

ASH ANNUAL MEETING

61° AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY

Orlando, 7-10 dicembre 2019

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**184 PAGINE
39 ARTICOLI**

**CON 21 VIDEO
DEL POST-ASH 2019
DI NAPOLI**





CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Introduzione

Oltre 25.000 partecipanti da più di 115 Paesi e circa 4900 abstract presentati in sessioni orali o come poster. Sono questi i numeri più significativi della 61ma edizione del meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH), appuntamento congressuale di punta per gli ematologi di tutto il mondo, tenutosi a Orlando dal 6 al 10 dicembre.

Qui di seguito riassumiamo i temi principali affrontati nel nostro speciale.

CAR T

Tante novità, ovviamente, sulle CAR T. Si va dai risultati a 3 anni dello studio registrativo **ZUMA-1**, che ha portato all'approvazione delle CAR T **axi-cel** per il linfoma diffuso a grandi cellule B e altri tipi di linfoma non-Hodgkin, ai dati di un registro statunitense che confermano l'efficacia delle CAR T **tisagenlecleucel** anche nella 'real life', per entrambe le indicazioni approvate, ai nuovi risultati positivi sulle CAR T **liso-cel** (non ancora approvate, a differenza dei due prodotti precedenti) sia nel linfoma a grandi cellule B sia nella leucemia linfatica cronica. Ma non solo. Sono stati presentati anche i risultati dello studio **ZUMA-2** su pazienti con linfoma mantellare trattati con le CAR T **KTE-X19** (un'evoluzione di axi-cel) e diversi studi interessanti sull'impiego di CAR T contro il mieloma multiplo.

Nuovi approcci per migliorare i risultati delle CAR T

Ma quest'anno all'ASH, ancora più sotto i riflettori sono stati alcuni studi nei quali si sono esplorati nuovi approcci volti a migliorare i risultati finora ottenuti con le CAR T (protagoniste indiscusse delle ultime due edizioni), approcci basati su prodotti di seconda generazione che potrebbero superare le re-

sistenze, ridurre la tossicità e semplificare il trattamento. «Si stanno facendo sforzi per: 1) aumentare l'efficacia delle terapie con CAR T disegnando prodotti capaci di attaccare target multipli; 2) estendere la disponibilità dell'immunoterapia cellulare ad altri tumori ematologici, come il mieloma multiplo; e 3) sostituire le CAR T, che sono prodotti autologhi, caratterizzati da un iter di preparazione complesso, con prodotti 'off the shelf', pronti al momento del bisogno e universali» ha spiegato in conferenza stampa Gary Schiller, del centro UCLA Health di Los Angeles.

Prodotti multi-target e 'off the shelf'

Occhi puntati, in particolare, su **mosunetuzumab**, un nuovo anticorpo monoclonale bispecifico anti-CD3 e anti-CD20, che nello studio di fase 1 **G029781** ha dato risultati molto promettenti in termini di risposta in una coorte di pazienti con linfoma non Hodgkin a cellule B refrattari o altamente pretrattati, anche già trattati con le CAR T. Grande interesse anche per i dati preliminari su **FT596**, un'immunoterapia costituita non da cellule CAR T, bensì da cellule CAR NK, allogene e 'off the shelf', sviluppate per ora contro le neoplasie a cellule B. Caratteristica distintiva di queste cellule ingegnerizzate è quella di contenere oltre a un CAR anti-CD19, anche altri due componenti antitumorali.

Mieloma multiplo

Nel mieloma multiplo, al di là dei dati sulle CAR T, spiccano indubbiamente i risultati dello studio **CANDOR**, nel quale una nuova tripletta, formata da carfilzomib, desametasone e daratumumab (**KdD**), ha migliorato significativamente gli outcome rispetto alla doppietta carfilzomib più desametasone (Kd)



in pazienti ricaduti/refrattari e per questo, secondo gli esperti, dovrebbe diventare un nuovo standard di cura.

Linfomi

Fra i numerosi studi sui linfomi, al di là di quelli presentati sulle CAR T, sono da segnalare i dati a 4 anni dello studio **ECHELON-1**, che continua a dimostrare la superiorità di **brentuximab vedotin**, in aggiunta al regime AVD, rispetto al regime chemioterapico standard ABVD come trattamento per i pazienti con linfoma di Hodgkin classico di nuova diagnosi, in stadio avanzato. Nei pazienti con linfoma follicolare recidivato/refrattario, invece, è apparsa molto promettente una tripletta formata da **polatuzumab vedotin** in aggiunta a obinutuzumab e lenalidomide.

Leucemie croniche

Svariate novità anche per il trattamento della leucemia linfatica cronica, tra cui diversi studi sul nuovo inibitore di BTK **acalabrutinib**, sia in prima linea, da solo o in combinazione, sia come terapia di salvataggio. Da segnalare, poi, i dati a 4 anni dello **studio MURANO**, che confermano il vantaggio della terapia 'chemo-free' di durata definita con **venetoclax** e rituximab rispetto alla doppietta bendamustina più rituximab, anche 2 anni dopo la sospensione di venetoclax, nei pazienti recidivati/refrattari.

Leucemie acute

Tra i risultati presentati sulle leucemie acute, particolarmente interessanti sono quelli dello studio **QUAZAR AML-001**, nel quale si dimostra per la prima volta che una terapia di mantenimento orale può aumentare la sopravvivenza nei pazienti con leucemia mieloide acuta. La terapia in questione è **CC-486**, una nuova formulazione orale di un vecchio chemioterapico,

l'azacitidina. Da segnalare anche gli studi sulle combinazioni di farmaci, tra cui un trial nel quale la combinazione **gilteritinib-venetoclax** si è dimostrata decisamente promettente nei pazienti con FLT3 mutato. Di grande interesse e, a detta degli esperti, 'practice changing', anche i risultati dello studio **AALL1331**, nel quale si dimostra come nei pazienti giovani con leucemia linfoblastica acuta a cellule B che ricadono dopo la chemioterapia si possa usare l'anticorpo bispecifico **blinatumomab** anziché la chemioterapia intensiva, per cercare di ottenere una seconda remissione.

Ematologia non oncologica

Nell'ambito dell'ematologia non oncologica, due sono i lavori di particolare rilievo: lo studio **EINSTEIN-Jr**, sul tromboembolismo venoso (TEV) e uno studio nigeriano sull'anemia falciforme. Lo studio EINSTEIN-Jr ha evidenziato che una nuova formulazione in sospensione dell'anticoagulante orale **rivaroxaban**, con la quale è possibile dosare il farmaco in base al peso corporeo, è sicura ed efficace per il trattamento del TEV nei bambini. Tanto che, secondo il presidente dell'ASH, Roy Silverstein, «diventerà il nuovo standard di cura nella popolazione pediatrica». Nello studio nigeriano, invece, la supplementazione con **arginina orale**, un integratore da banco a basso costo e facilmente disponibile, ha dimostrato di poter essere di grande beneficio come trattamento delle crisi vaso-occlusive dolorose, caratteristiche della malattia. Da segnalare anche nuovi dati del programma **Northstar** che confermano a lungo termine della sicurezza ed efficacia della terapia genica **LentiGlobin** per il trattamento della β -talassemia trasfusione-dipendente, in tutti i genotipi.

Alessandra Terzaghi



CAR T E CAR NK

Linfoma refrattario a grandi cellule B, conferme a 3 anni per axi-cel

Linfoma diffuso a grandi cellule B, per le CAR T tisagenlecleucel conferme di efficacia anche nella 'real life'

Linfoma a grandi cellule B ricaduto/refrattario, risposte elevate e durature con le CAR T liso-cel

Linfoma mantellare, risposta quasi del 100% con le CAR T KTE-X19 di Gilead

Leucemia linfoblastica acuta, CAR T tisagenlecleucel mantengono le promesse anche nel mondo reale

Leucemia linfatica cronica, le CAR T liso-cel mantengono le promesse nei pazienti altamente pretrattati

Mieloma multiplo, risposta del 100% con le CAR T di Janssen

Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, promessa confermata per le CAR T bb21217

Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, molto promettenti CAR T bispecifiche BM38

Tumori a cellule B, si affacciano all'orizzonte le cellule CAR NK, pronte al bisogno



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Linfoma refrattario a grandi cellule B, conferme a 3 anni per axi-cel

La terapia con le CAR T axi-cel per i pazienti con linfoma a grandi cellule B ricaduti/refrattari mantiene la sua efficacia nel tempo. Lo indicano i risultati di un'analisi a 3 anni dello studio registrativo **ZUMA-1**, presentata al 61° congresso dell'American Society of Hematology, tenutosi a Orlando.

Il follow-up mediano è ora di 39,1 mesi e la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 25,8 mesi. La percentuale di OS a 3 anni è risultata del 47%, mentre circa il 60% dei pazienti ha avuto una recidiva o una progressione della malattia.

Nell'analisi dei dati a 2 anni dello studio, presentata al congresso ASH dello scorso anno e pubblicata contestualmente su *The Lancet Oncology*, il tasso di risposta obiettiva era dell'83% e quello di remissione completa del 58%, mentre la percentuale di OS a 2 anni era risultata del 51% e quella di sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 2 anni del 39%.

«Nell'analisi aggiornata è stata raggiunta la sopravvivenza globale mediana e questi dati sono estremamente incoraggianti» ha dichiarato l'autore principale dello studio, **Sattva S. Neelapu**, dell'MD Anderson Cancer Center della Texas University di Houston, presentando i risultati.

La terapia con le cellule CAR T anti-CD19 axi-cel è stata approvata per la prima volta nell'ottobre 2019, dalla Food and Drug Administration come trattamento per i pazienti adulti con linfoma non-Hodgkin recidivante o refrattario proprio sulla base dei risultati dello studio ZUMA-1. Nell'agosto 2018



Il professor Sattva S. Neelapu, l'autore principale dello studio ZUMA-1.

è arrivata l'approvazione della European Medicines Agency e dal novembre 2019 questo trattamento è disponibile anche per i pazienti italiani.

Lo studio ZUMA-1

Lo studio ZUMA-1 è un trial multicentrico internazionale di fase 1/2, a singolo braccio, nel quale sono stati infusi con le CAR T 108 pazienti, di cui 7 nella fase 1 e 101 nella fase 2, questi ultimi suddivisi in due coorti: la prima, costituita da 77 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) la seconda da 24 pazienti con linfoma primitivo del mediastino a grandi cel-

lule B (PMBCL), linfoma a cellule B di alto grado e DLBCL derivante da un linfoma follicolare.

Lo studio di fase 2 prevede in realtà la presenza anche di altre tre coorti, nelle quali si valuta l'impatto di regimi di profilassi o interventi precoci e debulking tumorale sull'incidenza e la gravità della sindrome da rilascio di citochine (CRS) e della tossicità neurologica, effetti avversi ormai ben noti della terapia con CAR T.

I partecipanti sono soggetti con malattia refrattaria o ricaduta dopo un trapianto autologo di cellule staminali, già trattati in precedenza con un anticorpo anti-CD20 e con una chemioterapia contenente un'antraciclina.

Dopo essere stati sottoposti a una linfodeplezione con ciclofosfamide 500 mg/m² e fludarabina 30 mg/m² per 3 giorni, i pazienti sono stati sottoposti a una singola infusione di axi-cel, con una dose target pari a 2 × 10⁶ cellule CAR T-positivo/kg.

Il trattamento è stato prodotto con successo per il 99% dei pazienti e il 91% di essi ha potuto sottoporsi all'infusione di axi-cel.

Capire perché i pazienti ricadono

Via via che i dati su axi-cel continuano a maturare, i ricercatori stanno cercando di capire esattamente quali siano i meccanismi alla base del fallimento del trattamento, legati in particolare alla perdita dell'antigene CD19 ('fuga antigenica') e all'espressione di antigeni aggiuntivi.

Al congresso, Neelapu ha presentato anche i risultati di un'analisi post-hoc su pa-

zienti delle coorti 1 e 2 nei quali si è analizzata mediante immunistochimica l'espressione di marcatori della linea B (CD19, CD20, PAX5, CD79a e CD22). Erano disponibili campioni di 82 pazienti prima dell'infusione di axi-cel e di 18 pazienti che avevano risposto al trattamento, ma poi avevano recidivato.

Al basale, il 90% dei campioni era CD19-positivo e il 96% CD20-positivo. Nei pazienti che hanno recidivato, il 25% ha mostrato la perdita dell'espressione del CD19, mentre l'espressione del CD20 è risultata preservata durante la progressione (**figura 1**).

«La perdita di espressione del CD19 è risultata comune nei pazienti che hanno recidivato dopo il trattamento con axi-cel, mentre l'espressione di CD20 è risultata robusta nella maggior parte dei campioni biotipici nonostante i pazienti fossero stati trattati in precedenza con rituximab» ha osservato Neelapu.

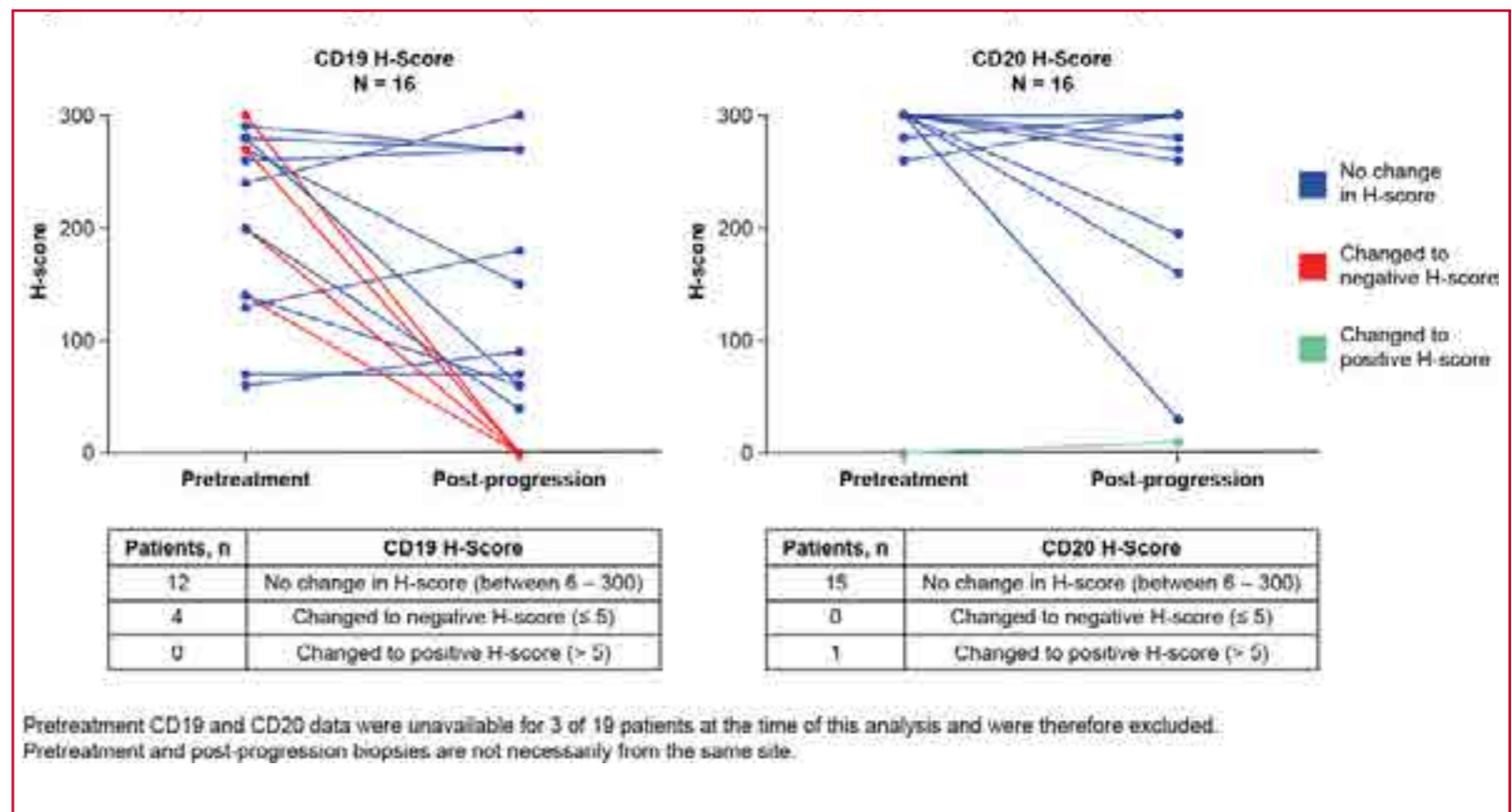


Figura 1. Analisi dei marker della linea B nelle biopsie pre-trattamento e post-progressione dei pazienti dello studio ZUMA-1.

Per quanto riguarda CD19, tuttavia, il professore ha spiegato che l'immunoistochimica potrebbe non fornire un quadro completo, in quanto sono stati identificati numerosi eventi di splicing alternativo a carico del gene CD19, che potrebbero influire sull'epitopo di legame con il CAR. In questi casi, l'efficacia terapeutica potrebbe essere perduta anche se le cellule risultano ancora CD19-positive all'immunoistochimica. Guardando i campioni dello studio ZUMA-1, i ricercatori hanno osservato una differenza significativa negli eventi di splicing tra il basale e il momento della ricaduta ($P < 0,05$).

«La 'fuga antigenica' dopo l'infusione di axi-cel potrebbe essere mediata dalla selezione di cellule tumorali che presentano una bassa espressione di CD19 o che esprimono varianti di CD19 frutto di uno splicing alternativo» ha spiegato Neelapu. «Complessivamente, questi dati suggeriscono che l'efficacia delle cellule CAR T anti-CD19 potrebbe essere migliorata colpendo come bersaglio, in modo simultaneo o sequenziale, antigeni alternativi delle cellule B».

Uso precoce degli steroidi per ridurre la CRS

Al meeting di Orlando sono stati presentati anche i risultati della coorte 4, una coorte aggiunta alle due principali per valutare l'effetto di un impiego più precoce degli steroidi, rispetto a quanto attualmente indicato, sull'incidenza della CRS e della tossicità neurologica.

L'analisi dimostra che somministrare gli steroidi quando la CRS e le neurotossicità sono di grado 1, invece di attendere fino al grado 3, riduce l'incidenza di questi effetti avversi correlati al trattamento con le CAR T.

I primi dati relativi a questa coorte erano stati presentati nel giugno scorso al congresso dell'American Society of Clinical Oncology e avevano già suggerito che l'impiego precoce degli steroidi può contribuire a ridurre l'incidenza della CRS e della neurotossicità severa, senza ridurre né le percentuali di risposta alla terapia con le CAR T, né l'espansione delle CAR T infuse nel paziente, né la durata mediana della risposta, che è stata di 8,9 mesi, coerente con quella osservata nell'analisi primaria della coorti 1+2, cioè 8,1 mesi (**figura 2**).

Ora, al congresso ASH, **Max S. Topp**, dell'Università di Wuerzburg, in Germania, ha presentato i dati dell'analisi primaria della coorte 4, con un numero maggiore di pazienti (41) e un follow-up superiore (8,7 mesi).

In questa coorte di pazienti trattati precocemente con gli steroidi, solo il 2% ha sviluppato una CRS di grado ≥ 3 e solo il 17% eventi neurologici di grado ≥ 3 , mentre nei pazienti delle coorti

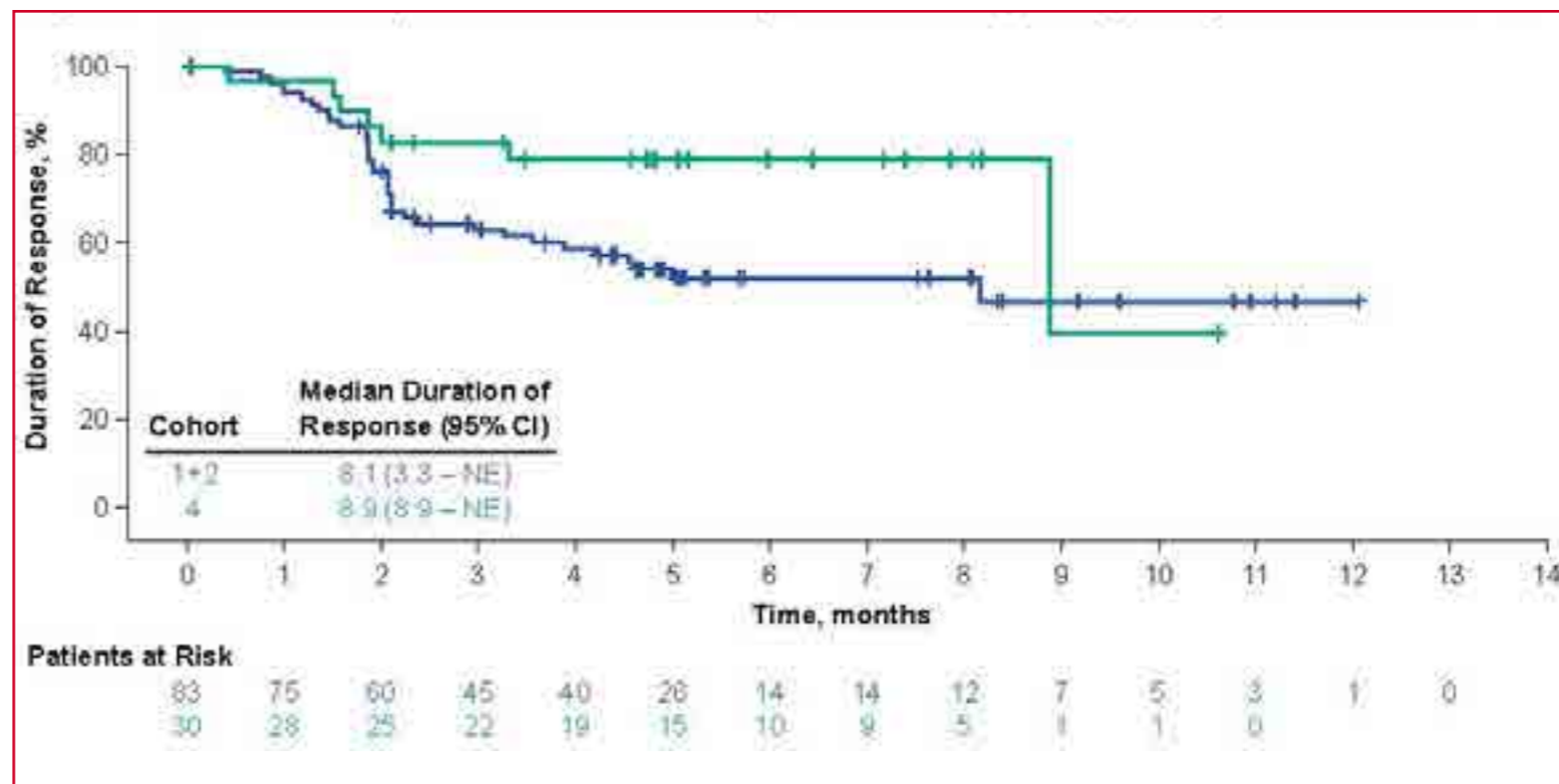


Figura 2. Durata della risposta nella coorte 4 rispetto all'analisi primaria della coorte 1+2.

1 e 2, trattati con gli steroidi solo in caso di CRS o neurotossicità di grado 3 (o CRS di grado 2 in caso di pazienti anziani e/o con comorbidità), l'incidenza di questi eventi avversi era risultata rispettivamente del 13% e 32%.

Le analisi di efficacia, inoltre, hanno mostrato che l'uso precoce degli steroidi non ha impattato in modo clinicamente significativo sulla risposta al trattamento.

«Una somministrazione più precoce degli steroidi può migliorare il profilo rischio/beneficio della terapia con le CAR T axicel» ha affermato Topp. «Quest'approccio ha portato a un minor consumo cumulativo totale di steroidi in questa coorte, senza alcun impatto sull'espansione delle cellule T. Inoltre ha ridotto i marker della risposta infiammatoria e non ha avuto alcun impatto sulle risposte in corso» ha aggiunto il professore.

Bibliografia

S.S. Neelapu, et al. CD19-loss with preservation of other B cell lineage features in patients with large B cell lymphoma who relapsed post-axi-cel. Blood (2019);134 (Supplement_1):203.

[Leggi](#)

M. Topp, et al. Earlier steroid use with axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma. Blood (2019);134 (Supplement_1):243.

[Leggi](#)



Linfoma diffuso a grandi cellule B, per le CAR T tisagenlecleucel conferme di efficacia anche nella 'real life'

Le cellule CAR T tisagenlecleucel non possono più essere definite solo una grande promessa per la terapia del linfoma diffuso a grandi cellule B ricaduto o refrattario. Sono ormai una realtà – dal settembre 2019 sono disponibili anche per i pazienti italiani – e stanno dimostrando di funzionare nella pratica clinica tanto quanto nel setting un po' 'privilegiato' degli studi clinici. Una nuova conferma della loro efficacia e sicurezza nella cosiddetta 'real life' arriva dai dati di un registro statunitense, **CIBMTR-CT**, presentati a Orlando durante il 61° congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

I risultati dell'analisi mostrano un miglior tasso di risposta complessiva (ORR) del 58%, con un 40% di risposte complete e un 18% di risposte parziali. Questi dati di efficacia sono nel complesso simili ai dati aggiornati dello studio registrativo, lo studio di fase 2 JULIET, pubblicati sul New England Journal of Medicine all'inizio di quest'anno. Nell'analisi a 24 mesi dello studio JULIET, infatti, l'ORR è risultata del 52%, con un 40% di risposte complete e un 12% di risposte parziali.

«Le evidenze che arrivano dal mondo reale sulla terapia con tisagenlecleucel confermano i dati di efficacia riportati nello studio JULIET. Inoltre, il profilo di sicurezza del prodotto appare più favorevole nel registro rispetto allo studio registrativo» ha affermato **Samantha M. Jaglowski**, dell'Ohio State University Comprehensive Cancer Center-Arthur G. James Cancer



Samantha M. Jaglowski, l'autrice che ha presentato i dati di 'real life' su tisagenlecleucel nei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B del registro CIBMTR-CT.

Hospital and Richard J. Solove Research Institute (OSUCCC – James) di Columbus, presentando i dati.

Da notare che la conferma fornita dalla pratica clinica si è ottenuta nonostante nel registro sia stata trattata una popolazione più ampia, che includeva pazienti mediamente più anziani e maggiormente pretrattati.

Tisagenlecleucel

Sviluppata da Novartis, tisagenlecleucel è una terapia a base di cellule CAR T che hanno come bersaglio l'antigene CD19 espresso sulle cellule tumorali della linea B. Il prodotto è stato approvato nell'agosto 2018 dalla European Medicines Agency (Ema) per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica, ma anche dei pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva. Praticamente un anno dopo è arrivato il via libera anche dall'Agenzia Italiana del farmaco (Aifa), grazie al quale tisagenlecleucel è diventata la prima terapia con CAR T disponibile nel nostro Paese.

Al congresso ASH sono stati presentati anche dati del registro CIBMTR-CT relativi a pazienti con leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria trattati con tisagenlecleucel, dati che anch'essi confermano un'efficacia nel mondo reale simile a quella osservata nel trial registrativo, lo studio ELIANA, e un profilo di sicurezza anche in questo caso più favorevole.

«Queste due analisi dimostrano che tisagenlecleucel, quando impiegato nella pratica clinica, al di fuori dall'ambito specifico di un trial clinico, consegue risultati in termini di efficacia e sicurezza coerenti con quanto emerso dagli studi registrati. Si tratta di dati che aumentano la nostra conoscenza su questo trattamento e costituiscono una conferma importante che ci aiuta nel nostro impiego clinico di tisagenlecleucel» ha commentato **Paolo Corradini**, Presidente della Società Italiana di Ematologia (SIE) e direttore del Dipartimento di Oncologia e oncoematologia dell'Università degli Studi di Milano.

«Vanno comunque fatte due premesse fondamentali: primo, dev'essere chiaro che ad oggi si tratta di una strategia destinata a



pazienti selezionati; secondo, va applicata in centri selezionati e in base ai criteri stabiliti dall'Aifa» ha precisato il professore.

Il registro CIBMTR-CT

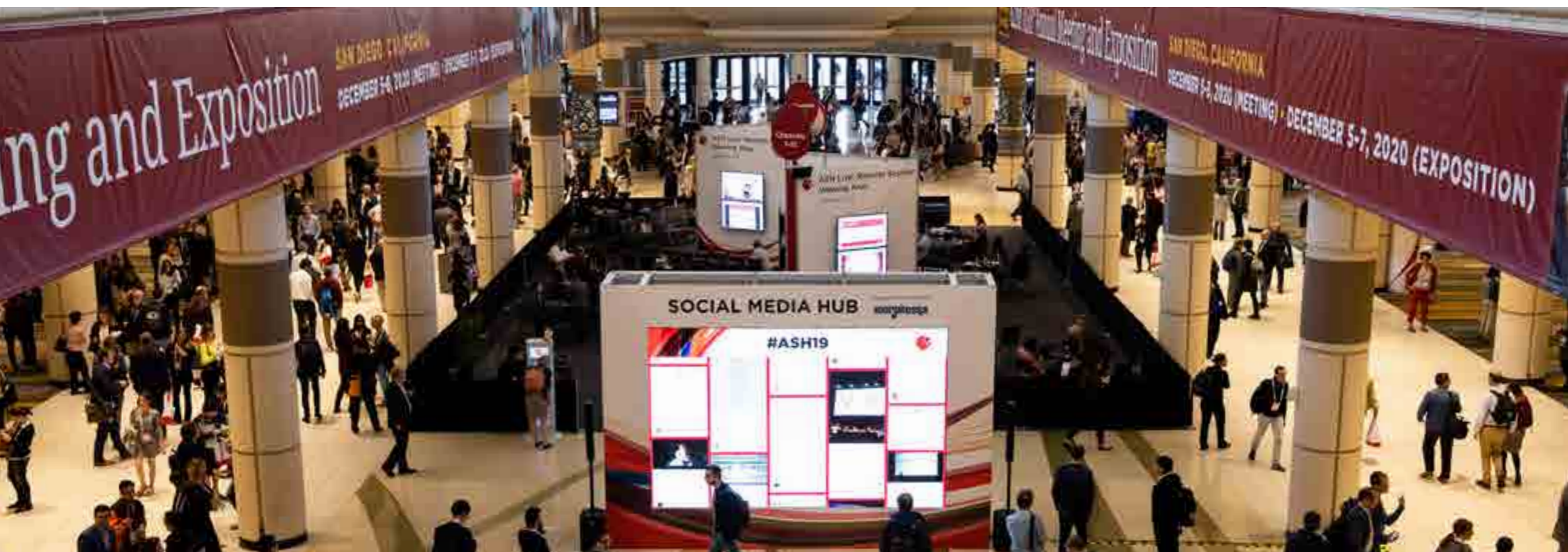
Il registro del Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) è stato istituito per raccogliere dati a lungo termine sui pazienti che sono stati sottoposti a immunoterapia cellulare e a partire dal settembre 2018 è stato utilizzato dal CIBMTR e da Novartis per effettuare uno studio post-marketing sull'impiego di tisagenlecleucel nel 'mondo reale' per raccogliere dati di efficacia e sicurezza a lungo termine sui pazienti trattati con queste CAR T.

Lo studio, in particolare prevede di seguire per 15 anni 1500 pazienti con linfoma e 1000 pazienti con leucemia linfoblastica acuta che sono stati trattati con tisagenlecleucel. Il primo paziente iscritto nel registro è stato sottoposto all'infusione

nel giugno 2018 e i partecipanti dovrebbero essere valutati prima dell'infusione, poi dopo 3, 6 e 12 mesi e in seguito ogni anno dopo l'infusione.

Al congresso ASH sono stati presentati dati di efficacia e sicurezza raccolti da pazienti con linfoma seguiti almeno per 3 mesi. Inoltre, per l'attribuzione del grado delle due tossicità tipiche delle CAR T – la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la tossicità neurologica (ICANS) – si sono utilizzati i criteri attualmente più aggiornati, quelli definiti nel giugno 2018 da una consensus conference dell'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT, ex ASBMT).

Inoltre, i ricercatori hanno confrontato le caratteristiche produttive di tisagenlecleucel e la caratterizzazione del prodotto cellulare mediante immunofenotipizzazione con gli esiti clinici ottenuti nel registro, utilizzando riassunti descrittivi e



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

l'analisi di regressione logistica univariata per valutare l'associazione tra cellule somministrate, vitalità cellulare, potenza, efficienza di trasduzione, da un lato, e risposta complessiva, e grado della CRS e dell'ICANS, dall'altro.

Pazienti mediamente più anziani e più pretrattati rispetto allo studio JULIET

Ad oggi, 39 centri hanno fornito risultati relativi a 116 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario inseriti nel registro. I dati di efficacia presentati si riferiscono a 80 pazienti, quelli relativi alla sicurezza a 83 pazienti.

L'età mediana dei partecipanti inclusi nell'analisi è risultata di 65 anni (range: 15-89), superiore, quindi, a quella dei pazienti arruolati nello studio JULIET, che era di 56 anni (range: 22-74). Il 60% dei pazienti era di sesso maschile e la maggior parte bianca (85,7%). Il performance status ECOG era pari a 0 nel 34,3% dei casi, 1 nel 47,1%, 2 nel 4,3% e non era riportato nel 14,3%.

Il 41% dei pazienti presentava un linfoma double hit o triple hit e il 27% aveva un linfoma trasformato; inoltre, il 32% aveva una malattia refrattaria e il 61% aveva recidivato dopo i trattamenti precedenti; il 24% aveva subito un precedente trapianto autologo di cellule staminali, mentre il 4% un trapianto allogenico.

Il tempo mediano intercorso tra la diagnosi di linfoma e l'infusione di tisagenleucel è risultato di 15 mesi e quello dall'inizio della produzione di queste CAR T all'infusione pari a 32 giorni. Tutti i pazienti sono stati trattati con la dose di tisagenleucel approvata dalla Food and Drug Administration (e anche dall'Ema), da 0,6 a 6 x 10⁸ cellule, e la dose mediana somministrata è risultata di 1,7 x 10⁸ cellule T vitali CAR-positivo (range: 0,4-6,8 x 10⁸).

Prima del trattamento con tisagenleucel, i partecipanti avevano già fatto una mediana di tre precedenti terapie (ran-

ge: 0-9) e prima di essere sottoposti all'infusione, la maggior parte (89%) è stata sottoposta a linfodeplezione con fludarabina e ciclofosfamide.

Vitalità cellulare inferiore alle specifiche del prodotto non inficia risposta e sicurezza

La specifica di vitalità cellulare è ≥ 70% in tutti i trial e i setting commerciali tranne negli Stati Uniti, dove è ≥ 80%. Dei prodotti preparati, 29 avevano specifiche non corrispondenti a quelle commerciali per via di una bassa vitalità delle cellule (< 80%), uno aveva anche un basso numero di cellule (< 0,6 x 10⁸ cellule T vitali CAR+) e uno, al contrario, un numero di cellule elevato (> 6,0 x 10⁸ cellule T vitali CAR+). Tuttavia, i risultati di efficacia e sicurezza osservati in questi casi sono apparsi simili a quelli ottenuti con i lotti che soddisfacevano le specifiche di vitalità. Nessuna delle caratteristiche del prodotto cellulare, tra cui la vitalità delle CAR T infuse, è risultata correlata con l'ORR, con la CRS o la neurotossicità (**tabella 1**).

Best Overall Response	Viability ≥ 80% (N=23)	Viability 60 - 80% (N=21)
CR	9 (39)	8 (38)
PR	5 (22)	4 (19)
Overall response (CR + PR)	14 (61)	12 (57)
No response/stable disease	2 (9)	0 (0)
Progressive disease	7 (30)	7 (33)
Not assessed	0 (0)	2 (10)

All patients received cells in the approved range for their weight.
Viability data missing for 3 patients due to incomplete batch number identification.

Tabella 1. Vitalità cellulare e migliore ORR.



Il follow-up mediano è risultato di 4,5 mesi (range: <1-10,5 mesi), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 3 mesi è risultata del 61,6% e la sopravvivenza globale (OS) del 79,6%. Nello studio JULIET, la PFS a 3 e 6 mesi è risultata rispettivamente del 46% e del 39% e l'OS a 3 e 6 mesi rispettivamente dell'83% e 61%.

CRS e neurotossicità più basse nella 'real life'

Per quanto riguarda la sicurezza, nei pazienti del registro si è osservato un minor numero di eventi avversi tipici delle CAR T, in particolare quelli di grado elevato.

Infatti, il 49% dei pazienti ha sviluppato una CRS di qualsiasi grado, ma nella maggior parte la sindrome è stata di grado 1/2, non sono stati riportati casi di grado 3 e l'1% e il 2% dei pazienti ha presentato una CRS rispettivamente di grado 4 e 5. Nello studio JULIET, l'incidenza della CRS di qualsiasi grado è risultata del 58% e quella della CRS di grado 3/4 del 22%. La Jaglowski ha spiegato che a ridurre l'incidenza della CRS di grado elevato potrebbe contribuire la somministrazione più precoce dell'anti-IL6 tocilizumab.

Il 16% dei pazienti del registro analizzati ha sviluppato una neurotossicità di qualsiasi grado, che nel 10% dei casi è stata di grado 1/2, nel 5% di grado 3/4 e nell'1% di grado non specificato. Nello studio JULIET, invece, l'incidenza delle tossicità neurologiche di qualsiasi grado è risultata del 21%, mentre quella di grado 3/4 pari al 12%.

Il tempo mediano di insorgenza della CRS dopo l'infusione è stato di 4 giorni (range: 2-14) e la sindrome è durata in media 5 giorni; mentre il tempo mediano di comparsa della neurotossicità è stato di 8 giorni (range: 4-27) e questa tossicità è durata per una mediana di 14 giorni.

Analizzando la relazione tra il conteggio delle cellule e il migliore ORR, si è evidenziata un'associazione fra un quartile di conteggio delle cellule inferiore e un ORR inferiore, ma non statisticamente significativa rispetto ad altri quartili. Inoltre, le incidenze complessive della CRS hanno mostrato di variare in base al quartile di dose: 1 (21%), 2 (37%), 3 (55%) e 4 (68%).

L'associazione tra dose cellulare più bassa e ORR inferiore deve essere ulteriormente studiata con un numero maggiore di pazienti, per cui si incoraggia fortemente la partecipazione al registro, ha concluso la Jaglowski.

Bibliografia

S. Jaglowski, et al. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): real world experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Blood (2019);134 (Supplement_1):766.

[Leggi](#)



Linfoma a grandi cellule B ricaduto/refrattario, risposte elevate e durature con le CAR T liso-cel

Il trattamento con le CAR T anti-CD19 liso-cel è molto attivo e ha un profilo di sicurezza complessivamente gestibile per i pazienti affetti da un linfoma a grandi cellule B aggressivo ricaduto o refrattario. La conferma arriva dai risultati aggiornati dello studio di fase 1 **TRANSCEND-NHL-001**, presentati il mese scorso al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a Orlando.

Nei partecipanti allo studio trattati con queste CAR T, infatti, si è osservato un alto tasso di risposte complete, ottenute rapidamente e rivelatesi durature.

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato del 73% e quello di risposta completa del 53%, mentre il tempo mediano di comparsa della prima risposta è stato di un mese e, con un follow-up mediano di 12 mesi, la durata mediana della risposta non è ancora stata raggiunta. Inoltre, circa il 60,4% e il 54,7% dei pazienti manteneva la risposta rispettivamente a 6 e 12 mesi dall'infusione.

«I risultati di un follow up esteso dello studio TRANSCEND-NHL-001 dimostrano che il trattamento con liso-cel si traduce in un tasso elevato di risposte complete durevoli, con una bassa incidenza della sindrome da rilascio di citochine e della neurotossicità gravi, registrate rispettivamente nel 2 e nel 10% dei pazienti» ha dichiarato l'autore principale del trial, **Jeremy Abramson**, professore associato di medicina all'Università di Harvard e direttore del Lymphoma Center al Massachusetts General Hospital di Boston. «Inoltre, al trattamento



Il professor Jeremy Abramson, il primo autore dello studio TRANSCEND-NHL-001.

con liso-cel hanno risposto diverse tipologie di pazienti, compresi pazienti ad alto rischio come quelli con malattia refrattaria, anziani o con un alto carico tumorale».

Le CAR T liso-cel non sono ancora disponibili in nessun Paese, ma in virtù di questi risultati, l'azienda che le sta sviluppando (Celgene, ora parte di Bristol-Myers Squibb) ha presentato poco dopo il congresso ASH la domanda di approvazione alla Food and drug dministration (Fda) e a breve dovrebbe fare richiesta anche alla European medicines agency (Ema). Entrambe le



agenzie, peraltro, hanno già concesso al prodotto lo status ('breakthrough therapy' per l'agenzia Usa, PRIME per quella europea) che consente un iter di valutazione regolatoria accelerato.

Le CAR T liso-cel

«Storicamente, i pazienti affetti da un linfoma a grandi cellule B aggressivo recidivato o refrattario nei quali il tumore ha progredito dopo la terapia di seconda linea non hanno opzioni curative disponibili e meno della metà risponde ai successivi trattamenti standard» ha spiegato Abramson. «I risultati sono anche peggiori nei pazienti che hanno una malattia refrattaria alla chemioterapia, nei quali i tassi di risposta completa ai trattamenti convenzionali sono solo del 7%, con una sopravvivenza globale di circa 6 mesi».

Liso-cel (lisocabtagene maraleucel, noto in precedenza come JCAR017) è un prodotto sperimentale a base di cellule CAR T dirette contro l'antigene CD19, sviluppato originariamente da Juno Therapeutics e Celgene, entrambe confluite ora in BMS, per il trattamento di pazienti con forme aggressive di linfoma non-Hodgkin che non hanno risposto o hanno recidivato dopo altri trattamenti.

Una caratteristica distintiva di liso-cel rispetto alle altre CAR T già approvate (tisagenlecleucel e axi-cel, ndr) è quella di essere un prodotto costituito da una miscela di composizione definita di cellule CAR T CD4+ e CD8+ che consente la somministrazione di una dose precisa e fissa di cellule CD4+ e CD8+ in parti uguali.

Lo studio TRANSCEND-NHL-001

Lo studio TRANSCEND-NHL-001 (NCT02631044) è un trial multicentrico di fase 1 ancora in corso, condotto in 14 centri statunitensi nei quali si stanno testando efficacia e sicurezza di pazienti con diversi tipi di linfoma a grandi cellule B, tra cui

il linfoma diffuso a grandi cellule B, il linfoma primitivo del mediastino a cellule B, il linfoma follicolare e il linfoma mantellare, recidivato o refrattario.

L'analisi presentata all'ASH, quella ad oggi più aggiornata, si riferisce a 269 pazienti già sottoposti ad almeno due linee di terapia, che sono stati trattati con dosi crescenti di liso-cel: 50, 100 e 150 milioni di cellule (rispettivamente 51, 177 e 41 pazienti).

Potevano partecipare al trial soggetti ad alto rischio che erano stati esclusi da precedenti studi clinici, compresi i quelli con coinvolgimento secondario del sistema nervoso centrale e quelli con comorbidità mediche moderate, tra cui pazienti con clearance della creatinina fino a 30 ml/min o una frazione di eiezione ventricolare sinistra fino al 40%. Inoltre, non era richiesto un valore minimo della conta assoluta dei linfociti e potevano essere arruolati anche pazienti già sottoposti senza successo al trapianto allogenico.

Dopo la leucoferesi volta a ottenere le cellule T da trasformare nelle CAR T liso-cel, i partecipanti potevano ricevere una terapia ponte, a discrezione dello sperimentatore, se strettamente necessario per tenere sotto controllo la malattia. Inoltre, prima dell'infusione di liso-cel, i pazienti sono stati sottoposti a una linfo-deplezione con fludarabina (30 mg/m²) e ciclofosfamide (300 mg/m²) per 3 giorni.

Pazienti con malattia aggressiva, pesantemente trattati

I partecipanti avevano un'età mediana di 63 anni, erano prevalentemente maschi (65%), avevano una malattia aggressiva ed erano già stati pesantemente trattati, con una mediana di tre diverse linee di terapia. Circa il 26% dei pazienti aveva ricevuto quattro o più precedenti linee di terapia, il 35% aveva già fatto anche un trapianto autologo o allogenico di cellule sta-

minali, il 67% presentava un linfoma resistente alla chemioterapia e il 44% non aveva mai ottenuto una risposta completa con una terapia precedente. Inoltre, il 59% è stato sottoposto a una terapia ponte prima dell'infusione di liso-cel.

Anche se la dose pari a 100 milioni di cellule è quella scelta come ottimale per il proseguimento dello studio, Abramson ha spiegato che gli outcome sono risultati simili nei gruppi trattati con i tre diversi livelli di dose, per cui al congresso sono stati presentati i risultati raggruppati di tutti i pazienti trattati con liso-cel.

Risposte simili in tutti i sottogruppi di pazienti

Le risposte sono state simili in tutti i sottogruppi di pazienti, compresi quelli con caratteristiche di alto rischio. «I pazienti con il carico di tumore più alto e quelli sottoposti a una terapia ponte sono quelli nei quali si sono registrati i tassi più bassi di risposta completa, ma è degno di nota che anche questi abbiano potuto comunque rispondere al trattamento con liso-cel» ha sottolineato Abramson. Inoltre, i risultati di efficacia dei 25 pazienti nei quali è stato infuso un prodotto non conforme al 100% alle specifiche sono stati simili a quelli osservati nell'intera popolazione analizzata.

La sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 21,1 mesi, mentre la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di 6,8 mesi. Inoltre, il 58% dei pazienti era ancora vivo a 12 mesi dall'infusione e il 44% non solo era vivo, ma non mostrava nemmeno segni di progressione del tumore.

I risultati di sopravvivenza sono apparsi ancora migliori nel gruppo di pazienti che ha raggiunto una risposta completa, nel quale l'OS e la PFS mediane non sono ancora state raggiunte e i tassi di OS e PFS a 12 mesi sono risultati rispettivamente del 65,1% e 85,5%.

Al contrario, ha riferito il professore, «i pazienti che hanno ricevuto una terapia ponte hanno mostrato una PFS inferiore rispetto a quelli che non l'hanno fatta, così come quelli con comorbidità mediche rispetto a quelli che non le avevano, ma è da sottolineare che entrambi questi sottogruppi ad alto rischio hanno comunque ottenuto una PFS duratura».

Profilo di sicurezza complessivamente favorevole

«La valutazione degli eventi avversi correlati al trattamento ha mostrato un profilo di sicurezza complessivamente favorevole» ha affermato Abramson.

Il 79% dei pazienti ha manifestato eventi avversi di grado ≥ 3 , il più comune dei quali è stato la neutropenia (60%), seguita dall'anemia (38%) e dalla trombocitopenia (27%). «Tutti gli altri eventi avversi si sono verificati in meno della metà dei pazienti e sono stati prevalentemente di basso grado» ha riferito l'autore.

Il giorno 29 dopo l'infusione il 37% dei pazienti presentava una citopenia di grado ≥ 3 e l'incidenza delle infezioni gravi è stata del 12%, mentre quella delle reazioni correlate all'infusione dell'1%, così come quella della sindrome da lisi tumorale (**tabella 1**). Il 14% dei pazienti ha sviluppato ipogammaglobulinemia e il 21% ha richiesto la somministrazione di immunoglobuline ev durante l'intero follow-up dello studio.

L'incidenza dei decessi è stata del 3%, «ma nessuno è risultato correlato alla sindrome da rilascio di citochine o alle tossicità neurologiche ed è da notare che la maggior parte dei pazienti non ha manifestato nessuno di questi due eventi avversi associati alla terapia con CAR T» ha sottolineato Abramson.

TEAEs of Special Interest	All liso-cel Treated Patients N=268	
	Any Grade	Grade ≥3
CRS, n (%)	113 (42)	6 (2)
Time to onset, median (range) days	5 (1–14)	6.5 (3–12)
NE, n (%)	80 (30)	27 (10)
Time to NE onset, median (range) days	9 (1–66)	9 (2–44)
Any tocilizumab, n (%)	52 (19)	
Tocilizumab alone, n (%)	18 (7)	
Any corticosteroids, n (%)	56 (21)	
Corticosteroids alone, n (%)	22 (8)	
Both tocilizumab and corticosteroids, n (%)	34 (13)	
Infections, n (%)	110 (41)	33 (12)
Prolonged grade ≥3 cytopenia, ^a n (%)	–	100 (37)
Tumor lysis syndrome, n (%)	2 (1)	2 (1)
Efficacy	Evaluable Patients N=255	
Response	ORR, n (%)	CR, n (%)
DLBCL cohort, all patients	186 (73)	135 (53)
DLBCL NOS (n=131)	89 (68)	63 (48)
Transformed from FL (n=57)	48 (84)	36 (63)
Transformed from indolent lymphoma (n=18)	11 (61)	7 (39)
PMBCL (n=14)	11 (79)	7 (50)
HGBCL (n=33)	25 (76)	20 (61)
FL3B (n=2)	2 (100)	2 (100)
Age ≥65 years (n=107)	83 (78)	65 (61)
LDH ≥500 U/L (n=57)	36 (63)	23 (40)
SPD ≥50 cm ² (n=69)	43 (62)	23 (33)
Chemosensitive (n=85)	66 (78)	46 (54)
Chemorefractory (n=170)	120 (71)	89 (52)
Received prior HSCT (n=87)	68 (78)	55 (63)
Received bridging therapy (n=150)	101 (67)	67 (45)

^aProlonged cytopenias were defined as grade ≥3 laboratory assessments at study Day 29.
CR, complete response; CRS, cytokine release syndrome; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; FL3B, follicular lymphoma grade 3B; HGBCL, high-grade B cell lymphoma; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; LDH, lactate dehydrogenase; NE, neurological events; NOS, not otherwise specified; ORR, overall response rate; PMBCL, primary mediastinal B cell lymphoma; SPD, sum of the product of the greatest diameters; TEAEs, treatment-emergent adverse events.

Tabella 1. Eventi avversi e outcome di efficacia dello studio TRANSCEND-NHL-001.

Bassa incidenza di CRS e neurotossicità gravi

L'incidenza della sindrome da rilascio di citochine (CRS) di qualsiasi grado è stata del 42% e il tempo mediano di insorgenza della sindrome è stato di 5 giorni.

Eventi avversi neurologici di qualsiasi grado si sono manifestati nel 30% dei pazienti, dopo una mediana di 9 giorni dall'infusione di liso-cel.

L'incidenza della CRS grave e della neurotossicità grave è risultata bassa in entrambi i casi. Solo il 2% dei pazienti ha sviluppato una CRS di grado ≥ 3 e solo il 10% eventi avversi neurologici di grado ≥ 3.

«La bassa incidenza della CRS e della neurotossicità gravi e la loro insorgenza relativamente lenta sono elementi a favore dell'impiego di liso-cel in una vasta gamma di pazienti e in ambito ambulatoriale» ha commentato il professore.

Nello studio, i pazienti che hanno richiesto un ricovero in terapia intensiva per gestire queste complicanze gravi sono stati il 7% e solo il 3% ha richiesto la somministrazione di vasopressori per la CRS, mentre il 19% è stato trattato con l'anti-IL6 tocilizumab e il 21% con corticosteroidi. «È importante sottolineare che quasi tutti i casi di CRS e neurotossicità sono stati completamente reversibili» ha rimarcato Abramson.

Bibliografia

J.S. Abramson, et al. Pivotal safety and efficacy results from Transcend NHL 001, a multicenter phase 1 study of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed/refractory (R/R) large B cell lymphomas. Blood (2019);134 (Supplement_1):241.

[Leggi](#)

Linfoma mantellare, risposta quasi del 100% con le CAR T KTE-X19 di Gilead

I pazienti con linfoma mantellare (o linfoma a cellule del mantello) recidivato o refrattario a terapie precedenti possono trarre grande beneficio dal trattamento con le cellule CAR T anti-CD19 KTE-X19. Lo dimostrano i risultati di un'analisi ad interim dello studio di fase 2 **ZUMA-2**, presentati a Orlando al 61° congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Dopo una singola infusione di queste CAR T, il 93% dei pazienti ha risposto al trattamento e il 67% ha ottenuto una risposta completa. Il tasso di risposta obiettiva (ORR) osservato nel trial «è il più alto riportato finora in pazienti nei quali un precedente trattamento con un inibitore di BTK aveva fallito» ha sottolineato il primo autore dello studio, **Michael L. Wang**, dello University of Texas MD Anderson Cancer Center di Houston, presentando i risultati.

Infatti, ha ricordato il professore, negli studi precedenti a braccio singolo, quale è lo ZUMA-2, l'ORR tipico in pazienti con linfoma mantellare progredito dopo un trattamento con inibitori di BTK è risultato compreso fra il 25 e il 42%.

Inoltre, ha riferito Wang, il profilo di sicurezza di KTE-X19 è risultato coerente con quello emerso negli studi precedenti su cellule CAR T anti-CD19.

Proprio grazie ai risultati dello studio ZUMA-2, Kite e Gilead hanno presentato subito dopo il congresso alla Food and Drug Administration (Fda) domanda di approvazione delle CAR T KTE-X19 come trattamento per il linfoma mantellare recidi-



Michael Wang, il primo autore dello studio ZUMA-2

vato/refrattario e hanno reso noto di voler inoltrare la stessa richiesta all'Agenzia europea per i medicinali (Ema) nel primo trimestre del 2020. Il prodotto aveva già ricevuto dall'agenzia Usa lo status di 'breakthrough therapy' e da quella europea la designazione PRIME, che garantiscono in entrambi i casi una valutazione accelerata del dossier registrativo.

KTE-X19 e lo studio ZUMA-2

I pazienti con linfoma mantellare che progrediscono dopo un trattamento con un inibitore di BTK e vengono sottopo-

sti a una terapia di salvataggio hanno outcome sfavorevoli e non possono contare su opzioni terapeutiche curative. In questi casi, infatti, la sopravvivenza globale (OS) mediana è di soli 5 mesi.

KTE-X19 è un prodotto a base di CAR T che può essere considerato una derivazione di axi-cel, le CAR T di Kite/Gilead già approvate dall'EMA e già disponibili anche in Italia per il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B e del linfoma primitivo del mediastino. Il suo CAR è identico a quello di axi-cel, ma l'iter produttivo è stato modificato in modo da permettere una rimozione delle cellule maligne circolanti che potrebbero essere presenti nel sangue del paziente, ha spiegato Wang. Tale modifica rende KTE-X19 un prodotto formalmente diverso da axi-cel, e che deve seguire un iter regolatorio a sé.

Questo trattamento è attualmente in fase di sperimentazione per diverse indicazioni, tra cui anche il linfoma mantellare nello studio registrativo ZUMA-2 (NCT02601313), un trial multicentrico internazionale nel quale sono stati arruolati pazienti adulti con linfoma mantellare ricaduto/refrattario che avevano fatto in precedenza fino a cinque linee di terapia, comprendenti un anticorpo anti-CD20, la chemioterapia e un inibitore di BTK, e che avevano un performance status ECOG pari a 0 o 1.

Complessivamente, sono stati arruolati e sottoposti a leucoferesi 74 pazienti, di cui cinque non sono poi stati trattati con le CAR T, tre a causa del fallimento della produzione e due per il decesso del paziente dovuto alla progressione della malattia. I restanti 69 pazienti sono stati sottoposti alla chemioterapia linfodepletiva prima dell'infusione e 68 sono stati effettivamente trattati con KTE-X19.

Produzione di KTE-X19 rapida ed efficace nel 96% dei casi

L'analisi di efficacia primaria presentata all'ASH si riferisce ai primi 60 pazienti arruolati nello studio. Complessivamente, KTE-X19 è stato prodotto efficacemente per il 96% dei pazienti e somministrato al 92%. Il tempo mediano intercorso tra la leucoferesi e la somministrazione di KTE-X19 è stato di 16 giorni.

«L'efficacia, l'affidabilità e la rapidità della produzione e le tossicità gestibili identificano un ruolo importante e promettente per KTE-X19 nel trattamento di pazienti con linfoma mantellare recidivato/refrattario che hanno un urgente bisogno medico insoddisfatto» ha sottolineato Wang.

Durante la produzione delle CAR T, i partecipanti potevano fare una terapia ponte per tenere sotto controllo il linfoma fino all'arrivo delle cellule, a discrezione dello sperimentatore, che poteva comprendere ibrutinib, acalabrutinib o desametasone, ma non la chemioterapia.

A partire da 5 giorni prima dell'infusione delle CAR T, sono stati sottoposti per 3 giorni consecutivi alla linfodeplezione con fludarabina 30 mg/m² più ciclofosfamide 300 mg/m² e quindi sottoposti a una singola infusione di KTE-X19 con una dose target pari a 2 x 10⁶ cellule CAR T /kg.

L'età mediana dei pazienti arruolati nello studio era di 65 anni (range: 38-79) e il 57% aveva non meno 65 anni. La maggior parte (85%) aveva una malattia in stadio IV e il 56% era a rischio intermedio o alto secondo il Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index. L'indice di proliferazione Ki-67 era ≥ 50% nel 69% dei pazienti e il 17% presentava mutazioni di TP53. Inoltre, il 54% presentava un coinvolgimento del midollo osseo e il 56% aveva una malattia extranodale.

Prima dell'ingresso nello studio, i pazienti avevano già fatto una mediana di tre terapie precedenti, e la maggior parte (81%) ne aveva fatte almeno tre. Quasi tutti erano stati trattati in precedenza con un'antraciclina o bendamustina e il 100% con un anticorpo anti-CD20 e con un inibitore di BTK prima dell'ingresso nello studio. Il 37% ha ricevuto una terapia ponte mentre aspettava che fossero pronte le CAR T, più comunemente con ibrutinib (21% dei casi).

Risposte rapide, che si sono approfondite nel tempo, e durature

Il follow-up mediano all'analisi presentata è stato di 12,3 mesi (range: 7-32,3) e il 47% dei pazienti è stato seguito per non meno di 24 mesi.

Nel 93% di risposte obiettive, 40 (67%) sono risultate risposte complete e 16 (27%) risposte parziali. Tuttavia, Wang ha riferito che diversi partecipanti, il 40%, nei quali inizialmente si era osservata una remissione parziale o solo una stabilizzazione della malattia, alla fine, nel giro di una mediana di 3 mesi (range: 0,9-9,3), hanno raggiunto una risposta completa.

L'autore ha anche detto che le risposte si sono viste rapidamente dopo l'infusione di KTE-X19, con un tempo mediano di risposta pari a un mese (range: 0,8-3,1). Inoltre, le risposte sono apparse durature: la durata mediana della risposta non era stata ancora raggiunta alla fine del follow-up (range 8,6-non stimabile) e di coloro che hanno ottenuto una risposta completa, il 78% era ancora in remissione al momento dell'analisi dei dati.

Per i primi 28 pazienti trattati nello studio, il follow-up mediano è stato di 27 mesi e in questo gruppo il 43% dei responder è rimasto in remissione, suggerendo una lunga durata della risposta, con un plateau nella curva.

I tassi elevati di risposta sembrano essersi tradotti anche in alte percentuali di sopravvivenza. Sia la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana sia l'OS mediana non sono ancora state raggiunte, ma la PFS a 12 mesi è risultata del 61%, con una coda nella curva, e l'OS a 12 mesi dell'83%. «Tratto il linfoma mantellare da 20 anni e ogni volta che vedo un plateau nelle curve di sopravvivenza mi emoziono molto. È vero che il follow-up è molto breve, ma siamo comunque cautamente ottimisti» ha dichiarato Wang.

Profilo di sicurezza gestibile, con CRS e neurotossicità simili agli altri studi

Buone notizie anche sul fronte della sicurezza del trattamento con KTE-X19, che è risultata gestibile.

Gli eventi avversi correlati al trattamento riportati con maggiore frequenza sono stati la piressia (94%), la neutropenia (87%), la trombocitopenia (74%), l'anemia (68%) e l'ipotensione (51%). Si sono registrati anche due eventi avversi di grado 5: un caso di polmonite correlata alla terapia linfo-depletiva e un caso di batteriemia stafilococcica legata all'infusione di KTE-X19.

Quanto agli eventi avversi tipici delle CAR T anti-CD19 già approvate dalle agenzie regolatorie come terapia per i linfomi non-Hodgkin aggressivi, cioè la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la tossicità neurologica, nello studio ZUMA-2 sono risultati in linea con quanto osservato negli studi registrativi precedenti.

Il 91% dei pazienti (62) ha sviluppato una CRS (di grado ≥ 3 nel 15% dei casi), con un tempo mediano di insorgenza di 2 giorni (range: 1-13) e una durata mediana di 11 giorni. La maggior parte degli episodi di piressia, ipotensione e ipossia osservati nello studio erano correlati alla CRS, che è stata gestita trattando i pazienti con l'anti-IL6 tocilizumab (59%) o corticosteroidi (22%).



Tutti i casi si sono risolti, ha sottolineato Wang, e non si sono registrate CRS di grado 5, ma nemmeno neurotossicità di grado 5.

I pazienti che hanno sviluppato tossicità neurologiche dopo l'infusione di KTE-X19 sono stati il 63%, il 31% con un evento di grado ≥ 3 . Il tempo mediano di insorgenza è stato di 7 giorni e la durata mediana dell'episodio pari a 12 giorni. I sintomi più comuni sono stati tremore (35%), encefalopatia (31%) e confusione (21%), gestiti con tocilizumab (26%) e corticosteroidi (38%).

Da segnalare un caso di edema cerebrale di grado 4 confermato dalla risonanza magnetica. Dopo essere stato intubato, questo paziente è stato sottoposto a una terapia aggressiva, comprendente tocilizumab, siltuximab, steroidi ad alte dosi, Ara C intratecale più desametasone, mannitolo, ventriculostomia e globulina anti-timocitaria (ATG) di coniglio ev. Grazie a questo intervento, il problema si è completamente risolto e al momento dell'analisi il paziente era in remissione completa da 24 mesi, ma Wang ha riferito di averlo visitato da poco e di averlo trovato ancora in remissione completa dopo oltre 30 mesi. L'autore ha anche sottolineato che è la prima volta che si segnala l'impiego dell'ATG per il trattamento delle neurotossicità correlate alle CAR T.

In conclusione

«ZUMA-2 è il primo studio multicentrico di fase 2 in cui si è utilizzata la terapia con cellule CAR T per il linfoma mantellare recidivato/refrattario e questi risultati ad interim di efficacia e sicurezza sono estremamente incoraggianti» ha affermato, infine, il professore.

