienti.

Su 18 criteri misurabili nei pazienti, il 72% (n = 13) ha fatto registrare una risposta complessiva, con due risposte complete e otto risposte parziali. Tre pazienti hanno mostrato un miglioramento clinico e cinque hanno ottenuto una stabilizzazione della malattia. Infine, tutti i pazienti hanno ottenuto un controllo della malattia. Di questi 18 pazienti, 17 rimangono in trattamento.

## La mutazione KIT D816V e la midostaurina

I mastociti tipicamente aiutano a proteggere il corpo dalle infezioni, tuttavia la mastocitosi sistemica (MS) può svilupparsi quando queste cellule iniziano a crescere in modo incontrollabile. La mutazione KIT D816V è un driver frequente di patologia per l'AMS, la MS con neoplasie ematologiche associate (MS-AHN) e la leucemia mastocitaria (MCL), tutte caratterizzate da sintomi debilitanti, aumento del danno e della disfunzione d'organo e diminuzione della sopravvivenza globale. La mutazione si trova in circa il 90-95% dei pazienti con MS.

La midostaurina, un inibitore multichinasico orale con un ampio spettro inibitorio che include KIT D816V, è l'unico agente attual-

mente approvato per il trattamento dell'AMS. Sfortunatamente, i trattamenti esistenti per la malattia, compresa la midostaurina, hanno un'efficacia limitata.

«La midostaurina sta finalmente prendendo piede» ha detto **Daniel J. DeAngelo**, del Dana-Farber Cancer Institute e della Harvard University di Boston. «Non è un agente banale da somministrare, ha un buon tasso di risposta, migliora i sintomi, ma non vediamo molte remissioni complete» ha aggiunto l'autore.

## Il protocollo e i risultati della parte 1 dello studio

BLU-285 è stato specificamente progettato per trattare la MS come inibitore orale altamente potente e specifico di KIT D816V. Nella parte 1 dello studio di fase I in corso, i ricercatori hanno puntato a identificare una dose massima tollerata (DMT), una

Measure	# Evaluable Patients (N)	Median (range) at baseline	Median (range) at best response	# with > 50% (> 35% for spleen volume) reduction n (%)
Serum tryptase (ug/L)	30	124 (14 - 1414)	11 (3 - 251)	28 (93%)
BM MC burden (%)	23	20 (2 - 95)	5 (0 - 60)	17 (74%)
Spleen volume (mL)	24	1014 (295 - 3069)	505 (143 - 1757)	13 (54%)
Blood/BM D816V allele burden (%)	23	4.5 (0.1 - 47)	1.1 (BLQ - 41)	15 (63%)

dose raccomandata per la fase II dello studio e a definire la sicurezza. Gli obiettivi secondari dello studio includevano la farmacocinetica (PK) e l'attività preliminare antineoplastica dell'agente.

Su 32 pazienti - di cui 17 con ASM, 9 con MS-AHN, tre con MCL e tre con altre neoplasie ematologiche D816V-mutanti - il 70% aveva fatto almeno una precedente terapia antineoplastica con agenti quali cladribina (n = 6), imatinib (n = 4), interferone-alfa (n = 4), midostaurina (n = 4) e 5-azacitidina (n = 3).

Sette coorti di pazienti hanno ricevuto BLU-285 una volta al giorno, con dosi comprese tra 30 e 400 mg, in un ciclo di 4 settimane dopo la parte 1/parte 2 del trial, uno studio 3+3 di aumento/espansione della dose. Questo studio in due parti comprendeva i seguenti passaggi:

- il dosaggio partiva con 30 mg al giorno e aumentava gradualmente fino a raggiungere i 400 mg al giorno;
- i primi tre pazienti arruolati sono stati trattati con una dose bassa del farmaco in studio e sono stati monitorati per rilevare gli effetti avversi;
- se non venivano osservati eventi avversi, i tre pazienti successivi venivano trattati con una dose più elevata;
- si è continuato in questo modo fino a sospendere l'escalation del dosaggio, quando si sono verificati eventi avversi nel 30% dei pazienti trattati.

DeAngelo ha affermato che l'agente ha dimostrato un'attività clinica significativa a tutti i livelli di dose, comprendente riduzioni rapide e durature del carico dei mastociti, da un carico mediano di 20, al basale, a 5 come migliore risposta e, in una frazione con allele mutante D816V, dal 4,5% al basale a 1,1% come migliore

risposta. Queste riduzioni sono apparse durature, incluse sette che duravano da un anno o più e si sono ottenute indipendentemente dal sottotipo di AMS, dalla terapia precedente, dalle mutazioni concomitanti e dal performance status.

Da notare che due pazienti con MCL progrediti mentre erano trattati con midostaurina e due con AMS intolleranti alla midostaurina hanno avuto riduzioni del carico dei mastociti e tutti e quattro rimangono in terapia a 5, 12, 7 e 14 mesi, rispettivamente.

Gli eventi avversi più comuni di qualsiasi grado sono stati edema periorbitale (59%), spossatezza (41%), edema periferico (34%), nausea (28%), anemia (28%), trombocitopenia (28%), dolore addominale (22%), diarrea (22%), infezioni del tratto respiratorio (22%), vertigini (22%), mal di testa (22%) e neutropenia (13%).

Sedici pazienti hanno manifestato eventi avversi correlati al trattamento di grado  $\geq 3$ , tra cui neutropenia (13%), anemia (7%) ed edema periorbitale (7%).

Trenta dei 32 pazienti arruolati rimangono in trattamento, con una durata mediana di 9 mesi. L'interruzione del trattamento che si è avuta in due pazienti non è stata causata da eventi avversi correlati al farmaco. I ricercatori hanno osservato una tossicità dose-limitante corrispondente a 60 mg, ma la DMT non è stata raggiunta.

## Le immediate ricadute cliniche e sullo sviluppo del farmaco

Sulla base di questi risultati, DeAngelo si è detto fiducioso che il successo ottenuto con BLU-125 porterà a più diagnosi di MS.

«BLU-285 ha rappresentato uno straordinario successo in termini di ottenimento di remissioni complete e parziali nella maggioranza dei pazienti» ha affermato. «Così avere agenti più

mirati migliorerà l'outcome. Il secondo aspetto è che, una volta che si ha successo nei pazienti con le opzioni terapeutiche, allora si possono distinguere e diagnosticare più pazienti. È impressionante il numero di pazienti di nuova diagnosi che sono stati diagnosticati erroneamente in precedenza».

Sulla base del profilo di sicurezza, della PK e dell'attività antitumorale, i ricercatori hanno selezionato 300 mg come dose raccomandata per la fase II dello studio. A partire dal 27 novembre 2017, sette pazienti sono stati arruolati nella parte 2 dello studio, progettata per valutare l'espansione della dose in ulteriori pazienti, compresi 15 con AMS, 15 con MS-AHN e cinque con MCL.

I ricercatori stanno attualmente pianificando uno studio di fase II progettato per valutare l'efficacia di una dose giornaliera di BLU-285 300 mg in pazienti con AMS. Inoltre, DeAngelo ha detto che i ricercatori stanno valutando l'agente per il trattamento di MS indolente e 'smoldering'.

In base a questi dati, l'azienda che sta sviluppando il farmaco, Blueprint Medicines (BPMC), prevede di coinvolgere globalmente le autorità regolatorie nella prima metà del 2018 per ottenere input sui percorsi di registrazione di BLU-285 in pazienti con MS avanzata e pazienti con MS indolente e 'smoldering'.

In base al feedback normativo, la società prevede di avviare uno studio clinico che permetta la registrazione di BLU-285 in pa-

zienti con MS avanzata nella prima metà del 2018 e uno studio clinico *proof-of-concept* su BLU-285 in pazienti con MS indolente e 'smoldering' nella seconda metà del 2018.

Infine, BPMC sta continuando ad arruolare i pazienti nella parte di espansione della sperimentazione clinica di fase I in corso in pazienti con MS avanzata, con l'obiettivo di generare ulteriori dati nel 2018.

### Giorgio Ottone

### Bibliografia

D.J. DeAngelo, et al Clinical activity in a phase I study of blu-285, a potent, highly-selective inhibitor of kit D816V in advanced systemic mastocytosis (AdvSM). ASH 2017; abstract 2.

[Leggi](#)

# Policitemia vera, follow-up a 4 anni del trial RESPONSE: la risposta a ruxolitinib persiste a lungo termine

Secondo un'analisi aggiornata dello studio **RESPONSE** presentata al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH), ad Atlanta, le risposte a ruxolitinib (inibitore dei sottotipi 1 e 2 dell'enzima JAK) in pazienti con policitemia vera sono state mantenute dalla maggioranza dei responder primari a un follow-up di 4 anni.

La risposta si è mantenuta nei tre quarti dei responder primari a 208 settimane. Inoltre, il 70% dei pazienti con risposta clinico-ematologica ha mantenuto tale stato. Non sono emersi nuovi segnali relativi alla sicurezza rispetto al precedente follow-up a 80 settimane.

«I pazienti con policitemia vera che erano resistenti o intolleranti all'idrossiurea hanno mostrato un controllo dell'ematocrito e una risposta clinico-ematologica duraturi» ha detto **Jean-Jacques Kiladjian**, responsabile dell'indagine clinica presso l'Ospedale Saint Louis di Parigi. «Presi nell'insieme (con i dati sulla sicurezza), questi risultati supportano ruxolitinib come un'opzione terapeutica efficace a lungo termine per i pazienti con policitemia vera che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti all'idrossiurea».

## Il disegno dello studio e l'analisi primaria

Lo studio RESPONSE ha coinvolto pazienti con policitemia vera e resistenza o intolleranza all'idrossiurea, assegnati a ruxoliti-

nib o alla migliore terapia disponibile. Il trial aveva un endpoint primario combinato comprendente il controllo dell'ematocrito più almeno una riduzione del 35% del volume della milza alla settimana 32.

L'analisi primaria ha dimostrato che il 21% dei 110 pazienti assegnati a ruxolitinib ha raggiunto l'endpoint primario rispetto all'1% dei pazienti assegnati alle migliori cure disponibili ( $P < 0,0001$ ). La risposta a ruxolitinib è risultata simile nei pazienti con intolleranza (22%) o resistenza (20%) all'idrossiurea.