«Anche se lo studio continua, i risultati che abbiamo presentato, tra cui il profilo di sicurezza gestibile, indicano questa terapia come un'opzione efficace e praticabile per i pazienti con linfoma mantellare recidivante o refrattario» ha concluso Wang, aggiungendo che serve naturalmente un follow-up maggiore per confermare quanto riscontrato finora.

Bibliografia

M.L. Wang, et al. KTE-X19, an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, in Patients (Pts) With Relapsed/Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL): Results of the Phase 2 ZUMA-2 Study. Blood (2019);134 (Supplement_1):754.

[Leggi](#)



Leucemia linfoblastica acuta, CAR T tisagenlecleucel mantengono le promesse anche nel mondo reale

Le cellule CAR T tisagenlecleucel sono efficaci contro la leucemia linfoblastica acuta ricaduta o refrattaria nel mondo reale tanto quanto nel setting più favorevole degli studi clinici, se non di più. A dimostrarlo è un'analisi dei dati di un registro statunitense, **CIBMTR-CT**, nel quale sono stati inseriti anche pazienti colpiti da questa forma di leucemia e trattati con tisagenlecleucel.

I risultati ottenuti in questi pazienti nella cosiddetta 'real life', la pratica clinica di tutti i giorni, sono stati presentati di recente al 61° congresso dell'American Society of Hematology (ASH) e confermano i dati di efficacia riportati nello studio registrativo ELIANA, mentre il profilo di sicurezza sembra essere addirittura più favorevole.

Efficacia simile, tossicità inferiore nella 'real life'

Nei 146 bambini e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta ricaduta/refrattaria trattati nel mondo reale e per i quali sono disponibili 3 o più mesi di follow-up, il miglior tasso di risposta complessiva (risposta completa/ risposta completa con recupero ematologico incompleto), è risultato dell'85%; un dato lievemente

migliore rispetto a quello ottenuto nello studio ELIANA, 82%, pubblicato nel febbraio 2018 sul New England Journal of Medicine e relativo a 79 pazienti seguiti per una mediana di 13,1 mesi (**tabella 1**).

Inoltre, nei 154 pazienti nei quali si è valutata la sicurezza del trattamento, l'incidenza della sindrome da rilascio di citochine (CRS) e quella delle tossicità neurologiche di grado 3 o superiore è stata rispettivamente del 14% e dell'8%, rispetto al 48% e 13% registrati nello studio ELIANA (**tabella 1**).

	CIBMTR Registry N=154 ^a (%)	ELIANA ^b N=79 (%)	
CR	85	82	^a Efficacy set N=146; safety set N=154
MRD negative	99	100	^b Grupp, et al. Blood 2018, Abstr 895
DOR at 6 months	72	80	^c ASTCT CRS grading
EFS at 6 months	66	71	^d ASTCT ICANS grading
OS at 6 months	87	89	^e UPenn grading
CRS (Gr. \geq 3)	14 ^c	48 ^e	^f MedDRA SMQ: non- infectious encephalopathy/ delirium
Neurotoxicity (Gr. \geq 3)	8 ^d	13 ^f	

Tabella 1. Confronto fra gli outcome nel registro CIBMTR-CT e nello studio ELIANA.

«È emozionante vedere come gli oncologi stiano usando tisagenlecleucel e come i pazienti vi rispondano nella pratica clinica quotidiana» ha dichiarato **Stephan A. Grupp**, Direttore del programma di immunoterapia oncologica presso il Children's Hospital di Philadelphia, oltre che Professore di pediatria presso la Perelman School of Medicine dell'Università della Pennsylvania.

«Stiamo osservando dati di efficacia più numerosi, che replicano ciò che abbiamo visto nel corso dello studio registrativo; inoltre, la raccolta di questi dati ci permette di ottenere una chiara visione degli eventi avversi durante la somministrazione di tisagenlecleucel» ha aggiunto Grupp, che è anche l'autore principale dello studio ELIANA.

Tisagenlecleucel

Sviluppata da Novartis, tisagenlecleucel è una terapia a base di cellule CAR T che hanno come bersaglio l'antigene CD19 espresso sulle cellule tumorali della linea B. Il prodotto è stato approvato nell'agosto 2018 dalla European Medicines Agency (Ema) per il trattamento dei pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva, oltre che dei pazienti adulti con linfoma a grandi cellule B recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. Praticamente un anno dopo è arrivato anche il via libera dall'Agenzia Italiana del farmaco (Aifa), grazie al quale tisagenlecleucel è diventata la prima terapia con CAR T disponibile nel nostro Paese ed è, ad oggi, l'unica indicata per la leucemia linfoblastica acuta.

Al congresso ASH sono stati presentati anche dati del registro CIBMTR-CT relativi a pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato/refrattario trattati con tisagenlecleucel, dati che anch'essi confermano un'efficacia nel mondo reale analo-



Il professor Stephan Grupp, che ha presentato i dati del registro CIBMTR-CT relativi ai pazienti con leucemia linfoblastica acuta trattati con le cellule CAR T tisagenlecleucel.

ga a quella osservata nel trial registrativo, lo studio JULIET, e un profilo di sicurezza anche in questo caso più favorevole.

«Queste due analisi dimostrano che tisagenlecleucel, quando impiegato nella pratica clinica, al di fuori dall'ambito specifico di un trial clinico, consegue risultati in termini di efficacia e sicurezza coerenti con quanto emerso dagli studi registrati. Si tratta di dati che aumentano la nostra conoscenza su questo trattamento e costituiscono una conferma importante che ci aiuta nel nostro impiego clinico di tisagenlecleucel» ha commentato **Paolo Corradini**, Presidente della Società Italiana di Ematologia (SIE) e direttore del Dipartimento di Oncologia e oncoematologia dell'Università degli Studi di Milano.

«Vanno comunque fatte due premesse fondamentali: primo, dev'essere chiaro che ad oggi si tratta di una strategia destinata a pazienti selezionati; secondo, va applicata in centri selezionati e in base ai criteri stabiliti dall'Aifa» ha precisato l'esperto.

Il registro CIBMTR-CT

Il registro del Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) è stato istituito per raccogliere dati a lungo termine sui pazienti che sono stati sottoposti a un'immunoterapia cellulare e a partire dal settembre 2018 è stato utilizzato dal CIBMTR e da Novartis per effettuare uno studio prospettico post-marketing, denominato **PICTOR (CTLO19B2401)/CIBMTR SC 17-08**, sull'impiego di tisagenlecleucel nel 'mondo reale', per raccogliere dati di efficacia e sicurezza a lungo termine sui pazienti trattati con queste CAR T.

Lo studio, in particolare, prevede di seguire per 15 anni 1000 con leucemia linfoblastica acuta e 1500 pazienti con linfoma trattati con tisagenlecleucel. Il primo paziente con leucemia linfoblastica acuta iscritto nel registro è stato sottoposto all'infusione nel novembre 2017 e il protocollo prevede che i partecipanti si-

ano valutati prima dell'infusione, poi dopo 3, 6 e 12 mesi e, in seguito, ogni anno dopo il trattamento con tisagenlecleucel.

Al congresso ASH sono stati presentati dati di efficacia e sicurezza con un follow-up mediano di 6 mesi (range: 1-14). Inoltre, per l'attribuzione del grado della CRS e delle tossicità neurologiche (ICANS) si sono utilizzati i criteri attualmente più aggiornati, quelli definiti nel giugno 2018 da una consensus conference dell'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT, ex ASBMT).

Pazienti trattati in 45 centri

Ad oggi, 45 centri hanno trattato i pazienti con tisagenlecleucel. L'età mediana dei partecipanti, al momento dell'analisi dei dati, era di 13 anni (range: <1-26), leggermente superiore a quella della popolazione dello studio ELIANA, che era di 11 anni (range: 3-23).



Prima del trattamento con le CAR T, il 12,8% dei pazienti presentava un coinvolgimento extramidollare e il 7,7% un coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Inoltre, il 48,2% aveva già fatto almeno tre linee di terapia e il 28,1% era già stato sottoposto al trapianto allogenico di cellule staminali.

Il tempo mediano intercorso tra la diagnosi e l'infusione di tisagenlecleucel è stato di 32 mesi e quello dall'inizio della produzione di queste CAR T all'infusione nel paziente pari a 33 giorni (range: 21-91).

Prima della somministrazione di tisagenlecleucel, la maggior parte dei pazienti (il 97%) è stata sottoposta alla chemioterapia linfodepletiva con fludarabina e ciclofosfamide. Dopodiché, tutti sono stati trattati con la dose di tisagenlecleucel approvata dalla Food and Drug Administration (e anche dall'EmA, e la dose mediana somministrata è risultata di $1,9 \times 10^6/\text{kg}$ (range: $0,2-4,6 \times 10^6/\text{kg}$) cellule T vitali CAR-positivo per i bambini di meno di 50 kg di peso e $0,9 \times 10^8$ (range $0,1-2,3 \times 10^8$) cellule T vitali CAR-positivo per i bambini e i giovani adulti con un peso pari o superiore ai 50 kg.

Vitalità cellulare e dose somministrata non correlate alla risposta

La migliore percentuale di risposta complessiva è risultata dell'85% e quella dei pazienti con malattia minima residua (MRD) negativa del 99%. Fatto importante, la terapia funziona anche nei bambini più piccoli. Infatti, dei 9 pazienti che al momento dell'infusione avevano meno di 3 anni, l'89% ha risposto in modo completo al trattamento e tutti hanno raggiunto la negatività della MRD.

La durata della risposta a 6 mesi è risultata del 72,4%, quella della sopravvivenza libera da eventi (EFS) del 66,2% e quella della sopravvivenza globale (OS) dell'87,2% (**figura 1**).

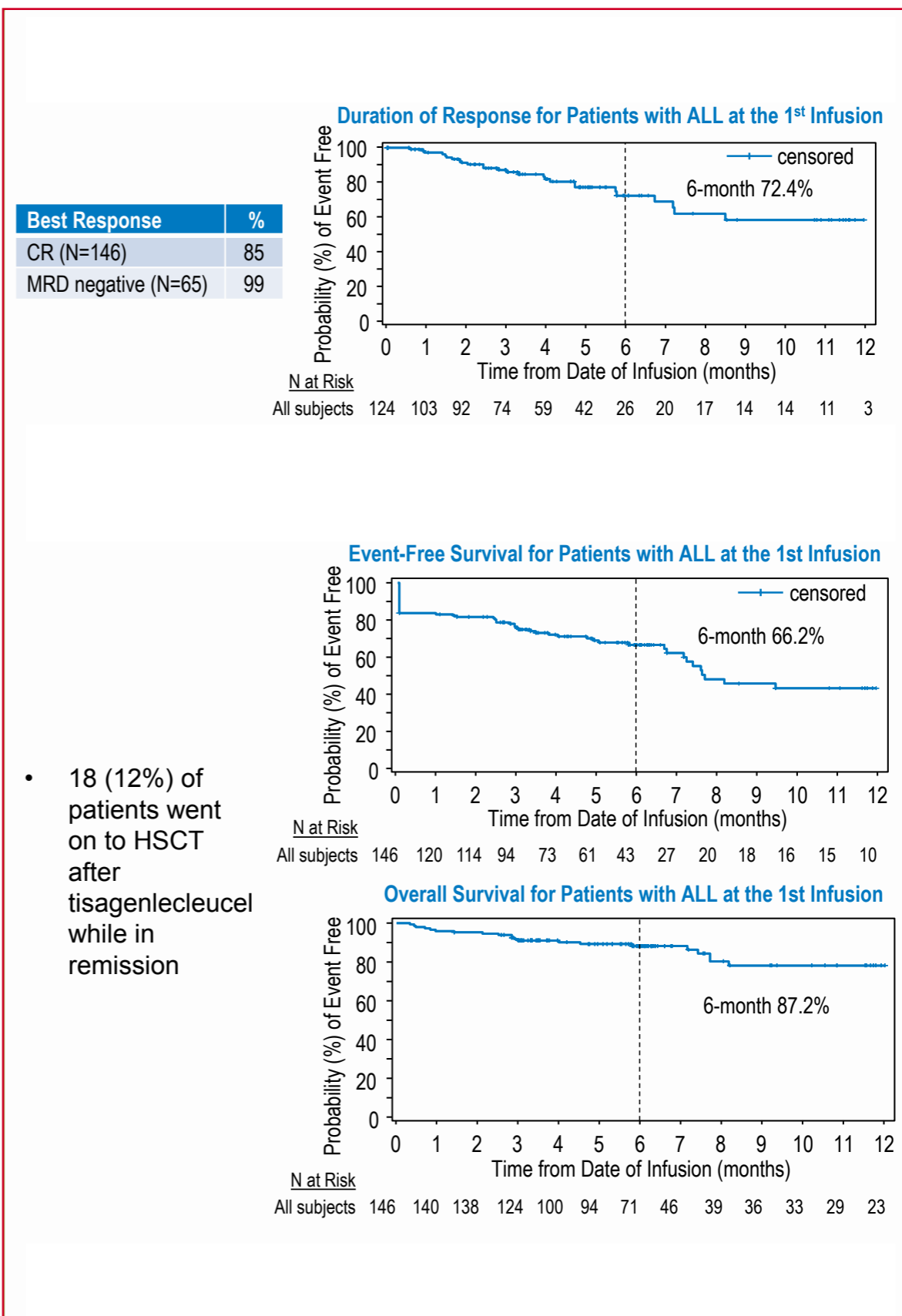


Figura 1. Durata della risposta, EFS e OS dei pazienti trattati con tisagenlecleucel nel registro CIBMTR- CT.

Nessuna delle caratteristiche di produzione analizzate (vitalità cellulare, potenza, efficienza di trasduzione) è risultata associata all'efficacia o alla sicurezza, così come la dose cellulare non è risultata correlata alla risposta al trattamento. È importante sottolineare, infine, che la vitalità cellulare non ha mostrato alcuna associazione con la migliore risposta globale: i pazienti trattati con un prodotto caratterizzato da una vitalità cellulare inferiore all'80% (ma almeno del 60%) hanno mostrato outcome paragonabili a quelli osservati nei pazienti trattati con un prodotto con una vitalità cellulare dell'80% o superiore.

Profilo di sicurezza migliore nella 'real life'

Il profilo di sicurezza è apparso nel complesso più favorevole rispetto a quello dello studio ELIANA.

L'Incidenza della CRS di qualsiasi grado è risultata del 57% (77% nello studio registrativo), nel 27% dei casi la sindrome è stata trattata con l'anti-IL6 tocilizumab e nel 5% dei casi con corticosteroidi. Il tempo mediano di esordio di questa complicanza è stato di 5 giorni e la sua durata mediana di 6 giorni.

Le tossicità neurologiche di qualsiasi grado, invece, hanno avuto un'incidenza del 24% (40% nello studio ELIANA), nell'8% dei pazienti sono state trattate con antiepilettici e nel 3% con corticosteroidi. Sia il tempo mediano di esordio sia la durata mediana di questi eventi avversi sono stati di 7 giorni.

Il 50% dei pazienti ha sviluppato ipogammaglobulinemia e il 47% è stato quindi trattato con immunoglobuline. Inoltre, il 42% ha sviluppato infezioni (batteriche nel 27% dei casi, virali nel 19%).

Durante il follow-up si sono registrati sei decessi, di cui due dovuti alla progressione della malattia, uno a emorragia cerebrale, uno a un'infezione batterica, uno a un'insufficienza multiorgano e uno alla CRS.

Bibliografia

S. Grupp, et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry. Blood (2019)134;(Supplement_1):2619.

[Leggi](#)



Leucemia linfatica cronica, le CAR T liso-cel mantengono le promesse nei pazienti altamente pretrattati

Le cellule CAR T liso-cel (lisocabtagene maraleucel, note in precedenza con la sigla JCAR017) continuano a mostrare una promettente attività clinica e una tossicità gestibile in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica o linfoma linfocitico a piccole cellule ad alto rischio, pesantemente pretrattati e tutti progrediti dopo un trattamento con l'inibitore di BTK ibrutinib. La conferma arriva dai risultati aggiornati dello studio di fase 1/2 **TRANSCEND-CLL-004**, presentati al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a Orlando.

I risultati preliminari erano stati presentati l'anno scorso, sempre al congresso ASH, e nel giugno scorso, al congresso dell'ASCO era stato riportato un aggiornamento. I dati presentati ora a Orlando ricalcano sostanzialmente quelli precedenti, dimostrando quindi che l'efficacia del trattamento si mantiene nel tempo.

Dopo un follow-up mediano di 11 mesi, 18 dei 22 pazienti valutabili per l'efficacia (l'82%) hanno mostrato una risposta, che nel 45,5% dei casi è stata una risposta completa o una risposta completa con recupero incompleto dell'emocromo come migliore risposta obiettiva (**tabella 1**).

Da notare che nel gruppo dei pazienti valutabili, ve n'erano 9 già trattati sia con ibrutinib sia con l'inibitore di BCL2 venetoclax, e in questo sottogruppo il tasso di risposta complessivo è risultato dell'89% (otto pazienti su 9), con un tasso di risposta completa del 67% (sei pazienti).



Tanya Siddiqi,
l'autrice principale
dello studio TRAN-
SCEND-CLL-004.

«Le risposte cliniche sono state rapide, sono migliorate nel tempo e sono apparse profonde e durature» ha affermato l'autrice principale dello studio, **Tanya Siddiqi**, dell'Ospedale City of Hope di Duarte, in California.

Tra i 20 pazienti nei quali si è potuta valutare la malattia minima residua (MRD), la non rilevabilità dell'MRD entro 30 giorni dall'infusione di liso-cel è stata raggiunta nel sangue nel 75% dei casi e nel midollo osseo nel 65%. Tra gli 8 pazienti trattati

in precedenza sia con ibrutinib sia con venetoclax e per i quali era disponibile lo stato dell'MRD, l'87,5% ha raggiunto la non rilevabilità dell'MRD nel sangue e il 75% nel midollo osseo entro 30 giorni dal trattamento (**tabella 1**).

«Ad oggi, nella pratica clinica, le percentuali di risposta completa ed MRD-negatività nel setting della malattia recidivata restano inadeguate, specialmente quando si usa la monoterapia, e i pazienti che progrediscono nonostante il trattamento con i nuovi farmaci target hanno outcome scadenti. Pertanto, c'è ancora bisogno di terapie efficaci per i pazienti che recidivano, specie quelli in cui hanno fallito sia gli inibitori di BTK sia venetoclax» ha osservato Siddiqi.

Liso-cel è una terapia sperimentale a base di cellule CAR T diretta contro l'antigene CD19 e caratterizzata da una composizione definita di cellule CAR T CD4+ e CD8+, somministrate separatamente a dosi target uguali di cellule T CD8+ e CD4+ CAR-positivo (CAR+). «Disporre di un prodotto di composizione definita, con una bassa variabilità del rapporto tra CD8+ e CD4+, potrebbe tradursi non solo in una tossicità minore, ma anche in una tossicità più prevedibile» ha commentato l'autrice.

Lo studio TRANSCEND-CLL-004

Lo studio TRANSCEND-CLL-004 (NCT03331198) ha coinvolto 23 pazienti con leucemia linfatica cronica o linfoma linfocitico a piccole cellule recidivati o refrattari, che non potevano essere trattati con inibitori di BTK o nei quali un trattamento precedente aveva fallito. Per poter partecipare, i pazienti ad alto rischio (cioè portatori della delezione 17p o di mutazioni di TP53, con IGVH non mutate o con un cariotipo complesso) dovevano essere già stati trattati senza successo con almeno due linee di terapia, mentre quelli con malattia a rischio standard con non meno di tre linee; inoltre, tutti dovevano avere un performance status ECOG non superiore a 1.

Dopo essere stati sottoposti a linfodeplezione con fludarabina 30 mg/m² e ciclofosfamide 300 mg/m², da 2 a 7 giorni dopo i partecipanti sono stati trattati con liso-cel (9 con 50 milioni di cellule CAR T+, il livello di dose 1, e i restanti 14 con 100 milioni di cellule CAR T+, il livello di dose 2). La risposta è stata valutata con i criteri dell'International Workshop on CLL 2008, mentre l'MRD è stata misurata nel sangue mediante citometria a flusso e nel midollo osseo mediante sequenziamento di ultima generazione (NGS).

L'età mediana dei pazienti era di 66 anni, il 47,8% era di sesso maschile e il 34,8% aveva una malattia 'bulky'. Quasi i tre quarti (73,9%) dei partecipanti sono stati sottoposti a un qualche trattamento ponte mentre aspettavano che fossero pronte le CAR T

	Tutti i pazienti valutabili
Risposta	N = 22
Migliore risposta obiettiva, N (%)	18 (82) (IC al 95% 59,7-94,8)
- Risposta completa	10 (45,5)
- Risposta parziale	8 (36)
- Stabilizzazione della malattia	3 (14)
- Progressione della malattia	1 (4,5)
MRD-negatività, N (%)	N = 20
Nel sangue (citometria a flusso)	15 (75)
Nel midollo osseo (NGS)	13 (65)
Farmacocinetica	
Tempo mediano di raggiungimento del picco di espansione delle cellule CAR T+	15 giorni (range: 15-22)
Cmax mediana	126 cellule CAR T+/mcl (range: 4,45-320)
AUC ₁₋₂₉ mediana	1110 giorni*cellule/mcl (range:34-2120)

Tabella 1. Outcome di efficacia e farmacocinetica nello studio TRANSCEND-CLL-004.



e l'83% presentava caratteristiche correlate a un alto rischio di progressione, tra cui un cariotipo complesso (il 48%), la delezione 17p (il 35%) e/o mutazioni di TP53 (il 61%). Inoltre, i pazienti avevano già fatto una mediana di cinque precedenti linee di terapia (range da 2 a 11) e tutti erano già stati trattati con ibrutinib.

Nel 39% dei casi erano fallite sia la terapia con gli inibitori di BTK sia quella con venetoclax. Da notare che le caratteristiche di base di questa coorte erano simili a quelle della popolazione complessiva studiata.

Un paziente ha sviluppato la trasformazione di Richter prima della somministrazione di liso-cel ed è stato quindi escluso dall'analisi di efficacia. Tuttavia, ha riferito Siddiqi, questo paziente ha ottenuto una risposta completa come migliore risposta.

Risposte che durano e si approfondiscono nel tempo

Dei 22 pazienti analizzati per valutare l'efficacia, 15 (il 68%) hanno mostrato una risposta entro 30 giorni dalla somministrazione di liso-cel. Sei di queste risposte (27%) si sono approfondite nel tempo; infatti, tre pazienti sono passati da una risposta parziale a una risposta completa, che in due di essi non è stata raggiunta prima di un anno dal trattamento.

Dei 12 pazienti che mostravano una risposta completa o parziale a 6 mesi, 10 (l'83%) erano ancora in risposta a 9 mesi. «Ora come ora, otto pazienti sono stati trattati da un anno o anche più e mantengono la risposta o l'hanno addirittura migliorata nel tempo» ha sottolineato Siddiqi.

Dei 15 pazienti che hanno raggiunto l'MRD-negatività nel sangue periferico, 12 (l'80%) hanno mantenuto la risposta nel tempo e i tre che non l'hanno mantenuta sono andati incontro a una progressione della malattia, con trasformazione di Richter.

Tossicità gestibile

In tutti i pazienti si sono manifestati eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado, con entrambi i livelli di dose testati, e il 96% dei pazienti ha manifestato eventi avversi di grado ≥ 3 .

Circa il 74% ha sviluppato sindrome da rilascio di citochine (CRS) di qualsiasi grado e il 9% CRS di grado 3, ma non ci sono stati casi di CRS di grado 4 o 5.

Più di un terzo dei pazienti (il 39%) ha mostrato eventi avversi neurologici, ma solo cinque hanno sviluppato neurotossicità di grado 3 o 4 e non si sono registrati casi di neurotossicità di grado 5.

Per gestire la CRS e gli eventi neurologici, tre quarti dei pazienti (il 75%) sono stati trattati precocemente con l'anti-IL6 tocilizumab e/o steroidi.

Al di là della CRS e delle neurotossicità, gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3/4 più comuni sono stati anemia (78%), trombocitopenia (70%), neutropenia (56,5%) e leucopenia (43,5%). Inoltre, il 17,4% dei pazienti ha sviluppato sindrome da lisi tumorale di grado ≥ 3 .

Due pazienti trattati con il livello di dose più alto hanno sviluppato tossicità dose-limitanti (ipertensione di grado 4 in un caso ed encefalopatia di grado 3, debolezza muscolare di grado 3 e sindrome da lisi tumorale di grado 4 nell'altro paziente), che in entrambi i casi si sono risolte.

La Siddiqi ha riferito che pazienti con un carico tumorale più elevato sembrano essere a maggior rischio di sviluppare neurotossicità; tutti e 9 i pazienti che hanno sviluppato un evento avverso neurologico di qualsiasi grado avevano, infatti, un alto carico tumorale. Inoltre, sono risultati fattori associati in

modo significativo allo sviluppo di neurotossicità livelli iniziali elevati di interleuchina (IL)-16 e di fattore di necrosi tumorale (TNF). I livelli di IL-16 e TNF sono risultati anche direttamente correlati al carico tumorale linfonodale.

Questi risultati, ha concluso l'autrice, giustificano il proseguimento dello studio con la fase 2, per la quale è già in corso l'arruolamento dei pazienti, che saranno trattati con il livello di dose più alto di liso-cel.

Bibliografia

T. Siddiqi, et al. Rapid undetectable MRD (uMRD) responses in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) treated with lisocabtagene maraleucel (liso-cel), a CD19-directed CAR T cell product: updated results from Transcend CLL 004, a phase 1/2 study including patients with high-risk disease previously treated with ibrutinib. Blood (2019);134 [Supplement_1]:503.

[Leggi](#)



Mieloma multiplo, risposta del 100% con le CAR T di Janssen

All'edizione 2019 del congresso dell'American Society of Hematology (ASH), riflettori puntati sui risultati dello studio **CARTITUDE-1** su pazienti con mieloma multiplo ricaduto/refrattario sottoposti alla terapia con cellule CAR T JNJ-4528, che hanno come bersaglio l'antigene BCMA espresso sulla superficie delle cellule tumorali. Il 100% dei 29 pazienti infusi – soggetti che erano già stati trattati con una mediana di cinque terapie o per i quali i trattamenti standard non funzionavano più – ha, infatti, risposto all'infusione di JNJ-4528, con risposte rapide e profonde.

«Stiamo riscontrando un alto tasso di risposta, e la maggior parte dei pazienti raggiunge la negatività della malattia minima residua» ha affermato la prima autrice dello studio, **Deepu Madduri**, del Tisch Cancer Institute del Mount Sinai Hospital New York in una nota. «Considerando che tutti questi soggetti erano già stati trattati più volte, questi risultati sono estremamente incoraggianti».

Tutti i pazienti valutabili trattati con JNJ-4528 avevano una malattia minima residua (MRD) negativa all'ultima valutazione e tutti, tranne due, non mostravano segni di progressione dopo un follow-up mediano di 6 mesi.

«Lo studio con le CAR T anti-BCMA di Janssen ha mostrato risultati davvero molto promettenti. Sebbene si tratti di una casistica limitata (29 pazienti della fase 1) le percentuali di risposta globale (100%) e di risposta completa (69%) sono molto alte e fanno sperare che questo tipo di risposta pos-



Deepu Madduri, l'autrice che ha presentato i dati dello studio CARTITUDE-1.

sa essere duraturo, cambiando il trattamento nel mieloma multiplo ricaduto» ha commentato **Paolo Corradini**, Direttore della struttura di Ematologia Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, e Presidente della Società Italiana di Ematologia (SIE). Tanto più, ha sottolineato il professore, se si considera che «L'attività di queste CAR T è stata testata in una popolazione di pazienti con mieloma a prognosi molto sfavorevole, perché avevano già fallito tutte le opzioni terapeutiche importanti (inibitore del proteasoma, immunomodulatori e daratumumab)».

Bisogno clinico ancora da soddisfare

Anche se negli ultimi anni si sono fatti passi avanti straordinari nella cura del mieloma multiplo, con nuovi farmaci che hanno migliorato l'aspettativa di vita dei pazienti, non si è ancora trovata una cura capace di garantire una guarigione definitiva.

«Siamo in grado di ottenere la remissione della malattia, ma la maggior parte dei pazienti sfortunatamente recidiva, e per coloro che hanno recidivato più volte la prognosi è estremamente sfavorevole» ha spiegato l'autrice.

In questa popolazione pesantemente pretrattata, caratterizzata da un alto bisogno medico insoddisfatto, la sopravvivenza globale (OS) mediana è inferiore a 12 mesi. «C'è davvero bisogno di un prodotto da offrire a questi pazienti, che possa indurre risposte profonde e durature; inoltre, anche se non si può ancora parlare di guarigione, avere a disposizione un trattamento una tantum significa che questi pazienti non devono più venire in ospedale per i trattamenti settimanali e alcuni stanno anche sufficientemente bene per poter viaggiare».

Le cellule CAR T JNJ-4528

Sviluppata da Janssen e in fase di sperimentazione negli Stati Uniti e in Europa, JNJ-4528 è una terapia a base di cellule CAR T anti-BCMA caratterizzate dalla presenza di non uno solo, bensì due domini di riconoscimento diretti contro altrettanti epitopi specifici del BCMA, proprietà che gli conferisce un'alta affinità di legame con l'antigene bersaglio (**figura 1**).

Inoltre, ha spiegato la Madduri, JNJ-4528 ha una composizione unica, preferenzialmente arricchita di cellule T CD8+, che si pensa siano la popolazione più importante per l'eliminazione delle cellule tumorali.

Lo scorso aprile, la European Medicines Agency ha concesso a JNJ-4528 la designazione PRIME, mentre nel dicembre scorso

la Food and Drug Administration, proprio in concomitanza con il congresso ASH, gli ha conferito quella di 'breakthrough therapy' per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario. In entrambi i casi, la decisione delle due agenzie garantirà un iter regolatorio accelerato ed è il frutto dei risultati dello studio CARTITUDE-1, ma anche dei risultati dello studio di fase 1b/2 LEGEND-2, uno studio precedente molto simile, nel quale si sono ottenuti risultati impressionanti in una popolazione cinese, con le CAR T LCAR-B38M un prodotto praticamente identico sperimentato in Cina da Legend Biotech, partner di sviluppo di Janssen.

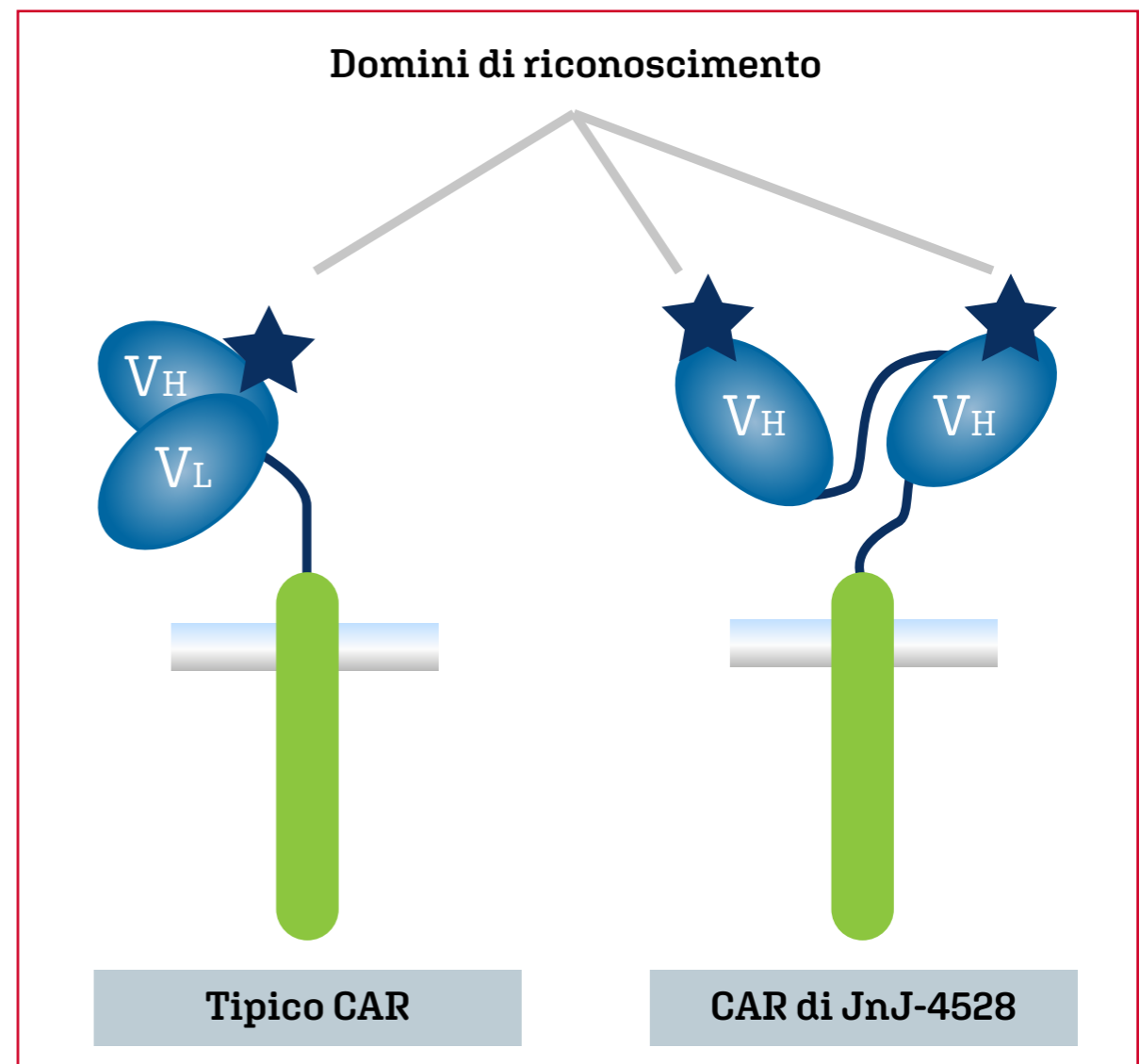


Figura 1. Il CAR di JNJ-4528.

Lo studio CARTITUDE-1

CARTITUDE-1 (NCT03548207), sponsorizzato da Janssen e attualmente condotto in collaborazione con Legend Biotech USA negli Stati Uniti e in Europa, è uno studio multicentrico di fase 1b/2, in aperto, al quale partecipano oltre 30 centri statunitensi ed europei, e che dovrebbe arrivare a coinvolgere circa 110 pazienti.

L'obiettivo principale della fase 1b, ormai conclusa, era quello di caratterizzare la sicurezza del prodotto e identificare la dose da utilizzare nella fase 2, mentre quello della fase 2 è il tasso di risposta complessiva (ORR), valutato in base ai criteri dell'International Myeloma Working Group.

I partecipanti sono pazienti con mieloma multiplo misurabile e progressivo, con un performance status ECOG non superiore a 1, trattati in precedenza con almeno tre regimi, comprendenti un inibitore del proteasoma, un immunomodulatore e un anticorpo anti-CD38, e progrediti entro 12 mesi dall'inizio del trattamento più recente, o doppiamente refrattari a un immunomodulatore e un inibitore del proteasoma.

Dopo essere stati sottoposti a una chemioterapia linfodepletiva per 3 giorni, i pazienti hanno ricevuto un'infusione di JNJ-4528 a una dose mediana pari a $0,73 \times 10^6$ ($0,52-0,89 \times 10^6$) cellule CAR T-positivi vitali/kg e il follow-up mediano al momento della presentazione dei dati era pari a 6 mesi (range: 3-14).

Molti pazienti 'penta-esposti' e 'triplo-refrattari'

Una volta infusi, sono stati esaminati dopo 28 giorni, 6 mesi e un anno per valutare la risposta al trattamento.

I 29 pazienti analizzati avevano un'età mediana di 60 anni (range: 50-75) e avevano già fatto una mediana di cinque terapie (range: 3-18), alcuni ne avevano fatte fino a otto; il 25% di essi (7) presentava un profilo citogenetico ad alto rischio,

l'86% (25) aveva fatto in precedenza il trapianto autologo, tutti erano già stati trattati con un inibitore del proteasoma, un immunomodulatore e un anticorpo anti-CD-38 e l'86% (25 pazienti) era risultato refrattario a tutte e tre le classi di farmaci; inoltre, il 72% (21 pazienti) erano già stati trattati con due o più inibitori del proteasoma, due o più immunomodulatori e un anti-CD-38 (pazienti 'penta-esposti') e il 31% (9 pazienti) era risultato 'penta-refrattario'.

Risposta completa in quasi il 70% dei pazienti

Tutti i pazienti hanno mostrato una risposta clinica all'infusione di JNJ-4538 (ORR pari al 100%), il 66% ha ottenuto una risposta completa stringente, il 3% una risposta completa, il 17% una risposta parziale molto buona e il 14% una risposta parziale. Il tempo mediano di ottenimento della prima risposta è stato di un mese, così come quello di ottenimento della risposta completa.

«Il 69% dei pazienti ha risposto in modo completo, il che significa che non mostravano evidenze di cellule mielomatose nel midollo osseo o nel sangue, mentre l'86% ha raggiunto una remissione parziale molto buona o migliore» ha commentato la Madduri, aggiungendo che «in ogni singolo paziente si è osservata un'espansione delle cellule T».

Espansione preferenziale delle cellule T CD8+ della memoria

Tutti i pazienti hanno mostrato un picco consistente di espansione delle cellule CAR T tra il giorno 10 e il giorno 14 e, al momento del picco, si è osservata un'espansione preferenziale delle cellule T CD8+ della memoria, che sono importanti per mantenere la funzione effettrice.

«Ciò che pensiamo renda questo prodotto unico è proprio l'espansione preferenziale delle cellule T CD8+ con fenotipo del-

la memoria centrale, le quali, ipotizziamo, sono in grado di non esaurirsi troppo spesso e di mantenere una funzione effettrice prolungata» ha sottolineato l'autrice, aggiungendo che entro 3 mesi dall'infusione solo il 40% dei pazienti mostrava ancora la presenza di cellule CAR T, ma la rilevabilità di queste cellule non ha avuto un ruolo nell'approfondirsi della risposta.

Profilo di sicurezza gestibile

Per quanto riguarda la sicurezza, il 93% dei pazienti (27) ha sviluppato una sindrome da rilascio di citochine (CRS), ma solo in due casi di grado 3 o superiore, fra cui una CRS prolungata di grado 4, che è diventata di grado 5 dopo 99 giorni e ha portato al decesso del paziente. Nel 76% dei casi, quest'evento avverso è stato trattato con l'anti-IL6 tocilizumab.

Il tempo mediano di insorgenza della CRS è stato di 7 giorni, e oltre il 90% dei pazienti l'ha sviluppata tra il quinto e in nono giorno post-infusione. «In questo, JNJ-4528 differisce rispetto alla maggior parte degli altri prodotti a base di CAR T, nei quali si ha una rapida espansione delle cellule e quindi anche la CRS si manifesta entro i primi 2 giorni» ha osservato la Madduri.

Quanto alla neurotossicità – un altro evento avverso caratteristico della terapia con le CAR T – è risultata poco frequente: solo tre pazienti (il 10%) hanno mostrato eventi avversi neurologici e solo in un caso di grado ≥ 3 .

Gli eventi avversi ematologici comuni (con un'incidenza $\geq 25\%$) sono stati la neutropenia (93% di qualsiasi grado e 93% di grado ≥ 3), l'anemia (86% e 55%), la trombocitopenia (86% e 69%), la leucopenia (52% e 52%) e la linfopenia (45% e 31%).

Gli eventi avversi non ematologici riportati in almeno il 25% dei pazienti sono stati l'aumento dell'AST (31%), l'aumento dell'ALT (28%), la diarrea (28%) e le infezioni delle vie respiratorie superiori (28%), mentre gli eventi avversi non ematologici di grado ≥ 3 sono stati poco frequenti e rappresentati per lo più dall'aumento dell'AST (7%), l'aumento dell'ALT (3%) e la diarrea (3%).

Auspicabile un'approvazione in tempi brevi

Il mieloma multiplo è un po' in ritardo per quanto riguarda lo sviluppo di terapie con cellule CAR T rispetto ad altri tumori



ematologici, quali la leucemia linfoblastica acuta e alcuni tipi di linfoma non-Hodgkin; per questi, infatti, esistono già due prodotti a base di CAR T approvati dalle agenzie regolatorie, già disponibili anche in Italia, mentre per il mieloma multiplo non ce ne sono ancora.

Grazie ai risultati dello studio CARTITUDE-1, tuttavia, «ora si spera che ne avremo uno nel prossimo futuro e ci aspettiamo che JNJ-4528 sia approvato in tempi brevi» ha commentato **Adriana Rossi**, del Multiple Myeloma Center presso il New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center di New York.

L'ematologa ha spiegato che quando sono stati presentati i risultati dello studio LEGEND-2, tutti sono rimasti molto colpiti dai dati, ma questo studio è stato fatto su una popolazione di pazienti cinesi, che sono diversi da quelli statunitensi ed europei, specialmente per quanto riguarda i farmaci utilizzati.

Risultati simili a quelli dello studio LEGEND-2

CARTITUDE-1, ha detto sottolineato l'esperta, è un trial condotto su pazienti caucasici 'penta-esposti' e 'triplo-refrattari', che ha mostrato risultati simili. «Vedere risposte altrettanto impressionanti con una tossicità tollerabile, come nello studio LEGEND-2, è impressionante» ha aggiunto.

«Questi primi risultati dello studio CARTITUDE-1 sono estremamente promettenti: un tasso di risposta complessivo del 100%, a fronte di tossicità che sono per lo più di grado 1/2» ha commentato **Andrew J. Cowan**, del Fred Hutchinson Cancer Research Center e della University of Washington.

L'esperto ha sottolineato che questi risultati competono bene con quelli ottenuti con CAR T anti BCMA bb2121 (ide-cel, ndr), una terapia a base di CAR T per i pazienti con mieloma muti-

plo recidivato/refrattario sviluppata da Celgene (ora acquisita da BMS) e Bluebird Bio. Tuttavia, ha concluso Cowan «serve un follow-up a lungo termine per sapere se la durata della risposta sia maggiore con JNJ-4528, e proprio questo, secondo me, sarà il fattore critico che determinerà quali CAR T anti-BCMA saranno più utilizzate nella pratica clinica», se e quando entrambi i prodotti saranno approvati.

Nel frattempo, lo sviluppo delle CAR T JNJ-4528 prosegue. La Madduri ha spiegato che è già partito lo studio di fase 3 CARTITUDE-4 (NCT04181827), nel quale si sta confrontando JNJ-4528 con due triplette standard – pomalidomide, bortezomib e desametasone o daratumumab, pomalidomide e desametasone – in pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario a lenalidomide.

Bibliografia

D. Madduri, et al. Results from CARTITUDE-1: a phase 1b/2 study of JNJ-4528, a CAR-T cell therapy directed against B-cell maturation antigen (BCMA), in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (R/R MM). Blood (2019);134 (Supplement_1):577.

[Leggi](#)



Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, promessa confermata per le CAR T bb21217

Grande interesse al congresso dell'American Society of Hematology (ASH) per i nuovi risultati dello studio di fase 1 **CRB-402**, che vede protagoniste le cellule CAR T anti-BCMA bb21217, una versione migliorata delle CAR T ide-cel (bb2121), sviluppate da Celgene (ora parte di Bristol-Meyers Squibb) per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo risultato refrattario ai trattamenti precedenti o ricaduto.

Nella nuova analisi (i primi dati erano stati presentati all'edizione precedente del congresso), il trattamento si è associato a un tasso elevato di risposta parziale molto buona o migliore e la maggior parte dei pazienti con risposte confermate ha raggiunto la negatività della malattia minima residua (MRD).

I partecipanti con il follow-up più lungo (mediana: 17,6 mesi) sono quelli trattati con una dose pari a 150 milioni di CAR T, che è la dose più bassa valutata nello studio. In questo gruppo di pazienti, il tasso di remissione completa o remissione completa stringente è risultato del 33% e quello di risposta parziale molto buona o migliore del 50%, con un tasso di risposta obiettiva (ORR) che è dunque dell'83%. Tutti i pazienti di questo gruppo sono risultati con malattia minima residua (MRD) negativa e la durata mediana della risposta è stata di 11,1 mesi.

«Nella coorte trattata con 150 milioni di cellule, una durata mediana della risposta di 11,1 mesi è un dato promettente. Nelle coorti trattate con dosi più elevate, il follow-up è ancora breve, ma ad oggi non ci sono pazienti responder che sono poi andati in progressione» ha dichiarato uno degli autori dello studio,



Jesus G. Berdeja, l'autore che ha presentato i risultati dello studio CRB-402.

Jesus G. Berdeja, del Sarah Cannon Center For Blood Cancers, aggiungendo che «il profilo di sicurezza di bb21217 in questo studio rimane coerente con le tossicità note delle terapie con cellule CAR T».

Le CAR T bb21217

bb21217 è un prodotto a base di cellule CAR T anti-BCMA di nuova generazione ottenute con la stessa piattaforma di ide-cel, ma apportando una variazione del processo di produzione fi-

nalizzata a migliorare la persistenza delle cellule e consistente nell'aggiunta di un inibitore dell'enzima PI3K, che si pensa favorisca la trasformazione delle cellule T verso un fenotipo 'memory-like'. Le evidenze suggeriscono, infatti, che cellule con questo fenotipo siano in grado di persistere e funzionare più a lungo delle altre CAR T, garantendo una maggior durata dell'effetto antitumorale.

In esperimenti preclinici, sia ide-cel sia bb21217 sono stati in grado di eliminare il tumore primario nel modello murino; tuttavia, quando si è effettuato un rechallenge con un secondo tumore nello stesso topo, solo bb21217 ha impedito la crescita del tumore senza che fosse necessario un ritrattamento. Inoltre, dopo il trattamento con bb21217 si sono osservati livelli più alti di CCR7 e CD27 rispetto a ide-cel, che suggeriscono la presenza di livelli più elevati di cellule T con fenotipo 'memory-like', nonché livelli più bassi di CD57, che è un marker di esaurimento funzionale delle cellule T.

Lo studio CRB-402

Nella prima parte dello studio di fase 1 di dose-escalation CRB-402 sono stati trattati 24 pazienti, di cui 12 con 150 milioni di cellule, sei con 300 milioni e sei con 450 milioni di cellule CAR T-positive. Successivamente, altri otto pazienti sono stati trattati con 300 milioni di cellule e altri 6 con 450 milioni di cellule CAR T-positive, dose, quest'ultima, che è stata selezionata per il proseguimento dello studio.

Prima dell'infusione, i partecipanti sono stati sottoposti a una chemioterapia linfodepletiva con fludarabina (30 mg/m²) e ciclofosfamide (300 mg/m²) nei giorni -5, -4 e -3.

La percentuale di successo nella produzione di bb21217 è stata del 100%, anche se per tre pazienti si è dovuto ripetere l'iter produttivo per due volte prima di poter somministrare il trat-

tamento. Inoltre, i pazienti potevano essere sottoposti a una terapia ponte durante il processo di fabbricazione delle CAR T, per tenere sotto controllo la malattia.

Berdeja ha riferito che il tempo intercorso tra la leucoaferesi (il prelievo delle cellule del paziente da ingegnerizzare e trasformare nelle CAR T bb21217) e l'infusione è stato di circa 4-5 settimane, che è attualmente il tempo standard per la maggior parte delle CAR T. «La somministrazione della terapia ponte era a discrezione del singolo sperimentatore, ma credo che circa la metà dei pazienti, se non i due terzi, l'abbia effettuata» ha detto l'autore.

Pazienti altamente pretrattati

L'età mediana dei pazienti arruolati nello studio era di 62 anni (range: 33-74) e il tempo mediano trascorso dalla diagnosi all'arruolamento era di 5,5 anni. La maggior parte dei pazienti presentava un performance status ECOG pari a 1 (63%) e uno stadio ISS di I (29%); inoltre, un terzo (34%) presentava caratteristiche citogenetiche associate a un alto rischio di progressione della malattia.

La popolazione studiata era altamente pretrattata ed era già stata sottoposta a una mediana di 6 regimi (range: 3-17). Il 95% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza inibitori del proteasoma, immunomodulatori e un anticorpo anti-CD38, e l'82% era stato sottoposto in precedenza a uno o più trapianti autologhi di cellule staminali.

Atteso un approfondirsi delle risposte nel tempo

Il follow-up mediano per i pazienti trattati con 300 o 450 milioni di cellule era rispettivamente di 4 e 3,3 mesi al momento dell'ultima analisi dei dati. In queste prime valutazioni, l'ORR nel braccio trattato con 300 milioni di cellule è risultato del 43%, che includeva un tasso di risposta parziale molto buo-



na del 29% e un tasso di risposta parziale del 14%. Tuttavia, Berdeja ha avvertito che, dato il follow-up molto breve, questi numeri sono fuorvianti, poiché alcuni pazienti non sono stati inclusi nell'analisi.

«Molti di questi pazienti non avevano ancora raggiunto la seconda valutazione, necessaria per avere una risposta confermata, e sono stati quindi esclusi dal calcolo dell'ORR, in particolare nel gruppo trattato con 450 milioni di cellule, tuttavia, ci aspettiamo che, così come già visto con le altre cellule CAR T, le risposte si approfondiranno nel tempo» ha sottolineato l'autore.

Nel gruppo di pazienti trattati con 450 milioni di cellule l'ORR è risultato del 57%, con una risposta completa/risposta completa stringente del 14%, una risposta parziale molto buona del 29% e una risposta parziale del 14%. Tra coloro che hanno risposto al trattamento, nessuno mostrava segni di progressione della malattia al momento dell'ultima analisi dei dati, a settembre 2019.

Elevata persistenza delle CAR T bbb21217

Complessivamente, il tasso di MRD-negatività è risultato del 94% e solo un paziente (trattato con 300 milioni di cellule) non ha raggiunto questo traguardo. Dopo 6 mesi dall'infusione, le cellule CAR T continuavano a essere rilevabili in 8 pazienti su 10 (80%) e dopo 12 mesi in due pazienti su quattro (50%). Nei due pazienti seguiti per 18 mesi, entrambi avevano ancora livelli rilevabili di bb21217 all'ultima valutazione.

«Le CAR T bb21217 sono arricchite di cellule T con fenotipo 'memory-like', che sono associate a una robusta espansione delle cellule CAR T e una minore progressione della malattia a 6 mesi dall'infusione» ha affermato Berdeja.

Eventi avversi gestibili

Quanto alla sicurezza, gli eventi avversi osservati finora sono risultati gestibili e in linea con le tossicità note delle CAR T.

Nel 66% dei pazienti si è sviluppata una sindrome da rilascio di citochine (CRS) di qualsiasi grado, che nella maggior parte dei casi è stata di grado 1 o 2; tuttavia, si è registrato un caso di CRS di grado 5 in un paziente trattato con 450 milioni di cellule. Il tempo mediano di insorgenza della CRS è risultato di 3 giorni e la sua durata mediana di 4 giorni.

Inoltre, il 24% dei pazienti ha manifestato neurotossicità. La maggior parte degli eventi neurologici è stata di grado 1 o 2, ma si sono registrati anche due eventi di grado 3 e uno di grado 4. Il tempo mediano di insorgenza della neurotossicità è stato di 7 giorni.

Altri eventi avversi correlati al trattamento di grado 3/4 sono stati neutropenia (82%), leucopenia (55%), trombocitopenia (55%), anemia (50%), linfopenia (34%), ipofosfatemia (21%), infezioni (18%), iponatriemia (13%) e neutropenia febbrile (11%). La metà dei pazienti ha sviluppato un evento avverso grave e il 95% almeno un evento avverso di grado 3/4.

Lo studio CRB-402, ha riferito Berdeja, è ancora in corso; si stanno attualmente arruolando partecipanti che saranno trattati con 450 milioni di CAR T e l'arruolamento previsto è di 74 pazienti.

Bibliografia

J.G. Berdeja, et al. Updated results from an ongoing phase 1 clinical study of bb21217 anti-BCMA CAR T cell therapy. Blood (2019);134 (Supplement_1):927.

[Leggi](#)

Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, molto promettenti CAR T bispecifiche BM38

Grandi novità quest'anno, al congresso dell'American Society of Hematology (ASH), per il trattamento del mieloma multiplo ricaduto o refrattario con le cellule CAR T. Diversi studi sono stati al centro della scena e, tra questi, anche un trial cinese nel quale sono state sperimentate con ottimi risultati cellule CAR T bispecifiche, dirette, cioè, contro un doppio bersaglio, chiamate BM38.

Nei pazienti trattati con queste cellule CAR T di nuova generazione si è registrato un tasso di risposta obiettiva (ORR) molto elevato, 91%, e più del 75% di essi era ancora in remissione 7 mesi dopo l'infusione di queste cellule. Fra coloro che hanno ottenuto una remissione prolungata ci sono anche 9 pazienti che avevano un mieloma con coinvolgimento extramidollare, una forma particolarmente difficile da trattare che si sviluppa all'incirca nel 10% dei casi, risponde poco al trattamento, ha una prognosi infausta e mina gravemente la qualità di vita del paziente.

«I nostri risultati mostrano che queste cellule CAR T sono in grado di indurre un ORR elevato, risposte complete stringenti di lunga durata e di eliminare efficacemente i tumori extramidollari» ha affermato in conferenza stampa uno degli autori dello studio, **Yu Hu**, dello Union Hospital presso la Huazhong University of Science and Technology di Wuhan, Cina. «Sebbene questi dati siano preliminari, sono incoraggianti per i pazienti con mieloma multiplo che non hanno risposto ad altri trattamenti».



Yu Hu, l'autore che ha presentato i dati sulle CAR T bispecifiche BM38.

Le CAR T bispecifiche BM38

Le CAR T BM38 rappresentano la prima terapia con cellule T geneticamente modificate in modo da colpire due diversi antigeni bersaglio – BCMA e CD38 – entrambi espressi sulla superficie delle plasmacellule, le cellule da cui si origina il mieloma multiplo.

«La nostra idea era che colpire entrambe queste proteine avrebbe migliorato l'efficacia del trattamento senza aumentare la tossicità e indotto remissioni più profonde e più durature» ha spiegato Hu.

Il CAR introdotto nelle cellule T del paziente presenta dunque come caratteristica distintiva la presenza di due domini di riconoscimento dei due diversi antigeni bersaglio, posizionati in tandem, nella porzione extracellulare, mentre nella porzione intracellulare ha una struttura simile a quella delle CAR T già approvate dalle autorità regolatorie per la leucemia linfoblastica acuta e il linfoma diffuso a grandi cellule B, in quanto contiene 4-1BB come dominio co-stimolatorio e CD3 zeta come dominio di attivazione.

Lo studio

Lo studio sulle CAR T BM38 presentato all'ASH, il primo sull'uomo, è un trial di fase 1 di dose-escalation nel quale sono stati arruolati 25 pazienti con mieloma multiplo ricaduto o refrattario che erano già stati trattati con almeno due regimi terapeutici, comprendenti un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore.

Prima di essere trattati con le cellule ingegnerizzate, i pazienti sono stati sottoposti prima a una chemioterapia linfodepletiva con fludarabina 25 mg/m² e ciclofosfamida 250 mg/m² per 3 giorni; 22 di essi (di cui 9 con tumore extramidollare) sono poi sottoposti all'infusione delle CAR T BM38, suddivisi in cinque gruppi trattati con dosi crescenti di prodotto: 0,5, 1, 2, 3 e 4 milioni di cellule/kg. A seconda della dose somministrata, sono state effettuate una o due infusioni.

Obiettivo del trial era determinare la dose più sicura ed efficace della terapia con BM38 nonché eseguire una valutazione preliminare dell'efficacia di queste CAR T.

L'età mediana dei partecipanti era di 59 anni e 11 erano uomini. Tutti avevano recidivato o non avevano risposto ad almeno tre terapie, 16 presentavano una o più anomalie citogenetiche documentate e 9 avevano una malattia extramidollare.

Alto tasso di risposte e risposte durature

Dopo un follow-up mediano di 36 settimane, 20 pazienti su 22 hanno mostrato una risposta al trattamento e, di questi, 18 (81,8%) hanno raggiunto la negatività della malattia minima residua (MRD), 12 (54,5%) hanno ottenuto una risposta completa rigorosa, il che significa che non sono state rilevate plasmacellule nel midollo osseo, e sette (il 31,8%) una risposta parziale buona o molto buona (con un livello di proteina M nel sangue o nelle urine ridotto, ma ancora rilevabile). In otto dei 9 pazienti con lesioni extramidollari, queste lesioni non erano rilevabili nelle tac eseguite dopo l'infusione. Per i 17 pazienti che erano ancora in remissione a 7 mesi dal trattamento, la durata mediana della risposta è stata di 28,8 settimane.

Inoltre, gli sperimentatori hanno stimato un tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 9 mesi è del 79%.

Il tempo di raggiungimento del picco delle CAR T BM38 nel sangue periferico è risultato compreso fra il 7° e il 15° giorno post-infusione nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa rigorosa. Inoltre, utilizzando la PCR, si è rilevata la presenza di queste CAR T nel sangue dei pazienti fino a 450 giorni dopo l'infusione.

Neurotossicità assente

Risultati molto interessanti anche sul fronte delle tossicità. Infatti, non si sono riscontrate tossicità dose limitanti, né episodi di tossicità neurologica, il che è insolito, in quanto questo tipo di tossicità è stato finora riportato in tutti gli altri studi clinici sulle cellule CAR T.

La sindrome da rilascio di citochine (CRS), altra complicanza tipica del trattamento con le CAR T, si è manifestata in 20 pazienti (in cinque casi di grado 3 o superiore) e sei di essi hanno avuto bisogno di cure. Non sono stati segnalati effetti neurolo-

gici avversi gravi come convulsioni, disturbi del movimento, difficoltà di parola o di comprensione o edema cerebrale fatale.

«Trattando i pazienti con queste cellule CAR T a doppio target abbiamo osservato un alto tasso di risposta, in particolare un tasso più alto di risposta completa stringente e una durata superiore della risposta rispetto ad altre terapie, nonché un'efficace eliminazione delle lesioni extramidollari, senza effetti avversi neurologici gravi e con livelli gestibili degli altri effetti avversi» ha sintetizzato Hu.

Il professore e i colleghi continueranno a seguire i pazienti per 2 anni e stanno anche pianificando di condurre uno studio di fase 2 sia in Cina sia negli Stati Uniti per testare l'efficacia del trattamento in un numero maggiore di pazienti.

Bibliografia

C. Li. A Bispecific CAR-T Cell Therapy Targeting Bcma and CD38 for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Results from a Phase 1 Dose-Climbing Trial. Blood (2019);134 (Supplement_1):930.

[Leggi](#)



Tumori a cellule B, si affacciano all'orizzonte le cellule CAR NK, pronte al bisogno

Le terapie con cellule CAR T destano grandi speranze, ma vi sono alcuni ostacoli che, almeno per ora, ne precludono un utilizzo su larga scala; tra questi, il costo e la perdita dell'antigene bersaglio ('fuga antigenica') da parte delle cellule tumorali, che rende le CAR T meno efficaci nel tempo. Un approccio allogenico basato sull'impiego di cellule Natural Killer (NK) modificate in laboratorio in modo da esprimere un CAR (recettore chimérico in grado di riconoscere un antigene tumorale), cioè cellule CAR-NK, potrebbe rappresentare una valida alternativa. A suggerirlo sono i risultati di uno studio, che seppure ancora preclinico, ha destato grande interesse a Orlando, al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

dotto. I primi studi sull'uomo con le CAR NK FT596, ha reso noto Fate Therapeutics, la biotech che le sta sviluppando, dovrebbero iniziare nel primo trimestre del 2020 e coinvolgeranno pazienti con linfoma a cellule B e leucemia linfatica cronica.

Negli esperimenti preclinici in vitro presentati all'ASH, il trattamento con FT596, aggiunto o meno all'anticorpo anti-CD20 rituximab ha ridotto la conta delle cellule tumorali in modo più efficace rispetto al solo rituximab o alle cellule CAR T disponibili in linee cellulari di linfoma Raji; inoltre, il prodotto sembra essere in grado di prevenire meglio la fuga antigenica rispetto ad altri metodi di trattamento (**figura 1**).

Dati preclinici molto promettenti

Al meeting, infatti, sono stati presentati in conferenza stampa dati su FT596, una terapia costituita da cellule CAR NK allogeniche e 'pronte all'uso' ('off the shelf') sviluppate contro le neoplasie a cellule B, e caratterizzate non solo da un CAR anti-CD19 (come le due terapie autologhe a base di CAR T già approvate dall'Ema e anche dall'Aifa), ma anche da un recettore CD16 'potenziato' e da una proteina di fusione formata dall'interleuchina (IL)-15 e dal suo recettore, al fine di incrementare l'attività tumorale e la persistenza del pro-

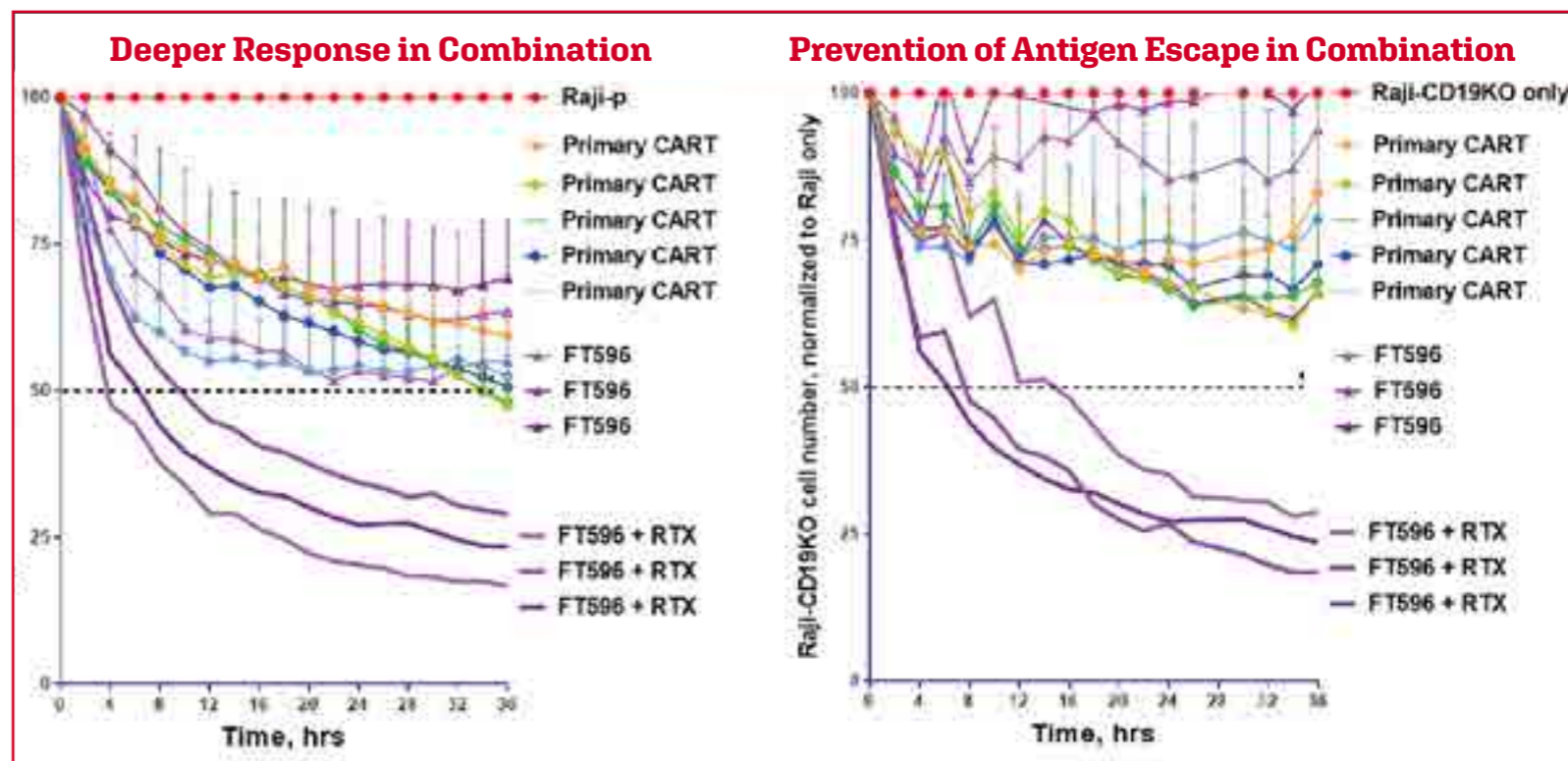


Figura 1.