L'analisi a lungo termine di sicurezza ed efficacia a 208 settimane era specificata nel disegno dello studio e il follow-up continua, ha osservato Kiladjian.

## Confermate sicurezza e durata dell'efficacia a 208 settimane

L'autore e i colleghi hanno assegnato 222 pazienti al trattamento con ruxolitinib o al gruppo controllo. A 208 settimane, 41 pazienti (37%) originariamente assegnati a ruxolitinib sono rimasti in trattamento (esposizione mediana: 225 settimane) rispetto a nessuno dei pazienti assegnati al gruppo controllo (esposizione mediana: 34 settimane).

Kiladjian ha riferito che 37 pazienti su 98 (38%) passati dal braccio di controllo a ruxolitinib sono rimasti in trattamento dopo

32 settimane. Inoltre, 32 pazienti (29%) assegnati a ruxolitinib hanno completato 32 settimane di trattamento rispetto a un paziente (1%) nel gruppo controllo.

La durata dell'efficacia era il principale outcome di interesse per l'analisi a 208 settimane e comprendeva l'endpoint primario e l'endpoint secondario prespecificato di risposta clinico-ematologica, definita come controllo dell'ematocrito, conta piastrinica  $\leq 400 \times 10^9/l$  e conta dei globuli bianchi (WBC)  $\leq 10 \times 10^9/l$ . La sopravvivenza globale era un endpoint esplorativo.

I risultati del punto di riferimento (landmark) a 208 settimane hanno mostrato che 19 pazienti su 25 che avevano raggiunto risposte primarie a ruxolitinib a 32 settimane hanno mantenuto tali risposte. I numeri assoluti si sono tradotti in una probabilità stimata pari a 0,73 di mantenere la risposta primaria.

L'analisi delle componenti separate dell'endpoint primario ha prodotto una probabilità stimata di 0,73 (IC 95%, 0,60-0,83) per il mantenimento del controllo dell'ematocrito e di 0,86 (IC 95%, 0,61-0,95) di mantenere la riduzione del volume della milza.

«La durata mediana della risposta deve ancora essere raggiunta tra i pazienti che avevano ottenuto una risposta primaria a 32 settimane» ha sottolineato Kiladjian.

La probabilità stimata di mantenere la risposta clinico-ematologica a 208 settimane è risultata pari a 0,54 (IC al 95%, 0,31-0,72). Su 87 pazienti con WBC  $> 10 \times 10^9/l$  al basale, 42 (48,3%) hanno raggiunto un conteggio di WBC  $\leq 10 \times 10^9/l$  a 208 settimane. Su 54 pazienti che presentavano una conta piastrinica  $> 400 \times 10^9/l$ , 26 (48,1%) presentavano una conta piastrinica  $\leq 400 \times 10^9/l$  a 208 settimane.



I 70 pazienti che avevano raggiunto la risposta clinico-ematologica a 32 settimane hanno mostrato una probabilità pari a 0,67 di mantenere quella risposta 208 settimane. Kiladjian ha riferito che 21 dei 70 pazienti hanno mostrato una progressione della malattia durante il follow-up a lungo termine. La durata mediana della risposta clinico-ematologica deve ancora essere raggiunta, ha specificato l'autore.

L'analisi esplorativa intention-to-treat della sopravvivenza stimata a 5 anni ha portato a valori del 90,6% (IC al 95%; 80,1% -95,7%) per ruxolitinib e 87,7% (IC al 95%; 74,8% -94,3%) per il braccio di controllo, non considerando il crossover al braccio ruxolitinib dal gruppo di controllo. Kiladjian ha sottolineato che nessun paziente del gruppo di controllo è rimasto nella terapia assegnata al momento dell'analisi a 80 settimane.

### Il profilo degli eventi avversi

Gli eventi avversi ematologici (di tutti i gradi, indipendentemente dalla causa) che si sono verificati più frequentemente nel braccio ruxolitinib sono stati anemia (9,3%; 1,0% di grado 3/4) e trombocitopenia (4,6%; 1,0% di grado 3/4).

L'infezione è risultata l'evento avverso non ematologico più comune, con un'incidenza del 19,6% dei pazienti nel braccio ruxolitinib (3,7% di grado 3/4). Gli altri tipi più comuni di eventi avversi sono stati prurito (7,3%), diarrea (7,1%), mal di testa (6,1%), artralgia (5,9%), aumento di peso (5,6%), spasmi muscolari (5,2%) e spossatezza (5,1 %).

Durante il trattamento si sono verificati due decessi nel braccio ruxolitinib dall'analisi a 80 settimane (dovuti a un tumore gastrico e a una neoplasia maligna non specificata, nessuno dei quali è stato considerato correlato al trattamento). Inoltre, durante il trattamento si sono verificati quattro eventi avversi fatali tra i pazienti passati a ruxolitinib, ma anche in questo caso nessuno è stato considerato correlato al trattamento con il farmaco.

### Giorgio Ottone

### Bibliografia

J.J. Kiladjian, et al. Results from the 208-week (4-Year) follow-up of RESPONSE trial, a phase 3 study comparing ruxolitinib (Rux) with best available therapy (BAT) for the treatment of polycythemia vera (PV). 0 ASH 2017; abstract 322.

[Leggi](#)

# Abatacept, farmaco per l'artrite reumatoide, riduce drasticamente la malattia acuta da rigetto

Un farmaco immunomodulatorio approvato per l'artrite reumatoide, abatacept, sembra in grado di ridurre drasticamente l'incidenza della malattia da rigetto (GVHD, Graft Versus Host Disease,) acuta in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali da donatore non familiare con HLA non corrispondente. Lo suggeriscono dati clinici preliminari di uno studio multicentrico di fase II, presentati ad Atlanta nel corso del meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

In particolare, si è osservata un'incidenza del 3% di GVHD in 43 pazienti trattati con abatacept, un dato in netto contrasto con tassi di GVHD del 22% e 32% in un gruppo storico corrispondente di pazienti sottoposti alla profilassi convenzionale della GVHD. L'incidenza più bassa della GVHD osservata nello studio presentato all'ASH è risultata associata ad altri miglioramenti degli outcome, fra cui la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da malattia (DFS).

Se i risultati preliminari dovessero essere confermati in uno studio randomizzato in corso, l'uso di abatacept potrebbe avere un impatto molto importante sugli outcome dei trapianti ad alto rischio, ha detto l'autrice principale dello studio, **Leslie Kean**, del Seattle Children's Research Institute.

## Efficacia tanto più alta quanto è maggiore la disparità HLA

«Ci si aspettava che abatacept potesse fare la differenza, ma non che avrebbe fatto una differenza così evidente» ha affermato la Kean. «Quello che sappiamo su abatacept è che è tan-

to più efficace quanto maggiore è la disparità di HLA presente. Quando si imposta un trapianto con donatori non corrispondenti per 7 caratteristiche su 8, si ha almeno una disparità HLA, ma anche piccoli mismatch. Questo non avviene con donatori familiari».

Se lo studio randomizzato dovesse confermare questi risultati preliminari, l'uso di abatacept per prevenire la GVHD potrebbe avere un profondo impatto sulle procedure di trapianto per i pazienti appartenenti a minoranze, che hanno minori probabilità di avere donatori non familiari HLA-compatibili, ha aggiunto l'autrice.

I pazienti sottoposti a trapianto da donatore non familiare con 7 caratteristiche su 8 di HLA corrispondenti hanno un outcome scarso rispetto ai pazienti che hanno una migliore corrispondenza con i donatori, ha osservato **Henry Fung**, del Fox Chase Cancer Center di Philadelphia, non coinvolto nello studio. Data la natura ad alto rischio dei destinatari, l'esperto ha definito i risultati "sorprendenti".

Ora, ha proseguito Fung, servono ulteriori studi per definire i tipi di pazienti che potrebbero trarre i maggiori benefici dall'aggiunta di abatacept alla profilassi tradizionale della GVHD. Mantenere il potenziale di attecchimento è fondamentale e servono studi per garantire che il farmaco non riduca tale potenziale in alcuni soggetti.

Fino all'80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche con HLA non corrispondenti sviluppa una

GVHD, da lieve a grave e fino al 50% di coloro che sviluppano una forma grave alla fine muore per via di questa complicanza.

## Sempre uguale il meccanismo d'azione: l'inibizione delle cellule T

L'interesse della Kean e dei suoi colleghi per abatacept come trattamento per la GVHD è scaturito dal meccanismo d'azione del farmaco contro l'artrite reumatoide: l'inibizione dell'attivazione delle cellule T che avvia la cascata di eventi che portano all'infiammazione articolare.

Studi condotti su modelli preclinici di trapianto hanno dimostrato che abatacept inibisce la proliferazione e l'attivazione delle cellule T effettrici, la cui iperattivazione dopo il trapianto può dare origine alla GVHD.

Uno studio clinico pilota ha dimostrato la fattibilità e la sicurezza dell'aggiunta di abatacept alla profilassi standard della GVHD. I risultati hanno, inoltre, confermato l'evidenza preclinica secondo la quale il farmaco ha ridotto la proliferazione e l'attivazione delle cellule T post-trapianto. Questo studio ha fornito le basi per l'avvio del trial di confronto di fase II, nonché dello studio randomizzato più ampio.

## Disegno, metodo e risultati dell'attuale studio di fase II

Lo studio presentato ad Atlanta è un trial multicentrico di fase II che ha coinvolto 43 pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali HLA-non corrispondenti (HLA-corrispondenti per 7/8). Sono stati arruolati bambini al di sopra dei 6 anni e adulti con neoplasie ematologiche ad alto rischio sottoposti a trapianto di cellule staminali da donatore non corrispondente comprendente un condizionamento mieloablativo.

I pazienti sono stati sottoposti alla profilassi standard contro la GVHD (con un inibitore della calcineurina e metotressato) e a quattro somministrazioni di abatacept, iniziando il giorno prima della procedura di trapianto e terminando 28 giorni dopo la stessa. I dati di confronto provenivano da un gruppo di controllo corrispondente del Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). Per la profilassi della GVHD, i pazienti del gruppo controllo erano stati trattati con un inibitore della calcineurina più metotressato con o senza globulina anti-timociti (ATG).