Primo obiettivo: ridurre i costi e aumentare l'accessibilità alla terapia

Alla base dello sforzo di creare una terapia 'off the shelf', vi è innanzitutto l'esigenza di ampliare l'accessibilità del trattamento; le cellule CAR NK offrirebbero un'ottima soluzione da questo punto di vista, in quanto potrebbero consentire notevoli risparmi sui costi grazie a un processo di produzione molto semplificato. Presentando i dati, **Bob Valamehr**, di Fate Therapeutics, ha suggerito che FT596 potrebbe essere somministrato ad un prezzo di soli 2500 dollari per dose, un ordine di grandezza oltre cento volte inferiore rispetto al costo delle CAR T già arrivate sul mercato.

«Ridurre gli elevati costi di produzione, le settimane attualmente necessarie per la produzione delle cellule ingegnerizzate, semplificare il complesso iter produttivo richiesto per la preparazione delle cellule CAR T e sostituirle con un prodotto 'off the shelf' di serie, come le cellule CAR NK, pone le premesse per espandere l'accesso a un'immunoterapia cellulare anti-tumorale efficace, a molti più pazienti che potrebbero trarne beneficio» ha detto Valamehr.

Cellule NK 'tuttofare'

Le CAR NK FT596 sono prodotte partendo da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC), che hanno una capacità unica di autorinnovarsi in modo illimitato e possono differenziarsi in più di 200 altri tipi di cellule. Le iPSC vengono modificate geneticamente inserendovi il gene del CAR, dopodiché si seleziona un singolo clone di cellule ingegnerizzate che viene fatto moltiplicare in laboratorio, creando così una linea cellulare master di cellule che esprimono il CAR di interesse, utilizzabili ripetutamente per produrre cellule immunitarie in grado di combattere i tumori, come le cellule NK e le cellule T.



Bob Valamehr.

«Le cellule NK sono poliedriche e possono essere viste come cellule "tuttofare", quando si tratta di proteggere l'ospite, mentre le cellule T possono agire in un solo modo» ha detto Valamehr.

Ma le cellule NK differiscono dalle cellule T per un paio di altri aspetti: una capacità intrinsecamente limitata di moltiplicarsi ed espandersi una volta infuse nel paziente e una vita più breve.

Approccio articolato per risposte più profonde e durature

Per superare questi ostacoli, Fate e i colleghi hanno utilizzato nuovamente l'ingegneria genetica. Oltre ad aver inserito nelle cellule un CAR avente come bersaglio l'antigene CD19 (e caratterizzato dal dominio transmembrana NKG2D, il dominio co-stimolatorio 2B4 e il dominio di segnalazione CD3-zeta),

hanno aggiunto due proteine: un recettore Fc CD16 ad alta affinità, che promuove un aumento della citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) quando combinato con anticorpi monoclonali terapeutici, e una proteina ricombinante formata dalla fusione dell'IL-15 e il recettore alfa dell'IL-15 (IL-15RF), che stimola la proliferazione e la persistenza delle cellule CAR NK, senza che sia necessario un supporto citochinico (**figura 2**). Quest'approccio articolato ha lo scopo di favorire risposte più profonde e durature, ha spiegato Valamehr.

Varie CAR NK allo studio

Oltre a FT596, Fate sta attualmente sviluppando anche altre terapie con cellule CAR NK 'off the shelf', tra cui FT516 e FT500, per le quali sono già disponibili risultati di studi sull'uomo.

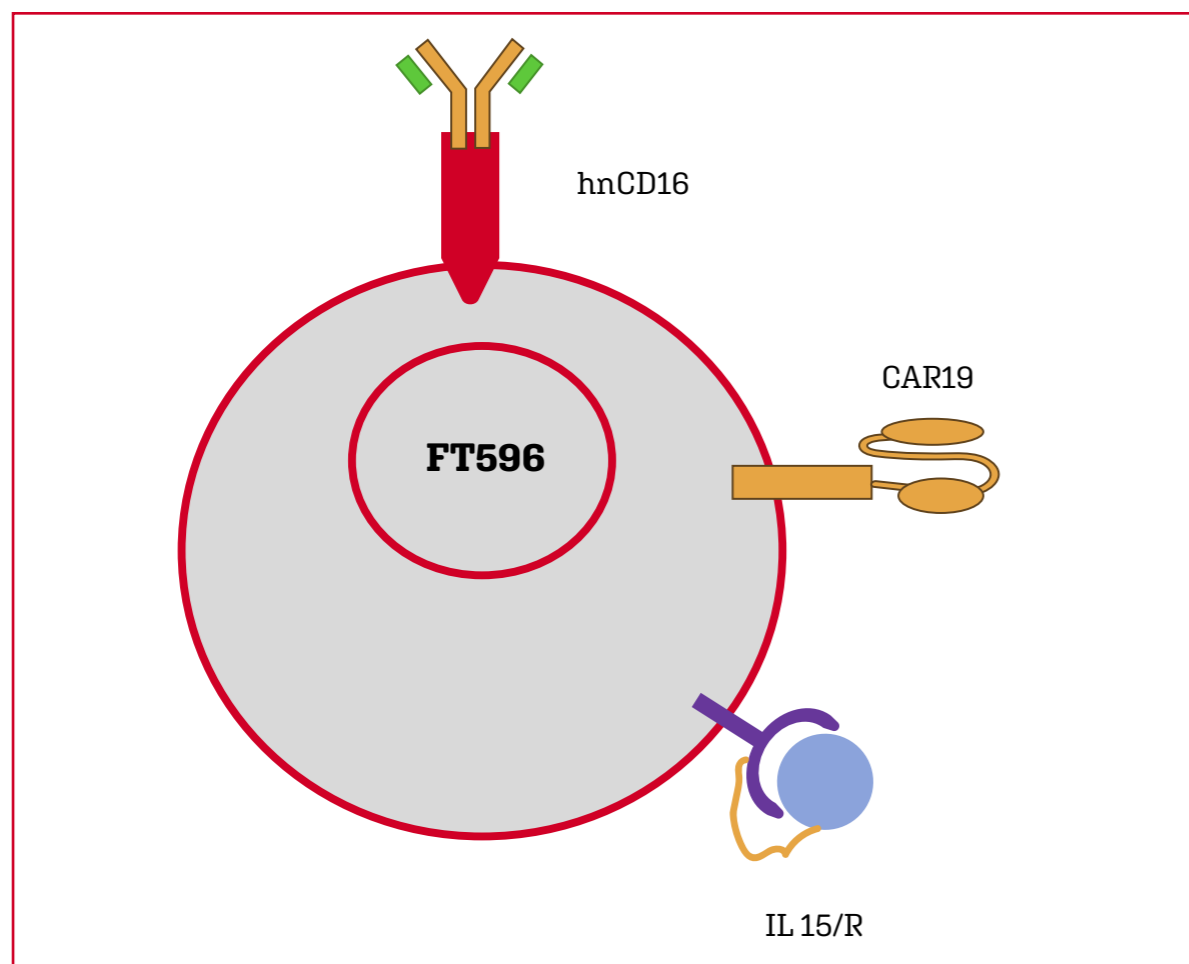


Figura 2. Le CAR NK FT596.

In uno studio su FT516, un paziente con leucemia mieloide acuta refrattaria trattato con queste CAR NK si sono osservati un recupero ematologico, l'assenza di segni morfologici di malattia nella biopsia del midollo osseo e l'assenza di cellule leucemiche circolanti. Il trial (NCT04023071) sta ancora arruolando pazienti con leucemia mieloide acuta e pazienti con linfoma a cellule B in stadio avanzato.

Anche le CAR NK FT500 hanno mostrato risultati clinici promettenti, in uno studio di fase 1 (NCT03841110), tuttora in corso, nel quale sono stati arruolati ad oggi 12 pazienti con tumori solidi. La terapia è stata somministrata da sola o in combinazione con un inibitore dei checkpoint immunitari (nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab) e dopo l'infusione, nei 12 pazienti analizzati, si sono riscontrati segni di attività in circa metà-due terzi dei pazienti, senza casi di sindrome da rilascio di citochine (CRS), malattia del trapianto contro l'ospite o neurotossicità.

«I dati di sicurezza, tollerabilità e immunogenicità della porzione di dose-escalation dello studio di fase 1 su FT500, la prima terapia cellulare derivata iPSC ad essere testata in uno studio clinico negli Stati Uniti, forniscono prove convincenti che si possono effettuare somministrazioni ripetute di cellule NK derivate da iPSC già pronte al momento del bisogno, senza problemi di compatibilità con il paziente» ha dichiarato Wayne Chu, vice presidente dello sviluppo clinico di Fate Therapeutics. «Inoltre, i primi dati clinici ottenuti con FT516 sono molto incoraggianti, in quanto una valutazione del midollo osseo del primo paziente con leucemia mieloide acuta il giorno 42 dopo l'infusione di tre dosi una volta a settimana di FT516 ha evidenziato l'attività anti-leucemica del prodotto e un recupero ematopoietico nel paziente».

Prodotto 'off the shelf' attraente per la fattibilità

Negli ultimi anni, il campo delle terapie cellulari ha fatto passi da gigante, in particolare con l'approvazione da parte delle agenzie regolatorie di vari Paesi, inclusa l'Italia, di due prodotti a base di cellule CAR T: tisagenlecleucel (sviluppato da Novartis) e axicabtagene ciloleucel (axi-cel, sviluppato da Gilead/Kite). Per essere preparate, queste terapie richiedono la raccolta delle cellule T del paziente, il loro invio a impianti produttivi centralizzati dove vengono trasformate in cellule CAR T e la spedizione delle CAR T ottenute di nuovo all'ospedale dove è ricoverato il paziente da trattare. Sebbene si stiano compiendo progressi verso la somministrazione ambulatoriale, il rischio di CRS e neurotossicità insito nel trattamento con questi agenti richiede attualmente il ricovero in ospedale, spesso per periodi lunghi. Ognuno di questi passaggi aggiunge tempo e costi, ha sottolineato **Gary Schiller**, di UCLA Health, moderatore della conferenza stampa nella quale si è parlato di FT596.

«Un prodotto 'off the shelf' è attraente dal punto di vista della fattibilità, ma tutto dipende dalla durata dell'effetto» ha rimarcato Schiller, aggiungendo anche che, di fronte a una malattia terribile come una leucemia o un linfoma a cellule B ricaduti più volte o refrattari agli altri trattamenti disponibili, l'aspetto della tollerabilità, per quanto importante, è secondario rispetto all'accesso e alla fattibilità.



Gary Schiller, il moderatore della conferenza stampa nella quale sono stati presentati i dati su FT596.

Bibliografia

J.P. Goodridge, et al. FT596: Translation of First-of-Kind Multi-Antigen Targeted Off-the-Shelf CAR-NK Cell with Engineered Persistence for the Treatment of B Cell Malignancies. Blood (2019);134 (Supplement_1):301.

[Leggi](#)

LEUCEMIE ACUTE

Videointerviste dal post-ASH 2019

Leucemia mieloide acuta, mantenimento con azacitidina orale allunga la sopravvivenza nell'anziano

Leucemia mieloide acuta, combinazione gilteritinib-venetoclax promettente nei pazienti con FLT3 mutato

Leucemia mieloide acuta, studio italiano: CPX-351 molto attivo e ben tollerato anche nella vita reale

Leucemia mieloide acuta, per CPX-351 conferme di efficacia anche nella 'real life'

Leucemia mieloide acuta, combinazione enasidenib-azacitidina aumenta le risposte nei pazienti con mutazioni di IDH2

Leucemia mieloide acuta FLT3+, scoperte mutazioni frequenti nei pazienti ricaduti dopo gilteritinib

Leucemia mieloide acuta, venetoclax aggiunto a chemio intensiva promettente nei pazienti 'fit'

Leucemia linfoblastica acuta, blinatumomab post-reinduzione allunga la vita nei pazienti fino a 30 anni



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Videointerviste dal post-ASH 2019



Professor Felicetto Ferrara

Leucemia linfoblastica acuta: anticorpi bispecifici, CAR T e non solo sotto i riflettori ad ASH 2019

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Fabrizio Pane

Leucemia mieloide acuta, le ultime novità in terapia dal congresso ASH 2019

 **GUARDA IL VIDEO**

Leucemia mieloide acuta, mantenimento con azacitidina orale allunga la sopravvivenza nell'anziano

I pazienti anziani con leucemia mieloide acuta alla prima remissione hanno ora a disposizione, per la prima volta, una terapia di mantenimento che può migliorare la sopravvivenza, sia quella globale (OS) sia quella libera da recidiva (RFS). Si tratta di CC-486, una formulazione orale di un vecchio chemioterapico: l'agente ipometilante azacitidina.

Al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), infatti, sono stati presentati nella sessione dedicata ai late-breaking abstracts i risultati dello studio di fase 2 **QUAZAR AML-001**, nel quale il mantenimento con CC-486 ha mostrato di prolungare l'OS mediana di 9,9 mesi rispetto al placebo e ha più che raddoppiato l'RFS.

«In virtù dei risultati positivi di questo importante trial, auspichiamo che il mantenimento con CC-486 diventi un nuovo standard terapeutico per i pazienti con leucemia mieloide acuta di età non inferiore a 55 anni, alla prima remissione» ha detto **Andrew H. Wei**, dell'Alfred Hospital e della Monash University di Melbourne, presentando i risultati in conferenza stampa.

30 anni di insuccessi nella ricerca di un mantenimento efficace

Il trattamento standard con la chemioterapia di induzione intensiva porta alla remissione completa dal 60 all'80% dei pa-



Il professor Andrew H. Wei, durante la conferenza stampa nella quale sono stati presentati i risultati dello studio QUAZAR AML-001.

zienti al di sotto dei 60 anni e dal 40% al 60% di quelli di età pari o superiore a 60 anni, ha ricordato l'autore.

Tuttavia, la maggior parte di coloro che raggiungono questo traguardo finisce prima o poi per ricadere e la ricaduta è il principale ostacolo alla sopravvivenza a lungo termine.

«Nonostante i molti studi, negli ultimi 30 anni nessun tentativo di trovare una terapia di mantenimento efficace per questi pazienti

è stato coronato da successo e finora nessuna terapia particolare aveva dimostrato di migliorare la sopravvivenza globale» ha affermato Wei. I risultati presentati all'ASH suggeriscono, invece, che CC-486 potrebbe essere efficace da questo punto di vista.

L'azacitidina in formulazione orale, infatti, ha un profilo farmacocinetico e farmacodinamico diverso da quello dell'azacitidina iniettiva. Studi precedenti hanno dimostrato che CC-486 è tollerabile ed efficace anche in pazienti progrediti dopo un trattamento precedente con azacitidina iniettiva. Si pensa che la somministrazione del farmaco per via orale, oltre a risultare più comoda per il paziente, consenta una maggiore esposizione al farmaco stesso, che può prolungarne l'attività terapeutica, ha spiegato il professore.

Lo studio QUAZAR AML-001

La nuova formulazione di azacitidina è stata quindi messa alla prova nello studio QUAZAR AML-001, un trial multicentrico internazionale al quale ha partecipato anche l'Italia, randomizzato e in doppio cieco, che ha coinvolto 472 pazienti con leucemia mieloide acuta, con caratteristiche citogenetiche associate a un rischio elevato o intermedio di progressione, arruolati entro 4 mesi dal raggiungimento del-

la remissione completa o della remissione completa con recupero ematologico incompleto dopo la terapia di induzione, con o senza consolidamento, e non candidabili al trapianto di cellule staminali.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con CC-486 200 mg/die per 14 giorni, seguito da 14 giorni di interruzione della terapia, oppure un placebo. Se il paziente non manteneva la remissione (mostrava, cioè, una conta dei blasti del 5-15% nel sangue o nel midollo osseo) lo schema di somministrazione di CC-486 poteva essere modificato in modo da trattarlo per 21 giorni, seguiti da 7 giorni di riposo.

Il trattamento veniva proseguito fino a che il paziente non mostrava una conta dei blasti superiore al 15%, sviluppava una tossicità non tollerabile o procedeva a fare il trapianto.

L'età mediana dei pazienti era di 68 anni, e oltre i due terzi ne avevano non meno di 65. La maggior parte aveva un performance status ECOG pari a 0 (dal 47% al 49%) o 1 (dal 42% al 45%). Inoltre, la maggior parte aveva una leucemia mieloide acuta de novo (l'89%) e la maggior parte presentava un rischio citogenetico intermedio (l'85%).



Miglioramento significativo degli outcome

Nel braccio trattato con CC-486, il 79% aveva raggiunto la remissione completa e il 21% la remissione completa con recupero ematologico incompleto dopo la chemioterapia di induzione, mentre nel braccio di controllo le percentuali corrispondenti erano state rispettivamente dell'84% e 16%. In entrambi i gruppi, circa un quinto dei pazienti non aveva fatto alcuna terapia di consolidamento prima dell'ingresso nello studio e circa la metà aveva una malattia minima residua (MRD) non rilevabile.

Dopo un follow-up mediano di 41,2 mesi, l'OS mediana è risultata significativamente più lunga con CC-486 rispetto al placebo: 24,7 mesi contro 14,8 mesi, con una riduzione del 31% del rischio di morte nel braccio trattato con l'agente ipometilante (HR 0,69; IC al 95% 0,55-0,86; P = 0,0009); il trattamento con CC-486 si è associato anche a un prolungamento significativo della RFS mediana rispetto al placebo: 4,8 mesi contro 10,3 mesi (HR 0,65; IC al 95% 0,52-0,81; P = 0,0001) (figura 1).

A un anno dall'inizio del trattamento, i pazienti che non avevano recidivato sono risultati il 47% nel braccio sperimentale contro il 29% nel braccio di controllo.

Inoltre, ha riferito Wei, i benefici sia di OS sia di RFS sono stati osservati anche nei sottogruppi prognostici chiave.

La durata mediana del trattamento è stata di 12 cicli con CC-486 contro 6 cicli con il placebo, il che, ha

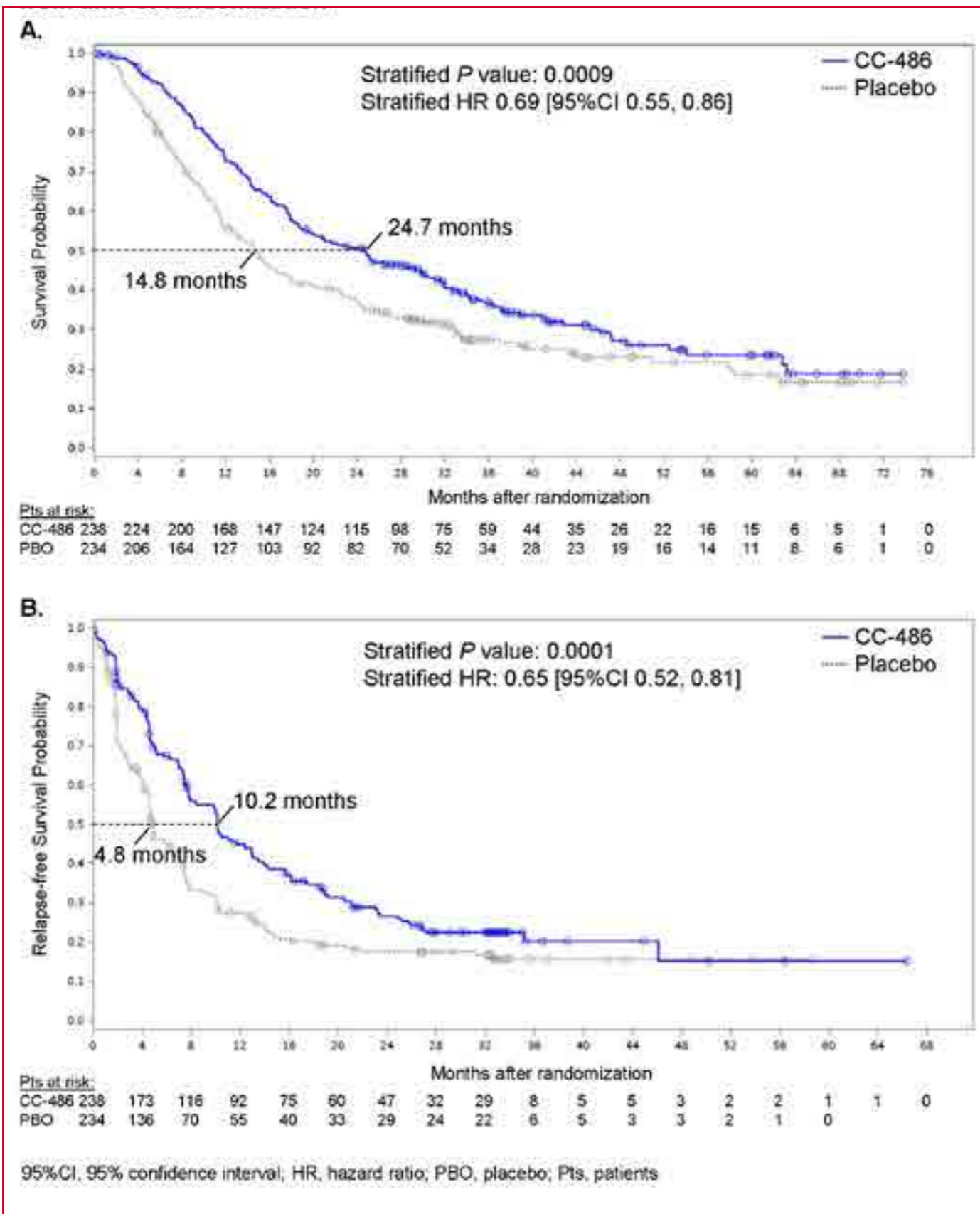


Figura 1. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (OS; A) e della sopravvivenza libera da recidiva (RFS; B).

sottolineato l'autore, la dice lunga sulla tollerabilità dell'agente sperimentale, in quanto il numero di cicli che il paziente può tollerare è una misura della sicurezza del trattamento, e alcuni pazienti nel braccio assegnato a CC-486 hanno ricevuto fino a 80 cicli di trattamento.

Profilo di sicurezza in linea con quello dell'azacitidina iniettabile

Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello dell'azacitidina iniettabile. Le interruzioni del trattamento correlate a eventi avversi sono state poco frequenti e non si sono registrati decessi correlati al trattamento.

I pazienti trattati con CC-486 hanno manifestato più eventi avversi di natura gastrointestinale di grado 1 e 2, quali nausea (65% contro 24% con il placebo), vomito (60% contro 10%) e diarrea (50% contro 22%), e hanno avuto anche più citopenia.

Gli eventi avversi di grado 3/4 più comuni sono stati neutropenia (41% contro 24%), trombocitopenia (23% contro 22%), anemia (14% contro 13%), diarrea (5% contro 1%), vomito (3% contro 0%), affaticamento (3% contro 1%) e nausea (3% contro 0,4%).

«Anche se l'incidenza degli eventi gastrointestinali sembra elevata, questo è dovuto al fatto che lo studio era controllato con placebo, e quindi non si sapeva quale trattamento i pazienti stessero ricevendo inizialmente» ha spiegato Wei, aggiungendo che nei cicli successivi i pazienti sono stati sottoposti a te-

rapia profilattica, che ha portato a una riduzione significativa di tali eventi dopo il ciclo 2.

Possibile nuovo standard

Secondo molti esperti, oltre che per gli autori dello studio, il mantenimento con CC-486 ha le carte in regola per diventare il nuovo standard per i pazienti con leucemia mieloide acuta alla prima remissione.

Di recente lo studio HOVON97, nel quale si era utilizzata l'azacitidina iniettabile, ha mostrato un miglioramento della RFS rispetto all'osservazione nei pazienti anziani che raggiungono la remissione dopo la terapia di induzione, senza, però, alcun miglioramento dell'OS.

«CC-486 rappresenta la prima terapia di mantenimento per i pazienti con leucemia mieloide acuta ad aver mostrato miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi dell'OS e dell'RFS, per cui diventerà un nuovo standard di cura per i pazienti con leucemia mieloide acuta in remissione» ha affermato **Harry P. Erba**, direttore del Leukemia Program presso il Duke Cancer Institute di Durham (North Carolina).

HOVON97 è un piccolo studio nel quale si è testata l'azacitidina iniettabile usata come terapia di mantenimento per 12 mesi, ma l'arruolamento è stato molto lento e non ha raggiunto il target previsto. Inoltre, dopo 12 mesi, un terzo dei pazienti aveva fatto meno dei 12 cicli di terapia. Wei ha spiegato che



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

nel caso dell'azacitidina iniettabile, i pazienti devono stare in ospedale per 7 giorni al mese, 84 giorni all'anno. L'azacitidina orale è chiaramente più comoda, perché i pazienti non devono essere ricoverati.

Mantenimento a lungo termine con azacitidina è possibile

L'autore ha sottolineato che circa 40 pazienti nello studio QUAZAR, iniziato nel 2013, sono ancora in terapia di mantenimento e uno di essi ha fatto finora 80 cicli di terapia (circa 7 anni). «Una terapia di mantenimento a lungo termine con azacitidina è possibile» ha affermato il professore.

«Questo ampio studio randomizzato, controllato e in doppio cieco su pazienti over 55 a rischio intermedio o elevato supporta l'impiego di CC-486 come terapia di mantenimento dopo la remissione iniziale per prolungare l'OS e l'RFS nei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta, non candidabili al trapianto» ha affermato **John Mascarenhas**, del Mount Sinai's Tisch Cancer Institute di New York.

«Il mantenimento con CC-486 non è ancora un approccio curativo, ma prolunga la sopravvivenza libera da recidiva nei pazienti anziani preservando la qualità di vita il più a lungo possibile» ha aggiunto Wei.

Necessario proseguire il follow-up

Esperti concordi anche sulla necessità di un follow-up più prolungato.

«Serve un follow-up più lungo per vedere se le curve di sopravvivenza raggiungono un plateau» ha detto Erba, il quale ha anche sottolineato la necessità di un'analisi comparativa dei dati nei pazienti con MRD negativa e in quelli con MRD positiva.

«I risultati finali di questo studio, compresi quelli relativi all'impatto della MRD sugli outcome in questo setting, avranno implicazioni che potrebbero cambiare la pratica clinica» ha ribadito Mascarenhas.

Durante la conferenza stampa, Wei ha sottolineato che, sulla base dei dati di QUAZAR, è probabile che l'azacitidina in formulazione orale sarà valutata anche come terapia di prima linea per la leucemia mieloide acuta. «Gli anziani rappresentano circa i due terzi di tutti i pazienti con leucemia mieloide acuta e l'azacitidina orale sarà un'opzione migliore rispetto ai 7 giorni al mese di ospedale necessari per la chemioterapia iniettiva» ha rimarcato l'autore, aggiungendo che in futuro l'azacitidina orale potrebbe anche essere il backbone di altre combinazioni.

Nel frattempo, l'azienda che ha sviluppato CC-486 (Celgene, ora parte di Bristol-Myers Squibb) ha annunciato di essere intenzionata a presentare la domanda di approvazione di CC-486 nel primo trimestre del 2020, proprio sulla base dei risultati dello studio QUAZAR.

Bibliografia

A.H. Wei, et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a Phase III International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of CC-486 in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission. Blood (2019);134 (Supplement_2):LBA-3.

[Leggi](#)

Leucemia mieloide acuta, combinazione gilteritinib-venetoclax promettente nei pazienti con FLT3 mutato

L'inibitore di FLT3 gilteritinib in combinazione con venetoclax, un inibitore della proteina anti-apoptotica BCL2, rappresenta un trattamento promettente per i pazienti con leucemia mieloide acuta con il gene FLT3 mutato (FLT3mut+). A suggerirlo sono i risultati di un trial di fase 1b, tuttora in corso, presentato in occasione del meeting annuale della Società americana di ematologia (ASH), a Orlando, in Florida.

Nello studio, la combinazione dei due inibitori è stata ben tollerata e nei pazienti con mutazioni di FLT3 si è associata a una clearance dei blasti nel 90% dei pazienti. Inoltre, nei pazienti FLT3mut+ si è osservato un tasso di risposta complessiva (ORR) elevato, che fa ben sperare.

Gilteritinib e il razionale della sua combinazione con venetoclax

Gilteritinib è un inibitore tirosin chinasi (TKI) di FLT3 che nello studio di fase 3 ADMIRAL, pubblicato nell'ottobre scorso sul New England Journal of Medicine, ha dimostrato di migliorare in modo significativo i tassi di remissione completa e la sopravvivenza globale (OS) rispetto alla chemioterapia di salvataggio nei pazienti con leucemia mieloide acuta FLT3mut+ recidivata o refrattaria.

Proprio grazie ai dati di questo studio, pochi giorni prima della pubblicazione sul Nejm, gilteritinib ha avuto il via libera

dell'agenzia del farmaco europea, l'Ema, per il trattamento di questi pazienti.

Tuttavia, il trattamento con un TKI in monoterapia non è curativo e la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con leucemia mieloide acuta ricaduta o refrattaria rimane bassa.

Una terapia combinata con agenti che inducono l'apoptosi, quale e venetoclax, può aumentare la citotossicità contro i cloni sia FLT3mut+ e sia con il gene FLT3 wild-type (WT) e potrebbe ritardare o prevenire lo sviluppo di una resistenza ai farmaci.

Dati preclinici hanno evidenziato che la combinazione di venetoclax con un TKI di FLT3 è altamente sinergica; inoltre, l'inibizione di BCL2 da parte di venetoclax innesca direttamente l'apoptosi, che può aiutare a superare la resistenza ai farmaci che hanno come bersaglio FLT3.

Lo studio

Sulla base di questi presupposti, gli autori dello studio, coordinati da **Alexander E. Perl**, dell'Abramson Cancer Center della University of Pennsylvania di Philadelphia, hanno provato a valutare la sicurezza e l'attività della combinazione gilteritinib più venetoclax in pazienti con leucemia mieloide acuta ricaduta o refrattaria in uno studio multicentrico di fase 1b, che è stato condotto negli Stati Uniti.



I pazienti, che potevano essere sia FLT3mut+ sia WT e dovevano avere un performance status ECOG non superiore a 2, sono stati trattati con venetoclax 400 mg in associazione con gilteritinib 80 mg o 120 mg al giorno nella porzione di dose escalation dello studio. Gilteritinib è stato somministrato da solo per un giorno; il secondo giorno si è aggiunto venetoclax effettuando un ramp-up di 3 giorni, iniziando con 100 mg e passando a 200 mg il secondo giorno e a 400 mg il terzo; successivamente, sono state somministrate giornalmente le dosi target di ciascuno dei due inibitori in cicli di 28 giorni, tranne nei casi in cui il trattamento con venetoclax è stato abbreviato per consentire il recupero dalla citopenia.

Il protocollo consentiva di interrompere venetoclax o anche entrambi i farmaci contemporaneamente in presenza di eventi avversi non tollerabili.

Pazienti sia FLT3mut+ sia wild-type

Al congresso sono stati presentati dati raccolti e analizzati fino al 10 luglio 2019, relativi a 15 pazienti arruolati e trattati, di cui cinque con FLT3 WT e 10 con FLT3mut+ (otto con duplicazioni tandem interne, uno con una mutazione del dominio tirosin chinasi e uno con entrambi i tipi di mutazioni, incluso nel gruppo con duplicazioni tandem interne ai fini dell'analisi dell'efficacia).

L'età mediana del campione era di 58 anni (range: 23–81).

Sia i pazienti con FLT3mut+ sia quelli con FLT WT avevano già fatto una mediana di due linee precedenti di terapia (range rispettivamente di 2–4 e 1–4 linee precedenti). Sei (il 60%) dei pazienti con FLT3mut+ erano già stati trattati con un TKI di FLT3 (due di essi erano già stati trattati sia con midostaurina sia con sorafenib) e cinque (il 50%) avevano fatto un trapianto di cellule staminali. Invece, nessuno dei pazienti con FLT3 WT

era già stato trattato con inibitori di FLT3, mentre uno era stato sottoposto in precedenza a un trapianto di cellule staminali.

Risposta complessiva del 90% nei pazienti FLT-3mut+

Gli studi di farmacocinetica hanno mostrato livelli di farmaco comparabili a quelli osservati con l'uso di ciascuno dei due agenti in monoterapia.

Nel gruppo dei pazienti con FLT3mut+, il 50% ha raggiunto una risposta completa (con o senza recupero ematologico completo) e un altro 40% ha raggiunto lo stato di assenza morfologica di leucemia, con un ORR pari, quindi, al 90% (9 pazienti su 10); nei pazienti con WT FLT3, invece, l'ORR è risultato del 20% (un paziente su cinque) (**tabella 1**).

Characteristic	Wild type <i>FLT3</i> n = 5	Mutant <i>FLT3</i> (9 ITD, 1 TKD) n = 10
Response, n (%)		
CR	0	1 (10)
CRi	0	1 (10)
CRp*	0	3 (30)
PR	0	0
MLFS	1 (20)	4 (40)
Resistant disease	3 (60)	1 (10)
Non-response evaluable	1 (20)	0
Early mortality, n (%)		
≤30 days	1 (20)	0

CI, confidence interval; CR, complete remission, CRi, CR with incomplete blood count recovery; CRp, CR without platelet recovery; MLFS, morphological leukemia free state
* The 1 patient with TKD *FLT3* had this response

Tabella 1. Le risposte al trattamento con gilteritinib più venetoclax.



Tra i cinque pazienti con FLT3mut+ che hanno risposto al trattamento, due hanno recidivato dopo che avevano raggiunto una risposta completa con recupero ematologico incompleto (a 2,6 mesi e 1,6 mesi).

Dati di sicurezza incoraggianti

Anche i dati relativi al profilo di sicurezza sono incoraggianti.

I principali eventi avversi correlati al trattamento di grado ≥ 3 nell'intero campione sono stati neutropenia febbrile (47%), anemia (27%), trombocitopenia (7%) e neutropenia (7%). Non sono stati, invece, osservati casi di sindrome da lisi tumorale.

Un paziente trattato con 80 mg di gilteritinib ha mostrato tossicità dose-limitante consistente in una neutropenia prolungata e uno trattato con gilteritinib 120 mg era ancora nel periodo di recupero ematologico definito dal protocollo, al momento dell'analisi.

Complessivamente, sette pazienti (il 47%) hanno interrotto l'assunzione di venetoclax, la maggior parte a causa della neutropenia, mentre tre (il 20%) hanno interrotto gilteritinib.

Lo studio è ancora in corso e i pazienti continuano a essere monitorati; inoltre, è iniziato l'arruolamento in una coorte di espansione (pazienti con FLT3mut+ trattati con gilteritinib 120 mg più venetoclax 400 mg).

In conclusione

Sulla base di questi risultati, Perl e i colleghi concludono che «L'alto tasso di risposta complessiva riscontrato nei pazienti con leucemia mieloide acuta FLT3mut+, anche quelli già trattati con inibitori di FLT3, suggerisce che la combinazione di gilteritinib e venetoclax può costituire un'opzione di trattamento altamente efficace per i pazienti con leucemia mieloide acuta FLT3mut+, anche quelli recidivati o refrattari».

Bibliografia

A.E. Perl, et al. Venetoclax in Combination with Gilteritinib in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Phase 1b Study. Blood (2019);134 (Supplement_1):3910.

[Leggi](#)



Leucemia mieloide acuta, studio italiano: CPX-351 molto attivo e ben tollerato anche nella vita reale

CPX-351, una combinazione in dose fissa dei chemioterapici citarabina e daunorubicina in formulazione liposomiale, si è dimostrata molto attiva e ben tollerata in pazienti con leucemia mieloide acuta ad alto rischio trattati nella 'real life'. Il dato, che conferma la validità del farmaco anche al di fuori del setting 'ideale' dei trial clinici, arriva dall'Italia, e in particolare da un'analisi preliminare dei risultati ottenuti nell'ambito di un programma di accesso compassionevole al farmaco, attivo prima che ricevesse il via libera dell'Aifa, il 18 dicembre scorso. I dati sono stati presentati a Orlando, in Florida, durante il 61° congresso annuale della Società americana di ematologia (ASH).

Fatto importante, l'elevata età mediana e l'alta frequenza delle comorbilità gravi della popolazione analizzata non hanno comportato un rischio di decesso inaccettabile durante la terapia di induzione col farmaco.

CPX-351 e i sottotipi di leucemia mieloide acuta ad alto rischio

La leucemia mieloide acuta derivante dalla trasformazione di una sindrome mielodisplastica antecedente o come conseguenza di una chemioterapia effettuata in precedenza per il trattamento di altre neoplasie è caratterizzata da una risposta poco soddisfacente alla chemioterapia convenzionale, un alto tasso di recidiva e, nel complesso, basse chance di cura nonostante un trattamento intensivo e il consolidamento con il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche.

CPX-351, sviluppato da Jazz Pharmaceuticals, è costituito da una formulazione liposomiale di citarabina e daunorubicina, incapsulate con un rapporto molare fisso di 5:1, che sia in vitro sia in vivo ha dimostrato di massimizzare l'attività antitumorale.

Dopo aver dimostrato di offrire un beneficio significativo di sopravvivenza rispetto all'attuale standard di trattamento, la chemioterapia 7 + 3, in uno studio di fase 3 pubblicato nel 2018 sul Journal of Clinical Oncology, CPX-351 è stato approvato sia dalla Food and Drug Administration sia dalla European Medicines Agency per il trattamento dei pazienti con leucemia mieloide acuta correlata alla terapia (t-AML) o leucemia mieloide acuta con alterazioni correlate a mielodisplasia (MRC-AML), che sono appunto due sottotipi di leucemia mieloide acuta ad alto rischio, caratterizzati da una prognosi molto sfavorevole e possibilità di sopravvivenza inferiori rispetto agli altri sottotipi.

Ancora pochi dati sulla clearance della MRD

In particolare, CPX-351 ha dimostrato di aumentare le probabilità di sopravvivenza rispetto alla chemio standard anche tra i pazienti che raggiungono la remissione completa e procedono a fare il trapianto, a suggerire che il farmaco potrebbe consentire il raggiungimento di una risposta più profonda. Tuttavia, ci sono ancora pochi dati sulla clearance della malattia minima residua (MRD) nei pazienti con CPX-351 o sull'impatto della presenza di specifiche alterazioni genetiche sulla probabilità di risposta.

Obiettivo dei ricercatori italiani, nello studio presentato all'ASH, era proprio valutare l'attività clinica di CPX-351 in un contesto di pratica clinica quotidiana, ponendo particolare attenzione alle aberrazioni genomiche presenti al momento della diagnosi e alla valutazione della MRD nei pazienti che hanno risposto al trattamento.

Lo studio italiano

Gli autori, coordinati da **Fabio Guolo**, dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, hanno analizzato gli outcome di alcuni dei 75 pazienti inseriti nel programma di uso compassionevole, cioè di accesso anticipato al farmaco prima dell'approvazione dell'Aifa grazie alla fornitura gratuita di un certo numero di dosi da parte dell'azienda produttrice, e trattati con CPX-351 in 37 centri diversi distribuiti sul territorio nazionale.

Il programma è partito nel dicembre 2018 e si è chiuso a giugno 2019, quando l'agenzia italiana ha dato il suo via libera a CPX-315. La raccolta dei dati è iniziata nel luglio 2019 ed è stata finora completata per 25 pazienti (di cui 10 donne), arruolati in 9 diversi centri.

L'età mediana del campione finora analizzato è risultata di 69 anni (range: 56-73).

Quasi metà dei pazienti ad alto rischio, la maggior parte con comorbilità

Sei pazienti avevano una t-AML, 15 una MRC-AML, cinque erano già stati trattati con agenti ipometilanti per una mediana di 5 cicli (range: 2-49). Il punteggio del rischio secondo la classificazione ELN 2017 era basso in due pazienti (8%), intermedio in 12 (48%) e alto in 11 (44%) pazienti. Inoltre, la maggior parte dei pazienti, 20 su 25 (80%) presentava comorbilità rilevanti al momento dell'arruolamento.



In due pazienti su 22 valutati i ricercatori hanno trovato una mutazione di NPM1, in tre su 22 una mutazione FLT3-ITD, in due su tre un basso carico allelico e in quattro su 12 una mutazione di TP53. Quattro pazienti avevano cariotipo complesso, uno aveva la delezione (7q) isolato mentre i restanti 18 avevano un cariotipo normale.

Risposta completa in più dell'86% dei pazienti

Nel complesso, 19 pazienti su 22 (86,3%) hanno raggiunto una risposta completa o una risposta completa con recupero ematologico incompleto. La valutazione della MRD è stata eseguita in 11 pazienti, di cui quattro hanno raggiunto la negatività della MRD alla citometria a flusso (MRD < 0,1%) dopo il primo ciclo di trattamento.

Nel gruppo dei pazienti responder, 10 sono stati sottoposti a un ulteriore trattamento con CPX-351 come consolidamento, che è stato molto ben tollerato. Un paziente è stato avviato direttamente al trapianto, uno stava aspettando di sottoporsi alla procedura al momento dell'analisi, mentre un altro è stato sottoposto a consolidamento con la chemioterapia convenzionale. I restanti pazienti stanno attualmente aspettando la somministrazione del consolidamento.

Finora quattro pazienti hanno completato tutta la terapia di consolidamento pianificata con CPX-351 e due su quattro sono risultati MRD-negativi alla citometria a flusso alla fine della terapia.

Da notare che i tre dei quattro pazienti con mutazioni di TP53 hanno raggiunto una risposta completa con MRD-negativa.

Dopo un follow-up mediano di 5 mesi, gli autori hanno osservato una recidiva in due dei 20 pazienti che avevano risposto al trattamento e 21 erano ancora vivi al momento dell'analisi.

Bassa mortalità correlata all'induzione

La mortalità correlata all'induzione è stata bassa: sono deceduti due pazienti su 25 (8%).

In coloro che hanno risposto al trattamento con CPX-351, il tempo mediano di recupero dei neutrofili e delle piastrine è risultato rispettivamente di 29 giorni (range: 18-60) e 24,5 giorni (range: 19-60).

Quattordici pazienti hanno manifestato eventi avversi extra ematologici di grado > 1 durante l'induzione, principalmente infezioni, e quattro su 25 (16%) hanno manifestato alopecia.

In conclusione

«I nostri dati preliminari confermano l'elevata attività clinica e la buona tollerabilità di CPX-351 in una coorte di pazienti con leucemia mieloide acuta 'difficili'» scrivono Guolo e i colleghi nelle conclusioni del loro abstract.

Inoltre, sottolineano i ricercatori, sebbene i numeri siano piccoli CPX-351 sembra avere una buona attività anche nei pazienti con mutazioni di TP53.

Bibliografia

F. Guolo, et al. Preliminary Results from CPX-351 Italian Compassionate Use Program Show High Response Rate and Good Tolerability in Poor Prognosis AML Patients. Blood (2019)134;(Supplement_1):1363.

[Leggi](#)

Leucemia mieloide acuta, per CPX-351 conferme di efficacia anche nella 'real life'

Il farmaco chemioterapico CPX-351, una formulazione liposomiale di citarabina e daunorubicina in dose fissa, è efficace e sicuro nei pazienti di nuova diagnosi con leucemia mieloide acuta correlata alla terapia (t-AML) o leucemia mieloide acuta con alterazioni correlate a mielodisplasia (MRC-AML) anche nella 'real life', la pratica clinica quotidiana, e non solo negli studi clinici. La conferma arriva da uno studio retrospettivo francese presentato a Orlando, in Florida, durante l'ultima edizione del congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

CPX-351, che cos'è e come agisce

Sviluppato dall'azienda irlandese Jazz Pharmaceuticals, CPX-351 è una formulazione liposomiale dei due agenti chemioterapici citarabina e daunorubicina incapsulati secondo un rapporto molare 5:1, rapporto che sia in vitro sia in vivo ha dimostrato di massimizzare l'attività antitumorale.

Dopo l'infusione endovenosa, i liposomi di CPX-351 mostrano un'emivita plasmatica prolungata. Dati sul modello animale hanno dimostrato che questi liposomi si accumulano e permangono in concentrazione elevata nel midollo osseo, dove vengono inglobati in via preferenziale dalle cellule leucemiche con un processo di fagocitosi attiva; dopo l'internalizzazione, i liposomi vanno incontro a degradazione, rilasciando daunorubicina e citarabina nell'ambiente intracellulare e consentendo ai due agenti di svolgere la loro attività antineoplastica in modo sinergico (**figura 1**).

Il farmaco è stato recentemente approvato sia dalla Food and Drug Administration sia dalla European Medicines Agency

proprio per i pazienti con t-AML o MRC-AML, due sottotipi di leucemia mieloide acuta ad alto rischio, caratterizzati da una prognosi molto sfavorevole e possibilità di sopravvivenza inferiori rispetto agli altri sottogruppi.

Dal 18 giugno scorso CPX-351 è disponibile anche in Italia, dove ogni anno si contano circa 800 nuovi casi di t-AML e AML-MRC,

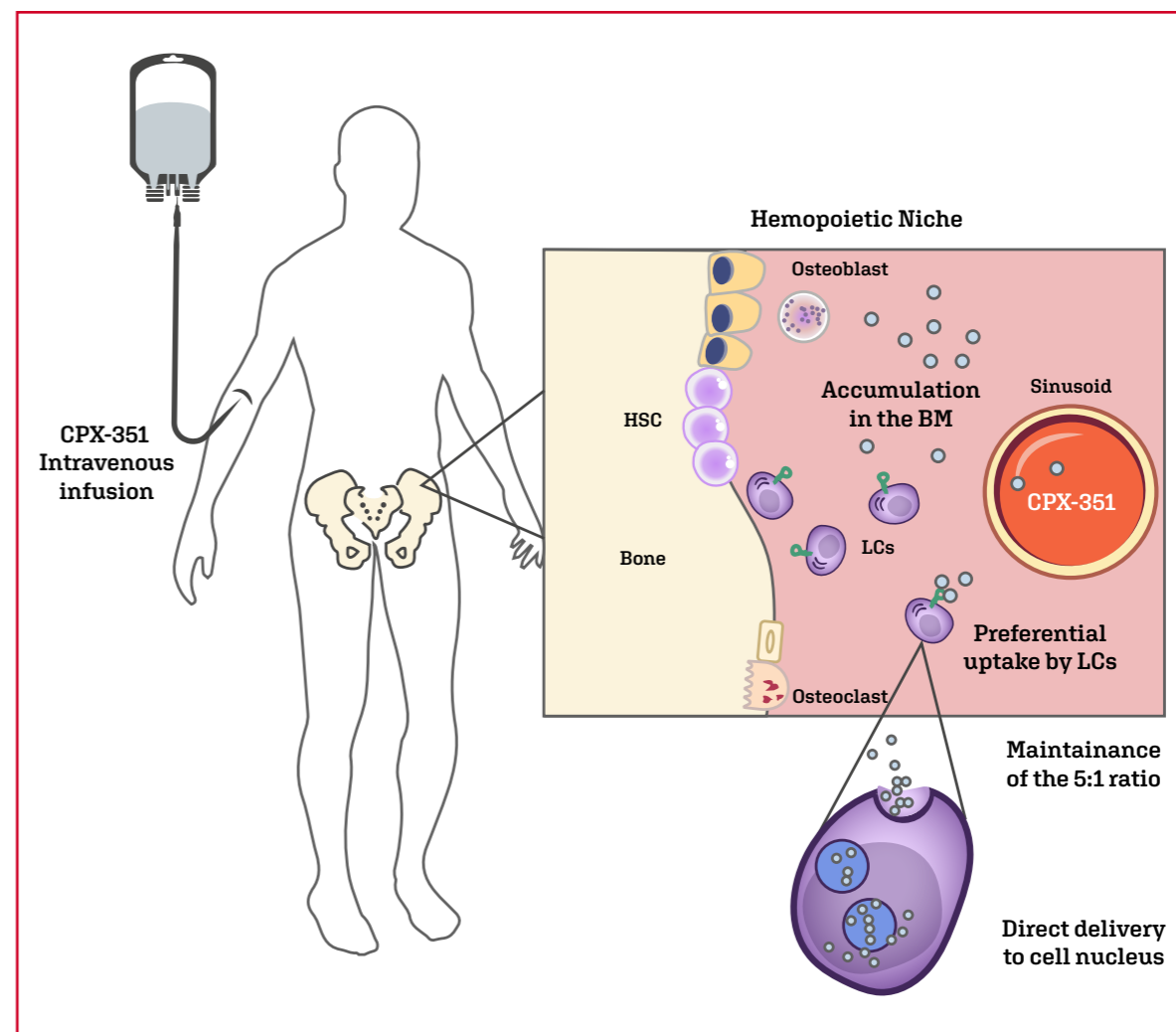


Figura 1. Meccanismo d'azione di CPX-351.

in quanto l'Aifa gli ha concesso il suo via libera, riconoscendone anche l'innovatività terapeutica.

CPX-351, infatti, è la prima opzione di trattamento chemioterapico introdotta negli ultimi 40 anni specificamente per i pazienti adulti con t-AML o MRC-AML, una popolazione che risponde meno delle altre alle attuali terapie per la leucemia mieloide acuta, ed è la prima chemioterapia ad aver dimostrato un significativo vantaggio di sopravvivenza globale (OS) rispetto all'attuale standard di trattamento, la chemioterapia 7+3, in uno studio di fase 3 su pazienti adulti con t-AML o MRC-AML di nuova diagnosi.

Lo studio francese

Nello studio presentato all'ASH, che ha coinvolto 11 centri francesi, gli autori hanno voluto analizzare l'efficacia e la sicurezza di CPX-351 in un contesto di vita reale, valutando anche l'impatto delle mutazioni sulla risposta e la malattia minima residua (MRD) nei pazienti che hanno risposto al trattamento.

I ricercatori hanno raccolto retrospettivamente dati clinici, biologici e relativi alla terapia di pazienti trattati con CPX-351 presso questi centri. In 71 pazienti (l'85%), al momento della diagnosi, è stato eseguito un sequenziamento di ultima generazione (NGS) su 19 geni e, tra coloro che avevano risposto al trattamento in modo completo (con o senza recupero ematologico), in 29 (il 35%) si è valutata la presenza o meno di malattia minima residua (MRD), misurata mediante citometria a flusso o NGS.

Più di metà dei pazienti con rischio genetico sfavorevole

Al momento dell'ultima analisi dei dati, risultavano inclusi nello studio 84 pazienti che erano stati trattati con CPX-351, di cui 44 di sesso maschile e con un'età mediana di 66 anni (range: 20-83).

Il 29% dei pazienti aveva una MRC-AML, il 32% una leucemia derivata da una precedente sindrome mielodisplastica (MDS-AML), l'8% una leucemia derivata da una precedente leucemia mielomonocitica cronica (CMML-AML) e il 28% una t-AML.

Sedici pazienti (il 19%) erano stati trattati in precedenza con farmaci ipometilanti (HMA) al momento della diagnosi di sindrome mielodisplastica, prima dell'evoluzione verso la leucemia.

Il rischio genetico, secondo la classificazione ELN 2017, era favorevole in due pazienti (2%), intermedio in 33 (39%) e sfavorevole in 48 (57%). Inoltre, il 36% dei pazienti presentava un cariotipo complesso e il 28% un cariotipo monosomico.

I geni mutati più frequentemente sono risultati RUNX1 (28%), ASXL1 (24%), TET2 (23%), TP53 (21%), DNMT3A (18%), SRSF2 (15%), FLT3-ITD (13%), CBL (10%), WT1 (10%) e EZH2 (10%).

Tasso di risposte elevato, anche con mutazioni genetiche sfavorevoli

Dopo l'induzione, il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato pari al 61% e 49 pazienti (il 58%) hanno risposto in modo completo, due (il 3%) in modo completo, ma con recupero ematologico incompleto, e cinque (il 6%) in modo parziale.

Tra 29 pazienti con risposta completa nei quali si è valutata l'MRD al momento del primo consolidamento, il 55% aveva una MRD inferiore a 10^{-3} .

Un trattamento precedente con HMA e la presenza del cariotipo monosomiale sono risultati fattori predittivi di un ORR significativamente inferiore ($P = 0,001$ e $P = 0,009$, rispettivamente); invece, molto importante, nei sottogruppi con prognosi più sfavorevole in base alla stratificazione del rischio secondo la classificazione ELN 2017, come quelli con mutazioni

di TP53, ASXL1, RUNX1 ed EVI1, la presenza di tali alterazioni genetiche non si è associata a tassi di risposta al trattamento con CPX-351 inferiori rispetto a quelli dei pazienti non mutati (**tabella 1**).

«CPX-351 annulla l'effetto della prognosi sfavorevole associata a mutazioni definite sfavorevoli nella stratificazione del rischio secondo la classificazione ELN 2017» scrivono nelle loro conclusioni gli autori, guidati da **Edmond Chiche**, del Dipartimento di Ematologia dell'Università della Costa Azzurra di Nizza.

	CR /CRi (%)	P value
AML subtype		
MRC-AML	71	0,004
MDS-AML	37	
CMML-AML	40	
t-AML	77	
Prior/no HMA experience	25/69	0,001
Karyotype		
Complex/no complex	52/63	0,29
Monosomal/no monosomal	38/68	0,009
2017 ELN genetic risk stratification		
Favorable and Intermediate	63	0,455
Unfavorable	56	
Mutation status (mutated/non mutated)		
TP53	44/62	0.207
ASXL1	53/64	0.409
RUNX1	50/65	0.264
EVI1	25/62	0.157
FLT3-ITD	67/60	0.714
FLT3-TKD	50/60	0.631

Tabella 1. Analisi del migliore tasso di risposta dopo l'induzione nei sottogruppi.

Un paziente su tre ha potuto fare il trapianto

Al momento dell'ultima analisi, con follow-up mediano di 6,7 mesi, 28 pazienti (il 33%) aveva potuto procedere con il trapianto allogenico di cellule staminali e in questo sottogruppo l'OS mediana è risultata significativamente migliore rispetto a quella dei pazienti non trapiantati (non ancora raggiunta contro 6,7 mesi; $P < 0,001$) (**figura 2**).

«L'alto tasso di risposta completa, con una bassa percentuale di MRD-positività, si confronta favorevolmente con i risultati riportati in precedenza con il regime 7 + 3 nei pazienti anziani

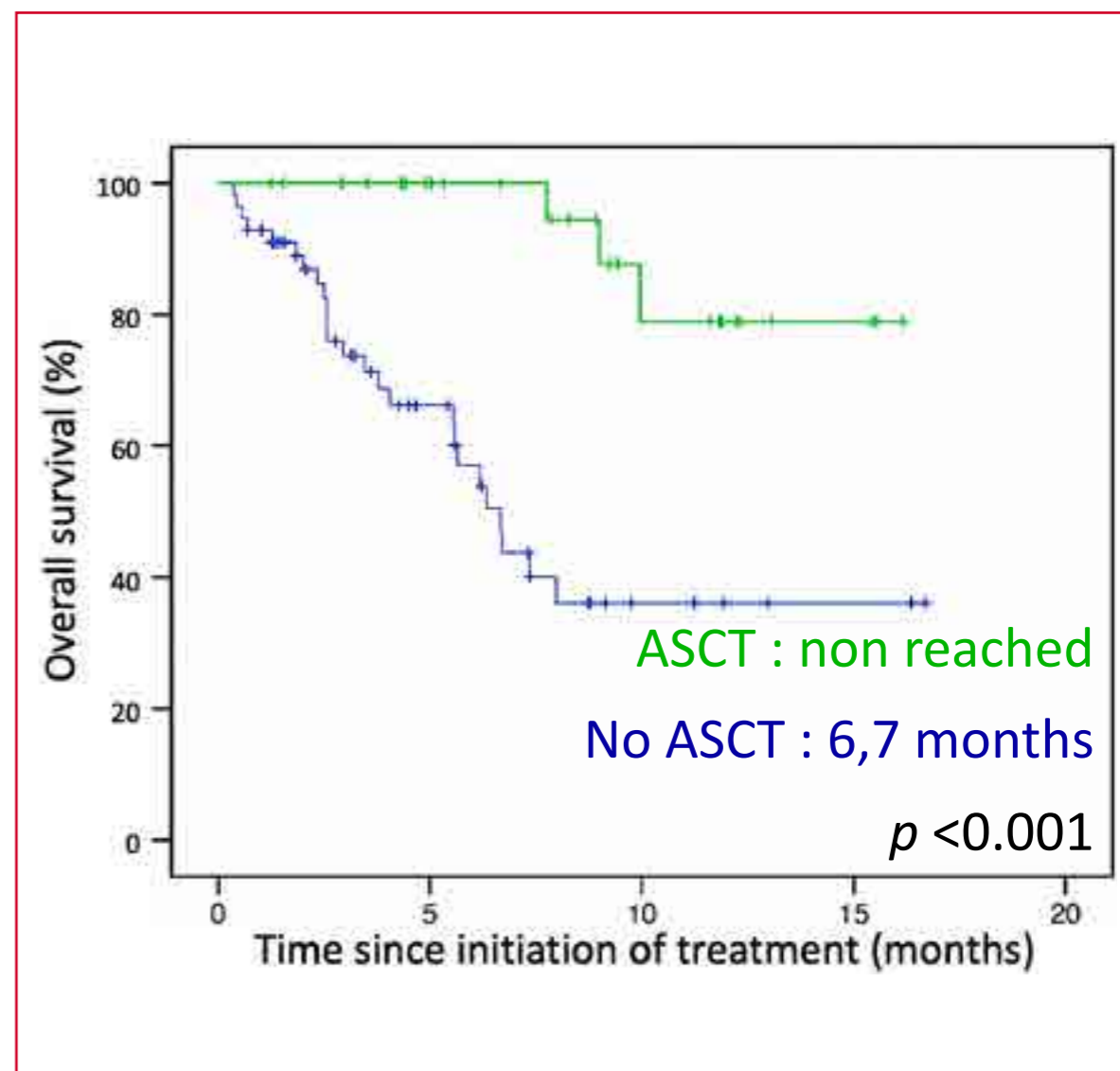


Figura 2. Sopravvivenza nei pazienti trapiantati e non trapiantati.

con prognosi sfavorevole e potrebbe spiegare il risultato favorevole osservato nei pazienti che hanno potuto sottoporsi al trapianto» concludono Chiche e i colleghi.

Sicurezza confermata anche nella 'real life'

I dati ottenuti finora nello studio confermano anche la sicurezza di CPX-351 nella popolazione studiata, nella 'real life'.

Il tasso di mortalità precoce è risultato del 5% a 30 giorni e del 7% a 60 giorni.

Solo otto pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di una tossicità ematologica prolungata. Il tempo mediano di recupero dei neutrofili (> 0,5 G/l) e di recupero piastrinico (> 20G/l) dopo l'induzione è stato rispettivamente di 30 giorni (range: 0-78) e 27 giorni (range: 0-77).

Nel complesso, 81 pazienti (il 96%) hanno manifestato almeno un evento avverso di grado 3 o superiore, tra cui 76 (il 90%) che hanno sviluppato una neutropenia febbrile.

Gli eventi avversi più frequenti sono stati la nausea (31%), la polmonite (27%), il rash (18%) la mucosite (14%) e l'alopecia (12%).

Bibliografia

E. Chiche, et al. CPX-351 Induces Deep Response and Suppress the Impact of Poor Prognosis Mutations (TP53, ASXL1, RUNX1 and EVI1) Defined By ELN-2017 in t-AML and MRC AML: A Report from a Multicentric French Cohort. Blood (2019);134 (Supplement_1):1355.

[Leggi](#)



Leucemia mieloide acuta, combinazione enasidenib-azacitidina aumenta le risposte nei pazienti con mutazioni di IDH2

Nei pazienti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi, con mutazioni del gene dell'enzima isocitrato deidrogenasi 2 (IDH2), l'aggiunta di enasidenib, un inibitore orale dell'IDH2 mutato, ad azacitidina migliora in modo significativo le percentuali di risposta complessiva remissione e completa rispetto alla sola azacitidina. Lo evidenziano dati di un'analisi ad interim dello studio di fase 1/2 **AG221-AML-005**, presentato al meeting annuale ASH, la Società americana di ematologia, a Orlando.

Dopo un follow-up mediano di 14 mesi, la sopravvivenza libera da eventi (EFS) mediana è risultata di 17,2 mesi nei pazienti trattati con la combinazione di enasidenib e azacitidina contro 10,8 mesi in quelli assegnati al trattamento con la sola azacitidina (HR 0,59; IC al 95% 0,30-1,17; P = 0,1278).

Non si è osservata nessuna differenza significativa di sopravvivenza globale (OS) fra i due gruppi, ma il 21% dei pazienti assegnati alla sola azacitidina è stato trattato in seguito con enasidenib in monoterapia dopo l'interruzione del chemioterapico.

Le mutazioni di IDH2

Le mutazioni del gene IDH2 sono presenti in circa l'8-19% dei pazienti con leucemia mieloide acuta e sono spesso considerate mutazioni 'founder' che si mantengono stabili nel corso della terapia. «Ora si sa che mutazioni di IDH2 possono essere acquisite al momento della progressione o della trasfor-



Courtney D. DiNardo, l'autrice che ha presentato i dati dello studio AG221-AML-005.

mazione della sindrome mielodisplastica, o, ancora più comunemente, delle neoplasie mieloproliferative» ha spiegato **Courtney D. DiNardo**, dello University of Texas MD Anderson Cancer Center di Houston.

Le mutazioni di questo gene portano all'accumulo di 2-idrossiglutarato (HG), un metabolita oncogeno che inibisce in modo competitivo l'alfa-chetoglutarato, un substrato chiave necessario per molte reazioni di diossigenasi.

Enasidenib, già approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento dei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta recidivante/refrattaria e con IDH2 mutato, riduce indirettamente la metilazione del DNA sopprimendo il 2-HG, ripristinando così la funzione agli enzimi della famiglia TET alfa-chetoglutarati dipendenti, tra gli altri substrati.

In un ampio studio di fase 1/2 su pazienti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi, enasidenib in monoterapia si è associato a un tasso di risposta complessiva (ORR) del 30,8% e un tasso di risposta completa del 18%. In vitro, la combinazione di enasidenib e azacitidina ha migliorato gli effetti dei singoli agenti sul rilascio del blocco di differenziazione e ha ridotto il rapporto tra cellule staminali leucemiche e cellule progenitrici.

I dati di tollerabilità ed efficacia dalla porzione di fase 1b dello studio AG221-AML-005, quello di dose-finding, hanno quindi giustificato l'ulteriore sviluppo della combinazione dei due farmaci, ha spiegato l'autrice.

Lo studio AG221-AML-005

Al congresso sono stati presentati dati ad interim della porzione di fase 2 dello studio, quella randomizzata, relativi a 101 pazienti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi con IDH2 mutato, non idonei a ricevere una chemioterapia intensiva e con un performance status ECOG non superiore a 2.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con enasidenib più azacitidina o con la sola azacitidina in cicli ripetuti di 28 giorni. Tutti sono stati trattati con azacitidina 75 mg/m²/giorno sottocute per i primi 7 giorni di ciascun ciclo di trattamento, mentre quelli assegnati alla combinazione sono stati trattati anche con enasidenib 100 mg una volta al giorno in modo continuativo.

L'età mediana della popolazione in studio era di 75 anni (range: 62-85). Circa un quarto dei soggetti arruolati aveva una leucemia mieloide acuta secondaria. Al basale, circa un quarto presentava la mutazione IDH2-R140 e circa un quarto la mutazione IDH2-R172; inoltre, 45 pazienti nel braccio sperimentale e 18 nel braccio di controllo presentavano più di una mutazione. Tuttavia, i pazienti con le mutazioni FLT3-ITD o di NPM1 sono risultati molto sottorappresentati rispetto alle aspettative.

Risposte superiori nel braccio sperimentale

Al momento del cut-off dei dati, il 19 agosto 2019, il 69% dei pazienti nel braccio trattato con la combinazione e il 94% in quello trattato solo con azacitidina avevano sospeso la terapia; nella maggior parte dei casi, in entrambi i bracci, a causa della progressione della malattia: il 31% nel braccio sperimentale e il 52% in quello di controllo. L'interruzione dovuta a eventi avversi è stata rara in entrambi bracci (6% dei casi).

L'ORR è risultato del 71% nel braccio trattato con la combinazione (IC al 95% 58-81) e 42% in quello trattato solo con azacitidina (IC al 95% 26-61; P = 0,0064), con tassi di risposta completa rispettivamente del 53% (IC al 95% 41-65) e 12% (IC al 95% 3-28; P = 0,0001). Il tempo di ottenimento della prima risposta è stato di circa 2 mesi in ciascun braccio e quello di ottenimento della risposta completa rispettivamente di 5,5 mesi (range: 0,7-19,5) e 3,7 mesi (intervallo, 3,0-4,1).

Nei pazienti che hanno risposto, la durata mediana della risposta è stata di 24,1 mesi (range: 11,1-non raggiunto) con la combinazione e 12,1 mesi (range: 2,8-14,6) con la sola azacitidina.

«Si sono osservate risposte anche in pazienti che presentavano più di una mutazione del pathway di RAS, risultate associate a resistenza al trattamento con enasidenib come agente singolo» ha detto l'autrice.

Il numero mediano di cicli di trattamento effettuati è stato pari a 10 nel braccio sperimentale e 6 nel braccio di controllo.

Combinazione in genere ben tollerata

La combinazione di enasidenib più azacitidina è stata in genere ben tollerata e ha mostrato un profilo di sicurezza simile a quello riportato in precedenza per ciascuno dei due agenti in monoterapia, ha riferito DiNardo.

Gli eventi avversi più comuni manifestati durante il trattamento sono stati trombocitopenia (62% e 44%), nausea (69% e 38%), anemia (53% e 44%) e vomito (49% e 47%).

L'incidenza degli eventi avversi di grado ≥ 3 è risultata simile nei due bracci di trattamento, ad eccezione della sindrome di differenziazione legata all'inibitore di IDH (IDH-DS), che nel braccio trattato con i due farmaci si è verificato nel 18% dei pazienti, dopo una mediana di 28,5 giorni. Il tempo mediano di risoluzione della sindrome è stato di 11,5 giorni.

I tassi di mortalità a 60 giorni sono risultati del 7% con enasidenib più azacitidina e del 3% con la sola azacitidina. La maggior parte dei decessi sono dipesi dalla progressione della ma-

lattia, ma due di essi sono stati considerati probabilmente o potenzialmente dovuti alla IDH-DS.

L'OS mediana storica dei pazienti trattati con la sola azacitidina è di circa 10 mesi, ha ricordato DiNardo. Nello studio presentato a Orlando, l'OS mediana in entrambi i bracci è stata di 22 mesi; tuttavia nei pazienti trattati con la combinazione che hanno ottenuto una risposta completa, l'OS mediana non è stata raggiunta e si è stimata un'OS a 12 mesi superiore al 90%.

Inoltre, ha riferito DiNardo, gli sperimentatori hanno osservato profonde riduzioni delle concentrazioni di 2-HG nei pazienti trattati con enasidenib più azacitidina, indice dell'attività sul bersaglio, nonché notevoli riduzioni delle frequenze alleliche delle varianti mutate di IDH2.

Bibliografia

C.D. DiNardo, et al. Enasidenib plus azacitidine significantly improves complete remission and overall response compared with azacitidine alone in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) mutations: interim phase II results from an ongoing, randomized study. *Blood* (2019);134 (Supplement_1):643.

[Leggi](#)



Leucemia mieloide acuta FLT3+, scoperte mutazioni frequenti nei pazienti ricaduti dopo gilteritinib

I pazienti con leucemia mieloide acuta che hanno avuto una ricaduta dopo essere stati trattati con l'inibitore di FLT3 gilteritinib mostrano comunemente la presenza di mutazioni dei geni del pathway Ras/MAPK e della mutazione F691L del gene FLT3, ma la presenza di mutazioni dei geni del pathway Ras/MAPK al basale non sembra pregiudicare l'efficacia del farmaco. Lo rivela un'analisi dello studio registrativo **ADMIRAL** presentata da **Catherine C. Smith**, della Division of Hematology and Blood and Marrow Transplantation della University of California San Francisco, al 61° congresso dell'American Society of Hematology, a Orlando.

Lo sviluppo di farmaci mirati contro specifiche alterazioni molecolari, tra cui vi è anche gilteritinib, ha cambiato il paradigma di trattamento dei pazienti con leucemia mieloide acuta.

Da cosa dipende la resistenza a gilteritinib?

Nello studio ADMIRAL, un trial multicentrico internazionale di fase 3 pubblicato lo scorso ottobre sul New England Journal of Medicine, il trattamento con gilteritinib ha mostrato di migliorare in modo significativo sia la sopravvivenza globale (OS) sia i tassi di remissione completa rispetto alla chemioterapia di salvataggio nei pazienti con leucemia mieloide acuta recidivante o refrattaria, con mutazioni del gene FLT3 (FLT3-positiva o FLT3+), anche in presenza di mutazioni spesso concomitanti, come quelle dei geni DNMT3A, NPM1 e WT1.

Tuttavia, come accade anche con altri inibitori di FLT3, i pazienti, dopo aver inizialmente risposto a gilteritinib, spesso sviluppano resistenza al farmaco, ha spiegato l'autrice.



Poiché varie evidenze suggeriscono che l'espansione di cloni leucemici contenenti mutazioni nei geni NRAS e KRAS coinvolti nel pathway Ras/MAPK possa mediare la resistenza secondaria a gilteritinib nei pazienti con leucemia mieloide acuta recidivante o refrattaria FLT3+, la Smith e i colleghi sono andati ad analizzare le mutazioni emerse durante il trattamento in coloro che avevano recidivato mentre assumevano gilteritinib all'interno dello studio ADMIRAL.

Per la ricerca presentata a Orlando, i ricercatori hanno utilizzato campioni di sangue o midollo osseo di 361 pazienti al basale e di 40 pazienti che hanno avuto una ricaduta mentre erano in trattamento con l'inibitore di FLT3, analizzando i campioni mediante sequenziamento di ultima generazione (NGS).

Dei 371 pazienti coinvolti nello studio, 247 sono stati assegnati al trattamento con gilteritinib 120 mg al giorno; di questi, 75 (il 30,5%) hanno recidivato durante lo studio. La maggior parte delle recidive si è verificata entro 4 settimane dall'ultima somministrazione dell'inibitore.

Nella maggior parte dei pazienti ricaduti presente più di una mutazione

Le analisi hanno evidenziato che, al momento della ricaduta, 27 pazienti su 40 (il 67,5%) presentavano nuove mutazioni, comprese mutazioni nei geni del pathway Ras/MAPK e nei geni FLT3, WT1, IDH1 e GATA2, mentre 13 pazienti (il 32,5%) non presentavano nuove mutazioni (**tabella 1**).

Dei 18 pazienti con mutazioni del pathway Ras/MAPK, il 61,1% aveva una più

di una nuova mutazione al momento della recidiva e il gene più frequentemente mutato di questo pathway era NRAS (11 pazienti).

I ricercatori hanno anche valutato se i pazienti presentassero mutazioni del pathway Ras/MAPK anche prima del trattamento con gilteritinib. Tra tutti i pazienti FLT3+ nei quali si è analizzata la compresenza di mutazioni di altri geni al basale, si è visto che il 6,9% presentava già mutazioni del pathway Ras/MAPK (18 pazienti trattati con gilteritinib e sette con la chemioterapia di salvataggio).

Baseline FLT3 Mutation Type in Patients Who Relapsed on Gilteritinib Therapy, n (%)		N=40*
ITD only		33 (82.5)
TKD only		4 (10.0)
ITD and TKD		3 (7.5)
Mutations Observed at Relapse in Patients Receiving Gilteritinib Therapy, n (%)		N=40*
Ras/MAPK pathway genes ¹		18 (45.0)
KRAS		7 (17.5)
NRAS		11 (27.5)
PTPN11		8 (20.0)
BRAF		1 (2.5)
CBL		1 (2.5)
FLT3 [†]		6 (15.0)
F691L		5 (12.5)
JMD		2 (5.0)
WT-1		3 (7.5)
IDH1		1 (2.5)
GATA2		1 (2.5)
Ras/MAPK Pathway Gene Mutations Per Patient, n (%)		
Mutations at Baseline in Patients Who Received Gilteritinib or Salvage Chemotherapy		N=25 [§]
1		22 (88.0)
>1		3 (12.0)
Mutations at Relapse in Patients Who Received Gilteritinib Therapy		N=18
1		7 (38.9)
>1		11 (61.1)

Tabella 1. Profilo mutazionale dei pazienti ricaduti nello studio ADMIRAL.

Al basale, il 12% dei pazienti presentava più di una mutazione nei geni del pathway Ras/MAPK, ma al momento della recidiva questa percentuale era salita al 61,1%.

Mutazioni del pathway Ras/MAPK al basale non pregiudicano l'efficacia

Da notare che un numero considerevole di pazienti assegnati al trattamento con gilteritinib che avevano mutazioni nei geni del pathway Ras/MAPK al basale ha raggiunto la remissione, segno del fatto che la presenza di queste alterazioni genetiche all'inizio del trattamento non ne ha inficiato l'efficacia. Infatti, tra i pazienti trattati con l'inibitore che presentavano queste mutazioni, il tasso di remissione completa con recupero ematologico/piastrinico incompleto è risultato del 38,9% e quello di remissione completa/remissione completa con recupero ematologico parziale era del 27,8%.

Si è anche visto che sei pazienti avevano acquisito nuove mutazioni di FLT3 al momento della ricaduta; di questi cinque avevano acquisito la mutazione 'gatekeeper' F691L e uno di essi anche una mutazione puntiforme del dominio juxtamembrana di FLT3. Dei tre pazienti che avevano una mutazione del gene WT1 al momento della recidiva, uno presentava anche la mutazione F691L di FLT3.

L'acquisizione delle mutazioni dei geni del pathway Ras/MAPK e della mutazione F691L di FLT3 al momento della recidiva si escludono a vicenda, ha sottolineato la Smith.

Il fatto che la presenza di mutazioni dei geni del pathway Ras/MAPK al basale non abbia precluso la risposta alla terapia con gilteritinib, ha detto l'autrice, è legato, probabilmente, alla presenza di un minor numero di mutazioni per paziente al basale rispetto al momento della ricaduta.

Un altro riscontro interessante è che la frequenza della mutazione F691L di FLT3 al momento della recidiva nei pazienti trattati con gilteritinib 120 mg/die nello studio ADMIRAL è risultata simile a quella osservata nei pazienti ricaduti dopo il trattamento col farmaco a dosaggi compresi fra 20 e 450 mg al giorno.

Bibliografia

C.C. Smith, et al. Emerging Mutations at Relapse in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Received Gilteritinib Therapy in the Phase 3 Admiral Trial. Blood 2019;134 (Supplement_1):14.

[Leggi](#)



Leucemia mieloide acuta, venetoclax aggiunto a chemio intensiva promettente nei pazienti 'fit'

La combinazione dell'inibitore di BCL2 venetoclax e del regime chemioterapico standard intensivo di induzione e consolidamento FLAG-IDA (fludarabina, citarabina, fattore stimolante le colonie di granulociti e idarubicina) ha mostrato un'attività promettente in pazienti con leucemia mieloide acuta 'fit', sia di nuova diagnosi sia ricaduti o refrattari, in uno studio monocentrico di fase 1b/2 dell'MD Anderson Cancer Center (MDACC) di Houston, presentato a Orlando al recente congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

I presupposti e gli obiettivi dello studio

Venetoclax è un potente inibitore della proteina anti-apoptotica BCL2. Il farmaco, in combinazione con agenti ipometilanti e citarabina a basso dosaggio (AraC), ha mostrato di portare ad outcome favorevoli nei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi.

Al fine di migliorare sia i tassi di remissione sia la sopravvivenza nei pazienti 'fit', quelli, cioè, in condizioni generali sufficientemente buone, senza comorbidità o disabilità, e quindi candidabili al trattamento standard, il team dell'MDACC ha provato a valutare la combinazione di venetoclax con il regime intensivo FLAG-IDA in pazienti 'fit' con leucemia mieloide acuta, sia di nuova diagnosi sia recidivata o refrattaria.

Obiettivo primario della fase 1b dello studio era definire la sicurezza e la tollerabilità della combinazione nei pazienti ricaduti o refrattari, mentre l'obiettivo principale della fase 2, che è tuttora in corso, è quello di valutare il tasso di risposta

complessivo (ORR) secondo i criteri IWG AML modificati nei pazienti di nuova diagnosi e in quelli ricaduti o refrattari. In seconda battuta, i ricercatori, guidati da Iman Aboudalle e Courtney D. DiNardo, intendono quantificare la durata della risposta (DOR) e la sopravvivenza globale (OS).

Potevano essere arruolati nel trial pazienti con leucemia mieloide acuta di qualsiasi età, purché aventi un'adeguata funzione d'organo, un performance status ≤ 2 e una conta leucocitaria inferiore a $25 \times 10^9/l$.

Trattamento con venetoclax combinato con il regime FLAG-IDA

I partecipanti sono stati sottoposti all'induzione e al consolidamento con il regime FLAG-IDA e al trattamento con venetoclax per via orale ogni giorno. Il trattamento con FLAG-IDA era costituito da fludarabina 30 mg/m^2 nei giorni da 2 a 6, AraC 2 mg/m^2 nei giorni da 2 a 6, idarubicina 6 mg/m^2 nei giorni da 4 a 6, (8 mg/m^2 nei giorni da 4 a 6 per i pazienti di nuova diagnosi) e filgrastim 5 mcg/kg al giorno nei giorni da 1 a 7 (o pegfilgrastim 6 mg dopo il giorno 5 per sostituire le iniezioni rimanenti).

Per l'escalation della dose di venetoclax è stato applicato un algoritmo 3 + 3. La prima coorte (8 pazienti) ha ricevuto FLAG-IDA con venetoclax 200 mg nei giorni da 1 a 21 dell'induzione, includendo 2 giorni di ramp up della dose di venetoclax. Dopo aver riscontrato una batteriemia gram-negativa e/o sepsi in cinque pazienti su sei durante il nadir del ciclo 1, gli sperimen-

tatori hanno modificato il dosaggio dell'induzione riducendo la dose di AraC a 1,5 g/m² e somministrando venetoclax 200 mg oppure 400 mg nei giorni da 1 a 14. Dopo il completamento dell'induzione e del consolidamento, i pazienti che non sono stati avviati al trapianto allogenico di cellule staminali sono stati trattati continuativamente con venetoclax 400 mg come terapia di mantenimento.

Per l'abstract presentato al congresso, i dati sono stati raccolti e analizzati fino al 6 ottobre 2019. Fino a questo momento erano stati arruolati 34 pazienti, con un'età mediana di 47 anni (range: 21-72), di cui 16 nella fase 1b dello studio e 18 nella fase 2 (11 di nuova diagnosi e sette ricaduti refrattari). Complessivamente, 23 pazienti avevano una leucemia mieloide acuta ricaduta/refrattaria ed erano già stati sottoposti a una mediana di due terapie (range: 1-4), e 10 (il 43%) al trapianto allogenico.

I partecipanti sono stati trattati con una mediana di due cicli (range: 1-4) e il trattamento con venetoclax 400 mg nei

giorni da 1 a 14 è stato considerato un dosaggio sicuro per la fase 2 dello studio.

Alto tasso di risposta completa nei pazienti ricaduti/refrattari

Nel gruppo dei 23 pazienti ricaduti/refrattari, 17 (il 74%) hanno ottenuto come migliore risposta una risposta completa o una risposta completa con recupero ematologico incompleto e 12 (il 52%) hanno raggiunto la negatività della malattia minima residua (MRD) mediante citometria a flusso; 15 hanno ottenuto la migliore risposta dopo il primo ciclo e due hanno raggiunto la riduzione dei blasti dopo il ciclo 1, seguita da una risposta completa dopo la reinduzione.

Tra i soggetti che hanno risposto, 9 sono poi stati sottoposti all'allogtrapianto, due sono ancora nello studio, tre hanno recidivato e tre sono morti mentre erano in risposta completa dopo 1,7, 3,4 e 4,6 mesi di trattamento.



Nei pazienti responder, il tempo mediano di recupero della conta assoluta dei neutrofili > 500/μl e di recupero delle piastrine > 50.000 è stato rispettivamente di 27 giorni (range: 20-90) e 33 giorni (range: 20-54).

Con un follow-up mediano di 5 mesi, la DOR mediana non è ancora stata raggiunta e l'OS è risultata di 7,1 mesi. L'OS mediana è risultata di 9,4 mesi per coloro che avevano fatto una sola terapia di salvataggio, 10 mesi per coloro che ne avevano fatte due e 4,9 mesi per coloro che ne avevano fatte 3 o più.

Gli outcome nei pazienti di nuova diagnosi

Nel gruppo degli 11 pazienti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi, 10 (il 91%) hanno ottenuto una risposta obiettiva, che in 9 di essi è stata una risposta completa e tutti hanno raggiunto la negatività dell'MRD alla citometria a flusso. Dei pazienti responder, tre hanno proceduto a fare il trapianto allogenico e sette restano in trattamento attivo.

Il tempo mediano di recupero della conta dei neutrofili e di recupero piastrinico è stato rispettivamente di 23 giorni (range: 19-31) e 25 giorni (range: 18-31).

In questo gruppo, sia la DOR sia l'OS non erano ancora stimabili al momento dell'analisi.

Da notare che le analisi correlative hanno evidenziato un maggiore innesco dell'apoptosi nei pazienti che hanno risposto al trattamento.

Nessun caso di sindrome da lisi tumorale

Sul fronte della sicurezza, gli eventi avversi gravi registrati durante lo studio, indipendentemente dalla causa, sono state le infezioni (sviluppatasi in 26 pazienti), la batteriemia (in 12 pazienti), la sepsi (in 5 pazienti), l'ipotensione (in 4 pazienti)

e la tiflite (in tre pazienti), mentre non sono stati riscontrati casi di sindrome da lisi tumorale.

La mortalità a 30 giorni è stata dello 0%, mentre quella a 60 giorni è stata dello 0% nel gruppo dei pazienti di nuova diagnosi e del 13% in quello dei pazienti ricaduti/refrattari (di cui due sono deceduti a causa della progressione della malattia e uno per una polmonite fungina).

In conclusione

«Il trattamento con venetoclax in combinazione con il regime FLAG-IDA si è dimostrato molto attivo in pazienti 'fit' con leucemia mieloide acuta, sia di nuova diagnosi sia ricaduti o refrattari» scrivono la DiNardo e i colleghi nelle conclusioni.

Gli autori osservano che riducendo la dose di AraC a 1,5 g/m² e somministrando venetoclax per 14 giorni durante l'induzione e per 7 giorni nei cicli di consolidamento si sono migliorate la sicurezza e la tollerabilità del trattamento, senza perdere di efficacia, e non si sono osservate citopenie prolungate, né una mortalità precoce.

I risultati dello studio sono quindi molto promettenti, ma serve naturalmente un follow-up più lungo per definire se questo regime sperimentale con venetoclax offra un beneficio di sopravvivenza a lungo termine.

Bibliografia

I. Aboudalle, et al. A Phase Ib/II Study of the BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Combination with Standard Intensive AML Induction/Consolidation Therapy with FLAG-IDA in Patients with Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory AML. *Blood* (2019);134 (Supplement_1):176.

[Leggi](#)



Leucemia linfoblastica acuta, blinatumomab post-reinduzione allunga la vita nei pazienti fino a 30 anni

Nei pazienti pediatrici, adolescenti e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B che ricadono dopo la chemioterapia, meglio usare l'anticorpo bispecifico blinatumomab invece della chemioterapia per cercare di ottenere una seconda remissione. Lo evidenziano i risultati dello studio di fase 3 **AALL1331**, condotto dal Children's Oncology Group e presentato fra i late breaking abstracts al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH) a Orlando, in Florida.

In questo studio, infatti, blinatumomab utilizzato come tera-

pia di consolidamento post-reinduzione, prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche, ha migliorato sia la sopravvivenza libera da malattia (DFS) sia la sopravvivenza globale (OS) di circa il 20% rispetto alla chemioterapia intensiva in pazienti da uno a 30 anni con leucemia linfoblastica acuta a cellule B, a rischio elevato o intermedio di prima ricaduta.

Dopo un follow-up mediano di 1,4 anni, la DFS a 2 anni è risultata del 59,3±5,4% nel gruppo di pazienti trattato con blinatumomab contro 41±6,2% nel gruppo sottoposto alla chemioterapia intensiva (P =

0,050), mentre l'OS a 2 anni è risultata rispettivamente del 79,4±4,5% e 59,2±6% (P = 0,005) (**figura 1**).

«Per i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti che hanno una prima ricaduta di leucemia linfoblastica acuta a cellule B precoce o con malattia minima residua (MRD) positiva dopo il primo mese di chemioterapia, blinatumomab è superiore alla chemioterapia

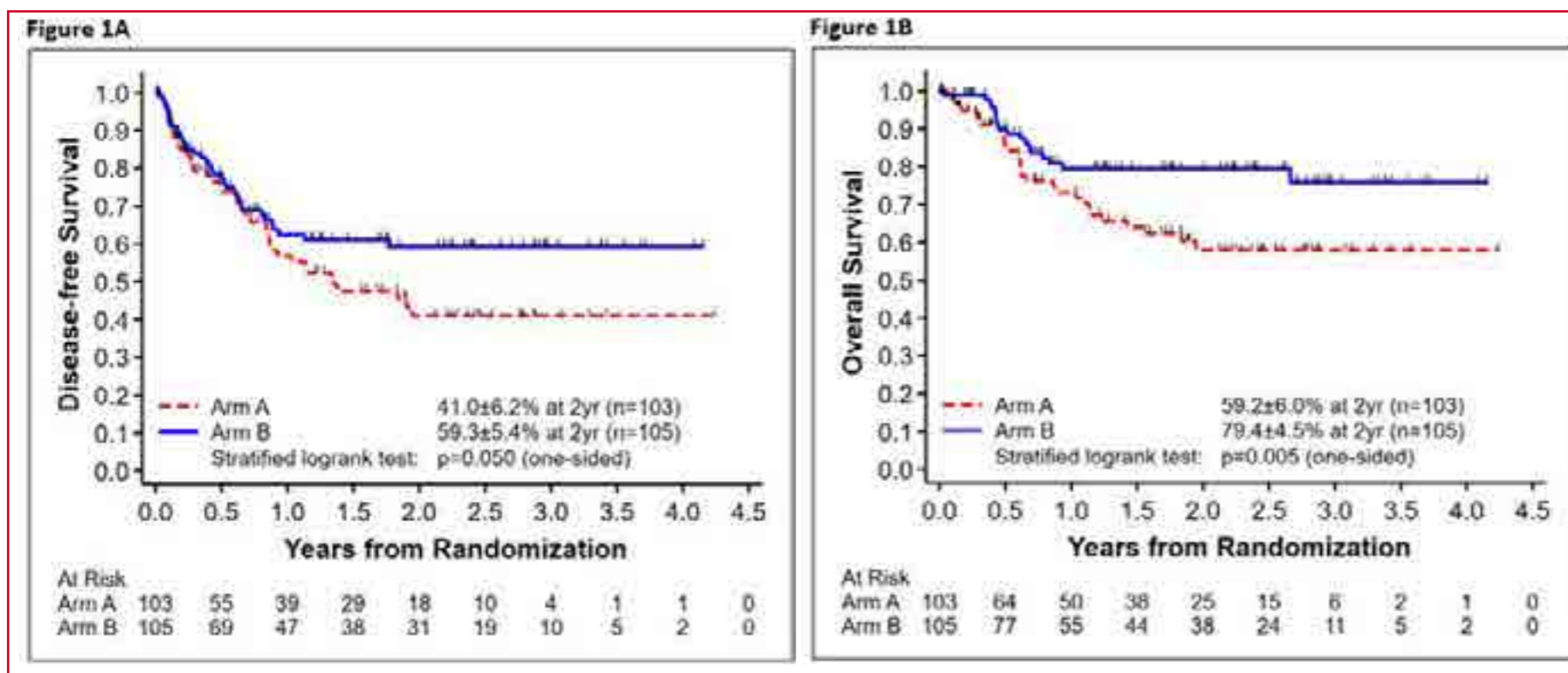


Figura 1. Curve di DFS (A) e OS (B).

come consolidamento post-reinduzione prima del trapianto» ha affermato in conferenza stampa **Patrick A. Brown**, direttore del Pediatric Leukemia Program e professore associato di oncologia presso la Johns Hopkins Medicine di Baltimora.

Nuovo standard di cura

«Blinatumomab dovrebbe diventare il nuovo standard di cura in questi pazienti, perché ha migliorato la sopravvivenza, è risultato meno tossico e ha permesso a un maggior numero di pazienti di procedere al trapianto» ha commentato il moderatore della conferenza stampa, **Robert A. Brodsky**, professore di medicina e direttore della Divisione di Ematologia presso la Johns Hopkins University.

«Questi risultati sono davvero ‘practice changing’ ha aggiunto l’esperto, che è anche l’attuale segretario dell’ASH.

Nei pazienti pediatrici e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta, i tassi di guarigione oggi sono elevati; tuttavia, per il piccolo gruppo di coloro che vanno incontro a una ricaduta (circa il 15% dei casi) la prognosi è sfavorevole, specie in coloro che ricadono entro 3 anni dalla diagnosi o quando la ricaduta è ancora MRD-positiva dopo il primo mese di chemioterapia.

Quando questi pazienti ricadono, ha detto Brodsky, «è davvero un problema. A quel punto, l’obiettivo è quello di cercare di riportarli in uno stato di remissione piena e portarli al trapianto, ma riportare questi pazienti in remissione è molto difficile».

L’approccio terapeutico standard per questa specifica popolazione comprende la chemioterapia intensiva seguita dal trapianto, ma molti pazienti ricaduti non sono in grado di procedere al trapianto a causa di eventi avversi associati alla chemioterapia e/o al mancato raggiungimento della seconda remissione con MRD negativa.



Il professor Patrick A. Brown, che ha presentato i risultati dello studio AALL1331.

Blinatumomab e lo studio AALL1331

Blinatumomab è un BiTE® (Bispecific T-cell Engager), cioè un anticorpo monoclonale bispecifico in grado di legarsi a due bersagli contemporaneamente: da una parte il recettore CD3 sulle cellule T, dall’altra l’antigene CD19 sulle cellule B leucemiche.

Nei pazienti pediatrici (di età pari o superiore a un anno) con leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B, blinatumomab è attualmente indicato nell’Unione europea e anche in Italia per il trattamento della malattia recidivante o refrattaria, CD19-positiva e negativa per il cromosoma Philadelphia, recidivata dopo almeno due precedenti terapie o recidivata dopo il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche.

Nello studio AALL1331 (NCT02101853), gli sperimentatori hanno cercato di determinare se sostituendo la chemioterapia intensiva di consolidamento con blinatumomab si potes-

se migliorare la sopravvivenza dopo la prima recidiva della leucemia in pazienti pediatrici e giovani adulti.

I ricercatori hanno arruolato in totale 208 pazienti di età compresa tra uno e 30 anni a rischio intermedio o elevato di recidiva, che erano stati sottoposti alla chemioterapia di induzione per un mese. Dopo la chemioterapia di re-induzione, i partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con due blocchi di chemioterapia intensiva (braccio di controllo) o due cicli da 4 settimane di blinatumomab ciascuno seguito da una settimana di riposo. Al termine della terapia, i pazienti di entrambi i bracci potevano procedere al trapianto allogenico.

Superiorità di blinatumomab sancita da un'analisi ad interim

Inizialmente, i ricercatori avevano pianificato di arruolare 222 pazienti, ma la randomizzazione si è fermata a quota 208, nel settembre 2019, quando un comitato di monitoraggio della sicurezza dei dati, in occasione di un'analisi intermedia pianificata, ha stabilito la superiorità di blinatumomab sulla base di una sopravvivenza e una clearance della MRD maggiori, nonché di una minore tossicità.

Per poter essere arruolati, i partecipanti dovevano avere un performance status ECOG non superiore a 2 e non dovevano essere già stati sottoposti a un trapianto di cellule staminali o a un trattamento precedente o di salvataggio con blinatumomab. Inoltre, erano esclusi dall'arruolamento i soggetti con malattia cromosoma Philadelphia-positiva.

L'endpoint primario era la DFS, mentre tra gli endpoint secondari vi erano l'OS, la cle-

arance della MRD, la percentuale di pazienti che poteva procedere al trapianto e la sicurezza del trattamento.

Migliore clearance della MRD, più pazienti al trapianto, maggiore tollerabilità

Tra i pazienti con MRD ancora rilevabile alla fine della chemioterapia di reinduzione ($\geq 0,01\%$), la percentuale di quelli che hanno raggiunto la non rilevabilità della MRD è risultata significativamente superiore nel braccio blinatumomab dopo il primo ciclo di anticorpo rispetto al braccio di controllo dopo il primo blocco di chemioterapia ($P < 0,0001$) (**tabella 1**).

Inoltre, nel braccio trattato con blinatumomab un numero maggiore di pazienti è stato in grado in seguito di sottoporsi con successo al trapianto allogenico rispetto a quelli sottoposti alla chemioterapia intensiva: 73% contro 45% ($P < 0,0001$).

L'anticorpo è stato anche meglio tollerato rispetto alla chemioterapia, provocando meno febbre e tossicità meno gravi, fra cui un minor numero di casi di infezione, sepsi e mucosite e neutropenia febbrile di grado ≥ 3 ($P < 0,001$).

	Arm A	Arm B	p-value [^]
Of MRD $\geq 0,01\%$ after Block 1, # clearing MRD $< 0,01\%$ after Block 2/Blina C1	12 of 57 (21%)	57 of 72 (79%)	$< 0,0001$
Of MRD $\geq 0,01\%$ after Block 2, Blina C1 # clearing MRD $< 0,01\%$ after Block 3/Blina C2	17 of 27 (63%)	5 of 7 (71%)	0,68
Of MRD $< 0,01\%$ after Block 2/Blina C1, # remaining MRD $< 0,01\%$ after Block 3/Blina C2	14 of 16 (88%)	59 of 69 (86%)	0,84

*This table excludes patients with no MRD data (due to death), severe toxicity, treatment failure, 2nd relapse, poor quality sample, data pending); [^]chi square.

Tabella 1. Tassi di clearance della MRD.

Miglioramento della sopravvivenza legato a tre fattori

«Il miglioramento della sopravvivenza associato a blinatumomab è probabilmente correlato a tre fattori principali: il primo era che i pazienti trattati con l'anticorpo avevano molte più probabilità di raggiungere la negatività dell'MRD nel midollo osseo rispetto a quelli trattati con chemioterapia» ha spiegato Brown.

«Il secondo è che nel braccio trattato con blinatumomab il tasso di eventi avversi è stato molto più basso rispetto al braccio trattato con la chemioterapia e tra gli eventi avversi primari osservati con la chemio ci sono state infezioni potenzialmente letali o addirittura fatali, il che non è successo con l'anticorpo» ha aggiunto il professore.

«Infine, i pazienti trattati con blinatumomab avevano molte più probabilità di procedere con successo al trapianto di midollo osseo» ha concluso l'autore.

Prospettive future

Lo studio AALL1331 è ancora in corso. I pazienti di cui sono stati presentati i risultati al congresso continuano a essere seguiti e prossimamente saranno presentati anche i risultati dei loro outcome a lungo termine. Inoltre, si sta confrontando anche la DFS di pazienti con pazienti a basso rischio di recidiva assegna-

ti dopo la chemioterapia di reinduzione al consolidamento con la chemioterapia da sola o la chemioterapia più blinatumomab.

Al di là di questo studio, ha spiegato Brown, i futuri sforzi di ricerca in questo ambito, si concentreranno sulla possibilità di ottimizzare l'immunoterapia nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta ricaduta, per esempio combinando blinatumomab con gli inibitori dei checkpoint immunitari, utilizzando l'immunoterapia per sostituire o potenziare la chemioterapia di reinduzione e utilizzando la terapia con le CAR T per sostituire o potenziare il trapianto allogenico di cellule staminali.

Bibliografia

P.A. Brown, et al. A randomized phase 3 trial of blinatumomab vs. chemotherapy as post-reinduction therapy in high and intermediate risk (HR/IR) first relapse of B-ALL in children and AYAs demonstrates superior efficacy and tolerability of blinatumomab: a report from Children's Oncology Group Study AALL1331. *Blood* (2019);134 (Supplement_2):LBA-1.

[Leggi](#)



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

LEUCEMIE CRONICHE

Videointerviste dal post-ASH 2019

Leucemia linfatica cronica, acalabrutinib in prima linea, da solo o in combinazione, allontana la progressione

Leucemia linfatica cronica, con ibrutinib più venetoclax in prima linea alti tassi di MRD-negatività

Leucemia linfatica cronica, molto attiva e ben tollerata tripletta con acalabrutinib in prima linea

Leucemia linfatica cronica, dati a 4 anni confermano vantaggio della terapia 'chemo-free' con venetoclax, anche 2 anni dopo lo stop

Leucemia linfatica cronica, beneficio di acalabrutinib si mantiene nel lungo termine

Leucemia linfatica cronica, anche a 4 anni ibrutinib/rituximab in prima linea batte la chemioimmunoterapia con FCR



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Videointerviste dal post-ASH 2019



Professor Giovanni Pizzolo

Leucemia linfatica cronica, cosa cambia dopo il congresso ASH 2019?

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Paolo Ghia

Leucemia linfatica cronica, le ultime novità sulla terapia di prima linea dal congresso ASH 2019

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Antonio Cuneo

Leucemia linfatica cronica, quali novità per la terapia di salvataggio dal congresso ASH 2019?

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Gianantonio Rosti

Le novità del congresso americano dell'ASH sulla leucemia mieloide cronica

 **GUARDA IL VIDEO**

Leucemia linfatica cronica, acalabrutinib in prima linea, da solo o in combinazione, allontana la progressione

Il trattamento con l'inibitore di BTK di nuova generazione acalabrutinib, da solo o in combinazione con l'anticorpo anti-CD20 obinutuzumab, può migliorare in modo statisticamente significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto a obinutuzumab più la chemioterapia con clorambucile nei pazienti con leucemia linfatica cronica al loro primo trattamento. A dimostrarlo sono i risultati di un'analisi intermedia dello studio di fase 3 **ELEVATE-TN**, presentata a Orlando (Florida) in occasione del congresso annuale dell'ASH, la Società americana di ematologia.

Dopo un follow-up mediano di 28,3 mesi, il trattamento con l'inibitore di BTK combinato con obinutuzumab si è associato a una riduzione del 90% del rischio di progressione o morte della malattia rispetto a obinutuzumab più clorambucile (HR 0,10; IC al 95% 0,06-0,17; P < 0,0001). Inoltre, acalabrutinib ha mostrato di offrire un beneficio statisticamente significativo di PFS rispetto alla chemioimmunoterapia con obinutuzumab più clorambucile anche quando usato come monoterapia, con una riduzione del rischio del 20% (HR 0,20; IC al 95% 0,13-0,30; P < 0,0001).

«Acalabrutinib si è dimostrato efficace e con un profilo di sicurezza coerente nei pazienti naïve al trattamento e recidivanti o refrattari, ed è ora un'opzione di trattamento approvata per i pazienti con leucemia linfatica cronica» ha dichiarato l'autore principale dello studio, **Jeff P. Sharman**, direttore della



Il dottor Jeff P. Sharman.

ricerca presso il Willamette Valley Cancer Institute e direttore medico della ricerca ematologica dello US Oncology Network.

«Ogni anno circa 3000 persone in Italia ricevono una diagnosi di leucemia linfatica cronica. I risultati dello studio ELEVATE-TN mostrano un miglioramento clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione per questi pazienti, anziani o giovani con comorbidità, trattati in prima linea con acalabrutinib, sia come monoterapia sia in com-

binazione con obinutuzumab, rispetto allo standard immunochimioterapico a base di clorambucile e obinutuzumab. I risultati di tollerabilità e sicurezza, fattori fondamentali per questa popolazione di pazienti, si sono inoltre rivelati incoraggianti nei due bracci di trattamento con acalabrutinib» ha commentato **Paolo Ghia**, Professore Ordinario di Oncologia Medica presso l'Università Vita-Salute San Raffaele e Coordinatore del Programma Strategico sulla leucemia linfatica cronica dell'Ospedale San Raffaele di Milano.

Prima dell'introduzione dell'inibitore di BTK ibrutinib, la combinazione obinutuzumab-clorambucile rappresentava un'opzione standard di prima linea per i pazienti con leucemia linfatica cronica.

A fine novembre 2019, la Food and Drug Administration ha approvato acalabrutinib per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica o linfoma linfocitico a piccole cellule, in parte sulla base dei dati dello studio ELEVATE-TN, ma anche dei dati dello studio ASCEND, nel quale si è valutato il farmaco rispetto a rituximab o idelalisib in pazienti con leucemia linfatica cronica già trattati.

«Acalabrutinib è un inibitore di BTK più selettivo, caratterizzato da un'inibizione off-target della BTK in vitro inferiore rispetto a ibrutinib e un profilo di sicurezza favorevole, il che ha portato a valutarlo come terapia di prima linea, con o senza obinutuzumab» ha spiegato Sharman.

Lo studio ELEVATE-TN

ELEVATE-TN (ACE-CL-007) è uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, nel quale si sono valutate sicurezza ed efficacia di acalabrutinib come agente singolo o in associazione con obinutuzumab rispetto a obinutuzumab più clorambucile in 535 pazienti con leucemia linfatica cronica naïve al trattamento.

In totale, sono stati randomizzati 535 pazienti, assegnati in rapporto 1: 1: 1 a tre bracci: uno trattato con obinutuzumab più clorambucile, uno con acalabrutinib 100 mg due volte al giorno in combinazione con obinutuzumab, fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità inaccettabile, e un altro con acalabrutinib 100 mg due volte al giorno in monoterapia, fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

I pazienti sono stati stratificati in base alla presenza o assenza della delezione 17p, al performance status ECOG (0, 1 o 2) e alla regione geografica.

Nei pazienti che mostravano segni di progressione della malattia, confermata da un comitato di revisori indipendenti (IRC), era consentito il passaggio dal braccio obinutuzumab/clorambucile al braccio trattato con il solo acalabrutinib; pertanto, questi pazienti non sono stati inclusi nei dati di PFS presentati a Orlando.

L'endpoint primario era la PFS nel braccio trattato con la combinazione acalabrutinib più obinutuzumab rispetto al braccio trattato con obinutuzumab più clorambucile, valutata dall'IRC. Gli endpoint secondari comprendevano, invece, la PFS valutata dall'IRC nel braccio trattato con il solo acalabrutinib rispetto al braccio trattato con obinutuzumab più clorambucile, nonché il tasso di risposta obiettiva (ORR), il tempo intercorso fino a un trattamento successivo, la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza.

Le caratteristiche di base dei partecipanti erano simili nei tre bracci di trattamento. L'età mediana della popolazione studiata era di 70,5 anni, il 63% dei pazienti aveva IGVH non mutate, il 47% una malattia in stadio Rai III o IV, il 18% era portatore della delezione 11q e il 14% della delezione 17p o di una mutazione di TP53. Inoltre, le maggior parte dei pazienti (il 93,6%) presentava un performance status ECOG pari a 0 o 1.



Le percentuali di interruzione del trattamento sono state rispettivamente del 20,7% nel braccio assegnato acalabrutinib più obinutuzumab, 20,1% nel braccio assegnato al solo inibitore di BTK e 18,1% nel braccio assegnato alla chemioimmunoterapia. Il motivo più comune per cui i pazienti hanno interrotto il trattamento è stato la comparsa di eventi avversi, che si sono verificati rispettivamente nell'11,2%, 8,9% e nel 14,1% dei pazienti. Sono stati riportati due decessi nel braccio trattato con la combinazione con acalabrutinib, tre decessi in quello trattato con acalabrutinib in monoterapia e un decesso in quello assegnato all'immunoterapia. La durata mediana del trattamento è stata rispettivamente di 27,7 mesi nei bracci contenenti acalabrutinib e 5,6 mesi nel braccio trattato con clorambucile più obinutuzumab e il 79,3% dei pazienti stava ancora continuando il trattamento al momento dell'analisi dei dati.

Mediana di PFS ancora non raggiunta nei bracci trattati con acalabrutinib

La PFS mediana valutata dall'IRC non è stata ancora raggiunta in nessuno dei due bracci trattati con acalabrutinib, mentre è risultata di 22,6 mesi (IC al 95% 20,2-27,6) in quello trattato con clorambucile più obinutuzumab; le percentuali di PFS a 2 anni sono risultate del 93% con acalabrutinib più obinutuzumab, 87% con il solo acalabrutinib e 47% con clorambucile più obinutuzumab (**figura 1**).

Sebbene lo studio non avesse una potenza statistica sufficiente né fosse stato di-

segnato per confrontare i risultati di PFS fra i due bracci trattati con acalabrutinib, un'analisi esplorativa post hoc, ha riferito Sharman, ha mostrato che la combinazione acalabrutinib più obinutuzumab è superiore al solo acalabrutinib (HR 0,49; IC al 95%, 0,26-0,95).

Il beneficio di PFS osservato in entrambi i bracci trattati con il nuovo inibitore di BTK è risultato coerente nei sottogruppi specificati dal protocollo, e indipendentemente dal fatto che i pa-

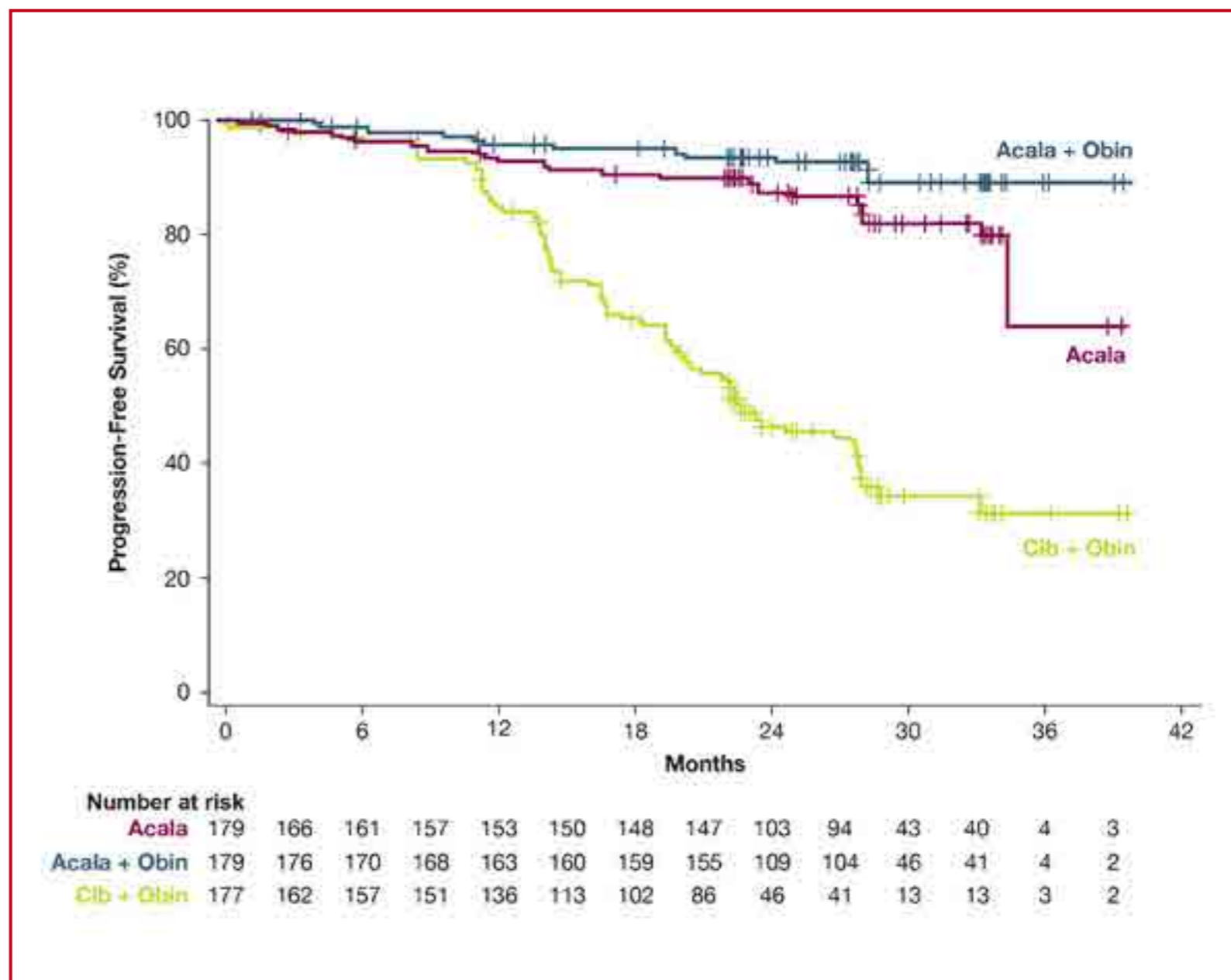


Figura 1. Sopravvivenza libera da progressione valutata dai revisori indipendenti.

zienti presentassero o meno una malattia con caratteristiche associate a un alto rischio di progressione. «Contrariamente a quanto osservato in diversi studi recenti, il trattamento con acalabrutinib/obinutuzumab ha prodotto un beneficio complessivo di PFS rispetto al controllo sia nel sottogruppo con IGHV non mutate sia in quello con IGVH mutate» ha spiegato Sharman.

L'OS ha mostrato una tendenza verso la superiorità rispetto alla chemioimmunoterapia sia per il braccio trattato con acalabrutinib/obinutuzumab (HR 0,47; IC al 95% 0,21-1,06; P = 0,0577) sia per il braccio trattato con il solo acalabrutinib (HR 0,60; IC al 95% 0,28-1,27; P = 0,1556); tuttavia, questo vantaggio non è risultato statisticamente significativo. I tassi stimati di OS a 2 anni sono risultati del 95% con acalabrutinib/obinutuzumab, 95% con il solo acalabrutinib e 92% con clorambucile/obinutuzumab.

Il 31% dei pazienti trattati con la chemioimmunoterapia ha mostrato una progressione della malattia e l'82% di essi è passato al braccio trattato con il solo inibitore di BTK.

Nei bracci trattati con acalabrutinib meno decessi, nonostante il crossover, e più risposte

«Nonostante il passaggio di alcuni pazienti del braccio obinutuzumab/clorambucile al braccio acalabrutinib a causa della

progressione della malattia, si sono osservati meno decessi nei due bracci trattati con l'inibitore di BTK, sebbene sia necessario un follow-up più lungo per rilevare una differenza di OS» ha rimarcato Sharman.

Inoltre, la combinazione acalabrutinib/obinutuzumab ha migliorato in modo statisticamente significativo l'ORR valutato dall'IRC: 93,9% (IC al 95% 89,3-96,5) contro 78,5% (IC al 95%, 71,6-89,9) rispetto alla chemioimmunoterapia (P < 0,0001). Nel braccio trattato con la combinazione contenente acalabrutinib il tasso di risposta completa è stato del 13% e quello di risposta parziale dell'81%, mentre il 2% dei pazienti ha raggiunto una stabilizzazione della malattia.

Nel braccio trattato con il solo acalabrutinib, l'ORR è risultata dell'85,5% (IC al 95%, 79,6-89,9) con un tasso di risposta completa dell'1%, un tasso di risposta parziale dell'85% e un tasso di stabilizzazione della malattia del 5%. La differenza di ORR rispetto al braccio trattato con la chemioimmunoterapia, in questo caso, non è risultata statisticamente significativa.

Nel braccio trattato con obinutuzumab più clorambucile, il tasso di risposta completa è risultato del 5%, quello di risposta parziale del 74% e quello di stabilizzazione della malattia del 9%.



I dati di safety

Per quanto riguarda la sicurezza, nulla di nuovo o di imprevisto.

Sharman ha riferito che si è visto uno squilibrio nella segnalazione di eventi avversi verificatisi entro 30 giorni dall'ultima somministrazione e che il periodo di segnalazione degli eventi avversi è stato più lungo nei due bracci contenenti l'inibitore di BTK. Ciò dipende dal disegno dello studio, nel quale la terapia continuativa con l'inibitore di BTK è stata confrontata con la chemioimmunoterapia, che ha avuto, invece, una durata fissa.

In tutti e tre i bracci si è osservato almeno un evento avverso di qualsiasi grado; con la combinazione acalabrutinib più obinutuzumab sono stati registrati più eventi avversi gravi rispetto al solo acalabrutinib (38,8% contro 31,8%) o a obinutuzumab più clorambucile (21,9%). L'incidenza degli eventi avversi di grado ≥ 3 è risultata rispettivamente del 70,2%, 49,7% e 69,8%. Inoltre, sono stati osservati cinque avversi di grado 5 nel braccio trattato con la combinazione contenente acalabrutinib, sette in quello trattato con acalabrutinib in monoterapia e 12 in quello trattato con la chemioimmunoterapia.

Gli eventi avversi di qualsiasi grado più comuni (con un'incidenza $\geq 15\%$) nei bracci acalabrutinib più obinutuzumab e acalabrutinib in monoterapia sono stati cefalea (39,9% contro 36,9%), diarrea (38,8% contro 34,6%), neutropenia (31,5% contro 10,6%), affaticamento (28,1% contro 18,4%), contusioni (23,6% contro 15,2%), artralgia (21,9% contro 15,6%), tosse (21,9% contro 18,4%), infezioni del tratto respiratorio superiore (21,3 contro 18,4%), nausea (20,2% contro 22,3%) e vertigini (18,0% contro 11,7%). La

neutropenia di grado ≥ 3 è risultata più alta con obinutuzumab più clorambucile (41,4%) che non con acalabrutinib più obinutuzumab (29,8%) o il solo acalabrutinib (9,5%).

Gli eventi avversi gravi più comuni (con un'incidenza $\geq 2\%$) con i tre regimi sono stati polmonite (6,7% con acalabrutinib più obinutuzumab contro 2,8% con il solo obinutuzumab contro 1,8% con la chemioimmunoterapia), eventi correlati all'infusione (rispettivamente 2,2% contro 0% contro 1,2%), anemia (1,7% contro 2,2% contro 0%), neutropenia febbrile (1,7% contro 1,1% contro 4,1%) e sindrome da lisi tumorale (0,6% contro 0% contro 4,7%). Questi eventi sono risultati in linea con il profilo di sicurezza evidenziato in precedenza per ognuna delle classi degli agenti testati, ha affermato Sharman.

Alcuni eventi avversi specifici associati ad acalabrutinib sono stati di interesse clinico, tra cui la fibrillazione atriale. Fibrillazione atriale di qualsiasi grado è stata osservata in sei pazienti (il 3,4%) trattati con acalabrutinib più obinutuzumab, uno dei quali ha sviluppato una fibrillazione atriale di grado ≥ 3 , mentre stati osservati sette casi di fibrillazione atriale nel braccio trattato con il solo acalabrutinib. Altri eventi avversi di interesse associati all'inibitore di BTK sono stati ipertensione, sanguinamento, infezioni e seconde neoplasie primarie, escluso il carcinoma cutaneo diverso dal melanoma.

Bibliografia

J.P. Sharman, et al. Phase 3 study of acalabrutinib combined with obinutuzumab or alone versus obinutuzumab plus chlorambucil in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: results from ELEVATE-TN. *Blood* (2019);134 (Supplement_1):31. [Leggi](#)

Leucemia linfatica cronica, con ibrutinib più venetoclax in prima linea alti tassi di MRD-negatività

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica trattati in prima linea con la combinazione dell'inibitore di BTK ibrutinib e dell'inibitore di BCL2 venetoclax, una percentuale elevata raggiunge la non rilevabilità della malattia minima residua (MRD) sia nel sangue periferico sia nel midollo osseo. Lo dimostrano risultati dello studio di fase 2 **CAPTIVATE**, presentati a Orlando al 61° congresso della Società americana di ematologia, l'ASH.

Con questo regime orale e chemo-free - del tutto privo, cioè, di chemioterapia - si è osservata nello studio una MRD-negatività del 75% nel sangue periferico e del 72% nel midollo osseo (**figura 1**).

«Questi eccellenti risultati confermano il sinergismo mostrato dai due agenti negli studi preclinici» ha affermato il primo autore dello studio, **Constantine S. Tam**, del Peter MacCallum Cancer Centre dell'Università di Melbourne (Australia).

Inoltre, ha aggiunto l'autore, «Il favorevole profilo di sicurezza della combina-

zione, la bassa percentuale di interruzioni del trattamento a causa di un evento avverso - solo il 5% - e il fatto che il 90% dei pazienti abbia completato il trattamento previsto, evidenzia davvero come questo regime rappresenti una valida opzione praticabile per questi pazienti».

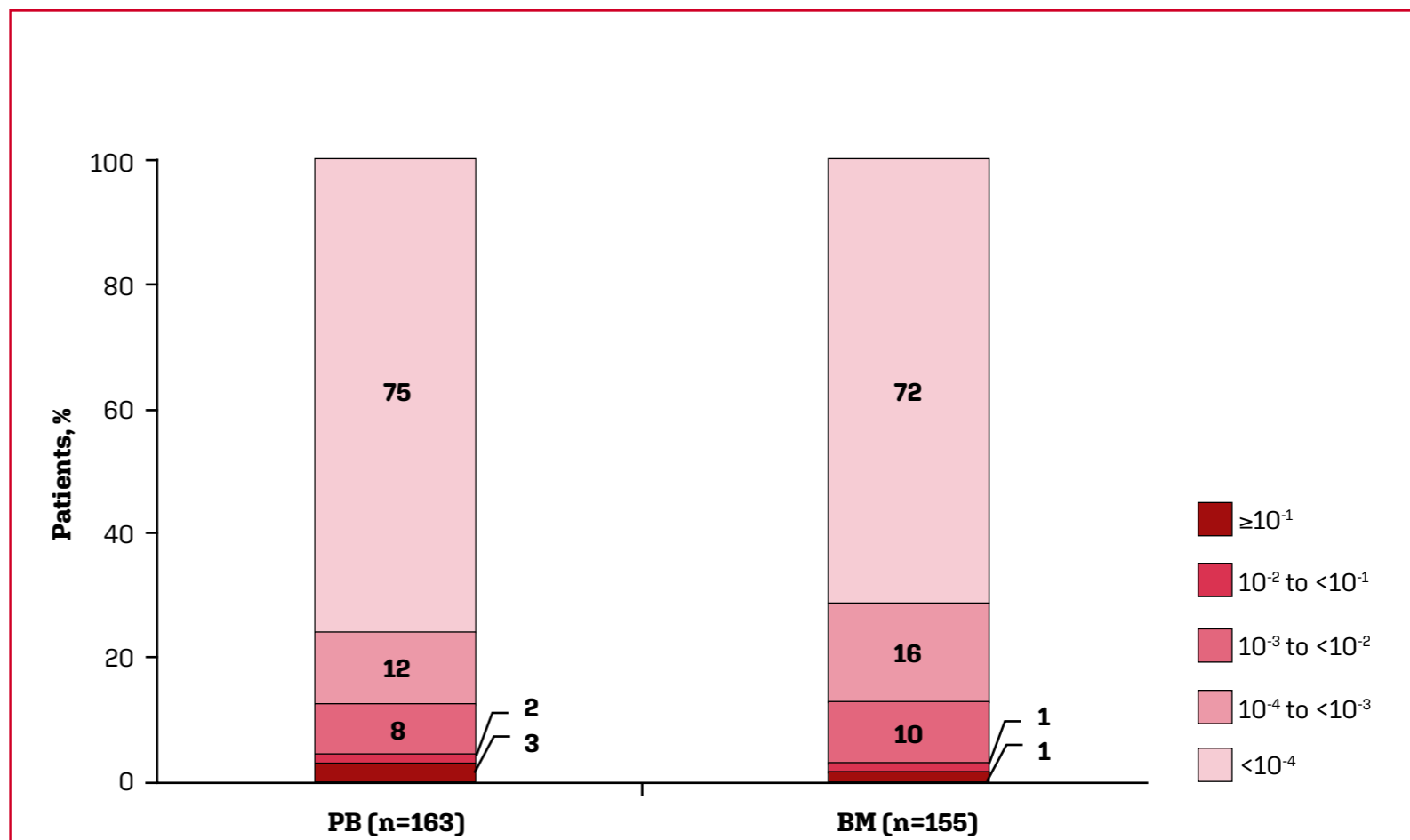


Figura 1. MRD nel sangue periferico (PB) e nel midollo osseo (BM).

Lo studio CAPTIVATE

CAPTIVATE (NCT02910583) è uno studio multicentrico internazionale, randomizzato e controllato, nel quale i pazienti sono suddivisi in diverse coorti e al quale hanno partecipato anche diversi centri italiani, fra cui l'Ospedale San Raffaele e l'Ospedale Niguarda di Milano.

Gli sperimentatori hanno arruolato 164 pazienti con leucemia linfatica cronica naïve al trattamento e che necessitavano di essere trattati secondo i criteri dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Lymphocytic Leukemia. Per poter essere inclusi nel trial, i pazienti dovevano avere meno di 70 anni e un performance status ECOG pari a 0 o 1.

Ibrutinib è stato somministrato inizialmente come agente singolo alla dose di 420 mg al giorno per i primi tre cicli, dopodiché si è aggiunto venetoclax partendo con 20 mg/die e salendo di dosaggio fino ad arrivare a 400 mg, nel giro di 5 settimane. La combinazione è stata somministrata per almeno 12 cicli.

L'MRD-negatività è stata definita come la presenza di meno dello 0,01% di cellule leucemiche nel sangue periferico (misurata con la citometria a flusso) dopo 6 cicli di terapia combinata e misurata nuovamente nel midollo osseo dopo 12 cicli di trattamento con la combinazione dei due agenti.

I dati presentati a Orlando sono relativi alla cosiddetta coorte MRD e si riferiscono alla fase pre-randomizzazione di questa coorte, fase nella quale i pazienti sono stati trattati come descritto sopra. I risultati della fase randomizzata non sono ancora disponibili. Nella fase randomizzata, i pazienti vengono trattati in modo diverso a seconda che siano risultati MRD-negativi o MRD-positivi alla fine della fase precedente. In particolare, quelli con MRD non rilevabile vengono assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con ibrutinib o un placebo, mentre quelli con MRD rilevabile al trattamento con ibrutinib o ibrutinib più venetoclax. La terapia di durata limitata con ibrutinib più venetoclax per 12 cicli viene valutata in una coorte separata di 159 pazienti.



Molti pazienti ad alto rischio

Nella coorte di cui sono stati portati i risultati a Orlando, l'età mediana dei pazienti era di 58 anni (range: 28-69) e il 32% aveva una leucemia in stadio RAI III/IV. Il 20% dei pazienti presentava la delezione 17p (del17p) o mutazioni di TP53, il 17% la delezione 11q e il 59% aveva IGHV non mutate, tutte caratteristiche associate a un alto rischio di progressione. La mediana della clearance della creatinina era di 95,0 ml/min e il 30% dei pazienti aveva una clearance < 80 ml/min.

Sebbene lo studio non avesse lo obiettivo specifico di arruolare pazienti con caratteristiche citogenetiche associate a un alto rischio, Tam ha spiegato che gli sperimentatori hanno finito per arruolare una percentuale elevata di pazienti di questo tipo.