L'outcome primario era costituito dall'incidenza della GVHD acuta grave (di grado III-IV) a 100 giorni dal trapianto. Gli outcome secondari comprendevano l'incidenza della GVHD acuta di grado II-IV, lo sviluppo di GVHD cronica, il fallimento del trapianto, l'attecchimento, la mortalità correlata al trapianto, le recidive, la DFS e l'OS.

La Kean ha riferito che tutti i 43 pazienti tranne uno hanno completato il programma di quattro somministrazioni di abatacept e in tutte i casi l'attecchimento delle cellule del donatore ha avuto successo, senza alcun ritardo nel tempo medio di attecchimento dei neutrofili (17 giorni) o delle piastrine (18 giorni).

L'analisi dell'endpoint primario ha mostrato che un paziente trattato con il regime contenente abatacept ha sviluppato una GVHD acuta. Questo dato va posto a confronto con l'incidenza del 32% tra i controlli storici trattati con un inibitore della calcineurina e metotressato e del 22% per i pazienti trattati anche con l'ATG.

L'incidenza della GVHD acuta di grado II-IV è risultata simile con i tre regimi (45% con abatacept e da 45% a 53% con i regimi convenzionali). Anche il tasso di GVHD cronica a 12 mesi non ha mostrato differenze tra i tre regimi: 40% con abatacept, 41% con un inibitore della calcineurina e metotressato e 37% con un inibitore della calcineurina e metotressato più l'ATG.

La riduzione dell'incidenza della GVHD acuta è risultata associata a una significativa riduzione della mortalità legata al trapianto (12,5% contro 27-34%,  $P = 0,04$  e  $P = 0,002$ ) e anche il tasso di recidive a 12 mesi è risultato più basso con il regime contenente abatacept (7,5% contro 11-15%,  $P = NS$  e  $P = 0,04$ ).

I pazienti trattati con abatacept hanno avuto una DFS a 12 mesi dell'81%, significativamente maggiore rispetto ai pazienti del gruppo controllo che avevano ricevuto la terapia standard con ATG (63%,  $P = 0,016$ ) o senza ATG (50%,  $P = 0,0003$ ). L'OS a 12 mesi si è risultata dell'85,4% con il regime contenente abatacept, 68% con la terapia standard con ATG ( $P = 0,048$ ) e 57% la terapia standard senza ATG ( $P = 0,0025$ ). Le differenze di sopravvivenza sono rimaste stabili per 2 anni, ha riferito, infine, la Kean.

### Giorgio Ottone

#### Bibliografia

B. Watkins, et al. Cell Costimulation Blockade with Abatacept Nearly Eliminates Early Severe Acute Graft Versus Host Disease after HLA-Mismatched (7/8 HLA Matched) Unrelated Donor Transplant, with a Favorable Impact on Disease-Free and Overall Survival. ASH 2017; abstract 212.

[Leggi](#)

# Beta-talassemia, prima terapia genica intra-ossea riduce la necessità di trasfusioni

In uno studio di fase I/II di autori italiani, presentato all'ultima edizione del congresso dell'American Society of Hematology (ASH), i primi dati mostrano che i pazienti con beta-talassemia trasfusione-dipendente sottoposti a una singola infusione di cellule staminali modificate geneticamente con un vettore lentivirale in modo da contenere il gene corretto hanno ottenuto una riduzione significativa del bisogno di trasfusioni. Il nuovo protocollo di terapia genica è risultato anche ben tollerato.

I risultati suggeriscono che la terapia genica potrebbe offrire una valida alternativa al trapianto di cellule staminali - attualmente l'unica terapia curativa per questa condizione - per i pazienti non idonei ad essere trapiantati o per i quali non si riesce a trovare un donatore di cellule staminali compatibile.

Le sindromi beta talassemiche sono un gruppo di anemie ereditarie che colpiscono centinaia di migliaia di persone in tutto il mondo; ogni anno nascono circa 56.000 bambini affetti dalle forme più gravi della malattia, che causa malfunzionamenti dei globuli rossi e può portare a gravi anemie e altre complicanze.

La beta talassemia è risultata associata a più di 200 variazioni genetiche e la gravità dei sintomi varia a seconda della specifica mutazione genetica di cui è portatore il paziente. Molti necessitano di frequenti trasfusioni di sangue per tutta la vita.

La terapia genica sperimentata dagli autori italiani, coordinati da **Sarah Marktel** dell'Ospedale San Raffaele e dell'Istituto San Raffaele Telethon per la terapia genica, mira a fornire i geni