I primi risultati di questo studio erano stati presentati al congresso annuale dell'ASCO nel 2018, nel quale erano stati riportati un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 100% e un tasso di MRD-negatività del 77% nel sangue periferico dopo 6 cicli di trattamento.

Inoltre, in 11 pazienti trattati con 12 cicli di ibrutinib e venetoclax, dei quali erano disponibili i dati sul midollo osseo, il tasso di remissione completa è risultato del 36% e quello di remissione completa con recupero ematologico incompleto del 18%. Le risposte rimanenti consistevano in risposte parziali nodulari (9%) e risposte parziali (36%). Tutti i pazienti che hanno raggiunto una remissione completa o una remissione completa con recupero ematologico incompleto avevano anche un MRD negativa confermata nel midollo osseo, mentre l'MRD-negatività è risultata del 60% in quelli che hanno mostrato una risposta parziale nodulare o una risposta parziale (36%).



Il professor Constantine S. Tam, primo autore dello studio CAPTIVATE.

Evitato il ricovero per TLS in tre quarti dei pazienti a rischio

Tornando ai dati presentati quest'anno a Orlando, dopo i primi tre cicli di ibrutinib, ha riferito Tam, si è evitato il ricovero per la sindrome da lisi tumorale (TLS) nel 76% dei pazienti a rischio. Tra i pazienti che avevano un alto rischio basale di TLS, il 90% è diventato a medio o basso rischio e il 74% non è stato ricoverato in ospedale quando ha iniziato il trattamento con venetoclax. Inoltre, nessun paziente con rischio di TLS medio o basso è diventato ad alto rischio, ha osservato l'autore.

Cinque pazienti hanno sospeso ibrutinib prima di iniziare il trattamento con venetoclax; quattro a causa di eventi avversi e uno perché ha sviluppato una trasformazione di Richter. Invece, sette pazienti hanno interrotto il trattamento con la combinazione dei due agenti a causa di un evento avverso (quattro pazienti), oppure della progressione della malattia, del ritiro

del paziente dallo studio o per decisione dello sperimentatore (un paziente in ciascun caso).

Il 90% dei pazienti (152) ha completato tutti i 12 cicli di terapia con la combinazione ibrutinib/venetoclax e non si sono registrati decessi.

Alte percentuali di MRD negatività a prescindere dalle caratteristiche cliniche avverse

L'MRD è stata valutata nel sangue periferico (in 163 pazienti) e nel midollo osseo (in 155). Nei pazienti che avevano una

MRD non rilevabile al ciclo 16 nel sangue periferico e di cui erano disponibili anche i campioni di midollo osseo, il 93% presentava una MRD non rilevabile sia nel sangue periferico sia nel midollo osseo.

Nella popolazione intent-to-treat (formata da 164 pazienti), la non rilevabilità dell'MRD è stata raggiunta nel 74% dei pazienti nel sangue periferico e nel 68% nel midollo osseo, rispettivamente, con non più di 12 cicli di trattamento combinato con i due inibitori.

Nei pazienti nei quali si è valutata l'MRD, le percentuali elevate di MRD-negatività si sono mantenute nel tempo. «È importan-



te notare si sono raggiunte alte percentuali di non rilevabilità dell'MRD indipendentemente dalle caratteristiche cliniche avverse, tra cui la presenza della del17p, di mutazioni di TP53, di IGHV non mutate e di un cariotipo complesso» ha detto Tam.

Profilo di sicurezza senza sorprese

Il profilo di sicurezza della combinazione ibrutinib/venetoclax è risultato in linea con i profili di sicurezza già noti dei due inibitori.

Gli eventi avversi più comuni osservati durante il trattamento con il solo ibrutinib sono stati diarrea, artralgia, affaticamento, mal di testa, nausea, infezioni delle vie respiratorie superiori, vomito, ipertensione e trombocitopenia, mentre la neutropenia è stata l'evento avverso più comune di grado 3/4.

Gli eventi avversi più comuni associati alla combinazione dei due farmaci sono stati principalmente di grado 1/2 e quelli di grado 3/4 sono stati più frequenti durante i primi tre cicli di terapia con l'associazione (39%), per poi diminuire (15%) negli ultimi 3-4 cicli. Il 57% dei pazienti ha manifestato eventi avversi correlati al trattamento di grado 3/4 ed eventi avversi correlati al trattamento gravi si sono verificati nell'11% dei pazienti.

La neutropenia di grado 3/4 è stata un evento avverso non infrequente anche con la combinazione, alla quale si è associata anche, seppure con una bassa incidenza, fibrillazione atriale, emorragia maggiore, neutropenia febbrile e TLS di laboratorio di grado 3/4. Si sono registrati due casi di fibrillazione atriale durante il trattamento con il solo ibrutinib e un caso durante il trattamento con la combinazione. Nessun paziente, invece, ha sviluppato TLS clinica.

«Diarrea, nausea, vomito e neutropenia sono probabilmente eventi avversi aggiuntivi legati all'aggiunta di venetoclax a ibrutinib» ha detto Tam.

Poche interruzioni della terapia

In 8 pazienti (il 5%) si è dovuta interrompere la terapia con il solo ibrutinib o con ibrutinib/venetoclax a causa di eventi avversi. Il 14% degli eventi avversi ha portato a dover ridurre la dose della terapia con ibrutinib contro il 9% che ha portato a dover ridurre il dosaggio di venetoclax.

Tam e i colleghi hanno eseguito anche valutazioni di farmacocinetica. L'AUC media di venetoclax è risultata maggiore quando il farmaco è stato somministrato con ibrutinib (58.6 µg · h/ml) rispetto ai dati storici osservati con venetoclax in monoterapia (32,8 µg · h/ml), ma è risultata all'interno del range osservato con le dosi studiate in precedenza. L'aumento dell'AUC di venetoclax, inoltre, non ha avuto riflessi sul fronte della sicurezza, mentre l'AUC media di ibrutinib è rimasta praticamente invariata quando si è aggiunto venetoclax (646 ngh/ml) rispetto al trattamento con il solo ibrutinib nei cicli iniziali (641 ngh/ml).

Bibliografia

C.S. Tam, et al. Ibrutinib (ibr) plus venetoclax (ven) for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): results from the MRD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. Blood (2019);134 (Supplement_1):35..

[Leggi](#)



Leucemia linfatica cronica, molto attiva e ben tollerata tripletta con acalabrutinib in prima linea

Una tripletta costituita da acalabrutinib, venetoclax e obinutuzumab (AVO) si è dimostrata molto promettente e altamente attiva come terapia di prima linea per i pazienti con leucemia linfatica cronica in uno studio di fase 2 presentato al congresso annuale della Società americana di ematologia (ASH).

Infatti, il 48% dei pazienti trattati con questa tripletta ha raggiunto la non rilevabilità della malattia minima residua (MRD) nel midollo osseo dopo soli 8 cicli mensili di terapia, percentuale che è salita al 75% dopo il ciclo 16.

Dopo il ciclo 8, ha spiegato l'autore principale dello studio, **Benjamin L. Lampson**, del Dana-Farber Cancer Institute di Boston, il 16,7% dei pazienti ha raggiunto una risposta completa con MRD non rilevabile nel midollo osseo e questa percentuale è rimasta relativamente invariata (12,5%) dopo il ciclo 16.

Dopo un follow-up mediano di 11 cicli, il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato del 97,3% dopo il ciclo 4 e del 100% sia dopo il ciclo 8 sia dopo il ciclo 16.

La tripletta ha mostrato anche un buon profilo di sicurezza. In particolare, l'incidenza delle reazioni correlate all'infusione è risultata marcatamente più bassa con il regime AVO rispetto ai dati storici relativi a obinutuzumab da solo o in combinazione con la chemioterapia. Inoltre, il pretrattamento con acalabrutinib

e obinutuzumab ha ridotto il rischio di sindrome da lisi tumorale (TLS) al momento della somministrazione di venetoclax.

Effetto sinergico della doppia inibizione di BTK e BCL2

Dato che questi tre agenti hanno meccanismi d'azione diversi e presentano tossicità non sovrapponibili i ricercatori si sono chiesti se avesse senso combinarli per ottenere remissioni ancora più profonde e durature nei pazienti con leucemia linfatica cronica, anche alla luce di dati preclinici che indicano come la combinazione dell'inibizione di BTK (bersaglio di acalabrutinib) e dell'inibizione della proteina anti-apoptotica BCL2 (bersaglio di venetoclax) determini una sinergia nell'eliminazione delle cellule leucemiche.

Lampson ha spiegato che si sta già studiando un'altra tripletta, costituita da ibrutinib, venetoclax e obinutuzumab (regime IVO), nei pazienti con leucemia linfatica cronica e che questa combinazione si è dimostrata altamente attiva in uno studio di fase 1 nel setting della malattia recidivata/refrattaria, consentendo a un numero elevato di pazienti di raggiungere la non rilevabilità della MRD. Tuttavia, il tasso di reazioni correlate all'infusione è risultato elevato, con un profilo di sicurezza e tollerabilità dominato dagli effetti collaterali notoriamente associati a ibrutinib, tra cui lividi, ipotensione e dolori articolari.



Il regime AVO, ha detto il professore, rappresenta un tentativo di ottenere il beneficio della terapia con una tripletta di farmaci, evitando al contempo alcuni degli effetti collaterali tipici di ibrutinib.

Lampson e i colleghi hanno ipotizzato che un trattamento di durata limitata con questo regime potesse essere efficace nel raggiungere un tasso elevato di non rilevabilità della MRD, con una buona tollerabilità.

Lo studio

Per testare quest'ipotesi, i ricercatori hanno avviato uno studio indipendente a braccio singolo, in aperto, nel quale hanno arruolato 37 pazienti con leucemia linfatica cronica confer-

mata, non trattati in precedenza e senza restrizioni riguardo allo stato dei marker prognostici. I partecipanti dovevano, invece, presentare un'adeguata funzionalità epatica e renale, oltre che una conta assoluta dei neutrofili $\geq 500/\text{mm}^3$ e delle piastrine $\geq 30.000/\text{mm}^3$.

Acalabrutinib, venetoclax e obinutuzumab sono stati avviati in sequenza, con un ciclo di 28 giorni di acalabrutinib 100 mg due volte al giorno, per iniziare, dopodiché sono stati aggiunti 6 cicli di obinutuzumab a dosaggio standard. La somministrazione di venetoclax a dosi progressivamente crescenti è partita il giorno 1 del ciclo 4, e il trattamento con la tripletta è proseguito per un totale di 15 cicli, dopodiché si è valutato il tasso di risposta completa con MRD non rilevabile nel midollo osseo [l'endpoint primario dello studio] (**figura 1**).



I pazienti che ottenevano una risposta completa con MRD negativa non rilevabile nel midollo osseo dopo il ciclo 15 potevano interrompere la terapia ed essere monitorati per valutare se l'MRD tornava ad essere rilevabile nel sangue periferico; in caso di recidiva, potevano riprendere il trattamento con acalabrutinib e venetoclax. Tutti gli altri pazienti continuavano con acalabrutinib e venetoclax fino al completamento del ciclo 24, dopodiché veniva effettuata una ristadiatione completa della malattia e si arrivava a un altro punto decisionale. Se al ciclo 24 il paziente era in risposta completa con MRD non rilevabile nel midollo osseo, poteva nuovamente interrompere la terapia; altrimenti, continuava il trattamento con acalabrutinib e venetoclax fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità non tollerabile (**figura 1**).

I partecipanti avevano un'età mediana di 63 anni. Molti al basale presentavano caratteristiche prognostiche sfavorevoli: il 62,2% aveva IGHV non mutate, il 27% aveva la delezione [17p] e/o mutazioni di TP53, il 27% la delezione [11q] e il 19% un cariotipo complesso.

Rischio di TLS ridotto mediante il pretrattamento con acalabrutinib e obinutuzumab

La tossicità ematologica più frequente è stata la neutropenia; la neutropenia di grado ≥ 3 ha avuto un'incidenza del 32%, ma non sono stati registrati casi di neutropenia febbrile. Le tossicità non ematologiche più comuni sono state, invece, affaticamento (84%; nel 3% dei casi di grado ≥ 3), mal di testa (76%; nel 3% dei casi di grado ≥ 3) e lividi (46%; nessun caso di grado ≥ 3).

Tra gli eventi avversi seri, ci sono stati due casi di TLS di laboratorio, entrambi verificatisi dopo l'inizio di obinutuzumab e prima di quello di venetoclax, e un caso di aumento del livello della troponina cardiaca, forse legato a un'ischemia nell'ambito di una reazione correlata all'infusione di obinutuzumab severa.

Solo 8 pazienti, il 22%, hanno manifestato una reazione correlata all'infusione, una percentuale bassa se paragonata al 50-70% che di solito si associa a obinutuzumab somministrato da solo o in combinazione con la chemioterapia, ha spiegato

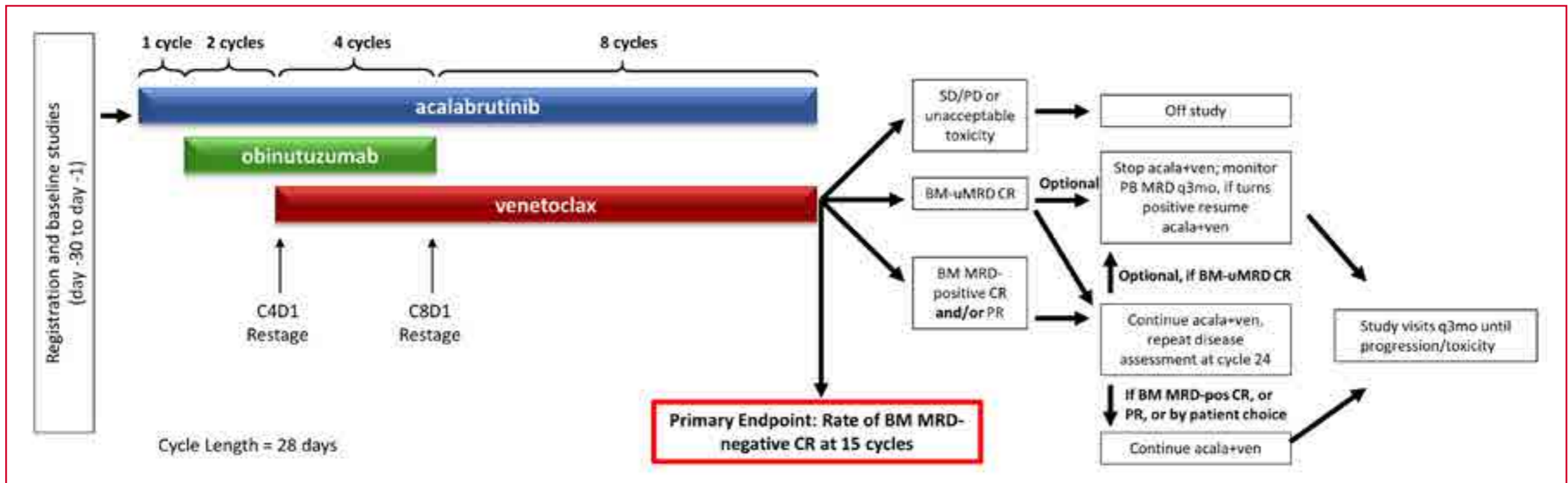


Figura 1. Il disegno dello studio.

Lampson. Due pazienti hanno sviluppato ipertensione e in uno si è registrata una fibrillazione atriale di grado 3.

Due pazienti hanno dovuto ridurre la dose di acalabrutinib a 100 mg al giorno a causa di una cefalea, ma uno dei due ha potuto poi tornare a 100 mg due volte al giorno. Inoltre, un paziente ha dovuto ridurre la dose di venetoclax perché ha sviluppato neutropenia di grado 4 nonostante il supporto con fattori di crescita, mentre un altro paziente con gastrite, duodenite e splenomegalia sintomatiche preesistenti ha sospeso tutti i farmaci in studio.

Il pretrattamento con acalabrutinib e obinutuzumab ha permesso di mitigare la TLS associata a venetoclax. «In effetti, il rischio di TLS è stato ridotto dai tre cicli di terapia iniziale» ha affermato Lampson. Al basale, il 98% dei pazienti era considerato a rischio medio o alto di TLS, ma dopo la rivalutazione del rischio di tale complicanza mediante tac ed emocromo completo prima della somministrazione di venetoclax, l'89% è stato considerato a basso rischio di TLS.

Risposte rapide, che si sono approfondite nel tempo

Il professore ha riferito che già dopo quattro cicli, immediatamente prima di iniziare l'assunzione di venetoclax, il 97% dei pazienti aveva già risposto al trattamento, in tutti i casi con risposte parziali. Al ciclo 8, dopo il completamento di obinu-

tuzumab, si sono iniziate a vedere risposte complete: il 25% di tutte le risposte obiettive (il 100%) registrate al ciclo 8. Negli otto pazienti che erano stati trattati per 16 cicli al momento del cutoff dei dati (11 luglio 2019), l'ORR è risultata del 100%.

Dopo il ciclo 8, i pazienti che avevano l'MRD non rilevabile nel sangue erano il 68% e quelli in risposta completa con MRD non rilevabile nel midollo il 17%. «I pazienti con MRD non rilevabile sembrano aumentare nel tempo, ma servono dati più maturi per trarre conclusioni definitive» ha detto Lampson.

Un dato interessante è che non si sono riscontrate differenze nei tassi di risposta o di non rilevabilità dell'MRD nel sottogruppo con IGHV mutate e in quello con IGHV non mutate. La tripletta AVO si è rivelata molto attiva anche nei 10 pazienti portatori della delezione (17p) o di mutazioni di TP53, nei quali l'ORR è risultata del 90% al ciclo 4 e del 100% al ciclo 8, con il 78% e il 33% dei pazienti con MRD non rilevabile rispettivamente nel sangue periferico e nel midollo osseo.

Bibliografia

B.L. Lampson, et al. Preliminary Safety and Efficacy Results from a Phase 2 Study of Acalabrutinib, Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* (2019);134 (Supplement_1):32.

[Leggi](#)



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Leucemia linfatica cronica, dati a 4 anni confermano vantaggio della terapia 'chemo-free' con venetoclax, anche 2 anni dopo lo stop

Anche 2 anni dopo averla interrotta, la terapia 'chemo-free' di durata fissa con venetoclax più rituximab mantiene la sua superiorità ai fini della sopravvivenza rispetto a un regime standard di salvataggio, la doppietta bendamustina più rituximab, nei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata o refrattaria. Lo evidenziano i dati a 4 anni dello studio di fase 3 **MURANO**, presentati di recente al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a Orlando, in Florida.

«I dati a 4 anni dello studio MURANO dimostrano che i benefici di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale offerti dalla terapia con venetoclax più rituximab rispetto a bendamustina più rituximab si mantengono nel tempo» ha affermato **John F. Seymour**, direttore del Peter MacCallum Cancer Centre di Melbourne, presentando i dati. «Questi dati di follow-up a lungo termine forniscono ulteriore supporto all'applicazione del trattamento di durata limitata con venetoclax e rituximab nei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria» ha aggiunto il professore.

Poco dopo il congresso e grazie ai risultati dello studio MURANO, l'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) ha approvato la rimborsabilità in Italia del regime 'chemo-free' con venetoclax più rituximab, con una durata fissa della terapia per 24 mesi, per il trattamento dei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria, già trattati con almeno una terapia precedente.



John F. Seymour, il primo autore dello studio MURANO.

Lo studio MURANO

Lo studio MURANO (NCT02005471) è un trial multicentrico internazionale di fase 3, nel quale si è confrontata una terapia di durata fissa con la doppietta venetoclax più rituximab con la chemioimmunoterapia standard con bendamustina e rituximab in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria, già trattati con da una a tre linee di terapia, fra cui almeno un regime chemioterapico.

Lo studio ha coinvolto 389 pazienti, assegnati in modo casuale e in parti uguali al trattamento con venetoclax 400 mg una volta al giorno per un massimo di 2 anni più rituximab per i primi 6 mesi oppure con la chemioimmunoterapia standard con bendamustina e rituximab. L'endpoint primario del trial era la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

PFS e OS superiori con il regime 'chemo-free'

I primi risultati dello studio sono stati presentati al congresso ASH del 2017 e poi pubblicati sul New England Journal of Medicine, sancendo la superiorità del regime 'chemo-free' con venetoclax rispetto al regime di confronto in termini non solo di PFS, ma anche di sopravvivenza globale (OS), che era un endpoint secondario. Dopo un follow-up mediano di 23,8 mesi, la PFS mediana non era ancora stata raggiunta nel braccio trattato con venetoclax più rituximab ed era di 17 mesi in quello trattato con bendamustina più rituximab, mentre la PFS a 2 anni era, rispettivamente, dell'84,9% e 36,3% (HR 0,17; P < 0,0001).

Il beneficio di PFS (e anche di OS) offerto da venetoclax si è mantenuto anche con un follow-up più prolungato e dopo che tutti i pazienti avevano completato la terapia, come dimostrato dai dati a 3 anni presentati al congresso ASH dello scorso anno e poi pubblicati sul Journal of Clinical Oncology. Dopo un ulteriore anno di follow-up, la PFS a 3 anni è risultata del 71% nel braccio trattato con l'inibitore di BCL2 contro 15% nel braccio di confronto (HR 0,16; P < 0,001).

All'ASH di quest'anno Seymour ha presentato i dati di un'ulteriore analisi, con un follow-up mediano di 48 mesi, quando tutti i pazienti avevano smesso di assumere venetoclax da una mediana di 22 mesi; dati che confermano nuovamente la fattibilità della terapia 'chemo-free' con venetoclax per soli 2 anni.

Vantaggio di sopravvivenza con venetoclax mantenuto anche a 4 anni

Infatti, dopo una mediana di 22 mesi dall'interruzione del trattamento con venetoclax, la PFS stimata a 4 anni con la doppietta venetoclax/rituximab è rimasta significativamente superiore a quella associata al regime standard bendamustina/rituximab: 57,3% contro 4,6% (HR 0,19; IC al 95% 0,14-0,25; P < 0,0001) (**figura 1**).

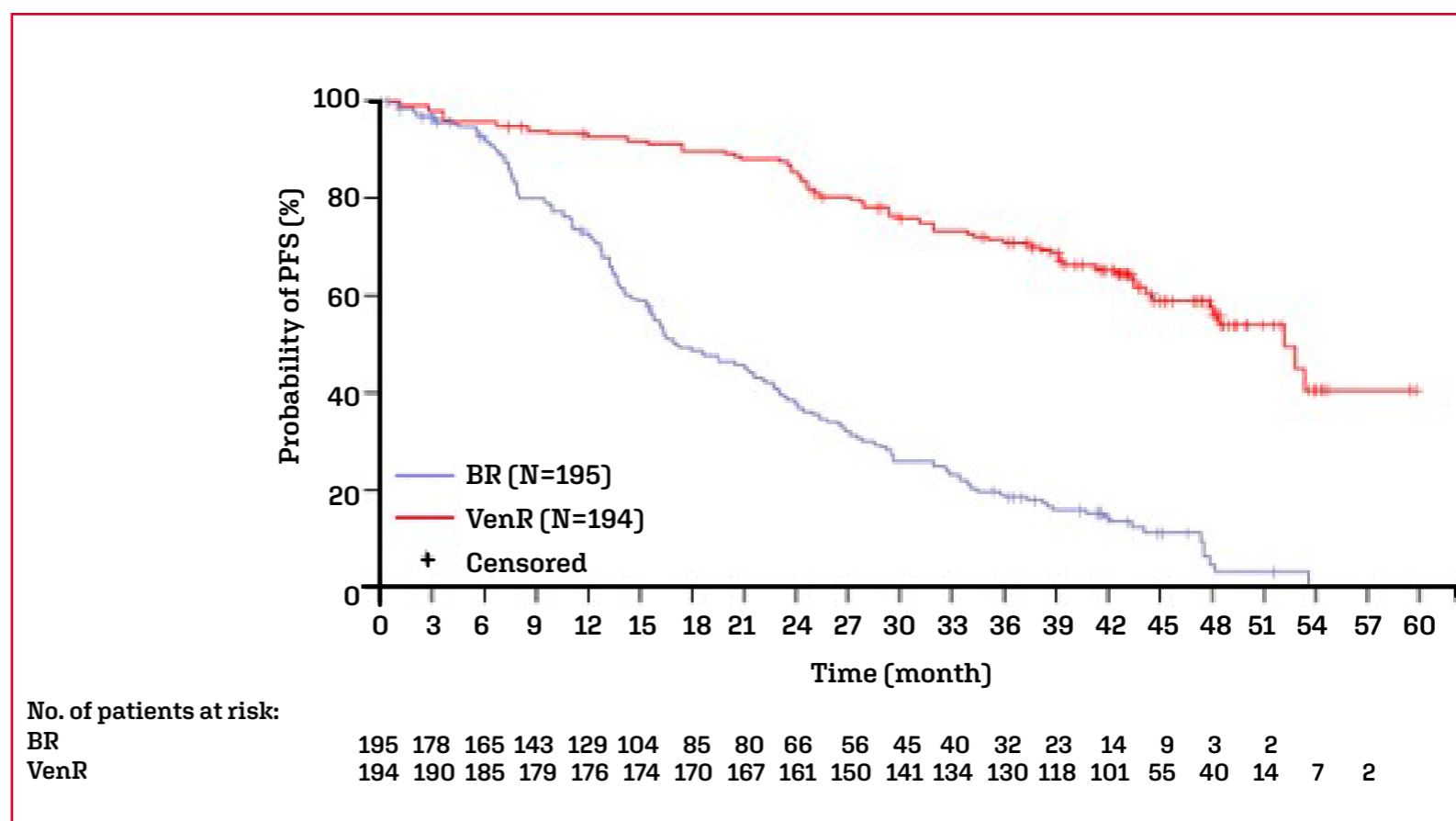


Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della PFS.

Nello specifico, all'interno del braccio venetoclax, per i 130 pazienti che hanno completato 2 anni interi di terapia con l'inibitore, gli sperimentatori hanno stimato una PFS a 18 mesi dallo stop al trattamento del 75,5% e a 24 mesi del 68%.

I pazienti trattati con venetoclax hanno continuato a mostrare anche una sopravvivenza globale (OS) significativamente superiore a quelli assegnati alla doppietta standard, nonostante il 73% di questi ultimi sia stato poi sottoposto a un trattamento aggiuntivo dopo la progressione della malattia, nel 79% dei casi con farmaci 'target'.

L'OS a 4 anni è risultata dell'85,3% con venetoclax più rituximab contro il 66,8% con la chemioimmunoterapia standard (HR 0,41; IC al 95% 0,26-0,65; P < 0,0001) (**figura 2**).

Mantenuta la correlazione tra MRD-negatività e migliore PFS

Nello studio, gli autori hanno anche valutato lo stato della malattia minima residua (MRD) nel sangue periferico dopo 4

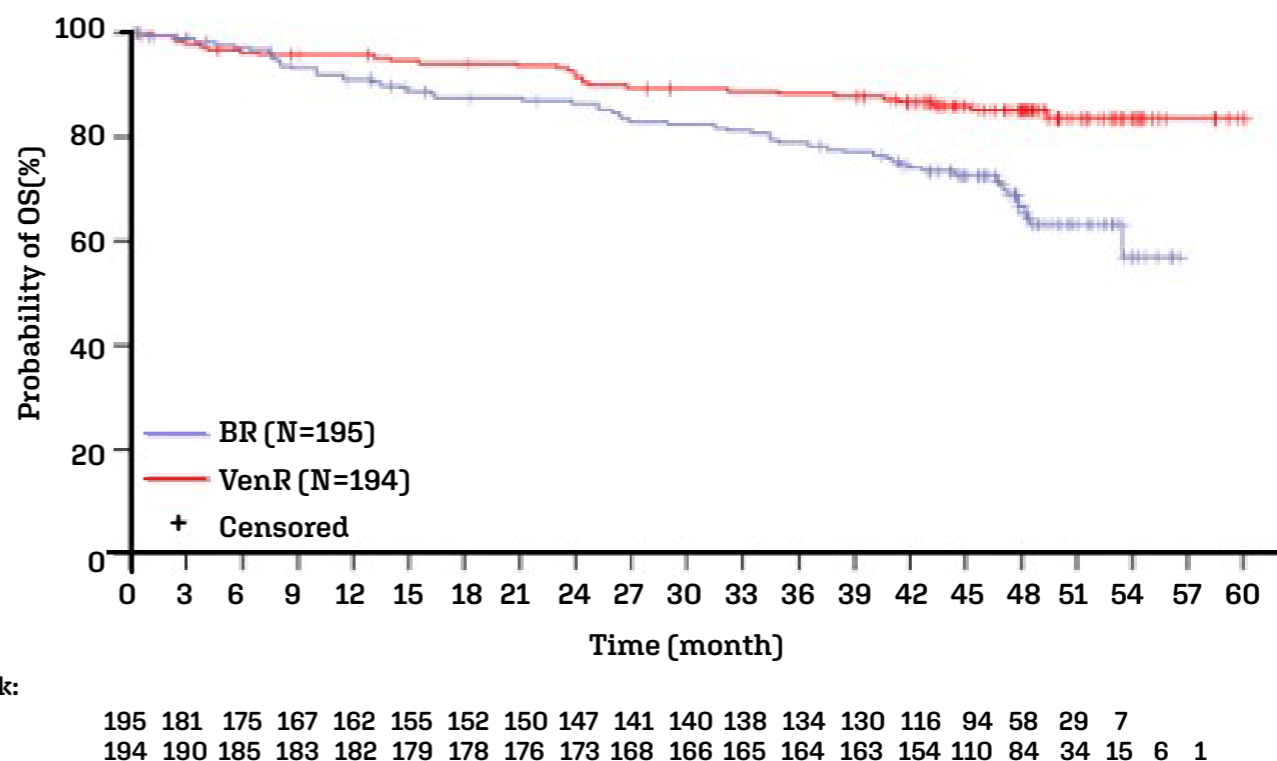


Figura 2. Curva di Kaplan-Meier dell'OS.

mesi, alla fine del trattamento con la combinazione e poi ogni 3-6 mesi.

In precedenza si era già evidenziata una correlazione tra il raggiungimento della negatività della MRD alla fine del trattamento con la doppietta e una PFS superiore, e tale correlazione si è mantenuta anche con un follow-up più prolungato in entrambi i bracci di trattamento.



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar

Nel braccio trattato con venetoclax, i pazienti che erano MRD-negativi alla fine del trattamento hanno mostrato una PFS superiore a quelli che non hanno raggiunto questo traguardo, così come, nel gruppo di coloro che avevano ancora una MRD rilevabile al termine della terapia, quelli con bassi livelli di MRD (meno di una cellula leucemica su 100 leucociti ma più di una su 10.000) rispetto a quelli con alti livelli di MRD (più di una cellula leucemica su 100 leucociti).

Confermata la sicurezza a lungo termine del regime 'chemo-free' con venetoclax

I dati a 4 anni dello studio MURANO sono rassicuranti anche per quanto riguarda la sicurezza della terapia 'chemo-free' con venetoclax per 2 anni.

Con il proseguire del follow-up, infatti, non sono stati segnalati nuovi eventi avversi gravi, anche se due pazienti trattati con l'inibitore di BCL2 e un paziente trattato con bendamustina hanno sviluppato un secondo tumore primario (rispettivamente, un melanoma e un carcinoma mammario nel primo gruppo e un melanoma nel secondo) rispetto all'ultimo aggiornamento dei dati.

Da segnalare, inoltre, che non sono stati segnalati nuovi casi di trasformazione di Richter.

Bibliografia

J. Seymour, et al. Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Blood (2019);134 (Supplement_1):355.

[Leggi](#)



Leucemia linfatica cronica, beneficio di acalabrutinib si mantiene nel lungo termine

L'inibitore BTK acalabrutinib rappresenta un trattamento efficace per i pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria anche nel lungo termine. Lo confermano i risultati aggiornati dello studio di fase 1/2 **ACE-CL-001**, presentati al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a Orlando, in Florida. I dati di follow-up a lungo termine mostrano, infatti, che i benefici di acalabrutinib si mantengono fino a 42 mesi dall'inizio del trattamento.

Nella coorte dei 134 pazienti analizzati, la mediana della durata della risposta (DOR) deve ancora essere raggiunta, così come quella della sopravvivenza libera da eventi (EFS) e quella della sopravvivenza libera da progressione (PFS), mentre gli autori hanno stimato un'EFS e una PFS a 45 mesi rispettivamente del 58% e del 62%.

I benefici a lungo termine dell'inibitore si sono osservati anche nei sottogruppi di pazienti che presentavano caratteristiche indice di un alto rischio di progressione. Infatti, nei soggetti portatori della delezione 17p la PFS mediana è risultata di 36 mesi, in quelli con un cariotipo complesso, cioè con almeno tre anomalie genetiche, di 33 mesi e in quelli portatori della delezione 11q22.3 non è ancora stata raggiunta.

«Questi risultati aggiornati confermano quelli riportati in precedenza sull'efficacia di acalabrutinib per il trattamento della leucemia linfatica cronica in una coorte allargata di pazienti e forniscono dati aggiuntivi sulla durata della risposta e sulla sicurezza a lungo termine» ha riferito **Richard Furman**, della Weill Cornell Medicine di New York.



Richard Furman, l'autore che ha presentato i dati di follow-up a lungo termine dello studio ACE-CL-001.

Come già riportato, il trattamento con acalabrutinib si è associato a una risposta obiettiva nel 90-95% dei pazienti. Inoltre, l'incidenza degli eventi avversi è diminuita in frequenza nel tempo e non sono emersi problemi di sicurezza a lungo termine.

«Nel complesso, i dati a lungo termine dello studio ACE-CL-001 consolidano il profilo favorevole di efficacia e sicurezza visto in altri studi, che ha portato all'approvazione di acalabrutinib per il trattamento della leucemia linfatica cronica» ha aggiunto Furman.

Lo studio ACE-CL-001

ACE-CL-001 (NCT02029443) è uno studio multicentrico internazionale di fase 1/2 al quale ha partecipato anche l'Italia, ed è il primo studio ad aver testato acalabrutinib nell'uomo come trattamento per la leucemia linfatica cronica recidivante/refrattaria.

Potevano partecipare allo studio i pazienti di almeno 18 anni che avevano un performance status ECOG non superiore a 2 ed erano già stati sottoposti almeno a una linea di terapia, mentre erano esclusi dall'arruolamento quelli a rischio aumentato di coagulazione o emorragie, nonché quelli con gravi malattie cardiovascolari o insufficienza cardiaca avanzata.

Durante la fase di dose-finding dello studio, i pazienti sono stati trattati con dosi di acalabrutinib da 100 a 400 mg al gior-

no, mentre nella fase 2 hanno ricevuto acalabrutinib alla dose di 100 mg due volte al giorno o 200 mg una volta al giorno. Il protocollo è stato poi modificato in modo da specificare che 100 mg BID era il dosaggio raccomandato, perché i test di hanno evidenziato un aumento dell'occupazione di BTK e una migliore efficacia e sicurezza con questo dosaggio. Il trattamento con l'inibitore è proseguito fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità non tollerabile.

Gli endpoint principali del trial erano il tasso di risposta obiettiva (ORR), la PFS, la DOR e la sicurezza, oltre a un'analisi post-hoc dell'EFS, ma l'obiettivo primario dell'analisi aggiornata presentata a Orlando era valutare la durabilità della risposta e la tollerabilità a lungo termine di acalabrutinib.



Tasso di risposte molto elevato, anche nei pazienti ad alto rischio

Il campione studiato aveva un'età mediana di 66 anni, il 74% dei pazienti era di sesso maschile e quasi la metà presentava una malattia 'bulky' (nel 39% dei casi ≥ 5 cm, nell'8% ≥ 10 cm). Inoltre, i partecipanti avevano già fatto una mediana di due linee di terapia (range: 1-13).

La durata mediana del trattamento è stata di 41 mesi e il 56% dei pazienti era ancora in trattamento al momento dell'ultima analisi dei dati. Le ragioni principali della sospensione sono state la progressione della malattia (21%), gli eventi avversi (11%), il decesso (4,5%) e la decisione del medico (4,5%).

Nei 134 pazienti analizzati, l'ORR è risultato del 94% quando si è incluso nel calcolo anche il tasso di risposte parziali con linfocitosi e 88% quando si è tenuto conto solo delle risposte complete e delle risposte parziali, mentre nei sottogruppi ad alto rischio, l'ORR (incluso anche le risposte parziali con linfocitosi) è risultato compreso tra il 90 e il 95% (**tabella 1**).

La presenza di caratteristiche associate a un alto rischio di progressione ha avuto un effetto variabile sulla PFS stimata a 42 e 45 mesi. Nei pazienti portatori della delezione 17p si è stimata una PFS a 45 mesi del 30% contro il 74% per quelli senza questa anomalia; la presenza di un cariotipo complesso si è associata a una PFS di 42 mesi del 45% contro il 75% per i pazienti senza questa caratteristica, mentre la PFS non ha mostrato una dif-

ferenza sostanziale tra i pazienti con la delezione 11q e quelli senza (60% contro 65%) o tra i pazienti con IGHV mutate e quelli con IGHV non mutate (69% contro 58%).

Profilazione genomica

Per 9 pazienti i ricercatori avevano a disposizione campioni di cellule mononucleate del sangue periferico ottenuti prima e durante il trattamento, e al momento della progressione della malattia, sui quali è stato effettuato il sequenziamento dell'intero esoma al fine di individuare i meccanismi di resistenza al farmaco acquisiti.

Questa profilazione genomica ha mostrato che in questo piccolo sottogruppo di pazienti ricaduti, il meccanismo più fre-

	(N = 134)
ORR (CR + PR+ PRL), % (95% CI*)	94 (89, 97)
ORR (CR + PR), % (95% CI*)	88 (81, 93)
Best response, n (%)	
CR	6 (4)
PR	112 (84)
PRL	8 (6)
Stable disease	2 (1)
Progressive disease	2 (1)
Unknown†	4 (3)
ORR by high-risk subgroup (CR + PR + PRL), % (95% CI*), n/n	
Chromosomal 17p13.1 deletion	93 (76, 99) 25/27
Chromosomal 11q22.3 deletion	95 (76, 100) 20/21
Unmutated IGHV	95 (88, 99) 77/81
Complex karyotype (≥ 3 abnormalities)	90 (68, 99) 18/20

*95% exact binomial confidence interval
†Patients did not have on-treatment assessments
Complete response, CR; confidence interval, CI; overall response rate, ORR; immunoglobulin heavy chain variable region, IGHV; partial response, PR; partial response with lymphocytosis, PRL

Tabella 1. Tassi di risposta.

quente di resistenza è stato l'acquisizione di mutazioni di BTK. Infatti, in sei casi su 9 (il 67%) sono state rilevate al momento della progressione mutazioni di BTK che non erano presenti al basale. In un'analisi longitudinale su pazienti per cui erano disponibili campioni dopo 6 mesi di trattamento, le mutazioni di BTK non erano rilevabili.

Invece, nei 9 pazienti analizzati non sono state rilevate mutazioni del gene PLCG2.

Confermato il buon profilo di tollerabilità

Gli eventi avversi riportati indicano un profilo di sicurezza con una buona tollerabilità, senza sorprese rispetto a quanto evidenziato in passato.

Tutti i pazienti hanno manifestato almeno un evento avverso, ma la maggior parte di essi è stata lieve o moderata. Gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea (52%), mal di testa (51%) e infezioni delle vie aeree superiori (37%). Eventi avversi di grado ≥ 3 si sono verificati nel 66% dei pazienti e i più comuni sono stati neutropenia (14%), polmonite (11%), ipertensione (7%), anemia (7%) e diarrea (5%).

Inoltre, si sono verificati 13 episodi di fibrillazione atriale in 10 pazienti, sette dei quali avevano almeno un fattore di rischio per quest'aritmia cardiaca.

L'incidenza dei sanguinamenti maggiori, invece, è stata bassa: 5% di qualsiasi grado e 3% di grado ≥ 3 .

Bibliografia

R.R. Furman, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: 42-Month follow-up of a phase 2 study. Blood (2019)134;(Supplement_1):3039.

[Leggi](#)



Leucemia linfatica cronica, anche a 4 anni ibrutinib/rituximab in prima linea batte la chemioimmunoterapia con FCR

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica di età non superiore a 70 anni e non trattati in precedenza, anche con il proseguire del follow-up la combinazione di ibrutinib e rituximab – una terapia ‘chemo-free’ – continua a essere superiore in termini di sopravvivenza rispetto alla chemioimmunoterapia con il regime FCR (fludarabina, ciclofosfamide e rituximab FCR). La conferma arriva dai risultati aggiornati a 4 anni dello studio di fase 3 **E1912**, presentati di recente al meeting annuale dell’American Society of Hematology (ASH), a Orlando.

Sopravvivenza globale e libera da progressione superiori con ibrutinib/rituximab

Dopo un follow-up mediano di 48 mesi, l’hazard ratio (HR) per la sopravvivenza libera da progressione (PFS) è rimasto stabile rispetto ai dati diffusi al congresso ASH del 2018, e i numeri continuano a essere a favore della doppietta ibrutinib/rituximab rispetto al regime FCR (HR 0,39; IC al 95% 0,26-0,57; $P < 0,0001$). L’HR a 3 anni era pari a 0,35 (IC al 95% 0,22-0,56; $P < 0,001$) con tassi di PFS a 3 anni dell’89,4% nel braccio trattato con ibrutinib/rituximab contro 72,9% nel braccio trattato con il regime FCR.

Anche l’HR per la sopravvivenza globale (OS) è risultato favorevole per il regime ‘chemo-free’ con ibrutinib rispetto alla chemioimmunoterapia con FCR (HR 0,34; IC al 95% 0,15-0,79; $P = 0,009$), con tassi di OS a 3 anni rispettivamente del 99% contro 93%.



Tait D. Shanafelt, il professore che ha presentato l’aggiornamento dei dati dello studio E1912.

Circa il 73% dei pazienti assegnati alla doppietta con ibrutinib era ancora in trattamento all’ultimo follow-up e solo il 7% era andato in progressione durante la terapia, ha riferito il primo autore dello studio, **Tait D. Shanafelt**, direttore del WellMD Center della Stanford University, in California.

Lo studio E1912

Lo studio E1912 è uno studio randomizzato multicentrico, condotto negli Stati Uniti, che ha coinvolto 354 pazienti con leucemia linfatica di non più di 70 anni, non trattati in precedenza, ma che richiedevano una terapia, e non portatori della delezione 17p13; coloro che presentano quest'alterazione genetica, infatti, notoriamente rispondono poco alla terapia con FCR.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con l'inibitore di BTK ibrutinib più l'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab oppure il regime FCR. Durante tutto lo studio, ibrutinib è stato somministrato per via orale a un dosaggio pari a 420 mg nei giorni da 1 a 28 fino alla progressione della malattia. Nel ciclo 1, i pazienti sono stati trattati con il solo ibrutinib, mentre nel ciclo 2 all'inibitore è stato aggiunto rituximab alla dose di 50 mg/m² per via endovenosa il giorno 1 e 325 mg/m² il giorno 2. Nei cicli da 3 a 7, l'anticorpo è stato somministrato alla dose di 500 mg/m² il giorno 1 assieme a ibrutinib. Il regime FCR è stato somministrato alla dose standard per 6 cicli.

L'endpoint primario dello studio era la PFS, mentre l'OS era un endpoint secondario.

Al congresso sono stati presentati i risultati raccolti e analizzati fino al 18 luglio 2019.

L'età mediana della popolazione complessiva studiata era di 58 anni. Da segnalare che la percentuale di pazienti portatori di mutazioni di TP53 era più alto nel braccio trattato con ibrutinib rispetto al braccio trattato con FCR (9% contro 3%).

Beneficio di ibrutinib soprattutto nei pazienti con IGHV non mutate

Quando gli autori hanno valutato la PFS a seconda dello stato mutazionale delle IGHV, hanno visto che la doppietta con ibrutinib sembra essere superiore al regime FCR soprattutto nel sottogruppo con IGHV non mutate (**figura 1**). In questo sottoinsieme, infatti, l'HR per la PFS è risultato pari a 0,28 (IC al 95% 0,17-0,48; P < 0,0001) con tassi di PFS a 3 anni rispettivamente dell'89% con-



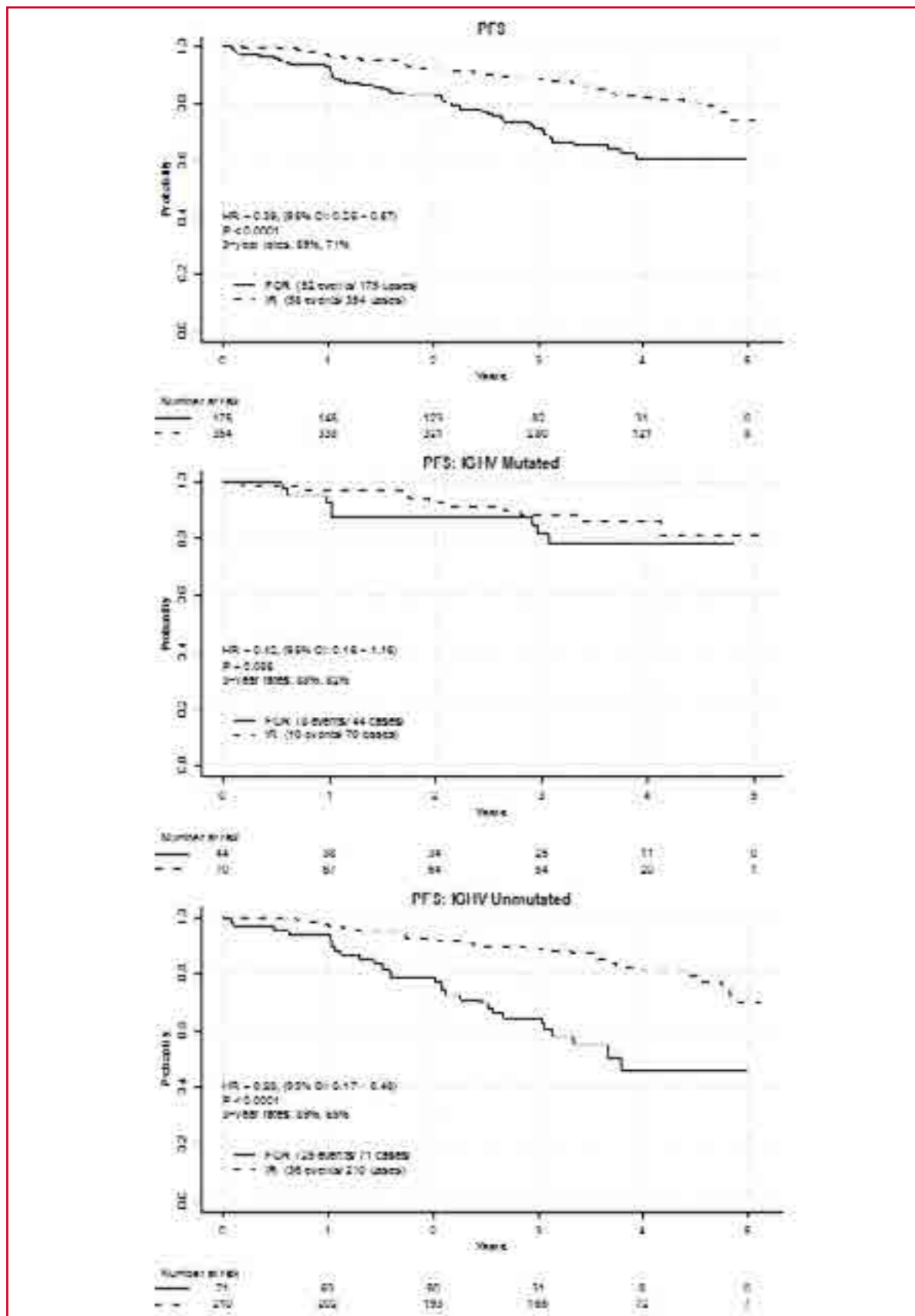


Figura 1. PFS nella popolazione complessiva, nel sottogruppo con IGHV mutate e nel sottogruppo con IGHV non mutate.

tro 65%. L'HR è risultato a favore della combinazione con ibrutinib anche nel sottogruppo con IGHV mutate, ma in questo caso la differenza tra i due gruppi non ha raggiunto la significatività statistica (HR 0,42; IC al 95% 0,16-1,36; P = 0,086) e i tassi di PFS a 3 anni sono risultati rispettivamente dell'88% e 82%.

Sono stati registrati quattro decessi dovuti alla progressione della leucemia nel braccio FCR, di cui due dovuti alla sindrome mielodisplastica, e solo uno nel braccio trattato con ibrutinib.

Nel braccio trattato con l'inibitore, tra le ragioni che hanno portato all'interruzione del farmaco ci sono state la progressione della malattia o il decesso (7%); un evento avverso (14%) o un altro motivo (7%), come altre condizioni di salute, preferenze del paziente o perdita del paziente durante il follow-up.

Tra i 95 pazienti che hanno interrotto ibrutinib, il tempo medio di trattamento prima della sospensione è stato di 20,3 mesi e il 24% ha smesso di assumere il farmaco a causa della progressione della malattia o il decesso, il 51% a causa di un evento avverso e il 25% per un altro motivo. Tra coloro che lo hanno sospeso per un motivo diverso dalla progressione, il tempo medio di progressione della malattia dopo l'interruzione è stato di 23 mesi, «indice del fatto che in alcuni di questi pazienti si ha un intervallo ragionevolmente lungo prima che sia necessaria una terapia aggiuntiva» ha commentato Shanafelt.

Progressione evento raro fra chi non sospende ibrutinib

L'autore ha poi sottolineato che «tra i pazienti che sono in grado di continuare la terapia con ibrutinib, la progressione è un evento raro».

Nelle analisi multivariate che hanno valutato i fattori pre-trattamento associati alla sospensione di ibrutinib per un moti-

vo diverso dalla progressione o il decesso del paziente, l'unico associato in modo significativo all'interruzione dell'inibitore è risultato il punteggio della Cumulative Illness Rating Scale (HR 1,13 per ogni aumento di un'unità; IC al 95% 1,03-1,23; P = 0,009), mentre altri parametri quali età, sesso, performance status ECOG, e clearance della creatinina non hanno mostrato alcuna associazione.

I dati di safety

I tassi di eventi avversi correlati al trattamento di grado ≥ 3 durante l'intero periodo dello studio sono risultati del 70% nel braccio trattato con ibrutinib e 80% nel braccio trattato con FCR (OR 0,56; IC al 95% 0,34-0,90; P = 0,013).

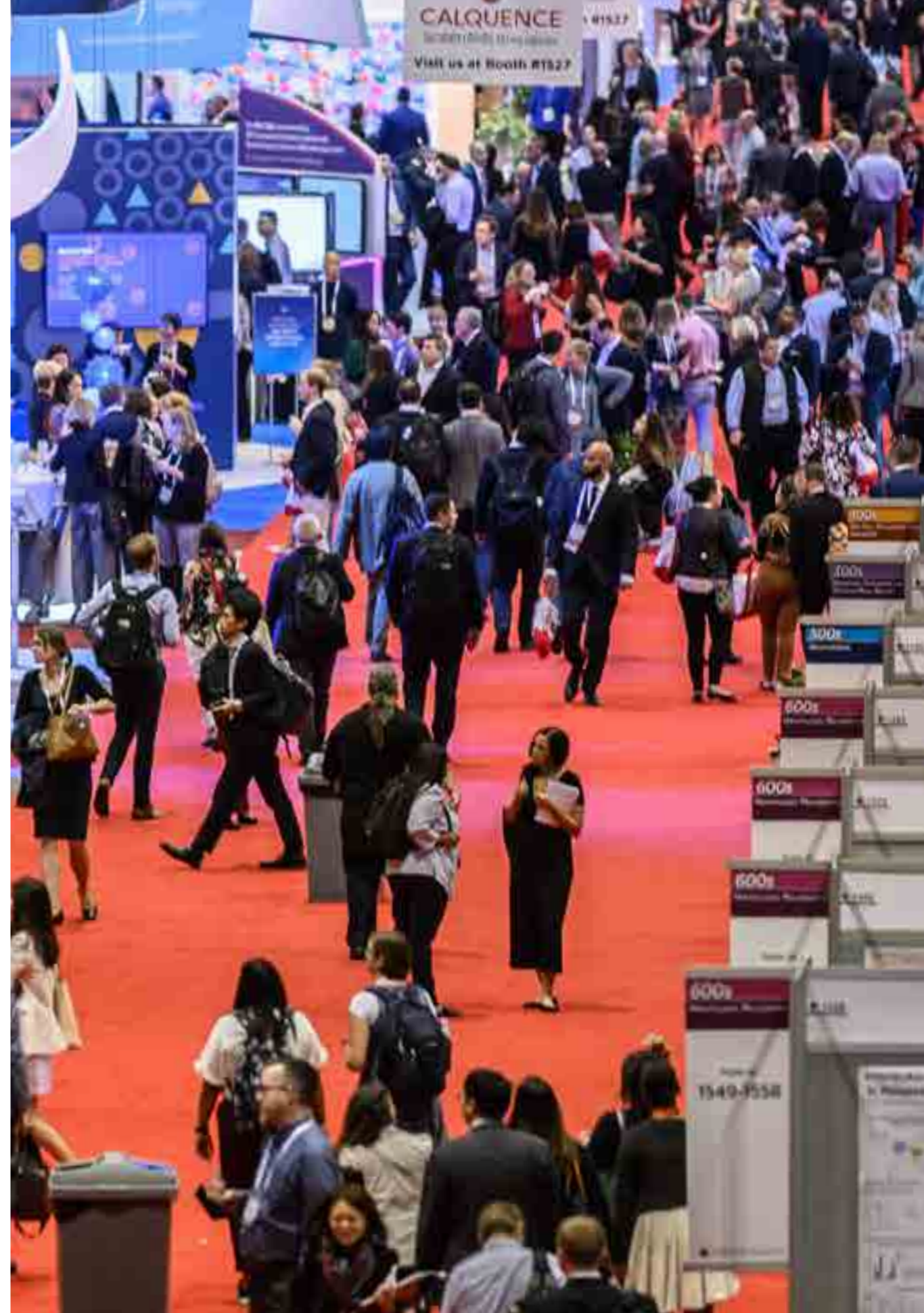
Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3/5 che si sono verificati con frequenza significativamente maggiore nel braccio sperimentale rispetto al braccio di confronto sono stati artralgia (5,1% contro 0,6%), diarrea (2,6% contro 0,6%), ipertensione (8,5% contro 1,9%), fibrillazione atriale (2,8% contro 0%) e altri eventi avversi cardiaci (3,4% contro 0%).

Invece, gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3/5 risultati significativamente più comuni nel braccio FCR sono stati anemia (15,8% contro 4,3%), emolisi (2,5% contro 0%), diminuzione della conta dei neutrofili (43% contro 27%), diminuzione della conta piastrinica (15,8% contro 3,1%), neutropenia febbrile (15,8% contro 2,3%) e sepsi (3,2% contro 0,6%).

Bibliografia

T.D. Shanafelt, et al. Ibrutinib and rituximab provides superior clinical outcome compared to FCR in younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): extended follow-up from the E1912 Trial. Blood (2019)134;(Supplement_1):33.

[Leggi](#)



LINFOMI

Videointerviste dal post-ASH 2019

Linfoma non-Hodgkin, con mosunetuzumab risposte durature in pazienti ricaduti/refrattari, anche già trattati con le CAR T

Linfoma non-Hodgkin indolente, beneficio di sopravvivenza prolungato con obinutuzumab più bendamustina

Linfoma non-Hodgkin indolente, con lenalidomide e obinutuzumab risposta del 100% nei casi refrattari a rituximab

Linfoma follicolare, tripletta con polatuzumab vedotin molto promettente per i pazienti recidivati/refrattari

Linfoma di Hodgkin, per brentuximab vedotin beneficio di sopravvivenza confermato anche dopo 4 anni



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

105

Videointerviste dal post-ASH 2019



Professor Umberto Vitolo

Terapia del linfoma diffuso a grandi cellule B: i 'take home messages' del congresso ASH

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Maurizio Martelli

Linfoma diffuso a grandi cellule B, ci sono novità per la terapia di prima linea?

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Luigi Rigacci

Linfoma diffuso a grandi cellule B, le ultime novità sulla terapia di salvataggio dall'ASH 2019

 **GUARDA IL VIDEO**



Dottorssa Chiara Rusconi

Linfoma mantellare, novità sul trattamento dal congresso ASH 2019

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Antonio Pinto

Linfoma di Hodgkin, quali novità per la terapia da congresso americano di ematologia?

 **GUARDA IL VIDEO**

Linfoma non-Hodgkin, con mosunetuzumab risposte durature in pazienti ricaduti/refrattari, anche già trattati con le CAR T

Riflettori puntati e grande entusiasmo, al congresso americano di ematologia (ASH), a Orlando, sul nuovo anticorpo bispecifico mosunetuzumab, messo alla prova come trattamento per pazienti con linfoma non-Hodgkin a prognosi sfavorevole: soggetti risultati refrattari o ricaduti più volte dopo altre terapie, comprese le cellule CAR T.

Proprio le CAR T, nelle ultime due-tre edizioni, avevano catalizzato l'attenzione degli esperti, principalmente «per via della loro incredibile efficacia», ha commentato il segretario dell'ASH, **Robert A. Brodsky**, professore di medicina e direttore della divisione di ematologia presso la Johns Hopkins University di Baltimora (Maryland). Ma i nuovi dati su mosunetuzumab sono «davvero entusiasmanti», ha detto l'esperto, perché il farmaco, a differenza delle CAR T, è prontamente disponibile al momento del bisogno (è un prodotto cosiddetto 'off the shelf') e sembra ottenere risultati simili.

Remissioni complete e durature, anche nei pazienti già trattati con le CAR T

Nello studio **G029781**, presentato nella sessione plenaria e in conferenza stampa, pazienti con linfoma non-Hodgkin a cellule B che non avevano risposto o avevano recidivato dopo una mediana di tre terapie precedenti hanno mostrato risposte complete e remissioni durature dopo essere stati trattati con mosunetuzumab. Inoltre, nel sottogruppo il cui linfoma aveva continuato a progredire anche dopo il trattamento con le CAR T, il 22% dei pazienti ha ottenuto remissioni complete dopo essere stato trattato con il nuovo farmaco.

Mosunetuzumab è un anticorpo bispecifico in grado di legarsi sia al recettore CD3 (espresso sulla superficie delle cellule T) sia al recettore CD20 (presente sulla superficie delle cellule B). Funziona quindi come un 'ponte', mettendo in contatto le cellule T con le cellule B tumorali, permettendo alle prime di eliminare le seconde.



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

«Diversamente dalla terapia con le cellule CAR T, mosunetuzumab è un prodotto immunoterapico 'off the shelf', che può essere somministrato ai pazienti senza dover modificare geneticamente le loro cellule T» ha affermato l'autore principale dello studio, **Stephen J. Schuster**, dell'Abramson Cancer Center della University of Pennsylvania di Philadelphia.

Questo è importante, ha commentato Brodsky, perché i pazienti con prognosi molto sfavorevole possono peggiorare rapidamente e alcuni potrebbero non sopravvivere nell'arco di tempo necessario per produrre le CAR T, che è di diverse settimane.

Alcune remissioni mantenute anche dopo la sospensione del farmaco

«Mosunetuzumab genera risposte durature con un profilo di sicurezza molto tollerabile in pazienti con linfoma non-Hodgkin a cellule B nei quali diversi trattamenti precedenti hanno fallito e la cui prognosi è infausta. Di particolare interesse, stiamo osservando remissioni complete durature anche in pazienti i cui linfomi sono progrediti dopo l'infusione di cellule CAR T» ha aggiunto Schuster, che è considerato anche uno dei 'padri' della terapia con le CAR T.

Molte remissioni si mantengono anche dopo che i pazienti smettono di assumere il farmaco. «In alcuni di essi abbiamo interrotto la terapia dopo 6 mesi e sono rimasti in remissio-



Il professor Stephen J. Schuster, dell'Abramson Cancer Center della University of Pennsylvania di Philadelphia.

ne. Alcuni sono rimasti in remissione senza terapie aggiuntive per più di un anno» ha spiegato il professore.

Anche Schuster ha ribadito come siano necessarie nuove opzioni terapeutiche non solo per i pazienti in cui la terapia con le CAR T è fallita, ma anche per quelli i cui linfomi peggiorano così rapidamente da non poter aspettare che le CAR T siano pronte.



Lo studio G029781

Lo studio G029781 (NCT02500407) è uno studio multicentrico di fase 1/1b, di dose-escalation, in aperto, nel quale si sono valutate sicurezza e farmacocinetica, ma anche l'efficacia, di mosunetuzumab in pazienti con linfoma non-Hodgkin a cellule B recidivato o refrattario, con prognosi infausta.

I principali endpoint di efficacia sono la migliore percentuale di risposta obbiettiva (ORR) secondo i criteri rivisti dell'International Working Group, la dose massima tollerata e la tollerabilità.

Al congresso sono stati presentati dati relativi a 270 pazienti (età mediana: 62 anni; 172 uomini) arruolati nello studio di fase 1 in sette paesi (Stati Uniti, Australia, Canada, Germania, Corea del Sud, Spagna e Regno Unito). Tutti erano già stati sottoposti a una mediana di tre precedenti terapie e due terzi (il 67%) presentavano linfomi a crescita rapida, mentre 85 (il 31%) forme di malattia a crescita più lenta. In 30 di essi (l'11%), il tumore si era dimostrato resistente o aveva recidivato dopo una risposta iniziale alle cellule CAR T, mentre in 77 (il 29%), la malattia era progredita dopo un trapianto di cellule staminali.

«Si trattava di pazienti per i quali non avevamo più terapie disponibili che avrebbero potuto migliorare la sopravvivenza» ha sottolineato Schuster.

Tutti i partecipanti sono stati trattati inizialmente con mosunetuzumab per via endovenosa per otto cicli; coloro che raggiungevano la remissione completa interrompevano la terapia, mentre quelli che mostravano una risposta parziale o una stabilizzazione della malattia continuavano il trattamento per altri 17 cicli.

Le risposte sono state valutate la prima volta dopo sei settimane dall'inizio della terapia e successivamente ogni 3 mesi.



I risultati di efficacia

Dei 124 pazienti con linfoma a crescita rapida, 46 (il 37%) hanno ottenuto una risposta obiettiva, cioè una riduzione misurabile del tumore e, di questi, 24 (il 19%) hanno mostrato una risposta completa, cioè la scomparsa totale di tutti i tumori rilevabili. L'ORR è risultata superiore nei pazienti esposti a mosunetuzumab per un tempo più lungo.

Nel gruppo dei 67 pazienti con linfoma indolente, 42 (il 63%) hanno mostrato una risposta obiettiva, che in 29 casi (il 43%) è stata una risposta completa. Sia l'ORR sia la percentuale di risposta completa si sono mantenute nei sottogruppi di pazienti ad alto rischio di recidiva.

Le remissioni complete sembrano essere durature, ha affermato Schuster. Con un follow-up mediano di 6 mesi dalla prima remissione completa, 24 pazienti con linfoma indolente su 29 (l'83%) che avevano raggiunto una remissione completa e 17 con linfoma aggressivo su 24 (il 71%) sono tuttora in remissione.

Nel sottogruppo di 30 pazienti che erano stati trattati in precedenza con le CAR T, l'ORR è risultata del 38,9% e quattro pazienti (il 22%) hanno raggiunto una risposta completa. Queste percentuali, ha commentato Schuster, sono simili a quelle osservate in pazienti con linfoma aggressivo non trattati precedentemente con le CAR T.

In alcuni pazienti i cui linfomi erano progrediti nonostante la terapia con le CAR T, test molecolari altamente sensibili hanno mostrato che le cellule CAR T somministrate precedentemente sono aumentate di numero dopo il trattamento con l'anticorpo bispecifico. Ciò suggerisce che, oltre alla sua capacità di uccidere le cellule B cancerose, mosunetuzumab può anche contribuire ad aumentare l'effetto di un trattamento precedente con le CAR T.

Schuster ha anche presentato i risultati ottenuti in alcuni pazienti ritrattati con mosunetuzumab. Infatti, coloro che raggiungevano la remissione completa interrompevano il trattamento; tuttavia, se recidivavano potevano essere ritrattati con l'anticorpo e le risposte osservate nel gruppo dei pazienti ritrattati sono apparse simili a quelle osservate con il trattamento iniziale. «Questo non si vede con le cellule CAR T» ha osservato il professore.

Profilo di tollerabilità favorevole

Nel complesso, ha riferito l'autore, il profilo di tollerabilità è apparso favorevole e gli eventi avversi sono risultati simili a quelli associati alle CAR T; prima fra tutte la sindrome da rilascio di citochine (CRS), che in questo caso è stata per lo più di grado lieve e si è manifestata nel 29% dei pazienti trattati con mosunetuzumab. Nel 3% dei casi, la CRS è stata trattata con tocilizumab. Inoltre, il 4% dei pazienti ha manifestato effetti collaterali neurologici moderatamente gravi.

Fatto importante, i pazienti trattati con dosi più alte di mosunetuzumab non hanno mostrato maggiori probabilità di sviluppare una CRS o neurotossicità rispetto ai pazienti trattati con dosaggi più bassi.

Schuster ha spiegato che uno studio nel quale si testa una dose più alta di mosunetuzumab sta ora arruolando partecipanti. Il follow-up a lungo termine di questi pazienti aiuterà infine a valutare meglio la durabilità della risposta.

«Sono necessari studi più ampi e randomizzati per confermare ulteriormente questi dati promettenti e determinare se il beneficio terapeutico di mosunetuzumab sia maggiore se utilizzato in una fase più precoce dell'iter di cura o in combinazione con altri agenti» ha detto Schuster.

Peraltro, Genentech (Roche) ha riferito che sia mosunetuzumab sia CD20-TCB, un altro anticorpo bispecifico per il quale sono stati presentati risultati interessanti al congresso, sono in fase di valutazione in un ampio programma di sviluppo sia in monoterapia sia in combinazione con altri trattamenti, sia nei linfomi non-Hodgkin aggressivi sia in quelli indolenti.

Quale posto nell'algoritmo terapeutico?

Alla luce di questi risultati, quando e in quali pazienti usare mosunetuzumab? Secondo Schuster, quest'anticorpo bispecifico dovrebbe essere usato inizialmente in coloro che hanno già provato le CAR T e non hanno risposto a questa terapia o hanno recidivato, al momento circa i due terzi dei pazienti trattati con questo approccio. Questo gruppo di pazienti presenta un forte bisogno non soddisfatto e questa indicazione potrebbe essere la via più rapida per l'approvazione, ha suggerito l'autore.

Il moderatore la conferenza stampa, **Gary Schiller**, dell'UCLA Health, ha concordato e ha affermato che questa sarebbe la strada più rapida per arrivare sul mercato, in quanto richiederebbe solo un trial di fase 2 in questa specifica popolazione di pazienti. Ma questo sarebbe probabilmente solo il primo utilizzo di questo prodotto, che potrebbe essere poi esteso a una più ampia popolazione di pazienti, ha aggiunto l'esperto.

Mosunetuzumab potrebbe essere utilizzato anche per migliorare le risposte delle cellule CAR T, reindirizzandole anche verso altri antigeni senza apportare ulteriori modifiche genetiche, ha proseguito Schuster. L'idea è quella di 'ravvivare' le cellule CAR T somministrate in precedenza che hanno smesso di lavorare, ha spiegato Schiller.

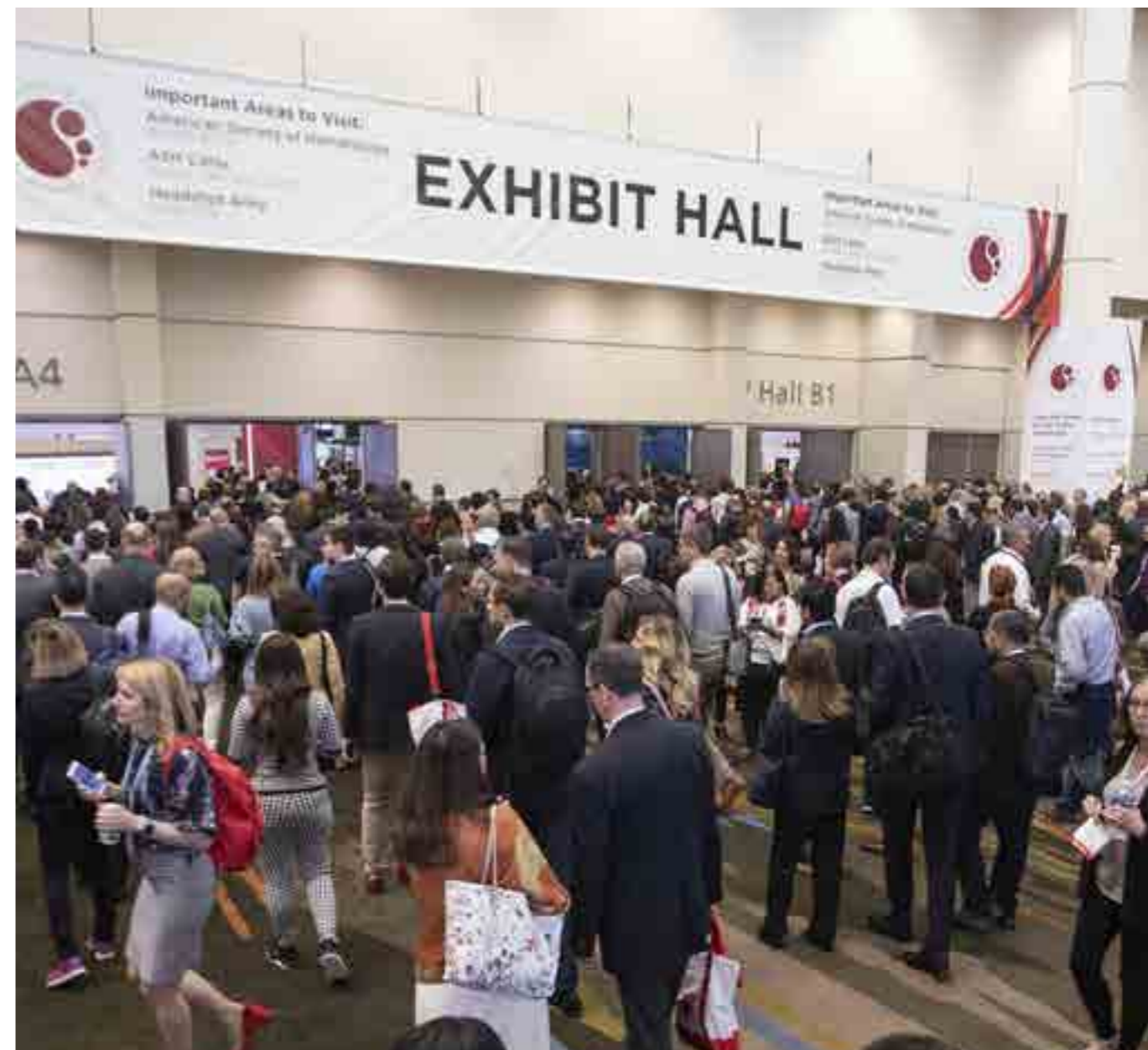
«Nei pazienti che non hanno fatto molta chemioterapia, si può vedere un aumento delle cellule T. Inoltre, mosunetuzumab "stimola e rinvigorisce le cellule T" e potrebbe essere utile

anche come pretrattamento o come ponte per permettere al paziente di arrivare al trattamento con le CAR T» ha aggiunto Schuster. Pertanto, il prodotto potrebbe essere utilizzato prima dell'infusione delle CAR T, ma anche dopo, poiché in entrambi i casi potrebbe aumentare le percentuali di risposta.

Bibliografia

S.J. Schuster, et al. Mosunetuzumab Induces Complete Remissions in Poor Prognosis Non-Hodgkin Lymphoma Patients, Including Those Who Are Resistant to or Relapsing After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies, and Is Active in Treatment through Multiple Lines. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement_1):6.

[Leggi](#)



Linfoma non-Hodgkin indolente, beneficio di sopravvivenza prolungato con obinutuzumab più bendamustina

In pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin indolente risultato refrattario a rituximab, la combinazione dell'anticorpo anti-CD20 obinutuzumab più bendamustina ha ridotto del 43% il rischio di progressione o morte rispetto alla sola bendamustina. È questo uno dei risultati chiave dell'analisi finale dello studio **GADOLIN**, presentata a Orlando durante il 61° convegno annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

Nei pazienti con linfoma follicolare trattati con la combinazione obinutuzumab più bendamustina la riduzione del rischio di progressione o decesso è risultata del 49%.

Inoltre, la combinazione dei due farmaci ha dimostrato di fornire un beneficio di sopravvivenza globale (OS) prolungato e clinicamente rilevante, senza che siano comparsi nuovi segnali di sicurezza, anche con un follow-up più lungo.

Lo studio GADOLIN

Lo studio GADOLIN (NCT01059630) è un trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto, nel quale si sono confrontate efficacia e sicurezza di una terapia di induzione con obinutuzumab più bendamustina, seguita da un mantenimento con obinutuzumab, rispetto a una terapia di induzione con la sola bendamustina in pazienti con linfoma non-Hodgkin indolente, refrattario a rituximab.



Laurie H Sehn, l'autrice principale dello studio GADOLIN.

Al congresso americano, gli sperimentatori, coordinati da **Laurie H Sehn**, del BC Cancer Center for Lymphoid Cancer e della University of British Columbia di Vancouver, hanno presentato un poster con i dati finali dello studio, compresi i dati di follow-up relativi alla sicurezza per tutti i pazienti (dati di sicurezza a 2 anni dall'ultima somministrazione; cutoff dei dati 30 novembre 2018).

Lo studio ha coinvolto 413 pazienti di almeno 18 anni con linfoma non-Hodgkin indolente refrattario a rituximab, di cui 335 con linfoma follicolare, e con un performance status ECOG compreso fra 0 e 2.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con obinutuzumab 1000 mg per via endovenosa (IV) nei giorni 1, 8 e 15 del ciclo 1 e il giorno 1 dei cicli successivi fino al sesto più bendamustina 90 mg/m²/giorno ev nei giorni 1 e 2 di ogni ciclo, per 6 cicli, oppure con bendamustina in monoterapia 120 mg/m²/giorno ev nei giorni 1 e 2 di ogni ciclo, per 6 cicli di 28 giorni.

Dopo l'induzione, i pazienti nel braccio trattato con la combinazione che non mostravano segni di progressione venivano sottoposti a un mantenimento con obinutuzumab (1000 mg ev ogni 2 mesi per 2 anni o fino alla progressione della malattia).

Gli endpoint dell'analisi finale comprendevano la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore, la sopravvivenza globale (OS), il tempo entro il quale i pazienti dovevano essere sottoposti a un altro trattamento anti-linfoma (TTNT) e la sicurezza. La popolazione nella quale è stata valutata la sicurezza comprendeva pazienti che avevano ricevuto almeno una dose del trattamento in studio, tranne due che sono passati dal braccio di controllo a quello sperimentale durante il mantenimento con obinutuzumab.

Beneficio di PFS e OS confermato anche con il follow-up più lungo

Il tempo di osservazione mediano è stato di 57,5 mesi (range: 0,4-97,6) per il braccio trattato con la combinazione sperimentale e 47,9 mesi (range 0-100,9) per quello trattato con bendamustina, cioè, 27,6 e 35,6 mesi di follow-up aggiuntivo rispetto all'analisi primaria.

L'analisi primaria, pubblicata su Lancet Oncology nel 2016, aveva evidenziato un prolungamento significativo della PFS da parte della combinazione obinutuzumab/bendamustina rispetto alla sola bendamustina: la mediana non era stata ancora raggiunta nel braccio sperimentale al momento dell'analisi, mentre era risultata di 14,9 mesi nel braccio bendamustina, con una riduzione del rischio di progressione o decesso del 45% (HR 0,55; IC al 95% 0,40-0,74; P = 0,0001).

L'analisi finale presentata ora a Orlando conferma in toto il beneficio della combinazione, che si mantiene nel tempo. Infatti, la PFS mediana valutata dagli sperimentatori è risultata in quest'ultima valutazione di 25,8 mesi per il braccio trattato con obinutuzumab più bendamustina contro 14,1 mesi per il braccio assegnato alla sola bendamustina (HR 0,57; IC al 95% 0,45-0,73; P < 0,0001) nella popolazione ITT; nel sottogruppo dei pazienti con linfoma follicolare, la PFS mediana è risultata di 24,1 mesi nel braccio sperimentale e 13,7 mesi nel braccio di confronto (HR 0,51; IC al 95% 0,39-0,67; P < 0,0001) (**figura 1**).

L'OS mediana è risultata di 88,3 mesi con la combinazione contro 65,6 mesi con la sola bendamustina, con una riduzione del rischio di decesso del 23% (HR 0,77; IC al 95% 0,57-1,03; P = 0,008) nella popolazione ITT, mentre nel sottogruppo con linfoma follicolare non è stata raggiunta nel braccio sperimentale ed è risultata di 60,3 mesi con la sola bendamustina (HR 0,71; IC al 95% 0,51-0,98; P = 0,0343) (**figura 1**).

La combinazione obinutuzumab più bendamustina ha permesso, inoltre, di prolungare rispetto alla sola bendamustina il tempo mediano nel quale i pazienti non hanno avuto bisogno di un successivo trattamento: rispettivamente 38,2 mesi contro 18,9 mesi (HR 0,60; IC al 95% 0,47-0,76) nella popolazione ITT e 33,6 mesi contro 18,0 mesi nel sottogruppo con linfoma follicolare (HR 0,56; IC al 95% 0,43-0,73).

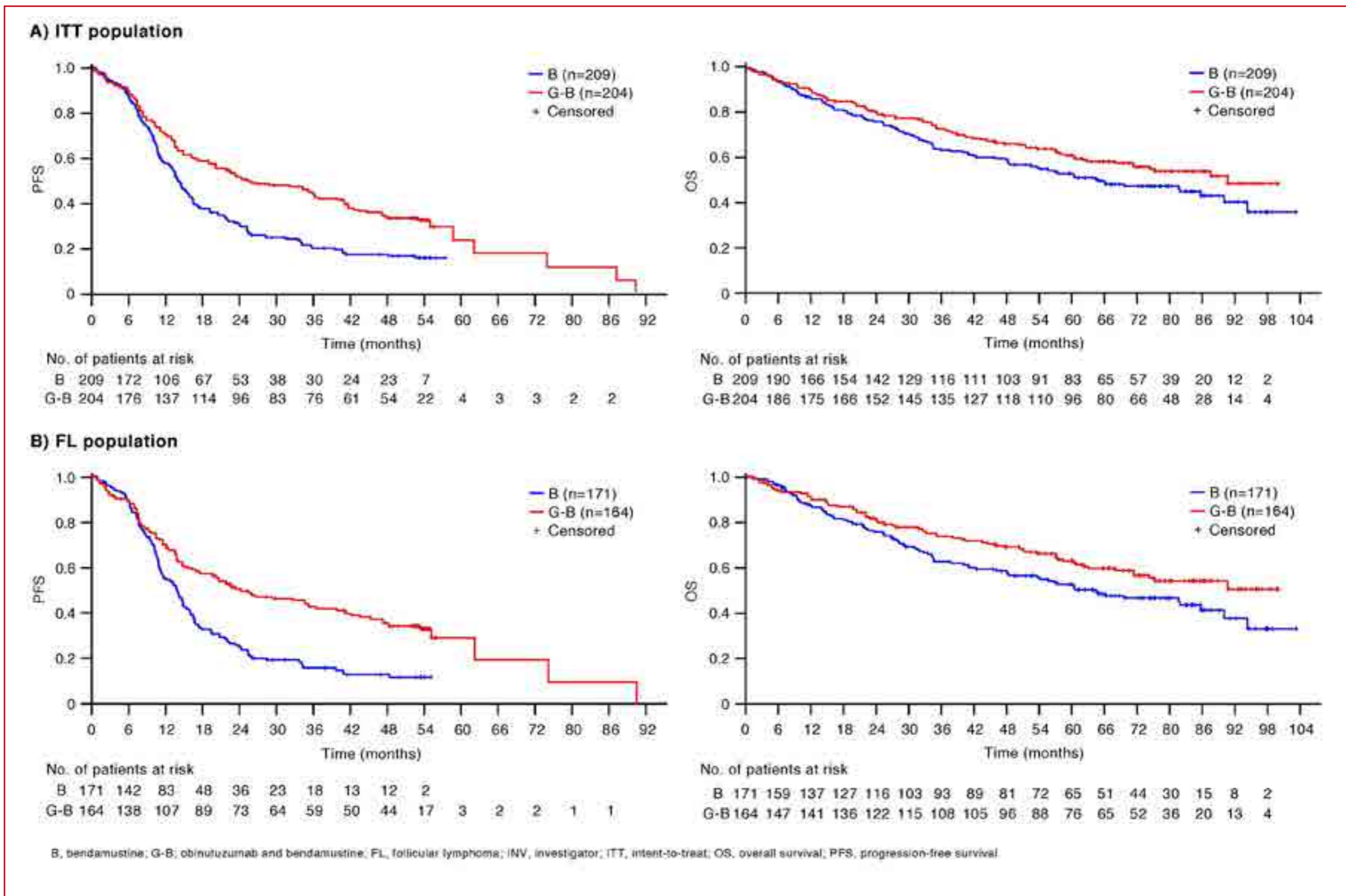


Figura 1. Curve di PFS e OS nella popolazione ITT (A) e nella popolazione con linfoma follicolare (B).

Complessivamente, si sono registrati meno decessi nel braccio trattato con la combinazione (84 su 204; 41,2%) rispetto al braccio trattato con bendamustina (100 su 203; 49,3%).

Profilo di sicurezza gestibile, senza sorprese

Prolungando il follow-up, non sono emerse problematiche nuove inerenti alla sicurezza e il profilo di sicurezza e tollerabilità della combinazione si è confermato gestibile.

La popolazione nella quale è stata valutata la sicurezza comprendeva 407 pazienti, di cui 204 assegnati al braccio sperimentale e 203 al braccio di confronto. Eventi avversi di grado ≥ 3 si sono manifestati rispettivamente nel 73% e 66% dei pazienti.

Gli eventi avversi di grado ≥ 3 risultati più frequenti nel braccio assegnato alla combinazione dei due farmaci rispetto al braccio trattato con la sola bendamustina sono stati neutropenia (37,3% contro 30%) e reazioni correlate all'infusione (11,3% contro 5,4%), mentre quelli più comuni con la sola bendamustina rispetto alla combinazione comprendevano trombocitopenia (15,8% contro 10,8%) e anemia (10,8% contro 7,4%). L'incidenza

delle infezioni di grado ≥ 3 e quella dei secondi tumori di grado ≥ 3 sono risultate simili nei due bracci: rispettivamente 22,5% contro 19,2% e 7,8% contro 5,9%.

Eventi avversi gravi si sono manifestati nel 44,6% dei pazienti trattati con l'anti-CD20 più bendamustina e nel 37,4% dei pazienti trattati con la sola bendamustina, mentre eventi avversi fatali si sono verificati rispettivamente nel 9,8% e 7,4% dei pazienti. Gli eventi avversi fatali più frequenti sono stati le infezioni (rispettivamente in sei e sette pazienti) e le seconde neoplasie maligne (rispettivamente in otto e quattro pazienti).

I dati di sicurezza nel sottogruppo con linfoma follicolare sono risultati paragonabili a quelli registrati nell'intera popolazione analizzata.

Bibliografia

L.H. Sehn, et al. Sustained overall survival benefit of obinutuzumab plus bendamustine followed by obinutuzumab maintenance compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: final results of the Gadal study. *Blood* (2019);134 (Supplement_1):2822.

[Leggi](#)



Linfoma non-Hodgkin indolente, con lenalidomide e obinutuzumab risposta del 100% nei casi refrattari a rituximab

Il trattamento con la combinazione dell'immunomodulatore lenalidomide e dell'anticorpo anti-CD20 obinutuzumab si è associata a un tasso di risposta complessivo (ORR) del 100% in pazienti con linfoma non-Hodgkin indolente recidivato e refrattario a rituximab, in uno studio fase 1/2 dell'MD Anderson Cancer Center di Houston, presentato al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a Orlando, in Florida.

Tassi di risposta molto alti e nessun caso di progressione

Nel sottogruppo di pazienti con linfoma follicolare, l'ORR è risultato del 100%, con una percentuale di risposta completa/risposta completa non confermata del 75% e una percentuale di risposta parziale del 25%. Nei pazienti con linfoma della zona marginale e linfoma linfocitico a piccole cellule, l'ORR è risultato dell'88%, con un tasso di risposta completa/risposta completa non confermata del 44%, un tasso di risposta parziale del 44% e un tasso di stabilizzazione della malattia del 25%. Non sono stati osservati casi di progressione della malattia in nessuno di questi sottogruppi.

«La combinazione di lenalidomide e obinutuzumab si è dimostrata molto attiva, con alti tassi di risposta in pazienti con linfoma di basso grado recidivato e, soprattutto, si sono ottenute



Il professor Nathan Fowler.

risposte molto elevate in tre sottogruppi di pazienti: quelli refrattari a rituximab, quelli progrediti entro 2 anni e quelli alla terza linea di terapia» ha dichiarato l'autore principale dello studio, **Nathan Fowler**, professore di medicina presso la Texas University di Houston, aggiungendo che il profilo di tossicità è risultato molto simile a quello riportato in numerosi studi sulla combinazione lenalidomide/rituximab».

Lo studio e i suoi presupposti

Le opzioni terapeutiche standard per i pazienti con linfoma non-Hodgkin indolente recidivato sono spesso associate a remissioni brevi o eventi avversi intollerabili.

Dati preclinici hanno dimostrato che lenalidomide in aggiunta a un anticorpo monoclonale anti-CD20 aumenta la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente. Anche se la combinazione lenalidomide più rituximab è altamente attiva nei pazienti con linfoma non-Hodgkin indolente naïve al trattamento e recidivante, obinutuzumab ha un'affinità migliore nei confronti dei recettori FcγRIIIa, che porta a un miglioramento della citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, ed è attivo anche nel linfoma non-Hodgkin refrattario a rituximab. Da qui il razionale dello studio.

Nel trial, a singolo braccio, i ricercatori hanno valutato la combinazione di lenalidomide e obinutuzumab in 66 pazienti, di cui 57 con linfoma follicolare di grado da 1 a 3a, cinque con linfoma linfocitico a piccole cellule e quattro con linfoma della zona marginale, già sottoposti ad almeno una terapia.

Il trattamento è stato somministrato secondo uno schema 3 + 3, con tre livelli di dose di lenalidomide, pari a 10, 15 o 20 mg, nei giorni da 2 a 22, in cicli di 28 giorni; se i pazienti stavano rispondendo alla terapia alla fine del sesto ciclo, potevano interromperla; altrimenti, venivano trattati con lenalidomide per un massimo di 12 cicli. Obinutuzumab è stato somministrato settimanalmente alla dose di 1000 mg nel ciclo 1 e poi mensilmente per un massimo di 6 cicli, dopodiché l'anticorpo è stato somministrato come terapia di mantenimento ogni 2 mesi per un massimo di 30 mesi. Se i pazienti progredivano dopo un anno di terapia con lenalidomide più obinutuzumab, il trattamento veniva sospeso.

Nessuna tossicità dose-limitante

L'età mediana dei partecipanti era di 64 anni (range: 36-81); 35 erano maschi, 14 (il 23%) avevano già fatto una linea di terapia, 31 (il 47%) ne avevano fatte due e 17 (il 26%) tre o più; 16 (il 24%) erano refrattari a rituximab, 50 (il 76%) erano stati sottoposti a una chemioterapia come backbone e tre (il 5%) erano già stati trattati con lenalidomide e rituximab.

Gli endpoint primari dello studio erano la dose massima tollerata e l'ORR, mentre gli endpoint secondari comprendevano il tasso di risposta completa e di risposta parziale, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e l'effetto sul tumore e sul microambiente immunitario.

Nella porzione di fase 1 dello studio, si è definita come dose raccomandata di lenalidomide, in associazione con obinutuzumab, 20 mg; inoltre, non sono state osservate tossicità dose-limitanti.

Il tempo mediano di risposta, valutato secondo i criteri di Cheson, è stato di 3 mesi e in tutti i pazienti si è potuta valutare la risposta; 23 pazienti sono tuttora in trattamento.

Tassi di risposta simili nei diversi sottogruppi

Nei pazienti refrattari a rituximab, l'ORR è risultato del 100%, con un tasso di risposta completa del 63%, sei risposte parziali e nessun caso con malattia stabile. Nel sottogruppo già sottoposto a non meno di tre precedenti linee di terapia, l'ORR è risultato del 97%, con un tasso di risposta completa del 68%, un tasso di risposta parziale del 29% e un caso (3%) di stabilizzazione della malattia. Nei pazienti che erano andati in progressione entro 2 anni, l'ORR è risultato del 96%, con un tasso di risposta completa del 66%, un tasso di risposta parziale del 30% e un tasso di stabilizzazione della malattia del 4%. In nessuno di questi tre sottogruppi si sono osservati casi di progressione della malattia.

“Indipendentemente dalle diverse popolazioni, la tendenza è quella di avere tassi di risposta complessiva e risposta completa in realtà abbastanza simili» ha osservato Fowler.

In particolare, si è manifestato un rash cutaneo di grado 3/4 in circa il 6% dei pazienti e due hanno sviluppato sepsi di grado 4.

Con un follow-up mediano di 17,7 mesi, il tasso stimato di PFS a 2 anni in tutti i pazienti valutabili è risultato del 73%, nei pazienti con linfoma follicolare del 74% e in quelli con linfoma della zona marginale o linfoma linfocitico a piccole cellule del 65%; nel sottogruppo di pazienti già sottoposti ad almeno due linee di terapia, la PFS a 2 anni è risultata del 64% e le percentuali sono risultate leggermente diverse nei pazienti che avevano fatto fino a 6 cicli di terapia e in quelli che ne avevano fatti più di 6: rispettivamente, 72% contro 78% (**figura 1**).

L'OS stimata a 2 anni in tutti i pazienti valutabili è risultata del 94%.

Maggior parte degli eventi avversi di grado lieve

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi ematologici di grado 3/4 sono stati l'anemia (2%), la neutropenia (21%) e la trombocitopenia (11%). La maggior parte degli eventi avversi non ematologici verificatisi in oltre il 10% dei pazienti sono stati di grado 1/2; gli eventi avversi di grado ≥ 3 verificatisi in più di un paziente sono stati disturbi cardiaci, tosse, affaticamento, infezioni, dolori e rash cutaneo.

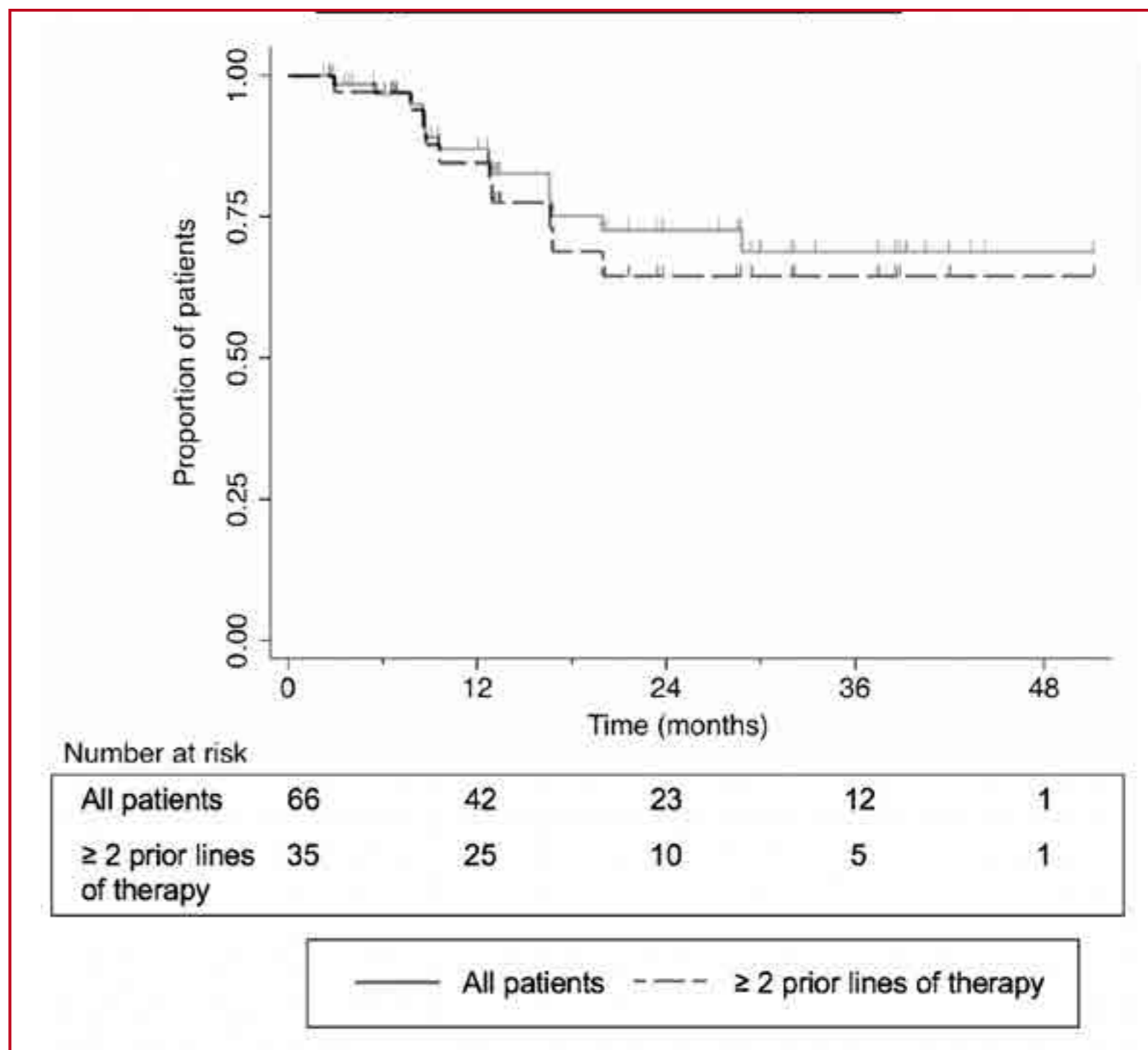


Figura 1. Curva di sopravvivenza libera da progressione.

«Infezioni di grado 3/4 si sono osservate in circa il 13-14% dei pazienti; l'affaticamento è stato l'evento avverso più comune e la maggior parte degli eventi avversi è stata di grado 1/2. Ci sono stati anche casi di rash cutaneo, attesi per un farmaco come lenalidomide, e anche pochi casi di stipsi e diarrea, pochissimi di grado 3/4» ha detto Fowler.

Il trattamento con fattori di crescita non era consentito come profilassi, ma lo era se i pazienti sviluppavano neutropenia in qualsiasi momento durante lo studio.

Durante lo studio si sono sviluppati cinque tumori secondari, quattro dei quali in un paziente.

Attualmente sono in corso studi correlativi per cercare di prevedere quali siano i pazienti trattati con la combinazione che sono a rischio di recidiva precoce. Inoltre, ha concluso Fowler, sono necessari studi randomizzati più ampi per stabilire se questo regime sia superiore alla combinazione lenalidomide più rituximab.



Bibliografia

N. Fowler, et al. A phase I/II study of lenalidomide plus obinutuzumab in relapsed indolent lymphoma. Blood (2019);134 (Supplement_1):348.

[Leggi](#)

Linfoma follicolare, tripletta con polatuzumab vedotin molto promettente per i pazienti recidivati/refrattari

Una nuova tripletta di farmaci, formata dal coniugato anticorpo-farmaco polatuzumab vedotin, l'anticorpo anti-CD20 obinutuzumab e l'immunomodulatore lenalidomide, si è dimostrata molto attiva, inducendo un'alta percentuale di risposte durature, oltre che sicura e tollerabile, in pazienti con linfoma follicolare recidivato/refrattario, in uno studio di fase 1b/2 (**G029834**) presentato a Orlando in occasione del meeting annuale della Società americana di ematologia (ASH).

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) misurato con i criteri di Lugano modificati è risultato dell'83% secondo la valutazione degli sperimentatori e 76% quando valutato da revisori indipendenti, mentre il tasso di risposta completa è risultato rispettivamente del 61% e 65%. Adottando i criteri di Lugano originali, invece, l'ORR è risultata rispettivamente dell'83% e 76% e il tasso di risposta completa rispettivamente del 74% e 72% (**tabella 1**).

«Questa prima presentazione dei dati di efficacia ha evidenziato percentuali elevate di risposta completa alla fine della

terapia di induzione in una popolazione pesantemente pretrattata e refrattaria, dati che si confrontano favorevolmente con quelli delle terapie ad oggi disponibili per il linfoma follicolare recidivante o refrattario» ha dichiarato la prima autrice dello studio, **Catherine Diefenbach**, direttore del programma

Best overall response, n (%)	Modified Lugano 2014 ¹		Lugano 2014	
	INV	IRC	INV	IRC
Objective response	38 (83)	35 (76)	38 (83)	35 (76)
CR	28 (61) ²	30 (65) ²	34 (74)	33 (72)
PR	10 (22)	5 (11)	4 (9)	2 (4)
SD	3 (7)	4 (9)	3 (7)	4 (9)
PD	3 (7)	1 (2)	3 (7)	1 (2)
Missing/unevaluable	2 (4)	6 (13) ³	2 (4)	6 (13) ³

¹Modified Lugano requires a negative bone marrow biopsy to confirm PET-CR, and PET-PR must also meet CT-PR criteria.

²CR downgraded to PR due to missing bone marrow biopsy in six pts by INV and three pts by IRC

³Three patients had early PD, EOI not reached, and scans not submitted to IRC, and were therefore classified as missing.

CR, complete response; CT, computed tomography; EOI, end of induction; INV, investigator assessment; IRC, independent review committee assessment; PD, progressive disease; PET, positron emission tomography; PR, partial response; pts, patients; SD, stable disease

Tabella 1. Risposte alla fine dell'induzione (N=46).

sui linfomi del Perlmutter Cancer Center della New York University. Inoltre, ha aggiunto l'autrice, «La nuova tripletta ha mostrato un profilo di sicurezza coerente con i profili già noti dei singoli farmaci».

I presupposti dello studio

Polatuzumab vedotin è un coniugato anticorpo-farmaco sperimentale diretto contro l'antigene CD79b, il capostipite della sua classe, allo studio come trattamento per diversi sottotipi di linfoma non-Hodgkin. CD79b è una proteina altamente specifica espressa nella maggioranza dei tipi di linfoma non-Ho-

dgkin di derivazione B-linfocitaria, e questo la rende un target promettente per lo sviluppo di nuove terapie.

Già approvato dall'Fda, ha ricevuto anche il via libera europeo preliminare dell'EmA nel novembre scorso. Una volta approvato in via definitiva, il farmaco (sviluppato da Roche) sarà messo in commercio con il marchio Polivy.

In uno studio precedente di fase 1/2b la combinazione di polatuzumab vedotin e obinutuzumab si era dimostrata attiva e ben tollerata in pazienti con linfoma follicolare recidivato/



refrattario e, sempre in questi pazienti, uno studio successivo di fase 2 aveva evidenziato un'attività promettente, associata a un profilo di sicurezza accettabile, della doppietta obinutuzumab più lenalidomide.

La Diefenbach e i colleghi hanno quindi pensato di combinare i tre agenti e testare la tripletta nello studio G029834, al fine di cercare di aumentare ulteriormente le percentuali di risposta.

Al congresso di Orlando, i ricercatori hanno presentato per la prima volta i risultati completi dell'analisi primaria di efficacia e sicurezza del trial.

Lo studio G029834

G029834 è uno studio multicentrico internazionale, in aperto, ancora in corso, su pazienti con linfoma follicolare recidivato/refrattario, già sottoposti ad almeno un precedente trattamento chemioimmunoterapico contenente un anticorpo anti-CD20.

Il disegno dello studio prevedeva una fase di dose-escalation nella quale si è identificato il dosaggio raccomandato dei tre agenti per la fase 2: polatuzumab vedotin 1,4 mg/kg, lenalidomide 20 mg e obinutuzumab 1000 mg. L'induzione consisteva nella somministrazione di polatuzumab vedotin il giorno 1 per sei cicli di 28 giorni, obinutuzumab il giorno 1 del primo ciclo e quindi nei giorni 1, 8 e 15 nei cinque cicli successivi e lenalidomide nei giorni da 1 a 21 di ciascun ciclo.

I pazienti che hanno raggiunto una risposta obiettiva o una stabilizzazione della malattia hanno continuato il trattamento con obinutuzumab (1000 mg il giorno 1 ogni 2 mesi) per un massimo di 24 mesi e lenalidomide (10 mg nei giorni da 1 a 21 di ciascun ciclo) per 12 mesi.

Pazienti altamente pretrattati e refrattari

Dopo aver escluso 10 pazienti non hanno ricevuto la dose raccomandata per la fase 2, ne sono rimasti 46 in cui si è potuta valutare l'efficacia, 39 dei quali hanno completato la fase di induzione.

L'età mediana dei partecipanti era di 62 anni e gli uomini rappresentavano il 59% della popolazione totale. L'88% della popolazione studiata aveva una malattia in stadio III/IV secondo la classificazione di Ann Arbor, il 16% una malattia 'bulky', il 43% un coinvolgimento del midollo osseo e il 55% un punteggio elevato (≥ 3) dell'indice prognostico FLIPI, e quindi un alto rischio di progressione della malattia.

I pazienti erano già stati sottoposti a una mediana di tre linee di terapia, il 59% era risultato refrattario all'ultima terapia effettuata, il 71% a qualsiasi terapia anti-CD20 e il 25% era progredito entro 24 mesi dall'inizio della terapia di prima linea.

Tassi di risposta incoraggianti anche nei sottogruppi

Le analisi sui sottogruppi hanno evidenziato nei pazienti la cui malattia era progredita entro 24 mesi durante la terapia di prima linea un ORR del 55% e un tasso di risposta completa del 45%, mentre nei pazienti non progrediti dopo 24 mesi l'ORR è risultato dell'83% e il tasso di risposta completa dell'80%.

Nel sottogruppo dei pazienti con punteggio basso dell'indice FLIPI (0-2), l'ORR è risultato dell'85% e il tasso di risposta completa del 75%, mentre nel sottogruppo con punteggio alto dell'indice FLIPI l'ORR è risultato del 70% e tutte le risposte sono state risposte complete.

Ulteriori analisi hanno mostrato un ORR del 68% nei pazienti refrattari all'ultima linea di terapia e dell'86% per quelli non

refrattari, mentre il tasso di risposta completa nei pazienti refrattari è risultato del 40%, «una percentuale impressionante in questa popolazione» ha commentato la Diefenbach.

In coloro che erano stati sottoposti in precedenza a non più di due linee di terapia, l'ORR è risultato del 77%, mentre in coloro che ne avevano fatte non meno di tre è stato del 75%.

«Questi risultati convincenti giustificano ulteriori indagini in una popolazione di pazienti più ampia, poiché questa nuova tripletta potrebbe avere uno spazio come terapia per il linfoma follicolare recidivante e refrattario» ha sottolineato l'autrice.

Il follow-up mediano è per ora di 15,1 mesi e i dati non sono ancora abbastanza maturi per il calcolo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana, ha aggiunto la specialista, mentre la PFS a 12 mesi è risultata dell'83%.

Profilo di sicurezza senza sorprese

Il profilo di sicurezza della nuova tripletta è apparso coerente con i profili già noti di ciascuno dei singoli agenti.

L'evento avverso più comune di grado 3/4 è stato la neutropenia, che ha avuto un'incidenza del 55%, seguita da trombocitopenia (27%), infezioni (20%), anemia (14%) e neutropenia febbrile (11%).

Gli eventi avversi di particolare interesse sono stati il flare tumorale, in quattro pazienti, e la sindrome mielodisplastica e la neoplasia polmonare, in un paziente ciascuno.

I pazienti che hanno richiesto una riduzione della dose sono stati il 34%, mentre il 30% ha dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi.

Si è registrato anche un caso di shock settico di grado 5, ma questo evento avverso non è stato considerato correlato al trattamento in studio, in quanto il paziente stava ricevendo un nuovo trattamento anti-linfoma dopo essere andato incontro a progressione della malattia.

Bibliografia

C. Diefenbach, et al. Polatuzumab vedotin plus obinutuzumab and lenalidomide in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: primary analysis of the full efficacy population in a phase Ib/II trial. *Blood* (2019);134 (Supplement_1):126.

[Leggi](#)



Linfoma di Hodgkin, per brentuximab vedotin beneficio di sopravvivenza confermato anche dopo 4 anni

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin classico di nuova diagnosi in stadio avanzato, il regime con il coniugato anticorpo-farmaco brentuximab vedotin aggiunto a una chemioterapia standard a tre farmaci (doxorubicina, vinblastina, dacarbazina) (regime A + AVD) continua a dimostrarsi superiore rispetto a un regime chemioterapico standard a quattro farmaci (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina, regime ABVD). La conferma arriva dai dati di follow-up a 4 anni dello studio di fase 3 **ECHELON-1**, presentati al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a Orlando.

Infatti, nei pazienti trattati con il regime contenente brentuximab vedotin si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa del 31% del rischio di progressione della malattia o decesso dopo un follow-up mediano di 48,4 mesi.

Inoltre, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 4 anni è risultata dell'81,7% (IC al 95% 78,3-84,6) con il regime A + AVD contro 75,1% (IC al 95% 71,4-78,4) con la chemioterapia standard a quattro farmaci.

I risultati appena presentati, ha spiegato **Nancy Bartlett**, del Siteman Cancer Center, presso la Washington University School of Medicine, rispecchiano quelli dell'analisi primaria, riportati dopo 2 anni, e di un'analisi esplorativa della PFS a 3 anni.

«Quest'analisi della PFS a 4 anni rafforza ulteriormente il dato relativo a un beneficio robusto e duraturo del regime A + AVD rispetto al regime ABVD nel trattamento in prima linea di pazienti con linfoma di Hodgkin classico in stadio III/IV. La neuropatia periferica continua a risolversi e a migliorare nel tempo, e la maggior parte dei pazienti ha mostrato una risoluzione completa del problema» ha aggiunto Bartlett.

Lo studio ECHELON-1

Sebbene la maggior parte dei pazienti con linfoma di Hodgkin classico di nuova diagnosi in stadio avanzato risponda al trattamento iniziale con la chemioterapia standard, circa il 30% diventerà refrattario o successivamente ricadrà dopo il trattamento di prima linea.

Lo studio ECHELON-1 è un trial multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha coinvolto 1334 pazienti con linfoma di Hodgkin classico di nuova diagnosi, che sono stati assegnati in rapporto 1:1 al regime A + AVD oppure alla chemioterapia standard con ABVD per via endovenosa nei giorni 1 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni, per 6 cicli.

I risultati dell'analisi primaria hanno mostrato una PFS a 2 anni dell'82,1% (IC al 95%, 78,8-85,0) con il regime A + AVD e 77,2% (IC al 95% 73,7-80,4) con il regime ABVD, con una ridu-

zione del 23% nel rischio di progressione o decesso (HR 0,77; IC al 95%, 0,60-0,98; P = 0,03) secondo la valutazione di radiologi indipendenti, e, rispettivamente, dell'84,2% contro 78% (HR 0,70; IC al 95% 0,54-0,91; P = 0,006) secondo la valutazione degli sperimentatori. L'analisi esplorativa della PFS a 3 anni valutata dagli sperimentatori ha continuato a dimostrare la superiorità del regime contenente brentuximab rispetto alla chemioterapia standard (83,1% contro 76%; HR 0,70; IC al 95% 0,55-0,90; P = 0,005).

Beneficio di PFS confermato a 4 anni, anche nei sottogruppi

Al congresso di quest'anno, la Bennett e i colleghi hanno riportato i risultati di un'analisi post-hoc della PFS a 4 anni valutata dagli sperimentatori e hanno anche valutato la PFS in funzione dei risultati dell'imaging, dell'età e di altre caratteristiche chiave.

L'analisi aggiornata ha confermato la superiorità del regime A + AVD rispetto al regime ABVD, nonché la durata dell'effetto del trattamento con il regime sperimentale, e la riduzione del rischio di decesso o progressione nel braccio trattato con brentuximab è rimasta statisticamente significativa (HR 0,691; IC al 95%, 0,542-0,881; P = 0,003).

Anche un'ampia analisi dei sottogruppi ha mostrato un rischio costantemente inferiore di progressione o decesso nei pazienti trattati con il coniugato anticorpo-farmaco più il re-

gime AVD. Gli HR sono risultati compresi fra 0,493, nei pazienti nordamericani (IC al 95% 0,319-0,764), e 0,827, nei pazienti di età pari o superiore a 60 anni (IC al 95% 0,496-1,379). Solo i pazienti asiatici non sembrano aver beneficiato del regime sperimentale (HR 1,212; IC al 95% 0,616-2,387).

«La PFS in sottogruppi importanti, come quelli dei pazienti in stadio III o in stadio IV, quello con sedi extranodali e quelli con diversi 'International Prognostic Score Index sono risultati generalmente coerenti con quelli registrati nella popolazione intention-to-treat e numericamente a favore del regime A + AVD, con intervalli di confidenza sovrapponibili» ha osservato la Bartlett.

Il protocollo dello studio prevedeva la valutazione dei pazienti mediante PET dopo il secondo ciclo di terapia (PET2). I risultati dell'imaging hanno mostrato una PET2 negativa nell'89% dei pazienti nel braccio trattato con A + AVD e nell'86% di quelli nel braccio trattato con ABVD, e una PET2 positiva rispettivamente nel 7% e 9% dei pazienti, mentre nei restanti pazienti lo stato della PET non era conosciuto. Il beneficio di PFS associato al regime A + AVD è stato osservato comunque in tutti i pazienti, indipendentemente dallo stato della PET2.

Neuropatia periferica risolta o migliorata nella maggior parte dei casi

Sul fronte della sicurezza, un evento avverso di particolare interesse nello studio è risultato la neuropatia periferica, che



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

nell'analisi primaria aveva mostrato un'incidenza del 67% nel braccio A + AVD e 43% nel braccio ABVD. L'analisi a 4 anni ha mostrato che la neuropatia periferica si è risolta o è migliorata nell'83% dei pazienti trattati con il regime contenente brentuximab e nell'84% di quelli trattati con ABVD, mentre nei pazienti che dopo 4 anni la presentavano ancora, nella maggior parte dei casi si rivelata di grado 1/2.

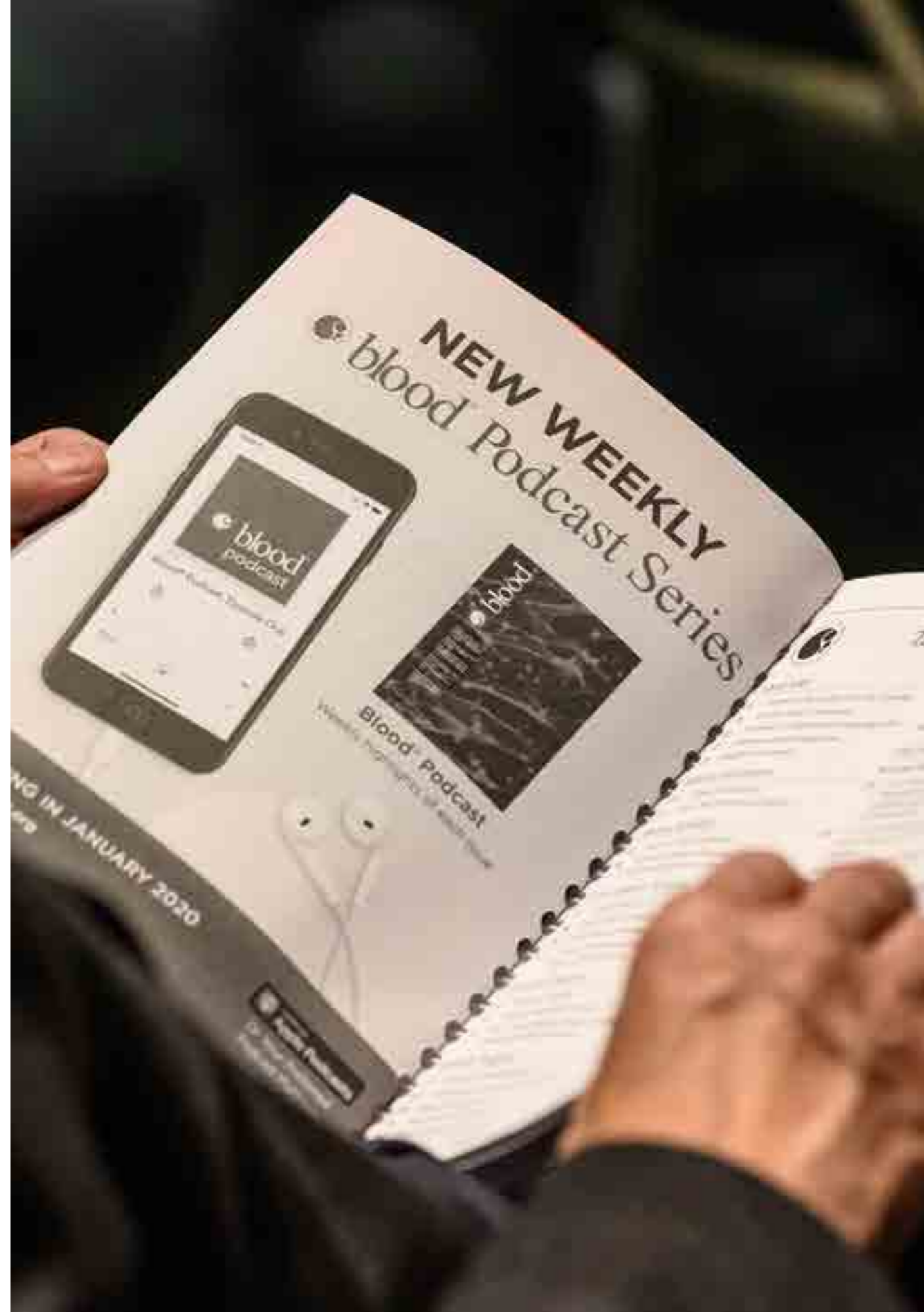
Il tempo mediano di risoluzione completa della neuropatia periferica è stato di 30 settimane (range: 0-262 settimane) nel braccio A + AVD e 15 settimane (range: 0-234 settimane) nel braccio ABVD, mentre il tempo mediano di miglioramento, ma senza risoluzione completa, è stato rispettivamente di 41 settimane (range: 8-205 settimane) e 12 settimane (range: 2-70 settimane).

«I benefici di PFS associati al regime A + AVD sono indipendenti dallo stato della PET2, dallo stadio della malattia, dall'età e dall'IPS. Nei pazienti in stadio III o IV, il regime A + AVD si confronta favorevolmente con le strategie adattate in base allo stato della PET, senza richiedere un cambiamento di terapia a seconda del risultato della PET2, e permette di eliminare completamente l'esposizione alla bleomicina» ha concluso la Bartlett.

Bibliografia

N.L. Bartlett, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage 3/4 classical Hodgkin lymphoma (cHL): 4-year update of the Echeleon-1 study. *Blood* (2019);134 [Supplement_1]:4026.

[Leggi](#)



MIELOMA MULTIPO

Videointerviste dal post-ASH 2019

Mieloma multiplo, aggiunta di daratumumab migliora gli outcome nei pazienti idonei e non al trapianto

Mieloma multiplo avanzato, tripletta con daratumumab allontana la progressione

Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, tripletta con venetoclax vantaggiosa, soprattutto in alcuni sottogruppi



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Videointerviste dal post-ASH 2019



Dottorssa Francesca Patriarca

Come si cura il paziente anziano con mieloma multiplo di nuova diagnosi? Le novità da ASH 2019

 **GUARDA IL VIDEO**



Dottorssa Francesca Patriarca

Mieloma multiplo, quali novità per la terapia di salvataggio dal congresso americano?

 **GUARDA IL VIDEO**

Mieloma multiplo, aggiunta di daratumumab migliora gli outcome nei pazienti idonei e non al trapianto

L'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-CD38 daratumumab a due diverse triplette (di cui una 'chemo-free') permette di migliorare gli outcome in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, in un caso candidabili al trapianto e nell'altro no. Lo evidenziano i risultati aggiornati di due studi importanti, lo studio **GRIFFIN** e lo studio **ALCYONE**, presentati di recente a Orlando in occasione del 61° congresso della Società americana di ematologia (ASH).

Nello studio di fase 2 GRIFFIN, l'aggiunta di daratumumab a un regime a tre farmaci privo di chemioterapia (lenalidomide, bortezomib e desametasone, regime RVd) ha migliorato il tasso di risposta e la profondità delle risposte in un gruppo di 207 pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, candidabili alla chemioterapia ad alte dosi e al trapianto di cellule staminali.

Nello studio di fase 3 ALCYONE, di cui sono stati presentati i risultati a 36 mesi di sicurezza ed efficacia, si dimostra per la prima volta che in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non candidabili al trapianto autologo, l'aggiunta di daratumumab alla tripletta standard VMP (bortezomib, melalan e prednisone) prolunga la sopravvivenza globale (OS), riducendo del 40% il rischio di decesso rispetto alla sola tripletta, e triplica il tasso di sopravvivenza libera da progressione (PFS) dopo oltre 3 anni.

Lo studio GRIFFIN

GRIFFIN (NCT02874742) è uno studio multicentrico randomizzato condotto negli Stati Uniti, nel quale si è valutato l'effetto dell'aggiunta di daratumumab (D) alla tripletta RVd in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, idonei a sottoporsi al trapianto di cellule staminali.

I partecipanti, che avevano un'età mediana di 60 anni, sono stati sottoposti all'induzione, al consolidamento e al mantenimento con il regime RVd, con o senza daratumumab. In particolare, sono stati assegnati in rapporto 1:1 all'induzione con quattro cicli di D-RVd o la sola tripletta RVd. Dopo la mobilizzazione e il trapianto, sono stati sottoposti ad altri due cicli di terapia di consolidamento, seguiti, infine, da un massimo di 26 cicli di terapia di mantenimento con lenalidomide, con o senza daratumumab.

Più risposte e più profonde con l'aggiunta di daratumumab

Dopo un follow-up mediano di 22,1 mesi, il tasso di risposta completa stringente è risultato del 62,6% nel braccio trattato con il regime contenente daratumumab contro 45,4% con il regime RVd. L'aggiunta dell'anticorpo alla tripletta RVd ha sostanzialmente raddoppiato la probabilità di ottenere una risposta completa stringente (OR 1,98; P = 0,0177).

Il trattamento con il regime a quattro farmaci D-RVd ha anche migliorato il tasso complessivo di risposte complete (risposta completa stringente più risposta completa) (79,8% contro 60,8%; P = 0,0045) e raddoppiato la percentuale di pazienti che hanno raggiunto la negatività della malattia minima residua (MRD).

Con entrambi i regimi, a 24 mesi si sono osservati tassi di sopravvivenza libera da progressione (PFS) superiori all'85% e tassi di sopravvivenza globale (OS) superiori al 90%.

Vantaggio di daratumumab mantenuto anche con follow-up più lungo

«Il vantaggio dell'aggiunta di daratumumab si mantiene anche con un follow-up più lungo, poiché il trattamento con il regime D-RVd ha dimostrato di essere associato a un miglioramento continuo del tasso di risposta completa stringente e del tasso di MRD-negatività, anche dopo il consolidamento post-trapianto» ha affermato **Peter M. Voorhees**, del Levine Cancer Institute di Charlotte (North Carolina), presentando i dati.

Il profilo di sicurezza complessivo del regime D-RVd, ha riferito l'autore, è risultato in linea con quello già riportato per daratumumab più gli standard di cura.

«Questi risultati supportano il ruolo di D-RVd come potenziale nuovo standard di cura per il mieloma multiplo di nuova diagnosi idoneo al trapianto» ha affermato Voorhees, aggiungendo, tuttavia, che «bisogna confermare che i tassi di MRD-negatività osservati nel braccio trattato con daratumumab si mantengano nel tempo» e, «ancora più importante, bisogna essere sicuri che questa maggiore profondità di risposta si traduca in un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione».



Peter M. Voorhees, l'autore che ha presentato i risultati dello studio GRIF-FIN.

Lo studio ALCYONE

ALCYONE (NCT02195479) è uno studio multicentrico internazionale, randomizzato e in aperto, che ha arruolato 706 pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi che avevano un'età mediana di 71 anni e non erano idonei per il trapianto autologo di cellule staminali. I primi risultati del trial, relativi a un follow-up mediano di 16,5 mesi, sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine nel 2018.

Nello studio, il cui endpoint primario era la PFS, i partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con 9 cicli di daratumumab più VMP (regime D-VMP) seguiti da daratumumab ogni 4 settimane fino alla progressione della malattia oppure con 9 cicli della sola tripletta VMP senza terapia di mantenimento.

Rischio di progressione e decesso dopo oltre 3 anni più che dimezzato con daratumumab

Nel braccio trattato con daratumumab più la tripletta standard, gli sperimentatori hanno stimato una PFS a 42 mesi del 48%, oltre tre volte superiore rispetto a quella stimata per il braccio di controllo, 14%. Inoltre, la PFS mediana è risultata di nuovo quasi due volte maggiore con il regime sperimentale - 36,4 mesi contro 19,3 mesi -, con una riduzione del rischio di progressione o decesso del 58% (HR 0,42; $P < 0,0001$) (figura 1). La riduzione del rischio era risultata del 50% nell'analisi primaria, pubblicata sul *Nejm*, e del 57% dopo 27,8 mesi di follow-up.

L'OS stimata a 42 mesi è risultata rispettivamente del 75% contro 62%, con una differenza assoluta del 13%, pari a una riduzione del 40% del rischio di decesso nel braccio daratumumab rispetto al braccio di controllo (HR 0,60; $P = 0,0003$) (figura 1).

Sia la PFS sia l'OS sono risultate significativamente superiori nei pazienti che hanno raggiunto la negatività della MRD dopo il trattamento e l'hanno mantenuta nel tempo.

Tassi di risposta invariati e nessuna novità sul fronte sicurezza

Altro dato degno di nota è che il tasso di risposta obiettiva riportato nell'analisi originaria, dopo 16,5 mesi di osservazione, è rimasto invariato dopo 40 mesi di follow-up sia nel braccio sperimentale, 91%, sia in quello di controllo, 74%.

Nessuna sorpresa di rilievo sul fronte della sicurezza. L'incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento di grado ≥ 3 è stata simile tra i gruppi di trattamento, tranne che per tassi più elevati di polmonite e ipertensione nel braccio trattato con daratumumab (rispettivamente 13% contro 4,2% e 5,5% contro 1,7%). Inoltre, non sono emersi segnali nuovi di sicurezza con il proseguire del follow-up.

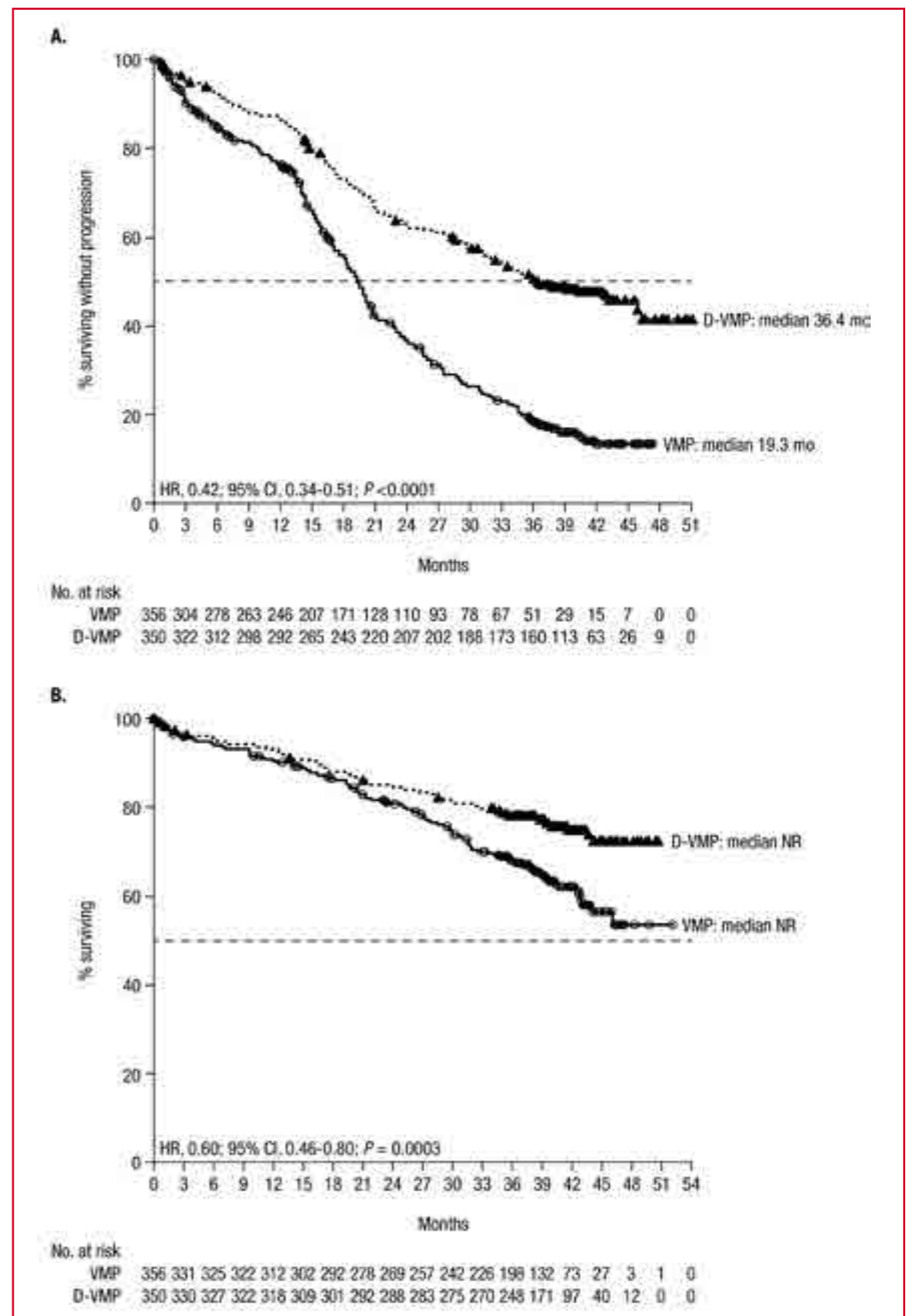


Figura 1. Curve di PFS e OS nello studio ALCYONE.