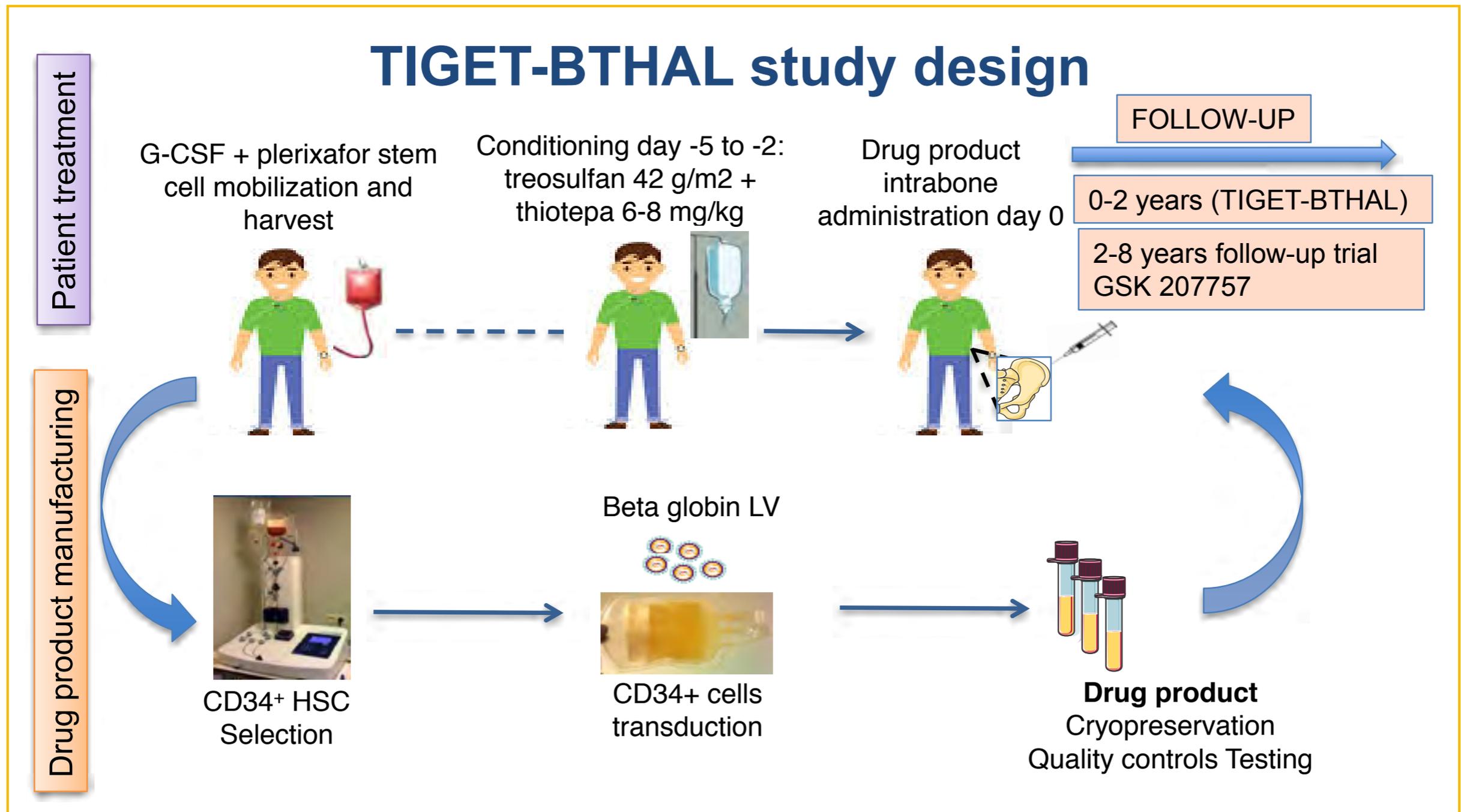
corretti, sostitutivi di quelli difettosi, direttamente nel midollo osseo, per consentire al corpo del paziente di produrre globuli rossi capaci di produrre emoglobina normale.

Per testare la sicurezza, la fattibilità e l'efficacia di quest'approccio, i ricercatori hanno estratto le cellule staminali da sette pazienti (tre adulti e quattro bambini, tutti che necessitavano di trasfusioni di sangue regolari per via della gravità della malattia) e poi hanno trasdotto le cellule con un virus non patogeno, un vettore lentivirale chiamato GLOBE, che trasportava il gene corretto della beta-globina umana.

Dopo aver sottoposto ciascun paziente a un condizionamento con una chemioterapia mieloablativa a base di treosulfan e thio-tepa per favorire un attecchimento efficiente delle nuove cellule staminali nel midollo osseo, le cellule staminali contenenti il gene corretto venivano infuse nel midollo osseo dei pazienti, a livello delle creste iliache postero-superiori.

Questo studio, chiamato **TIGET-BTHAL**, è l'ultimo di una serie in cui si sono sperimentate diverse terapie geniche per curare la beta talassemia, alcuni dei quali hanno dato anch'essi risultati promettenti; tuttavia, l'approccio adottato in questo lavoro differisce dalla terapie geniche testate in precedenza in quanto comporta un disegno diverso del vettore virale, utilizza un diverso regime di condizionamento ed è la prima terapia genica con cellule staminali che viene infusa direttamente nel midollo osseo, dove vengono prodotte le cellule del sangue.

# TIGET-BTHAL study design



Dopo una mediana di 16 mesi di follow-up, cinque dei sette pazienti hanno mostrato una marcata riduzione del numero di trasfusioni di sangue richieste. Inoltre, tre pazienti pediatrici non hanno più richiesto trasfusioni di sangue a partire dal mese successivo all'infusione della terapia genica e continuavano a non aver bisogno di trasfusioni all'ultima visita di controllo (rispettivamente 13, 10 e 8 mesi dopo l'infusione).

Inoltre, i ricercatori hanno osservato una correlazione tra il livello di attecchimento delle staminali con il gene corretto nel sangue periferico e nel midollo osseo e necessità di trasfusioni.

“Il nostro studio suggerisce che la terapia genica può correggere la malattia e portare di conseguenza all'indipendenza trasfusionale” ha detto la Marktell in conferenza stampa. “Sebbene il numero di pazienti che abbiamo studiato sia piccolo, i nostri ri-

sultati preliminari suggeriscono anche che il beneficio potrebbe essere maggiore nei bambini rispetto agli adulti. La nostra ipotesi è che le cellule staminali più giovani nei pazienti pediatrici possano essere corrette più favorevolmente dalla terapia genica e in generale possono portare a un migliore attecchimento e a performance migliori”.

Rispetto ai precedenti studi in cui le cellule staminali geneticamente modificate sono state iniettate nel torrente sanguigno tramite un'infusione endovenosa, i pazienti arruolati nello studio presentato al congresso hanno iniziato a mostrare evidenze di successo dell'attecchimento subito dopo aver ricevuto la terapia, a suggerire che l'infusione delle cellule direttamente nel midollo osseo dei pazienti può fare la differenza.

Anche il profilo di sicurezza è apparso incoraggiante. Infatti, non si sono registrate reazioni avverse correlate alla terapia genica, ad eccezione degli effetti collaterali tipicamente associati alla chemioterapia usata per il condizionamento, come le infezioni.

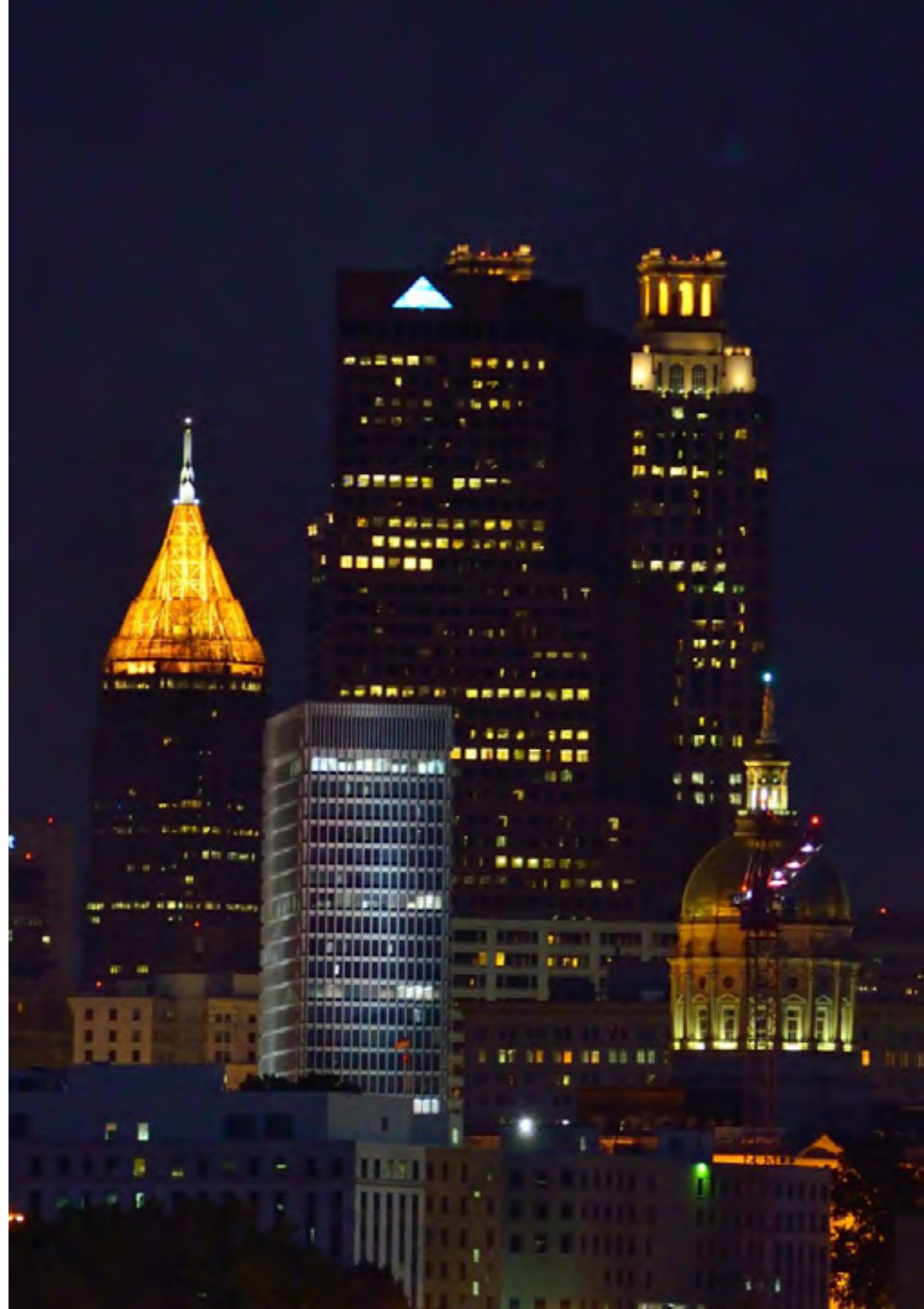
Il team italiano, ha riferito la Marktél, sta ora effettuando ulteriori analisi di follow-up ed è in procinto di somministrare la terapia genica a tre ulteriori pazienti pediatrici.

**Alessandra Terzaghi**

#### **Bibliografia**

S. Marktél, et al. Gene Therapy for Beta Thalassemia: Preliminary Results from the PHASE I/II Tiget-Bthal Trial of Autologous Hematopoietic Stem Cells Genetically Modified with GLOBE Lentiviral Vector. ASH 2017; abstract 355

[Leggi](#)





Dott. Emanuele Angelucci

Talassemia: terapia genica, nuovi farmaci e trapianto

 **GUARDA IL VIDEO**





## STA GUARDANDO LONTANO.

**Innovazione. Passione. Coraggio.** È 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. Per questo in Italia sosteniamo 69 progetti di ricerca, 18 dei quali dedicati a malattie rare. Perché ogni giorno, lavorando per milioni di pazienti in tutto il mondo, vediamo anche le sfide che verranno.

[celgene.it](http://celgene.it)





## Contro il cancro ogni vittoria conta

In Janssen ricerchiamo nuove terapie affinché, in futuro, la parola “cancro” possa essere meno terribile da sentire per i pazienti e da pronunciare per i medici. **Abbiamo l’obiettivo di far progredire la scienza in modo che il cancro diventi una condizione gestibile e con prospettive di cura.**

Il nostro impegno nella ricerca di farmaci per il trattamento del cancro ha cominciato a dare i primi risultati fin dal 1988 e i nostri sforzi continueranno finché questo futuro non

sarà realtà. Ogni paziente malato di cancro intraprende un percorso unico nel suo genere con grandi e piccole battaglie da vincere lungo il cammino. Aiutarli e aiutare le persone che li sostengono nell’affrontare queste sfide dando loro speranza, rappresenta per noi di Janssen una missione e un privilegio.

Ci concentriamo sullo sviluppo di soluzioni terapeutiche innovative per bisogni clinici attualmente senza una risposta e su forme di tumore per le quali oggi le opzioni di

trattamento sono limitate. La nostra ricerca, però, si spinge oltre: stiamo lavorando su processi di intercettazione precoce del cancro, in collaborazione con partner scientifici di eccellenza e attraverso forme di collaborazioni innovative.

**Per Janssen i pazienti sono al centro e per loro ci dedichiamo a nuove prospettive di cura che possano offrire una migliore qualità della vita, perché contro il cancro ogni vittoria conta.**

Janssen-Cilag Spa  
[www.janssen.com/italy](http://www.janssen.com/italy)  
@JanssenITA

janssen  Oncology



EMOFILIA

LINFOMA

MIELOMA MULTIPLA

LEUCEMIA

TEV

VARIE



# Roche. A fianco del coraggio.

## Il coraggio dei malati.

Roche è a fianco del coraggio dei pazienti, che amano la vita, una buona vita, che trovano ogni giorno la forza e la speranza.

## Il coraggio delle loro famiglie ed amici.

Roche è a fianco del coraggio delle famiglie e degli amici dei malati, capaci ogni giorno di dare sostegno e fiducia.

## Il coraggio dei ricercatori.

Roche è a fianco del coraggio e della dedizione dei ricercatori, che danno ogni giorno prova di creatività e tenacia incessante, per lunghi periodi di lavoro.

Roche è fortemente impegnata in oncologia, ematologia, neuroscienze, immunologia e malattie rare.

Roche ha annunciato l'assegnazione di 800mila euro a 8 progetti



FONDAZIONE PER LA  
COMUNICAZIONE SOCIALE  
Roche è al fianco della Fondazione  
Pubblicità Progresso



EMOFILIA

LINFOMA

MIELOMA MULTIPLO

LEUCEMIA

TEV

VARIE



## Better Health, Brighter Future

C'è molto altro che possiamo fare per migliorare la vita delle persone. Guidati dalla passione nel realizzare questo obiettivo, noi di Takeda abbiamo reso disponibili farmaci innovativi sin dalla nostra nascita nel 1781.

Oggi affrontiamo ovunque nel mondo differenti questioni che riguardano la salute, dalla prevenzione all'attenzione verso la cura, ma la nostra ambizione rimane la stessa: trovare nuove soluzioni capaci di fare una positiva differenza e fornire farmaci migliori per aiutare quante più persone possibile, il prima possibile.

Con la nostra ampia esperienza e il nostro patrimonio di conoscenze, noi di Takeda saremo sempre impegnati a migliorare il futuro della salute.

## 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.

## HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE ASH



**Alessandra Terzaghi** - Redazione, editing e testi



**Giorgio Ottone** - Testi



**Elisa Spelta** - Testi

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

**PHARMASTAR**<sup>★</sup>  
il Giornale on-line sui Farmaci  
[WWW.PHARMASTAR.IT](http://WWW.PHARMASTAR.IT)