Più pazienti con daratumumab mantengono la negatività dell'MRD

«Il regime D-VMP ha continuato a mostrare un significativo beneficio in termini di PFS rispetto al solo VMP» ha affermato la prima autrice dello studio, **María-Victoria Mateos**, dell'Ospedale Universitario di Salamanca, aggiungendo che «le risposte nel braccio D-VMP hanno continuato ad approfondirsi nel tempo rispetto all'analisi primaria, con un aumento sia delle risposte complete sia della percentuale di pazienti con MRD negativa».

Inoltre, ha riferito la professoressa, i pazienti che hanno raggiunto l'MRD negatività e l'hanno mantenuta per almeno 12 mesi sono stati significativamente più numerosi nel braccio trattato con daratumumab.

Bibliografia

P.M. Voorhees, et al. Depth of response to daratumumab (DARA), lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVD) improves over time in patients (pts) with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Griffin study update. Blood (2019);134 (Supplement_1):691.

[Leggi](#)

M.V. Mateos, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, melphalan, and prednisone in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: overall survival in Alcyone. Blood (2019);134 (Supplement_1):859.

[Leggi](#)



Mieloma multiplo avanzato, tripletta con daratumumab allontana la progressione

In pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario, una nuova combinazione di tre agenti – carfilzomib, desametasone e daratumumab (regime KdD) – è risultata superiore alla doppietta carfilzomib più desametasone (regime Kd) in termini sia di sopravvivenza libera da progressione (PFS) sia di tasso di risposta complessiva (ORR) nello studio di fase 3 **CANDOR**, presentato di recente a Orlando, in Florida, al meeting annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

La nuova tripletta si è associata a una riduzione del rischio di progressione della malattia o decesso del 37% rispetto ai soli carfilzomib e desametasone.

Inoltre, con il regime contenente daratumumab, un anticorpo monoclonale anti-CD38, si è registrato un tasso più elevato di risposta completa con malattia minima residua (MRD) negativa rispetto a carfilzomib e desametasone, con un profilo di sicurezza complessivamente simile, anche se con un tasso di eventi avversi gravi più elevato.

«Volevamo vedere se potevamo migliorare la PFS aggiungendo daratumumab all'attuale standard di cura, carfilzomib più desametasone, perché servono nuovi opzioni terapeutiche per i pazienti con mieloma multiplo che hanno recidivato o sono refrattari ai trattamenti a base di lenalidomide» ha spiegato **Saad Z. Usmani**, del Levine Cancer Institute di Charlotte (North Carolina) presentando i dati.



Saad Z. Usmani, l'autore che ha presentato i dati dello studio CANDOR.

«Nel nostro studio, i pazienti trattati con il regime KdD hanno ottenuto risposte più profonde, con un tasso di negatività della MRD a 12 mesi quasi 10 volte più alto, rispetto a quelli trattati con Kd» ha proseguito l'autore. Pertanto, ha aggiunto, «la tripletta KdD dovrebbe essere considerata una nuova opzione terapeutica non contenente immunomodulatori, efficace e tollerabile, per il mieloma multiplo recidivante/refrattario».

Lo studio CANDOR

Lo studio CANDOR (NCT03158688) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato e in aperto, che ha coinvolto 466 pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario (età mediana: 64 anni), assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con la tripletta carfilzomib, desametasone e daratumumab (KdD) oppure con la doppietta carfilzomib e desametasone (Kd).

I partecipanti avevano già fatto fino a un massimo di tre trattamenti. Tra le terapie precedenti, i pazienti potevano essere già stati trattati con anticorpi anti-CD38 e carfilzomib, purché avessero raggiunto almeno una risposta parziale, non avessero recidivato prima di 60 giorni dall'interruzione del trattamento e fossero stati senza trattamento per almeno 6 mesi prima di iniziare lo studio. Complessivamente, il 90% era stato trattato in precedenza con bortezomib e il 42% con lenalidomide, ma il 33% era risultato refrattario all'immunomodulatore.

Tutti i trattamenti sono stati somministrati in cicli di 28 giorni. I pazienti sono stati trattati con carfilzomib 20 mg/m² nei giorni 1 e 2 del primo ciclo di trattamento e poi 56 mg/m² nei giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16 dei cicli successivi, più desametasone 40 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo; quelli assegnati al trattamento con la tripletta hanno ricevuto anche daratumumab 16 mg/kg nei giorni 1, 8, 15 e 22 del primo e secondo ciclo, quindi ogni 2 settimane per quattro cicli e successivamente ogni 4 settimane. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità non tollerabile.

La PFS era l'endpoint primario dello studio, mentre tra gli endpoint secondari fi-

guravano l'ORR e il tasso di risposta completa con MRD negativa a 12 mesi, la sopravvivenza globale (OS), la durata della risposta e la sicurezza.

Mediana di PFS non ancora raggiunta nel gruppo trattato con la tripletta

La PFS mediana non è stata ancora raggiunta nel gruppo trattato con la tripletta contenente daratumumab, mentre è risultata di 15,8 mesi in quello trattato con il regime Kd (HR 0,63; IC al 95% 0,46-0,85; P = 0,0014) (figura 1).

Il beneficio di PFS offerto dalla tripletta con daratumumab è stato riscontrato anche nei pazienti trattati in precedenza con lenalidomide (mediana non raggiunta nel braccio sperimentale con-

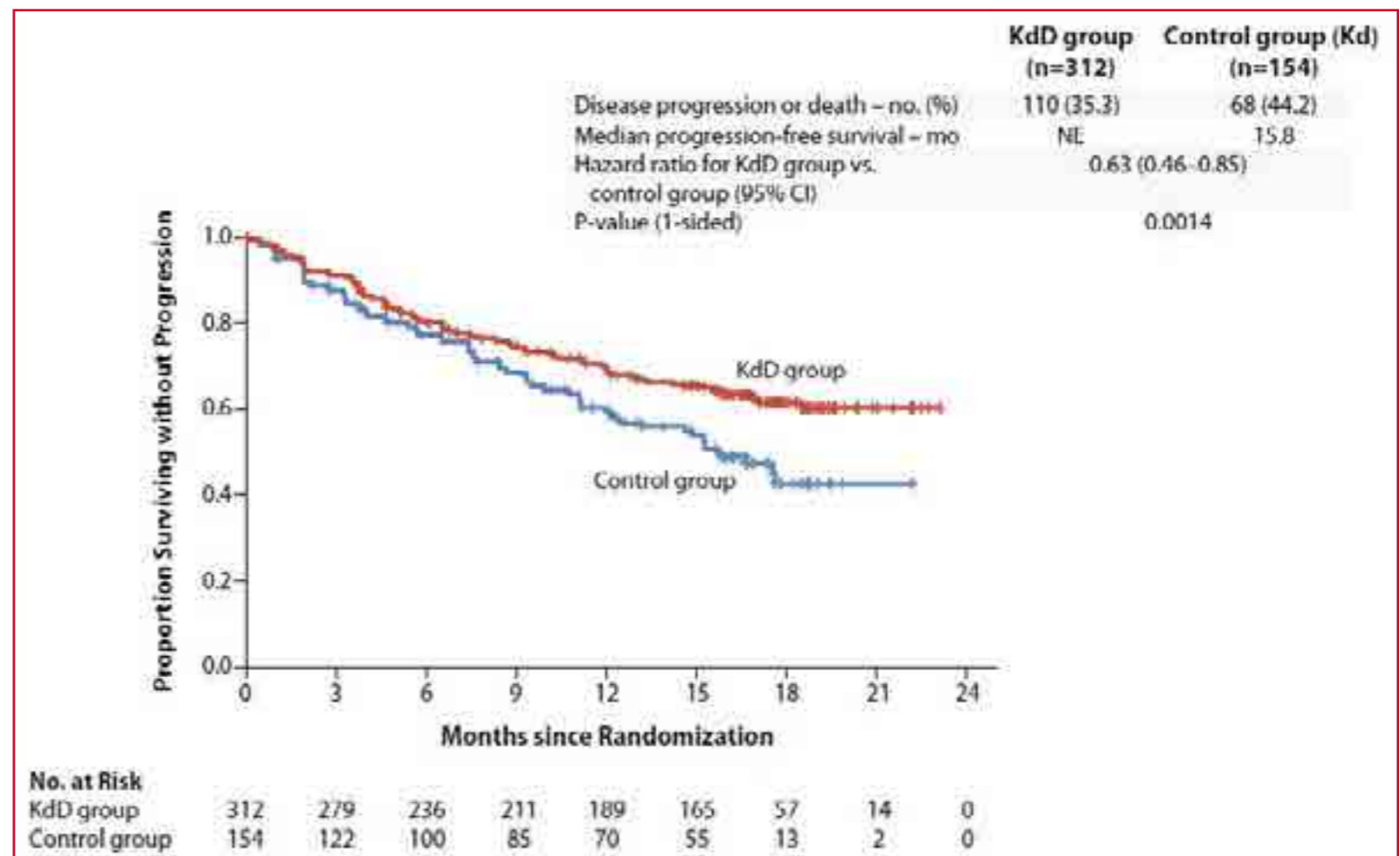


Figura 1. Curve di PFS.

tro 2,1 mesi nel braccio di controllo; HR 0,52; IC al 95% 0,34-0,8), nonché in quelli risultati refrattari a questo farmaco (mediana non raggiunta contro 11,1 mesi; HR 0,45; IC al 95% 0,28-0,74).

Dopo un follow-up mediano di 17 mesi, nessuno dei due gruppi di trattamento aveva ancora raggiunto l'OS mediana (HR 0,75; IC al 95% 0,49-1,13).

Per quanto riguarda la risposta, il gruppo trattato con il regime KdD ha ottenuto risultati migliori rispetto a quello di confronto su tutta la linea, con un ORR dell'84,3% contro 74,7% (P = 0,004), un tasso di risposta completa del 28,5% contro 10,4% e un tasso di risposta completa con MRD negativa del 12,5% contro 1,3% (P < 0,0001).

«Rispetto ai pazienti trattati con il regime standard, quelli trattati con la tripletta hanno mostrato un rischio di progressione o decesso inferiore del 37%, un ORR superiore di quasi il 10% e una probabilità quasi 10 volte maggiore di ottenere una risposta completa al trattamento» ha sottolineato Usmani.

Profilo di sicurezza della tripletta tollerabile

L'analisi dei dati di sicurezza ha riguardato 308 pazienti nel braccio KdD e 153 nel braccio Kd e la durata mediana del trattamento è stata rispettivamente di 70,1 settimane e 40,3 settimane.

Il profilo di sicurezza complessivo dei due regimi di trattamento è risultato simile a quello riportato in precedenza per ciascuno dei singoli agenti usati in monoterapia.



Nel gruppo trattato con la tripletta si sono registrati tassi più elevati di eventi avversi di grado 3 o superiore (82,1% contro 73,9%) e eventi avversi gravi (56% contro 46%) rispetto al gruppo di controllo.

Inoltre, nel gruppo assegnato al regime KdD ci sono stati cinque decessi correlati al trattamento, quattro dei quali correlati a infezioni (polmonite, sepsi, shock settico, infezione da *Acinetobacter*) e poco probabilmente a un evento avverso frequente legato all'aggiunta di daratumumab, ha sottolineato Usmani in conferenza stampa.

Interruzioni del trattamento simili nei due bracci

Le percentuali di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi sono apparse simili nei due gruppi di trattamento: rispettivamente, 22% contro 25%. Tuttavia, nel braccio KdD il 3,9% dei pazienti ha sviluppato un'insufficienza cardiaca di grado ≥ 3 rispetto all'8,5% dei pazienti nel braccio Kd e questo evento avverso ha portato alla sospensione di carfilzomib rispettivamente nel 3,9% e 4,6% dei pazienti.

«Sebbene nei pazienti trattati con la tripletta si sia registrata una maggiore incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 , le interruzioni del trattamento dovute a eventi avversi sono state

simili nei due bracci e il profilo di sicurezza è apparso tollerabile» ha affermato Usmani.

«Quattro decessi sono risultati correlati a infezioni e sappiamo da altri studi randomizzati di fase 3 su pazienti recidivati/refrattari, nonché da studi di prima linea, che l'incidenza delle infezioni tende a essere più alta sia con i regimi a base di carfilzomib sia con quelli contenenti daratumumab, ma in precedenza non si erano avuti eventi avversi fatali. Penso si debba tenere in conto la popolazione di pazienti arruolata e anche il fatto che non si sono viste differenze di sopravvivenza globale» ha sottolineato l'autore.

«Lo studio – ha concluso Usmani – ha implicazioni di vasta portata, in quanto il mieloma multiplo è il secondo tumore del sangue più comune. La malattia è ancora considerata incurabile, ma le nuove combinazioni di farmaci stanno migliorando notevolmente gli outcome dei pazienti».

Bibliografia

S.Z. Usmani, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): primary analysis results from the randomized, open-label, phase 3 study CANDOR (NCT03158688). *Blood* (2019);134 (Supplement_2):LBA-6.

[Leggi](#)



Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, tripletta con venetoclax vantaggiosa, soprattutto in alcuni sottogruppi

Nei pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, il trattamento con la tripletta costituita dall'inibitore di BCL2 venetoclax più bortezomib e desametasone permette di ottenere tassi di risposta molto promettenti, specialmente in quelli che presentano la traslocazione (t) (11;14). Lo dimostrano i risultati dello studio di fase 3 **BELLINI**, presentati a Orlando durante il congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

Aggiunta di venetoclax migliora il tasso di risposta

Nel campione analizzato, il tasso di risposta obiettiva (ORR) nel gruppo di pazienti trattati con venetoclax più bortezomib

e desametasone è stato dell'84% contro il 70% nel gruppo di controllo, trattato con bortezomib e desametasone più un placebo. Nel braccio trattato con venetoclax, il 61% dei pazienti ha raggiunto una risposta parziale molto buona o migliore, il 29% ha ottenuto una risposta completa o migliore e il 13% ha raggiunto la negatività della malattia minima residua (MRD) contro, rispettivamente, il 40%, 7% e 1% nel braccio trattato con il placebo (**tabella 1**).

Inoltre, fatto molto importante, le analisi hanno evidenziato che nella popolazione studiata la traslocazione (t) (11;14) e un'espressione elevata del gene BCL2 sono fattori predittivi della risposta al trattamento con la tripletta contenente venetoclax.

	All patients		t (11;14)		High BCL2 qPCR		t (11;14) or High BCL2 qPCR ^a	
	Ven (N=194)	Pbo (N=97)	Ven (N=20)	Pbo (N=15)	Ven (N=66)	Pbo (N=32)	Ven (N=74)	Pbo (N=40)
ORR	84%	70%	95%	47%	88%	75%	88%	70%
≥VGPR	61%	40%	75%	27%	76%	31%	73%	33%
≥CR	29%	7%	55%	7%	41%	0%	42%	3%
MRD(-)	13%	1%	25%	0%	18%	0%	19%	0%

CR, complete response; MRD, minimal residual disease (10^{-5}); ORR, overall response rate; Pbo, placebo; VGPR, very good or better partial response.

a. Bootstrapping and aggregating thresholds from trees (BATting) used to define optimal threshold value for BCL2 gene expression by qPCR

Tabella 1. Tassi di risposta nei sottogruppi chiave di biomarker.



Nel sottogruppo con la t(11;14), l'ORR nei pazienti trattati con la tripletta è stato del 95%, con una risposta parziale molto buona o migliore del 75%, una risposta completa o migliore del 55% e una negatività della MRD del 25%, contro tassi rispettivamente del 47%, 27%, 7% e 0% nei controlli.

Nel sottogruppo con BCL2 elevato, l'ORR nei pazienti trattati con venetoclax è stato dell'88%, con una risposta parziale molto buona o migliore del 76%, una risposta completa o migliore del 41% e una negatività della MRD del 18%, contro tassi rispettivamente del 75%, 31%, 0% e 0% nel braccio di controllo.

«L'aggiunta di venetoclax a bortezomib più desametasone ha mostrato un'efficacia significativa nei pazienti con mieloma multiplo portatori della t(11;14) o con cellule tumorali che esprimono alti livelli di BCL2» ha riferito **Simon Harrison**, direttore del Center of Excellence in Cellular Immunotherapy presso il Peter MacCallum Cancer Center di Melbourne. «In questi sottogruppi di pazienti, il profilo rischio-beneficio della tripletta con venetoclax sembra essere favorevole ed è auspicabile che si facciano ulteriori studi per avere ulteriori informazioni sulla sicurezza e l'efficacia di questo regime terapeutico».

«Per i pazienti con la t(11;14) venetoclax è un farmaco molto efficace, che speriamo venga approvato in questo setting e in futuro possa anche essere utilizzato in una fase più precoce dell'iter di cura» ha commentato un'esperta, **Amrita Krishnan**, a capo del Judy and Bernard Briskin Center for Multiple Myeloma Research dell'Ospedale City of Hope di Duarte, in California.

Venetoclax e lo studio BELLINI

Venetoclax è un inibitore orale potente e altamente selettivo della proteina anti-apoptotica BCL2, la cui sovraespressione



Il professor Simon Harrison.

promuove la sopravvivenza delle cellule mielomatose. L'inibizione di BCL2 induce l'apoptosi e ha mostrato una sinergia di azione con bortezomib e desametasone.

Studi di fase 1 condotti su pazienti con mieloma multiplo ricaduto/refrattario hanno dimostrato l'efficacia di venetoclax aggiunto a desametasone nei pazienti con la t(11;14) e in combinazione con bortezomib e desametasone in una popolazione di pazienti più ampia.

Da qui il razionale per studiare la tripletta venetoclax più bortezomib e desametasone in fase 3 con lo studio BELLINI (NCT02755597), un trial multicentrico internazionale, randomizzato e in doppio cieco, che ha arruolato pazienti già trattati con da una a tre linee di terapia, che poteva comprendere bortezomib o un altro inibitore del proteasoma, e potevano

essere naïve agli inibitori del proteasoma o sensibili a questi farmaci. Inoltre, dovevano avere un performance status ECOG non superiore a 2 e non dovevano aver fatto in precedenza un trapianto di cellule staminali.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con bortezomib e desametasone più venetoclax 800 mg/die oppure un placebo e l'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Centrato l'endpoint primario

Nel giugno 2019, al congresso della European Hematology Association (EHA) sono stati presentati risultati che hanno dimostrato come lo studio abbia centrato il suo obiettivo primario. Infatti, si è visto che l'aggiunta di venetoclax a bortezomib e desametasone ha migliorato la PFS rispetto al placebo (22,4 mesi contro 11,5 mesi; HR 0,63; P = 0,01); inoltre, nel braccio

trattato con l'inibitore di BCL2 si è riportato un miglioramento significativo dei tassi di risposta.

Al momento della presentazione dei dati, la sopravvivenza globale (OS) mediana non era ancora stata raggiunta in nessuno dei due bracci, ma, sorprendentemente, non si è osservato un vantaggio di OS nel braccio trattato con venetoclax a causa di un tasso di decessi più elevato, correlato in parte a un'alta incidenza di infezioni. Per questo motivo, la Food and drug administration ha deciso di mettere lo studio 'on hold', cioè di sospendere l'arruolamento di nuovi pazienti nel trial.

Le analisi sui sottogruppi hanno, però, evidenziato differenze di outcome e di sopravvivenza a seconda della citogenetica del tumore e dell'espressione di BCL2. Al congresso dell'ASH, Harrison e i suoi colleghi hanno presentato i risultati di ulteriori analisi retrospettive sui biomarker che hanno evidenziato come questo farmaco sia particolarmente efficace in alcuni sottogruppi di pazienti.



		Treated Patients	
		PFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)
All patients (N=291)		0,59 [0,42-0,82]	1,47 [0,87-2,5]
Cytogenetics	High risk cytogenetics ^a (N=49)	0,99 [0,48-2,03]	10,6 [1,36-82,8]
	Standard risk cytogenetics ^b (N=213)	0,5 [0,34-0,74]	1,05 [0,58-1,89]
	t(11;14) (N=35)	0,10 [0,02-0,46]	0,65 [0,13-3,25]
	t(4;14) (N=29)	2,4 [0,88-6,55]	8,89 [1,1-72,0]
	t(14;16) (N=6)	0,71 [0,04-11,8]	NE
	del(17p) (n=17)	0,4 [0,08-1,91]	NE
	del(13q) (N=101)	0,45 [0,26-0,78]	1,82 [0,68-4,89]
	gain(1q) (N=94)	0,77 [0,43-1,36]	2,41 [0,96-6,06]
Hyperdiploid ^c (N=124)	0,64 [0,38-1,06]	1,91 [0,8-4,53]	
BCL-2 Expression	High BCL-2 IHC ^d (N=140)	0,49 [0,30-0,80]	1,15 [0,52-2,53]
	Low BCL2 IHC (N=37)	1,42 [0,49-4,06]	4,58 [1,02-20,6]
	High BCL2 qPCR ^e (N=98)	0,26 [0,13-0,51]	0,86 [0,35-2,14]
	Low BCL2 qPCR (N=159)	0,79 [0,51-1,22]	2,9 [1,2-7,0]
Combination	t(11;14) or High BCL2 qPCR ^e (N=114)	0,26 [0,14-0,48]	0,92 [0,39-2,16]
	t(11;14) negative and Low BCL2 qPCR (N=130)	0,82 [0,514-1,32]	3,13 [1,2-8,13]

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NE, not estimable due to no events in placebo; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

a. t(4;14), t(14;16), or del (17p)

b. No high-risk cytogenetics

c. Gains in chromosomes 9,11 or 15

d. Define as $\geq 50\%$ tumor cells with moderate (IHC 2+) or strong (IHC 3+) staining intensity

e. Bootstrapping and aggregating thresholds from trees (BATting) used to define optimal threshold value for BCL2 gene expression by qPCR

Tabella 2. PFS e OS nei sottogruppi chiave di biomarker nel braccio venetoclax rispetto al braccio placebo.

Beneficio di PFS maggiore nei pazienti con t(11;14) o con alta espressione di BCL2

Al momento del cut-off dei dati (18 marzo 2019), erano stati randomizzati 291 pazienti, di cui 194 nel braccio trattato con venetoclax e 97 nel braccio trattato con il placebo.

In termini di PFS, i miglioramenti maggiori sono stati osservati nel sottogruppo di pazienti con la t(11;14) (HR 0,10; IC al 95% 0,02-0,46, P = 0,003) e in quello con espressione elevata del gene BCL2 (HR 0,26; IC al 95% 0,13-0,51, P < 0,001) (**tabella 2**). In un'analisi dei dati combinati di questi due sottogruppi, la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio trattato con venetoclax, mentre è risultata di 9,9 mesi nel braccio placebo (HR 0,26, IC al 95% 0,14-0,48, P < 0,001).

L'OS mediana non è ancora stata raggiunta in nessuno dei due bracci, ma nel gruppo combinato di pazienti con la t(11;14) e con espressione elevata del gene BCL2 l'OS è risultata simile nei due bracci di trattamento (HR 0,92; IC al 95% 0,36-2,16; P = 0,85). Invece, nei pazienti non portatori della t(11;14) e con una bassa espressione di BCL2, l'OS è risultata decisamente più favorevole per il braccio di controllo rispetto al braccio assegnato a venetoclax (HR 3,12, IC al 95% 1,2-8,13; P = 0,019).

Occhi bene aperti sul rischio infezioni

Quanto alla sicurezza, Harrison ha detto che nei sottogruppi di pazienti con la t(11;14) e/o con un'espressione elevata di BCL2 il profilo rischio beneficio della tripletta venetoclax più bortezomib e desametasone sembra essere favorevole.

«La tossicità di maggior rilevanza nello studio BELLINI è stata il rischio di infezione; su questo occorre tenere gli occhi aperti e bisogna cercare di capire come supportare al meglio i pazienti per mitigare tale rischio. Gli altri rischi sono praticamente quelli tipici dei pazienti con mieloma avanzato, soprattutto valori bassi dell'emocromo» ha commentato la Krishnan.

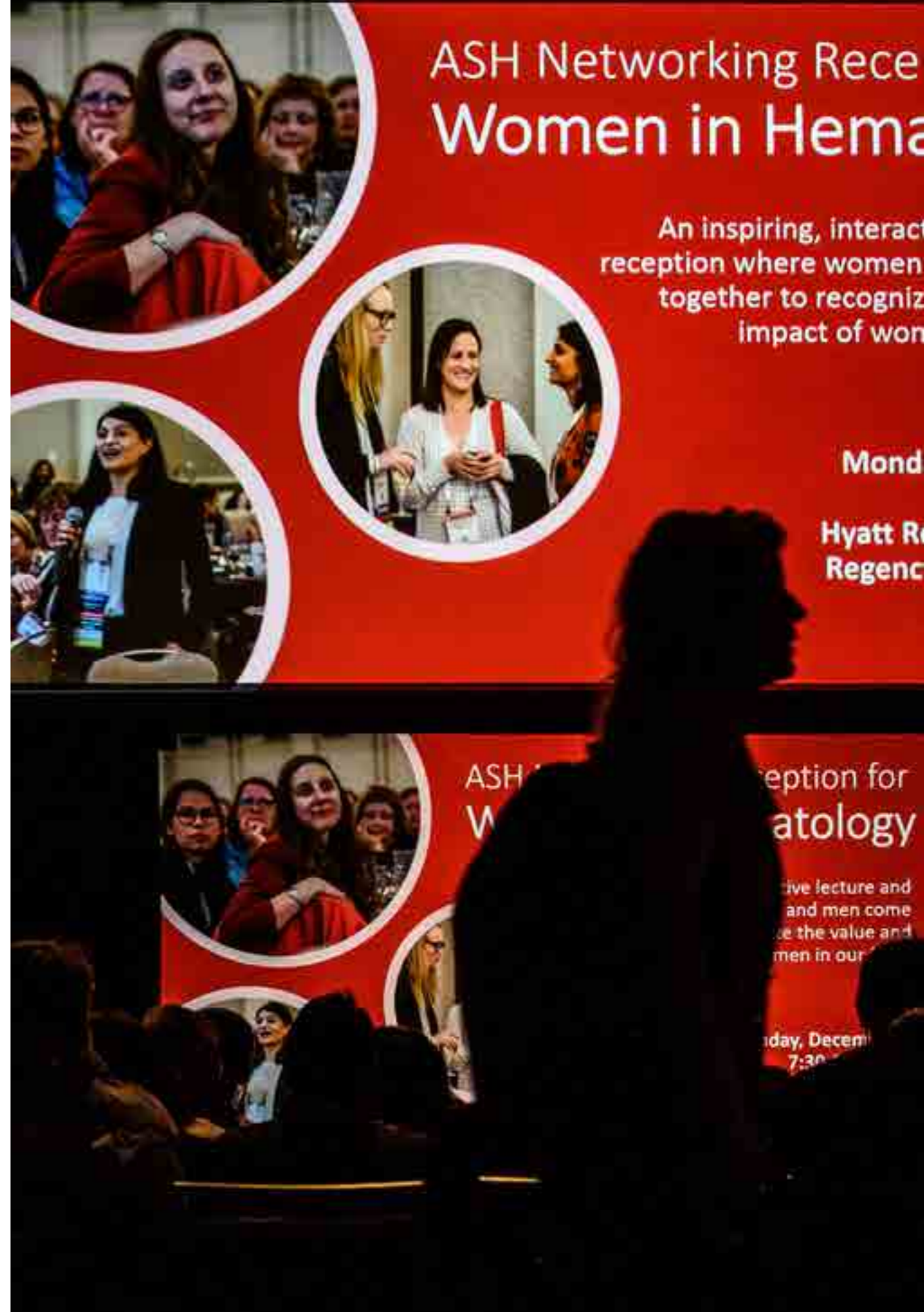
«La tossicità gastrointestinale si è dimostrata abbastanza gestibile, quindi ritengo che il profilo di tossicità, tranne per quanto riguarda le infezioni, non sia motivo di preoccupazione» ha aggiunto l'esperta.

Riguardo allo stop parziale allo studio BELLINI e anche a un altro studio su pazienti con mieloma multiplo ricaduto/refrattario (lo studio CANOVA) chiesto dall'Fda per ragioni di sicurezza, la Krishnan ha detto di ritenere che gli esperti di mieloma non vogliono assolutamente rinunciare a venetoclax. «Pensiamo che sia un farmaco molto efficace e potrebbe essere solo questione di capire meglio quale sia la dose più adatta, comprendere meglio i rischi di infezione e come incorporare migliori terapie di supporto per questi pazienti» ha concluso la specialista.

Bibliografia

S. Harrison, et al. 142 T(11;14) and High BCL2 Expression Are Predictive Biomarkers of Response to Venetoclax in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Biomarker Analyses from the Phase 3 Bellini Study. Blood (2019);134 (Supplement_1):142.

[Leggi](#)



ANEMIE

Videointerviste dal post-ASH 2019

Anemia falciforme, benefici significativi grazie alla terapia genica LentiGlobin

Anemia falciforme, aggiunta di arginina orale utile per le crisi vaso-occlusive nei bambini

Beta-talassemia, conferme a lungo termine per la terapia genica LentiGlobin in tutti i genotipi

Beta-talassemia, con luspatercept minor fabbisogno trasfusionale nei pazienti trasfusione-dipendenti



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

143

Videointerviste dal post-ASH 2019



Professoressa Lucia De Franceschi

Beta-talassemia, le novità in terapia del congresso ASH 2019

 **GUARDA IL VIDEO**



Professoressa Lucia De Franceschi

Anemia falciforme, il punto sulle ultime novità dal congresso americano di ematologia

 **GUARDA IL VIDEO**

Anemia falciforme, benefici significativi grazie alla terapia genica LentiGlobin

Nei pazienti affetti da drepanocitosi (o anemia falciforme), la terapia genica cellulare LentiGlobin appare sicura e sembra offrire benefici significativi, tra cui un miglioramento dei livelli di emoglobina, una riduzione delle complicanze associate alla malattia e una riduzione della distruzione dei globuli rossi (emolisi). Lo evidenziano gli ultimi dati dello studio registrativo di fase 1/2 **HGB-206**, presentati durante una sessione orale al 61° congresso della Società americana di ematologia (ASH), a Orlando, in Florida.

I risultati, che rappresentano un aggiornamento di quelli presentati nel 2018 alla precedente edizione del congresso, si riferiscono a 17 pazienti trattati con LentiGlobin nell'arco di 21 mesi e sono molto promettenti.

Livelli elevati di emoglobina 'anti falcemica' grazie alla terapia genica

Innanzitutto, in tutti i pazienti trattati con LentiGlobin e seguiti per almeno 6 mesi si è osservata la produzione di livelli elevati di emoglobina più sana ('anti-falcemica') risultato della terapia genica, l'HbAT87Q, pari ad almeno il 40% dell'emoglobina totale.

Test esplorativi hanno mostrato che l'emoglobina 'anti-falcemica' è presente nella maggior parte dei globuli rossi dei pazienti trattati e che la forte produzione di HbAT87Q si è associata a una sostanziale riduzione dell'emoglobina difettosa caratteristica della malattia, l'emoglobina falcemica (HbS), nonché a un miglioramento dei principali marcatori dell'emolisi.

Inoltre, aspetto di estrema importanza, non sono stati riportati episodi gravi di sindrome toracica acuta (ACS) o di crisi vaso-occlusive (VOC) dolorose, due delle complicanze più gravi dell'anemia falciforme, nel lasso di tempo fino a 21 mesi dopo la somministrazione di LentiGlobin.

«I dati continuano a evidenziare un'espressione sostenuta dell'emoglobina derivata dalla terapia genica nei pazienti affetti da anemia falciforme trattati con LentiGlobin, che ha portato a un miglioramento significativo dei livelli di emoglobina (> 2 g/dl/paziente), quasi alla normalizzazione dei marker dell'emolisi e all'assenza di episodi di ACS, ictus o gravi VOC in questi pazienti» ha dichiarato la prima autrice dello studio **Julie Kanter**, dell'Università dell'Alabama di Birmingham.

«I risultati presentati da Julie Kanter all'ASH, che mostrano dopo ben 21 mesi una persistenza di livelli di emoglobina "sana" ben superiori al livello medio del paziente prima della terapia genica e una continua assenza delle crisi dolorose o delle sindrome toraciche acute, sono davvero promettenti per quei pazienti affetti dalle forme clinicamente più gravi dell'anemia falciforme e senza un donatore di midollo disponibile» ha commentato **Raffaella Colombatti**, della Clinica di Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova.

L'anemia falciforme e le sue conseguenze

L'anemia falciforme è una malattia genetica grave, progressivamente invalidante, causata da una mutazione del gene della β -globina (una delle catene proteiche che costituiscono l'emo-

globina] che porta alla produzione di un'emoglobina anomala, l'HbS, a causa della quale i globuli rossi assumono una caratteristica forma di falce e risultano fragili e a vita breve (10-20 giorni, contro una media di 120 giorni di quelli normali); le conseguenze sono un'anemia emolitica cronica, vasculopatia e VOC nei vari organi molto dolorose.

A causa della malattia, coloro che ne soffrono - adulti e bambini - possono presentare anche episodi imprevedibili di dolore dovuti all'occlusione dei vasi sanguigni e altre complicanze acute, come la sindrome toracica acuta (ACS), l'ictus e infezioni, che possono portare al decesso.

Al di là della terapia profilattica con antibiotici e acido folico, i farmaci a disposizione per modificare il decorso e la storia naturale della malattia sono pochi. Nei casi in cui l'anemia è particolarmente grave, o persistente, o per prevenire crisi dolorose ricorrenti o la comparsa dell'ictus, possono rendersi necessarie trasfusioni di sangue o un trattamento cronico con idrossiurea. Inoltre, occorre impostare una terapia analgesica in presenza di VOC molto dolorose. Il trapianto di cellule staminali emopoietiche è ad oggi l'unico trattamento potenzialmente curativo. Questa procedura, tuttavia, è attuabile solo una minoranza di casi per la scarsità di donatori compatibili.

La terapia genica con LentiGlobin

LentiGlobin (betibeglogeneautotemcel, o beti-cel) è una terapia genica cellulare autologa sviluppata per agire sulla causa genetica all'origine della malattia. Si basa,

infatti, su una strategia 'additiva' che consiste nell'inserire attraverso un vettore virale (un lentivirus) una forma modificata del gene della β -globina (gene della β^A -T87Q globina) direttamente nelle cellule staminali emopoietiche prelevate dal paziente, che contengono il difetto genetico; una volta modificate in laboratorio, le cellule vengono reinfuse, attecchiscono e danno origine alla produzione di globuli rossi funzionali (**figura 1**).

L'espressione della β -globina 'anti-falcemica' HbAT87Q nelle cellule staminali emopoietiche trasdotte con il relativo gene può ridurre o eliminare i sintomi dell'anemia falciforme riducendo i livelli di Hbs nei globuli rossi.

Lo studio HGB-206

LentiGlobin è attualmente al vaglio degli sperimentatori nello studio multicentrico internazionale di fase 1/2 HGB-206 (NCT02140554) su pazienti di almeno 12 anni affetti da anemia falciforme severa (compresi quelli con VOC ricorrenti e ACS che non rispondono ad altri trattamenti).

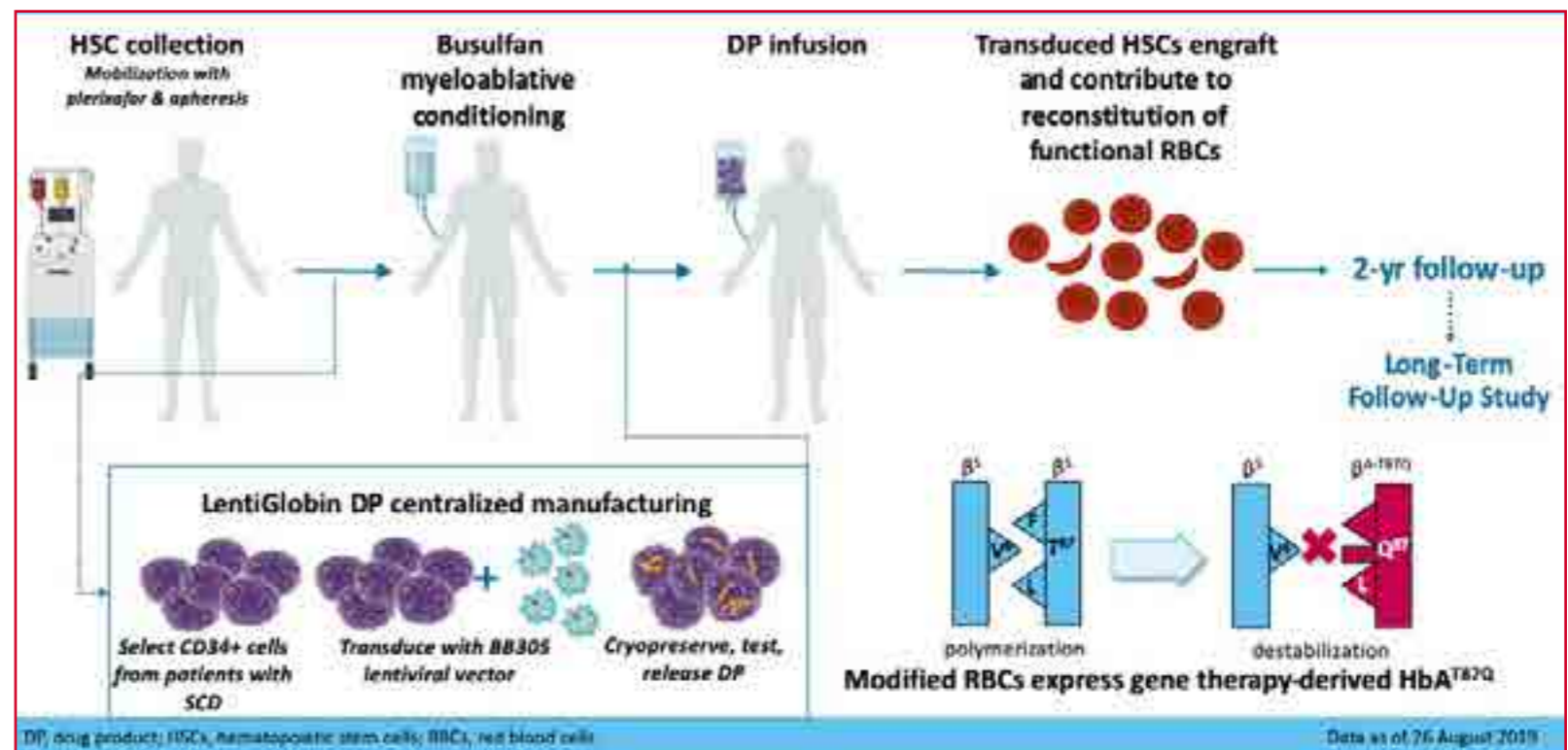


Figura 1. Processo di produzione e somministrazione della terapia genica LentiGlobin nei pazienti con anemia falciforme.

I primi sette pazienti (gruppo A) sono stati trattati con la terapia LentiGlobin prodotta utilizzando cellule staminali emopoietiche raccolte dal midollo osseo e hanno mostrato un'espressione dell'HbAT87Q stabile, ma subottimale.

I ricercatori hanno quindi introdotto diverse modifiche nel protocollo in modo da migliorare la produzione dell'HbAT87Q nei successivi due pazienti (gruppo B).

Infine, hanno aggiunto un'ulteriore modifica, introducendo una mobilitazione con plerixafor seguita dall'aferesi per la raccolta delle cellule staminali emopoietiche per i pazienti del gruppo C, che sono quelli a cui si riferiscono i dati presentati al congresso ASH, raccolti e analizzati fino al 26 agosto 2019.

Riduzione dell'emoglobina falcemica

Al 26 agosto 2019, risultavano arruolati nel gruppo C 49 pazienti, di cui 17 sottoposti all'infusione di LentiGlobin, e il follow-up più lungo è giunto a 21 mesi.

Dei 17 pazienti trattati, 12 avevano almeno 6 mesi di follow-up al momento del cut-off dei dati. In questi pazienti, i livelli mediani di emoglobina anti-falcemica indotta dalla terapia genica, HbAT87Q, rappresentavano almeno il 40% dell'emoglobina totale e all'ultima visita, i livelli totali di emoglobina e di HbAT87Q risultavano compresi rispettivamente tra 9,3 e 15,2 g/dl e tra 2,7 e 9,0 g/dl (**figura 2**).

Nessun paziente ha avuto bisogno di trasfusioni di globuli rossi dopo il trattamento con LentiGlobin.

La persistenza dell'emoglobina anti-falcemica HbAT87Q si è associata anche a una riduzione dell'emoglobina falcemica, i cui livelli mediani non superavano il 60% a 6 mesi dall'infusione con LentiGlobin.

«Credo sia importante sottolineare la persistenza a distanza dell'emoglobina "sana", che si traduce in un fabbisogno trasfusionale pari a zero e nell'assenza di sintomatologia. Di fatto, tutti questi pazienti sono stati curati da due manifestazioni importanti della malattia come l'anemia e le crisi dolorose vaso-occlusive con minimi effetti collaterali a breve termine» ha commentato Colombatti, che è anche coordinatrice del Gruppo di Lavoro sul Globulo Rosso della Società Italiana di Oncologia ed Ematologia Pediatrica (AIEOP).

Riduzione delle complicanze e dei marker dell'emolisi

Dei 12 pazienti con almeno 6 mesi di follow-up che avevano avuto quattro o più episodi di VOC o ACS nei 2 anni precedenti

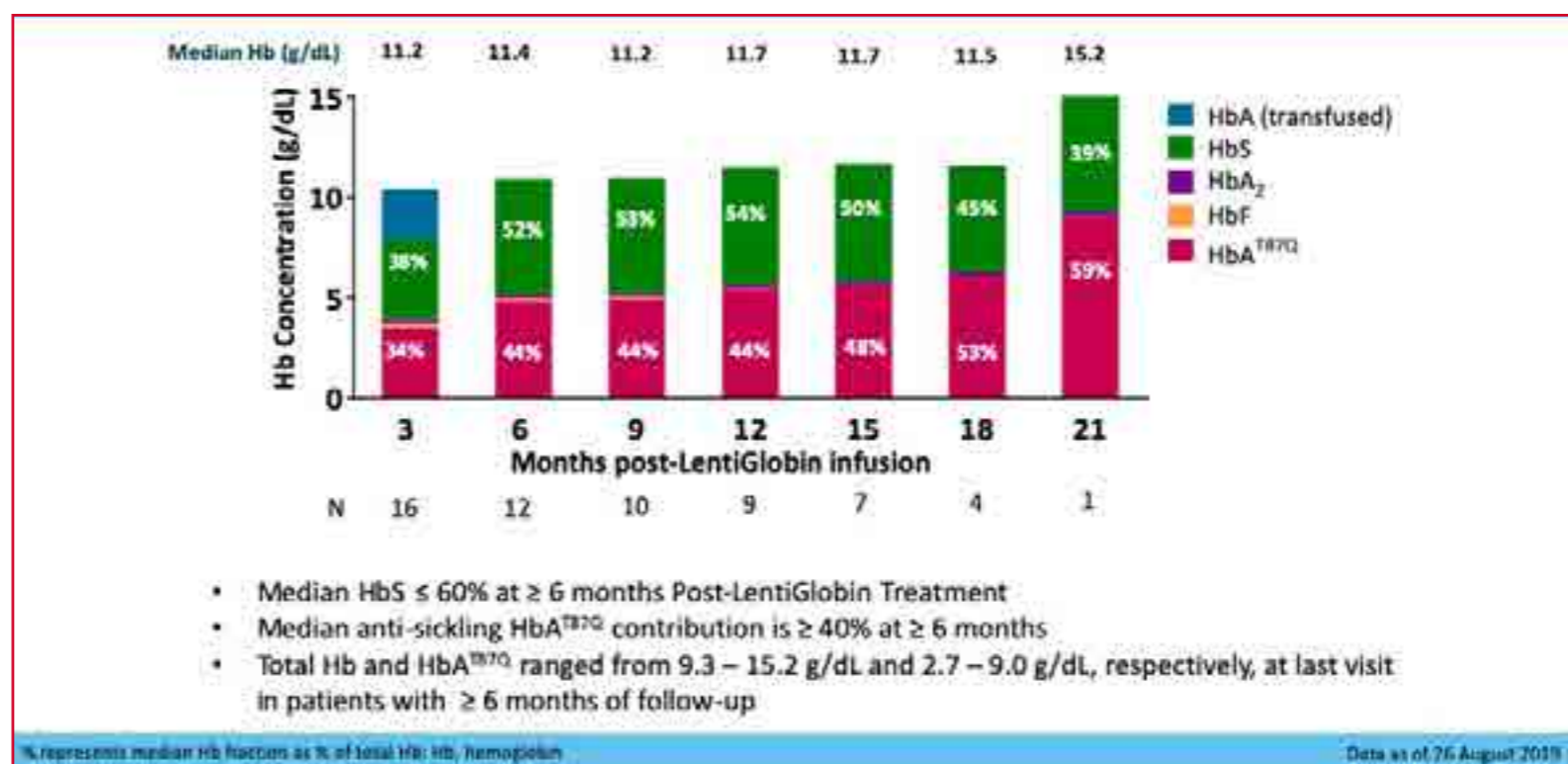


Figura 2. Frazioni dell'emoglobina post-trattamento con LentiGlobin.

ti il trattamento con LentiGlobin, in 9 si è registrata una riduzione del 99% del tasso annualizzato di tali episodi (IC al 95% 92,5-100%). Nel lasso di tempo fra 1 e 21 mesi post-infusione, nessun paziente ha sviluppato ACS o VOC severo. Solo uno ha sviluppato una VOC di grado 2 a 3,5 mesi dal trattamento con LentiGlobin.

Inoltre, il trattamento con LentiGlobin ha portato a una riduzione dei marker chiave dell'emolisi, come la conta dei reticolociti (globuli rossi immaturi), i livelli di lattico deidrogenasi e i livelli di bilirubina totale (**figura 3**).

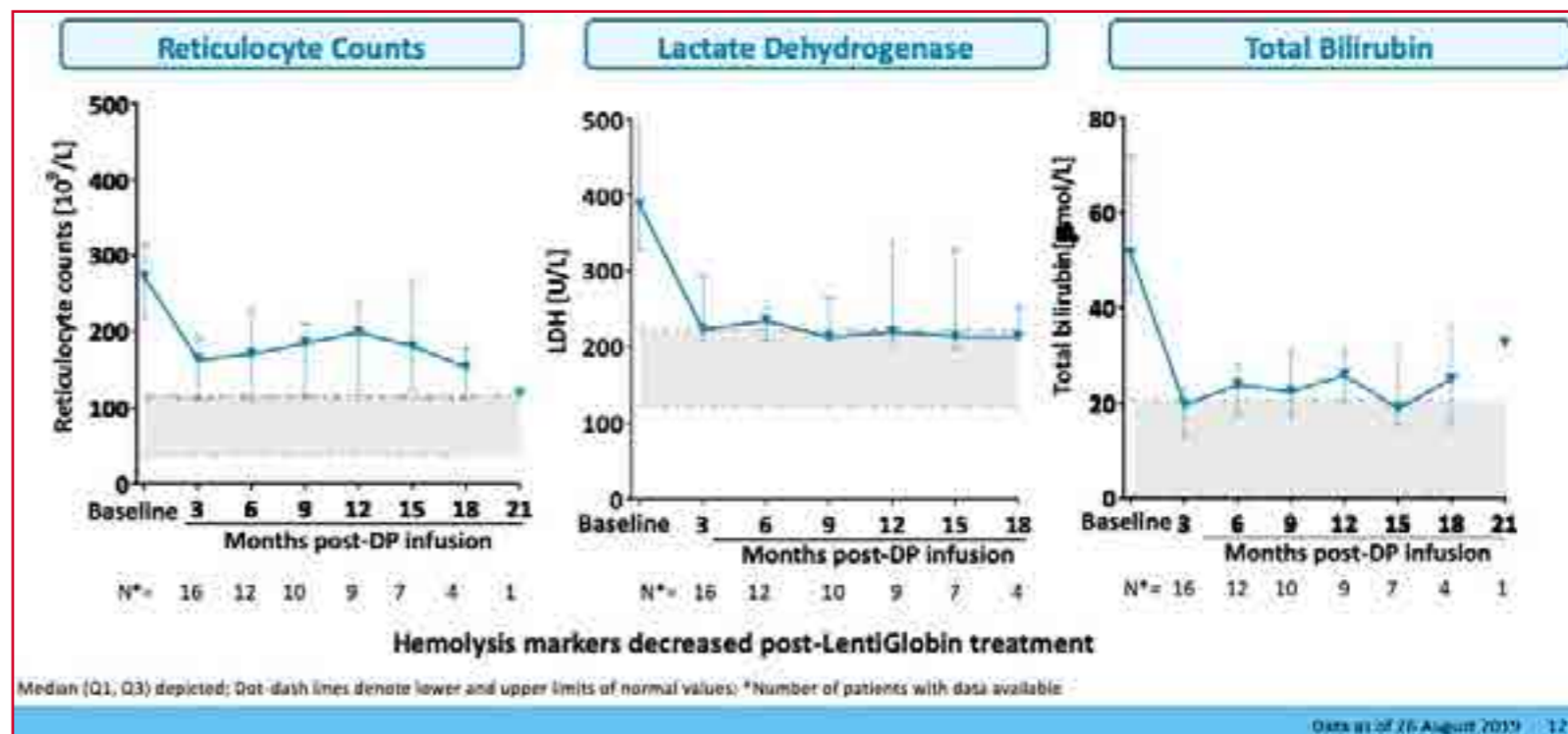


Figura 3. Marker dell'emolisi dopo il trattamento con LentiGlobin.



Positivi di dati di safety

Anche i dati relativi alla sicurezza del trattamento sono positivi.

Il profilo degli effetti avversi dopo il trattamento LentiGlobin è risultato in linea con quello associato al condizionamento mieloablativo con busulfano effettuato prima dell'infusione della terapia genica. Tra questi, si sono registrati due episodi ciascuno di nausea e vomito (11,8%).

Invece, è stato segnalato un episodio lieve e non severo di vampate, ritenuto dallo sperimentatore potenzialmente associato a LentiGlobin.

Per il resto, non sono stati segnalati effetti avversi correlati alla terapia genica, né casi di malattia veno-occlusiva epatica, né insuccessi nell'attecchimento delle cellule infuse, né decessi.

«I dati sulla sicurezza del prodotto finora disponibili sembrano davvero rassicuranti. Si tratta ora di aspettare quelli a medio-lungo termine e in una popolazione di adolescenti e bambini» ha detto l'esperta.

Il futuro di LentiGlobin per l'anemia falciforme

La terapia genica con LentiGlobin al momento è sperimentale e non ancora disponibile in commercio, ma la commissione europea le ha concesso lo status di 'farmaco orfano' per il trattamento dell'anemia falciforme.

Bluebird bio, la biotech che la sta sviluppando, non ha ancora reso noto quando depositerà la domanda di approvazione alle agenzie regolatorie. Lo studio HGB-206 non dovrebbe concludersi prima del 2022, tuttavia, l'azienda ha fatto sapere di essere intenzionata a inoltrare la richiesta non appena l'insieme dei dati sarà sufficientemente corposo.

Nel 2020 dovrebbe partire anche uno studio di fase 3 su LentiGlobin in pazienti con anemia falciforme, HGB-210, che dovrebbe servire come studio registrativo definitivo; tuttavia, se i risultati di HGB-206 si confermeranno così positivi come apparso finora, potrebbero essere sufficienti per supportare la domanda di via libera, lasciando allo studio di fase 3 un ruolo confirmatorio.

Bibliografia

J. Kanter, et al. Resolution of Sickle Cell Disease Manifestations in Patients Treated with Lentiglobin Gene Therapy: Updated Results from the Phase 1/2 Hgb-206 Group C Study. Blood (2019);134 (Supplement_1):990.

[Leggi](#)



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Anemia falciforme, aggiunta di arginina orale utile per le crisi vaso-occlusive nei bambini

Nei bambini affetti da anemia falciforme, la somministrazione di arginina orale durante le crisi vaso-occlusive (VOC) caratteristiche della malattia, può essere di grande beneficio. Lo dimostrano i risultati di uno studio di fase 2 condotto in Nigeria e presentato in conferenza stampa al 61° congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a Orlando, in Florida.

Nel trial, i bambini che hanno ricevuto la supplementazione con arginina hanno mostrato un incremento dei livelli di arginina, ma soprattutto ottenuto una riduzione del dolore, richiesto meno antidolorifici e sono stati dimessi dall'ospedale prima di quelli a cui è stato somministrato un placebo.

La Nigeria è il Paese con la più alta prevalenza al mondo dell'anemia falciforme. Lo studio rafforza le evidenze che indicano come l'arginina aumenti l'efficacia degli altri antidolorifici e suggerisce che potrebbe aiutare a migliorare la gestione di questa malattia in Nigeria e anche in altri Paesi africani dove la sua prevalenza è elevata e le risorse sono limitate.

Il ruolo dell'arginina

«L'arginina è un integratore da banco economico e prontamente disponibile» ha affermato l'autore senior dello studio **Richard Onalo**, dell'Università di Abuja. «L'arginina orale è un prodotto sicuro e utile nei pazienti che soffrono di crisi dolorose. L'integratore potenzia l'effetto analgesico dei farmaci convenzionali e può portare a una risoluzione più rapida di una crisi e ridurre la durata della degenza ospedaliera».



Il professor Richard Onalo.

L'arginina è un precursore chiave dell'ossido nitrico, che agisce come vasodilatatore. Durante una VOC, i piccoli vasi nelle zone del corpo interessate vengono ostruiti, privando i tessuti di ossigeno. Allo stesso tempo, le concentrazioni di arginina scendono precipitosamente, limitando la capacità dell'organismo di produrre ossido nitrico e riaprire i vasi sanguigni ostruiti.

L'impiego di integratori di arginina per contrastare la deplezione dell'arginina endogena, e aiutare così a risolvere le VOC, finora è stato poco studiato. Tuttavia, uno studio condotto negli Stati Uniti ha mostrato che in bambini ricoverati in ospedale

a causa di VOC dolorose correlate all'anemia falciforme, quelli trattati con arginina per via endovenosa hanno ottenuto una riduzione una significativa del dolore e dell'uso di oppiacei rispetto ai controlli, trattati con un placebo. Lo studio presentato all'ASH, ha spiegato Onalo, è il primo condotto in Africa e il primo a testare l'uso di integratori di arginina somministrati per via orale, anziché iniettiva, per il controllo del dolore acuto.

Lo studio nigeriano

Nel trial, randomizzato e controllato con placebo, sono stati arruolati 68 bambini con un'età media di 10 anni, ricoverati per VOC correlate all'anemia falciforme in due ospedali di Abuja, e trattati con gli analgesici standard; 35 di essi sono stati assegnati al trattamento con L-arginina orale 100 mg/kg ogni 8 ore fino alla dimissione dall'ospedale o fino a un massimo di 15 dosi in totale, mentre i restanti 33 hanno ricevuto un placebo.

I bambini trattati con arginina hanno mostrato un aumento dei livelli plasmatici dell'aminoacido del 125%, mentre in quelli trattati con il placebo l'aumento è stato del 29%, «una differenza statisticamente significativa fra i due bracci» ha sottolineato Onalo. Inoltre, la biodisponibilità dell'arginina nel braccio trattato con l'aminoacido è aumentata del 59%.

Riduzione più rapida del dolore e delle VOC, con meno farmaci

«Clinicamente, i pazienti trattati con arginina hanno mostrato anche una riduzione più rapida del dolore e una risoluzione più rapida delle crisi vaso-occlusive» ha riferito l'autore.

Nonostante i due gruppi avessero punteggi di base della Numerical Pain Scale (PS) simili (8,7 e 8,4 su una scala da 0 a 10), i punteggi del dolore dopo 5 giorni di trattamento sono risultati pari a 1,2 contro 2, con una velocità media giornaliera di calo del dolore pari 1,5 cm/die contro 1,1 cm/die.

Inoltre, la risoluzione della crisi è stata raggiunta dal 25% dei pazienti nel braccio arginina in circa 72 ore, rispetto a circa 120 ore nei controlli (**figura 1**).

I bambini che hanno assunto arginina hanno anche richiesto complessivamente meno antidolorifici, anche se la riduzione della dose totale di oppiacei riscontrata in questo braccio rispetto al braccio di controllo non è risultata statisticamente significativa (3,8 mg/kg contro 5,1 mg/kg; P = 0,11).

Degenza in ospedale più breve e supplementazione sicura

La supplementazione con l'aminoacido ha permesso anche di ridurre la durata della degenza in ospedale. «Entro il quinto giorno, il 54% dei pazienti trattati con l'arginina era già a casa, contro il 24% dei controlli, e questa differenza è risultata sia statisticamente sia clinicamente significativa» ha detto Onalo, aggiungendo che la durata media del ricovero in

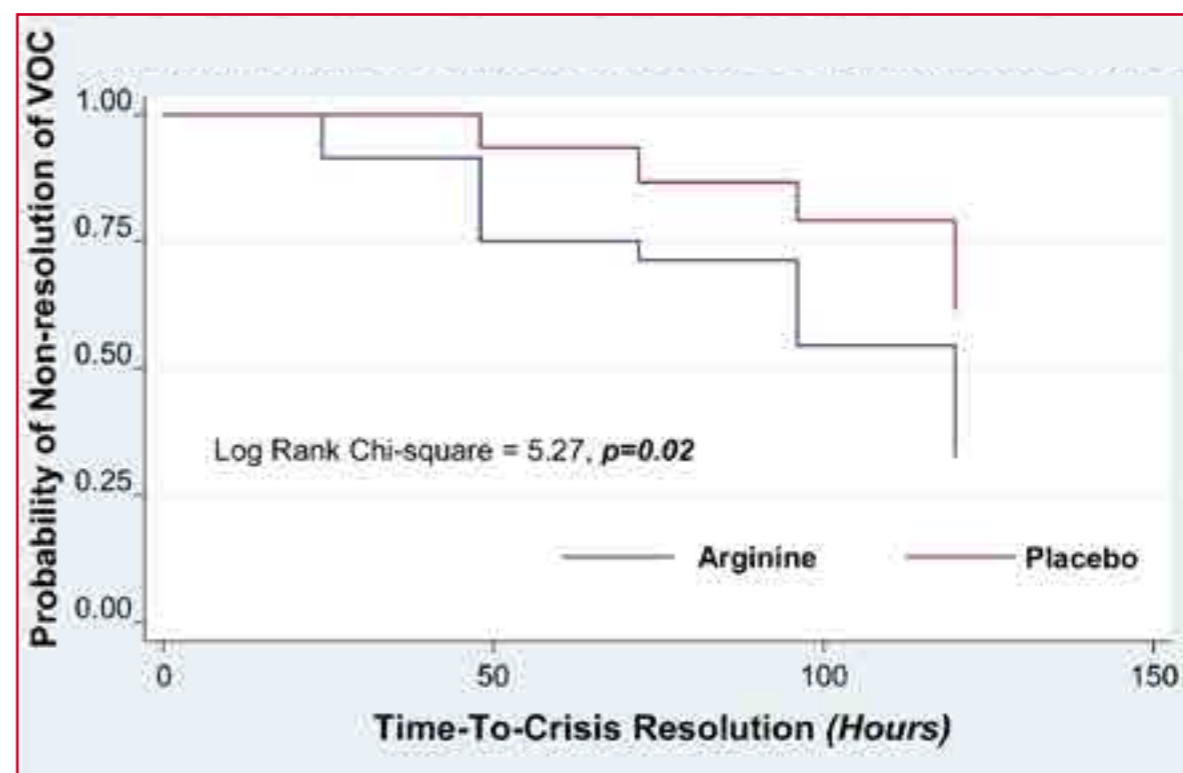


Figura 1. Curve di Kaplan-Meier della risoluzione della VOC.

ospedale è stata rispettivamente di 110 ore contro 156 ore (**figura 2**).

La supplementazione con arginina si è anche dimostrata sicura. Infatti, non si sono registrati eventi avversi severi correlati al trattamento e non sono state riscontrate differenze significative fra i due gruppi in termini di eventi avversi gravi e non, anche se nei bambini trattati con arginina si è evidenziata una tendenza verso una maggiore incidenza del vomito (20% contro 3%; $P = 0,07$). Onalo ha osservato che l'integratore a base di arginina ha un sapore sgradevole, ma in genere lo si può mascherare mescolandolo con Gatorade o succo d'uva.

Auspicious phase 3 studies

«Questi risultati rafforzano il ruolo dell'arginina nelle crisi vaso-occlusive dolorose e suggeriscono come quest'aminoacido rappresenti una terapia adiuvante promettente per la gestione di tali crisi nei pazienti con anemia falciforme» ha detto Onalo, aggiungendo che «serve ora uno studio multicentrico di fase 3».

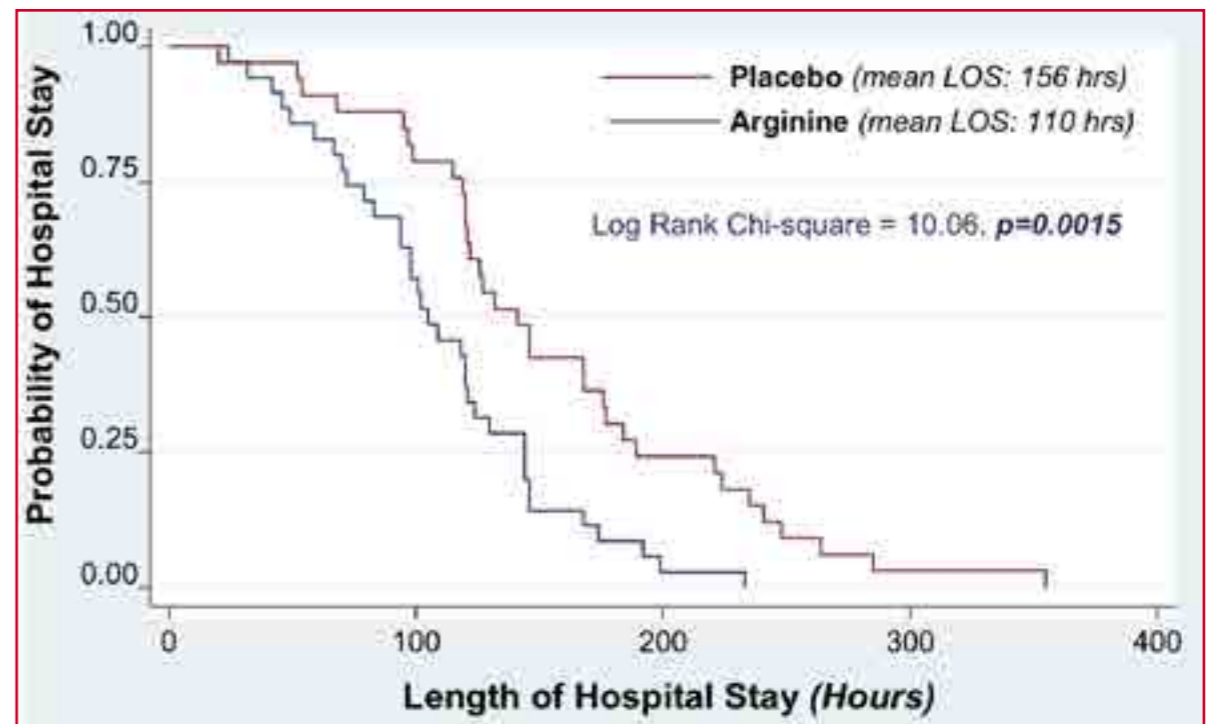


Figura 2. Durata della degenza ospedaliera.

I prossimi studi, ha detto il professore, potrebbero aiutare, per esempio, a stabilire se somministrare integratori di arginina per via orale a casa, all'inizio della crisi, o in ospedale nel caso



dei bambini già ricoverati, sia in grado rispettivamente di prevenire i ricoveri oppure le riammissioni in ospedale nei pazienti con VOC correlati all'anemia falciforme. Inoltre, si potrebbe valutare l'impiego della supplementazione orale con arginina negli adulti affetti da anemia falciforme e valutare in che modo la gravità della malattia, la razza e la regione geografica influenzano i benefici dell'aminoacido nella gestione delle VOC.

«Per ora, comunque, è troppo presto per dire che tutti i pazienti dovrebbero iniziare la supplementazione con l'arginina e servono ulteriori informazioni; per esempio, occorre capire quale sia il dosaggio più appropriato» ha commentato la moderatrice della conferenza stampa, **Julie Panepinto**, del Children's Hospital of Wisconsin e della University of Wisconsin di Milwaukee.

«Tuttavia, è incoraggiante vedere risultati positivi» ha aggiunto la professoressa.

«Si pensava all'arginina da molto tempo, quindi penso che questo sia davvero uno studio interessante ... e che dovrebbe stimolarci a fare altri studi per capire davvero meglio come usare il farmaco» ha concluso l'esperta.

Bibliografia

R. Onalo, et al. Oral Arginine Therapy as a Novel Adjuvant in the Management of Acute Pain in Children with Sickle Cell Anemia in Nigeria: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Blood [2019];134 [Supplement_1]:613.

[Leggi](#)



Beta-talassemia, conferme a lungo termine per la terapia genica LentiGlobin in tutti i genotipi

Nei pazienti con beta-talassemia trasfusione-dipendente (TDT), meglio nota come anemia mediterranea, la terapia genica LentiGlobin si conferma sicura ed efficace nel raggiungere l'indipendenza dalle trasfusioni, anche a lungo termine, in tutti i genotipi. Lo dimostrano i dati aggiornati degli studi del programma Northstar presentati a Orlando, in Florida, in occasione del 61° congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Ad oggi, sono stati trattati con LentiGlobin, nell'ambito del programma di sviluppo clinico Northstar, 52 pazienti pediatrici, adolescenti e adulti con TDT, compresi soggetti con o senza genotipo β^0/β^0 o la mutazione IVS-I-110.

Nello studio di fase 1/2 **Northstar** (HGB-204), ormai concluso, i risultati a lungo termine mostrano fino a 4 anni di indipendenza dalle trasfusioni, valori stabili di emoglobina (Hb) totale e concentrazioni di ferro di deposito diminuite.

Nello studio di fase 3 **Northstar-2**, attualmente in corso, il 90% dei pazienti valutabili ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni, con livelli totali di emoglobina in media superiori a 12,2 g/dl e un aumento dei marcatori indice della produzione di globuli rossi sani.

Nello studio di fase 3 **Northstar-3**, anch'esso ancora in corso, il 100% dei pazienti valutabili ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni.

«È importante sottolineare che i pazienti hanno raggiunto e dimostrato di mantenere l'indipendenza dalle trasfusioni, con un miglioramento di numerosi marcatori correlati alla produzione di globuli rossi nel midollo osseo, come pure una riduzione dell'accumulo di ferro. Questi risultati evidenziano come, per le persone che convivono con la TDT, LentiGlobin abbia il potenziale di incidere sulla storia della malattia nel lungo termine» ha commentato David Davidson, Chief Medical Officer di bluebird bio, l'azienda che sta sviluppando LentiGlobin.

La beta-talassemia trasfusione-dipendente

La TDT è una malattia genetica grave causata da mutazioni del gene della β -globina (una delle proteine che costituiscono l'emoglobina), a causa delle quali la produzione dell'emoglobina è fortemente ridotta (forme con genotipi diversi da β^0/β^0) o del tutto assente (forme con genotipo β^0/β^0).

Per mantenere livelli adeguati di emoglobina e sopravvivere, le persone affette da TDT devono sottoporsi regolarmente per tutta la vita a trasfusioni di sangue e a una terapia ferro-chelante, al fine di contrastare il sovraccarico di ferro derivante dalle trasfusioni e il conseguente danno d'organo.

Nonostante l'ottimizzazione di questo approccio, molti pazienti presentano complicanze significative, legate per lo più proprio al sovraccarico di ferro.



Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche può essere curativo, ma è una procedura non esente da rischi e la cui applicabilità è limitata dalla disponibilità dei donatori. Inoltre, molti pazienti non sono considerati candidati ottimali a causa della mancanza di un donatore con antigeni leucocitari umani (HLA) compatibile, della presenza di complicanze o comorbilità e/o dell'età avanzata.

tengono il difetto genetico; una volta modificate in laboratorio, le cellule vengono reinfuse, attecchiscono e danno origine alla produzione di globuli rossi funzionali (**figura 1**).

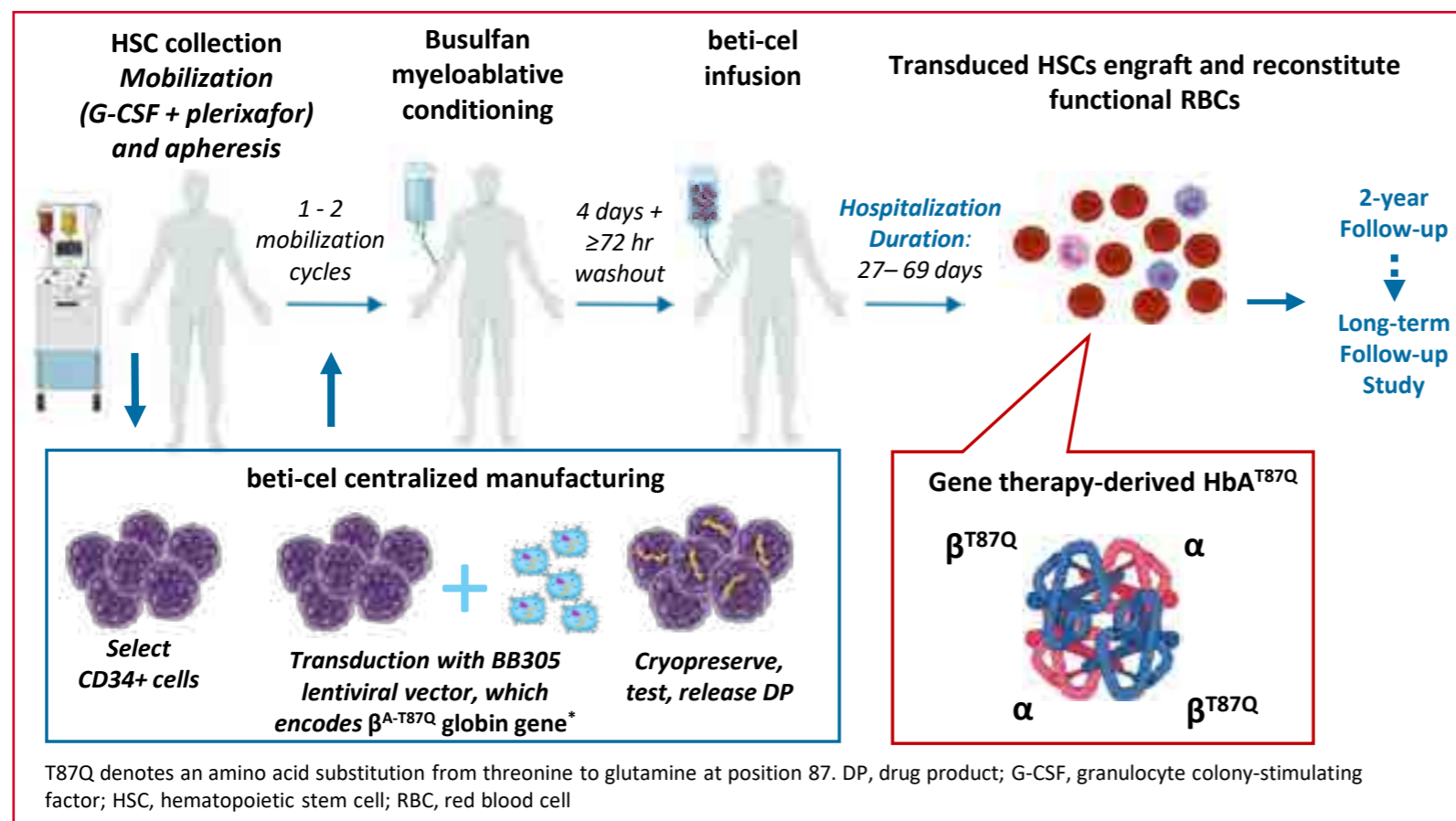
Grazie all'introduzione del gene della β -globina modificato, il paziente è potenzialmente in grado di produrre HbAT87Q, un'emoglobina funzionale derivante dalla terapia genica, in quantità tale da eliminare o ridurre notevolmente la necessità di trasfusioni.

La terapia genica con LentiGlobin

LentiGlobin (betibeglogene autotemcel, o beti-cel) è una terapia genica cellulare autologa sviluppata per agire sulla causa genetica all'origine della malattia. Si basa, infatti, su una strategia 'additiva' che consiste nell'inserire attraverso un vettore virale (un lentivirus) una forma modificata del gene della β -globina (gene della β^A -T87Q globina) direttamente nelle cellule staminali emopoietiche prelevate dal paziente, che con-

Lo studio Northstar

Lo studio Northstar (HGB-204; NCT01745120) è uno studio multicentrico internazionale di fase 1/2, in aperto, a singolo braccio, nel quale LentiGlobin è stato studiato in pazienti adulti e adolescenti (range di età: 12-35 anni) con TDT e genotipi non- β^0/β^0 o β^0/β^0 . Tutti i partecipanti hanno completato lo studio e sono stati arruolati nello studio di follow-up a lungo termine (LTF-303; NCT02633943).



Al congresso di Orlando sono stati presentati dati raccolti e analizzati fino al 12 giugno 2019, con un follow-up mediano pari a 44,9 mesi (range: 34,8-61,3 mesi).

I risultati a lungo termine del trial evidenziano che la stragrande maggioranza dei pazienti ha raggiunto un'indipendenza dalle trasfusioni (endpoint primario dello studio) duratura e livelli di HbAT87Q stabili, indipendentemente dal genotipo.

Indipendenza trasfusionale duratura e livelli di emoglobina stabili con tutti i genotipi

Infatti, tra i 10 pazienti con genotipo diverso da β^0/β^0 trattati con LentiGlobin, l'80% ha mantenuto l'indipendenza dalle

Figura 1. Processo di produzione e somministrazione della terapia genica con LentiGlobin nella TDT.

trasfusioni per un periodo fino a 51,3 mesi, con una media ponderata di livelli di Hb pari a 10,3 g/dl. Tutti i pazienti che hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni sono riusciti a mantenerla nel tempo e in questi pazienti i livelli di Hb totale e HbA^{T87Q} sono rimasti stabili nel tempo, fino a 5 anni (**figura 2**).

Nei due pazienti che non hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni, comunque, i volumi trasfusionali si sono ridotti del 79% e del 52%.

Negli otto pazienti con genotipo β^0/β^0 , il 38% ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni, così come definita dal protocollo, e l'ha mantenuta per un periodo fino a 30,4 mesi, con una mediana ponderata di livelli di Hb pari a 9,9 g/dl.

Misure del ferro migliorate nel tempo

Nei pazienti che hanno ottenuto l'indipendenza dalle trasfusioni e che hanno reiniziato la terapia ferro-chelante una mediana di 13 mesi dopo l'infusione di LentiGlobin, sia quelli con genotipo β^0/β^0 sia quelli con genotipo diverso, le misure del ferro sono migliorate nel tempo.

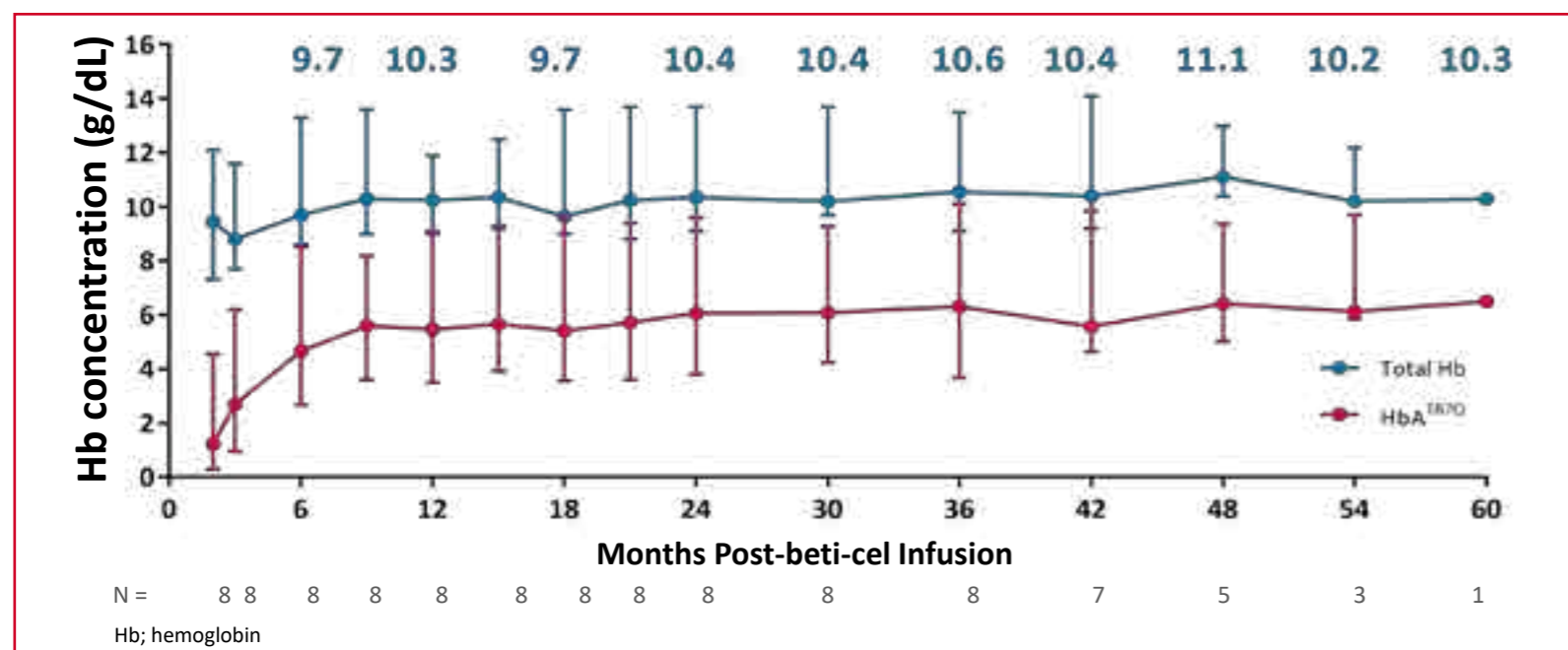


Figura 2. Livelli di Hb totale e HbA^{T87Q} nei pazienti con genotipi non β^0/β^0 nei mesi post-infusione di LentiGlobin.

In particolare, il contenuto di ferro epatico ha mostrato una riduzione mediana rispetto al basale dopo 4 anni del 44%, la ferritina sierica ha mostrato una riduzione mediana tra il basale e il mese 54 del 55% e la saturazione della transferrina si è normalizzata rispetto ai pazienti che non hanno raggiunto l'indipendenza trasfusionale.

In generale, inoltre, la maggioranza dei pazienti che non hanno raggiunto quest'obiettivo ha comunque ottenuto una riduzione sia dei volumi sia della frequenza delle trasfusioni.

Lo studio Northstar-2

Lo studio Northstar-2 (HGB-207; NCT02906202), è uno studio multicentrico internazionale di fase 3, a singolo braccio, ancora in corso, nel quale si sta valutando la terapia genica con LentiGlobin in pazienti pediatrici, adolescenti e adulti con TDT e un genotipo diverso da β^0/β^0 .

Al congresso ASH sono stati presentati risultati ad interim del trial. Il protocollo prevede che dopo l'infusione di LentiGlobin i partecipanti siano seguiti per 2 anni, al termine dei quali verrà loro offerto di partecipare a uno studio di follow-up a lungo termine.

Fino al 12 giugno 2019 erano stati arruolati 23 pazienti, di cui 21 sono stati sottoposti all'infusione di LentiGlobin e seguiti per una mediana di 11,6 mesi (range: 0,9-26,3 mesi).

Indipendenza dalle trasfusioni nel 90% dei pazienti

Il 90% dei 10 pazienti nei quali si è potuta valutare l'indipendenza dalle trasfusioni (endpoint primario dello studio) ha raggiunto tale obiettivo, con un va-

lore medio ponderato mediano di Hb pari a 12,2 g/dl (range: 11,4-12,8 g/dl) durante la fase di indipendenza trasfusionale. Tutti e 9 sono rimasti indipendenti dalle trasfusioni per una mediana di 15,2 mesi (range: 12,1-21,3 mesi).

Il 90% dei 20 dei pazienti con un follow-up di almeno 5 mesi non riceveva una trasfusione da almeno 3,5 mesi e i livelli di Hb totale e HbAT87Q sono rimasti stabili nel tempo nella maggior parte dei casi, con un valore mediano di Hb totale pari a 11,5 g/dl a 6 mesi, 12,3 g/dl a 12 mesi, 12,2 g/dl a 18 mesi e 12,5 g/dl a 24 mesi e di HbAT87Q pari rispettivamente a 8,7, 9,3, 9,4 e 8,8 g/dl.

In particolare, in coloro che hanno interrotto le trasfusioni si sono osservati un miglioramento della cellularità del midollo osseo e del rapporto M:E (mieloide-eritroide), indice di un miglioramento della funzione del midollo osseo, nonché una tendenza alla normalizzazione dei recettori solubili della transferrina e della conta dei reticolociti, che rappresenta un marcatore della distruzione dei globuli rossi (**figura 3**).

Tali effetti dimostrano il potenziale della terapia genica LentiGlobin nel modificare la storia naturale della malattia dei pazienti affetti da TDT.

Miglioramento dei marker della diseritropoiesi

Nei pazienti che hanno interrotto le trasfusioni e che sono arrivati a 12 mesi di follow-up, si sono osservati miglioramenti della diseritropoiesi e della produzione di globuli rossi anomali.

Lo studio Northstar-3 (HGB-212)

Lo studio Northstar-3 (HGB-212; NCT03207009), è uno studio multicentrico internazionale di fase 3, a singolo braccio, ancora in corso, nel quale si sta valutando la terapia genica con LentiGlobin

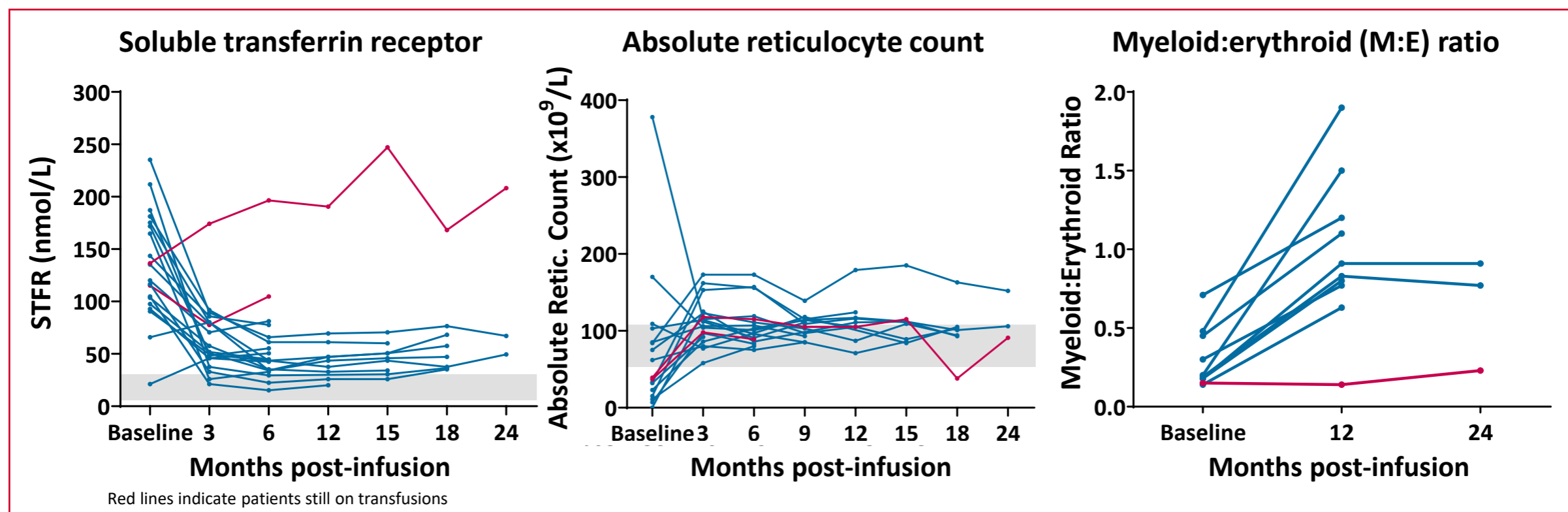


Figura 3. Miglioramento dei marker della diseritropoiesi nei pazienti che interrompono le trasfusioni.

in pazienti con TDT di non oltre 50 anni, con o senza la mutazione IVS-I-110 su uno o entrambi gli alleli del gene della β -globina.

Al meeting dell'ASH sono stati presentati i dati ad interim raccolti e analizzati fino al 30 settembre 2019. Fino a quella data, erano stati trattati con LentiGlobin 13 pazienti (di cui otto con genotipo $\beta 0/\beta 0$, due con $\beta 0/IVS-I-110$ tre omozigoti IVS-I-110), che sono stati seguiti per una mediana di 8,8 mesi (range: 2,5-20 mesi).

All'ultima visita, i pazienti nei quali si è potuta valutare l'indipendenza dalle trasfusioni – tra cui uno pediatrico – hanno raggiunto e mantenuto l'indipendenza trasfusionale, con valori di Hb rispettivamente pari a 13,2 g/dl e 10,4 g/dl.

L'82% degli 11 pazienti con un follow-up di almeno 6 mesi non ha ricevuto trasfusioni per più di 3 mesi dall'ultimo follow-up, mostrando valori di Hb compresi fra 8,3 e 14,2 g/dl all'ultima visita.

Bilancio positivo per la sicurezza della terapia

L'insieme dei dati raccolti finora riguardo alla sicurezza del trattamento con LentiGlobin è rassicurante. Gli eventi avversi non severi osservati durante gli studi clinici e ritenuti riconducibili a LentiGlobin sono stati vampate di calore, dispnea, dolore addominale, dolore agli arti e dolore toracico non cardiaco.

Ulteriori eventi avversi osservati negli studi clinici sono risultati coerenti con quelli noti di mobilizzazione/prelievo delle



cellule staminali ematopoietiche e del condizionamento mieloablativo con busulfano.

Nello studio Northstar e nel Northstar-2 si sono registrati rispettivamente tre e due casi di malattia veno-occlusiva epatica severa, tutti risolti con defibrotide. Inoltre, si è osservato un ritardo del ritorno delle piastrine a livelli normali, ma senza che vi siano stati episodi seri di sanguinamento. Nello studio Northstar-2 si è osservato un caso di trombocitopenia prolungata di grado 3, ritenuto potenzialmente associato al trattamento con LentiGlobin.

Ad oggi, comunque, con un follow-up che ormai supera i 5 anni, tutti i pazienti sono vivi, non vi è stato nessun fallimento dell'attecchimento delle cellule modificate reinfuse nel paziente e nessun caso di complicanze correlate al vettore lentivirale utilizzato per introdurre il gene della β A-T87Q globina.

Lo sviluppo di LentiGlobin per la beta-talassaemia

La terapia con LentiGlobin è già approvata nell'Unione europea. La Commissione europea ha concesso, infatti, l'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio di LentiGlobin per il trattamento di pazienti di almeno 12 anni affetti da TDT e con genotipo diverso da β 0/ β 0, per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche sia appropriato, ma non sia disponibile un donatore consanguineo di cellule staminali ematopoietiche con HLA-compatibile.

Lo sviluppo della terapia con LentiGlobin per la TDT, intanto, continua con gli studi di fase 3 Northstar-2 e Northstar-3, attualmente in corso.

Inoltre, bluebird bio sta conducendo lo studio di follow-up a lungo termine LTF-303 nel quale si valutano gli outcome a lungo termine della terapia con LentiGlobin nei soggetti affetti da TDT o anemia falciforme che hanno partecipato agli studi clinici sponsorizzati dall'azienda.

Bibliografia

J. Kwiatkowski, et al. Long-Term Clinical Outcomes of LentiGlobin Gene Therapy for Transfusion-Dependent β -Thalassemia in the Northstar (HGB-204) Study. *Blood* (2019);134 [Supplement_1]:4628.

[Leggi](#)

A. Thompson, et al. Northstar-2: Updated Safety and Efficacy Analysis of LentiGlobin Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Non- β 0/ β 0 Genotypes. *Blood* (2019);134 [Supplement_1]:3543.

[Leggi](#)

A. Lal, et al. Northstar-3: Interim Results from a Phase 3 Study Evaluating LentiGlobin Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Either a β 0 or IVS-I-110 Mutation at Both Alleles of the HBB Gene. *Blood* (2019);134 [Supplement_1]:815.

[Leggi](#)



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Beta-talassemia, con luspatercept minor fabbisogno trasfusionale nei pazienti trasfusione-dipendenti

Il trattamento con luspatercept si conferma efficace nel ridurre in modo duraturo e clinicamente significativo il fabbisogno trasfusionale nella maggior parte dei pazienti adulti con beta-talassemia che richiedono trasfusioni regolari di globuli rossi (trasfusione-dipendenti). La conferma arriva dai risultati aggiornati dello studio di fase 3 **BELIEVE**, presentati di recente a Orlando al 61° congresso della Società americana di ematologia (ASH).

Il farmaco ha confermato anche la sua buona tollerabilità e la nuova analisi non ha evidenziato nuove problematiche inerenti alla sicurezza. L'incidenza degli eventi avversi non è risultata associata al livello della dose, è diminuita nel tempo e non ha influito sulla modifica o la continuazione del trattamento.

Luspatercept e lo studio BELIEVE

Luspatercept è il capostipite della classe degli agenti della maturazione eritroide (EMA), che si ritiene regolino l'ultima fase della maturazione degli eritrociti. Il nuovo agente è una proteina di fusione ricombinante che lega diversi ligandi endogeni della superfamiglia del TGF-beta, in modo da ridurre la trasduzione del segnale aberrante lungo il pathway Smad2/3 e stimolare l'ultima fase dell'eritropoiesi. In questo modo, luspatercept contribuisce al ripristino della maturazione delle cellule ematopoietiche e alla produzione dei globuli rossi.

Lo studio registrativo BELIEVE (NCT02604433) è un trial multicentrico internazionale randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, nel quale si è confrontato luspatercept associato alla miglior terapia di supporto (Best Supportive Care, BSC) con un placebo più la BSC, in 65 centri di 15 Paesi

La sperimentazione ha coinvolto 336 pazienti adulti beta-talassemici di almeno 18 anni che avevano richiesto trasfusioni regolari di 6-20 unità di eritrociti nelle 24 settimane precedenti la randomizzazione e non erano rimasti senza trasfusioni per più di 35 giorni.

Valutati la risposta eritroide e altri endpoint

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con luspatercept 1 mg/kg (aumentabile fino a 1,25 mg/kg) più la BSC o un placebo più la BSC per via sottocutanea ogni 3 settimane, per non meno di 48 settimane. La miglior terapia di supporto era definita come un trattamento a base di trasfusioni di globuli rossi più una terapia ferrochelante, per mantenere stabili i livelli basali di emoglobina in ciascun paziente.

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



Dopo l'unblinding e la valutazione da parte di un comitato indipendente per il monitoraggio della sicurezza dei dati, i pazienti del braccio placebo sono stati autorizzati a passare al braccio trattato con luspatercept, passaggio che è avvenuto nell'84,4% dei casi. I risultati presentati al congresso relativi al braccio luspatercept si riferiscono, tuttavia, solo ai pazienti assegnati fin dall'inizio a questo braccio di trattamento e a dati raccolti e analizzati fino al 7 gennaio 2019, con un follow-up mediano di 64,1 settimane.

Tra gli altri endpoint valutati ci sono il numero di episodi di risposta, la durata del beneficio clinico e la sicurezza nei pazienti che hanno risposto al trattamento con luspatercept.

Gli episodi di risposta sono stati definiti come riduzione della trasfusione di globuli rossi rispetto al basale per 24 settimane consecutive, mentre la durata del beneficio clinico è stata definita come il tempo intercorrente tra la prima risposta (riduzione di almeno il 33% del fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi nell'arco di 24 settimane) e l'interruzione del trattamento dovuta a qualsiasi causa.

Risposta eritroide superiore con luspatercept

La durata mediana del trattamento è stata di 95,7 settimane (range: 1,7-128,1 settimane) nel braccio trattato con luspatercept e 74,7 settimane nel braccio di controllo (range: 8,9-104,0 settimane).

I pazienti che hanno raggiunto la risposta eritroide (endpoint primario) sono stati significativamente più numerosi nel braccio trattato con il farmaco sperimentale rispetto quello trattato con il placebo: 21,4% contro 4,5%.

Inoltre, i pazienti che hanno raggiunto una riduzione almeno del 33% rispetto al basale del fabbisogno di trasfusioni di eritrociti per 12 settimane sono stati il 76,3% nel braccio luspatercept e il 34,8% nel braccio placebo ($P < 0,0001$), mentre quelli che hanno raggiunto lo stesso obiettivo per un periodo di 24 settimane sono stati rispettivamente il 45,1% contro 2,7% ($P < 0,0001$).

Nei pazienti in trattamento con luspatercept che hanno mostrato una risposta al trattamento, il 73,3% ha mostrato due o più periodi separati nei quali ha risposto durante un arco temporale di 24 settimane.



La durata mediana del beneficio clinico nei pazienti che hanno risposto a luspatercept è risultata di 76,3 settimane, e il 17,4% dei pazienti ha mostrato un beneficio per tutto il periodo dello studio dal momento della prima somministrazione del farmaco.

Eventi avversi per lo più transitori e lievi

L'incidenza degli eventi avversi frequenti è risultata coerente con il profilo di sicurezza di luspatercept riportato dopo 48 settimane di follow-up, al congresso ASH dello scorso anno.

Gli eventi avversi più frequentemente associati a luspatercept rispetto al placebo sono stati il dolore osseo (20,2% contro 8,3%), l'artralgia (21,1% contro 14,7%) e le vertigini (12,1% contro 4,6%), tutti per lo più transitori e nella maggior parte dei casi di grado 1/2.

Interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi si sono verificate solo nel braccio luspatercept e hanno riguardato due pazienti, una causata da un'artralgia e una da dolore osseo.

Inoltre, nel braccio trattato con luspatercept l'incidenza degli eventi avversi di nuova insorgenza è diminuita nel tempo durante lo studio e il profilo di sicurezza dei pazienti che sono passati dal braccio placebo a quello trattato col farmaco attivo è risultato simile a quello osservato nei pazienti trattati con luspatercept fin dall'inizio.

Approvato dall'Fda

Il monitoraggio degli outcome di sicurezza dello studio BELIEVE procede, mentre sono in corso anche lo studio di fase 2 BEYOND (NCT03342404) nel quale si stanno valutando efficacia e sicurezza di luspatercept in pazienti con beta-talassemia non trasfusione-dipendente, e uno studio di fase 2a (NCT04143724) volto a determinare sicurezza e farmacocinetica del farmaco in pazienti pediatrici con beta-talassemia trasfusione-dipendente.

Sviluppato da Acceleron Pharma e Celgene (ora parte di Bristol-Myers Squibb), il farmaco è stato approvato nel novembre scorso dalla Food and drug administration (Fda) per il trattamento dell'anemia in pazienti adulti con beta-talassemia che richiedono regolari trasfusioni di globuli rossi ed è il primo trattamento autorizzato negli Stati Uniti per questa condizione.

Il prodotto è in fase di valutazione da parte della Fda anche per un'altra indicazione, la sindrome mielodisplastica, sulla base dei risultati dello studio registrativo di fase 3 MEDALIST, del quale pure è stato presentato un aggiornamento al congresso ASH di Orlando.

Bibliografia

V. Viprakasit, et al. Evaluating luspatercept responders in the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled BELIEVE trial of luspatercept in adult -thalassemia patients who require regular red blood cell transfusions. Blood (2019);134 (Supplement_1):3545.

[Leggi](#)



TROMBOSI

Videointerviste dal post-ASH 2019

Tromboembolia venosa, rivaroxaban 'su misura' in base al peso sicuro ed efficace nei bambini

Tromboembolia venosa, aggiunta di aspirina all'anticoagulante orale fa più male che bene



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Videointerviste dal post-ASH 2019



Professoressa Anna Falanga

Tromboembolismo venoso, le novità del congresso americano su prevenzione e trattamento



GUARDA IL VIDEO

Tromboembolia venosa, rivaroxaban 'su misura' in base al peso sicuro ed efficace nei bambini

Un trattamento con l'anticoagulante orale rivaroxaban secondo un algoritmo basato sul peso corporeo sembra essere sicuro ed efficace per i bambini in cui si verifica un tromboembolismo venoso (o tromboembolia venosa, TEV). Lo ai risultati dello studio **EINSTEIN-Jr**, un trial di fase 3 presentato al congresso annuale della Società Americana di Ematologia (ASH) a Orlando, in Florida.

«Nei bambini il TEV è diverso rispetto agli adulti, perché la stragrande maggioranza dei casi si verifica in concomitanza con malattie acute o croniche gravi» ha spiegato in conferenza stampa il primo autore dello studio, **Guy Young**, direttore del programma emostasi e trombosi presso Children's Hospital di Los Angeles e professore di pediatria presso la University of Southern California. «Questo perché tendiamo a utilizzare cateteri venosi centrali per somministrare farmaci e prelevare sangue quando trattiamo questi bambini malati. Tant'è che nei pazienti pediatrici la formazione di trombi è più comune negli arti superiori, dove si inseriscono i cateteri, mentre negli adulti avviene principalmente nelle gambe».

Inoltre, ha aggiunto l'ematologo, i bambini sani possono anche sviluppare trombi e seguito di un trauma e le ragazze giovani come conseguenza dell'utilizzo di contraccettivi.



Il professor Guy Young in conferenza stampa, durante la presentazione dei dati dello studio EINSTEIN-Jr.

Poche opzioni terapeutiche e pochi dati evidence-based

Sta di fatto che l'incidenza del TEV nei bambini è in aumento, anche in relazione ai progressi compiuti nella gestione delle patologie acute e croniche in questi pazienti. Per contro, ha sottolineato Young, sia le opzioni terapeutiche sia i dati dispo-

nibili per poter prendere decisioni evidence-based per la gestione di questi pazienti giovani e vulnerabili sono limitati.

Le opzioni attualmente disponibili per il trattamento dei bambini colpiti da TEV, ha spiegato l'autore, comprendono farmaci iniettabili e un agente orale, il warfarin, che è tuttavia difficile da usare, perché disponibile solo sotto forma di compresse e per via del basso indice terapeutico e delle numerose interazioni possibili con altri farmaci.

La dalteparina sottocutanea è l'unico anticoagulante attualmente autorizzato per uso pediatrico e al momento non sono disponibili in commercio formulazioni di anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) appropriate per i bambini.

In alcuni casi, i medici prescrivono il DOAC rivaroxaban off-label agli adolescenti di 16 e 17 anni, in quanto il farmaco è approvato solo a partire dai 18 anni di età. «A volte rivaroxaban viene somministrato off-label anche ai ragazzini di 14-15 anni, a seconda della loro altezza e del peso, mentre al di sotto dei 14 anni di solito non lo si dà, perché non abbiamo le compresse delle giuste dimensioni né la formulazione liquida» ha spiegato Young.

Lo studio EINSTEIN-Jr

Nello studio randomizzato EINSTEIN-Jr, rivaroxaban ha dimostrato sicurezza ed efficacia simili a quelle della terapia anticoagulante standard (eparina/antagonista della vitamina K) per il trattamento del TEV nei pazienti pediatrici. Nel trial, Young e i colleghi hanno riportato la relazione fra dose-esposizione e risposta a rivaroxaban, somministrato secondo regimi determinati sulla base dei dati di precedenti studi di fase 1 e fase 2 su bambini e attraverso la modellizzazione farmacocinetica.

«Si tratta del più ampio studio mai condotto finora sugli anticoagulanti orali ad azione diretta in ambito pediatrico ed è il

frutto di 10 anni di lavoro da parte di dozzine di centri e ricercatori di ogni angolo del mondo» ha sottolineato Young.

Il trial ha coinvolto 365 bambini e adolescenti suddivisi in base al peso corporeo (≥ 30 kg, da 12 a < 30 kg e < 12 kg), allocati al trattamento con rivaroxaban tra il novembre 2014 e il settembre 2018. I pazienti sono stati anche divisi in sottogruppi a seconda dell'età: meno di 0,5 anni (13), da 0,5 anni a meno di 2 anni (21), da 2 anni a meno di 6 anni (44), da 6 anni a meno di 12 anni (65) e da 12 anni a meno di 18 anni (173). Tra i 316 bambini dei quali erano disponibili i dati di farmacocinetica, 121 sono stati trattati con rivaroxaban in compresse, con un dosaggio aggiustato in base al peso corporeo e 195 con una nuova formulazione di rivaroxaban in granuli in sospensione liquida.

Il trattamento è stato somministrato una volta al giorno ai pazienti che pesavano almeno 30 kg, due volte al giorno ai pazienti di peso compreso tra 12 kg e 29 kg e tre volte al giorno ai pazienti con peso inferiore a 12 kg.

I ricercatori hanno utilizzato una modellizzazione farmacocinetica di popolazione per ricavare un'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo nelle 24 ore, i livelli di valle e i livelli di picco allo stato stazionario. Inoltre, hanno usato grafici esposizione-risposta per studiare la potenziale relazione dei singoli parametri farmacocinetici con il TEV ricorrente, le variazioni del burden trombotico, il sanguinamento e gli altri eventi avversi.

Bassa incidenza di TEV ricorrente e nessun sanguinamento maggiore

Durante il trattamento con rivaroxaban si è registrato un TEV ricorrente sintomatico in solo due pazienti (0,6%).

I risultati degli imaging ripetuti tra i pazienti asintomatici sono stati classificati come normali in 124 pazienti (39,2%), migliorati

in 125 (39,6%), senza alcun cambiamento di rilievo in 16 (5,1%), incerti in 48 (15,2%) e deteriorati in un solo paziente (0,3%).

Non si sono osservati episodi di sanguinamento maggiore correlati al trattamento con rivaroxaban. Tuttavia, si sono verificati sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti in 10 pazienti (3,2%) e sanguinamenti insignificanti in 111 pazienti (35,1%).

Per quanto riguarda la relazione dose-esposizione, si è visto che la maggior parte dei valori individuali per l'AUC concentrazione-tempo nelle 24 ore, così come per i livelli di valle e per quelli di picco allo stato stazionario, rientrava tra il 5° e il 95° percentile del range di riferimento dell'adulto, indipendentemente dalla formulazione di rivaroxaban usata, dall'età e dal peso del paziente, dal regime di trattamento e dall'esito del TEV.

Inoltre, non si è osservato alcun raggruppamento per nessuno dei parametri di farmacocinetici per quanto riguarda l'efficacia, il sanguinamento o gli eventi avversi. «I pochi pazienti nei quali i trombi non si sono risolti non avevano livelli di farmaco inferiori a quelli nei quali il problema si è risolto e quelli che hanno avuto sanguinamenti non avevano livelli superiori rispetto a quelli che non hanno manifestato questa complicanza» ha spiegato Young.

Risultati simili con le compresse e con la nuova formulazione in sospensione

I risultati sono apparsi simili con la formulazione in compresse o quella in sospensione, la quale ha mostrato una buona accettabilità e appetibilità.



«Lo sviluppo di un farmaco come rivaroxaban - che è approvato da molti anni per gli adulti - e la sua disponibilità per i bambini sarà un enorme passo avanti nel rendere il trattamento del TEV molto più semplice e meno doloroso» ha affermato l'autore.

“I regimi posologici che abbiamo sviluppato per i bambini di varie età hanno consentito di raggiungere livelli di farmaci nel sangue identici a quelli osservati negli adulti, che era l'obiettivo» ha proseguito Young. «Quelle dosi e quei livelli di farmaco hanno portato a risultati positivi in termini di efficacia e sicurezza. ... Questi risultati forniscono ulteriori e dettagliate prove del fatto che rivaroxaban non solo è efficace e sicuro da usare nei bambini, ma che abbiamo una comprensione dettagliata di come dosarlo in bambini e adolescenti con un peso che può andare da un minimo di 2 kg a un massimo di 150 kg. Questi risultati dovrebbero portare in ultima analisi all'approvazione di rivaroxaban per la popolazione pediatrica e alla disponibilità della formulazione liquida che abbiamo usato in questo studio».

«La Food and Drug Administration sta mettendo alcuni paletti perché vuole più dati sui bambini con malattie cardiache che potrebbero averne bisogno, ma penso che non sia giusto e che in base ai dati che abbiamo già disponibili il farmaco dovrebbero essere approvato per il TEV in questa popolazione».

Nuovo standard of care per i bambini

«Il TEV è un evento raro nei bambini, ma rappresenta un vero problema nei bambini ricoverati in ospedale, per esempio a causa di sindromi cardiache congenite e in quelli che hanno un tumore, molti dei quali richiedono l'impianto di cateteri permanenti per le terapie. Il trattamento standard finora era l'eparina a basso peso molecolare, ma questo farmaco richiede iniezioni sottocutanee giornaliere o due volte al giorno, il che non è facile da fare in questi bambini con malattie croniche» ha commentato Roy Silverstein, del Medical College of Wisconsin di Milwaukee, nonché presidente dell'ASH.

«Penso che questo rivaroxaban diventerà il nuovo standard di cura per la popolazione pediatrica» ha previsto l'esperto, aggiungendo che sebbene quest'indicazione non sia ancora stata approvata dall'Fda, dovrebbe arrivare in tempi relativamente rapidi.

Bibliografia

G. Young, et al. Rivaroxaban for Treatment of Pediatric Venous Thromboembolism. an Einstein-Jr Phase 3 Dose-Exposure-Response Evaluation. Blood (2019);134 (Supplement_1):164.

[Leggi](#)



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Tromboembolia venosa, aggiunta di aspirina all'anticoagulante orale fa più male che bene

Combinare l'aspirina con un anticoagulante orale ad azione diretta (DOAC) per la prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso (TEV) o la prevenzione dell'ictus associato alla fibrillazione atriale non valvolare, senza una chiara indicazione, potrebbe non essere una buona idea. Lo indicano i dati di un ampio registro statunitense, presentati in conferenza stampa durante l'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Dall'analisi dei dati del registro, infatti, emerge che nei pazienti con fibrillazione atriale o una storia di TEV che avevano preso ogni giorno un'aspirina in aggiunta a un DOAC che era stato loro prescritto per trattare o prevenire la formazione dei trombi, i tassi di complicanze emorragiche sono stati significativamente più alti rispetto ai pazienti che avevano assunto solo il DOAC.

Ma non solo. L'aggiunta dell'aspirina sembra non offrire alcun valore aggiunto sul fronte dell'efficacia, in quanto dopo un anno di trattamento non si sono trovate differenze tra i due gruppi nei tassi di ictus, infarto o TEV.

Più danni che benefici per alcuni pazienti

«Il ruolo dell'aspirina in combinazione con i nuovi DOAC non è ben chiaro» ha affermato in conferenza stampa l'autore principale dello studio, **Jordan Schaefer**, della divisione di Ematologia/Oncologia dell'Università del Michigan di Ann Arbor. «In



Il professor Jordan Schaefer.

base ai nostri risultati, l'aggiunta di aspirina può causare più danni che benefici per alcuni pazienti, aumentando i tassi di sanguinamento senza migliorare l'incidenza della trombosi».

Lo studio di Schaefer e i colleghi ha coinvolto 2045 pazienti seguiti presso sei centri del Michigan dal gennaio 2009 al giugno 2019; è emerso che, di questi, quasi un terzo (647) assumeva aspirina, in aggiunta al DOAC, anche se non c'erano indicazioni chiare per farlo, come ad esempio un infarto recente.

«Continuiamo a vedere un numero elevato di pazienti che assumono aspirina, ma poiché si tratta di un farmaco prontamente disponibile da banco, i medici potrebbero non sapere che un paziente lo sta assumendo» ha detto Schaefer, aggiungendo che «di fronte a un pazienti in terapia con DOAC, bisogna considerare attentamente i rischi e benefici relativi dell'aggiunta o della continuazione dell'aspirina».

I DOAC come apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban sono nuovi anticoagulanti orali prescritti frequentemente per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale e per la prevenzione e il trattamento degli episodi ricorrenti di trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Le cartelle cliniche dei pazienti inseriti nel registro non indicavano se la terapia con aspirina fosse stata iniziata dal paziente, di sua iniziativa, o raccomandata da un medico.

Più sanguinamenti aggiungendo l'aspirina

I ricercatori hanno concentrato la loro analisi su due gruppi di 639 pazienti abbinati che presentavano dati demografici, comorbilità e farmaci concomitanti assunti simili. Dei pazienti che prendevano aspirina, la maggior parte (il 90,3%) assumeva il farmaco a basso dosaggio (≤ 100 mg al giorno).

Nell'arco di un follow-up medio di 15,2 mesi, i pazienti che assumevano un DOAC più aspirina hanno avuto 319 episodi di sanguinamento contro i 261 registrati nel gruppo che assumeva solo il DOAC, il 22% in più nel gruppo trattato con la combinazione dei due farmaci (**tabella 1**).

Questa differenza è dipesa in gran parte dai sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti, che sono risultati quasi il 40% in più nel gruppo di pazienti trattato con la doppia terapia. I sanguinamenti più comuni sono risultati i lividi, i sanguinamenti intestinali e i sanguinamenti del tratto urinario.

Patient Characteristics			
	After Matching		
	DOAC N=639	DOAC+ASA N=639	Standardized Difference
DOAC			
Apixaban	426 (66.7)	433 (67.8)	-0.02
Dabigatran	6 (0.9)	8 (1.3)	-0.03
Edoxaban	2 (0.3)	1 (0.2)	0.04
Rivaroxaban	205 (32.1)	197 (30.8)	0.03
DOAC dose^a			
Low dose	79 (12.4)	78 (12.2)	-0.01
High dose	560 (87.6)	561 (87.8)	
Demographics			
Age, y (mean \pm SD)	71.6 \pm 12.4	71.8 \pm 11.4	0.01
Gender (% male)	357 (55.9)	357 (55.9)	0.00
Indication			
AF/Aflutter	475 (74.3)	476 (74.5)	0.00
DVT/PE	165 (25.8)	167 (26.1)	-0.01
Both	1 (0.2)	4 (0.6)	-0.07
Other (mean \pm sd, median)			
Follow-up (Months)	15.2 \pm 9.8	15.2 \pm 10.7	0.00
Modified HAS-BLED ^c	2.4 \pm 1.1	3.5 \pm 1.1	0.95
CCI	4.8 \pm 1.9	5.0 \pm 1.9	0.11
Outcomes			
	DOAC Only N=639	DOAC+ ASA N=639	p-value
New Thrombosis	18 (2.8)	19 (2.9)	1.00
Stroke (ischemic/embolic)	4 (0.6)	3 (0.5)	1.00
TIA	2 (0.3)	2 (0.3)	1.00
PE	3 (0.5)	1 (0.1)	0.63
DVT	4 (0.6)	7 (1.1)	0.55
MI	1 (0.2)	0 (0.0)	-
New Bleed	261 (40.8)	319 (49.9)	0.02
Fatal	2 (0.3)	0 (0.0)	0.50
Life Threatening	10 (1.6)	14 (2.2)	0.54
Major	30 (4.7)	31 (4.9)	1.00
CRNMB	109 (17.1)	151 (23.6)	0.01
Non-major	209 (32.7)	265 (41.5)	0.01
Intracranial or intraspinal	5 (0.7)	3 (0.5)	0.73
ER Visit	118 (18.5)	145 (22.7)	0.11
Hospitalization	73 (11.4)	95 (14.9)	0.10
For bleeding	61 (9.5)	82 (12.8)	0.09
For clotting	12 (1.9)	13 (2.0)	1.00

Tabella 1.

Incidenza della trombosi simile con o senza l'aggiunta di aspirina

I tassi osservati di trombosi (ictus, TEV e infarti) sono risultati simili tra coloro che assumevano entrambi i medicinali e coloro che prendevano solo il DOAC (19 e 18 eventi).

Gli unici due sanguinamenti fatali si sono registrati nel gruppo di pazienti che assumevano il solo DOAC, mentre i pazienti in terapia con l'associazione hanno effettuato più accessi al pronto soccorso e ricoveri, principalmente a causa dei sanguinamenti, ma queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica.

«Chiedersi se aggiungere o continuare l'aspirina oppure no è un quesito clinico comune di fronte a pazienti ai quali è stato prescritto un DOAC. Per alcuni non abbiamo visto un chiaro vantaggio» ha detto Schaefer. «Per i medici è davvero importante valutare se i pazienti stiano usando l'aspirina e, parimenti, è importante che i pazienti non prendano semplicemente un farmaco perché è facile procurarselo come farmaco da banco, ma piuttosto parlino con il proprio medico per capire se aggiungere l'aspirina nel loro caso è sicuro e se ne hanno fortemente bisogno».

L'autore ha anche detto di sperare che questi dati aumentino la consapevolezza all'interno della comunità medica e portino a mettere in campo interventi volti a ridurre il numero di pazienti trattati in modo inappropriato con l'aspirina.

Necessari ulteriori studi

L'analisi presentata a Orlando rafforza ulteriormente i dati di uno studio precedente del gruppo di Schaefer, pubblicato su JAMA Internal Medicine, che ha mostrato come alcuni pazienti trattati con aspirina e warfarin abbiano avuto un maggior numero di episodi emorragici rispetto a quelli in terapia con

il solo warfarin. Analogamente a quanto visto nel lavoro presentato all'ASH, i due gruppi di pazienti non hanno mostrato differenze sostanziali nei tassi di infarto, ictus o TEV. Servirebbero ulteriori studi, ha detto Schaefer, per verificare se l'associazione di DOAC più aspirina sia più sicura di quella con warfarin più aspirina e per confrontare gli eventi emorragici e gli outcome del trattamento con i singoli DOAC.

Sebbene lo studio sia stato condotto solo su pazienti del Michigan, Schaefer ha detto che il mix delle cliniche era rappresentativo di diversi pazienti, diverse regioni geografiche (urbane, extraurbane e rurali) e diversi centri accademici e territoriali. A causa delle dimensioni ridotte dello studio, gli autori non sono stati in grado di valutare completamente le differenze negli outcome relativi al TEV o di valutare alcuni importanti sottogruppi, compresi quelli che potrebbero trarre beneficio dall'aggiunta di aspirina.

In generale, ha concluso Schaefer, «questi risultati devono essere confermati in studi più ampi, ma fino a quando tali dati non saranno disponibili, medici e pazienti dovrebbero continuare a bilanciare i rischi e i benefici relativi dell'aggiunta di aspirina al DOAC. Nei prossimi studi si dovranno valutare i sottogruppi chiave, per vedere se una particolare popolazione può beneficiare della terapia di combinazione rispetto al DOAC in monoterapia».

Bibliografia

J.K. Schaefer, et al. Impact of Adding Aspirin to Direct Oral Anticoagulant Therapy without an Apparent Indication. Blood (2019);134 [Supplement_1]:787.

[Leggi](#)



VARIE

Videointerviste dal post-ASH 2019



Iscriviti alla newsletter settimanale di PharmaStar



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Videointerviste dal post-ASH 2019



Professor Angelo Michele Carella

Sindromi mieloproliferative: le ultime novità dal congresso ASH 2019

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Emanuele Angelucci

Sindromi mielodisplastiche, le ultime novità in terapia dal congresso ASH

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Francesco Passamonti

Trattamento della mielofibrosi: le ultime novità dal congresso ASH 2019

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Sergio Siragusa

Le novità del congresso ASH 2019 sulla terapia delle malattie della coagulazione

 **GUARDA IL VIDEO**



Professor Domenico Girelli

Metabolismo del ferro, quali novità dal congresso americano di ematologia?

 **GUARDA IL VIDEO**



In prima linea nel cambiamento del sistema salute per trasformare l'innovazione scientifica in valore per i pazienti

astellas.com/it

@ Giugno 2017 Astellas Pharma Europe Ltd. NPR/17/0001/APEL



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Dove la scienza può arrivare.



www.astrazeneca.com



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

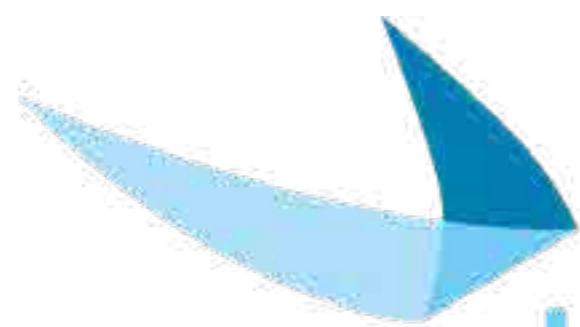
LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE



bluebirdbio®



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.

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

celgene.it



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE



Soluzioni terapeutiche
all'avanguardia per una
migliore qualità di vita.

Quando i nostri ricercatori guardano una molecola vedono il suo futuro.

Da 30 anni, i nostri farmaci migliorano la salute e la qualità di vita di milioni di pazienti in tutto il mondo.

HIV/AIDS, malattie epatiche, ematologia e oncologia, malattie infiammatorie e respiratorie sono in attesa della prossima generazione di farmaci innovativi. Questo è il nostro obiettivo, questo il nostro impegno.

© 2019 Gilead Sciences, Inc.



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

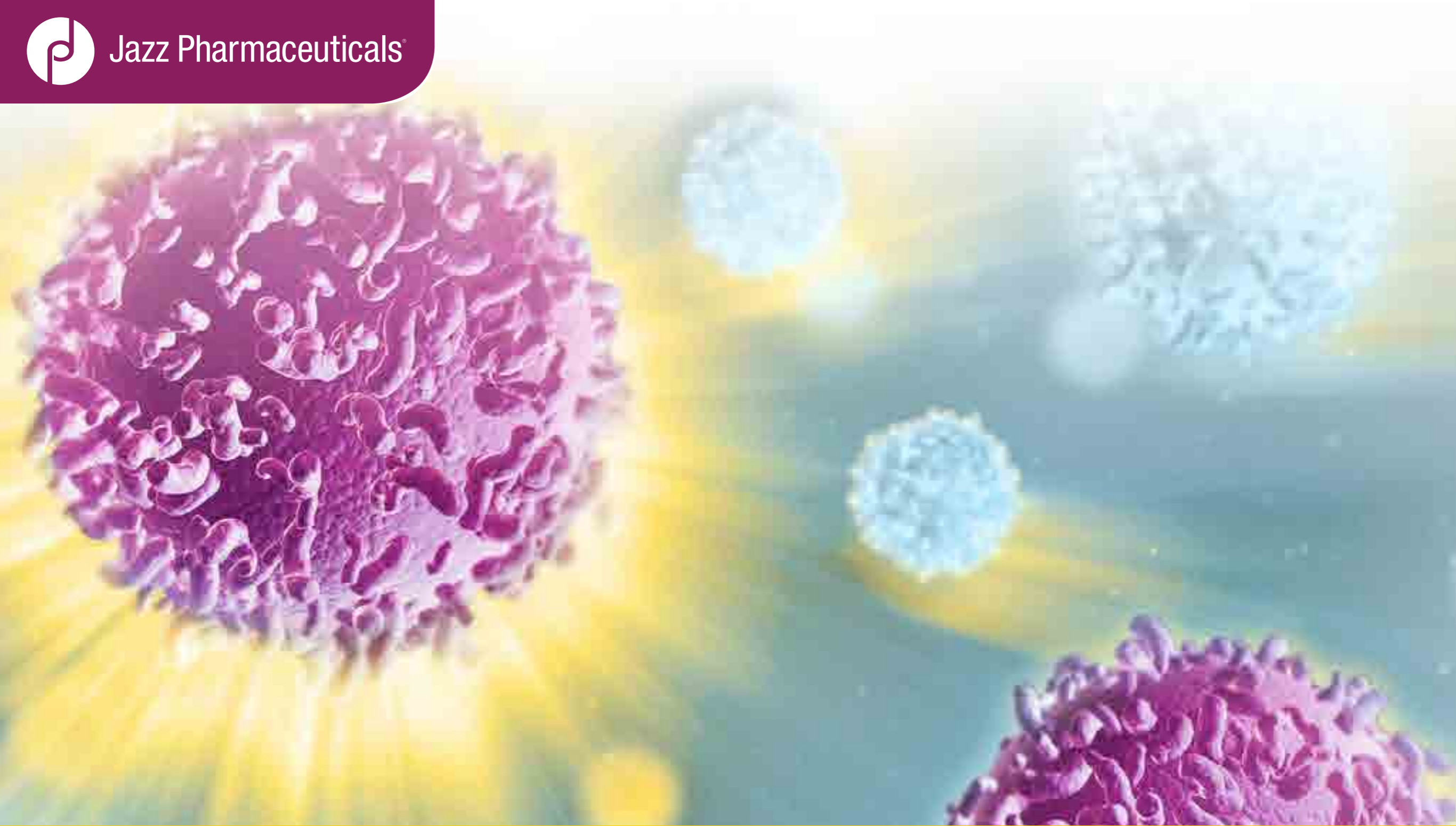
LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE



Jazz Pharmaceuticals is a global biopharmaceutical company that develops life-changing medicines for people with limited or no options, so they can live their lives more fully. By transforming biopharmaceutical discoveries into novel medicines, we are working to give people around the world the opportunity to redefine what's possible – to make the “small wins” big again.

©2019 Jazz Pharmaceuticals plc. All rights reserved.



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Novartis Italia



Per cambiare la medicina, nei fatti

In Novartis, affrontiamo con la forza dell'innovazione scientifica alcune tra le sfide sanitarie più impegnative della società. I nostri ricercatori lavorano per allargare i confini della scienza, ampliare la comprensione delle malattie e sviluppare prodotti innovativi in aree dove ci sono grandi bisogni medici ancora non soddisfatti.

Con passione, siamo impegnati a scoprire nuovi modi per prolungare e migliorare la vita dei pazienti.



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

Oltre **200** tipi di tumori. **1** diagnosi precisa.
120 anni di coraggio nella ricerca.

Per noi l'avanguardia in oncologia non è questione di numeri, ma di persone.



Perché sappiamo che dietro ogni numero c'è una storia. La nostra, lunga 120 anni, è fatta di coraggio nella ricerca scientifica e nell'innovazione in oltre 200 tipi di tumori. Ogni giorno ci impegniamo con coraggio a ricercare il giusto trattamento per il giusto gruppo di pazienti, ridefinendo l'approccio terapeutico con lo sviluppo di nuove target therapies, immunoterapie e attraverso la profilazione genomica. Perché per noi, se non esiste un paziente identico all'altro, allora non possono esistere due terapie identiche.



CAR T
E CAR NK

LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA
MULTIPLO

ANEMIE

TROMBOSI

VARIE

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

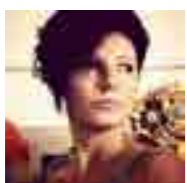
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

HA REALIZZATO LO SPECIALE



Alessandra Terzaghi

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.

SEGUICI SU



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT



Iscriviti alla newsletter
di PharmaStar

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT

