

25° congresso EHA

**EUROPEAN HEMATOLOGY
ASSOCIATION**

Virtual congress, 11-14 giugno 2020

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**208 PAGINE
23 PODCAST
42 ARTICOLI**



Le sezioni

**LEUCEMIE
ACUTE**

8 articoli

i

**LEUCEMIE
CRONICHE**

5 articoli

i

**MIELOMA
MULTIPLO**

7 articoli

i

LINFOMI

4 articoli

i

EMOGLOBINOPATIE

5 articoli

i

**SINDROMI
MIELODISPLASTICHE**

3 articoli

i

**SINDROMI
MIELOPROLIFERATIVE**

2 articoli

i

VARIE

8 articoli

i

LEUCEMIE ACUTE

Leucemia mieloide acuta, venetoclax aggiunto a ipometilante in prima linea allunga la vita nel paziente anziano

Leucemia mieloide acuta FLT3+ recidivata/refrattaria, gilteritinib conferma il suo vantaggio sulla chemio anche a lungo termine

Leucemia mieloide acuta, a 5 anni CPX-351 continua a migliorare la sopravvivenza rispetto allo standard

Leucemia mieloide acuta, CPX-351 conferma efficacia e sicurezza anche nella vita reale. Studio italiano

Leucemia linfoblastica acuta pediatrica, radiochemioterapia meglio della sola chemio prima del trapianto di cellule staminali

Leucemia mieloide acuta, promettenti cellule CAR-T con doppio CAR anti-CD33-CLL1

Leucemia mieloide acuta, aggiunta di iadademstat ad azacitidina aumenta la risposta nell'anziano

Leucemia mieloide acuta, promettenti i primi dati di SEL24/MEN1703, doppio inibitore orale delle chinasi PIM/FLT3



Seguici sulla pagina PharmaStar di LinkedIn



LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

MIELOMA
MULTIPLO

LINFOMI

EMOGLOBINO-
PATIE

SINDROMI MIELO-
DISPLASTICHE

SINDROMI MIELO-
PROLIFERATIVE

VARIE

Leucemia mieloide acuta, venetoclax aggiunto a ipometilante in prima linea allunga la vita nel paziente anziano

Nei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi, non idonei per una terapia intensiva, l'aggiunta dell'inibitore del Bcl-2 venetoclax alla terapia standard, l'agente ipometilante azacitidina, migliora in modo significativo la sopravvivenza globale (OS) e altri outcome. Lo dimostrano i risultati dello studio di fase 3 **VIALE-A**, presentato in una sessione orale fra i late breaking abstracts al congresso virtuale della European Hematology Association (EHA).

Con la combinazione dei due farmaci si è osservato un aumento di oltre il 50% dell'OS mediana, con una riduzione del rischio

di decesso del 34%. Inoltre, aggiungendo venetoclax all'azacitidina più del doppio dei pazienti ha raggiunto la risposta completa ed è aumentato in modo sostanziale il numero di coloro che hanno raggiunto l'indipendenza trasfusionale.

«Siamo lieti di confermare che la combinazione di azacitidina e venetoclax ha portato a un miglioramento significativo della sopravvivenza globale in pazienti anziani con leucemia di nuova diagnosi, non idonei per la chemioterapia intensiva standard» ha dichiarato l'autrice principale dello studio, **Courtney DiNardo**, dell'MD Anderson Cancer Center della Univer-



Prof. Adriano Venditti

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



sity of Texas di Houston. «Le risposte si sono osservate rapidamente, spesso all'interno di un ciclo, e sono state osservate in tutti i gruppi di rischio citogenetico e in quelli con le varie mutazioni molecolari. Il profilo di sicurezza e tollerabilità ha mostrato un aumento delle citopenie, in particolare la neutropenia, che tuttavia possono essere efficacemente gestite con appropriate linee guida».

Inoltre, ha aggiunto la professoressa, «la combinazione di azacitidina e venetoclax è risultata associata a un miglioramento significativo dei tassi di risposta, della durata della remissione e dell'indipendenza trasfusionale e rappresenta un vero cambiamento di paradigma nel trattamento dei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta».

«Si tratta di dati di estremo interesse e di estrema importanza, perché ora abbiamo a disposizione una terapia che ha dimostrato di essere più efficace rispetto a quello che era fino ad oggi lo standard di cura in un gruppo di pazienti a pessima prognosi per età e caratteristiche biologiche» ha commentato ai nostri microfoni **Adriano Venditti**, Professore di Ematologia e Direttore dell'U.O.S.D. Malattie Mieloproliferative del Policlinico di Roma 'Tor Vergata', uno dei centri italiani che ha partecipato allo studio.

Dello stesso parere anche un altro esperto italiano che è tra gli autori del trial: «Ritengo che questo studio stabilisca un nuovo standard of care: i pazienti anziani e/o non candidabili alla chemioterapia intensiva, che fino ad oggi venivano trattati in prima linea con agenti ipometilanti, d'ora in avanti dovrebbero essere trattati praticamente tutti con l'associazione venetoclax più azacitidina» ha dichiarato **Felicetto Ferrara**, Direttore della Divisione di Ematologia dell'AO Cardarelli di Napoli.

Lo studio VIALE-A

in
30"

PATOLOGIA

Leucemia mieloide acuta

TIPO DI STUDIO

Trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti di nuova diagnosi anziani e/o non candidabili a chemioterapia intensiva di induzione

N. DI PAZIENTI TRATTATI

433

TRATTAMENTO VALUTATO

Venetoclax + azacitidina vs placebo + azactidina

RISULTATI PRINCIPALI

OS: 14,7 mesi vs 9,6 mesi (HR 0,66)

Tasso di CR: 66,4% vs 28,3%

Indipendenza trasfusionale per ≥ 8 settimane: 58% vs 34%

EA ematologici di grado 3/4: 82% vs 68%

EA non ematologici di grado 3/4: 17% vs 31%

MESSAGGIO CHIAVE

La combinazione venetoclax + azacitidina dovrebbe diventare il nuovo *standard of care* in questo setting

«In alcuni di questi sottogruppi molecolari, i risultati ottenuti con la combinazione sono talmente favorevoli che portano a chiedersi se non valga la pena di sostituire con questa anche la chemioterapia di induzione, nei pazienti che potrebbero farla» ha aggiunto Ferrara.

La leucemia mieloide acuta e il razionale d'uso di venetoclax

La leucemia mieloide acuta colpisce principalmente gli anziani e vari studi hanno mostrato che l'età mediana al momento della diagnosi è di circa 70 anni.

I pazienti di età pari o superiore a 75 anni, o che hanno comorbidità significative, non possono essere sottoposti a una chemioterapia di induzione intensiva, e per questo motivo la loro prognosi è rimasta infausta per decenni.

Anche il trattamento standard con agenti ipometilanti (HMA) a basso dosaggio non dà buoni risultati: bassi tassi di risposta,

inferiori al 40%, tempi di risposta prolungati e un'OS mediana inferiore all'anno.

La proteina anti-apoptotica Bcl-2 è sovraespressa nella leucemia mieloide acuta e nelle cellule staminali della leucemia mieloide acuta.

Venetoclax, che è altamente selettivo per Bcl-2, ha dimostrato una promettente attività clinica in combinazione con un HMA in uno studio clinico di fase 1b su pazienti anziani con leucemia mieloide acuta, non trattati in precedenza.

Sulla base di questo trial, la combinazione di venetoclax e azacitidina è già stata approvata in diversi Paesi (compresa l'Italia, dove è disponibile dal marzo scorso secondo la legge 648) come trattamento di prima linea per i pazienti con leucemia mieloide acuta anziani o comunque non candidabili a una chemioterapia di induzione intensiva. Serviva però uno studio di fase 3 di conferma, quale lo studio VIALE A.



Prof. Felicetto Ferrara

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



Lo studio VIALE-A

Lo studio VIALE-A (NCT02993523) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, controllato e in doppio cieco, che ha coinvolto pazienti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi non candidabili a una terapia di induzione intensiva perché troppo anziani (età ≥ 75 anni) o per la presenza di svariate comorbidità.

I partecipanti non dovevano essere già stati trattati né con venetoclax né con azacitidina ed erano inoltre esclusi dall'arruolamento anche i pazienti con caratteristiche genetiche o citogenetiche favorevoli.

In totale sono stati arruolati 433 pazienti, assegnati secondo un rapporto 2:1 al trattamento con venetoclax o un placebo, in entrambi i casi in associazione con azacitidina.

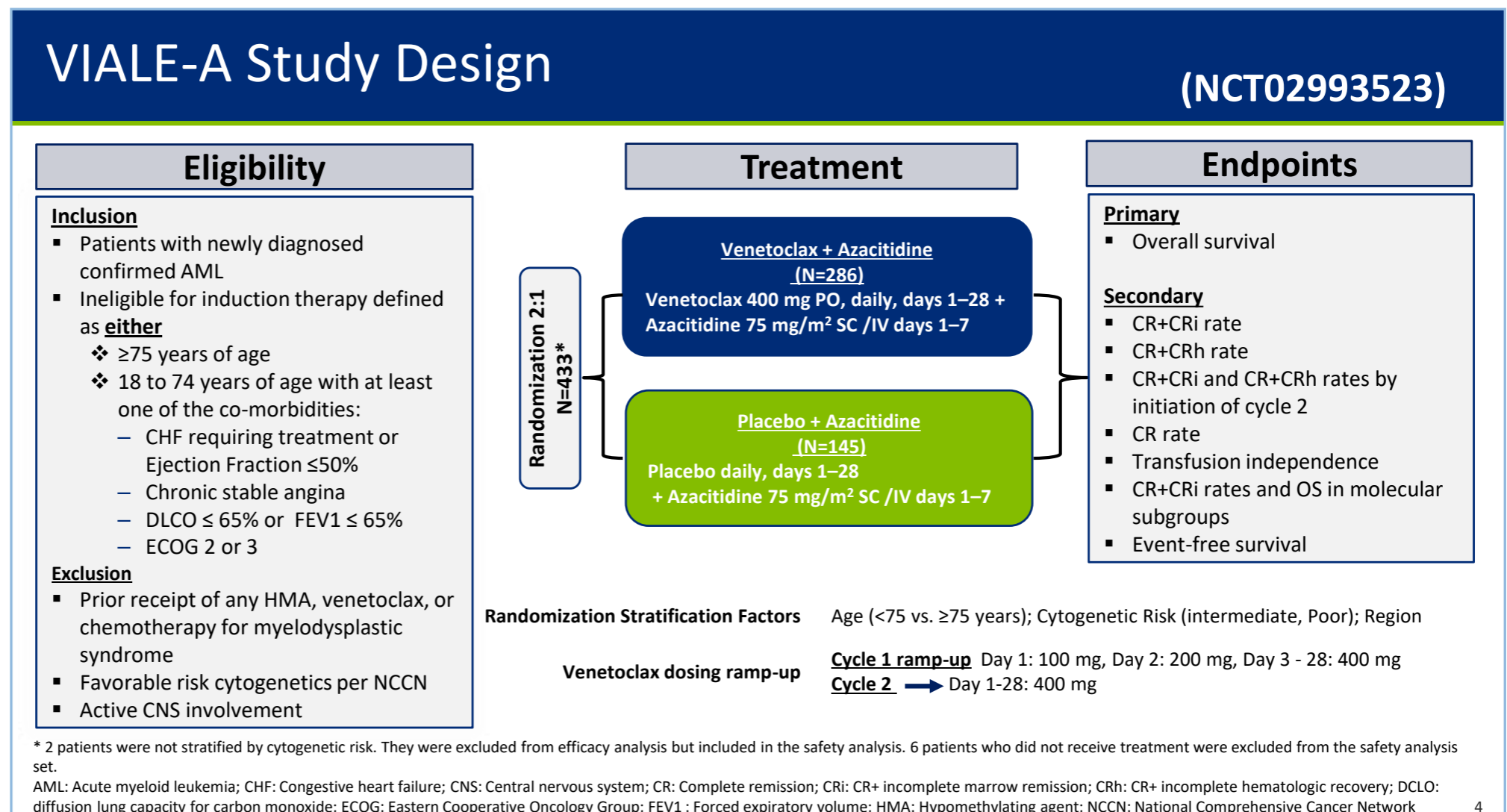
I partecipanti assegnati al trattamento con la combinazione sono stati trattati con azacitidina 75 mg/m² per via sottocutanea o endovenosa per i primi 7 giorni in cicli di 4 settimane e venetoclax 400 mg una

volta al giorno per tutte le 4 settimane con un aumento graduale della dose nei primi 3 giorni del primo ciclo, mentre i pazienti del gruppo di controllo sono stati trattati con azacitidina allo stesso dosaggio del gruppo sperimentale più un placebo orale una volta al giorno per tutte le 4 settimane di ogni ciclo.

L'OS era l'endpoint primario dello studio, mentre gli endpoint secondari comprendevano il tasso di remissione completa (CR, definita in diversi modi), l'indipendenza dalle trasfusioni e la sopravvivenza libera da eventi (EFS).

Maggior parte dei pazienti over 75

L'età mediana dei partecipanti era di 76 anni e circa il 60% aveva 75 anni o più.



Tre quarti dei pazienti presentavano una leucemia mieloide acuta *de novo*, due terzi avevano una leucemia mieloide acuta senza alterazioni mielodisplastiche, il 45% presentava uno performance status ECOG pari a 2 o 3, circa la metà aveva una conta dei blasti midollari del 50% o superiore e i due terzi avevano una citogenetica a rischio intermedio.

Miglioramento significativo della sopravvivenza con la combinazione venetoclax più azacitidina

«Lo studio ha pienamente raggiunto il suo obiettivo principale, cioè il miglioramento della sopravvivenza globale con la combinazione venetoclax-azacitidina» ha spiegato Venditti.

Dopo un follow-up mediano di circa 20 mesi, l'OS mediana è risultata di 14,7 mesi nel braccio trattato con venetoclax più azacitidina contro 9,6 mesi in quello trattato con la sola azacitidina più il placebo (HR 0,66, IC al 95% 0,52-0,85, P < 0,001). «Una differenza sostanziale e altamente significativa» ha commentato il professore.

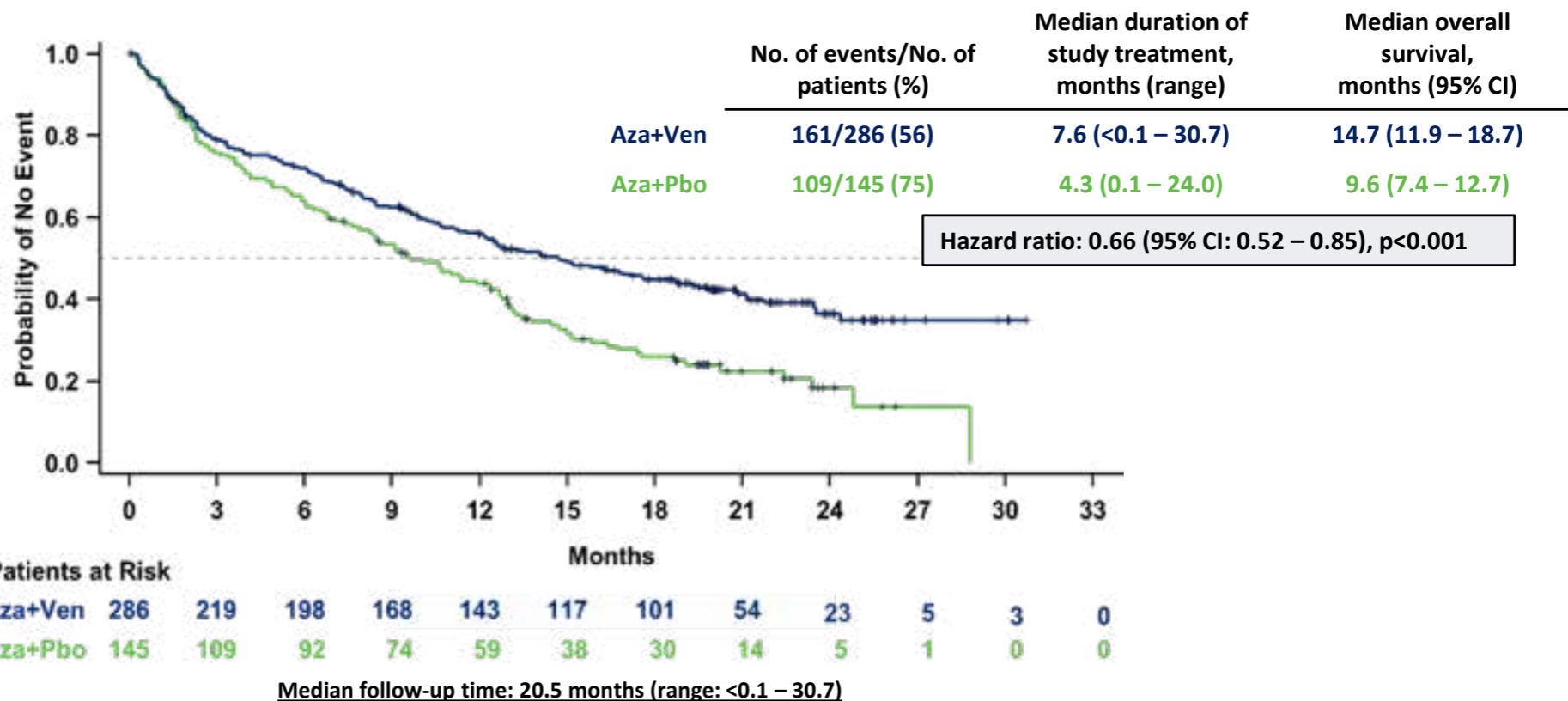
La durata mediana del trattamento è risultata di 7,6 mesi con venetoclax più azacitidina e 4,3 mesi con il placebo più azacitidina.

Il vantaggio insito nell'aggiunta di venetoclax all'ipometilante si è osservato in tutti sottogruppi analizzati. Infatti, i risultati sono stati a favore di venetoclax indipendentemente dal sesso, dall'età del paziente, dal fatto che la leucemia mieloide acuta fosse *de novo* oppure secondaria a una mielodisplasia, dal rischio citogenetico (intermedio oppure sfavorevole) o dai marker molecolari associati alla malattia.

Aggiunta di venetoclax migliora i tassi di remissione completa

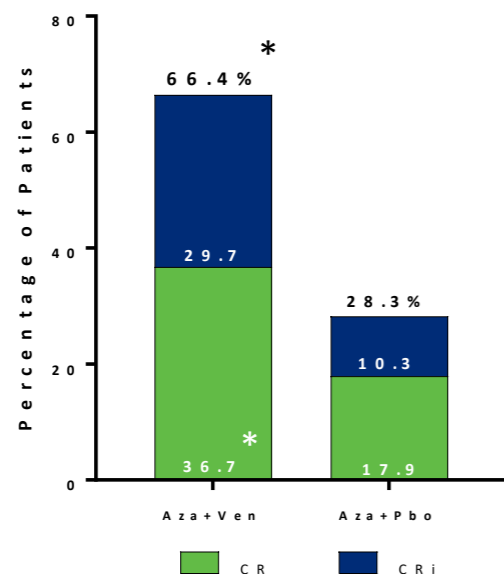
«Anche i dati relativi ai tassi di remissione sono promettenti e di estremo interesse» ha osservato Venditti.

Overall Survival



Aza: Azacitidine; Pbo: Placebo; Ven: Venetoclax; The distributions were estimated for each treatment arm using Kaplan-Meier methodology and compared using the log-rank test stratified by age (18-<75, ≥75 years) and cytogenetic risk (intermediate risk, poor risk). The hazard ratio between treatment arms were estimated using the Cox proportional hazards model with the same stratification factors used in the log-rank test.

Composite Response Rate (CR+CRi)



	No. of treatment cycles, median (range)	Median time to CR/CRi, Months (range)	*CR+CRi by initiation of Cycle 2, n (%)
Aza+Ven (n=286)	7.0 (1.0 – 30.0)	1.3 (0.6 – 9.9)	124 (43.4)
Aza+Pbo (n=145)	4.5 (1.0 – 26.0)	2.8 (0.8 – 13.2)	11 (7.6)

*CR+CRi rate, CR rate, and CR+CRi by initiation of cycle 2 are statistically significant with p<0.001 by CMH test

Aza: Azacitidine; Pbo: Placebo; Ven: Venetoclax; CR: Complete remission; CRi: CR with incomplete-count recovery; CR was defined as absolute neutrophil count >10³/μL, platelets >10⁵/μL, red cell transfusion independence (TI), and bone marrow with <5% blasts; CRi was defined as all criteria for CR, except for neutropenia ≤10³/μL or thrombocytopenia ≤10⁵/μL. CR + CRi rate was compared using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by age (18 – < 75, ≥ 75) and cytogenetic risk (intermediate, poor).

L'associazione di venetoclax con l'azacitidina, infatti, si è associata a un miglioramento significativo del tasso di remissione completa (inclusa la remissione completa con recupero incompleto dell'emocromo), tasso che è risultato del 66,4% nel braccio trattato con l'inibitore di Bcl-2 contro 28,3% nel braccio di controllo (P < 0,001). «L'aggiunta di venetoclax ha permesso di ottenere circa il 40% di risposte in più rispetto alla sola azacitidina, un risultato importante e promettente per la cura dei nostri pazienti» ha sottolineato Venditti.

Inoltre, con la combinazione, più pazienti hanno risposto in modo rapido al trat-



tamento. Infatti, i pazienti che hanno raggiunto la remissione completa (con o senza recupero completo dell'emocromo) già durante il primo ciclo di terapia sono stati il 43,4% nel braccio trattato con venetoclax, contro il 7,6% nel braccio placebo.

Di nuovo, l'analisi dei sottogruppi ha mostrato una differenza consistente e ampia nei tassi di remissione completa a favore di venetoclax in tutti i casi.

«In particolare, nel sottogruppo di pazienti con citogenetica sfavorevole si è ottenuto un tasso di remissione del 53%, un risultato nettamente migliore rispetto a quello che si osserva sia con la chemioterapia intensiva di induzione sia con l'azacitidina da sola» ha osservato Ferrara.

«Per quanto riguarda i sottogruppi molecolari, i risultati migliori si sono ottenuti nel sottogruppo dei pazienti con mutazioni di IDH 1 e 2, in quello con mutazioni di FLT3, e in quello con mutazioni di NPM1, nei quali i tassi di remissione sono risultati compresi fra il 67 e il 75%» ha specificato il professore.

La durata mediana della remissione completa è stata di 17,5 mesi con l'inibitore di Bcl-2 e 13,4 mesi con il placebo. Un'analisi separata, limitata ai pazienti che hanno raggiunto la remissione completa, ha prodotto una differenza simile nella durata della risposta.

Più pazienti indipendenti dalle trasfusioni con venetoclax

Un altro dato importante riguarda l'indipendenza dalle trasfusioni. Nel braccio trattato con venetoclax, un numero si-

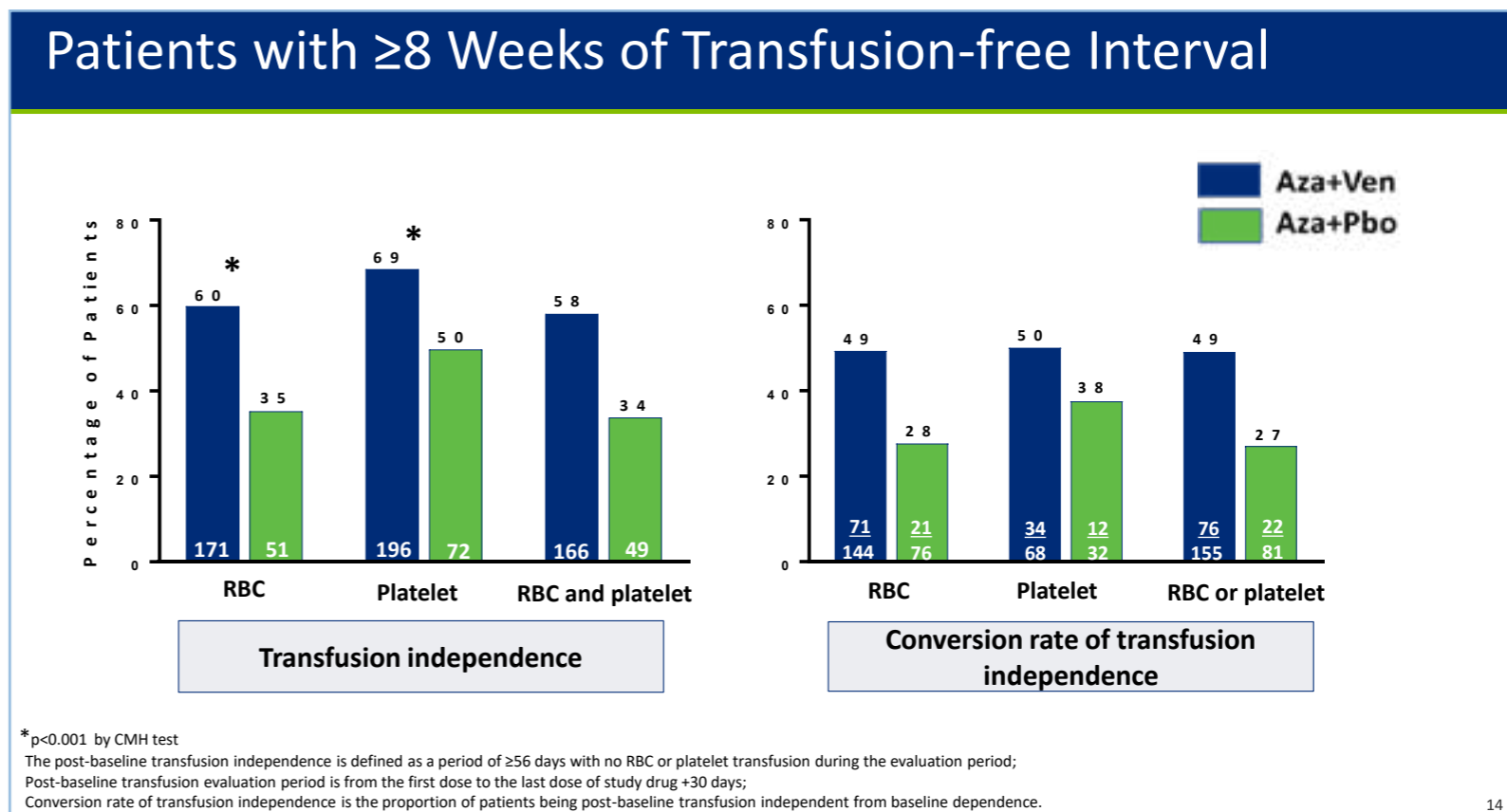
gnificativamente maggiore di pazienti ($P < 0,001$) ha raggiunto l'indipendenza trasfusionale per almeno 8 settimane.

«L'indipendenza trasfusionale è un aspetto molto importante che ha un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti» ha sottolineato Venditti.

Il vantaggio del braccio sperimentale è risultato evidente sia che l'intervallo senza trasfusioni fosse definito in base alla conta dei globuli rossi (60% contro 35%), sia che fosse definito in base alla conta piastrinica (69% contro 50%) o in base a entrambe le conte (58% contro 34%).

Profilo di sicurezza gestibile

Sul fronte della sicurezza, gli eventi avversi ematologici di grado 3/4 hanno avuto un'incidenza dell'82% nel braccio venetoclax contro 68% nel braccio di controllo. Sono state più frequenti nel braccio trattato con l'inibitore sia la trombocitopenia (45%



contro 38%), sia la neutropenia (42% contro 29%), sia la neutropenia febbrile (42% contro 19%), sia l'anemia (26% contro 20%) sia la leucopenia (21% contro 12%).

«L'effetto avverso di maggior interesse è la mielodepressione associata alla combinazione venetoclax-azacitina, che è stata comunque gestita secondo i protocolli standard utilizzati anche per la mielodepressione indotta dalla chemioterapia: supporto trasfusionale, antibiotici in caso di neutropenia febbrile, fattori di crescita» ha osservato Venditti.

«Anche la necessità di interrompere la somministrazione del farmaco è stata più comune nel braccio trattato con venetoclax, ma questo ce lo aspettavamo, perché la popolazione studiata è una popolazione di pazienti fragili, nella quale non si può sperare di ottenere una risposta senza avere questi tipo di complicanze» ha commentato Ferrara.

Le tossicità non ematologiche di grado 3/4 sono risultate, invece, più comuni nel braccio di controllo (17% con venetoclax contro 31% con il placebo), e l'ipopotassiemia è stata quella più frequente in entrambi i bracci (10-11%).

Alessandra Terzaghi

Bibliografia:

C.D. DiNardo, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venetoclax with azacitidine vs azacitidine in treatment-naive patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive therapy: VIALE-A. EHA 2020; abstract LBA-1. [Leggi](#)



Leucemia mieloide acuta FLT3+ recidivata/ refrattaria, gilteritinib conferma il suo vantaggio sulla chemio anche a lungo termine

Nei pazienti con leucemia mieloide acuta recidivante o refrattaria che presentano mutazioni del gene FLT3 (FLT3-positiva o FLT3+), il trattamento con l'inibitore di FLT3 gilteritinib continua a dimostrare di migliorare in modo significativo i tassi di remissione completa e la sopravvivenza globale (OS) rispetto alla chemioterapia di salvataggio e il vantaggio si mantiene oltre l'anno. Lo dimostrano i nuovi dati dello studio di fase 3 **ADMIRAL**, presentati al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), che quest'anno si è tenuto in modalità virtuale a causa dell'emergenza Covid-19.

«Gilteritinib si è dimostrato superiore a qualsiasi programma terapeutico nei pazienti con leucemia mieloide acuta recidivante o refrattaria che presentano mutazioni del gene FLT3. Circa il 37% di pazienti mantiene la risposta a lungo termine e la maggior parte riesce ad andare al trapianto allogenico, che è una procedura di salvataggio efficace in chi è stato trattato con gilteritinib. In più, questi pazienti possono riprendere il farmaco dopo il trapianto e il mantenimento della risposta si prolunga nel tempo, con una sopravvivenza complessiva superiore a qualsiasi altro regime di confronto» ha spiegato ai nostri microfoni **Giovanni Martinelli**, Direttore Scientifico



Prof. Giovanni Martinelli

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



dell'Istituto Scientifico Romagnolo per la Cura e lo studio dei Tumori, IRST IRCCS di Meldola (FC) e Professore Associato di Ematologia all'Università degli Studi di Bologna

I presupposti dello studio ADMIRAL

I pazienti con leucemia mieloide acuta la cui malattia risulta refrattaria o recidiva dopo la chemioterapia di induzione hanno una prognosi infausta se trattati con la chemioterapia di salvataggio standard.

In circa il 25-30% dei casi sono presenti mutazioni attivanti nel gene della tirosin-chinasi FLT3, che sono associate a una forma particolarmente aggressiva della malattia. In particolare, le duplicazioni tandem interne di FLT3 (le alterazioni più comuni assieme alle mutazioni puntiformi missenso del dominio tirosin-chinasico di FLT3) sono associate a tassi elevati di ricaduta, remissioni di breve durata e scarsi risultati di sopravvivenza.

I pazienti con leucemia mieloide acuta FLT3+ refrattaria o recidivata raramente rispondono alla chemioterapia di salvataggio, per cui rappresentano una popolazione per la quale vi è un forte bisogno clinico non soddisfatto.

Gilteritinib già approvato

Sviluppato da Astellas, gilteritinib è un inibitore orale di FLT3 di seconda generazione potente e selettivo, attivo sia nei confronti delle duplicazioni tandem interne sia delle mutazioni puntiformi. Sulla base dei risultati positivi degli studi di fase 1/2, gli autori ne hanno testato le potenzialità nello studio registrativo ADMIRAL, che ne ha permesso la registrazione, oltre che in Europa, anche negli Stati Uniti e in Giappone.

Lo studio ADMIRAL

in
30"

PATOLOGIA

Leucemia mieloide acuta

TIPO DI STUDIO

Studio multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti adulti con leucemia mieloide acuta FLT3+ recidivata/refrattaria

N. DI PAZIENTI TRATTATI

371

TRATTAMENTO VALUTATO

Gilteritinib vs placebo

RISULTATI PRINCIPALI

OS mediana: 9,3 mesi vs 5,6 mesi

OS a 18 mesi: 27% vs 15%

MESSAGGIO CHIAVE

Necessario analizzare le mutazioni di FLT3 nei pazienti con leucemia mieloide acuta recidivata/refrattaria perché gilteritinib aumenta sopravvivenza e tassi di risposta prima e dopo il trapianto

«Lo studio ADMIRAL ha portato alla registrazione del farmaco prima ancora di sapere quale fosse il vantaggio in termini di sopravvivenza globale. Era talmente palese che il numero di pazienti che ottenevano un grande beneficio, con una risposta completa, fosse superiore con gilteritinib rispetto alla chemioterapia, che la Food and Drug Administration ha accettato di registrare il farmaco prima di conoscere i dati di OS. Pertanto, non possiamo far mancare ai nostri pazienti con leucemia mieloide acuta ricaduta/refrattaria il test per la ricerca delle mutazioni dell'FLT3 e non possiamo far mancare loro questa molecola, che ora è registrata anche in Italia» ha osservato Martinelli.

Studio già pubblicato sul New England Journal Medicine

Lo studio ADMIRAL è stato pubblicato sul New England Journal Medicine (Nejm) l'anno scorso. Si tratta di un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in aperto, che ha coinvolto 371 pazienti adulti con leucemia mieloide acuta FLT3+ recidivata (il 60,4%) o refrattaria (il 39,4%), di cui 247 sono stati assegnati al trattamento con gilteritinib 120 mg/die e 124 alla chemioterapia di salvataggio.

I partecipanti sono stati stratificati in base alla risposta alla terapia precedente e al tipo di chemioterapia scelta dallo sperimentatore locale prima della randomizzazione fra quattro possibili opzioni: mitoxantrone, etoposide e citarabina (MEC); fludarabina, citarabina, fattore stimolante le colonie di granulociti e idarubicina (FLAG-IDA); citarabina a basso dosaggio; azacitidina. MEC e FLAG-IDA erano considerati come regimi ad alta intensità, mentre citarabina a basso dosaggio e azacitidina regimi a bassa intensità.

I due endpoint primari erano l'OS e il tasso di remissione completa con recupero ematologico totale o parziale, mentre gli endpoint secondari chiave erano la sopravvivenza libera da eventi (EFS) e il tasso di remissione completa.

I dati a 18 mesi

I dati pubblicati sul Nejm, con un follow-up mediano di 17,8 mesi, hanno mostrato un'OS mediana di 9,3 mesi con gilteritinib contro 5,6 mesi con il trattamento di controllo (HR 0,64; IC al 95% 0,49-0,83; P < 0,001). Inoltre, con l'inibitore di FLT3 è risultata quasi raddoppiata la percentuale di pazienti ancora vivi a un anno dall'inizio del trattamento: 37% contro 19%.



L'OS è risultata maggiore con gilteritinib rispetto alla chemioterapia anche in molti sottogruppi. Inoltre, nel gruppo trattato con l'inibitore di FLT3 una maggiore quota di pazienti ha potuto poi sottoporsi al trapianto rispetto al gruppo assegnato alla chemio di salvataggio: 25,5% (63 pazienti su 247) contro 15,3% (19 su 124). La percentuale di pazienti che ha ottenuto una remissione completa della malattia con recupero ematologico completo o parziale è risultata più che raddoppiata con gilteritinib rispetto alla chemioterapia di salvataggio: 34,0% contro 15,3% (IC al 95% 9,8-27,4); inoltre, il tasso di remissione completa è risultato rispettivamente del 21,1% e 10,5% (IC al 95% 2,8-18,4).

Nuovi dati con un anno di follow-up in più

I nuovi dati presentati all'EHA sono stati raccolti un anno dopo l'analisi primaria e sono state valutate le risposte nei pazienti trattati con gilteritinib sopravvissuti a lungo termine (OS \geq 18 mesi) e la sicurezza durante e oltre i 12 mesi di terapia con l'inibitore di FLT3.

A un anno dall'analisi primaria, il follow-up mediano per l'OS era di 29,2 mesi. L'OS mediana si è confermata superiore con gilteritinib rispetto alla chemioterapia di salvataggio: 9,3 mesi contro 5,6 mesi (HR 0,68; IC al 95% 0,53-0,88; P = 0,0026); inoltre, i tassi di OS a 18 mesi sono risultati rispettivamente del 27% e 15%.

«Al di là del miglioramento dei tassi di remissione completa con gilteritinib rispetto alla chemioterapia di salvataggio, ora abbiamo la conferma che anche la sopravvivenza globale è nettamente migliore nel gruppo trattato con l'inibitore di FLT3» ha osservato Martinelli.

La durata mediana dell'esposizione a gilteritinib è stata di 4,1 mesi (intervallo interquartile: 2,1-8,2) e la dose mediana del farmaco pari a 120 mg/die (intervallo: 43,8-192,3); il 12% dei pazienti (30 su 246) è stato esposto a gilteritinib per un periodo uguale o superiore a 18 mesi e il 7% (17 su 246) per un periodo uguale o superiore a 24 mesi.

Un totale di 63 pazienti trattati con gilteritinib ha avuto un OS \geq 18 mesi (esposizione mediana al farmaco: 17,6 mesi [intervallo interquartile: 3,1-25,7]) e un'alta percentuale di questi sopravvissuti a lungo termine ha raggiunto la remissione prima del trapianto.

Dopo una mediana di 3,5 mesi, il 56% (35 pazienti su 63) dei sopravvissuti a lungo termine è stato sottoposto al trapianto di cellule staminali e 25 di questi pazienti (il 71%) hanno ri-

	Gilteritinib (n=247)	SC (n=124)
Deaths, n (%)	198 (80%)	94 (76%)
OS Rates (%)		
12-month	37	19
18-month	27	15
24-month	20	14
Pre-HSCT Remission Rates in Gilteritinib Long-term Survivors (n=63), n (%)		
CR	20 (32)	
CRI/CRp	25 (40)	
CRc	45 (71)	
CRh	10 (16)	
CR/CRh	30 (48)	
Abbreviations: CR, complete remission; CRc, composite complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRI, complete remission with incomplete hematologic recovery; CRp, complete remission with incomplete platelet recovery; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; OS, overall survival; SC, salvage chemotherapy.		

cevuto una terapia di mantenimento post-trapianto con gilteritinib. Dei restanti 28 pazienti che non sono stati sottoposti al trapianto, 15 (il 54%) sono stati trattati con gilteritinib per almeno 18 mesi.

Profilo di sicurezza stabile

Il profilo di sicurezza dell'inibitore di FLT3 si è mantenuto stabile anche oltre l'anno.

Gli eventi avversi di grado ≥ 3 più comuni durante i primi 12 mesi di terapia con gilteritinib sono stati neutropenia febbrile (45%), anemia (40%) e trombocitopenia (23%); i tassi di questi eventi avversi di grado ≥ 3 sono scesi rispettivamente all'8%, 10% e 0 dopo 12 mesi di trattamento.

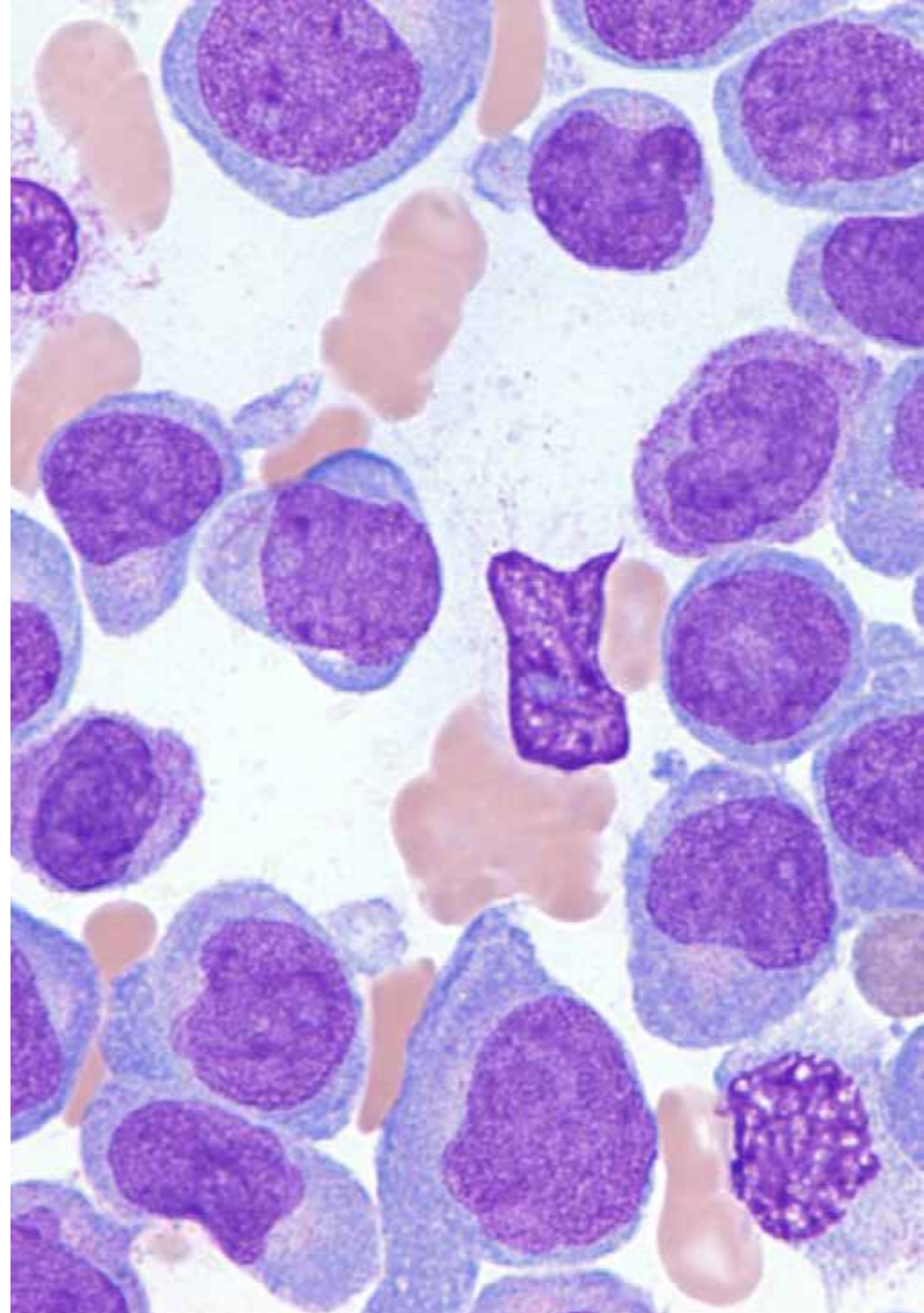
Gli eventi avversi fatali più comuni durante i primi 12 mesi di terapia con gilteritinib sono stati la progressione della malattia (11%), infezioni (11%) e disturbi cardiaci (3%); dopo 12 mesi di trattamento, l'incidenza di questi eventi avversi fatali è scesa rispettivamente al 6%, 8% e 2%.

In conclusione, i nuovi dati dello studio ADMIRAL suggeriscono che la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti che ricevono gilteritinib è correlata alla remissione in corso, al successivo trapianto o alla terapia di mantenimento post-trapianto.

Elisa Spelta

Bibliografia

A.E. Perl, et al. Long-term survivors and safety beyond 1 year of gilteritinib therapy in patients with FLT3-mutated relapsed or refractory acute myeloid leukemia: follow-up of the ADMIRAL phase 3 trial. EHA 2020; abstract EP543. [Leggi](#)



Leucemia mieloide acuta, a 5 anni CPX-351 continua a migliorare la sopravvivenza rispetto allo standard

Nella valutazione di dati a 5 anni, CPX-351, una combinazione in rapporto molare fisso dei chemioterapici citarabina e daunorubicina in formulazione liposomiale, continua a mostrare un beneficio in termini di sopravvivenza globale (OS) rispetto alla chemioterapia convenzionale, il regime 7 + 3, nei pazienti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi ad alto rischio/secondaria. La valutazione comprende anche i pazienti che hanno ottenuto una risposta completa (CR) o una CR con recupero incompleto dei neutrofili o delle piastrine (CRi) e quelli che sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

La conferma del vantaggio di CPX-351 arriva dai dati di follow-up a 5 anni di uno studio di fase 3 (NCT01696084), presentati al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), che quest'anno si è tenuto in modalità virtuale a causa dell'emergenza Covid-19.

«I risultati finali del follow-up a 5 anni di questo studio di fase 3 rafforzano le evidenze ottenute in precedenza secondo le quali CPX-351 è in grado di portare o contribuire alla remissione a lungo termine e di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi, ad alto rischio o secondaria» scrivono gli autori dello studio nel loro poster.



Prof. Felicetto Ferrara

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



«Questo studio stabilisce un nuovo *standard of care* per un gruppo di pazienti con leucemie acute mieloidi a rischio alto. Sappiamo che CPX-351 dà una percentuale elevata di risposte complete, ha il vantaggio di evitare l'infusione continua, perché si fa nei giorni 1, 3 e 5, e in molti casi permette di terminare la terapia di consolidamento in regime ambulatoriale» ha dichiarato ai nostri microfoni **Felicetto Ferrara**, Direttore della Divisione di Ematologia dell'AO Cardarelli di Napoli.

«Ritengo che oggi abbiamo una opzione terapeutica in più, da considerare come un nuovo standard per un gruppo di malati per i quali la terapia convenzionale ci ha dato risultati deludenti, e ciò rappresenta un significativo miglioramento dal punto di vista clinico» ha aggiunto il professore.

CPX-351 nuova formulazione liposomiale della chemioterapia

I pazienti anziani con leucemia mieloide acuta e quelli con leucemia mieloide acuta secondaria ad alto rischio ottengono scarsi risultati con la chemioterapia convenzionale 7+3.

CPX-351 è già stato approvato sia dalla Food and Drug Administration sia dalla European Medicines Agency, e dal settembre 2019 è disponibile anche in Italia, per i pazienti adulti con leucemia mieloide acuta correlata alla terapia (t-AML), cioè secondaria alla chemio o radioterapia, oppure leucemia mieloide acuta con cambiamenti legati alla mielodisplasia (AML-MRC), secondaria o di nuova diagnosi. Questi pazienti sono caratterizzati da una prognosi molto sfavorevole e possibilità di sopravvivenza inferiori rispetto agli altri sottogruppi.

«CPX-351 è una chemioterapia, non appartiene alla categoria delle terapie mirate. Si tratta di un approccio innovativo di chemioterapia ed è una formulazione liposomiale con un rapporto 1:5 di daunorubicina e citarabina, che sono i due

Lo studio su CPX-351

in
30"

PATOLOGIA

Leucemia mieloide acuta

TIPO DI STUDIO

Trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi ad alto rischio/secondaria

N. DI PAZIENTI ANALIZZATI

309

TRATTAMENTO VALUTATO

CPX-351 vs regime 7 + 3 come terapia di induzione

RISULTATI PRINCIPALI

Dati di follow-up a 5 anni:

OS mediana: 9,33 mesi vs 5,95 [HR 0,70].

OS a 5 anni: 18% vs 8%

CR/Cri: 48% vs 33%

MESSAGGIO CHIAVE

I risultati a 5 anni confermano quelli a 20 mesi:

CPX-351 migliora la sopravvivenza e i tassi di risposta rispetto al regime 7 + 3 nella popolazione analizzata

farmaci cardine della terapia della leucemia acuta mieloide. Questa formulazione espone le cellule leucemiche per un tempo più prolungato a entrambi i farmaci e risulta più efficace senza compromettere la sicurezza del trattamento. È una formulazione moderna e innovativa di chemioterapia» ha spiegato Ferrara.

Lo studio

L'approvazione di CPX-351 si è basata proprio sui risultati primari dello studio il cui follow-up a 5 anni è stato presentato al congresso. Si tratta di un trial randomizzato, in aperto, che ha coinvolto 309 pazienti di età compresa tra i 60 e i 75 anni con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi secondaria/ad alto rischio, arruolati presso 39 centri statunitensi e canadesi, e assegnati in parti uguali al trattamento con CPX-351 o al regime chemioterapico 7 + 3 con citarabina e daunorubicina.

Sono stati esclusi dall'arruolamento i pazienti con leucemia promielocitica acuta con traslocazione tra i cromosomi 15 e 17 t(15;17) o una citogenetica favorevole al momento dello screening, se avevano già fatto un trattamento, inteso come terapia di induzione per la leucemia mieloide acuta (idrossiurea consentita) o se avevano tumori maligni secondari attivi o leucemia a livello del sistema nervoso centrale.

Nell'ambito della terapia di induzione, CPX-351 è stato somministrato alla dose di 100 unità /m² per via endovenosa con un'infusione da 90 minuti nei giorni 1, 3 e 5 del primo ciclo e nei giorni 1 e 3 nel secondo ciclo. I pazienti del braccio 7 + 3, invece, sono stati trattati con citarabina 100 mg/m²/die somministrata attraverso un'infusione continua per 7 giorni nel primo ciclo e 5 giorni nel secondo ciclo, e daunorubicina 60 mg/m² nei giorni 1, 2 e 3 nel primo ciclo e nei giorni 1 e 2 nel secondo ciclo.

Per il consolidamento, i pazienti che hanno raggiunto la CR/Cri dopo l'induzione hanno ricevuto fino a due cicli di 65 unità/m² di CPX-351 (65 mg/m² di citarabina e 29 mg/m² di daunorubicina) nei giorni 1 e 3, oppure la chemioterapia 5+2. Inoltre, i pazienti potevano essere sottoposti al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, a discrezione del medico curante.

Le caratteristiche dei partecipanti al basale erano ben bilanciate tra i due gruppi di studio. La maggior parte aveva un'età compresa tra i 60 e i 69 anni (il 64%), era di sesso maschile (il 61,5%) e aveva un performance status (PS) ECOG pari a 1 (il 61,5%).

Risultati a 20 mesi

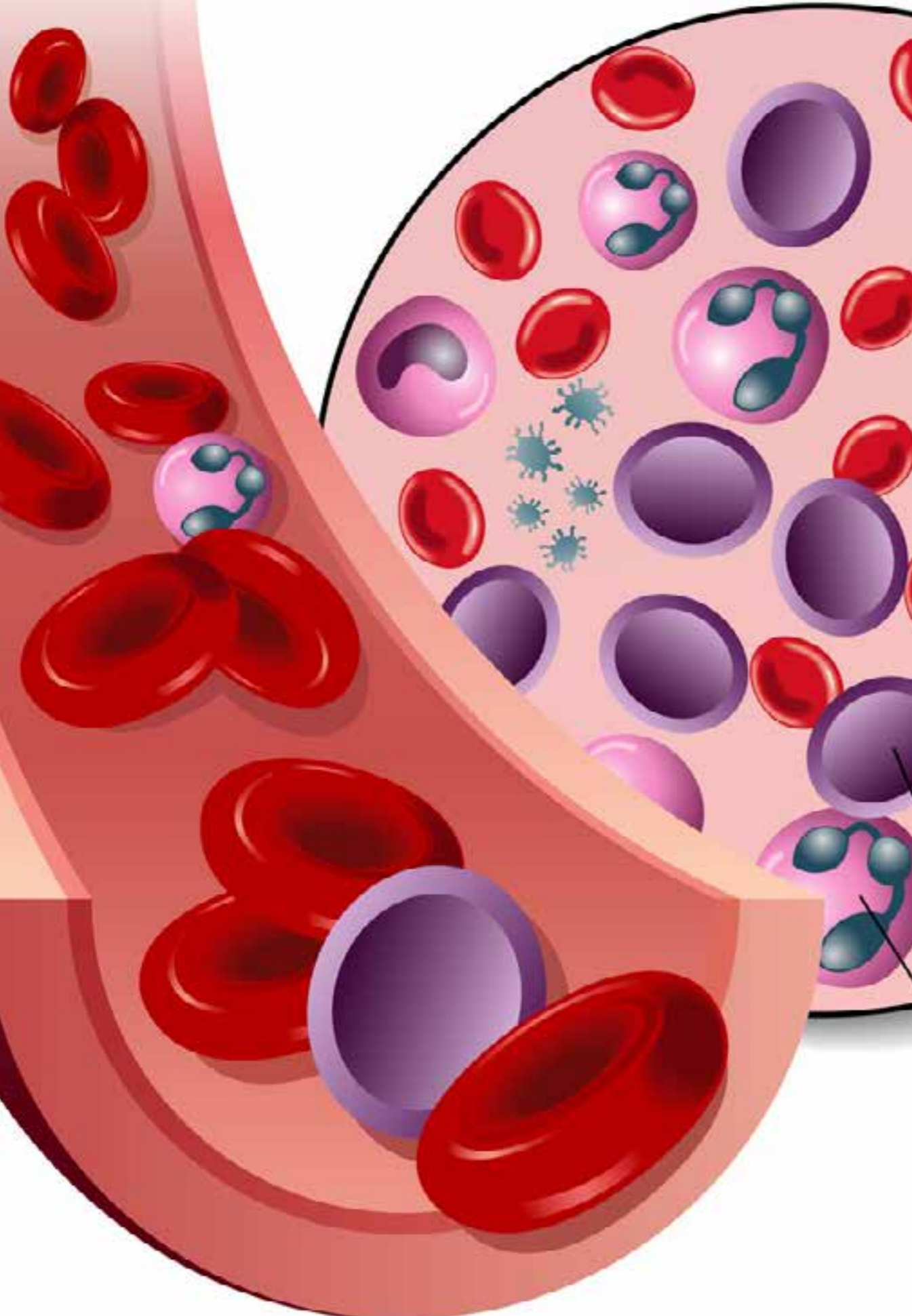
Dopo un follow-up mediano di 20,7 mesi, l'OS mediana era risultata di 9,56 mesi nel braccio trattato con CPX-351 contro 5,95 mesi con la chemioterapia 7+3 [HR 0,69; IC al 95% 0,52-0,90; P = 0,003].

Il profilo di sicurezza complessivo di CPX-351 era risultato in linea con quello noto della chemioterapia convenzionale 7+3.

Secondo l'analisi multivariata, i fattori associati al miglioramento dell'OS erano: un ECOG PS pari a 0, un cariotipo non sfavorevole, una conta dei globuli bianchi inferiore a 20 x 10⁹/l, una conta delle piastrine superiore a 50 x 10⁹/l e il trattamento con CPX-351.

Miglioramento dell'OS con CPX-351 confermato anche a 5 anni

I risultati a 5 anni confermano sostanzialmente quelli visti dopo 20 mesi. Infatti, dopo un follow-up mediano di 60,65 mesi, l'OS mediana è risultata di 9,33 mesi con CPX-351 e 5,95 mesi con il regime 7+3 [HR 0,70; IC al 95% 0,55-0,91]. I tassi stimati di OS a 3 e 5 anni sono risultati del 21% con CPX-351 contro 9% con la chemioterapia 7+3 e rispettivamente del 18% contro 8%.



I pazienti che sono stati sottoposti al trapianto di cellule staminali ematopoietiche sono stati in totale 53 (il 35%) nel braccio CPX-351 e 39 (il 25%) nel braccio 7+3. L'OS mediana dal momento del trapianto non è stata raggiunta nel braccio CPX-351 mentre è risultata pari a 10,25 mesi nel gruppo di controllo (HR 0,51; IC al 95% 0,28-0,90). Inoltre, i tassi stimati di OS a 3 e 5 anni dal trapianto sono risultati più alti con CPX-351 rispetto alla chemioterapia 7+3 e pari rispettivamente al 56% e 52% contro 23% e un valore non stimabile.

Tasso di remissioni complete superiore con CPX-351

La CR/CRi è stata raggiunta da 73 pazienti (il 48%) nel braccio CPX-351 contro 52 pazienti (il 33%) nel braccio 7+3. Tra tutti coloro che hanno raggiunto la CR/CRi, l'OS mediana è risultata superiore nel braccio CPX-351 rispetto a quello 7+3: 21,72 mesi contro 10,41 mesi (HR 0,59; IC al 95% 0,39-0,88); inoltre, i tassi di OS stimati a 3 e 5 anni sono risultati pari rispettivamente al 36% e 30% contro 23% e 19%.

Tra i pazienti che hanno raggiunto la CR/CRi, quelli che sono stati sottoposti al trapianto sono stati 41 (il 56%) nel braccio CPX-351 e 24 (il 46%) nel braccio 7+3. In questo sottogruppo, l'OS mediana non è stata raggiunta nel braccio trattato con CPX-351 ed è risultata pari a 11,65 mesi nel braccio 7+3 (HR 0,50; IC al 95% 0,26-0,97), mentre i tassi stimati di OS a 3 e 5 anni sono risultati pari rispettivamente al 58% e 52% con CPX-351 contro 29% e un valore non stimabile con la chemioterapia 7+3.

Dopo un follow-up minimo di 5 anni, un totale di 124 pazienti (l'81%) nel braccio CPX-351 e 140 pazienti (il 93%) nel braccio 7+3 risultavano deceduti, principalmente a causa della progressione della malattia. I tassi di mortalità a 30 e 60 giorni sono risultati pari rispettivamente al 6% e 14% con CPX-351 e 11% e 21% con il regime 7+3.

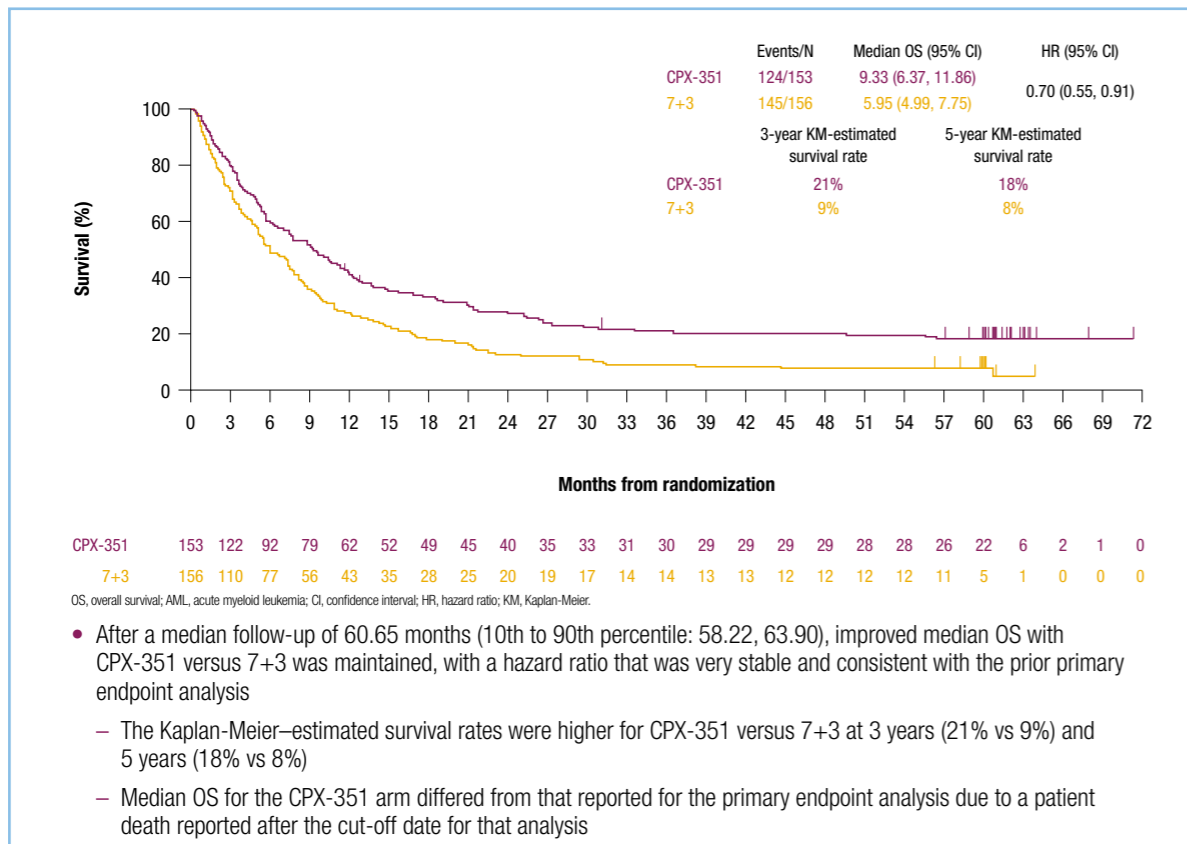


Figura 1. OS in older adults with newly diagnosed high-risk/secondary AML.

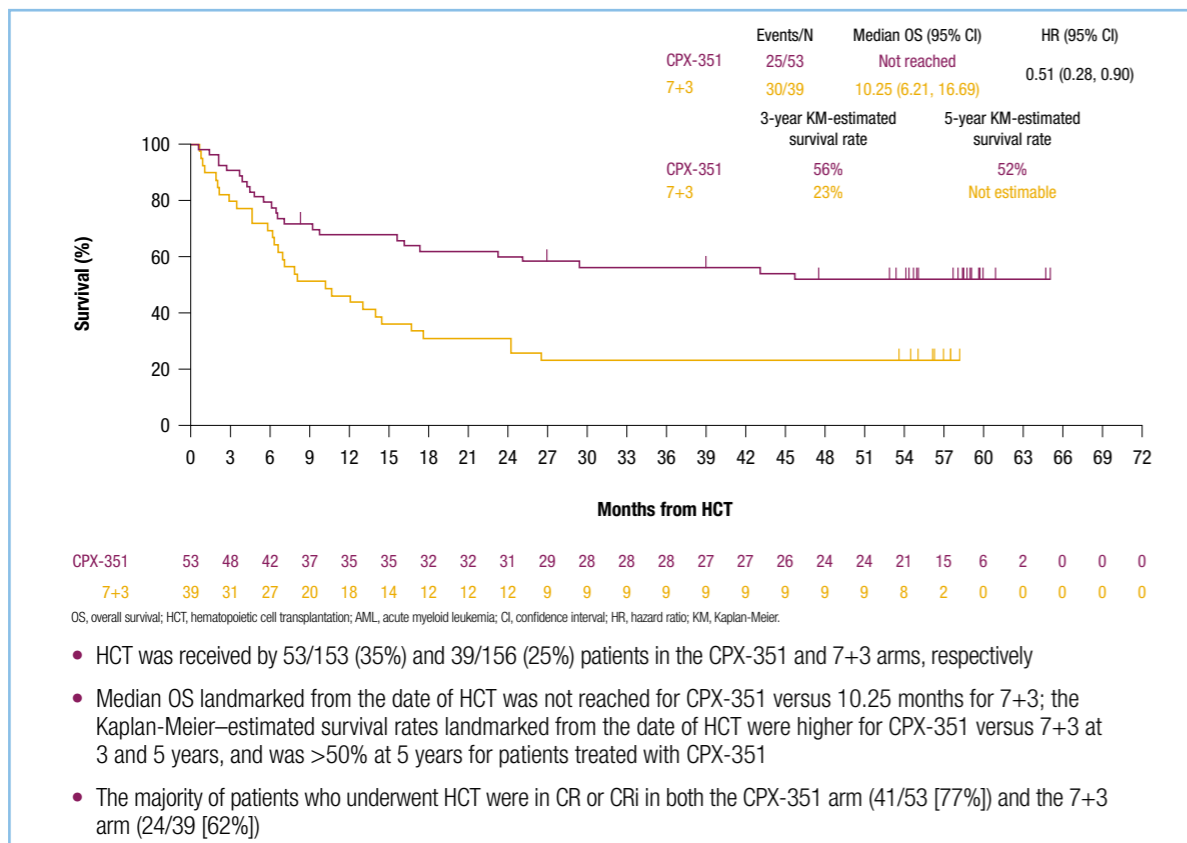


Figura 2. OS landmarked from the date of HCT in older adults with newly diagnosed high-risk/secondary AML.

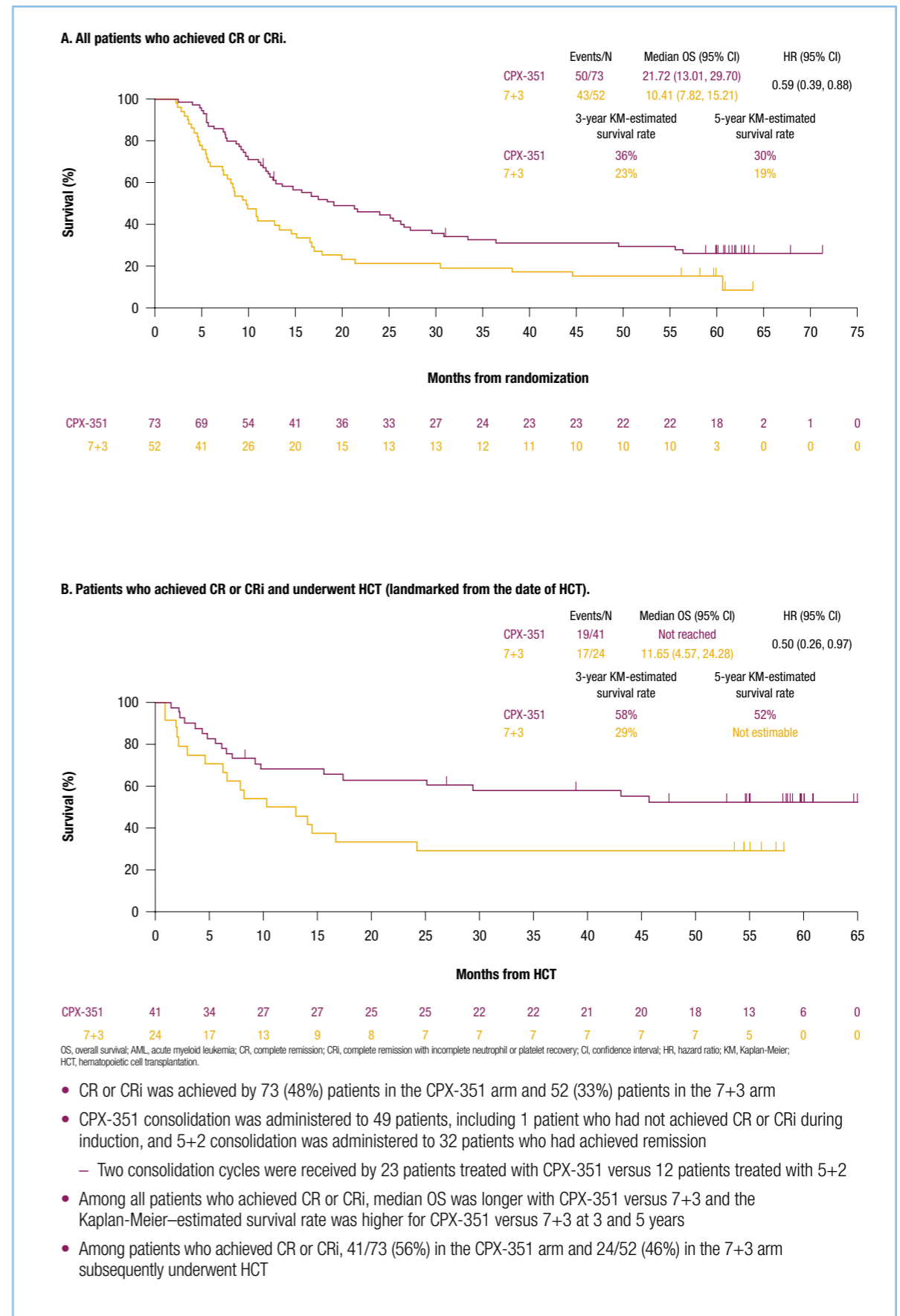


Figura 3. OS in older adults with newly diagnosed high-risk/secondary AML who achieved CR or CRi.

CPX-351 allunga la vita anche nei pazienti responder non sottoposti al trapianto

Al congresso europeo è stata presentata anche una sottoanalisi dello studio nella quale gli autori hanno valutato gli outcome nel sottogruppo di pazienti che hanno raggiunto la CR/Cri, ma non sono stati sottoposti al trapianti di staminali.

Dei pazienti che hanno raggiunto la CR/CRI, 33 su 73 (il 45%) nel braccio CPX-351 e 28 su 52 (54%) nel braccio 7+3 non sono stati sottoposti al trapianto.

Le caratteristiche al basale di questi pazienti erano generalmente equilibrate tra i due bracci di trattamento; tuttavia, nel braccio CPX-351, erano presenti più soggetti di sesso maschile e con un performance status ECOG pari a 1, ma meno pazienti con sindrome mielodisplastica antecedente, già trattati con un agente ipometilante e con un performance status ECOG pari a 0 o 2 rispetto al braccio 7+3.

In questo sottogruppo, l'OS mediana è risultata di 15,74 mesi con CPX-351 contro 7,36 mesi con 7+3 (HR 0,53; IC al 95% 0,23, 1,22) nei pazienti di età compresa tra i 60 e i 69 anni e rispettivamente di 12,19 mesi contro 8,41 mesi (HR 0,47; IC al 95% 0,19, 1,21) nei pazienti tra i 70 e i 75 anni.

I dati di sicurezza di questo sottogruppo sono risultati simili a quelli osservati nell'intera popolazione arruolata nello studio.

Outcome migliori con CPX-351 anche nei casi a rischio intermedio o sfavorevole

Al meeting, inoltre, sono stati presentati anche i risultati di un'analisi esplorativa *post-hoc* nella quale si sono valutati gli outcome nei tre sottogruppi di rischio (favorevole, intermedio, sfavorevole) definiti in base ai criteri dello European LeukemiaNet (ELN) del 2017.

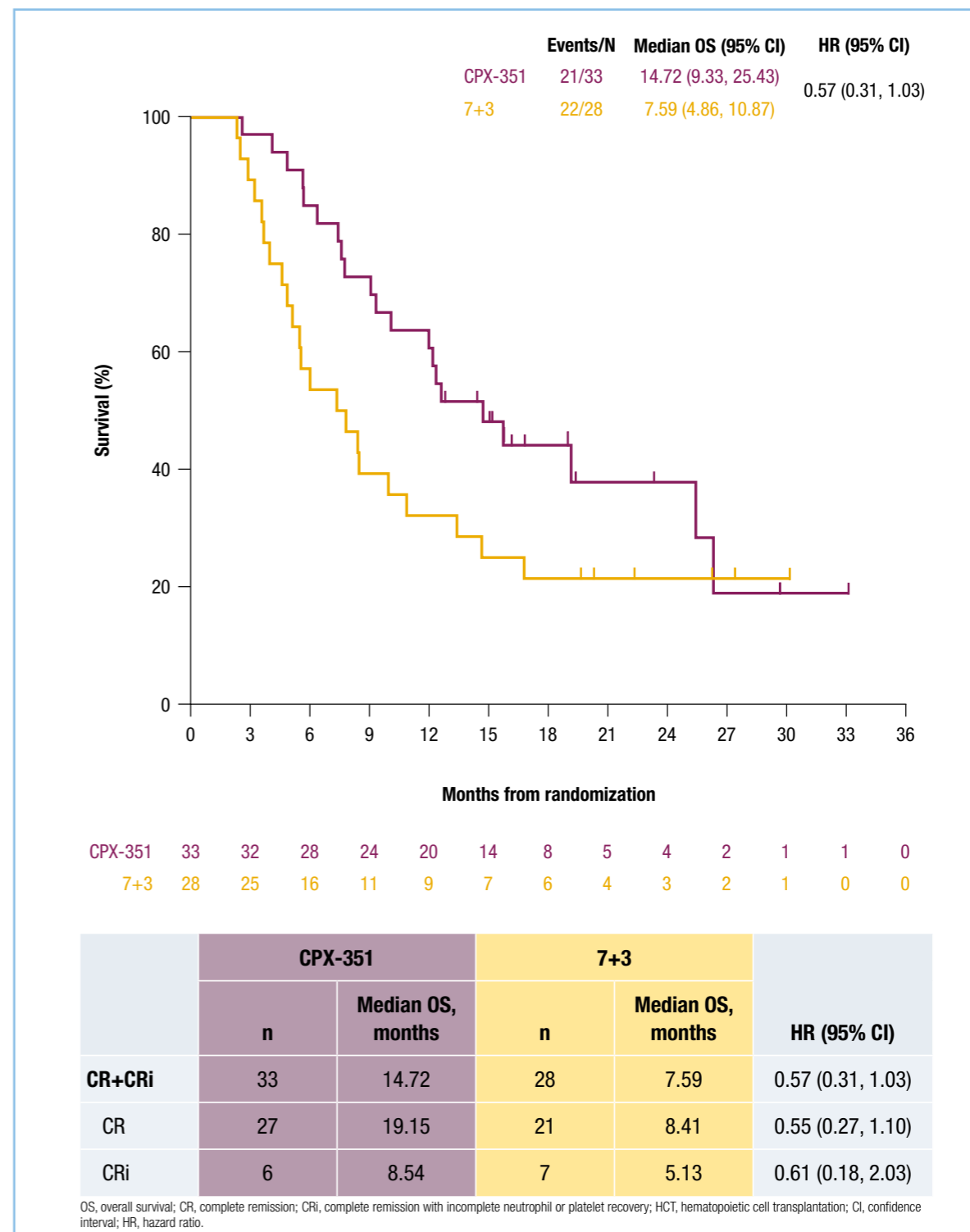


Figura 4. OS in patients who achieved CR or CRi but did not undergo HCT.

A causa delle piccole dimensioni del campione, per il sottogruppo con rischio favorevole (10 pazienti nel braccio CPX-351 e sette nel braccio 7+3), i risultati di questo sottogruppo non sono stati presentati.

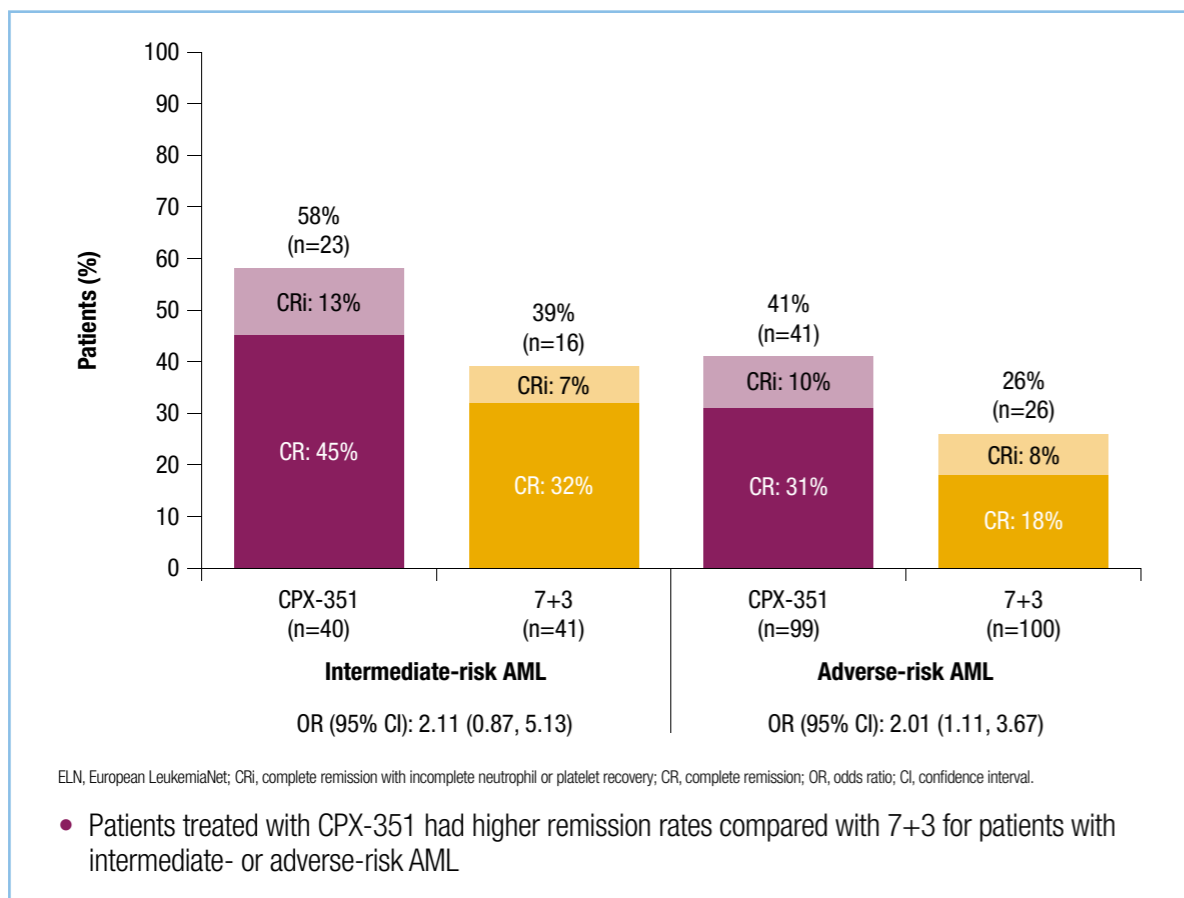


Figura 5. Remission rates by ELN 2017 risk subgroups.

Nel gruppo di pazienti con rischio sfavorevole, mutazioni di TP53 erano presenti in 24 pazienti su 99 (24%) nel gruppo CPX-351 e in 31 su 100 (31%) nel braccio 7+3.

Come nella popolazione generale dello studio, i pazienti dei sottogruppi a rischio intermedio e sfavorevole trattati con CPX-351 hanno mostrato tassi di remissione più elevati rispetto a quelli trattati con la chemioterapia 7+3.

Inoltre, in questi stessi sottogruppi, il trattamento con CPX-351 si è associato a un'OS mediana superiore rispetto al regime 7 + 3. In particolare, l'OS mediana è risultata di 5,7 mesi con CPX-351 contro 5,1 mesi con il regime standard nei pazienti con rischio sfavorevole e portatori di mutazioni di TP53, rispettivamente di 9,6 mesi contro 5,6 mesi nei pazienti con rischio sfavorevole senza mutazioni di TP53.

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 citarabina e daunorubicina nell'ambiente intracellulare e consentendo ai due agenti di svolgere la loro attività antineoplastica in modo sinergico.

CPX-351 è la prima opzione di trattamento chemioterapico introdotta negli ultimi 40 anni specificamente per i pazienti adulti con t-AML o AML-MRC, 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 OS rispetto all'attuale standard di trattamento, la chemioterapia 7 + 3, in uno studio di fase 3 su pazienti adulti con t-AML o AML-MRC di nuova diagnosi.

Elisa Spelta

Bibliografia

J.E. Lancet, et al. Five-year final results of a phase 3 study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed high-risk/secondary acute myeloid leukemia. EHA 2020; abstract EP556. [Leggi](#)

T.L. Lin, et al. Outcomes in older patients with high-risk/secondary acute myeloid leukemia who achieved remission with CPX-351 versus 7+3 but did not undergo transplant: phase 3 exploratory analysis. EHA 2020; abstract EP562. [Leggi](#)

T. Prebet, et al. Exploratory analysis of the efficacy and safety of CPX-351 versus 7+3 by European LeukemiaNet (ELN) 2017 risk groups in a phase 3 study of older adults with high-risk/secondary acute myeloid leukemia. EHA 2020; abstract EP571. [Leggi](#)

Leucemia mieloide acuta, CPX-351 conferma efficacia e sicurezza anche nella vita reale. Studio italiano

La combinazione in dose fissa dei chemioterapici citarabina e daunorubicina in formulazione liposomiale, conosciuta con la sigla CPX351, ha dimostrato una buona attività e una buona tollerabilità in una coorte di pazienti con leucemia mieloide acuta ad alto rischio trattati nella vita reale in uno studio italiano, di cui sono stati presentati nuovi dati all'ultimo congresso della European Hematology Association (EHA), quest'anno svoltosi in modalità virtuale a causa della pandemia di coronavirus.

I nuovi risultati dello studio, i cui dati preliminari erano stati riportati lo scorso dicembre al congresso della Società ameri-

cana di ematologia (ASH), confermano la validità di CPX-351 anche al di fuori del setting 'ideale' degli studi clinici e sono stati ottenuti nell'ambito di un programma di accesso compassionevole al farmaco, attivo prima che ricevesse il via libera dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa), nel giugno scorso.

«CPX-351 è stato testato in uno studio di fase 3 condotto negli Stati Uniti e pubblicato 2 anni fa, che ne ha dimostrato la superiorità rispetto al trattamento convenzionale nel trattamento dei pazienti anziani ad alto rischio affetti da leucemia mieloide acuta. Il nostro studio italiano, che ha visto la partecipazione di



Prof. Roberto Lemoli
Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



oltre 30 centri di ematologia, mirava a valutare se anche in un contesto di vita reale questo farmaco fosse in grado di riprodurre gli stessi risultati del trial che ha portato alla registrazione del farmaco negli Stati Uniti e in Europa, Italia compresa», ha spiegato ai nostri microfoni **Roberto Lemoli**, Professore Ordinario di Ematologia presso l'Università degli Studi di Genova e Direttore della Clinica ematologica dell'IRCCS AOU Policlinico S. Martino di Genova, nonché autore senior dello studio.

«CPX-351 è una terapia innovativa che nel nostro studio ha mostrato di avere un profilo di tossicità migliore rispetto alla chemioterapia convenzionale nei pazienti anziani e di rappresentare un ponte ottimale verso l'esecuzione del trapianto allogenico di cellule staminali, anche in una popolazione anziana» ha aggiunto il l'esperto.

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 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 un nuovo chemioterapico costituito da una formulazione liposomiale di citarabina e daunorubicina, incapsulate secondo un rapporto molare fisso di 5:1, che sia in vitro sia in vivo ha dimostrato di massimizzare l'attività antitumorale.

Lo studio italiano 'real life' su CPX-351

in
30"

PATOLOGIA

Leucemia mieloide acuta

TIPO DI STUDIO

Studio di vita reale condotto in 37 centri italiani

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti anziani ad alto rischio

N. DI PAZIENTI TRATTATI

71

TRATTAMENTO VALUTATO

CPX-351

RISULTATI PRINCIPALI

CR/ CRi dopo un ciclo di induzione con CPX-351: 64,9%
CR dopo il secondo ciclo di trattamento: 69%
OS a 12 mesi: 68,6%

MESSAGGIO CHIAVE

CPX-351 ha una buona attività e una buona tollerabilità anche in pazienti 'difficili', trattati nella pratica clinica

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, e poi anche dall'Aifa, 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

Il beneficio maggiore di CPX-351 rispetto alla chemio standard si è osservato nei pazienti che raggiungono la remissione completa e procedono a fare il trapianto e questo dato è stato confermato anche nel follow-up a 5 anni dello studio registrativo, di cui pure sono stati riportati i risultati al congresso EHA.

Tuttavia, ci sono ancora pochi dati sulla clearance della malattia minima residua (MRD) nei pazienti trattati con CPX-351 o sull'impatto della presenza di specifiche alterazioni genetiche sulla probabilità di risposta.

Obiettivo dei ricercatori italiani, nello studio presentato al meeting europeo, 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 AOU Policlinico S. 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 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-351. La raccolta dei dati è iniziata nel luglio 2019 ed è stata finora completata per 71 pazienti (di cui 34 donne), arruolati in 31 diversi centri. L'età mediana del campione finora analizzato è risultata di 65,5 anni (range: 51-79).

Maggior parte dei pazienti con comorbidità e citogenetica anomala

La maggior parte dei pazienti (56 su 71, il 78,9%) aveva comorbidità rilevanti al momento dell'arruolamento. L'iter diagnostico e la valutazione della MRD sono stati eseguiti in ogni centro secondo gli standard interni. Nella maggior parte dei casi, l'MRD è stata valutata con citometria a flusso multiparametrica (MFC) e/o attraverso la valutazione dei livelli di espressione del gene WT1.

Una citogenetica anomala è stata riscontrata in 60 pazienti su 71 (84%); di questi, 17 (23,9%) avevano un cariotipo complesso e 14 (19,7%) presentavano la delezione (7q) e/o la delezione (5q) senza un cariotipo complesso.

Alto rischio in oltre la metà dei pazienti

Ventuno pazienti (29,6%) avevano una t-AML e 36 (50,7%) una precedente sindrome mielodisplastica; di questi ultimi, la metà avevano progredito verso una leucemia mieloide acuta dopo essere stato trattato con agenti ipometilanti per una mediana di 4 cicli (range: 1-78).

Gli sperimentatori hanno identificato mutazioni nei geni NPM1, FLT3 (duplicazioni tandem interne, ITD) e TP53 rispettivamente in 6 pazienti su 69 (8,7%), 5 pazienti su 69 (7,3%) e 13 pazienti su 34 (38,2%).

Il punteggio del rischio secondo la classificazione ELN 2017 era basso in sette pazienti (10%), intermedio in 26 pazienti (37%) e alto in 38 pazienti (53%).

«Nel complesso, dunque, i nostri pazienti erano spesso soggetti ad alto rischio per età, caratteristiche biologiche, citogenetiche o molecolari, uno spaccato molto realistico dei pazienti anziani che afferiscono ai nostri centri di ematologia» ha osservato Lemoli.

Bassa mortalità correlata all'induzione

La mortalità correlata all'induzione è stata bassa: sono deceduti tre pazienti su 71 (4,2%). Sessantaquattro pazienti (90%) hanno presentato un evento avverso extra-ematologico di grado > 1 durante l'induzione, principalmente infezioni.

In coloro che hanno risposto al trattamento con CPX-351, il tempo mediano di recupero dei neutrofili e il tempo mediano di recupero delle piastrine sono risultati rispettivamente di 38 giorni (range: 12-60) e 28 giorni (range: 12-60).

Risposta completa del 65% dopo un ciclo di CPX-351

Dopo un ciclo di trattamento, 46 pazienti su 71 (64,9%) hanno ottenuto una risposta completa (CR) o una risposta completa con recupero ematologico incompleto (CRi) e sei (8,5%) una risposta parziale.

Il cariotipo complesso è risultato l'unico fattore predittivo (negativo) di CR dopo il primo ciclo di trattamento. Infatti, il tasso

di CR/CRi è risultato del 52,9% nei pazienti che presentavano un cariotipo complesso e 68,5% in quelli senza questa caratteristica citogenetica ($P < 0,005$).

L'MRD valutata mediante MFC è risultata negativa (<0,01%) in 12 dei 33 pazienti valutati, mentre quella valutata attraverso i livelli di espressione del gene WT1 negativa (<250x10⁻⁴ Abl) in 14 pazienti su 24.

Dei 16 pazienti che non avevano risposto, 8 (50%) hanno ricevuto una seconda induzione.

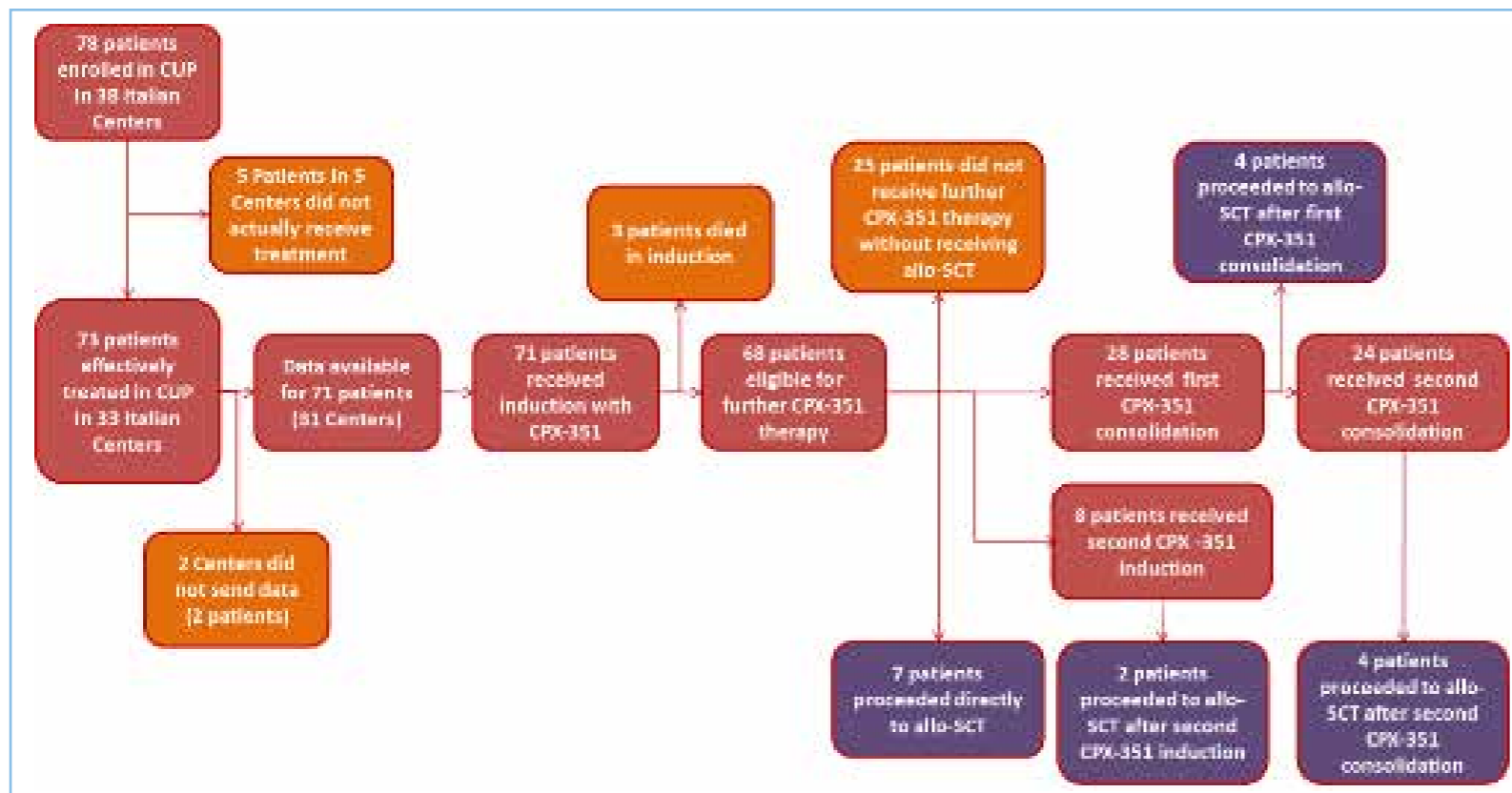
Complessivamente, 52 pazienti hanno ottenuto almeno una risposta parziale dopo il ciclo primo ciclo. Rispettivamente, 28 (53,8%) e 24 (46,2%) di questi soggetti sono stati sottoposti a uno o due ulteriori cicli di consolidamento con CPX-351.

Il tasso di CR dopo il secondo ciclo di trattamento è stato del 69%, indipendentemente dalle variabili cliniche e biologiche analizzate. «Questo tasso di risposta è addirittura superiore a quello dello studio registrativo» ha sottolineato Lemoli.

Ponte verso il trapianto

I pazienti che hanno ottenuto una RC, sono stati sottoposti al consolidamento con il trapianto di cellule staminali: sette dopo la prima induzione, due dopo la seconda induzione e quattro dopo il primo consolidamento con CPX-351 e quattro dopo il secondo consolidamento col farmaco.

Dopo un follow-up mediano di 8 mesi (IC al 95% 7,44-8,56), 50 pazienti su 71 (70,4%) erano vivi e 41 su 71 (57,8%) non mostravano segni di malattia. Tutti i 17 pazienti sottoposti al trapianto erano vivi e tutti tranne uno non mostravano segni di malattia al momento dell'analisi.



Bibliografia

F. Guolo, et al. CPX-351 is well tolerated, induces a high complete remission rate and facilitates transplant consolidation in poor risk acute myeloid leukemia patients: results from italian compassionate use program. EHA 2020; abstract EP607. [Leggi](#)

«La sopravvivenza globale a 12 mesi è risultata del 68,6%, con un follow-up mediano di 11 mesi. È un risultato assolutamente promettente per questo nuovo farmaco, anche considerato che la tossicità è stata relativamente modesta, nonostante l'età avanzata dei pazienti, con una mortalità a 60 giorni di circa il 7%» ha riferito il professore.

In conclusione

Seppure con un follow-up limitato, scrivono Guolo e i colleghi nelle conclusioni del loro abstract, i dati di questo studio dimostrano la buona attività clinica e la buona tollerabilità di CPX-351 in una coorte di pazienti con leucemia mieloide acuta ad alto rischio, nonostante l'età mediana elevata e l'alta frequenza di comorbidità. Inoltre, sottolineano i ricercatori, il tasso di CR non è risultato influenzato dalla presenza di mutazioni di TP53 e da un precedente trattamento con agenti ipometilanti.

Elisa Spelta

Leucemia linfoblastica acuta pediatrica, radiochemioterapia meglio della sola chemio prima del trapianto di cellule staminali

Nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta di età inferiore ai 18 anni che devono sottoporsi al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, la terapia di condizionamento combinata (chemioterapia e radioterapia *total body*) risulta più efficace della sola chemioterapia. Lo dimostrano i risultati dello studio **FORUM** (For Omitting Radiation Under Majority Age), presentati al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), che quest'anno si è tenuto in modalità virtuale a causa dell'emergenza Covid-19.

Trapianto allogenico curativo nel 50-80% dei pazienti

Oggi come oggi, più del 90% dei pazienti con leucemia linfoblastica acuta di età inferiore ai 18 anni guarisce dalla malattia dopo il trattamento chemioterapico. Tuttavia, il restante 10% ha una malattia resistente o ricorrente e richiede regimi terapeutici alternativi.

Una delle terapie più potenti per la leucemia linfoblastica acuta è rappresentata dal trapianto di cellule staminali ematopoietiche da un donatore sano (trapianto allogenico). In circa il 50-80% di questi casi il trapianto è efficace, ma il 20% dei pazienti presenta una recidiva di malattia e il 10% muore a causa di complicanze.

Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche è una procedura che prevede più fasi:

1. Identificare un donatore compatibile;
2. ridurre la leucemia a un livello non rilevabile, con la chemioterapia o anticorpi monoclonali o, come dimostrato recentemente, con cellule CAR-T;
3. prelevare le cellule staminali dal donatore;
4. preparare il paziente per il trapianto (condizionamento);
5. eseguire il trapianto delle cellule staminali.

Condizionamento standard con radiochemioterapia efficace, ma possibili conseguenze a lungo termine

Per i pazienti con leucemia ad alto rischio, il *gold standard* per la procedura di condizionamento è una combinazione di radioterapia *total body* e chemioterapia a dosi elevate. Questo approccio è molto efficace nel controllo della leucemia nella fase di condizionamento da effettuare prima del trapianto, ma nel lungo periodo i pazienti possono andare incontro a conseguenze molto negative, come sterilità, ritardo di crescita, problemi polmonari e altri tumori.

Per questo motivo, un grosso consorzio di esperti di trapianti pediatrici ha avviato uno studio internazionale per valutare la possibilità di omettere la radioterapia *total body* durante il condizionamento, basandosi sulla sola chemioterapia.

Purtroppo si è visto che non è possibile, tanto che lo studio è stato interrotto in anticipo, perché i pazienti assegnati al condizionamento basato solo sulla chemioterapia hanno mostrato outcome significativamente peggiori (per esempio, tassi di risposta più bassi) rispetto a quelli trattati con la combinazione di radioterapia *total body* e chemioterapia.

Lo studio FORUM

Lo studio FORUM è uno studio multicentrico internazionale, randomizzato, a cui hanno partecipato 75 centri di 17 Paesi, presso i quali sono stati arruolati 413 pazienti con leucemia linfoblastica acuta di età compresa fra i 4 e i 21 anni, che dovevano essere sottoposti al trapianto allogenico di cellule staminali ed erano in remissione completa.

Tra il 2013 e 2018, 404 partecipanti sono stati assegnati al trattamento standard, cioè la radioterapia *total body* più il chemioterapico etoposide, oppure un regime chemioterapico costituito da fludarabina/tiotepa/busulfano o fludarabina/tiotepa/treosulfano, come terapia di condizionamento.

L'endpoint primario era dimostrare la non inferiorità del condizionamento basato sulla sola chemioterapia rispetto a quello radiochemioterapico standard ai fini della sopravvivenza globale (OS) e il protocollo prevedeva di interrompere la randomizzazione qualora il condizionamento esclusivamente chemioterapico avesse dimostrato un'inferiorità significativa.

Sopravvivenza inferiore omettendo la radioterapia dal condizionamento

Il 54% dei pazienti è stato sottoposto al trapianto alla prima remissione (CR1), il 40% alla seconda remissione (CR2) e il 4% alla terza remissione (CR3). Tra i pazienti sottoposti al trapianto alla CR2, il 13% ha recidivato molto rapidamente, il 34% rapidamente e il 53% tardivamente.

La fonte di cellule staminali è stata il midollo osseo per 337 pazienti (82%), il sangue periferico per 50 pazienti (12%) e il cordone ombelicale per 17 pazienti (4%).

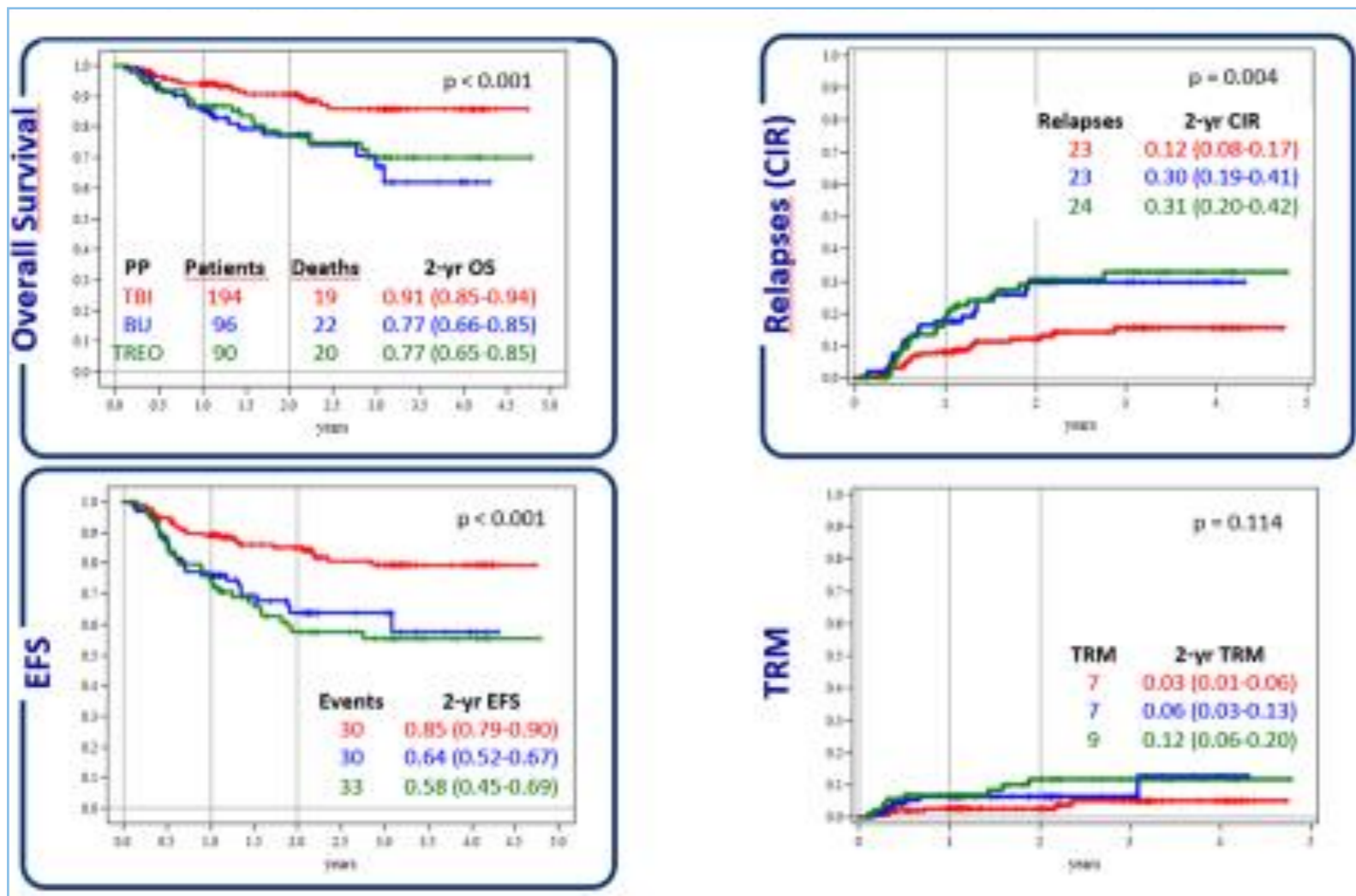
La randomizzazione è stata interrotta nel marzo 2019 a causa della manifesta inferiorità del condizionamento solo con la chemioterapia rispetto al trattamento combinato radiochemioterapico.

A novembre 2019, con un follow-up mediano di 2,1 anni, l'OS a 2 anni è risultata pari a $0,75 \pm 0,04$ con il condizionamento a basato sulla sola chemioterapia contro $0,91 \pm 0,02$ con quello basato sulla radioterapia *total body* più etoposide nell'analisi intention-to-treat ($P < 0,001$) e pari a $0,77 \pm 0,05$ con fludarabina/tiotepa/busulfano, $0,77 \pm 0,05$ con fludarabina/tiotepa/treosulfano e $0,91 \pm 0,02$ con la radioterapia più etoposide nell'analisi per-protocol ($P=0,003$).

Non è emersa, dunque, una differenza significativa di efficacia fra i due regimi chemioterapici (basato sul busulfano o basato sul treosulfano).

La radiochemioterapia si è associata anche a una sopravvivenza libera da eventi (EFS) a 2 anni significativamente superiore rispetto al condizionamento esclusivamente chemioterapico, così come a un'incidenza cumulativa di ricaduta (CIR) inferiore, mentre la mortalità correlata al trattamento (TRM) è risultata inferiore nel primo caso, anche se non in modo statisticamente significativo.

L'analisi multivariata non ha evidenziato differenze significative di efficacia a seconda del tipo di donatore (familiare o non familiare), dello status della remissione al momento del trapianto, della fonte di cellule staminali e dello stato della malattia minima residua (MRD positiva o negativa) al momento del trapianto.



Bibliografia

C. Peters, et al. TBI or chemotherapy based conditioning for children and adolescents with ALL: a prospective randomized multicenter-study 'FORUM' on behalf of the AIEOP-BFM-ALL-SG, IBFM-SG, INTREALL-SG AND EBMT-PD-WP. EHA 2020: abstract S102. [Leggi](#)

Prosegue il monitoraggio prospettico dei pazienti

I ricercatori effettueranno ora il monitoraggio prospettico dei pazienti per definire meglio i vantaggi e i limiti dei vari approcci di condizionamento.

Inoltre, i pazienti andranno seguiti per valutare l'evoluzione delle complicanze tardive del trapianto, la funzione endocrina e l'incidenza dei tumori maligni secondari.

Elisa Spelta

Leucemia mieloide acuta, promettenti cellule CAR-T con doppio CAR anti-CD33-CLL1

In uno studio cinese di fase 1 presentato di recente al congresso virtuale della European Hematology Association (EHA), sei pazienti su otto con leucemia mieloide acuta recidivata/refrattaria e uno con leucemia mieloide cronica in fase accelerata non hanno mostrato segni di malattia residua 4 settimane dopo essere stati sottoposti a una terapia con cellule CAR-T dirette contro non uno solo (come le CAR-T attualmente approvate), bensì due bersagli: CD33 e CLL1.

Dopo l'infusione di queste CAR-T bivalenti, perché dotate di due CAR (Chimeric Antigen Receptor), i recettori chimerici che permettono di riconoscere e agganciare le cellule tumorali esprimenti i relativi antigeni bersaglio, sei pazienti hanno potuto sottoporsi al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, mentre un settimo paziente si è ritirato dallo studio per motivi personali.

Possibile terapia ponte verso il trapianto

Resta ancora molto lavoro da fare, ma i primi risultati suggeriscono che «le CAR-T anti-CLL1-CD33 potrebbero essere sviluppate come terapia ponte per il trapianto, in aggiunta alla chemioterapia o come terapia autonoma per i pazienti con leucemia mieloide acuta e altre neoplasie mieloidi» ha affermato l'autrice principale dello studio **Fang Liu**, del dipartimento di ematologia dell'Ospedale Generale Militare di Chengdu, nella provincia del Sichuan, in Cina. Quest'approccio, ha detto la ricercatrice, potrebbe anche consentire un condizionamento di ridotta intensità o un condizionamento non mieloablativo per il trapianto.

Per la prima volta, «una terapia a base di CAR-T contenenti due CAR differenti ha indotto remissioni in pazienti con leucemia mieloide acuta» ha affermato Pieter Sonneveld, dell'Erasmus Medical Center Cancer Institute di Rotterdam, Paesi Bassi, il moderatore della sessione in cui è stato presentato lo studio.

La terapia con cellule CAR-T funziona bene e ha dimostrato di poter dare risultati straordinari nelle neoplasie delle cellule B, ma una traslazione di questi successi nella leucemia mieloide acuta non c'è ancora stata. Nel frattempo, nonostante i progressi compiuti nel trattamento di questo tumore, circa un terzo dei pazienti recidiva ancora, «e la prognosi della leucemia mieloide acuta recidivante o refrattaria è infausta» ha ricordato la Liu.

Cellule CAR-T con un doppio bersaglio

Le CAR-T attualmente approvate dalle agenzie regolatorie, e disponibili da poco meno di un anno anche in Italia, contengono un solo CAR, diretto contro un singolo bersaglio, ma la leucemia mieloide acuta è caratterizzata da un'eterogeneità cellulare che permette di compensare l'uccisione di alcune delle sue cellule prodotta dalle terapie mirate contro un singolo bersaglio, e che comporta inevitabilmente una ricaduta della malattia.

Questo problema ha suggerito di sviluppare CAR-T in grado di colpire più antigeni contemporaneamente. Il CLL1, ha spiegato la Liu, è un bersaglio ideale, perché è altamente espresso nelle cellule della leucemia mieloide acuta, ma assente nelle nor-

mali cellule staminali ematopoietiche. Il CD33, nel contempo, è espresso dal grosso delle cellule della leucemia mieloide acuta nella maggior parte dei pazienti.

Un altro aspetto innovativo delle CAR-T utilizzate in questo studio è che in otto casi sono state prodotte da cellule autologhe dei pazienti (come le CAR-T 'industriali' già approvate), ma nel nono caso a partire da cellule di un donatore familiare HLA-compatibile.

Lo studio

I partecipanti sono stati sottoposti alla chemioterapia linfodepletiva con fludarabina 30 mg/m² e ciclofosfamide 300 mg/m², quindi sottoposti all'infusione mediante un'escalation della dose fino a circa 1-3 cellule CAR-T x 10⁶/kg somministrate come dose singola o suddivisa.

L'età mediana dei partecipanti era di 32 anni. La mediana del conteggio dei blasti nel midollo osseo prima del trattamento con le CAR-T sperimentali era del 47%.

Sette pazienti avevano una leucemia mieloide acuta *de novo*, una bambina di 6 anni aveva una leucemia mielomonocitica giovanile trasformata in leucemia mielomonocitica giovanile e l'ultimo paziente aveva una leucemia mieloide cronica in fase accelerata.

Sette pazienti su 9 MRD-negativi

Quando i pazienti sono stati valutati, entro 4 settimane dal trattamento, sette su nove, tutti con malattia recidivante o refrattaria dopo più trattamenti convenzionali, avevano una

	Age/sex Dx	Prior treatment	BM Blast%	CD33/CLL1 expression	Cytogenetic /molecular	Origin of car-t cells	CAR-T Dose	response s
P1	44/m AML	4 chemo	47%	CD33 ⁺ /CLL1 ⁺	ASXL1,TP53	auto	0.7x10 ⁶ /kg	MRD ⁻
P2	6/f JMML-AML	5 chemo	81%	CD33 ⁺ /CLL1 ⁺	Complex FLT3-ITD	auto	2x10 ⁶ /kg	MRD ⁻
P3	23/f CML AP	3 TKIs for 5 years	1.63%	CD33 ⁺ /CLL1 ⁺	t(9:22) T315mut	auto	1.1x10 ⁶ /kg	MRD ⁻
P4	43/f M2	3 chemo	42%	CD33 ⁺ /CLL1 ⁺	NK FLT3-ITD	auto	2.8x10 ⁶ /kg	MRD ⁻
P5	32/f AML	3 chemo	19%	CD33 ⁺ /CLL1 ⁺	NK MLL	auto	2x10 ⁶ /kg	MRD ⁻
P6	48/f AML	5 chemo	94%	CD33 ⁺ /CLL1 ⁺	t(8:21) AML1/ETO CKIT	auto	1.3x10 ⁶ /kg	MRD ⁻
P7	23/f AML	4 chemo	74%	CD33 ⁺ /CLL1 ⁺	t(8:21) AML1/ETO CKIT	auto	1x10 ⁶ /kg	NR
P8	27/f AML	5 chemo	93%	CD33 ⁺ /CLL1 ⁺	NA MLL AF9	auto	2.3x10 ⁶ /kg	NR
P9	42/f AML	2 chemo	7%	CD33 ⁺ /CLL1 ⁺	T(3:3) RUNX1	MSD donor	3.7x10 ⁶ /kg	MRD ⁻

malattia minima residua (MRD) negativa alla citometria a flusso. Gli altri due non hanno risposto al trattamento e uno era CD33-positivo, ma CLL1-negativo, un dato che secondo gli autori dello studio indica l'importanza del CLL1 come target nel trattamento con le CAR-T.

Dei sei pazienti che hanno potuto procedere al trapianto di cellule staminali, uno è stato sottoposto a un condizionamento mieloablativo standard, ma negli altri si è dovuto utilizzare un condizionamento di intensità ridotta. In cinque soggetti le cellule trapiantate hanno attecchito con successo con un chimerismo completo persistente, mentre uno è morto di sepsi prima dell'attecchimento.

Tossicità gestibile

La tossicità del trattamento è stata gestibile, ha riferito la Liu.

Tutti e nove i pazienti hanno sviluppato pancitopenia di grado

4; otto sono andati incontro a sindrome da rilascio di citochine (CRS), che in due casi è stata di grado 3, e quattro soggetti hanno sviluppato neurotossicità, in tre casi di grado 3.

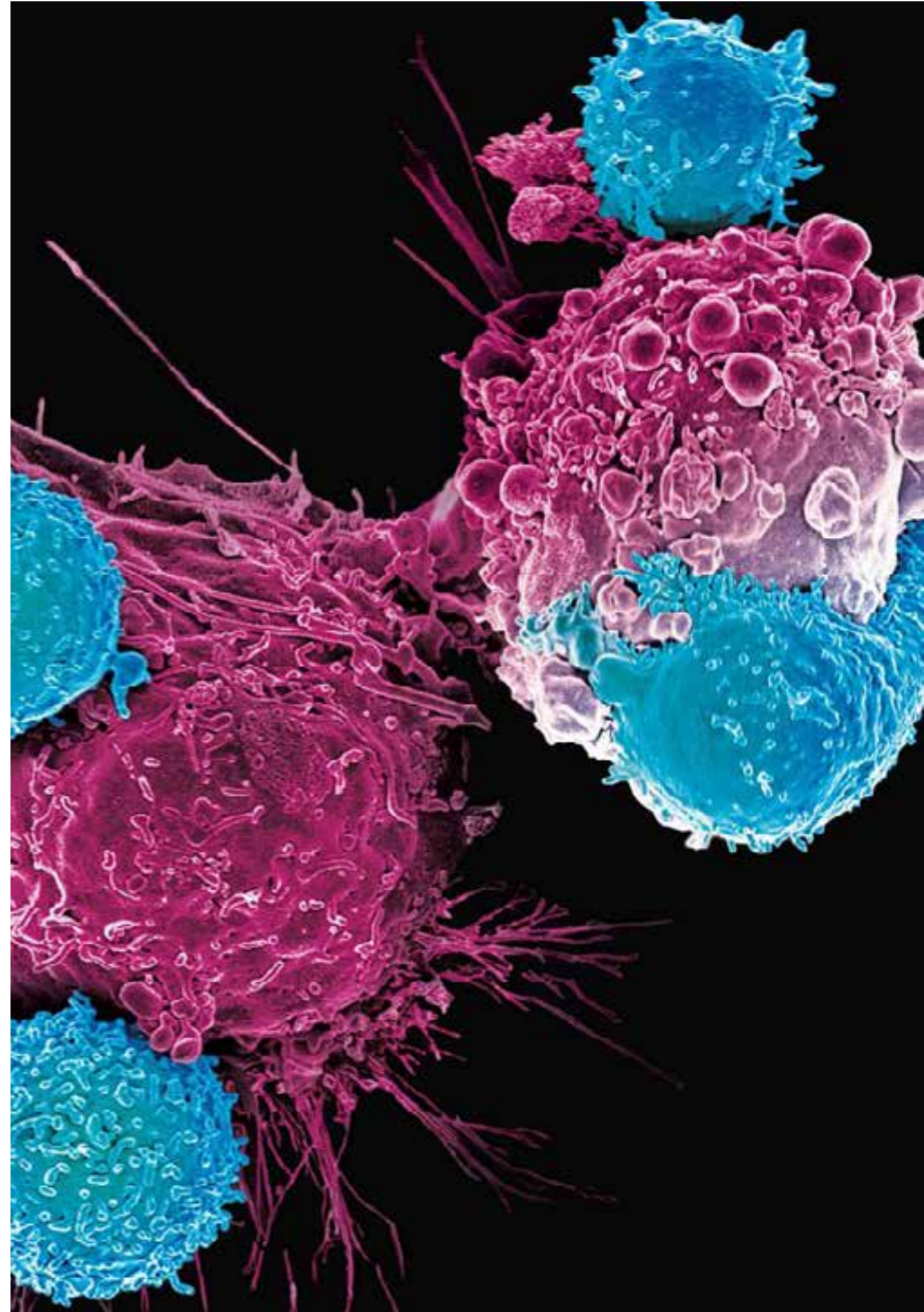
Cinque pazienti hanno manifestato lievi aumenti degli enzimi epatici, quattro un disturbo della coagulazione, quattro hanno sviluppato diarrea, tre sepsi, due infezioni fungine e tre polmoniti. Un paziente ha avuto un'eruzione cutanea e uno ha sviluppato insufficienza renale.

Tutti gli episodi di CRS e neurotossicità si sono comunque risolti dopo il trattamento e l'intervento precoce con steroidi ha avuto un effetto positivo sulla riduzione della CRS e della neurotossicità, ha osservato l'autrice.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

F. Liu, et al. First-In-Human CLL1-CD33 Compound Car (CCAR) T Cell Therapy In Relapsed And Refractory Acute Myeloid Leukemia. EHA 2020; abstract S149. [Leggi](#)



Leucemia mieloide acuta, aggiunta di iadademstat ad azacitidina aumenta la risposta nell'anziano

Il farmaco sperimentale iadademstat, in associazione con azacitidina, ha dimostrato di avere un profilo di tossicità gestibile nei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta e i dati preliminari di efficacia suggeriscono che è un candidato adatto per una terapia di combinazione selettiva in questi soggetti. Lo evidenziano nuovi dati dello studio di fase 2a **ALICE** presentato al congresso (quest'anno virtuale) della European Hematology Association (EHA).

Iadademstat

Iadademstat (noto in precedenza con la sigla ORY-1001) è una piccola molecola orale che agisce come inibitore altamente selettivo dell'enzima epigenetico LSD1, con un potente effetto sul differenziamento dei tumori ematologici.

Un primo studio clinico di fase 1/2a condotto su pazienti affetti da leucemia acuta recidivante o refrattaria ha dimostrato che il farmaco è sicuro e ben tollerato e ha fornito evidenze preliminari di attività antileucemica. Da qui il razionale per la conduzione dello studio ALICE.

Lo studio ALICE

ALICE è uno studio in aperto, a singolo braccio, volto a valutare sicurezza e tollerabilità di iadademstat e a identificare la dose del farmaco da utilizzare in combinazione con azacitidina per il trattamento di pazienti anziani con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi.

Lo studio viene condotto in cinque ospedali spagnoli ed è diviso in due parti, la prima ha l'obiettivo di ottimizzare la dose della combinazione e la seconda di valutarne l'efficacia.

Gli endpoint di efficacia comprendono il tasso di risposta complessivo (ORR), nonché il tempo di risposta, la durata della risposta e la sopravvivenza mediana.

Al momento dell'analisi erano stati arruolati 18 dei 36 pazienti che i ricercatori hanno previsto di reclutare.

Alto tasso di risposte

Le evidenze dell'efficacia clinica del farmaco sono solide e coerenti con i dati riportati in precedenza, con un ORR del 77% (10 pazienti su 13 valutabili), con sei risposte complete (60%), con o senza recupero ematologico completo, e quattro risposte parziali (40%). Il tempo medio di risposta è stato di 37 giorni.

Considerando che i tassi di risposta storici in questi pazienti, quando trattati con la sola azacitidina, sono del 27%, i risultati osservati nello studio suggeriscono la presenza di una forte sinergia tra iadademstat e azacitidina quando usati in associazione.

La remissione più lunga al momento dell'analisi era di 488 giorni e ancora in corso. Il paziente con la seconda remissione più lunga è deceduto a causa dell'infezione da Covid-19, men-

tre un altro soggetto con malattia stabile ha abbandonato lo studio, anche lui a causa dell'infezione da Covid-19.

Da segnalare anche che diversi pazienti hanno migliorato o superato la loro dipendenza dalle trasfusioni (per esempio, non richiedendo in seguito trasfusioni di globuli rossi/piastrine).

Buon profilo di sicurezza

La combinazione di iadademstat con azacitidina continua a mostrare un buon profilo di sicurezza nei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta, rispetto ai dati presentati all'ultimo congresso dell'American Hematology Association (ASH) nel dicembre 2019.

Al di là agli eventi ematologici riportati, la combinazione sembra essere sicura e ben tollerata, senza eventi avversi non ematologici clinicamente rilevanti segnalati fino ad oggi.

Lo sviluppo di iadamestat

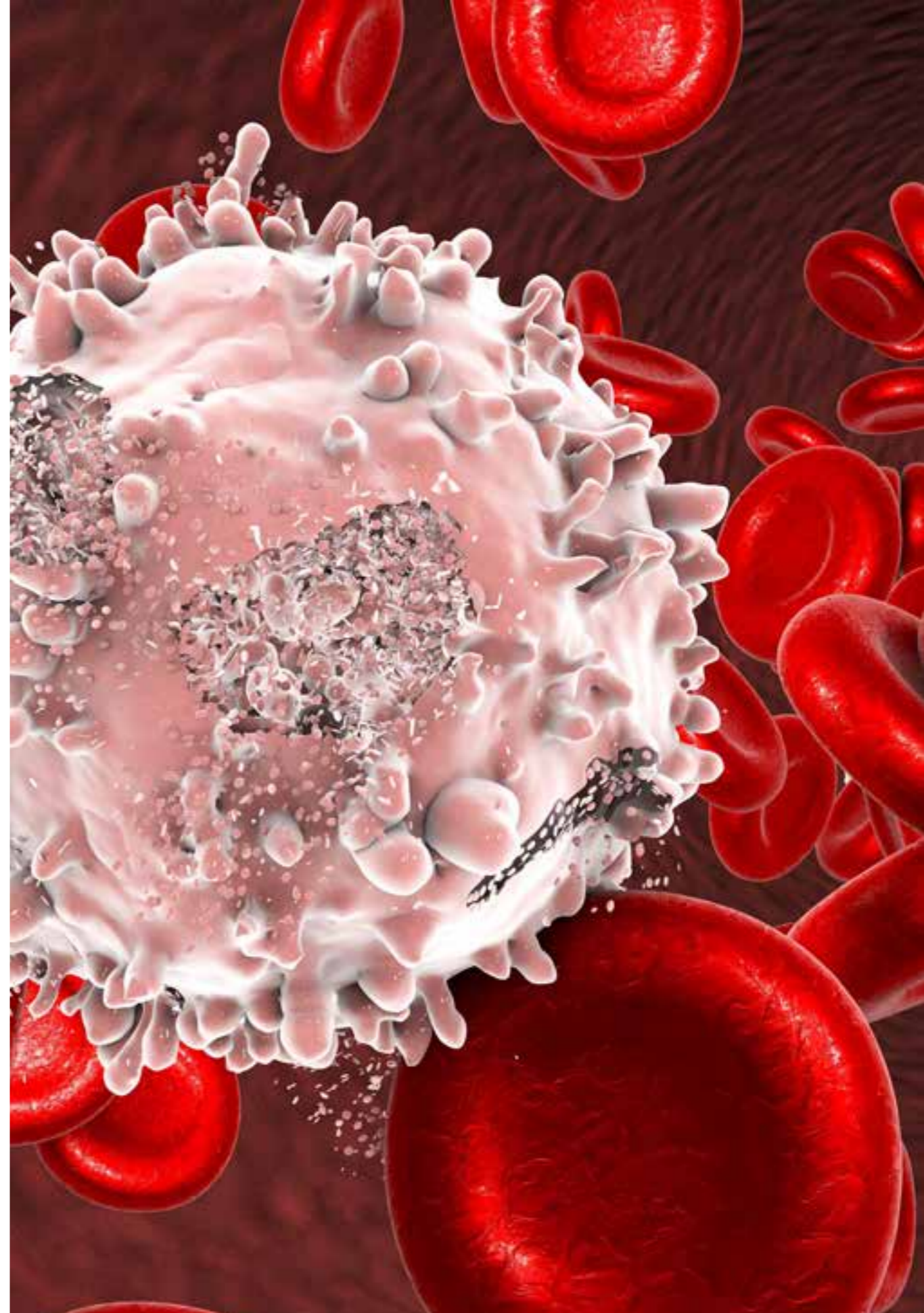
Al di là dei tumori ematologici, l'inibizione dell'LSD1 è stata proposta come valido approccio terapeutico anche in alcuni tumori solidi come il carcinoma polmonare a piccole cellule, il medulloblastoma ed altri tumori.

Iadamestat è attualmente allo studio in due studi di fase 2 a, in combinazione con altri trattamenti: uno è, appunto, lo studio ALICE, e il secondo è lo studio CLEPSIDRA, condotto su pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule trattati con l'inibitore in combinazione con platino ed etoposide come terapia di seconda linea.

Elisa Spelta

Bibliografia:

O. Salamero et al., Iadademstat shows efficacy in combination with azacitidine in elderly AML patients: ALICE trial, 25EHA Abstract: EP580. [Leggi](#)



Leucemia mieloide acuta, promettenti i primi dati di SEL24/MEN1703, doppio inibitore orale delle chinasi PIM/FLT3

Il trattamento con SEL24/MEN1703, un doppio inibitore orale delle chinasi PIM/FLT3, in fase di sviluppo per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) ha dato risultati promettenti nella fase di dose escalation dello studio di fase 1/2 DIAMOND, attualmente in corso. I dati sono stati presentati al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), quest'anno in forma virtuale a causa dell'emergenza Covid-19, forniscono un razionale per la prosecuzione dello studio clinico con la fase di espansione della coorte.

Il razionale dello studio

Le chinasi PIM, una classe di chinasi serina/treonina, sono ritenute tra i principali driver di resistenza agli inibitori di FLT3 e la loro inibizione ha dimostrato di ripristinare la sensibilità a questi agenti.

SEL24/MEN1703, un doppio inibitore delle chinasi PIM/FLT3, ha dimostrato di essere attivo sia nelle cellule della leucemia mieloide acuta primaria sia in linee cellulari di leucemia mieloide acuta, indipendentemente dallo stato di FLT3.

Questi dati forniscono il razionale per la conduzione di studi clinici su SEL24/MEN1703 in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta, indipendentemente dallo stato di FLT3.

Lo studio DIAMOND

Lo studio DIAMOND è un trial di fase 1/2, il primo sull'uomo con SEL24/MEN1703, condotto in pazienti con leucemia mieloide acuta recidivante o refrattaria, nonché pazienti non trattati in precedenza, non candidabili alla chemioterapia.

I pazienti potevano essere arruolati indipendentemente dallo stato di FLT3 e dal fatto che fossero già stati esposti a inibitori di FLT3, mentre erano esclusi dall'arruolamento i pazienti trattati in precedenza con inibitori di PIM.

SEL24/MEN1703 è stato somministrato per via orale in cicli di 21 giorni, con 14 giorni di trattamento seguiti da 7 giorni di pausa, fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità inaccettabile.

Gli obiettivi principali della parte di dose escalation dello studio erano l'identificazione delle tossicità dose-limitanti, la determinazione della dose massima tollerata e della dose raccomandata per la successiva fase 2 dello studio, nonché la caratterizzazione farmacocinetica di SEL24/MEN1703.

I risultati dello studio

All'11 febbraio 2020, erano stati trattati 25 pazienti con una tra sei diverse dosi del farmaco (25, 50, 75, 75, 100, 125, 150 mg).

L'età mediana dei partecipanti era di 68 anni (range: 25-84). Complessivamente, 14 pazienti (il 56%) avevano una leucemia mieloide acuta non *de novo* e 11 (il 44%) una leucemia mieloide acuta primaria refrattaria, mentre i pazienti con leucemia mieloide acuta recidivante erano 11 (il 44%) e quelli non trattati in precedenza due (l'8%). Inoltre, 10 pazienti (il 40%) avevano un cariotipo sfavorevole, mentre cinque (il 20%) presentavano una duplicazione tandem interna di FLT3 (FLT3-ITD).

I pazienti erano già stati sottoposti a una mediana di due cicli di terapia (range: 1-8).

Profilo di sicurezza accettabile

In questa fase di dose escalation dello studio, SEL24/MEN1703 ha mostrato un profilo di sicurezza accettabile fino alla dose raccomandata, che è stata fissata in 125 mg al giorno, dal momento che con 15 mg tre pazienti su quattro hanno sviluppato una tossicità dose-limitante.

Gli eventi avversi gravi più frequenti manifestati durante il trattamento sono stati neutropenia febbrile (28%), sepsi (16%) e polmonite (12%). Gli eventi avversi di grado ≥ 3 manifestati durante il trattamento più frequenti sono stati riduzione della conta dei neutrofili (40%), neutropenia febbrile e trombocitopenia (32%) e anemia (24%).

Due risposte obiettive

Due pazienti hanno ottenuto una risposta obiettiva: una remissione completa (CR) alla dose di 75 mg entro il ciclo 5 in un paziente di 81 anni con DNMT3A/IDH2 mutati, il cui tumore aveva progredito dopo un trattamento con enasidenib; una CR con recupero ematologico incompleto (CRi) alla dose di 125 mg entro il ciclo 5 in un paziente di 75 anni, con sindrome mielodisplastica precedente e con ASXL1/EZH2 mutati, che aveva presentato una ricaduta di malattia dopo la chemioterapia standard.

I dati di farmacocinetica

I dati di farmacocinetica hanno evidenziato che l'esposizione a SEL24/MEN1703 tende ad aumentare con l'aumentare delle dosi in modo leggermente più che proporzionale alla dose.

Il T_{max} è stato raggiunto dopo 4-6 ore dalla somministrazione del farmaco e l'emivita terminale è risultata di circa 40 ore.

La fase di espansione dello studio valuterà ulteriormente l'attività del farmaco come agente singolo e il profilo di sicurezza.

SEL24/MEN1703

SEL24/MEN1703, un doppio inibitore orale delle chinasi PIM/FLT3 in sviluppo per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA). L'unicità del profilo della molecola è dovuta alla sua abilità di inibire sia le chinasi PIM, importanti nella regolazione del ciclo cellulare, della sopravvivenza cellulare e nella tumorigenesi, che la chinasi FLT3, enzima implicato nella formazione e progressione della leucemia mieloide acuta. Ad oggi, nessun'altra molecola agisce inibendo entrambe le chinasi.

Elisa Spelta

Bibliografia:

S.Solomon, et al. Results of the dose escalation part of DIAMOND trial (CLI24-001): first in human study of SEL24/MEN1703, a dual PIM/FLT3 kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia. EHA 2020; abstract EP604. [Leggi](#)

LEUCEMIE CRONICHE

Leucemia linfatica cronica, acalabrutinib in prima linea si conferma sicuro ed efficace anche dopo 4 anni

Leucemia linfatica cronica, terapia chemo-free con venetoclax di durata fissa si conferma migliore della chemioimmunoterapia standard

Leucemia linfatica cronica ricaduta/refrattaria, acalabrutinib conferma il suo vantaggio a lungo termine

Leucemia linfatica cronica ad alto rischio, promettente la combinazione obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax

Leucemia mieloide cronica, *switch* a dasatinib dopo risposta subottimale a imatinib offre benefici



Seguici sulla pagina PharmaStar di LinkedIn



LEUCEMIE ACUTE

LEUCEMIE CRONICHE

MIELOMA MULTIPLO

LINFOMI

EMOGLOBINO-PATIE

SINDROMI MIELO-DISPLASTICHE

SINDROMI MIELO-PROLIFERATIVE

VARIE

Leucemia linfatica cronica, acalabrutinib in prima linea si conferma sicuro ed efficace anche dopo 4 anni

L'inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) di seconda generazione acalabrutinib continua a dimostrarsi sicuro ed efficace a lungo termine, come terapia di prima linea per i pazienti con leucemia linfatica cronica, con tassi di risposta molto elevati (quasi del 100%), risposte che appaiono durature e senza che siano emerse problematiche nuove relative alla sicurezza prolungando il periodo di osservazione.

La conferma arriva dai dati a lungo termine dello studio di fase 2 **ACE-CL-001**, presentati di recente al congresso (virtuale) della European Hematology Association (EHA).

«Acalabrutinib è un inibitore selettivo della BTK che ha dimostrato una minore attività *off-target* in vitro rispetto ad altri inibitori di BTK, come ibrutinib, L'inibizione mirata di BTK con acalabrutinib ha migliorato l'outcome clinico in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante e naïve al trattamento» ha detto **John C. Byrd**, dell'Ohio State University Comprehensive Cancer Center di Columbus, presentando i dati al congresso.

«Lo studio ACE-CL-001 è il primo ad aver valutato l'inibitore della BTK di seconda generazione acalabrutinib ed è quindi anche il primo con un follow-up a lungo termine, di 53 mesi»



Prof. Paolo Ghia

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



ha sottolineato ai nostri microfoni l'autore principale dello studio, **Paolo Ghia**, Professore Ordinario di Oncologia Medica all'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano.

«I risultati nel loro complesso sono estremamente incoraggianti e rassicuranti. È stata pienamente confermata la sicurezza del farmaco, associata anche a un beneficio clinico che persiste nel tempo, con quasi il 90% dei pazienti ancora in trattamento dopo oltre 4 anni dall'avvio della cura. La conferma a lungo termine di ciò che si era già osservato in passato era quanto mai importante, dal momento che la terapia con acalabrutinib va effettuata in modo continuativo, fino a che il tumore eventualmente non progredisce» ha aggiunto il professore.

I risultati dello studio ACE-CL-001 hanno costituito la base per lo sviluppo dello studio registrativo di fase 3 ELEVATE-TN, che, assieme allo studio registrativo di fase 3 ASCEND, è stato a sua volta alla base dell'approvazione di acalabrutinib da parte della Food and Drug Administration per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica o piccolo linfoma linfocitico nel 2019. Il farmaco ha appena ricevuto anche il parere positivo all'approvazione del Comitato per i medicinali per uso umano (Chmp) dell'Agenzia europea per i medicinali.

Lo studio ACE-CL-001

Lo studio ACE-CL-001 (NCT02029443) è uno studio di fase 2 che ha coinvolto 99 pazienti con leucemia linfatica cronica mai trattati in precedenza e che richiedevano un trattamento secondo i criteri dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia del 2008.

I partecipanti sono stati trattati con acalabrutinib 100 mg due volte al giorno oppure 200 mg una volta al giorno, passando successivamente a 100 mg due volte al giorno, fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità inaccettabile.

in
30"

Lo studio ACE-CL-001

PATOLOGIA

Leucemia linfatica cronica

TIPO DI STUDIO

Trial multicentrico internazionale di fase 2, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con leucemia linfatica cronica naïve al trattamento

N. DI PAZIENTI TRATTATI

99

TRATTAMENTO VALUTATO

Acalabrutinib 100 mg BID o 200 mg BID

RISULTATI PRINCIPALI

Pazienti vivi a 4 anni: 86%

ORR: 97%

DOR: NR

EFS mediana: NR

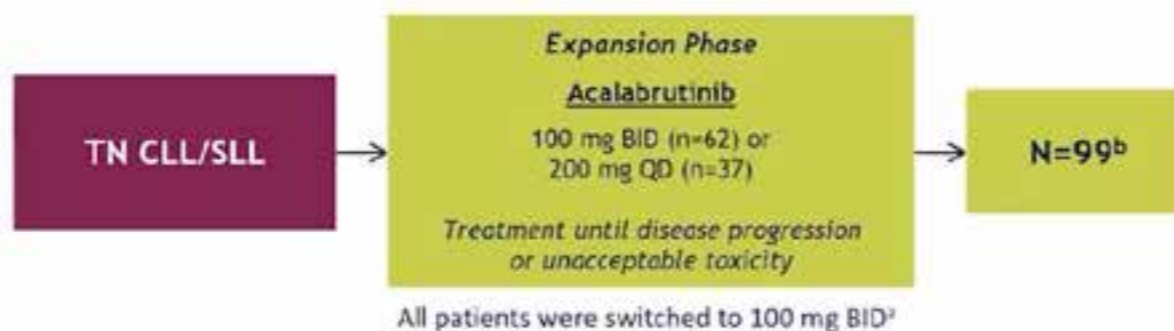
EFS a 48 mesi: 90%

MESSAGGIO CHIAVE

I risultati con un follow-up di 53 mesi confermano l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di acalabrutinib in pazienti con leucemia linfatica cronica naïve al trattamento

ACE-CL-001 Phase 2 Study Design

- In the ACE-CL-001 (NCT02029443) study expansion phase, enrolled patients with TN CLL/SLL (N=99) were administered acalabrutinib 100 mg twice daily or 200 mg once daily
- Enrollment: August 15, 2014 to December 10, 2015
- Median follow-up: 53 months (range, 1–59)



*Under amendment 6 (1 May 2015) of the protocol, patients receiving 200 mg QD were switched to 100 mg BID based on the increased BTK occupancy of the 100 mg BID dose. ^bAll patients had baseline assessment for interphase cytogenetics, IGHV gene mutational analysis, β_2 -microglobulin, B symptoms, and stimulated karyotype. BID, twice daily; BTK, Bruton tyrosine kinase; CLL, chronic lymphocytic leukemia; IGHV, immunoglobulin heavy chain variable; QD, once daily; SLL, small lymphocytic lymphoma; TN, treatment naive.

Ad esclusivo uso del Medical Affairs

Dei 99 pazienti che sono stati sottoposti al trattamento, 62 sono stati trattati con acalabrutinib 100 mg due volte al giorno e 37 inizialmente con 200 mg una volta al giorno.

L'endpoint primario del trial era la sicurezza, mentre gli endpoint secondari comprendevano il tasso di risposta complessivo (ORR) valutato dagli sperimentatori, la durata della risposta (DOR), il tempo di risposta (TTR) e la sopravvivenza libera da eventi (EFS).

Negli eventi avversi di interesse clinico rientravano le infezioni, gli eventi emor-



Treatment Discontinuations

– At data cutoff most patients (n=85; 86%) were still on therapy

All Treated Patients	Total (N=99)
Patients on treatment	85 (86)
Treatment discontinuations	14 (14)
Adverse event ^a	6 (6)
Death ^b	1 (1)
Pregnancy	1 (1)
Progressive disease ^c	3 (3)
Withdrawal of consent	2 (2)
Other ^d	1 (1)
Median treatment duration, months (range)	52 (0.2-59)

^aAdverse events were secondary cancers (n=4; angiosarcoma, glioblastoma multiforme, small-cell lung cancer, and prostate cancer [n=1 each]) and infection (n=2; sepsis [grade 4; n=1], urinary tract infection [grade 3; n=1]). ^bTwo patients (2%) died while on study due to multiple organ dysfunction (categorized as discontinuation due to an adverse event, occurred in the setting of pneumonia) and cardiac failure (n=1 each). ^cTime from first dose of acalabrutinib to disease progression was 25, 32, and 40 months. Richter transformation was seen in 1 patient. ^dInitiation of subsequent therapy.

Ad esclusivo uso del Medical Affairs

ragici, l'ipertensione e le seconde neoplasie primarie, esclusi i tumori diversi dal melanoma, e la fibrillazione atriale.

L'età mediana dei partecipanti era di 64 anni, il 47% aveva una malattia in stadio Rai 3-4, il 10% era portatore della delezione [17p], il 62% aveva immunoglobuline (IGHV) non mutate.

86% dei pazienti ancora in trattamento con acalabrutinib dopo oltre 4 anni

«I dati di efficacia a lungo termine sono estremamente interessanti, perché dopo un follow-up mediano di quasi 4 anni e mezzo (53 mesi), l'86% dei pazienti (85) era ancora in trattamento e pochi sono andati in progressione. Anche il dato di ORR è molto positivo» ha detto Ghia.

Infatti, l'ORR è risultato molto alto, pari al 97%, con un 7% di risposte complete e il 90% di risposte parziali.

I tassi di risposta sono risultati simili nei diversi gruppi di pazienti ad alto rischio. Da sottolineare che l'ORR è risultata del 100% nei 57 pazienti con IGHV non mutate, nei 9 pazienti con la delezione 17p, nei 9 pazienti con mutazioni di TP53 e nei 12 con cariotipo complesso; inoltre, si è notata una riduzione della malattia linfonodale in tutti i 97 pazienti testati.

Event-Free Survival



EFS with Kaplan-Meier estimates in all treated patients (N=99). EFS was defined as the time from the first dose to documented PD, death, treatment discontinuation due to an AE, or start of new anticancer therapy, whichever occurred first. At data cutoff, the following events were reported in 12 (12%) patients: AE (n=7 patients), death (n=1), PD (n=3), and new anticancer therapy (n=1). Median PFS has not been reached; estimated 48-month PFS rate was 90% (95% CI: 83.1, 98.4). Study did not follow patients for disease progression or death. AE, adverse event; CI, confidence interval; EFS, event-free survival; NR, not reached; PFS, progression-free survival; PD, progressive disease.

Ad esclusivo uso del Medical Affairs

Il TTR mediano è stato di 3,7 mesi, mentre la DOR mediana e l'EFS mediana non sono ancora state raggiunte; invece, la DOR a 48 mesi è stata del 97% (IC al 95% 90%-99%) e l'EFS a 48 mesi del 90% (IC al 95% 82%-94%). «Anche il dato di EFS suggerisce che acalabrutinib è in grado di offrire un controllo della malattia a lungo termine nella maggior parte dei pazienti» ha sottolineato Ghia.

Sicurezza confermata nel lungo termine

La maggior parte delle interruzioni (sei casi) è stata dovuta a eventi avversi o alla progressione della malattia (tre casi). Nessun paziente ha dovuto interrompere il trattamento a causa di episodi emorragici, ipertensione o fibrillazione atriale.

«I risultati confermano anche la sicurezza a lungo termine di acalabrutinib. Globalmente, 14 pazienti hanno dovuto interrompere il trattamento, ma, di questi, solo sei hanno dovuto smettere a causa di eventi avversi» ha osservato il professore.

L'incidenza degli eventi avversi in genere è diminuita nel tempo. Gli eventi avversi comuni sono stati quelli che ci si aspettava e che si erano visti anche a breve termine, ha detto Ghia: diarrea (52%), mal di testa (45%), infezioni delle vie respiratorie superiori (44%), artralgia (42%) e contusioni (42%).

Gli eventi di interesse clinico, cioè quelli che si ritiene siano più associati all'inibizione di BTK, di qualsiasi grado o di grado ≥ 3 , più frequenti sono stati: infezioni (rispettivamente 84% e 15%), eventi emorragici (66% e 3%) e ipertensione (22% e 11%). «La fibrillazione atriale si è verificata solo nel 5% dei pazienti, seppure esposti per oltre 4 anni ad acalabrutinib, non ci sono stati casi di sindrome da lisi tumorale e gli episodi emorragici sono stati nella stragrande maggioranza dei casi di grado lieve» ha rimarcato Ghia. Nell'11% dei pazienti si sono sviluppate seconde neoplasie primarie.

Gli eventi avversi gravi hanno avuto un'incidenza del 38%, con quattro casi di polmonite e tre di sepsi.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J. Byrd, et al. Acalabrutinib In Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: Mature Results From Phase 2 Study Demonstrating Durable Remissions And Long-Term Tolerability. EHA 2020; abstract S163. [Leggi](#)

Leucemia linfatica cronica, terapia *chemo-free* con venetoclax di durata fissa si conferma migliore della chemioimmunoterapia standard

In pazienti con leucemia linfatica cronica non trattati in precedenza, e con comorbidità, la combinazione dell'inibitore di Bcl-2 venetoclax e dell'anticorpo anti-CD20 obinutuzumab conferma la sua superiorità rispetto alla chemioimmunoterapia standard con clorambucile e obinutuzumab nel migliorare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e nell'ottenere remissioni profonde, mantenendo il suo beneficio anche a lungo termine, dopo 2 anni dalla fine del trattamento. A dimostrarlo sono i risultati di follow-up a 3 anni dello studio di fase 3 **CLL14**,

presentati di recente al congresso (virtuale) della European Hematology Association (EHA) e qualche settimana prima anche al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

La combinazione venetoclax-obinutuzumab ha dimostrato di ridurre del 69% il rischio di progressione della malattia o decesso rispetto alla chemioimmunoterapia con clorambucile e obinutuzumab. Inoltre, a 3 anni dall'inizio della terapia, i pazienti ancora in vita e senza segni di progressione sono ri-



Dott. Stefano Molica
Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



sultati circa il 32% in più nel gruppo trattato con venetoclax rispetto al gruppo di confronto.

Questi risultati a lungo termine dello studio, per i quali il follow-up mediano è di 39,6 mesi, saranno anche pubblicati a breve su *The Lancet Oncology*.

«Lo studio è veramente innovativo perché è la prima volta che si confronta una terapia mirata, *chemo-free*, priva cioè di chemioterapia, e data per un tempo definito e limitato, con la chemioimmunoterapia convenzionale in questo setting» ha detto ai nostri microfoni **Stefano Molica**, Coordinatore Scientifico del Dipartimento Oncoematologico dell'AO Pugliese Ciaccio di Catanzaro.

«Una volta che questa combinazione sarà disponibile anche in Italia, i medici potranno offrirla ai pazienti che possono beneficiarne, soprattutto quelli con malattia un po' più aggressiva, che potranno ottenere una risposta profonda con una terapia di durata limitata nel tempo, un anno, e questa sarà una strada alternativa a terapie già prescrivibili con farmaci nuovi, non chemioterapici, che però vanno assunte in modo continuativo, fino alla progressione della malattia» ha aggiunto **Antonio Cuneo**, Professore Ordinario di Ematologia all'Università degli Studi di Ferrara e Parma.

Non da ultimo, ha aggiunto l'esperto, «Studi condotti soprattutto nelle linee più avanzate dimostrano che la terapia con i nuovi farmaci di durata limitata tempo consente anche un certo grado di risparmio per il Sistema sanitario nazionale».

Lo studio CLL14

Lo studio CLL14 (NCT02242942) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in aperto, che ha coinvolto 432 pazienti con leucemia linfatica cronica non trattati in precedenza e che presentavano comorbidità. «Si trattava di pazienti anziani, che rappresentano la popolazione maggiormente affetta da questa forma di leucemia cronica» ha spiegato Cuneo.

in
30"

Lo studio CLL14

PATOLOGIA

Leucemia linfatica cronica

TIPO DI STUDIO

Trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con leucemia linfatica cronica naïve e con comorbidità

N. DI PAZIENTI TRATTATI

432

TRATTAMENTO VALUTATO

Venetoclax più obinutuzumb vs clorambucile più obinutuzumb

RISULTATI PRINCIPALI

PFS mediana: NR vs 35,6 mesi (HR 0,31)

PFS stimata a 3 anni: 81,9% vs 49,5%

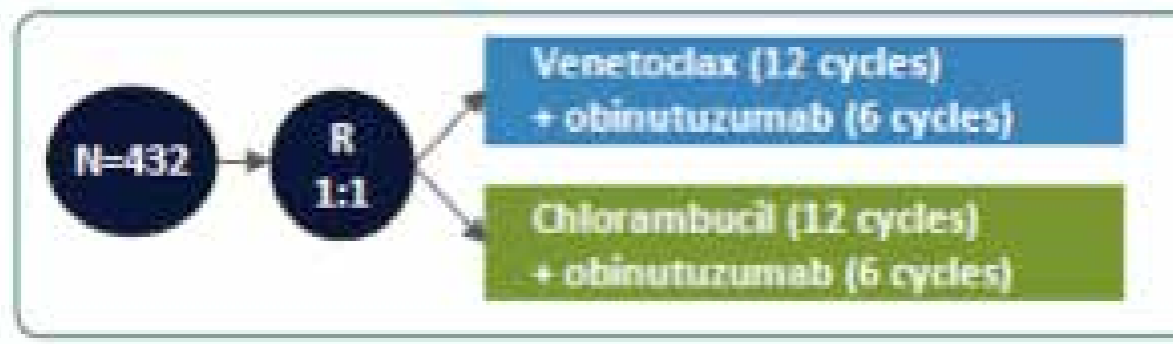
MRD non rilevabile 18 mesi dopo la fine della cura: 47,2% vs 7,4%.

MESSAGGIO CHIAVE

Un trattamento di durata fissa con venetoclax più obinutuzumb prolunga la PFS e ottiene più remissioni profonde rispetto a clorambucile più obinutuzumb in pazienti con leucemia linfatica cronica naïve e con comorbidità

Study overview (NCT02242942)

Key eligibility: Previously untreated CLL with coexisting conditions



I partecipanti sono stati assegnati in parti uguali al trattamento con 12 cicli di venetoclax più 6 cicli di obinutuzumb oppure 12 cicli di clorambucile più 6 cicli di obinutuzumb.

L'endpoint primario era la PFS valutata dagli sperimentatori, mentre gli endpoint secondari comprendevano i tassi di risposta, i tassi di negatività della malattia residua minima (MRD,

misurata ogni 6 mesi per un massimo di 5 anni dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente) e la sopravvivenza globale (OS).

Tutti i pazienti hanno interrotto il trattamento da almeno 2 anni e il follow-up è in corso.

Miglioramento della PFS mantenuto anche 2 anni dopo lo stop al trattamento

La combinazione venetoclax più obinutuzumb ha già dimostrato di migliorare in modo significativo la PFS rispetto alla chemioimmunoterapia in questo studio. Nel 2019, infatti, sono stati presentati ai congressi dell'EHA e dell'ASCO, e pubblicati sul New England Journal of Medicine, i risultati del trial con un follow-up mediano di 28,1 mesi, che hanno mostrato una PFS a 2 anni rispettivamente dell'88,1% contro 64,1%.

«La novità di quest'anno è che con un follow-up di 3 anni, e quindi a 2 anni dal termine della terapia, i pazienti trattati con venetoclax più obinutuzumb continuano a mantenere un vantaggio rispetto a quelli trattati con la chemioimmunoterapia» ha detto Molica.



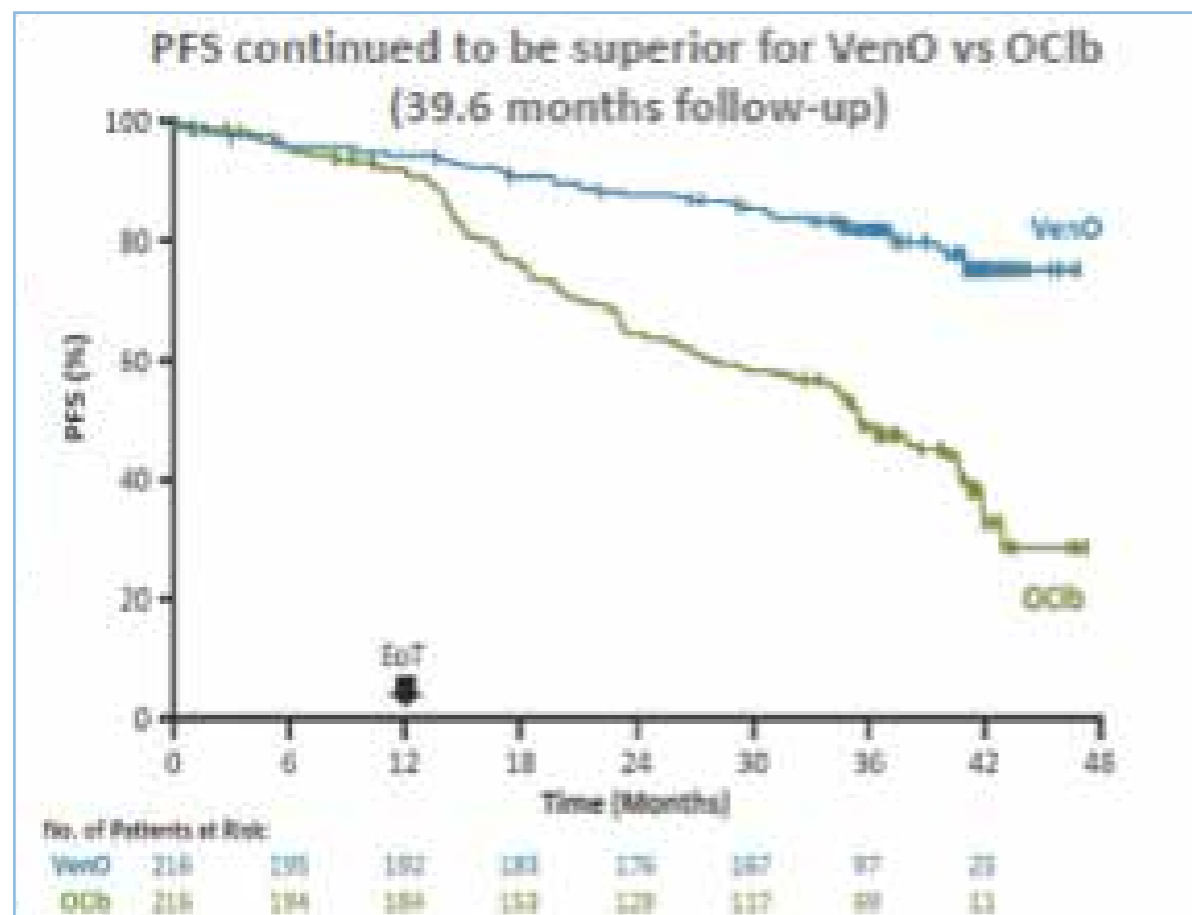
Prof. Antonio Cuneo
Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



Infatti, il vantaggio della combinazione con venetoclax si è mantenuto anche con un anno in più di follow-up, e dopo che tutti i pazienti avevano già interrotto la terapia da almeno 2 anni, con una PFS stimata a 3 anni che è risultata dell'81,9% con venetoclax più obinutuzumb contro 49,5% con clorambucile più obinutuzumb.

La PFS mediana non è ancora stata raggiunta nel braccio trattato con venetoclax, mentre è risultata di 36 mesi nel braccio di confronto (HR 0,31; IC al 95% 0,22-0,44; P < 0,001).

Il beneficio di PFS associato al trattamento con venetoclax è risultato coerente in tutti i sottogruppi clinici e biologici, compresi quello dei pazienti con mutazioni o delezioni di TP53, quello dei pazienti con immunoglobuline (IGHV) non mutate e anche – e questa è una novità – quello con IGHV mutate.



Infatti, anche nel gruppo con IGHV mutate il trattamento con la combinazione *chemo-free* con venetoclax ha migliorato la PFS rispetto alla chemioimmunoterapia (HR 0,33; IC al 95% 0,16-0,70; P = 0,004).

«Questo è particolarmente interessante, perché nell'analisi precedente non si era osservata nessuna differenza di PFS fra i due bracci di trattamento nel sottogruppo di pazienti con IGHV mutate» ha detto l'autore che ha presentato i dati, **Othman Al-Sawaf**, dell'Università di Colonia. «Tuttavia, ora, con un follow-up più lungo, diventa chiaro che la combinazione venetoclax-obinutuzumab è più efficace anche per i pazienti con IGHV mutate».

L'OS mediana non è ancora stata raggiunta, ma quest'ultima analisi non ha mostrato alcuna differenza significativa fra i due bracci, con un'OS a 36 mesi pari all'88,9% nel braccio trattato con venetoclax contro 88% nel braccio di confronto (HR 1,03; IC al 95% 0,60-1,75; P = 0,92).

Più risposte profonde con venetoclax

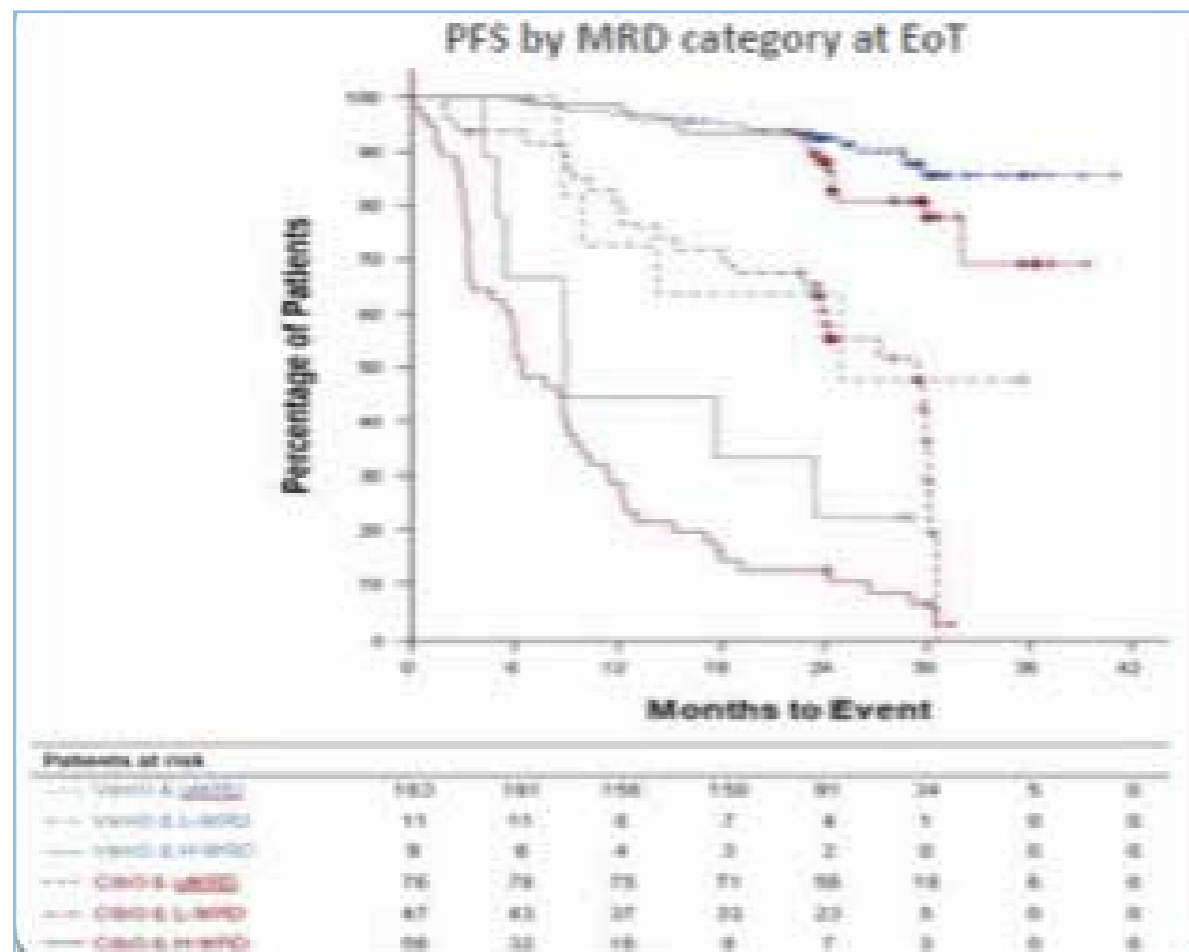
La doppietta *chemo-free* con venetoclax è risultata superiore alla chemioimmunoterapia di confronto anche dal punto di vista della profondità della risposta, valutata in base alla profondità della malattia minima residua (MRD).

I pazienti che hanno raggiunto la non rilevabilità della MRD nel sangue periferico (con una sensibilità pari a 10^{-4}) 18 mesi dopo la fine del trattamento sono stati il 47,2% nel braccio venetoclax più obinutuzumab, contro solo il 7,4% nel braccio clorambucile più obinutuzumab. Quando l'MRD è stata valutata con una metodica più sensibile (Next Generation Sequencing, che ha una sensibilità di 10^{-6}), il tasso di non rilevabilità dell'MRD è risultato rispettivamente del 41,7% contro 6,5%.

Correlazione tra PFS ed MRD

Nell'analisi presentata all'EHA, gli autori hanno anche valutato la PFS in relazione allo stato della MRD alla fine del trattamento nei pazienti del braccio trattato con venetoclax più obinutuzumab. Hanno visto, così, che la mediana di PFS non era stata ancora raggiunta nel sottogruppo con MRD non rilevabile, mentre è risultata di 17,7 mesi in quello dei pazienti con livelli bassi ($\geq 10^{-4}$ - $<10^{-2}$) o elevati ($\geq 10^{-2}$) di MRD.

«Questo risultato ce lo aspettavamo, ma andava documentato, con un tempo di osservazione adeguato. In questo caso, dopo oltre 3 anni di follow-up, si è visto che quando si ottiene una risposta profonda, con la malattia minima residua negativa, la sopravvivenza libera da progressione è molto, molto lunga. I pazienti che raggiungono la negatività della malattia minima residua stanno molti anni senza nessun segno di malattia» ha sottolineato Cuneo.



Inoltre, nel sottogruppo con MRD non rilevabile, la PFS è risultata simile in coloro che avevano raggiunto una risposta completa e coloro che, invece, avevano ottenuto una risposta parziale al trattamento.

Infine, i pazienti che avevano risposto in modo parziale, ma avevano raggiunto la non rilevabilità della MRD, hanno mostrato una PFS più lunga rispetto ai pazienti che ottenuto una risposta completa, ma con MRD ancora rilevabile.

Profilo di sicurezza confermato

Prolungando il follow-up non sono emersi segnali nuovi riguardo alla sicurezza del trattamento.

I pazienti che hanno sviluppato nuove seconde neoplasie primarie sono stati il 17% nel braccio venetoclax più obinutuzumab contro il 10,3% nel braccio clorambucile più obinutuzumab.

Nell'insieme, ha sintetizzato Al-Sawaf, questi dati suggeriscono che la combinazione venetoclax più obinutuzumab ha mantenuto un'efficacia superiore alla chemioimmunoterapia durante il follow-up a lungo termine. «Da notare, che questi benefici si sono osservati in tutte le categorie di rischio conosciute e indicano che questo regime è un'opzione praticabile per i pazienti con leucemia linfatica cronica non trattati in precedenza ha concluso l'autore.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia:

O. Al-Sawaf, et al. Fixed-Duration Venetoclax-Obinutuzumab For Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: Follow-Up Of Efficacy And Safety Results From The Multicenter, Open-Label, Randomized Phase 3 CLL14 Trial. EHA 2020; abstract S155. [Leggi](#)

Leucemia linfatica cronica ricaduta/refrattaria, acalabrutinib conferma il suo vantaggio a lungo termine

Il trattamento con l'inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) di nuova generazione acalabrutinib continua a dimostrarsi più efficace rispetto ai regimi standard, con un profilo di sicurezza tollerabile, in pazienti con leucemia linfatica cronica ricaduti o refrattari a trattamenti precedenti. La conferma arriva dai risultati finali dello studio di fase 3 **ASCEND**, presentati in modo virtuale al congresso annuale dell'Associazione europea di ematologia, l'EHA.

Dopo un follow-up mediano di 22 mesi, la monoterapia con acalabrutinib ha dimostrato di ridurre del 73% il rischio di progres-

sione della malattia o decesso rispetto ai regimi di confronto (bendamustina più rituximab o idelalisib più rituximab).

Inoltre, nel gruppo trattato con l'inibitore di BTK, i pazienti ancora vivi e non in progressione a 18 mesi sono risultati il 34% in più rispetto al gruppo trattato con i regimi standard.

«I risultati finali dello studio ASCEND confermano i risultati riportati l'anno scorso dopo l'analisi intermedia e dimostrano l'efficacia e la sicurezza favorevoli di acalabrutinib rispetto ai regimi di cura standard nei pazienti con leucemia linfatica



Prof. Paolo Ghia

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



cronica recidivante o refrattaria» ha dichiarato ai nostri microfoni l'autore principale dello studio, **Paolo Ghia**, Professore Ordinario di Oncologia Medica presso l'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano.

Acalabrutinib

Acalabrutinib è già approvato in svariati Paesi per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica e in 14 Paesi per il trattamento di pazienti con linfoma a cellule mantellari già sottoposti ad almeno una terapia precedente. Nel novembre 2019 il farmaco ha avuto il via libera della Food and Drug Administration per il suo utilizzo in pazienti adulti con leucemia linfatica cronica e a fine luglio 2020 ha avuto anche il parere positivo all'approvazione del Comitato per i medicinali per uso umano (Chmp) dell'Agenzia europea per i medicinali.

L'approvazione delle agenzie regolatorie si è basata in parte sui risultati di un'analisi *ad interim* dello studio ASCEND, con un follow-up mediano di 16,1 mesi. Quest'analisi aveva evidenziato che la mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS) non era ancora stata raggiunta con acalabrutinib mentre era di 16,5 mesi con i regimi di confronto (HR 0,31; IC al 95% 0,20- 0,49; P < 00001), con una riduzione del 69% del rischio di progressione o morte nel braccio trattato con l'inibitore. Inoltre, a 12 mesi, l'88% dei pazienti trattati con acalabrutinib era vivo e non mostrava segni di progressione della malattia contro il 68% dei controlli.

Lo studio ASCEND

Lo studio ASCEND (NCT02970318) è uno studio multicentrico internazionale, randomizzato, in aperto, nel quale si è valutata l'efficacia di acalabrutinib in pazienti con leucemia linfatica cronica già trattati in precedenza, ma ricaduti o risultati refrattari a questi trattamenti.

in
30"

Lo studio ASCEND

PATOLOGIA

Leucemia linfatica cronica

TIPO DI STUDIO

Trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con leucemia linfatica cronica ricaduta/refrattaria

N. DI PAZIENTI TRATTATI

310

TRATTAMENTO VALUTATO

Acalabrutinib vs rituximab + idelalisib oppure bendamustina

RISULTATI PRINCIPALI

PFS mediana: NR vs 16,8 mesi

PFS a 18 mesi: 82% vs 48%

DOR: NR vs 18 mesi

MESSAGGIO CHIAVE

I risultati finali confermano la buona tollerabilità e la maggiore efficacia di acalabrutinib rispetto ai regimi standard in pazienti con leucemia linfatica cronica ricaduta/refrattaria

Il trial ha arruolato in totale 310 pazienti, che sono stati assegnati secondo un rapporto 1:1 al trattamento con acalabrutinib in monoterapia (100 mg due volte al giorno) oppure con rituximab, in combinazione con idelalisib 150 mg due volte al giorno o bendamustina (70 mg/m²) a discrezione del clinico, fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di una tossicità non tollerabile. In caso di progressione della malattia confermata, era consentito il crossover dal braccio di controllo al braccio sperimentale, trattato con acalabrutinib. «Nel braccio di confronto, la maggior parte dei pazienti, 119 pazienti su 155, è stata trattata con il regime *chemo-free*, cioè idelalisib più rituximab» ha specificato Ghia.

L'endpoint primario dello studio era la PFS, mentre gli endpoint secondari chiave comprendevano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta complessivo (ORR) e la sicurezza.

Per poter essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano avere un'età ≥18 anni, una diagnosi di leucemia linfatica cronica come definita dall'International Workshop on Chronic Lym-

phocytic Leukemia, essere già stati sottoposti a una terapia sistemica precedente per la loro malattia e avere un performance status ECOG non superiore a 2.

Invece, erano esclusi dall'arruolamento i pazienti con linfoma o leucemia del sistema nervoso centrale noti, quelli con malattie cardiovascolari significative e anche quelli che erano stati precedentemente esposti a un inibitore del B-Cell Receptor (BCR) o di Bcl-2. Il trattamento precedente con bendamustina era consentito se nello studio la scelta dello sperimentatore per il regime di confronto era rituximab più idelalisib.

Pazienti già sottoposti a con una mediana di due terapie

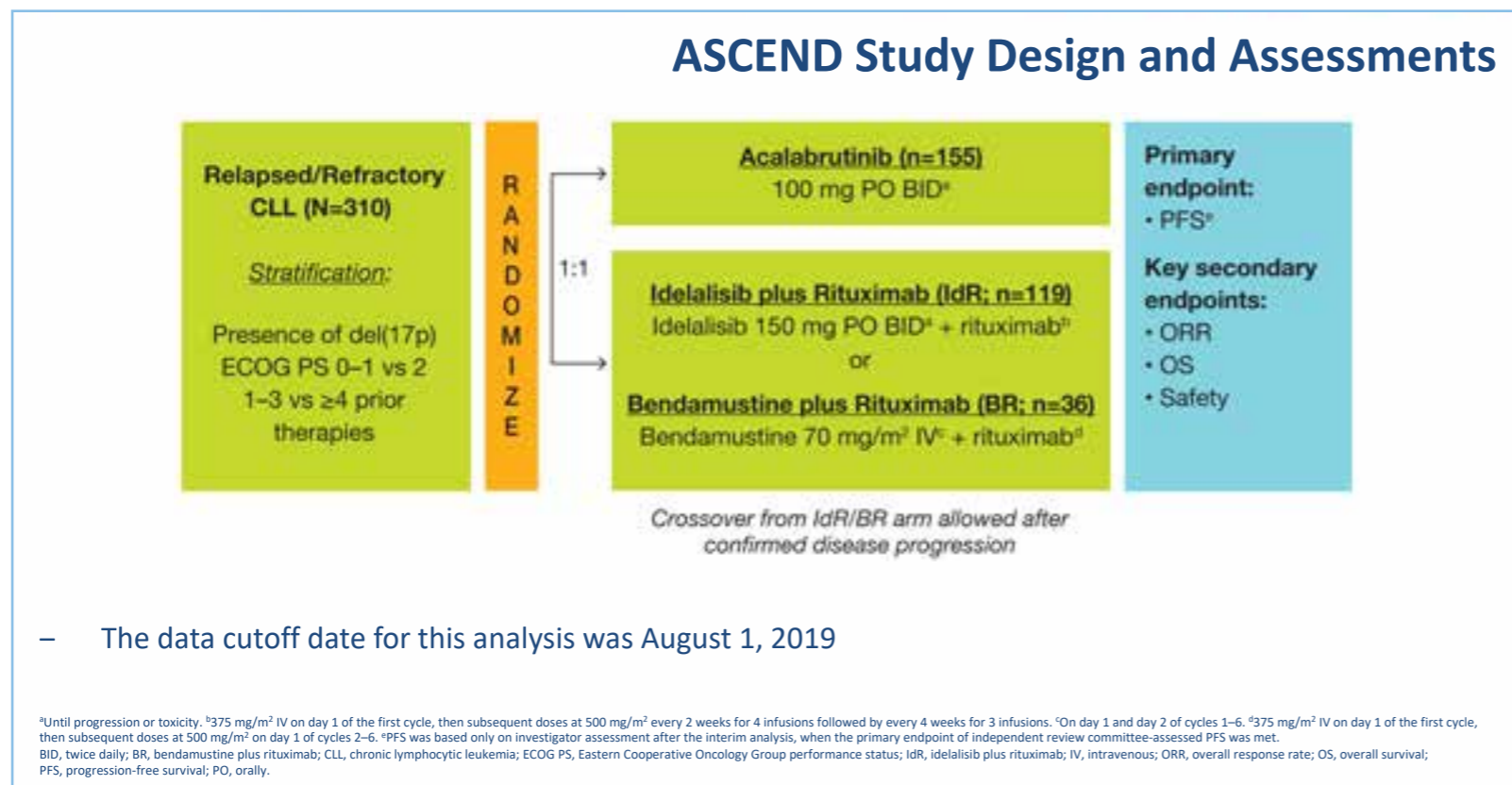
I partecipanti avevano un'età mediana di 67 anni e più della metà (il 67,1%) era di sesso maschile. Inoltre, il 48,7% dei pazienti aveva una malattia 'bulky' di dimensioni ≥ 5 cm. Per quanto riguarda i trattamenti precedenti, i partecipanti avevano già fatto una mediana di due precedenti linee di terapia, il

48,1% era già stato sottoposto a una linea di terapia, il 27,7% a due linee, il 13,2% a tre linee e l'11,0% a quattro o più linee.

La maggior parte dei pazienti era stata trattata in precedenza con agenti alchilanti diversi dalla bendamustina (85,2%) seguiti da anticorpi monoclonali anti-CD20 (nell'80,3% dei casi) e da analoghi delle purine (nel 68,7%).

Miglioramento significativo della PFS con acalabrutinib

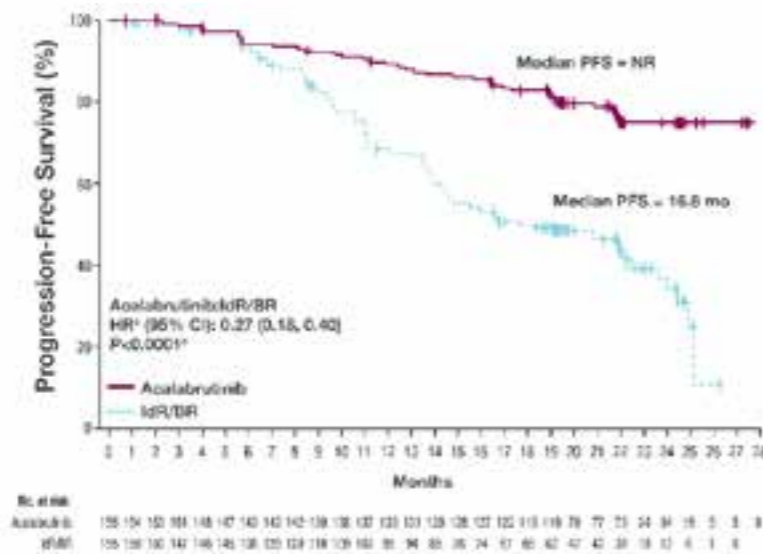
«Nell'analisi finale dello studio, con un follow-up di quasi 2 anni, si conferma che acalabrutinib è in grado di aumentare la PFS rispetto ai due trattamenti di confronto» ha ribadito Ghia.



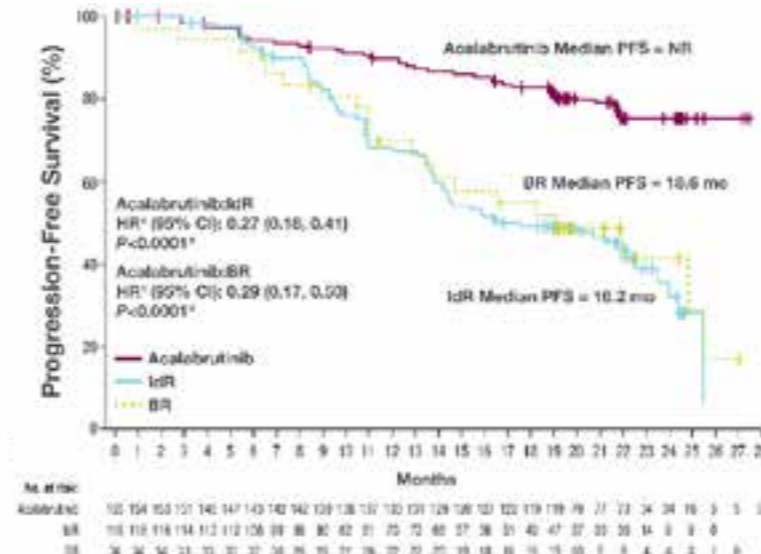
Investigator-Assessed PFS

- After a median of 22 mo, acalabrutinib prolonged PFS vs investigator's choice therapy (estimated 18-mo PFS: 82% and 48%, respectively)

PFS for Acalabrutinib vs IdR/BR



PFS for Acalabrutinib vs IdR or BR



^aHazard ratio was based on stratified Cox-Proportional-Hazards model, stratified by randomization stratification factors as recorded in an interactive voice/web response system. ^bP-value was based on stratified log-rank test, stratified by randomization stratification factors as recorded in an interactive voice/web response system. ^cHazard ratios were based on unstratified Cox-Proportional-Hazards model. ^dP-values were based on unstratified log-rank test. PFS rates were based on the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008 criteria in patients with R/R CLL.¹ Patients were censored at the time when any subsequent anticancer therapies were received. BR, bendamustine plus rituximab; HR, hazard ratio; IdR, idelalisib plus rituximab; NR, not reached; PFS, progression-free survival. 1. Hallek M, et al. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.

Dopo un follow-up mediano di 22 mesi, l'OS mediana e la durata della risposta (DOR) mediana non sono state raggiunte nel braccio trattato con acalabrutinib.

Con acalabrutinib prolungamento della PFS anche in pazienti ad alto rischio

«Un aspetto interessante emerso dallo studio è che anche i pazienti con caratteristiche

Nell'analisi presentata al congresso EHA, con un follow-up mediano di 22 mesi, la PFS mediana non è stata raggiunta (NR) nel braccio acalabrutinib, mentre è risultata di 16,8 mesi nel braccio di controllo (HR 0,27, P < 0,0001). Quando il braccio di controllo è stato suddiviso nei due sottogruppi, quello trattato con rituximab più idelalisib e quello trattato con rituximab più bendamustina, la PFS mediana è risultata rispettivamente di 16,2 mesi e 18,6 mesi.

Inoltre, «La PFS a 18 mesi è risultata dell'82% nel braccio trattato con acalabrutinib contro 48% nel braccio di confronto, con un netto vantaggio, dunque, a favore dell'inibitore di BTK» ha aggiunto il professore.

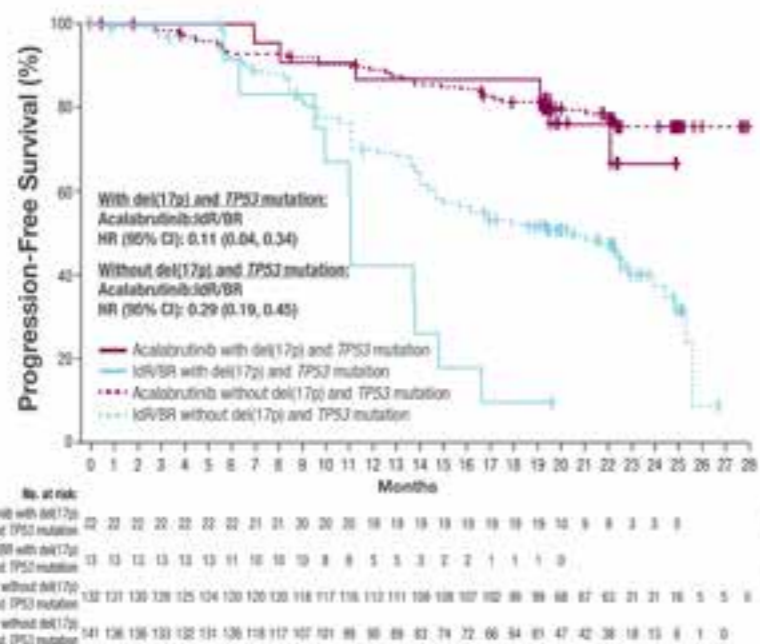
genetiche sfavorevoli ottengono lo stesso beneficio di PFS da acalabrutinib rispetto a quelli con caratteristiche più favorevoli» ha sottolineato Ghia.

Le analisi sui sottogruppi hanno dimostrato, infatti, che acalabrutinib ha prolungato la PFS anche in pazienti ad alto rischio, come quelli con la delezione (17p) e in quelli i cui tumori presentavano mutazioni di TP53 o IGHV non mutate. Nel braccio acalabrutinib, gli sperimentatori hanno calcolato un HR per la PFS pari a 0,11 (IC al 95% 0,04-0,34) nei pazienti con la delezione (17p) e mutazioni di TP53 contro un HR pari a 0,29 (IC al 95% 0,19-0,45) in quelli senza mutazioni; inoltre, nel sottogruppo con IGHV non mutate, l'HR è risultato pari a 0,28 (IC al

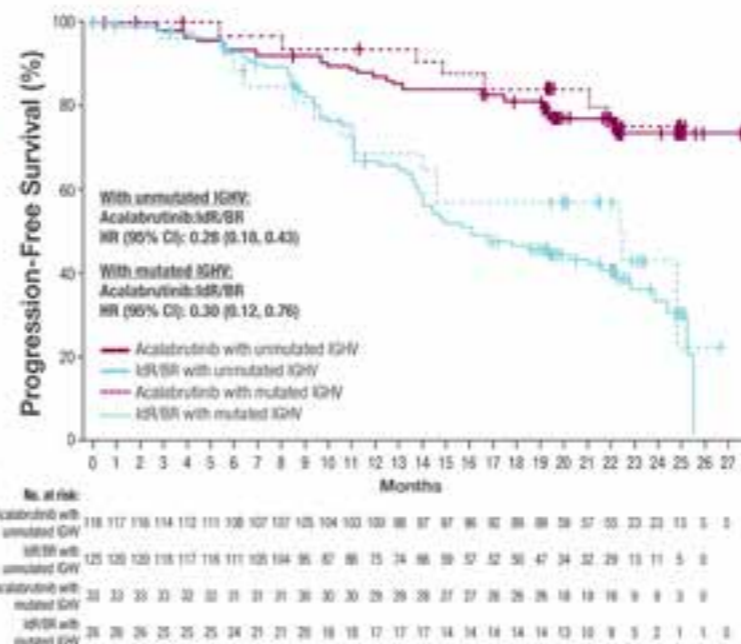
Investigator-Assessed PFS in Patients With High-Risk Features

- Acalabrutinib prolonged PFS in patients with del(17p)/TP53 mutations and unmutated IGHV

PFS in Patients With del(17p) and TP53 Mutations



PFS in Patients With Unmutated IGHV



PFS rates were based on the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008 criteria in patients with R/R CLL.¹ Patients were censored at the time when any subsequent anticancer therapies were received. BR, bendamustine plus rituximab; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IdR, idelalisib plus rituximab; IGHV, immunoglobulin heavy chain variable; PFS, progression-free survival.

1. Hallek M, et al. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.

95% 0,18-0,43] contro 0,30 [IC al 95% 0,12-0,76] nel sottogruppo con IGHV mutate.

L'inibitore di BTK ha anche dimostrato di prolungare la PFS rispetto al regime di confronto in tutti i sottogruppi analizzati previsti dal protocollo.

Durata della risposta superiore con acalabrutinib

Per quanto riguarda le risposte, la DOR è risultata più lunga con acalabrutinib rispetto al controllo. In particolare, la DOR mediana non è stata raggiunta nel braccio trattato con l'inibitore di BTK, mentre è risultata di 18 mesi con il regime di confronto [HR 0,19; IC 95%, 0,11-0,33]. Anche il tasso di DOR stimato a 18 mesi è risultato più alto con acalabrutinib rispetto al confronto: 85,4% contro 49,4%.

Acalabrutinib ben tollerato

Il trattamento con acalabrutinib è risultato ben tollerato «e aggiungendo 6 mesi di follow-up il profilo di sicurezza non è cambiato, a suggerire che anche prolungando l'esposizione al farmaco la sua tollerabilità non diminuisce» ha detto Ghia.

Le incidenze degli eventi avversi di grado ≥ 3 , degli eventi avversi severi, degli eventi

avversi correlati al trattamento, delle interruzioni del trattamento, nonché delle variazioni di dosaggio sono risultate tutte più alte nel braccio trattato con idelalisib più rituximab rispetto ad acalabrutinib o bendamustina più rituximab.

«Da sottolineare che la maggioranza dei pazienti, circa il 60% trattati con idelalisib più rituximab ha dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi, mentre nel braccio trattato con acalabrutinib solo il 14%» ha rimarcato Ghia.

L'incidenza degli eventi avversi di qualsiasi grado è stata del 96% nel gruppo acalabrutinib contro 99% e 80% nei pazienti trattati con rituximab in associazione rispettivamente con idelalisib o bendamustina, mentre gli eventi avversi di grado

≥3 hanno avuto un'incidenza rispettivamente del 55%, 90% e 49%. Eventi avversi di grado 5 sono stati riportati in 10 pazienti del braccio acalabrutinib, contro sei nel braccio rituximab più idelalisib e tre nel braccio rituximab/bendamustina.

Gli eventi avversi di qualsiasi grado più comuni, riportati da almeno il 15% dei pazienti trattati con l'inibitore di BTK sono stati mal di testa (22%), neutropenia (21%), diarrea (20%) e infezione delle vie respiratorie superiori (20%), mentre quelli più comuni di grado 3 o superiore sono stati neutropenia (17%), anemia (16%) e polmonite (13%).

«Il mal di testa è un effetto collaterale tipici di acalabrutinib, si verifica all'inizio del trattamento, ma tende a sparire nel giro di 2-3 settimane» ha precisato il professore.

Gli eventi avversi gravi riportati in almeno il 5% dei pazienti sono stati polmonite (6% nel braccio trattato con acalabrutinib; 10% nel braccio trattato con rituximab più idelalisib e 3% con rituximab più bendamustina), diarrea (rispettivamente 1%, 14% e 0%) e piressia (rispettivamente 1%, 7% e 3%).

«Se ci concentriamo sugli eventi tipici degli inibitori della BTK, quelli di interesse clinico, i dati sono estremamente interessanti, tenendo conto che il setting è quello di pazienti ricaduti o refrattari: si è registrato solo un 6% di fibrillazione atriale, meno di un terzo dei pazienti, il 29%, ha avuto episodi emorragici, che nella stragrande maggioranza dei casi sono stati di lieve entità, i sanguinamenti maggiori sono stati solo il 3% e non sono stati riportati casi di emorragia intracranica» ha specificato Ghia.

Gli episodi di sanguinamento di qualsiasi tipo sono stati più comuni nel braccio trattato con acalabrutinib. Tuttavia, l'incidenza dei sanguinamenti maggiori è stata bassa e comparabile nei diversi bracci dello studio.

In conclusione

«Nel complesso, i risultati dimostrano che ora abbiamo un secondo inibitore di BTK (il primo è ibrutinib, ndr), che si è dimostrato estremamente efficace, anche con un follow-up che inizia a essere sufficientemente lungo, quasi 2 anni; i dati dimostrano che anche la sicurezza e tollerabilità di acalabrutinib si mantengono nel lungo termine, con un'esposizione di ben 6 mesi in più rispetto all'analisi precedente» ha concluso Ghia.

«Il farmaco non è ancora disponibile in Italia, ma proprio i risultati di questo studio, e a quelli di un altro trial, lo studio ELEVATE-TN, nel quale il farmaco è stato testato come terapia di prima linea, serviranno come base per la richiesta di approvazione del farmaco all'autorità regolatoria, per avere il farmaco a disposizione in Europa e, a seguire, anche in Italia» ha aggiunto il professore.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

P. Ghia, et al. Acalabrutinib vs idelalisib plus rituximab (IDR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. EHA 2020; abstract S159. [Leggi](#)

Leucemia linfatica cronica ad alto rischio, promettente la combinazione obinutuzumab-ibrutinib-venetoclax

Nei pazienti con leucemia linfatica cronica ad alto rischio, una terapia di prima linea con il regime terapeutico denominato GIVe, costituito dalla combinazione di tre farmaci mirati, obinutuzumab, ibrutinib e venetoclax, ha mostrato tassi di risposta incoraggianti nello studio di fase 2 **CLL2-GIVe**. I risultati del trial sono stati presentati al congresso annuale della European Hematology Association (EHA), quest'anno tenuto in forma virtuale a causa dell'emergenza coronavirus.

«Nello studio, nei 41 pazienti con leucemia linfatica cronica non trattati in precedenza e portatori della delezione 17p e/o di mutazioni di TP53 a cui è stato somministrato il regime terapeutico, il tasso di risposta completa al momento della rista-diazione finale è risultato del 58,5% e 33 pazienti che avevano ottenuto una risposta confermata risultavano negativi per la malattia minima residua dopo follow-up mediano di 18,6 mesi» ha riferito **Henriette Huber**, dell'Ospedale universitario di Ulm, in Germania, presentando i dati al congresso.

«Il profilo di sicurezza complessivo della tripletta è risultato accettabile, anche se alcuni pazienti hanno presentato infezioni di grado elevato che destano preoccupazione» ha aggiunto la professoressa. L'incidenza delle infezioni di grado 3 o superiore nello studio è stata pari al 19,5%.

Un altro evento avverso di interesse è la fibrillazione atriale, in una popolazione di pazienti peraltro relativamente giovane (l'età mediana era di 62 anni).

A questo proposito, ha commentato **Alexey Danilov**, del centro City of Hope di Duarte (California), non coinvolto nello studio, «gli inibitori della tirosina chinasi di Bruton (BTK) di seconda generazione, come acalabrutinib, potrebbero essere associati a un rischio di fibrillazione atriale inferiore rispetto all'inibitore di BTK ibrutinib utilizzato nello studio CLL2-GIVe».

Razionale solido

In generale, comunque, il rationale alla base della combinazione è solido, ha osservato l'esperto.

Di tutte le popolazioni di pazienti con leucemia linfatica cronica, ha sottolineato Danilov, quella con la delezione 17p o mutazioni di TP53 probabilmente è la più appropriata per questo tipo di terapia, perché presenta tuttora un forte bisogno medico non soddisfatto rispetto ad altri pazienti con la stessa leucemia, ma che non hanno tali mutazioni.

«I pazienti con leucemia linfatica cronica portatori di alterazioni hanno tassi di risposta ai nuovi farmaci più bassi e

generalmente non rispondono bene alla chemioimmunoterapia. La domanda a cui bisogna dare risposta è se sia meglio usarli tutti nello stesso momento o utilizzare una strategia sequenziale - dando prima un farmaco e poi un altro, dopo una ricaduta - ma questo studio non affronta la questione» ha aggiunto il professore.

Lo studio CLL2-GiVe

Lo studio CLL2-GiVe è uno studio prospettico multicentrico, in aperto, che ha coinvolto 24 uomini e 17 donne con leucemia linfatica cronica non trattata in precedenza, portatori della delezione 17p e/o mutazioni del gene TP53, con un'adeguata funzione d'organo (tasso di *clearance* della creatinina superiore a 50 ml/min).

L'età mediana del campione era di 62 anni (range: 35-85 anni) e il 78% dei pazienti aveva una malattia in stadio B o C secondo Binet. Il punteggio mediano della Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) era pari a 3 (intervallo da 0 a 8).

Tutti i pazienti sono stati trattati con la combinazione per 6 mesi. L'inibitore del CD20 obinutuzumab è stato somministrato a un dosaggio pari a 1000 mg nei giorni 1, 8 e 15 del ciclo 1 e il giorno 1 dei cinque cicli successivi. Ibrutinib è stato somministrato alla dose di 420 mg al giorno a partire dal primo giorno del primo ciclo, mentre l'inibitore di BCL-2 venetoclax è stato somministrato a partire dal giorno 22 del ciclo 1 effettuando un *ramp-up* fino nell'arco di 5 settimane fino ad arrivare a 400 mg/die, fino al termine del ciclo 12.

Se i pazienti raggiungevano una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero ematologico incompleto (CRi) secondo i criteri dell'International Workshop on CLL al momento della ristadiazione finale (effettuata mediante imaging alla fine del ciclo 12, seguito dalla biopsia del mi-

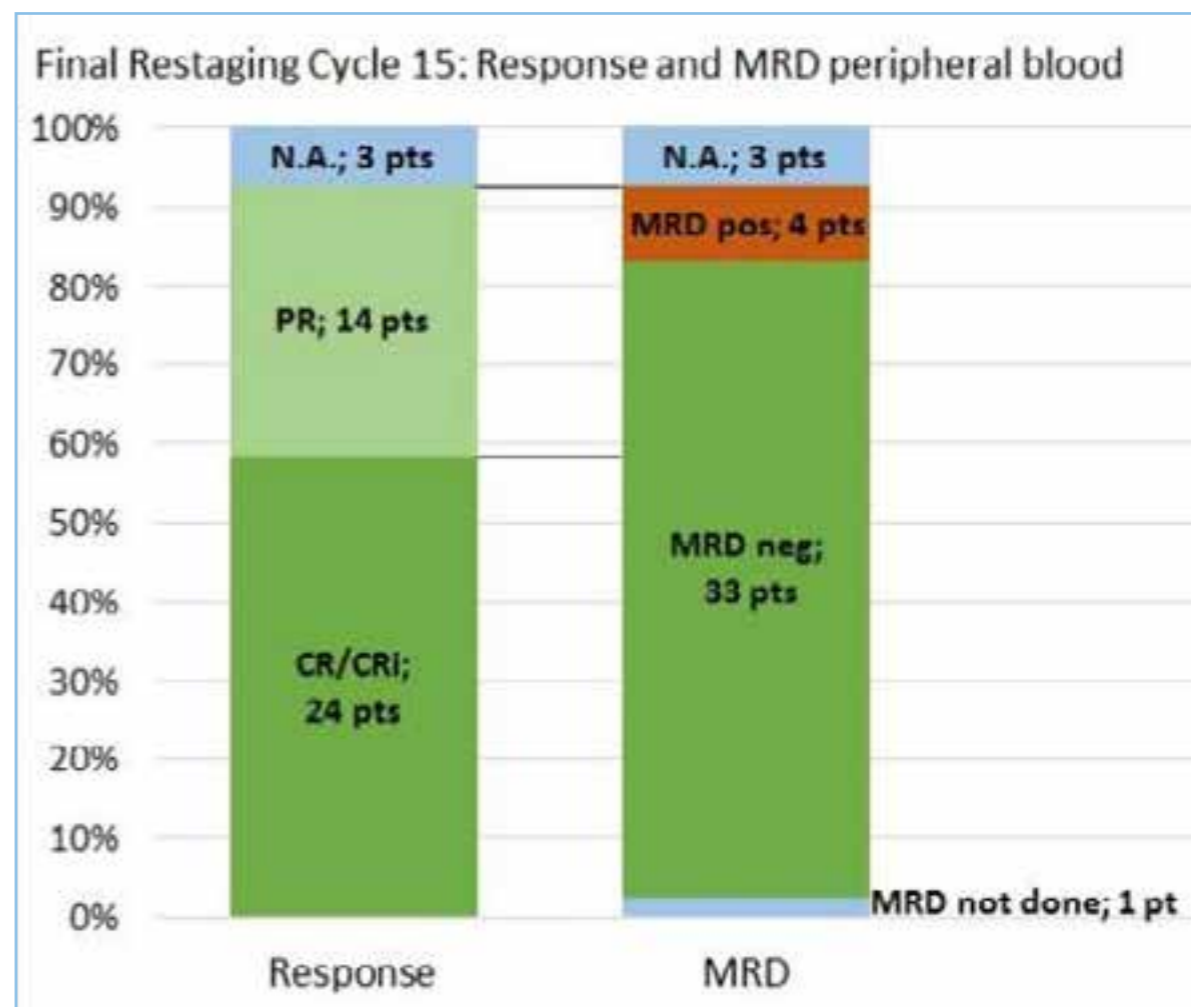
dollo osseo 2 mesi dopo), potevano interrompere ibrutinib a partire dal ciclo 15. I pazienti che non avevano raggiunto una CR o una CRi continuavano l'inibitore di BTK fino al ciclo 36.

Risultati di efficacia promettenti

Tutti i 41 pazienti arruolati nello studio tranne tre hanno raggiunto la ristadiazione finale e le analisi di efficacia e sicurezza hanno incluso tutti i 41 pazienti.

L'endpoint primario dello studio, il tasso di CR/CRi al momento della ristadiazione finale, è stato raggiunto da 24 pazienti (il 58,8%), mentre 14 (34,1%) hanno ottenuto una risposta parziale.

Dei tre pazienti per i quali non è stato possibile valutare le risposte, due sono deceduti (una donna a causa di carcinoma



ovarico che retrospettivamente si è accertato essere presente al momento dell'arruolamento e l'altro paziente al ciclo 9 per insufficienza cardiaca), mentre il terzo paziente ha ritirato il consenso al ciclo 10.

Complessivamente, 33 pazienti (l'80,5%) avevano una malattia minima residua (MRD) negativa nel sangue periferico, quattro sono rimasti MRD-positivi e quattro non sono stati valutati. Come previsto dal protocollo, 22 pazienti che avevano raggiunto una CR o una CRi e con MRD non rilevabile hanno interrotto la terapia alla settimana 15, mentre altri 13 hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi o per altre cause e sei sono rimasti in terapia oltre il ciclo 15.

Risultati di sicurezza

Gli eventi avversi più frequenti di qualsiasi grado fino alla fine del ciclo 14 sono stati i disturbi gastrointestinali, che si sono verificati nell'83% dei pazienti, nessuno di grado superiore al 2, le infezioni, che hanno avuto un'incidenza del 70,7% (19,5% di grado 3 o superiore) e disturbi del sistema emolinfopoietico, che si sono manifestati nel 58,5% dei casi, la maggior parte dei quali (53,7%) di grado 3 o superiore.

Disturbi cardiaci sono stati riportati nel 19,5% dei pazienti e nel 12,2% dei casi l'evento cardiaco era la fibrillazione atriale. La fibrillazione atriale di grado 3 o superiore ha avuto un'incidenza del 2,4%.

Da segnalare anche un caso di aspergillosi cerebrale, uno di leucoencefalopatia multifocale progressiva (senza test PCR), uno di urosepsi, uno di sepsi da stafilococco e un caso di infezione febbrile.

Il 9,8% dei pazienti ha sviluppato una sindrome di lisi tumorale di grado 3 o superiore, mentre nel 29,3% dei casi si sono sviluppate reazioni correlate all'infusione, che nel 7,3% dei pazienti sono state di grado 3 o superiore.

In conclusione, questo studio dimostra che il regime combinato GIVe contenente venetoclax rappresenta un'opzione terapeutica di prima linea promettente per i pazienti con leucemia linfatica cronica ad alto rischio.

Elisa Spelta

Bibliografia

H. Huber, et al. CLL2-GIVe, a prospective, open-label, multicenter phase-II trial of obinutuzumab (GA101, G), ibrutinib (I), plus venetoclax (Ve) in untreated patients with CLL with 17p deletion/TP53 mutation. EHA 2020; abstract S157. [Leggi](#)

Leucemia mieloide cronica, *switch* a dasatinib dopo risposta subottimale a imatinib offre benefici

Nei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica in fase cronica, raggiungere rapidamente una risposta molecolare si associa a maggiori probabilità di risposta molecolare profonda (MR4,5) e a una sopravvivenza superiore. Pertanto, le linee guida NCCN e le raccomandazioni dello European LeukemiaNet (ELN) comprendono il raggiungimento di una risposta molecolare a 3 mesi come traguardo del trattamento. Tuttavia, circa un paziente su tre trattato in prima linea con imatinib non raggiunge quest'obiettivo e non è ancora del tutto chiaro quale sia la gestione più appropriata di questi pazienti.

Al convegno della European Hematology Association (EHA), quest'anno svoltosi in modalità virtuale a causa dell'emergenza Covid-19, sono stati presentati nuovi risultati aggiornati, con un follow-up a 3 anni, dello studio **DASCERN**, che dimostrano come nei pazienti che hanno risposto in modo subottimale al trattamento di prima linea con imatinib, un rapido *switch* a un altro farmaco della stessa classe, dasatinib, offra un beneficio clinico e permetta di migliorare i tassi di risposta.

«Lo studio DASCERN è iniziato alcuni anni fa e ora siamo al terzo anno di follow up. Il trial si proponeva di valutare se i pa-



Prof. Giuseppe Saglio

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



zienti che non avevano ottenuto una risposta soddisfacente alla terapia con imatinib ottenevano una risposta migliore se passavano a dasatinib. Il punto focale dello studio era che tutti i pazienti erano resistenti o parzialmente resistenti a imatinib perché a distanza di 3 mesi dall'inizio della terapia con questo farmaco avevano ancora un BCR/ABL1 superiore al 10%» ha spiegato ai nostri microfoni l'autore principale dello studio **Giuseppe Saglio**, Professore Ordinario di Ematologia presso l'Università degli Studi di Torino

«Secondo l'attuale definizione dello European LeukemiaNet si tratta ancora di pazienti "warning". Questo gruppo di pazienti aveva due possibilità: continuare con imatinib o passare a dasatinib. L'endpoint primario era la remissione molecolare maggiore (0,1% di BCR/ABL) a distanza di 12 mesi. Già 2 anni fa, questo studio aveva confermato la superiorità di dasatinib nel raggiungere la risposta molecolare maggiore» ha aggiunto il professore.

Lo studio DASCERN

DASCERN (NCT01593254) è uno studio randomizzato, in aperto, internazionale di fase 2b condotto in pazienti adulti con leucemia mieloide cronica nella fase cronica di malattia (CML-CP), che avevano raggiunto una risposta ematologica completa, ma con un valore del trascritto BCR-ABL1 > 10% a 3 mesi dall'inizio della terapia con imatinib 400 mg.

I pazienti sono stati assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con dasatinib 100 mg o a continuare il trattamento con imatinib a una dose qualsiasi decisa dallo sperimentatore.

Dopo la randomizzazione, i pazienti del braccio imatinib che soddisfacevano i criteri di fallimento dell'ELN 2013 e che non presentavano mutazioni di resistenza a dasatinib potevano passare al trattamento con quest'ultimo farmaco.

in
30"

Lo studio DASCERN

PATOLOGIA

Leucemia mieloide cronica in fase cronica

TIPO DI STUDIO

Studio multicentrico internazionale di fase 2b, randomizzato, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti adulti che avevano raggiunto una risposta ematologica completa, ma con BCR-ABL1 > 10% 3 mesi dopo l'inizio della terapia con imatinib 400 mg

N. DI PAZIENTI TRATTATI

174 pazienti trattati con dasatinib e 86 con imatinib

TRATTAMENTO VALUTATO

Dasatinib vs imatinib

RISULTATI PRINCIPALI

MMR: 75% vs 43%

MR4: 42% vs 26%

MR4.5: 27% vs 20%

MESSAGGIO CHIAVE

Lo studio suggerisce che appena ci sono cenni di resistenza è bene passare da imatinib a dasatinib

Gli endpoint dello studio erano la risposta molecolare maggiore (MMR)/risposta molecolare profonda 4,5 (MR4.5), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza.

Lo studio ha quindi voluto valutare i benefici clinici di un passaggio precoce (a 3 mesi) a dasatinib in pazienti che avevano avuto risposte subottimali a imatinib, e al congresso europeo sono stati presentati dati che avevano un follow-up minimo di 3 anni.

Risultati di efficacia

Sono stati arruolati in tutto 260 pazienti, che avevano un'età mediana di 37 anni: (range 18-82).

Dei pazienti assegnati al trattamento con imatinib, 45 (il 52%) sono passati a dasatinib; il tempo mediano al crossover era di 9 mesi (IC al 95% 6-12). Dopo un follow-up minimo di 3 anni, i pazienti ancora in studio erano 187 (il 73%), di cui 124 nel braccio dasatinib e 63 nel braccio imatinib.

I pazienti che hanno raggiunto una MMR in qualsiasi momento sono stati il 75% (IC al 95%, 68-81) con dasatinib e il 43% (IC al 95% 32-54) con imatinib ($P < 0,001$), mentre quelli che hanno raggiunto la MR4 sono stati rispettivamente il 42% contro 26% ($P = 0,012$) e quelli che hanno raggiunto la MR4.5 rispettivamente il 27% contro 20% ($P = 0,286$).

A 3 anni, la PFS nell'analisi intent-to-treat (ITT) è risultata del 95% (IC al 95% 90-97) con dasatinib e del 95% (IC al 95% 88-98) con imatinib. Nei pazienti che sono

passati a dasatinib durante lo studio, la PFS è stata del 93% (IC al 95% 80-98).

L'OS nell'analisi ITT è risultata del 96% (IC al 95% 92-98) con dasatinib e 95% con imatinib (IC al 95% 88-98). Nei pazienti che sono passati a dasatinib, l'OS è risultata del 93% (IC al 95% 81-98).

«Il passaggio precoce a dasatinib permette di ottenere molto più velocemente la risposta molecolare profonda, che è il traguardo che permette di pensare alla *treatment free remission*, la remissione senza trattamento, rispetto all'aspettare a fare lo *switch* successivamente, una volta che c'è un fallimento clamoroso della terapia con imatinib. Questo è il dato sostanzialmente più importante» ha sottolineato Saglio.

Risultati di sicurezza

Quanto alla sicurezza, eventi avversi di qualsiasi grado correlati al trattamento si sono verificati nell'84% dei pazienti del gruppo dasatinib e nel 79% di quelli del gruppo imatinib.

MMR rates, months, n (%)	Randomized to dasatinib (n=172)	Randomized to imatinib* (n=86)	Imatinib (after crossover to dasatinib) (n=45)
Cumulative rates of MMR			
6	9 (5)	2 (2)	-
15	69 (40)	18 (21)	-
18	81 (47)	26 (30)	-
24	98 (57)	31 (36)	-
36	115 (67)	34 (40)	-
MMR rate by any time	129 (75)	37 (43)	26 (58)

Month is calculated from day 1 initiation of imatinib treatment, which is around 3 months prior to the randomization date.

*Patients were censored at the time of crossover.

Tabella. MMR rates according to study population and crossover.

In 21 pazienti (il 12%) trattati con dasatinib e in 5 pazienti (il 6%) trattati con imatinib (tutti passati a dasatinib) si è avuto un versamento pleurico, mentre 13 pazienti (l'8%) trattati con dasatinib e cinque (il 6%) con imatinib hanno dovuto interrompere la terapia a causa di episodi di tossicità.

In conclusione

«Lo studio DASCERN, che è unico per il momento nello scenario della leucemia mieloide cronica, ha come messaggio principale il fatto che nei pazienti che non hanno ottenuto una risposta immediata a imatinib, che è il farmaco più usato in prima linea, passare rapidamente a dasatinib permette di ottenere una risposta molecolare maggiore più importante rispetto ad aspettare a fare lo *switch* successivamente, e di ottenere una risposta profonda più precoce» ha osservato Saglio.

«In sostanza, lo studio suggerisce che nella pratica clinica, appena ci sono cenni di resistenza a imatinib, è bene passare a dasatinib 100 mg al giorno, eventualmente aggiustando il dosaggio sulla base del risultato molecolare» ha concluso il professore.

Elisa Spelta

Bibliografia

J.E. Cortes, et al. Dasatinib In Patients (Pts) With Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) And Suboptimal Responses To 3 Months Of Imatinib Therapy: 3-Year Extended Follow-Up (FU) From DASCERN. EHA 2020; abstract EP756.

[Leggi](#)



MIELOMA MULTIPLO

Mieloma multiplo fortemente pretrattato, belantamab mafodotin promettente per i pazienti ricaduti o refrattari

Mieloma multiplo, mantenimento con ixazomib ritarda la progressione nei pazienti non idonei per il trapianto

Mieloma multiplo pretrattato, aggiunta di isatuximab alla doppietta standard riduce quasi del 50% il rischio di progressione o decesso

Mieloma multiplo altamente pretrattato, quasi tre quarti dei pazienti rispondono alle CAR-T ide-cel

Mieloma multiplo, belantamab mafodotin attivo e sicuro in combinazione nei pazienti già trattati

Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, isatuximab più pomalidomide-desametasone ritarda la progressione anche nei sottogruppi 'difficili'

Mieloma multiplo, *switch* da bortezomib a ixazomib permette terapia a lungo termine, efficace e senza impatto su qualità di vita



Seguici sulla pagina PharmaStar di LinkedIn

Mieloma multiplo fortemente pretrattato, belantamab mafodotin promettente per i pazienti ricaduti o refrattari

Il trattamento con belantamab mafodotin, un nuovo coniugato anticorpo-farmaco (ADC) anti-BMCA, si associa a buoni tassi di risposta, con risposte durature e un profilo di sicurezza gestibile, nei pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario, pesantemente pretrattati, una popolazione per la quale vi è tuttora un forte bisogno terapeutico insoddisfatto. Lo dimostrano i risultati aggiornati dello studio di fase 2 **DRE-AMM-2**, presentati di recente al congresso (virtuale) della European Hematology Association (EHA), e qualche settimana prima al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), dall'autore principale dello studio, **Sagar Lonial**, del Winship Cancer Institute della Emory University di Atlanta.

Il tasso di risposta obiettiva (ORR), che era l'endpoint primario del trial, è risultato del 32-35%, mentre la durata della risposta è stata di quasi un anno.

«Nel contesto di una popolazione crescente di pazienti per i quali vi è un forte unmet clinical need, già esposti agli inibitori del proteasoma, agli immunomodulanti e agli anticorpi monoclonali anti-CD38, che sono già arrivati nella terapia di prima linea, avere una risorsa terapeutica per coloro che sono refrattari a queste tre classi di farmaci permette di colmare un gap esistente fino a questo momento» ha dichiarato ai nostri microfoni **Michele Cavo**, Professore Ordinario di Ematologia e



Prof. Michele Cavo

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



Direttore dell'Istituto di Ematologia 'L. e A. Seragnoli' dell'Università degli Studi di Bologna; Policlinico Ospedaliero Universitario 'S. Orsola Malpighi' di Bologna.

«Considerando la popolazione nella quale sono stati ottenuti e, soprattutto, tenuto conto che belantamab mafodotin è stato utilizzato come agente singolo, i risultati dello studio DREAMM-2 sono da considerare molto favorevolmente» ha aggiunto l'esperto.

Proprio sulla base risultati di questo studio, nel gennaio 2020 la Food and Drug Administration ha concesso la 'priority review', cioè un esame accelerato del dossier registrativo, a belantamab mafodotin come trattamento per i pazienti con mieloma multiplo recidivante/refrattario già trattati con un farmaco immunomodulante, un inibitore del proteasoma e un agente anti-CD38. Attualmente, belantamab mafodotin è al vaglio anche dell'autorità regolatoria europea.

BMCA, un nuovo bersaglio terapeutico per il mieloma multiplo

Gli approcci più nuovi in studio per la cura del mieloma multiplo hanno una caratteristica in comune: hanno tutti come bersaglio l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), un antigene altamente espresso sulle plasmacellule mielomatose. Tra questi, oltre agli ADC come belantamab mafodotin, ci sono gli anticorpi bispecifici e le cellule CAR-T.

Rispetto agli altri due tipi di terapia anti-BCMA, gli ADC presentano alcuni vantaggi. Innanzitutto, a differenza delle CAR-T, sono prodotti *off the shelf*, già pronti e disponibili al momento del bisogno; in secondo luogo, non richiedono in genere l'ospedalizzazione che può rendersi necessaria nel caso degli anticorpi bispecifici e delle CAR-T per la gestione di possibili complicanze gravi, come la sindrome da rilascio di citochine (CRS).

in
30"

Lo studio DREAMM-2

PATOLOGIA

Mieloma multiplo

TIPO DI STUDIO

Studio multicentrico internazionale di fase 2, a due bracci, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti ricaduti/refrattari, già trattati con tre o più linee di terapia, refrattari agli immunomodulatori e agli inibitori del proteasoma e refrattari e/o intolleranti a un anti-CD38

N. DI PAZIENTI TRATTATI

196

TRATTAMENTO VALUTATO

Belantamab mafodotin 2,5 mg/kg o 3,4 mg/kg ogni 3 settimane, il giorno 1 di ogni ciclo, fino a progressione della malattia o tossicità non tollerabile

RISULTATI PRINCIPALI

ORR: 32% con 2,5 mg/kg e 35% con 3,4 mg/kg
DOR mediana: 11 mesi e 6,2 mesi
OS mediana stimata: 13,7 mesi e 13,8 mesi
cheratopatia di grado ≥ 3 : 44% e 42%

MESSAGGIO CHIAVE

Belantamab mafodotin in monoterapia dà risposte clinicamente significative e durature, con un profilo di tossicità gestibile, nel setting analizzato



Belantamab mafodotin

Belantamab mafodotin è un ADC diretto contro il BCMA, la cui espressione aumenta passando dalle fasi più precoci della malattia a quelle più avanzate.

Il farmaco è formato da un anticorpo monoclonale in grado di riconoscere e legare il BCMA, coniugato con la monometilauristatina E (MMAE), un agente anti-microtubulare che viene rilasciato nel citoplasma a seguito del legame dell'anticorpo con l'antigene bersaglio.

«Il meccanismo d'azione è multimodale e comprende l'apoptosi indotta dalla MMAE, la citotossicità anticorpo-dipendente cellulo-mediata e la fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente» ha spiegato Cavo.

I presupposti dello studio DREAMM-2

I primi dati pubblicati su belantamab mafodotin sono stati quelli dello studio DREAMM-1, un trial di fase 1 volto a definire sicurezza, farmacocinetica, farmacodinamica, attività clinica e dose da utilizzare negli studi successivi in pazienti con mieloma recidivante/refrattario e altri tumori ematologici maligni in stadio avanzato esprimenti BCMA.

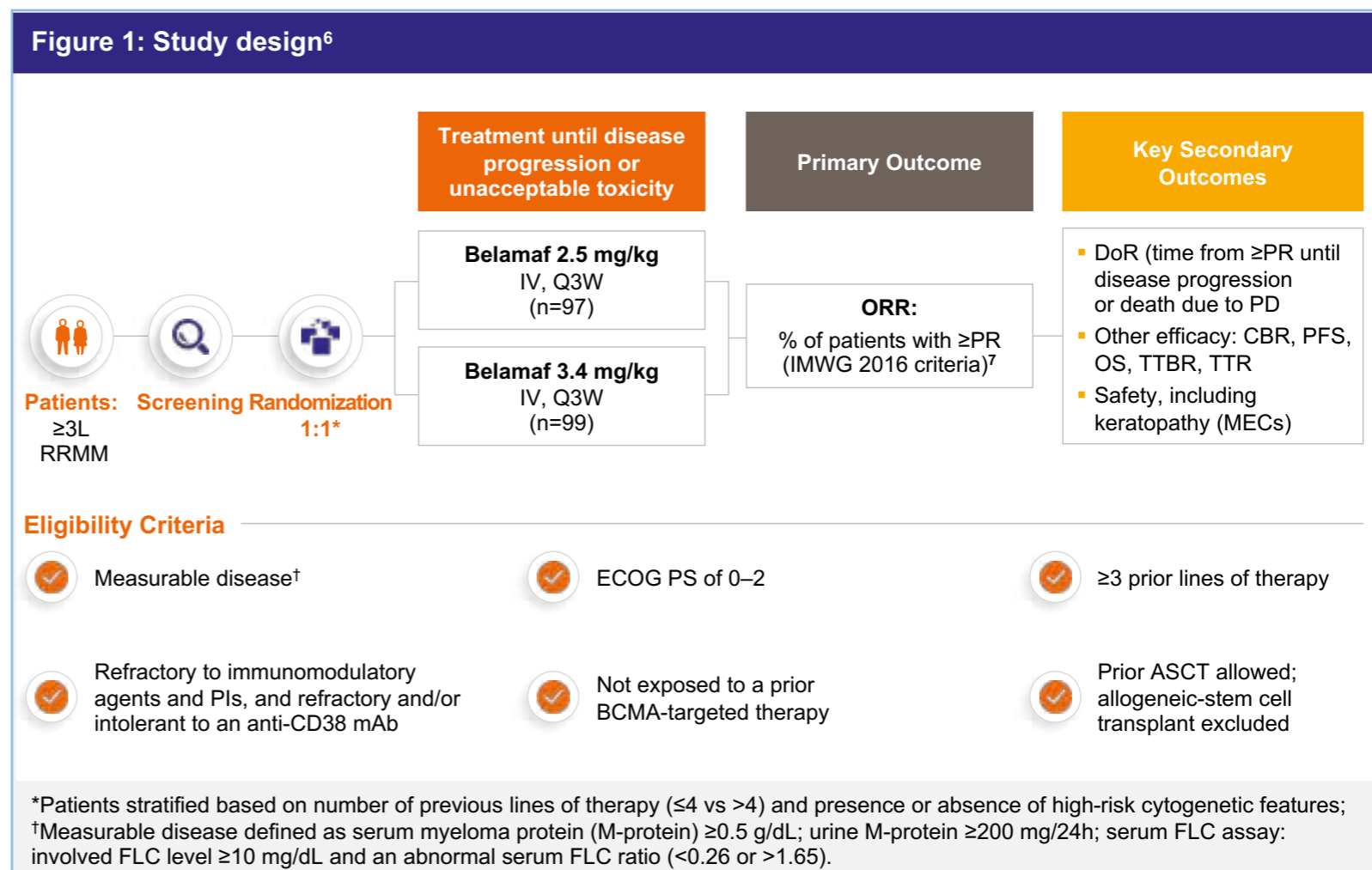
In questo trial, l'ORR era risultato del 60%, con tre risposte complete e due risposte complete stringenti. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana era risultata compresa fra gli 11 e i 12 mesi, mentre la durata mediana della risposta era stata di 14,3 mesi. Nella popolazione

di pazienti penta-refrattari, tuttavia, i risultati sono stati molto inferiori rispetto alla popolazione complessiva, con un ORR del 35-40% e una PFS mediana di circa 4 mesi.

Questo studio ha posto le basi per lo studio DREAMM-2 (NCT03525678), pubblicato all'inizio dell'anno su The Lancet Oncology, con un follow-up mediano di 6,3 mesi. Ora, ai congressi dell'ASCO e dell'EHA sono stati presentati dati con un follow-up che è arrivato a 13 mesi, praticamente raddoppiato.

Lo studio DREAMM-2

DREAMM-2 (NCT03525678) è un trial multicentrico internazionale, in aperto, a due bracci, tuttora in corso, nel quale si sono testate efficacia e sicurezza di due dosi diverse di belantamab mafodotin in 196 pazienti con mieloma multiplo reci-



divante/refrattario, la cui malattia aveva progredito dopo tre o più linee di terapia e che erano refrattari agli immunomodulatori e agli inibitori del proteasoma e refrattari o intolleranti (o entrambe le cose) a un anticorpo anti-CD38. «Si tratta di una popolazione di pazienti in aumento e per la quale vi è una forte necessità medica insoddisfatta, dal momento che l'aspettativa di vita non supera i 9 mesi» ha osservato Cavo.

In entrambi i bracci, i partecipanti avevano già fatto una mediana di cinque linee di terapia e costituivano, quindi, una popolazione altamente pretrattata.

Complessivamente, 97 pazienti sono stati trattati con 2,5 mg/kg e 99 con 3,4 mg/kg di belantamab mafodotin, somministrato mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane, il giorno 1 di ogni ciclo, fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità non tollerabile dal paziente.

Oltre all'ORR, gli sperimentatori hanno valutato, come endpoint secondari chiave, anche la durata della risposta (DoR), il tasso di beneficio clinico (CBR), il tempo di risposta (TTR), la PFS e la sopravvivenza globale (OS).

Tasso di risposta superiore al 30%

L'ORR è risultato abbastanza simile nelle due coorti: 32% con la dose più bassa dell'ADC, quella raccomandata dopo lo studio di fase 1, e 35% con quella più alta; numeri comparabili con quelli riportati sulla pubblicazione su *The Lancet Oncology*.

«Nel contesto dello studio, nel quale il farmaco è stato testato in monoterapia e una popolazione di pazienti che erano

pressoché tutti triplo-refrattari, cioè refrattari alle tre classi di farmaci attualmente in uso nel mieloma multiplo, questo è un risultato sicuramente buono» ha commentato Cavo.

Dei pazienti che hanno risposto, più della metà – il 58% nel gruppo trattato con 2,5 mg/kg e il 66% in quello trattato con 3,4 mg/kg – ha raggiunto una risposta parziale molto buona (VGPR) o migliore. «Sono pazienti che hanno ottenuto una risposta parziale di ottima qualità, cioè con una riduzione della taglia neoplastica di almeno il 90% o superiore» ha aggiunto il professore.

Inoltre, nel complesso, il 36% e 40% dei pazienti, rispettivamente, ha ottenuto un beneficio clinico.

Un parametro nel quale i due dosaggi testati hanno mostrato una differenza marcata è la DOR mediana, che è risultata di 11 mesi con la dose pari a 2,5 mg/kg e 6,2 mesi con la dose più alta.

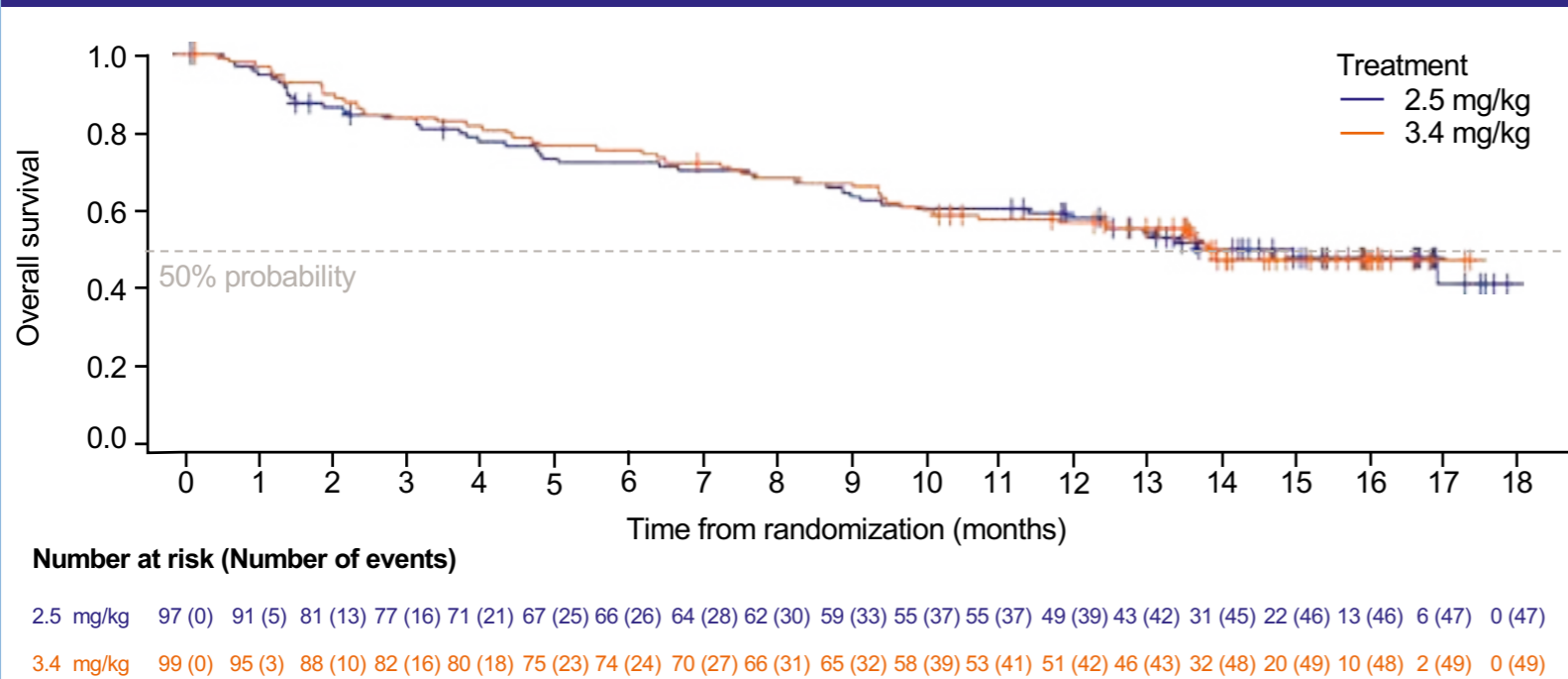
La PFS mediana è risultata di 2,8 mesi nella coorte trattata con 2,5 mg/kg e 3,9 mesi in quella trattata con 3,4 mg/kg, mentre l'OS mediana stimata pari rispettivamente a 13,7 mesi e 13,8 mesi.

Table 1. Clinical response

Independent Review Committee-Assessed Response*	Belamaf 2.5 mg/kg (N=97)	Belamaf 3.4 mg/kg (N=99)
ORR, n (%) (97.5% CI)	31 (32) (21.7–43.6)	35 (35) (24.8–47.0)
sCR, n (%)	2 (2)	2 (2)
CR, n (%)	5 (5)	3 (3)
VGPR, n (%)	11 (11)	18 (18)
PR, n (%)	13 (13)	12 (12)
MR, n (%)	4 (4)	5 (5)
SD, n (%)	27 (28)	22 (22)
CBR, n (%) (95% CI)	35 (36) (26.6–46.5)	40 (40) (30.7–50.7)

*Best response as assessed by independent review committee using IMWG 2016 criteria.⁸ Intention-to-treat population (all randomly assigned patients, regardless of treatment administration). All patients who received ≥2 doses of belamaf and completed ≥1 disease assessment after the second dose were evaluable for response. For response-rate analyses, patients with unknown or missing data were treated as non-responders. CBR: sCR+CR+VGPR+PR+MR; ORR: sCR+CR+VGPR+PR.

Figure 3. Overall survival in either group



«Quindi, ottima efficacia in un terzo circa della popolazione studiata, risposte durature, di poco inferiori a un anno, e una sopravvivenza mediana che è di almeno 5-6 mesi superiore rispetto a quella attesa laddove questa terapia non sia disponibile» ha sottolineato Cavo.

Efficacia confermata anche nei pazienti con citogenetica ad alto rischio

Al congresso dell'EHA è stata presentata anche un'analisi *post-hoc* dello studio DREAMM-2 che si è focalizzata sulla valutazione degli outcome nei pazienti con un profilo citogenetico ad alto rischio, un gruppo che ha una prognosi particolarmente sfavorevole e per il quale c'è estremo bisogno di terapie efficaci.

In particolare, in quest'analisi, gli autori hanno considerato come caratteristiche citogenetiche associate a un alto rischio anomalie cromosomiche quali le traslocazioni t(4;14) e t(14;16), la delezione 17p13 e l'amplificazione 1q21.

Ebbene, anche questo sottogruppo ha ottenuto risposte profonde e durature con belantamab mafodotin, comparabili con quelle riscontrate nella popolazione complessiva dello studio, senza differenze significative nel profilo di sicurezza.

Eventi avversi oculari da monitorare, ma gestibili

Sul fronte della sicurezza, non sono emerse novità sostanziali rispetto a quanto già riportato. «Il farmaco è risultato maneggevole e l'aggiornamento ha dato informazioni utili per la gestione della tossicità oculare, che è il principale evento avverso di belantamab mafodotin, lega-

taoverosimilmente a un uptake non specifico di questo agente da parte delle cellule corneali in mitosi» ha detto l'esperto.

Gli eventi avversi di interesse sono risultati appartenenti sostanzialmente a due categorie: la tossicità oculare, appunto, e quella ematologica.

Il 75% dei pazienti trattati con 2,5 mg/kg e il 77% di quelli trattati con 3,4 mg/kg ha sviluppato una cheratopatia di qualsiasi grado (un evento atteso, in quanto è un noto effetto off-target della MMAF), con un tempo mediano di esordio pari rispettivamente a 37 e 22,5 giorni. L'incidenza della cheratopatia di grado ≥ 3 è stata rispettivamente del 44% e 42%.

«Questi pazienti tipicamente mostrano come sintomatologia una diminuzione dell'acuità visiva, che può arrivare a un annebbiamento del visus, o riferiscono una sensazione di secchezza oculare» ha spiegato Cavo. «La terapia topica steroidea è inefficace, ma una riduzione della dose e un prolungamento

dell'intervallo tra una dose e l'altra consentono una risoluzione della tossicità corneale, che in questo studio in nessun paziente si è tradotta in un danno irreversibile».

Gli aggiustamenti e i dilazionamenti della dose di belantamab mafodotin hanno permesso ai pazienti di continuare il trattamento, senza peraltro influire sulla risposta al trattamento stesso e sulla sua efficacia, e pochi pazienti (solo tre in ognuna delle due coorti) hanno dovuto interromperlo a causa della tossicità corneale.

Durante la sua presentazione, Lonial ha sottolineato con forza la necessità, nella gestione dei pazienti trattati con l'ADC, di collaborare con un oculista per un pronto riconoscimento e la gestione dei sintomi oculari.

Tossicità ematologica attesa

Anche la tossicità ematologica non era inattesa, dato che belantamab mafodotin è un ADC, ed è facilmente gestibile dalla maggior parte degli ematologi.

Fra gli eventi avversi ematologici di grado ≥ 3 , l'anemia ha avuto un'incidenza del 20% con 2,5 mg/kg e 27% con 3,4 mg/kg, la trombocitopenia un'incidenza rispettivamente del 21% e 32%, la riduzione della conta linfocitaria un'incidenza rispettivamente del 12% e 13% e la neutropenia un'incidenza rispettivamente del 10% e 17%.

Le altre tossicità sono state per lo più quelle correlate all'infusione del farmaco.

Prospettive future

Guardando al futuro, ha spiegato Cavo, i prossimi passi da compiere con belantamab mafodotin riguarderanno la ricerca di altri agenti da combinare con questo ADC e ci sono già studi in corso, in cui si stanno valutando varie associazioni.

In particolare, nei prossimi trial si valuterà la combinazione con farmaci standard, come bortezomib, lenalidomide, pomalidomide e carfilzomib, ma anche con gli inibitori del checkpoint immunitari, per vedere se è possibile sfruttare la morte cellulare immunogenica per stimolare una risposta immunitaria più duratura.

Inoltre, «sono già in corso studi nel quale il trattamento viene testato in linee sempre più precoci di terapia, sino ad arrivare al trattamento del paziente con mieloma multiplo di nuova diagnosi» ha riferito il professore. «Nello studio di fase 3 DREAMM-9, per esempio, pazienti con malattia di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto, saranno assegnati al trattamento con bortezomib, lenalidomide e desametasone o con la medesima tripletta con l'aggiunta di belantamab mafodotin».

«I risultati già buoni ottenuti con il farmaco come agente singolo, in una popolazione così sfavorevole come quella dello studio DREAMM-2, saranno inevitabilmente ancora migliori laddove questo immunoconiugato sarà posizionato in una fase più precoce della malattia e sarà somministrato in combinazione con altri regimi standard» ha concluso Cavo.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia:

S. Lonial, et al. DREAMM-2: Single-Agent Belantamab Mafodotin In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Refractory To Proteasome Inhibitors, Immunomodulatory Agents, And Refractory And/Or Intolerant To Anti-CD38 MAbs. EHA 2020; abstract EP970. [Leggi](#)

Mieloma multiplo, mantenimento con ixazomib ritarda la progressione nei pazienti non idonei per il trapianto

Una terapia di mantenimento post-induzione con l'inibitore del proteasoma di seconda generazione ixazomib ha prolungato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al placebo in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, non candidabili al trapianto di cellule staminali, secondo i risultati dello studio di fase 3 **TOURMALINE-MM4** presentati al congresso (quest'anno virtuale) della European Hematology Association (EHA).

Il trattamento con ixazomib si è associato a una riduzione del 34% del rischio di progressione o decesso, con un buon profilo di tollerabilità.

Necessarie nuove opzioni per il mantenimento

La terapia di mantenimento dopo il trattamento iniziale può ritardare la progressione della malattia nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, non sottoposti al trapianto di cellule staminali emopoietiche ma, ad oggi, non ci sono agenti specifici approvati in questo ambito.

Inoltre, i farmaci attualmente in uso per la terapia di mantenimento possono essere assunti per un tempo limitato per via della tossicità e/o della via di somministrazione, per cui servono ulteriori opzioni.

Ixazomib è il primo inibitore del proteasoma orale studiato come terapia di mantenimento per i pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, non candidabili al trapianto autologo di cellule staminali.

«Sono stati analizzati numerosi agenti, ma il mantenimento basato sugli inibitori del proteosoma non è mai stato studiato in un trial controllato con placebo» ha osservato l'autore principale dello studio **Meletios A. Dimopoulos**, della National and Kapodistrian University di Atene.

Lo studio TOURMALINE-MM4

Lo studio TOURMALINE-MM [(NCT02312258)] è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, e controllato con placebo che ha arruolato un totale di 706 pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non candidabili al trapianto o che non volevano sottoporvisi. I partecipanti allo studio avevano ricevuto la terapia di induzione standard per 6-12 mesi e avevano ottenuto almeno una risposta parziale.

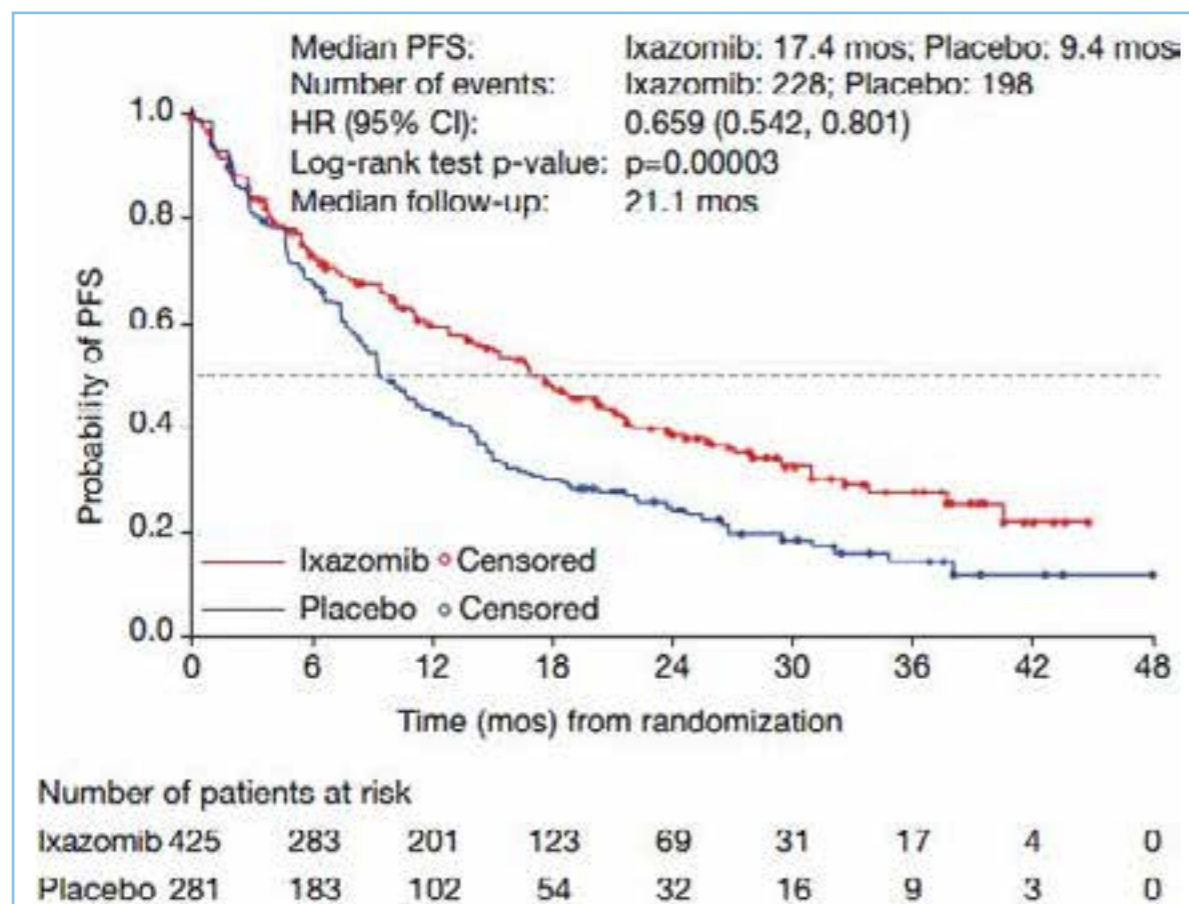
I pazienti sono stati assegnati in rapporto 2:1 alla terapia di mantenimento con ixazomib a un dosaggio pari a 3 mg per i primi quattro cicli e successivamente, se questo era tollerato, a un dosaggio pari a 4 mg dal quinto ciclo in poi, oppure un placebo nei giorni 1, 8 e 15 di cicli di 28 giorni, per un massimo di 2 anni (26 cicli).

L'endpoint primario dello studio era la PFS, mentre l'endpoint secondario chiave era la sopravvivenza globale (OS).

Al basale, l'età mediana del campione era di 73 anni, il 35% dei pazienti aveva una malattia in stadio III secondo il sistema di stadiazione ISS (International Staging System) e il 17% presentava una citogenetica ad alto rischio. La percentuale di pazienti trattati con un farmaco immunomodulatore durante l'induzione era simile nei bracci e pari al 33%.

Miglioramento significativo della PFS con ixazomib

Dopo la terapia di induzione, rispettivamente il 23%, 40% e 38% dei pazienti trattati con ixazomib e il 22%, 40% e 38% dei soggetti trattati con placebo ha ottenuto una risposta completa (CR) o una risposta parziale molto buona (VGPR) o una risposta parziale (PR).



Lo studio TOURMALINE-MM4

in
30"

PATOLOGIA

Mieloma multiplo

TIPO DI STUDIO

Studio multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti di nuova diagnosi non eleggibili o che non volevano sottoporsi al trapianto, sottoposti alla terapia di induzione standard per 6-12 mesi e che avevano ottenuto almeno una risposta parziale

N. DI PAZIENTI ANALIZZATI

706

TRATTAMENTO VALUTATO

Ixazomib vs placebo, come terapia di mantenimento

RISULTATI PRINCIPALI

PFS: 17,4 mesi vs 9,4 mesi (HR 0,66)

PFS a 24 mesi: 39,2% vs 24,1%

MESSAGGIO CHIAVE

Ixazomib può fornire una valida opzione come terapia di mantenimento in combinazione con altri agenti quali immunomodulatori e anticorpi monoclonali

I pazienti trattati con ixazomib hanno mostrato una PFS significativamente superiore rispetto ai controlli, trattati con placebo, con una mediana rispettivamente di 17,4 mesi contro 9,4 mesi (HR 0,66; IC al 95% 0,54-0,80; P < 0,001) durante un follow-up mediano di 21,1 mesi.

La PFS a 24 mesi è risultata del 39,2% nei pazienti trattati con ixazomib e 24,1% nei controlli.

Beneficio di ixazomib in tutti i sottogruppi

Il beneficio in termini di prolungamento della PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi, suddivisi in base a stadio ISS prima dell'induzione, età, precedente esposizione agli inibitori del proteasoma, precedente esposizione ai farmaci immunomodulatori (IMiD) e fragilità.

Inoltre, il tempo alla progressione è risultato significativamente superiore con ixazomib rispetto al placebo: 17,8 mesi contro 9,6 mesi (HR 0,655; P < 0,001).

I dati sulla OS non erano ancora sufficientemente maturi al momento della presentazione dello studio.

Ixazomib ben tollerato

Nello studio, ixazomib ha mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità.

La maggior parte dei pazienti ha manifestato eventi avversi di grado 1-2 durante il trattamento e quelli che hanno dovuto interrompere la terapia a causa di tali eventi avversi sono stati il 13% nel gruppo in trattamento con ixazomib e l'8% nel gruppo trattato con il placebo.

Gli eventi avversi manifestati durante il trattamento più frequenti con ixazomib rispetto al placebo sono stati nausea (27% contro 8%), vomito (24% contro 4%) e diarrea (24% contro 4%).

In conclusione

In conclusione, ha detto Dimopoulos, «la terapia di mantenimento con ixazomib può fornire una valida opzione come terapia di mantenimento in combinazione con altri agenti quali immunomodulatori e anticorpi monoclonali».

Elisa Spelta

Bibliografia

M.A. Dimopoulos, et al., Ixazomib vs placebo as post-induction maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients (pts) not undergoing autologous stem cell transplant (ASCT): phase 3 TOURMALINE-MM4 trial. EHA 2020; abstract: S200. [Leggi](#)

Mieloma multiplo pretrattato, aggiunta di isatuximab alla doppietta standard riduce quasi del 50% il rischio di progressione o decesso

L'aggiunta del nuovo anticorpo monoclonale anti-CD38 isatuximab alla doppietta standard carfilzomib più desametasone (Kd) prolunga in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla sola doppietta nei pazienti con mieloma multiplo ricaduto o refrattario. A dimostrarlo sono i risultati della prima analisi *ad interim* dello studio di fase 3 **IKEMA**, presentati fra i *late breaking abstracts* durante il congresso annuale (quest'anno in modalità virtuale) dell'Associazione europea di ematologia (EHA).

Dopo un follow-up mediano di 20,7 mesi, la PFS mediana nel gruppo di pazienti trattato con la tripletta contenente isatuximab non è ancora stata raggiunta, mentre è risultata di 19,5 mesi nel gruppo trattato con la sola doppietta Kd.

Inoltre, l'aggiunta del nuovo anti-CD38 alla doppietta standard ha ridotto del 47% il rischio di progressione della malattia o decesso, rispetto alla sola doppietta (HR 0,531; IC al 99% 0,318-0,889; P = 0,0007).



Dott.ssa Alessandra Larocca

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



La combinazione con isatuximab si è associata anche a un miglioramento clinicamente significativo della profondità della risposta rispetto al trattamento di confronto. Infatti, nella popolazione intent-to-treat (ITT) i pazienti che hanno raggiunto la non rilevabilità della malattia minima residua (pazienti MRD-negativi) sono risultati il 30% nel braccio trattato con il nuovo anti-CD38 più carfilzomib e desametasone, contro 13% nel braccio di confronto (P = 0,0004).

Inoltre, la tripletta sperimentale ha mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità gestibile.

Possibile nuovo standard di cura

Sulla base di questi risultati, «isatuximab più la doppietta Kd può rappresentare un nuovo standard di cura per i pazienti con mieloma multiplo recidivante» ha detto il primo autore dello studio, **Philippe Moreau**, del Centre hospitalier universitaire Hôtel-Dieu di Nantes, in Francia.

«Lo studio è nato dall'esigenza di trovare nuovi trattamenti per i pazienti con mieloma multiplo in recidiva o refrattari, perché, sebbene il trattamento di questo tumore negli ultimi anni sia migliorato enormemente, questi pazienti possono avere recidive di malattia e servono sempre trattamenti efficaci, alternativi a quelli già esistenti» ha dichiarato ai nostri microfoni **Alessandra Larocca**, dell'Università degli Studi di Torino-AOU Città della Salute e della Scienza.

«Il vantaggio di PFS mostrato dal braccio trattato con isatuximab rispetto a quello di controllo è molto importante e significativo; inoltre, sia la profondità sia la qualità della risposta sono risultate superiori nei pazienti che hanno ricevuto la tripletta rispetto ai controlli, e questo è importante, perché quanto più profonda è la risposta, tanto più lunga sarà, probabilmente, la sopravvivenza dei pazienti» ha aggiunto l'esperta.

Lo studio IKEMA

in
30"

PATOLOGIA

Mieloma multiplo

TIPO DI STUDIO

Studio multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, già trattati con da una a tre linee di terapia

N. DI PAZIENTI TRATTATI

302

TRATTAMENTO VALUTATO

Isatuximab + Kd vs Kd

RISULTATI PRINCIPALI

PFS mediana: non raggiunta 19,5 mesi

MESSAGGIO CHIAVE

La tripletta isatuximab più Kd può rappresentare un nuovo standard di cura per i pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario

«Dato che aggiungendo isatuximab si migliorano in modo significativo i risultati sia di sopravvivenza sia di risposta rispetto a quello che già si otteneva con la doppietta standard, la nuova tripletta non potrà che diventare una nuova strategia terapeutica» ha sottolineato la specialista.

Isatuximab e lo studio IKEMA

Isatuximab è un nuovo anticorpo monoclonale IgG1 diretto contro un epitopo specifico del recettore CD38, altamente e uniformemente espresso sulla superficie delle cellule di mieloma multiplo.

Il farmaco è attualmente approvato nell'Unione Europea, negli Stati Uniti, in Svizzera, Canada e Australia in combinazione con una doppietta diversa rispetto a quella utilizzata nello studio IKEMA, pomalidomide e desametasone a basso dosaggio, per pazienti adulti con mieloma multiplo già trattati con almeno due terapie, comprendenti lenalidomide e un inibitore del proteasoma.

I risultati dello studio IKEMA costituiranno la base del dossier registrativo per la richiesta di approvazione di isatuximab in combinazione con la doppietta Kd per i pazienti con mieloma multiplo ricaduto; la domanda, ha reso noto Sanofi (l'azienda che sta sviluppando l'anticorpo), sarà presentata alle agenzie regolatorie nel corso di quest'anno.

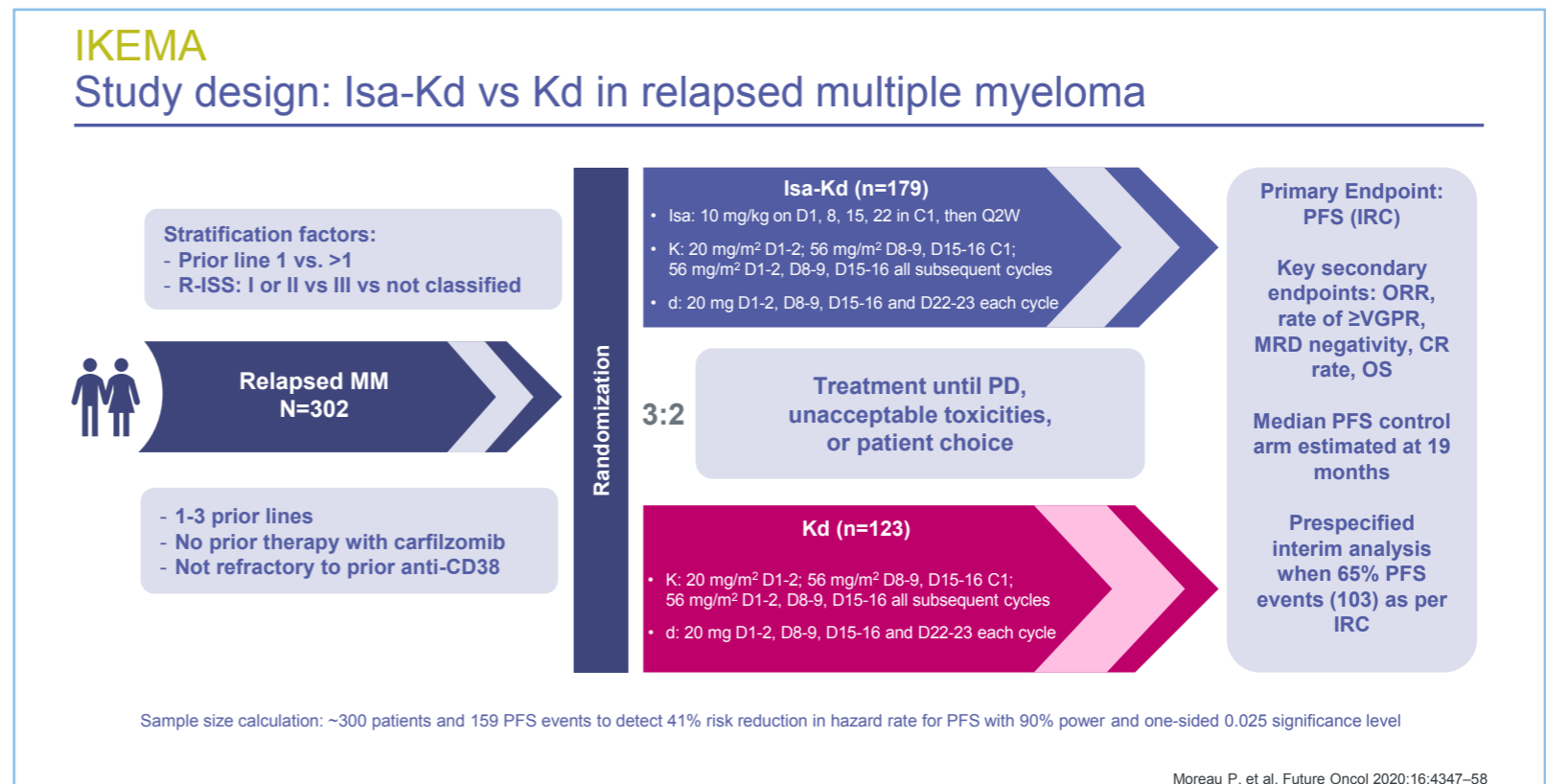
Lo studio IKEMA

Lo studio IKEMA (NCT03275285) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in aperto, che ha arruolato 302 pazienti con mieloma multiplo recidiva-

to/refrattario in 69 centri di 16 Paesi. Tutti i partecipanti erano stati trattati in precedenza con da una a tre terapie anti-mieloma, ma non dovevano essere stati già trattati con carfilzomib e non dovevano essere risultati refrattari all'anti CD-38.

I partecipanti sono stati assegnati secondo un rapporto 3:2 al trattamento con isatuximab, somministrato per infusione endovenosa al dosaggio di 10 mg/kg una volta alla settimana per 4 settimane, poi a settimane alterne per cicli di 28 giorni, in associazione con carfilzomib due volte a settimana al dosaggio di 20 mg/m² per i primi 2 giorni e poi al dosaggio di 56 mg/m² per 3-4 settimane, più desametasone al dosaggio standard per tutta la durata del trattamento, che è stato somministrato fino alla progressione della malattia, oppure con la sola doppietta carfilzomib-desametasone.

La PFS era l'endpoint primario dello studio, mentre gli endpoint secondari comprendevano il tasso di risposta obiettiva (ORR), il tasso di risposta completa o migliore, il tasso di



risposta parziale molto buona o migliore, il tasso di MRD-negatività, la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza. L'analisi *ad interim* dei risultati era prevista dal protocollo quando si fosse osservato il 65% degli eventi correlati alla PFS (progressione della malattia o decesso).

I fattori di stratificazione comprendevano il numero di linee di terapia effettuate precedentemente (una rispetto a più di una) e lo stadio della malattia secondo Revised Multiple Myeloma International Staging System (stadio R-ISS; I o II vs III vs non classificato).

Caratteristiche di base bilanciate nei due bracci

Le caratteristiche di base dei pazienti erano simili nei due bracci. L'età mediana dell'intero campione era di 64 anni (range: 33-90) e l'8,8% dei pazienti aveva 75 anni o più.

Inoltre, circa un quarto dei pazienti in ciascun braccio aveva una citogenetica ad alto rischio, definita come la presenza della delezione 17p o delle traslocazioni [4,14] e [14,16].

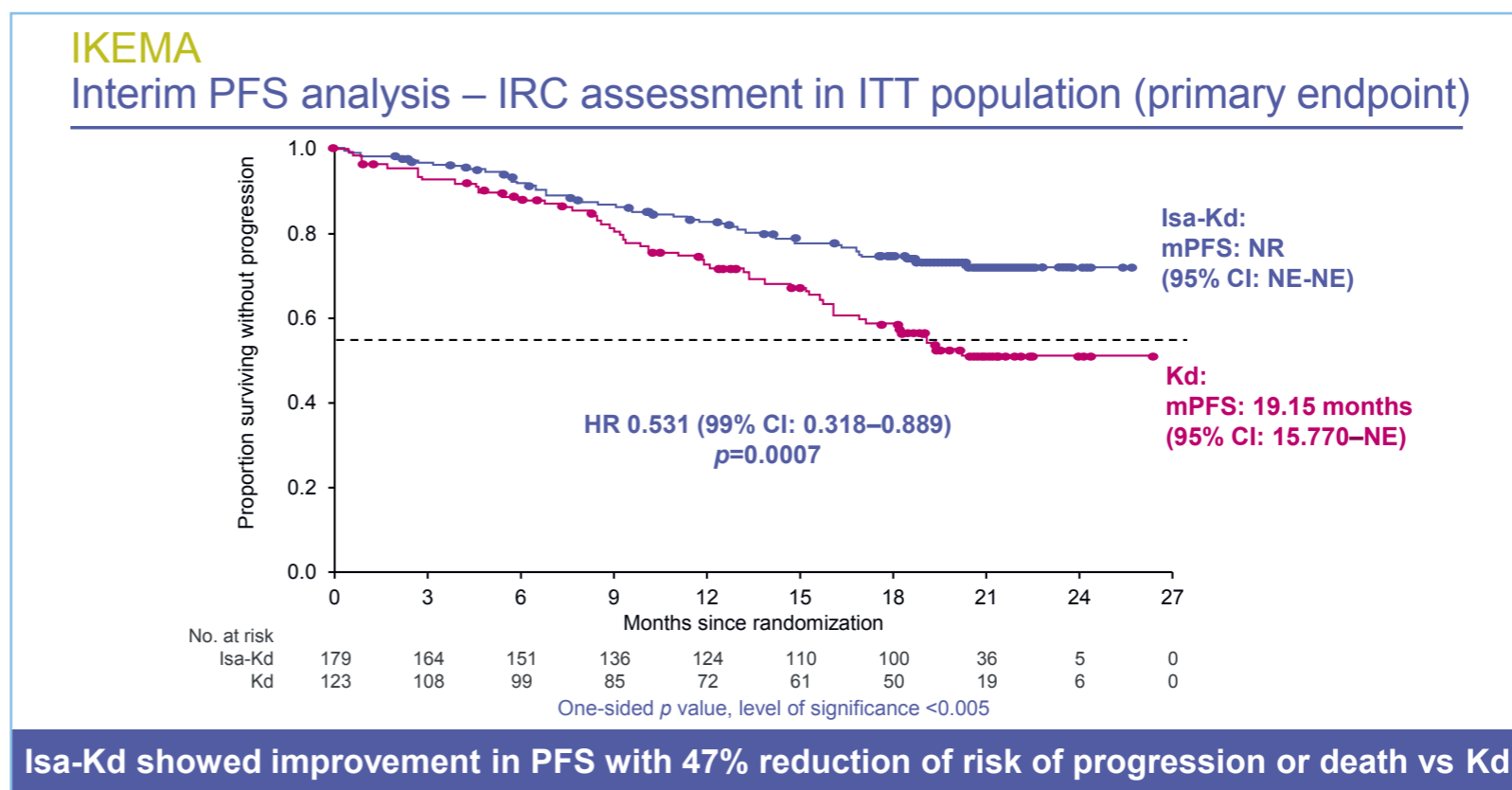
Le percentuali di pazienti con malattia in stadio R-ISS I, II e III erano rispettivamente del 53,2%, 30,2% e 15,4%. Inoltre, il 44,4% dei pazienti aveva già effettuato una linea di terapia precedente, il 32,5% ne aveva effettuate due e il 21,4% tre o più. Quasi il 90% dei pazienti (l'89,1%) era già stato trattato con un inibitore del proteasoma, mentre il 78,7% era già stato trattato con un immunomodulatore e il 33% era risultato refrattario alla lenalidomide.

Beneficio di isatuximab PFS osservato anche nei sottogruppi

Al momento del cut-off dei dati (7 febbraio 2020), i pazienti che erano ancora in trattamento (ed erano quindi vivi e senza segni di progressione del mieloma) erano più numerosi nel braccio trattato con isatuximab rispetto al braccio trattato con la sola doppietta: 52% contro 30,9%.

Il beneficio di PFS associato alla tripletta con isatuximab è risultato coerente nei vari sottogruppi di pazienti, «compresi i pazienti che sono difficili da trattare, come quelli con citogenetica ad alto rischio o i pazienti anziani» ha detto Moreau durante la presentazione dei dati.

Sono state fatte analisi su diversi sottogruppi, considerando vari parametri, tra cui l'età (maggiore o minore di 65 anni), la fun-



zione renale, il numero e il tipo di precedenti linee terapeutiche utilizzate per questi pazienti, come gli inibitori del proteasoma, gli agenti immunodulanti, la refrattarietà a lenalidomide, «che sta diventando sempre più frequente» ha spiegato la Rocca, il rischio citogenetico e lo stadio della malattia. «In tutti questi sottogruppi si è osservato un vantaggio della tripletta sperimentale contenente isatuximab» ha ribadito la specialista.

L'ORR non ha mostrato una differenza significativa fra i due bracci ed è risultato dell'86,6% nel braccio assegnato alla tripletta con isatuximab contro 82,9% in quello assegnato alla doppietta standard (P = 0,19); tuttavia, il tasso di risposta completa è risultato rispettivamente del 39,7% contro 27,6% e quello di risposta parziale molto buona rispettivamente del 72,6% e 56,1% (P = 0,0011).

Quando gli sperimentatori hanno valutato la profondità della risposta nei pazienti che hanno raggiunto una risposta parzia-

le molto buona o superiore, il tasso di MRD-negatività è risultato del 41,4% con isatuximab più Kd e del 22,9% con la sola doppietta standard.

Dati di OS non ancora maturi

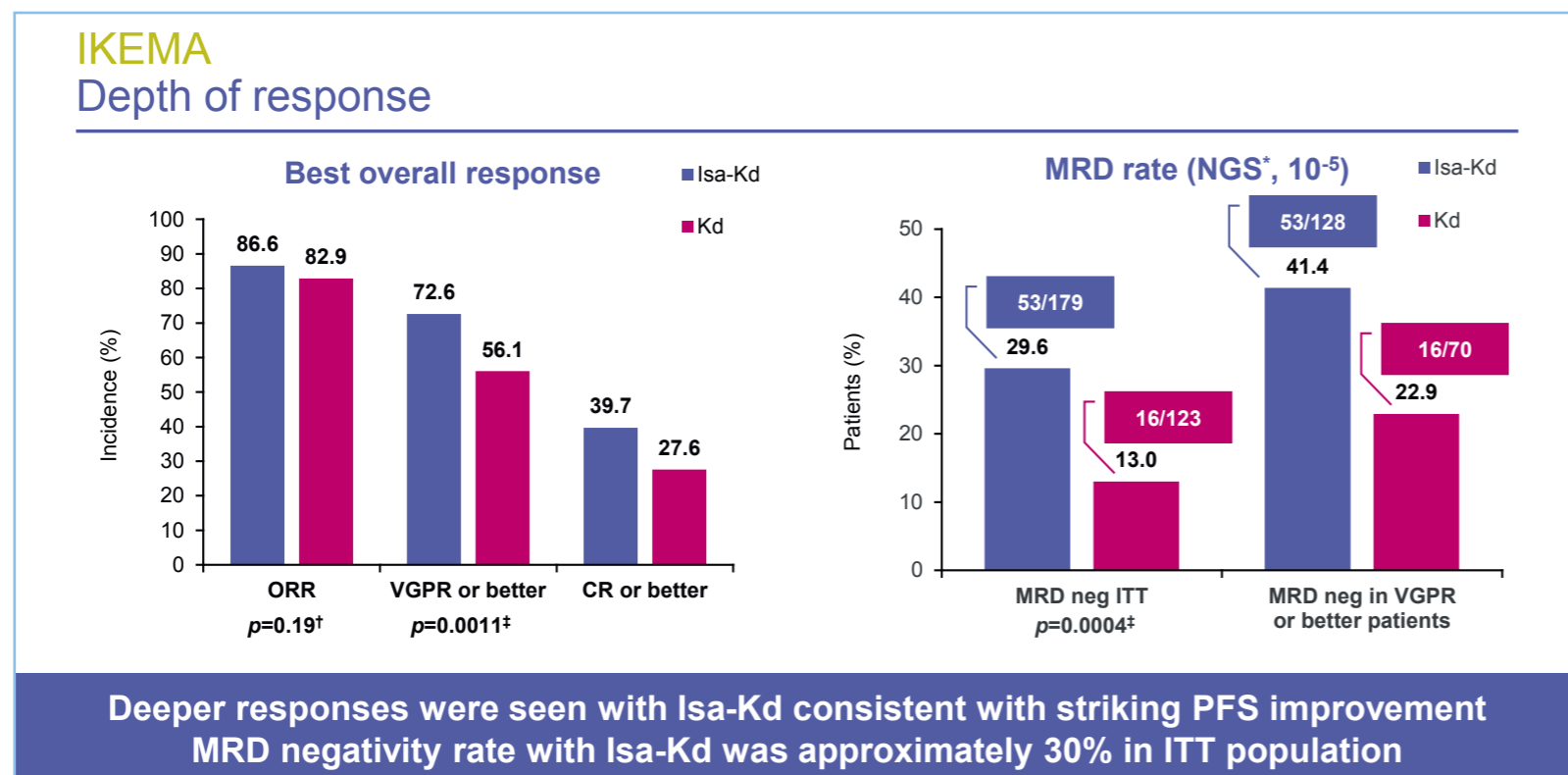
I dati relativi all'OS, ha riferito Moreau, non sono ancora maturi. Al momento dell'analisi i tassi di mortalità erano del 17,3% nel braccio isatuximab e 20,3% nel braccio di confronto. Inoltre, la durata mediana del trattamento è risultata più lunga nel braccio sperimentale: rispettivamente 80 settimane contro 61,4.

L'aggiunta di isatuximab, ha spiegato l'autore, ha permesso anche di ritardare in modo significativo il momento in cui i pazienti hanno richiesto un trattamento successivo a quello in studio, sebbene le mediane non siano ancora state raggiunte in nessuno dei due bracci (HR, 0,566; IC al 95%, 0,380-0,841).

I ricercatori stanno anche valutando in entrambi i bracci i risultati dei pazienti che sono stati poi trattati con una terapia successiva a quella sperimentale, che è consistita in agenti alchilanti (55,3% per i pazienti del braccio isatuximab contro 39,6% per i pazienti del braccio di confronto), inibitori del proteasoma (rispettivamente 34% contro 20,8%), immunomodulatori (83,0% contro 79,2%), anticorpi monoclonali (23,4% contro 54,7%) e ulteriore trapianto (12,8% contro 9,4%).

Isatuximab ben tollerato

La sicurezza e la tollerabilità di isatuximab osservate in questo studio sono ri-



sultate in linea con il profilo di sicurezza evidenziato dall'anticorpo in altri trial clinici, senza che sia emerso alcun segnale nuovo su questo fronte.

Inoltre, ha sottolineato Larocca «l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale alla doppietta standard non ha aumentato in modo significativo la tossicità, inficiando la fattibilità di questo trattamento».

I pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa della progressione della malattia sono stati il 29,1% nel braccio trattato con l'anti-CD38, contro il 39,8% nel braccio di controllo, mentre quelli che lo hanno interrotto a causa di eventi avversi sono stati rispettivamente l'8,4% e il 13,8%.

Gli eventi avversi di grado 3 o superiore manifestati durante il trattamento hanno avuto un'incidenza del 76,8% nel braccio trattato con isatuximab e 67,2% nel braccio di confronto. Inoltre, il tasso di eventi avversi gravi correlati al trattamento è risultato simile nei due bracci (rispettivamente 59,3% contro 57,4%), così come quello degli eventi avversi fatali (rispettivamente 3,4% contro 3,3%).

Le reazioni correlate all'infusione si sono verificate soprattutto durante la prima infusione e sono state per lo più di grado 1/2, con un'incidenza complessiva del 45,8% contro 3,3%.

Infine, si è registrata ipertensione di grado 3 o superiore nel 20,3% dei pazienti trattati con isatuximab e nel 19,7% dei controlli, mentre l'insufficienza cardiaca di grado 3 o superiore ha avuto un'incidenza simile nei due bracci – rispettivamente 4% e 4,1% – e la trombocitopenia e la neutropenia di grado 3/4 si sono sviluppate rispettivamente nel 29,9% e 19,2% dei pazienti trattati con l'anti-CD38 e nel 23,8% e 7,4 % di quelli trattati con la sola doppietta standard.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

P. Moreau, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone vs carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA): Interim analysis of a phase 3, randomized, open-label study. EHA 2020; abstract LB2603.

[Leggi](#)

Mieloma multiplo altamente pretrattato, quasi tre quarti dei pazienti rispondono alle CAR-T ide-cel

Il trattamento con ide-cel (idecabtagene vicleucel, note in precedenza con la sigla bb2121), un prodotto a base di cellule CAR-T anti-BCMA, si è associato a tassi di risposta molto incoraggianti nello studio di fase 2 **KarMMa** in pazienti con mieloma multiplo pesantemente pretrattati, con risposte profonde e durature nella maggior parte dei casi. Gli ultimi risultati del trial sono stati presentati in una sessione orale al congresso (virtuale) della European Hematology Association (EHA) ed erano stati presentati anche al congresso dell'Americana Society of Clinical Oncology (ASCO).

Quasi tre quarti dei pazienti sottoposti all'infusione delle CAR-T ide-cel hanno risposto al trattamento. Queste CAR-T, inoltre, hanno confermato il loro buon profilo di tollerabilità.

«È il primo studio di fase 2 con cellule CAR-T disegnato e condotto per la terapia del mieloma multiplo refrattario» ha dichiarato **Michele Cavo**, Direttore dell'Istituto di Ematologia 'L. A. Seràgnoli' dell'Università degli Studi - Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, che ha partecipato allo studio.

«Si tratta di uno studio di tipo registrativo è questo è molto importante perché consentirà, se le autorità regolatorie daranno il loro via libera, di avere una terapia con CAR-T – attualmente già disponibile per alcuni tipi di linfoma e per la leucemia linfoblastica acuta – anche per i pazienti con mieloma multiplo, nella pratica clinica» ha detto ai nostri microfoni **Elena Zamagni**, dell'Istituto di Ematologia 'L. A. Seràgnoli' dell'Università degli Studi - Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna.



Dott.ssa Elena Zamagni

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



«Le CAR-T ide-cel rappresentano una strategia terapeutica che può sparigliare le carte e recuperare pazienti che altrimenti avrebbero una sopravvivenza molto limitata, non superiore ai 6 mesi. Questa terapia può avere un impatto significativo nel riottenere una risposta e nel ridare al paziente un controllo della malattia di sufficiente durata. A differenza di quanto accade nelle altre patologie per le quali sono già disponibili, le CAR-T non guariscono il mieloma; tuttavia, in pazienti in uno stadio molto avanzato di malattia, come quelli dello studio KarMMA, possono riaccendere una speranza di sopravvivenza a medio-lungo termine, che non è poco, e permettere al paziente di essere eventualmente candidato a ulteriori linee di terapia» ha aggiunto l'esperta.

Le CAR-T ide-cel

Ide-cel è una immunoterapia cellulare costituita da cellule CAR-T autologhe di seconda generazione, geneticamente modificate e aventi come bersaglio l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), altamente espresso sulle cellule mielomatose.

Il CAR (Chimeric Antigen Receptor) di ide-cel è costituito da un dominio di riconoscimento extracellulare formato da un frammento murino a singola catena (scFv) di un anticorpo capace di riconoscere in modo specifico l'antigene BMCA, collegato tramite una cerniera CD8 alfa umana a un dominio transmembrana, che è unito, a sua volta, a una porzione intracellulare formata da un dominio co-stimolatorio (4-1BB) e un dominio di segnalazione e attivazione delle cellule T (CD3-zeta).

Il CAR di ide-cel riconosce il BCMA presente sulla superficie delle cellule del mieloma multiplo. Il legame tra queste CAR-T e l'antigene bersaglio determina l'attivazione e proliferazione delle CAR-T, la secrezione di citochine e la successiva morte per citolisi delle cellule che esprimono il BCMA.

in
30"

Lo studio KarMMA

PATOLOGIA

Mieloma multiplo

TIPO DI STUDIO

Studio multicentrico di fase 2, a singolo braccio, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti ricaduti/refrattari, già trattati con non meno di tre linee di terapia

N. DI PAZIENTI TRATTATI

128

TRATTAMENTO VALUTATO

Cellule CAR-T ide-cel, tre dosaggi (150, 300 e 450 × 10⁶ cellule T CAR+)

RISULTATI PRINCIPALI

ORR: 73%

CRR: 33%

DoR: 10,7 mesi

CRR e MRD-: 26%

PFS: 8,8 mesi

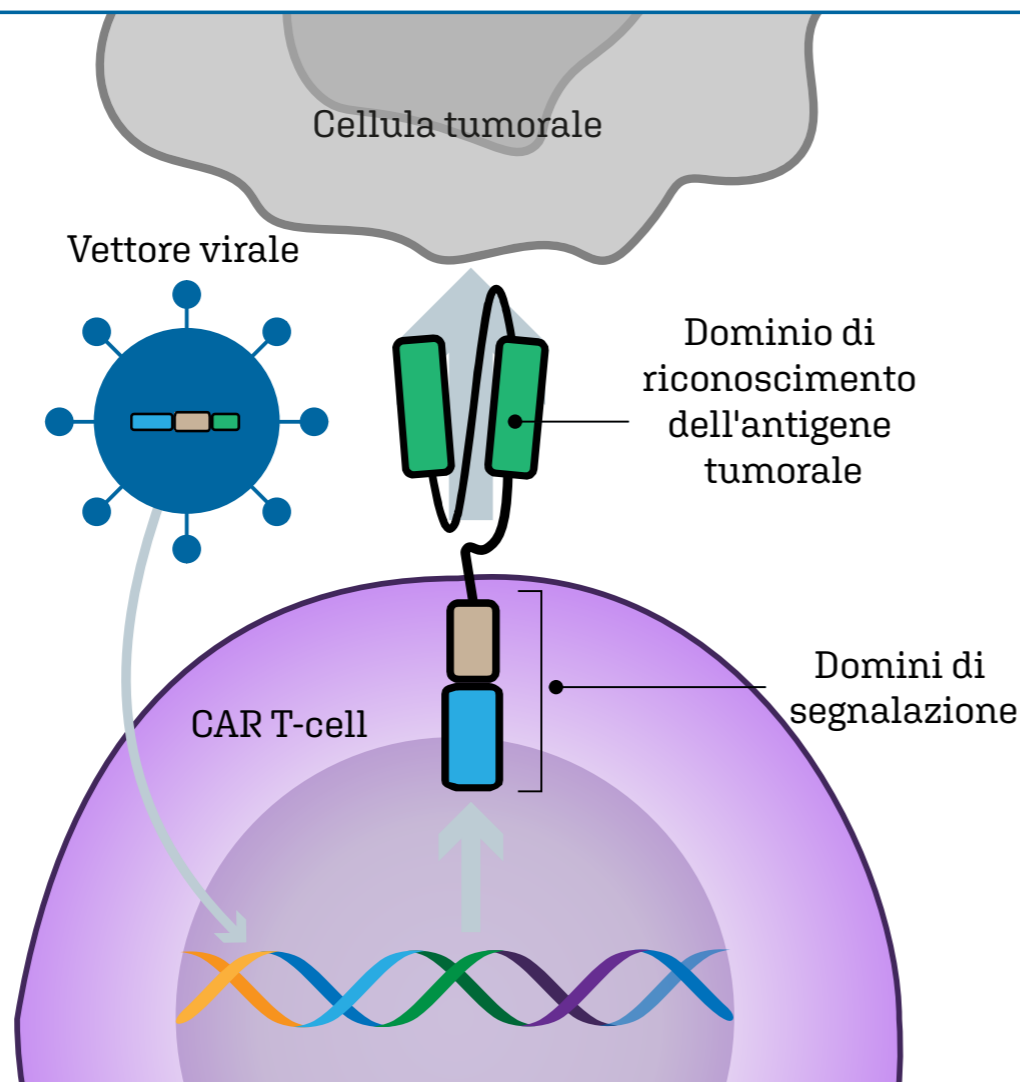
OS a 12 mesi: 78%

CRS grado ≥ 3: ≤ 6%

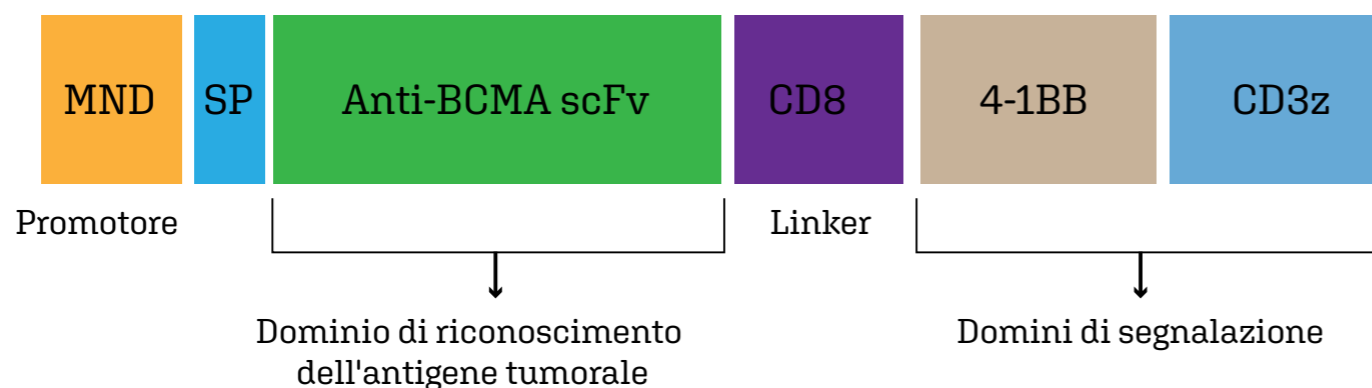
Neurotossicità di grado ≥ 3: 3%

MESSAGGIO CHIAVE

L'infusione di ide-cel si associa a un alto tasso di risposta e a risposte profonde e durature in pazienti con mieloma multiplo ricaduto/refrattario altamente pretrattati



Struttura del CAR di ide-cel



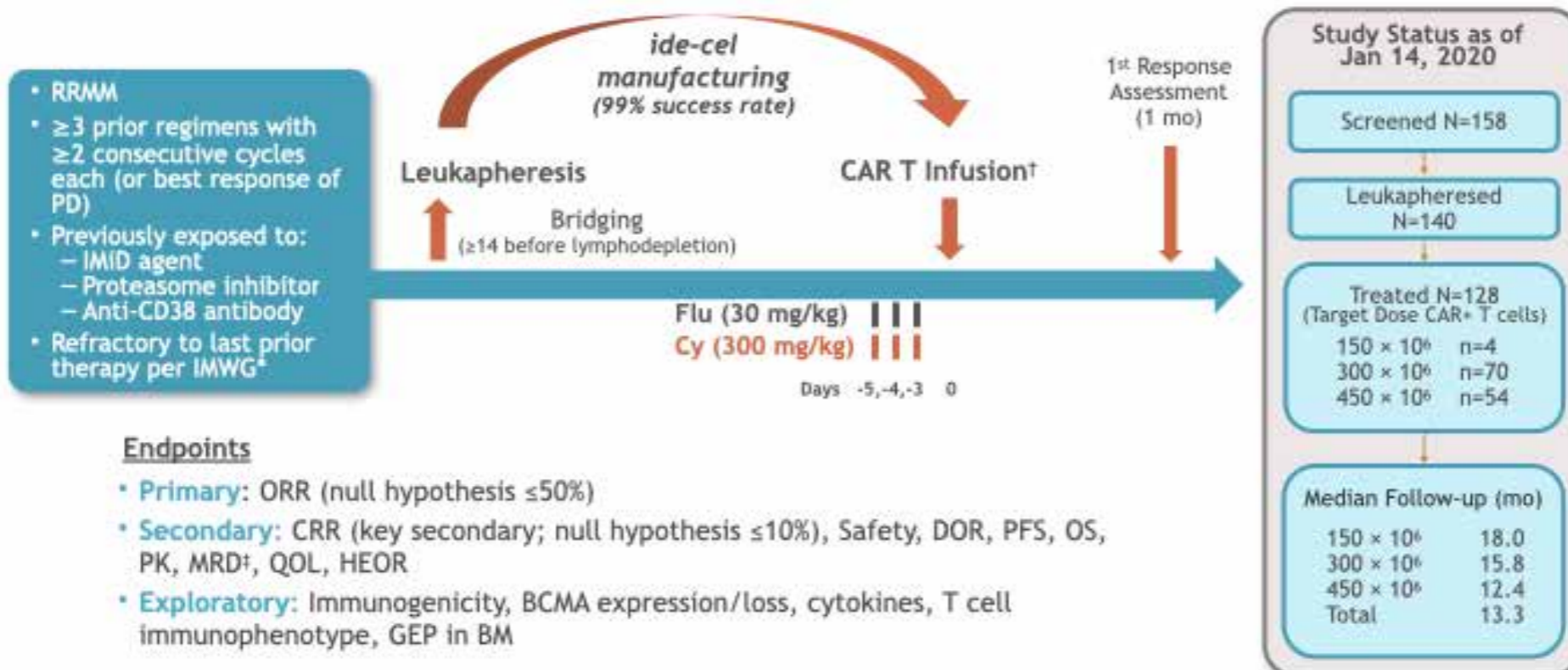
Le CAR-T ide-cel sono state testate per la prima volta nello studio di fase 1 CRB-401, nel quale hanno mostrato un profilo di tollerabilità e un'efficacia promettenti in pazienti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno tre linee di terapia. Ora, grazie a questi risultati, lo sviluppo di questa terapia continua su scala più ampia con lo studio KarMMA.

Lo studio KarMMA

KarMMA (NCT03361748) è uno studio multicentrico internazionale, in aperto, a singolo braccio, nel quale si sono valutate efficacia e sicurezza di ide-cel in pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, arruolati nel Nord America e in Europa.

L'analisi presentata ora all'EHA, e qualche settimana prima anche al congresso dell'ASCO, si riferisce a 140 pazienti con mieloma multiplo recidivato e refrattario pesantemente pretrattati, che erano già stati esposti ad almeno tre regimi terapeutici (comprendenti un immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38) ed erano risultati refrattari all'ultima terapia secondo la definizione dell'International Myeloma Working Group (IMWG) (nessuna risposta alla terapia o progressione della malattia entro 60 giorni).

Phase II Pivotal KarMMA Study



- RRMM
- ≥3 prior regimens with ≥2 consecutive cycles each (or best response of PD)
- Previously exposed to:
 - IMiD agent
 - Proteasome inhibitor
 - Anti-CD38 antibody
- Refractory to last prior therapy per IMWG*

- Endpoints**
- **Primary:** ORR (null hypothesis ≤50%)
 - **Secondary:** CRR (key secondary; null hypothesis ≤10%), Safety, DOR, PFS, OS, PK, MRD[†], QOL, HEOR
 - **Exploratory:** Immunogenicity, BCMA expression/loss, cytokines, T cell immunophenotype, GEP in BM

CRR, complete response rate; Cy, cyclophosphamide; DOR, duration of response; Flu, fludarabine; GEP in BM, gene expression profile in bone marrow; HEOR, health economics and outcomes research; IMiD, immunomodulatory imide drugs; IMWG, International Myeloma Working Group; MRD, minimal residual disease; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetics; QOL, quality of life. *Defined as documented disease progression during or within 60 d from last dose of prior anti-multiple myeloma regimen. †Patients were required to be hospitalized for 14 d post-infusion. Ide-cel retreatment was allowed at disease progression for best response of at least stable disease. ‡By next-generation sequencing.

EudraCT: 2017-002245-29
ClinicalTrials.gov: NCT03361748

L'endpoint primario dello studio, che è ancora in corso, è il tasso di risposta complessivo (ORR), valutato da un comitato di revisori indipendenti secondo i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG), mentre il tasso di risposta completa è un endpoint secondario chiave. Altri endpoint di efficacia comprendono il tempo di risposta, la durata della risposta (DoR), la sopravvivenza libera

da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS), la malattia minima residua (MRD) valutata mediante Next-Generation Sequencing (NGS) e la sicurezza.

Stragrande maggioranza dei pazienti altamente pretrattata

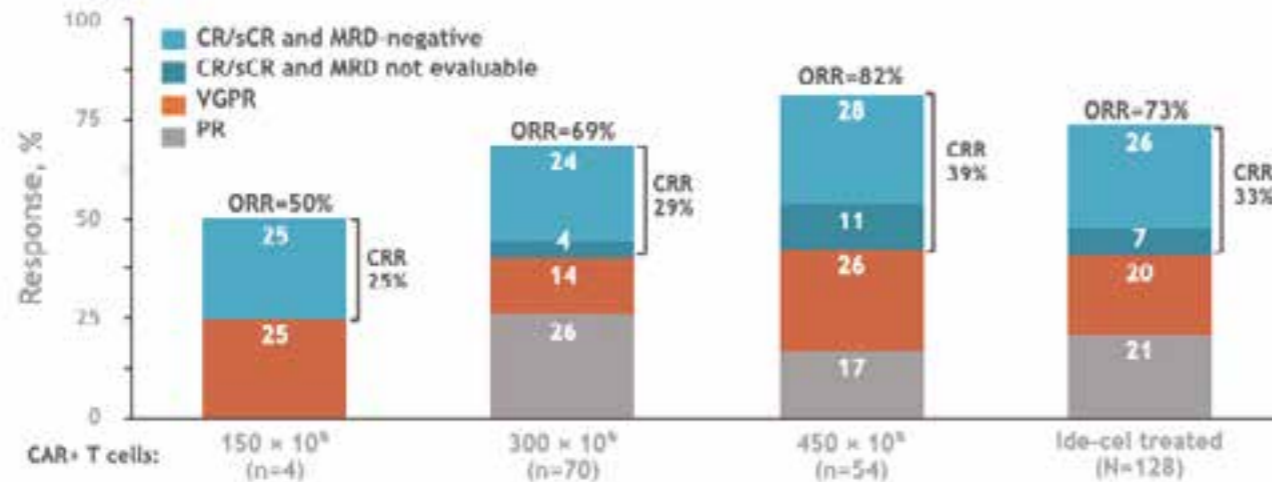
I partecipanti avevano un'età mediana di 61 anni, un terzo aveva un profilo citogenetico ad alto rischio e una malattia extramidollare, metà aveva un alto carico tumorale e l'85% aveva un'espressione di BMCA ≥50%.

I pazienti avevano già ricevuto una mediana di sei precedenti regimi terapeutici. Più del 90% era già stato sottoposto a un

I partecipanti sono stati sottoposti alla leucaferesi per la raccolta delle cellule T, che sono state quindi attivate, modificate geneticamente in modo da trasformarle in cellule CAR-T e quindi espanse in laboratorio. Nel frattempo, i pazienti potevano essere sottoposti, se necessario per tenere sotto controllo la malattia, a una chemioterapia ponte.

Prima dell'infusione di ide-cel, i partecipanti sono stati sottoposti a una chemioterapia linfo-depletiva con fludarabina e ciclofosfamida. Dei 140 pazienti arruolati, 128 sono stati poi trattati con ide-cel a tre diversi dosaggi: 150, 300 e 450 × 10⁶ cellule T CAR+. La prima valutazione della risposta è stata effettuata un mese dopo l'infusione.

Best Overall Response



- Primary (ORR >50%) and key secondary (CRR >10%) endpoints met in the ide-cel-treated population
 - ORR of 73% (95% CI, 65.8-81.1; P<0.0001*)
 - CRR (CR/sCR) of 33% (95% CI, 24.7-40.9; P<0.0001)
- Median time to first response of 1.0 mo (range, 0.5-8.8); median time to CR of 2.8 mo (range, 1.0-11.8)
- Median follow-up of 13.3 mo across target dose levels

Tasso di risposta vicino al 75%

L'ORR nei 128 pazienti trattati con le tre diverse dosi di ide-cel è risultato del 73% ed è risultato compreso fra il 50%, nel gruppo di pazienti trattati con la dose più bassa di ide-cel, e l'82%, in quello trattato con il dosaggio più alto.

«In un contesto di pazienti con una malattia pluriricaduta, plurirefrattaria, che avevano già sperimentato una mediana di sei linee di terapia e la maggior parte delle classi di farmaci disponibili, una risposta complessiva del 70-80% è un risultato strabiliante, specie se si considerano le risposte di elevata qualità, che sono state un terzo del totale e le risposte con negativizzazione della malattia minima residua» ha sottolineato Zamagni.

trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche e un terzo ne aveva fatto più di uno.

«Alcuni avevano fatto fino a 16 linee di terapia e in ogni caso si trattava di pazienti che avevano ricevuto la maggior parte delle classi di farmaci disponibili per la terapia di prima, seconda e terza linea del mieloma, e ogni volta avevano fallito. Sono pazienti che hanno un'aspettativa di vita mediana non superiore a 6 mesi, e per i quali vi è un forte unmet need» ha osservato Zamagni.

Inoltre, l'84% era refrattario a tutte le tre classi di terapie comunemente in uso e il 94% era refrattario agli anticorpi anti-CD38.

Al momento dell'analisi dei dati presentati al congresso, la durata mediana del follow-up era di 13,3 mesi.

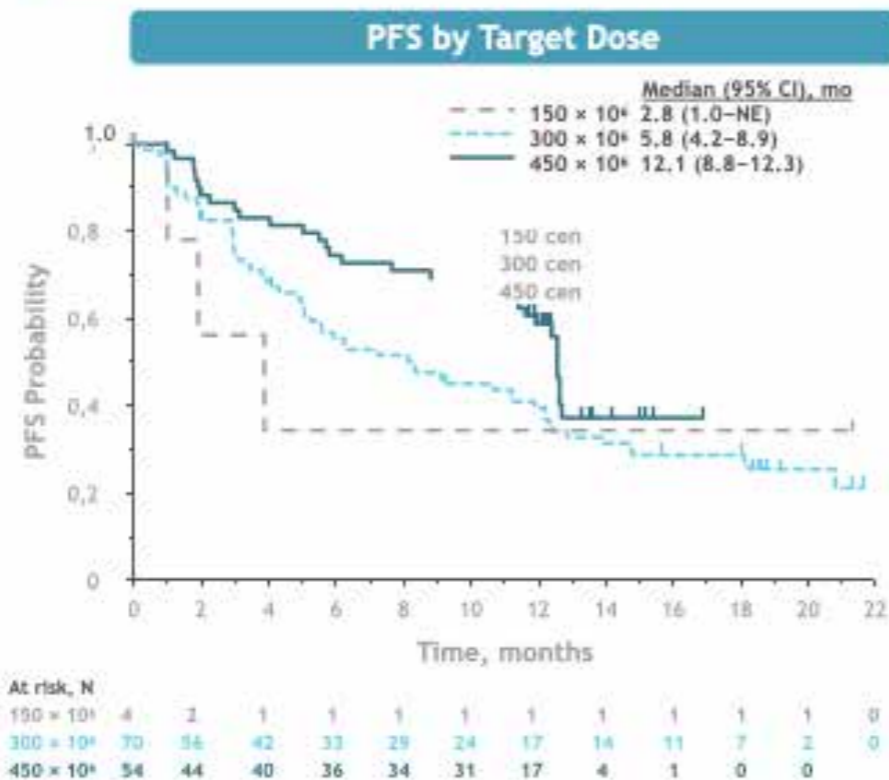
Il tasso di risposta completa o di risposta completa stringente (CRR) è risultato globalmente del 33%, ma il dato è risultato ancora migliore (39%) nei pazienti trattati con il dosaggio ottimale di CAR-T (450×10⁶ cellule T CAR+).

Inoltre, il beneficio del trattamento si è riscontrato anche nei vari sottogruppi di pazienti analizzati e quasi tutti hanno mostrato un ORR non inferiore al 50%, compresi i pazienti più anziani e ad alto rischio.

Risposte profonde e durature

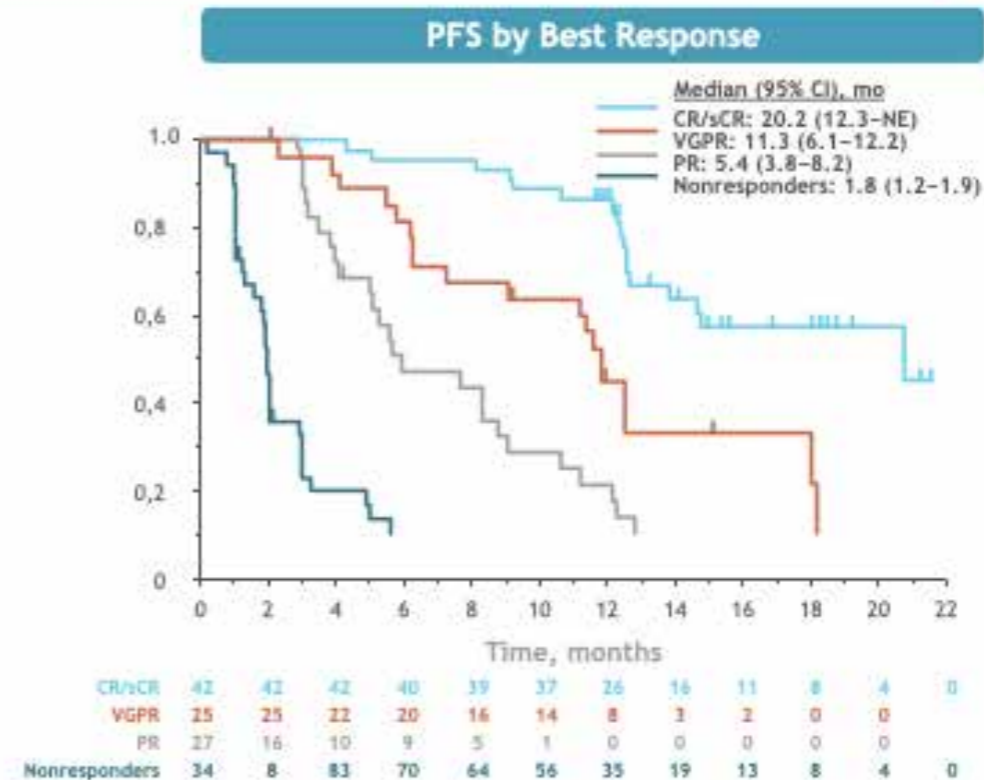
Il tempo mediano di ottenimento della risposta iniziale è stato di un mese e quello di raggiungimento della risposta completa pari a 2,8 mesi.

Progression-Free Survival



• PFS increased with higher target dose; median PFS was 12 mo at 450 × 10⁶ CAR+ T cells

Data cutoff: 14 Jan 2020. NE, not estimable; PFS, progression-free survival.



• PFS increased by depth of response; median PFS was 20 mo in patients with CR/sCR

Nell'intera coorte, il 26% dei pazienti ha ottenuto una risposta completa e la negatività della MRD e il 39% una risposta parziale molto buona o migliore (VGPR) e la negatività della MRD.

Dei 33 pazienti che hanno avuto una risposta completa o una risposta completa stringente e che hanno potuto essere valutati per misurare l'MRD, tutti sono risultati MRD-negativi.

Inoltre, la maggior parte delle risposte è stata duratura, come dimostrato dalla DoR mediana, che è stata di 10,7 mesi nell'intero campione analizzato e di 19 mesi nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o una risposta completa stringente.

Sopravvivenza libera da progressione incoraggiante

La PFS mediana è risultata di 8,8 mesi nell'intera coorte analizzata e di 12,1 mesi nel gruppo trattato con la dose più alta di ide-cel. Inoltre, nei pazienti che hanno raggiunto una risposta completa o una risposta completa stringente la PFS mediana è risultata di 20,2 mesi.

«Sia la durata della risposta sia la PFS superano ampiamente i dati attesi in pazienti con malattia in uno stadio così avanzato» ha commentato Zamagni.

Si tratta, infatti, di risultati da due a cinque volte superiori rispetto a quelli attualmente stimati per questa popolazione di pazienti, che non rispondono più a nessuna terapia disponibile e con una breve durata di sopravvivenza.

I dati di OS non sono ancora pienamente maturi e continuano ad essere raccolti, perché il follow-up mediano è ancora relativamente breve, ma l'OS mediana stimata è risultata di 19,4 mesi nell'insieme del campione, con il 78% dei pazienti è ancora vivo 12 mesi dall'infusione.

Profilo rischio-beneficio favorevole

Gli eventi avversi riportati con maggior frequenza sono stati la citopenia, risultata non correlata alla dose, e la sindrome da rilascio di citochine (CRS).

Globalmente, una CRS di qualunque grado è stata riportata nell'84% dei pazienti (107 su 128), «un dato atteso e in linea con quanto già osservato negli studi precedenti e anche con altre CAR-T» ha osservato Zamagni.

«Ma quel che più conta, per poter pensare a un uso su larga scala di questa terapia, è la frequenza della CRS di grado severo, che richiede sicuramente un ricovero in terapia intensiva, frequenza che nello studio è stata molto bassa, così come quella della tossicità neurologica di grado 3 o superiore» ha rimarcato l'esperta. Infatti, la CRS di grado 3 o superiore si è manifestata in non più del 6% dei pazienti (7 su 128) e si è registrato un solo caso di CRS fatale.

Il 18% dei pazienti (23 su 128) ha manifestato un episodio di tossicità neurologica, che nel 3% dei casi (quattro su 128) è stato di grado 3, mentre non si sono registrati episodi di grado 4 o 5. Sulla base di questi risultati, gli autori hanno concluso che ide-cel, a tutti i livelli di dose testati, ha un profilo rischio-beneficio favorevole.

Prospettive future

Ide-cel, che è sviluppato da Bristol Myers Squibb e bluebird bio, non è attualmente approvato per alcuna indicazione in alcun Paese, anche se le due aziende hanno già fatto richiesta di approvazione del prodotto sia alla Food and Drug Administration sia alla European Medicines Agency.

Oltre che nello studio KarMMa, le CAR-T ide-cel sono attualmente al vaglio degli sperimentatori anche in diversi altri trial clinici (KarMMa-2, KarMMa-3, KarMMa-4) in linee di trattamento più precoci, inclusa la prima linea.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia:

J. San Miguel, et al. Idecabtagene Vicleucel (Ide-Cel; Bb2121), A BCMA-Targeted Car T Cell Therapy, In Patients With Relapsed And Refractory Multiple Myeloma: Initial KarMMa Results. EHA 2020; abstract S209. [Leggi](#)

Mieloma multiplo, belantamab mafodotin attivo e sicuro in combinazione nei pazienti già trattati

Belantamab mafodotin, un nuovo coniugato anticorpo-farmaco (ADC) diretto contro l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), in combinazione con bortezomib/desametasone, ha dimostrato di essere attivo, con un profilo di sicurezza gestibile, nei pazienti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno una linea di terapia, secondo i primi dati dello studio di fase 1/2 **DREAMM-6**, presentato al convegno annuale, quest'anno virtuale per via della pandemia di coronavirus, della European Hematology Association (EHA).

Nello studio DREAMM-2, già pubblicato su The Lancet Oncology, e di cui pure sono stati presentati nuovi risultati al con-

gresso europeo, l'immunoconiugato ha dimostrato un'attività clinicamente significativa come agente singolo in pazienti con mieloma multiplo refrattario alla terapia con farmaci immunomodulatori e inibitori del proteasoma e/o intolleranti al trattamento con anti-CD38.

«Questo farmaco è già stato testato in fase 1 e 2 ed ha dato risultati molto incoraggianti quando utilizzato in monoterapia» ha spiegato **Mario Boccardo**, Direttore della Divisione Universitaria di Ematologia presso l'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.



Prof. Mario Boccardo

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



«L'obiettivo dello studio DREAMM-6 era quello di valutare se l'associazione del nuovo farmaco con le molecole che sono già utilizzate potesse dare risultati importanti di efficacia, senza aumentare la tossicità» ha aggiunto il professore.

Belantamab mafodotin

Belantamab mafodotin (noto in precedenza con la sigla GSK2857916) è un coniugato anticorpo-farmaco (ADC) sviluppato da GlaxoSmithKline per il trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo. Si tratta di un anticorpo IgG1 umanizzato anti-BCMA coniugato con la monometil auristatina-F (agente di disgregazione dei microtubuli) tramite maleimidocaproile, un linker stabile e resistente alle proteasi.

L'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) è un recettore di superficie altamente espresso sulle cellule del mieloma, ma praticamente assente sulle cellule B, il che lo rende un bersaglio terapeutico ideale.

Belantamab mafodotin si lega al BCMA e uccide le cellule del mieloma multiplo attraverso un meccanismo multimodale, tra cui il rilascio all'interno delle cellule esprimenti il BCMA della MMAF, che ne induce l'apoptosi; inoltre, stimola il potenziamento della citotossicità cellulare anticorpo-dipendente e della fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente inducendo morte cellulare immunogenica.

Lo studio DREAMM-6

Lo studio DREAMM-6 (NCT03544281) è uno studio multicentrico internazionale in due parti, a due bracci e in aperto, ancora in corso, disegnato per valutare la sicurezza, tollerabilità e l'attività clinica di belantamab mafodotin in associazione con lenalidomide/desametasone (LenDex; braccio A) e bortezomib/desametasone (BorDex; braccio B) in pazienti con mieloma multiplo già sottoposti a una o più linee di trattamento.

Lo studio DREAMM-6

in
30"

PATOLOGIA

Mieloma multiplo

TIPO DI STUDIO

Studio multicentrico internazionale di fase 1/2 in due parti, a due bracci, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con malattia refrattaria o recidivante dopo una o più precedenti linee di trattamento

N. DI PAZIENTI TRATTATI

59 (braccio B)

Presentati i dati su 18 pazienti trattati con belantamab mafodotin 2,5 mg/kg in somministrazione singola, QW3, + BorDex

TRATTAMENTO VALUTATO

Belantamab mafodotin + LenDex (braccio A)

Belantamab mafodotin + BorDex (braccio B)

RISULTATI PRINCIPALI

ORR: 78%

VGPR: 50%

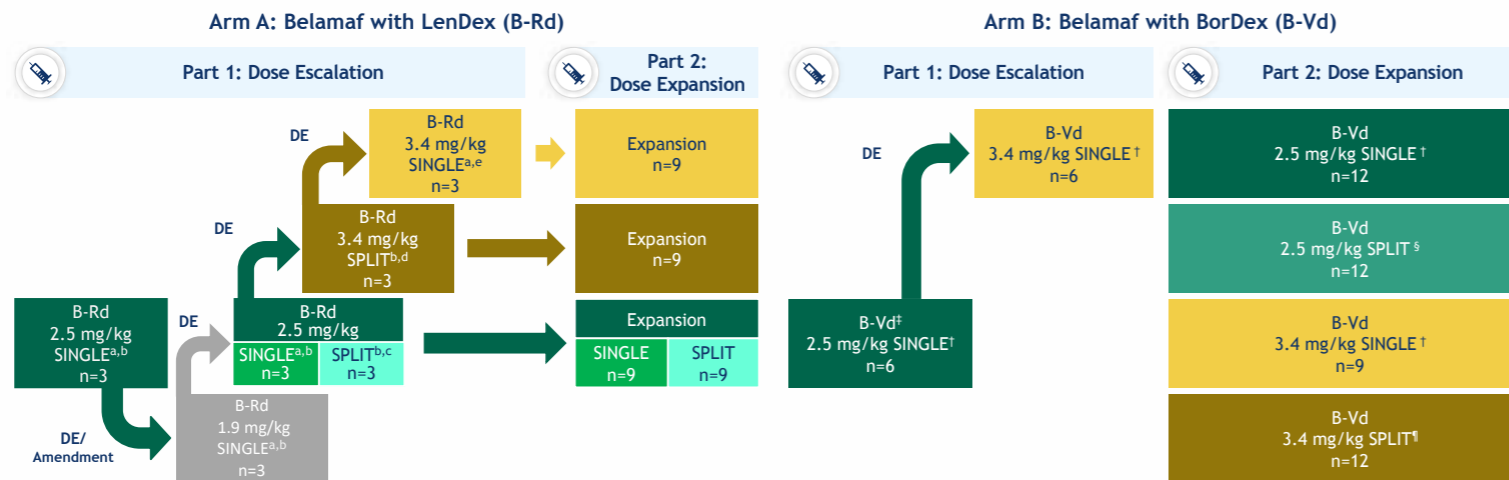
CBR: 83%

MESSAGGIO CHIAVE

Belantamab mafodotin è attivo e ha un profilo di sicurezza gestibile nei pazienti già sottoposti ad almeno una linea di terapia

DREAMM-6 Study Design

An ongoing, two-part, two-arm, open-label, Phase I/II study of Belamaf in combination with LenDex and BorDex in patients with RRMM previously treated with ≥1 prior therapy (NCT03544281)*



*Combination therapy continued for up to 8 cycles. Thereafter, belamaf monotherapy further continued until disease progression, death, intolerable toxicity, consent withdrawn. Cohorts followed-up for PFS and OS
a. Belamaf SINGLE = full assigned dose of belamaf administered on Day 1 of any 28-day cycle b. Lenalidomide (25 mg on Days 1-21) + dexamethasone (40 mg on Days 1, 8, 15, and 22) of any 28-day cycle; c. belamaf 2.5 mg/kg SPLIT = 1.25 mg/kg on Day 1 and 1.25 mg/kg on Day 8 of any 28-day cycle; d. belamaf 3.4 mg/kg SPLIT = 1.7 mg/kg on Day 1 and 1.7 mg/kg on Day 8 of any 28-day cycle; e. belamaf 3.4 mg/kg SINGLE = May be evaluated based on risk/benefit assessment of GSK2857916 3.4 mg/kg SPLIT; Belamaf SINGLE = full assigned dose of belamaf administered on Day 1 of any 21-day cycle †Bortezomib (1.3 mg/m² on Days 1, 4, 8, and 11) + dexamethasone (20 mg on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12) of any 21-day cycle. §Belamaf 2.5 mg/kg SPLIT = 1.25 mg/kg on Day 1 and 1.25 mg/kg on Day 8 of any 21-day cycle. ¶Belantamab mafodotin 3.4 mg/kg SPLIT = 1.7 mg/kg on Day 1 and 1.7 mg/kg on Day 8 of any 21-day cycle.
Belamaf, belantamab mafodotin; BorDex, bortezomib/dexamethasone; B-Rd, Belamaf/Lenalidomide/dexamethasone; B-Vd, belamaf/bortezomib/dexamethasone; DE, dose escalation; DREAMM, Driving Excellence in Approaches to Multiple Myeloma; LenDex, lenalidomide/dexamethasone; RRMM, relapsed or refractory multiple myeloma.

I dati preliminari presentati all'EHA, e poche settimane prima al congresso dell'American Society of Medical Oncology (ASCO), si riferiscono alla combinazione di belantamab mafodotin più la doppietta bortezomib/desametasone (braccio B).

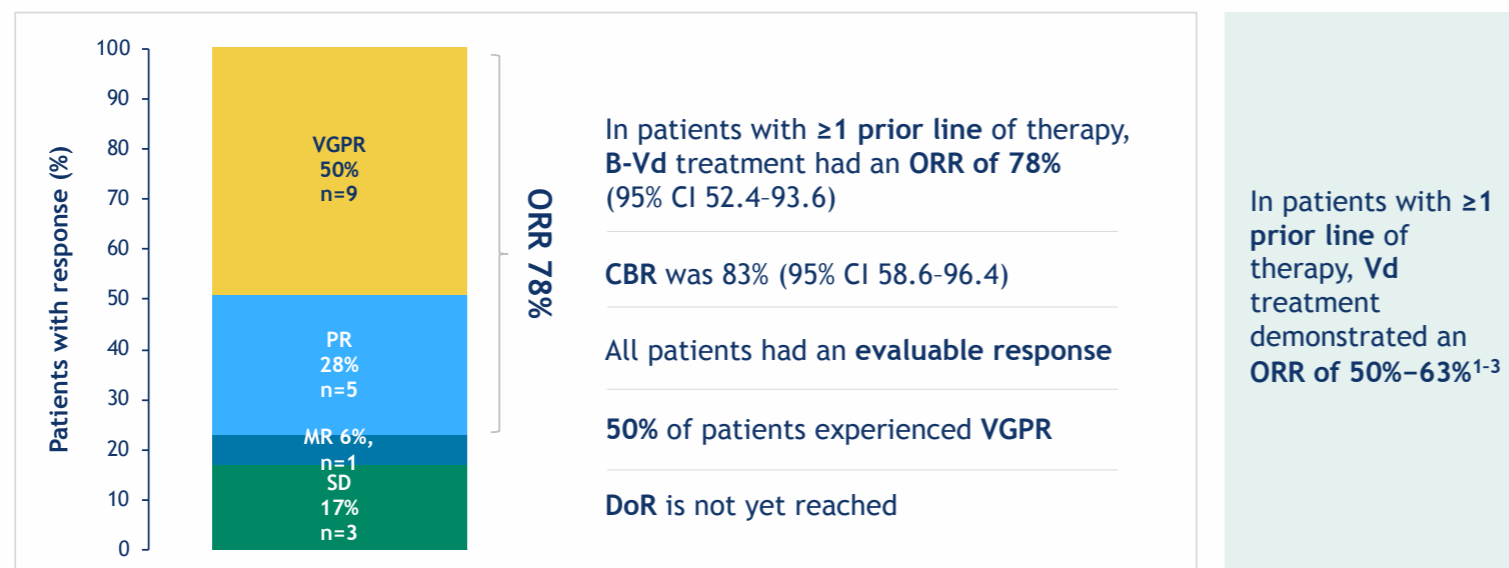
La parte 1 dello studio (aumento progressivo della dose) e la parte 2 (espansione della dose) hanno valutato due diversi dosaggi del farmaco – 2,5 e 3,4 mg/kg – somministrato come agente singolo (giorno 1) o dividendo equamente la dose in due somministrazioni (giorno 1 e 8) in combinazione con bortezomib/desametasone.

L'obiettivo primario dell'analisi era di tipo composito e includeva sicurezza, tollerabilità e tasso di risposta complessivo (ORR) della tripletta costituita da belantamab mafodotin più bortezomib/desametasone.

Tasso di risposta quasi dell'80%
Al momento dell'ultima analisi (cut off dei dati: 30 marzo 2020) erano stati trattati con belantamab mafodotin più bortezomib/desametasone 59 pazienti. Al congresso europeo sono stati presentati dati relativi ai 18 pazienti trattati con belantamab mafodotin alla dose di 2,5 mg/kg in somministrazione singola, ogni 3 settimane, in combinazione con le dosi standard di bortezomib/desametasone, di cui 6 nella parte 1 e 12 nella parte 2.

DREAMM-6 Arm B: Investigator-Assessed Best Confirmed Response

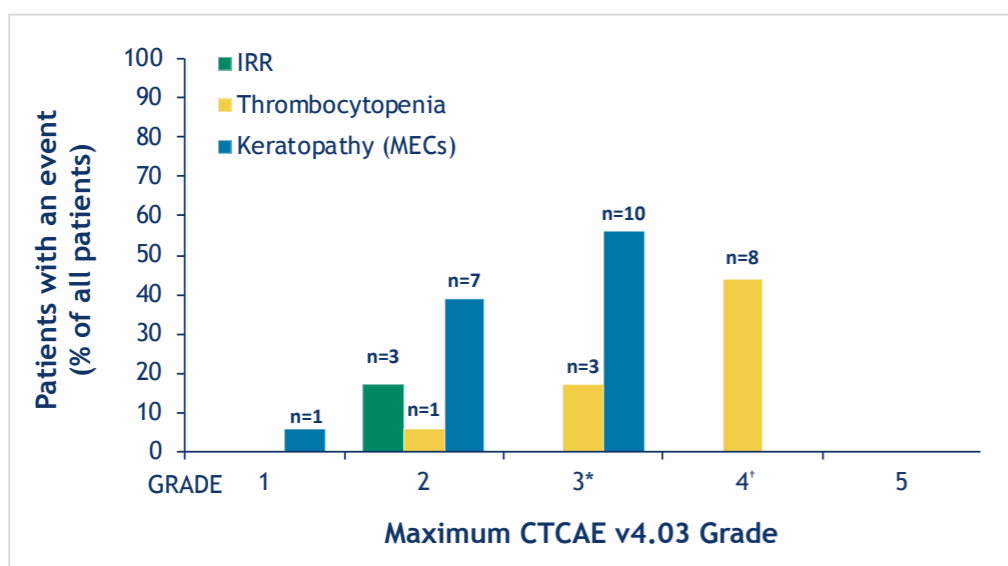
Belamaf 2.5 mg/kg SINGLE + BorDex (n=18) [Part 1 + Part 2] preliminary best confirmed response data



*Investigator-assessed best confirmed response (International Myeloma Working Group 2016 criteria). No patients had stringent complete response (sCR), complete response (CR), or progressive Disease.
B-Vd, belamaf/bortezomib/dexamethasone; CBR, Clinical Benefit Rate (sCR+CR+VGPR+PR+MR), CI, confidence interval based on exact method; MR, minimal response; ORR, overall response rate (sCR+CR+VGPR+PR); PR, partial response; SD, stable disease; Vd, bortezomib/dexamethasone; VGPR, very good partial response.
1. Palumbo A, et al. N Engl J Med 2016;375:754-66; 2. San-Miguel F, et al. Lancet Oncol. 2014;15(11):1195-206; 3. Richardson P, et al. Lancet Oncol. 2019;20(6):781-94.

DREAMM-6 Arm B: AESI by Maximum Grade

Belamaf 2.5 mg/kg SINGLE + BorDex (n=18) [Part 1 + Part 2] preliminary AESI data



There were no Grade 5 events

There were no Grade 4 corneal events

Dose delays or reductions could be used to manage AE

B-Vd had a manageable safety profile consistent with that of the individual components

Data are not sufficiently mature to report resolution of corneal events at this time

[In DREAMM-2, at limited follow-up, vision had returned to baseline/near baseline in 69/85 (81%) affected patients. No permanent loss of vision was reported]¹

1. Lonial S et al. Lancet Oncol 2020;21:207-21

*Grade 3: Severe or medically significant but not immediately sight-threatening, hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated, limiting self-care or activities of daily living; †Grade 4: Sight-threatening consequences; urgent intervention indicated; blindness(20/200 or worse) in the affected eye. AESI, adverse event of special interest; BorDex, bortezomib/dexamethasone; IRR, infusion related reaction; MECs, microcyst-like epithelial changes; Thrombocytopenia includes MedRA preferred terms platelet count decreased, thrombocytopenia; Keratopathy (corneal events/MECs) encompasses many preferred terms; most commonly reported symptoms related to corneal events include blurred vision, dry eye, photophobia, foreign body sensation and eye pain; most commonly reported exam findings include keratopathy.

Al momento del cut off dei dati, questi pazienti erano in trattamento da una mediana di 18,2 settimane.

Nell'analisi, l'ORR in questi pazienti è risultato del 78% (14 pazienti su 18) (IC al 95% 52,4-93,6), con un 50% di risposte parziali molto buone (VGPR) e un 28% di risposte parziali (PR). La percentuale di pazienti che ha ottenuto un beneficio clinico (risposta minima o migliore) è stata dell'83% (IC al 95% 58,6-96,4).

La mediana della durata della risposta non è stata ancora raggiunta e i ricercatori si aspettano che le risposte si approfondiscano nel tempo.

Profilo di sicurezza gestibile

I dati preliminari indicano che la combinazione belantamab mafodotin 2,5 mg/kg in ogni 3 settimane, più bortezomib/dexametasone, ha un profilo di sicurezza accettabile e gestibile, coerente con quello dei singoli componenti dell'associazione.

Gli eventi avversi principali osservati sono stati la cheratopatia e la trombocitopenia, che hanno avuto un'incidenza come evento avverso di grado 3 pari rispettivamente al 56% e 61%.

La cheratopatia era un evento avverso atteso di belantamab mafodotin ed è stata gestita con successo mediante aggiustamenti del dosaggio o dilazionamenti della somministrazione dell'ADC. Inoltre, non ci sono stati casi di cheratopatia di grado 4.

La trombocitopenia era un evento atteso sia per belantamab mafodotin sia per bortezomib.

In conclusione

«Tutti i nostri pazienti sono trattati con nuovi farmaci, ma alla fine ricadono. Abbiamo bisogno di nuove molecole che siano in grado di superare la resistenza ai trattamenti precedenti. Belantamab mafodotin ha già dimostrato di essere efficace come agente singolo, ma anche in combinazione con i nuovi agenti, come in questo studio» ha commentato Boccadoro. «Certamente, se questi risultati saranno confermati in studi più ampi, in futuro questo nuovo immunoconiugato potrà essere utilizzato in un gran numero di pazienti resistenti alle terapie precedenti» ha concluso il professore.

Elisa Spelta

Bibliografia

R. Popat, et al. DREAMM-6: safety and tolerability of belantamab mafodotin in combination with bortezomib/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). EHA 2020; abstract: EP1031. [Leggi](#)

Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, isatuximab più pomalidomide-desametasone ritarda la progressione anche nei sottogruppi 'difficili'

Nei pazienti con mieloma multiplo ricaduto o refrattario, l'aggiunta del nuovo anticorpo anti-CD38 isatuximab (Isa) alla doppietta pomalidomide-desametasone (Pd) conferma di migliorare in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta complessivo (ORR) e altri outcome rispetto alla sola doppietta; inoltre, il beneficio offerto dall'anticorpo si conferma in vari sottogruppi importanti di pazienti, come quello con plasmacitoma dei tessuti molli, ma non solo. A dimostrarlo sono varie analisi dello studio registra-

tivo, presentate al congresso virtuale della European Hematology Association (EHA).

«C'è attesa per l'arrivo di isatuximab per la terapia di terza linea, dal momento che ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza senza malattia in questo setting» ha commentato **Maria Teresa Petrucci**, del Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia dell'Azienda Policlinico Umberto I - "Sapienza" Università di Roma.



Prof.ssa Maria Teresa Petrucci

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



«La possibilità di aggiungere questo nuovo anticorpo monoclonale all'immunomodulante (più desametasone, ndr) nelle linee di terapia più avanzate, pur auspicando per il futuro anche un impiego in linee più precoci, consente di essere ottimisti riguardo a un'ulteriore cronicizzazione del mieloma multiplo e rappresenta un valore aggiunto molto importante» ha detto l'esperta.

Lo studio ICARIA-MM

Lo studio ICARIA-MM è un trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto, nel quale si è valutato l'anticorpo anti-CD38 di nuova generazione isatuximab in combinazione con la doppietta Pd, una delle doppiette standard attualmente in uso, rispetto alla sola doppietta Pd in 307 pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario, arruolati in 102 centri di 24 Paesi, tra cui anche l'Italia.

Nel complesso, i pazienti erano già stati ampiamente trattati e avevano ricevuto una mediana di tre linee precedenti di terapie antimieloma, comprendenti almeno due cicli consecutivi di lenalidomide e un inibitore del proteasoma, somministrato da solo o in combinazione.

I partecipanti sono stati assegnati in parti uguali al trattamento con isatuximab 10 mg/kg più pomalidomide 4 mg e desametasone 40 mg (20 mg per i pazienti di età \geq 75 anni) oppure pomalidomide 4 mg più desametasone 40 mg. Durante lo studio, isatuximab è stato somministrato attraverso un'infusione endovenosa alla dose di 10 mg/kg una volta alla settimana per 4 settimane, poi ogni 2 settimane per cicli di 28 giorni in combinazione con le dosi standard di pomalidomide e desametasone per la durata del trattamento, che è proseguito fino alla progressione della malattia, al manifestarsi di una tossicità inaccettabile o al ritiro del consenso.

L'endpoint primario dello studio era la PFS, valutata da revisori indipendenti nella popolazione intention-to-treat (ITT).

Studio ICARIA già pubblicato su Lancet

Lo studio ICARIA-MM è uno studio registrativo che è stato pubblicato a fine 2019 su The Lancet. Proprio grazie ai risultati di questo trial, isatuximab è stato approvato nel marzo scorso dalla Food and Drug Administration e 3 mesi dopo, in giugno, anche dalla European Medicines Agency, in combinazione con pomalidomide e desametasone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante/refrattario, già sottoposti a due o più terapie precedenti, tra cui lenalidomide e un inibitore del proteasoma.

«Lo studio ha già dimostrato che l'aggiunta di isatuximab alla doppietta standard praticamente raddoppia la sopravvivenza libera da progressione in questa popolazione, che è costituita da pazienti ampiamente pretrattati e con prognosi non favorevole. È un vantaggio molto importante in soggetti con patologie croniche come il mieloma multiplo, che per la storia naturale della malattia avranno necessità di cicli di terapia continuativa» ha spiegato Petrucci.

Nello studio, infatti, la tripletta sperimentale con isatuximab ha dimostrato di prolungare in modo clinicamente e statisticamente significativo la PFS rispetto alla sola doppietta Pd, portandola da 6,47 mesi a 11,53 mesi, con una riduzione del 40% del rischio di progressione della malattia o morte. Inoltre, con la tripletta si è osservato un aumento significativo dell'ORR, passato dal 35,3% con la sola doppietta al 60,4%.

Al congresso dell'EHA sono state presentate diverse sottoanalisi di questo studio, che confermano la piena efficacia di isatuximab, in aggiunta alla doppietta Pd, anche in alcuni sottogruppi di pazienti 'difficili', come quello con ridotta fun-

zionalità renale, quello con plasmacitoma dei tessuti molli e quello con un'anomalia cromosomica nota come gain(1q21).

Pazienti con ridotta funzione renale

La prima delle analisi presentata al congresso europeo si è focalizzata sui pazienti con ridotta funzione renale. «La compromissione della funzionalità renale è una problematica frequente che spesso limita nella scelta terapeutica o costringe a ridurre i dosaggi» ha spiegato Petrucci.

Nell'analisi, gli autori hanno valutato in particolare l'impatto del trattamento su vari domini della qualità di vita legata alla salute, sottooponendo ai pazienti il Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) e l'EORTC Myeloma-specific module (MY20) il primo giorno di ogni ciclo di trattamento.

«L'analisi portata al congresso ha dimostrato che i buoni risultati osservati nel braccio sperimentale nella popolazione generale dello studio ICARIA-MM si mantengono anche in questa categoria di pazienti, nei quali, dunque, non vi sono limiti all'utilizzo di isatuximab, il che impatta positivamente. Spesso, infatti, non poter usare determinati farmaci in una categoria di pazienti, come quelli con compromissione renale, sicuramente ne peggiora la prognosi. Non è il caso dell'aggiunta di isatuximab alla pomalidomide e desametasone» ha commentato Petrucci.

Infatti, nei pazienti che al basale presentavano una compromissione renale, non si è osservato alcun deterioramento clinicamente significativo della fatigue nel

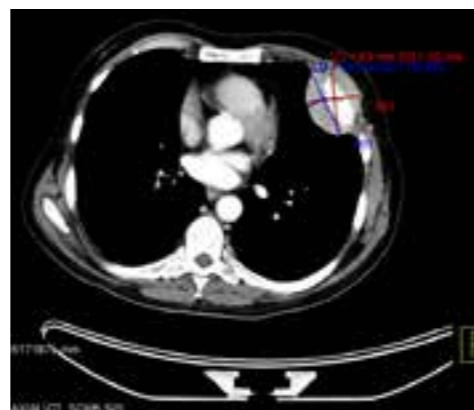
braccio trattato con isatuximab rispetto al braccio di confronto, mentre in quest'ultimo si è registrato un deterioramento clinicamente significativo di questo parametro nei cicli 5, 8 e 9.

Inoltre, nel braccio sperimentale si è osservata una tendenza verso un migliore mantenimento del funzionamento fisico, del funzionamento del ruolo e dello stato globale di salute con la tripletta Isa-Pd rispetto alla doppietta Pd nella maggior parte dei cicli.

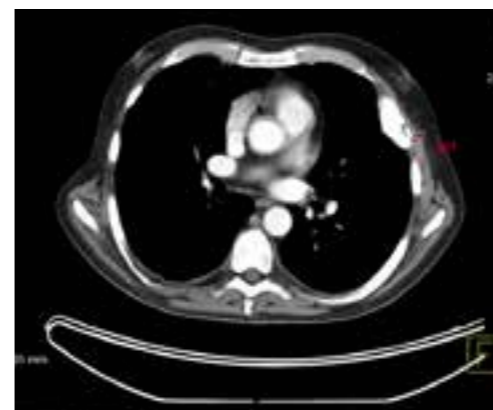
Pazienti con plasmacitoma dei tessuti molli

Un altro sottogruppo di pazienti che è stato oggetto di un'analisi presentata al meeting, che ha dato risultati interessanti, è quello con plasmacitoma dei tessuti molli. «I plasmacitomi dei tessuti molli sono accumuli di plasmacellule nei tessuti molli,

(A) Patient 1: baseline



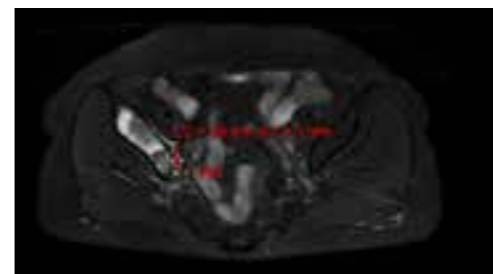
(B) Patient 1: Cycle 3 Day 1



(A) Patient 2: baseline



(B) Patient 2: Cycle 4 Day 1



(A) Patient 1, a 57-year-old male with IgG kappa RRMM, presented at the baseline CT scan with multiple bone lesions and a large soft-tissue plasmacytoma lesion measuring 63 x 69 mm in the right costal wall; the bone marrow plasma cell infiltration was 18%. The patient achieved VGPR at Cycle 2 and was further confirmed at Cycle 3 (the M-protein was not measurable, the immunofixation remained positive and the bone marrow showed a plasma cell count below 5%). (B) Thoracic CT performed at Cycle 3 showed no evidence of measurable lesion in the thorax. The evaluation remained unchanged and the patient completed 21 cycles of treatment and was still on treatment at the cut-off date. (C) Patient 2, a 69-year-old female with IgA lambda RRMM. The baseline MRI showed a pelvic soft-tissue plasmacytoma mass of 47 x 15 mm. At Cycle 2 the patient reached VGPR and was further confirmed in Cycle 4 (M-protein was not measurable and the immunofixation was positive). (D) Pelvic MRI performed at Cycle 4 showed a significant reduction of the pelvic mass to 26 x 9 mm. Patient 2 completed 11 cycles of treatment before the disease progressed with a new soft-tissue mass

d, dexamethasone; CT, computed tomography; Isa, isatuximab; MRI, magnetic resonance imaging; P, pomalidomide; RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma; VGPR, very good partial response

appunto, al di fuori del midollo. Molte volte i farmaci non riescono a raggiungere queste formazioni extramidollari e per questo la prognosi di pazienti che esordiscono con plasmacitomi o li sviluppano in seguito è pessima» ha spiegato Petrucci.

«Anche qui, come nel caso dell'insufficienza renale, l'utilizzo di isatuximab in un numero congruo di pazienti con plasmacitomi ha dimostrato che il farmaco è in grado di agire anche contro queste lesioni», conferendo un vantaggio rispetto alla sola doppietta Pd.

Infatti, la PFS mediana è risultata di 4,57 mesi con la tripletta contenente isatuximab contro 1,56 mesi con la sola doppietta Pd (HR 0,219; IC al 95% 0,07-0,689) e la probabilità di PFS a 12 mesi è risultata pari rispettivamente a 0,31 contro 0,00, mentre i pazienti che hanno risposto al trattamento sono risultati rispettivamente il 50% contro 10% e quelli che hanno ottenuto una risposta parziale molto buona il 21,4% contro 10%.

«Il miglioramento della PFS e del tasso di risposta osservati nel braccio trattato con l'anticorpo rispetto a quello trattato con la doppietta ci spinge, quindi, a utilizzare isatuximab anche in questo sottogruppo con malattia più aggressiva, nel quale i risultati sono in genere più deludenti rispetto a quelli dei pazienti che non hanno questa problematica» ha affermato la professoressa.

Pazienti con gain(1q21)

Un sottogruppo di pazienti che presenta un forte *unmet medical need* e per il quale sono necessarie nuove opzioni terapeutiche è quello dei pazienti con una

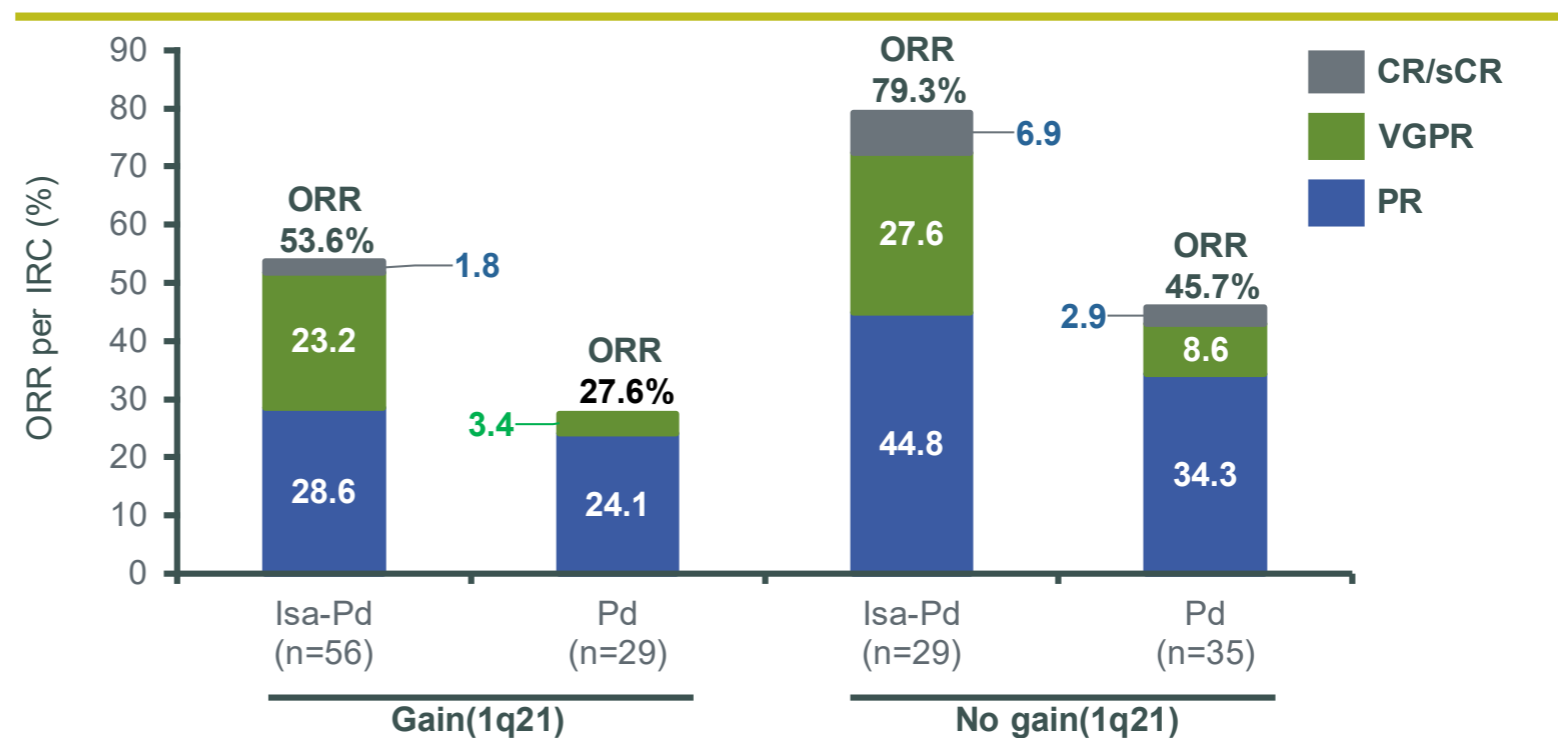
particolare aberrazione cromosomica, il gain(1q21), che è una delle anomalie citogenetiche più frequenti nei pazienti con mieloma multiplo.

Questa alterazione è presente nel 20-50% dei pazienti alla diagnosi, percentuale che aumenta nei pazienti ricaduti/refrattari, e secondo alcuni studi si associa ad outcome più sfavorevoli.

«L'analisi portata al congresso ha dimostrato che anche in presenza di questa alterazione, il gain (1q21), l'utilizzo della tripletta dà risultati migliori rispetto alla sola doppietta standard, con un tasso di risposta significativamente più alto» ha riferito Petrucci.

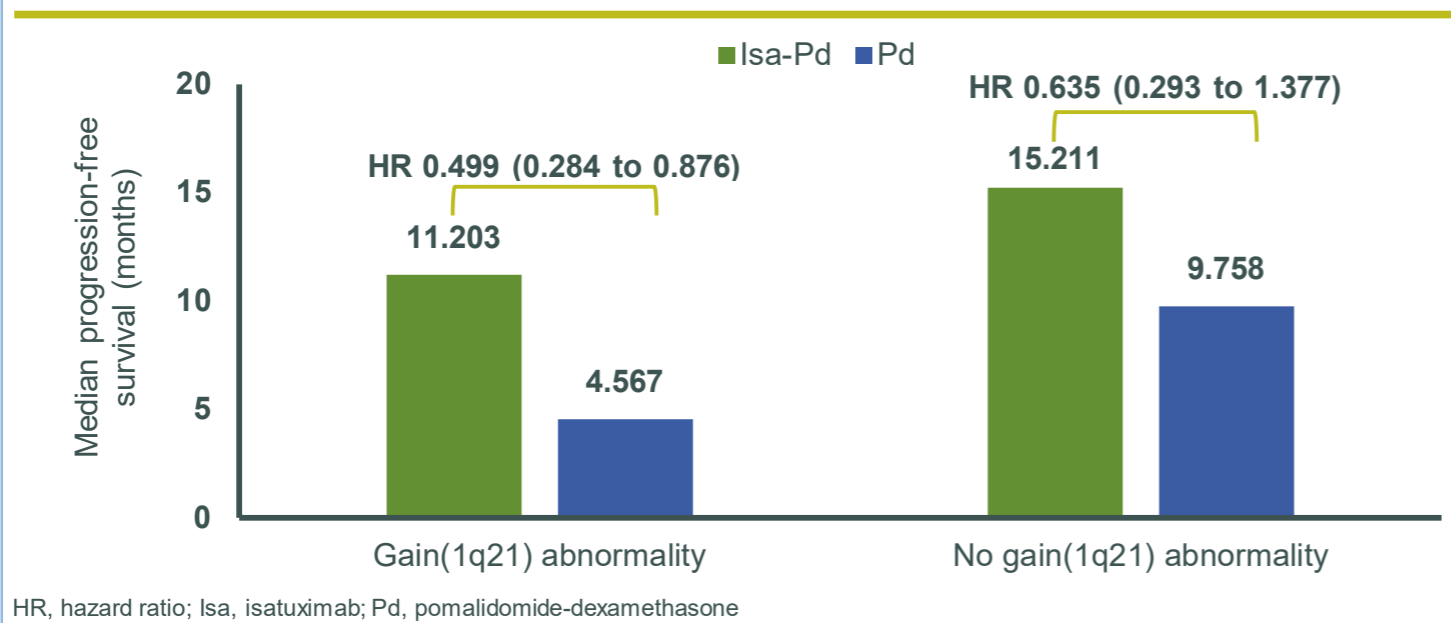
In questo sottogruppo, infatti, l'ORR è risultato del 53,6% con la tripletta Isa-Pd contro 27,6% con la doppietta Pd, con un tasso di risposta parziale molto buona rispettivamente del 34,5% contro 11,5%.

Figure 3. Overall response rate in isolated gain(1q21) subgroups: ICARIA-MM



CI, confidence interval; CR, complete response; d, dexamethasone; IRC, independent review committee; Isa, isatuximab; ORR, overall response rate; P, pomalidomide; PR, partial response; sCR, stringent complete response; VGPR, very good partial response

Figure 2. Median progression-free survival in isolated gain(1q21) subgroups: ICARIA-MM

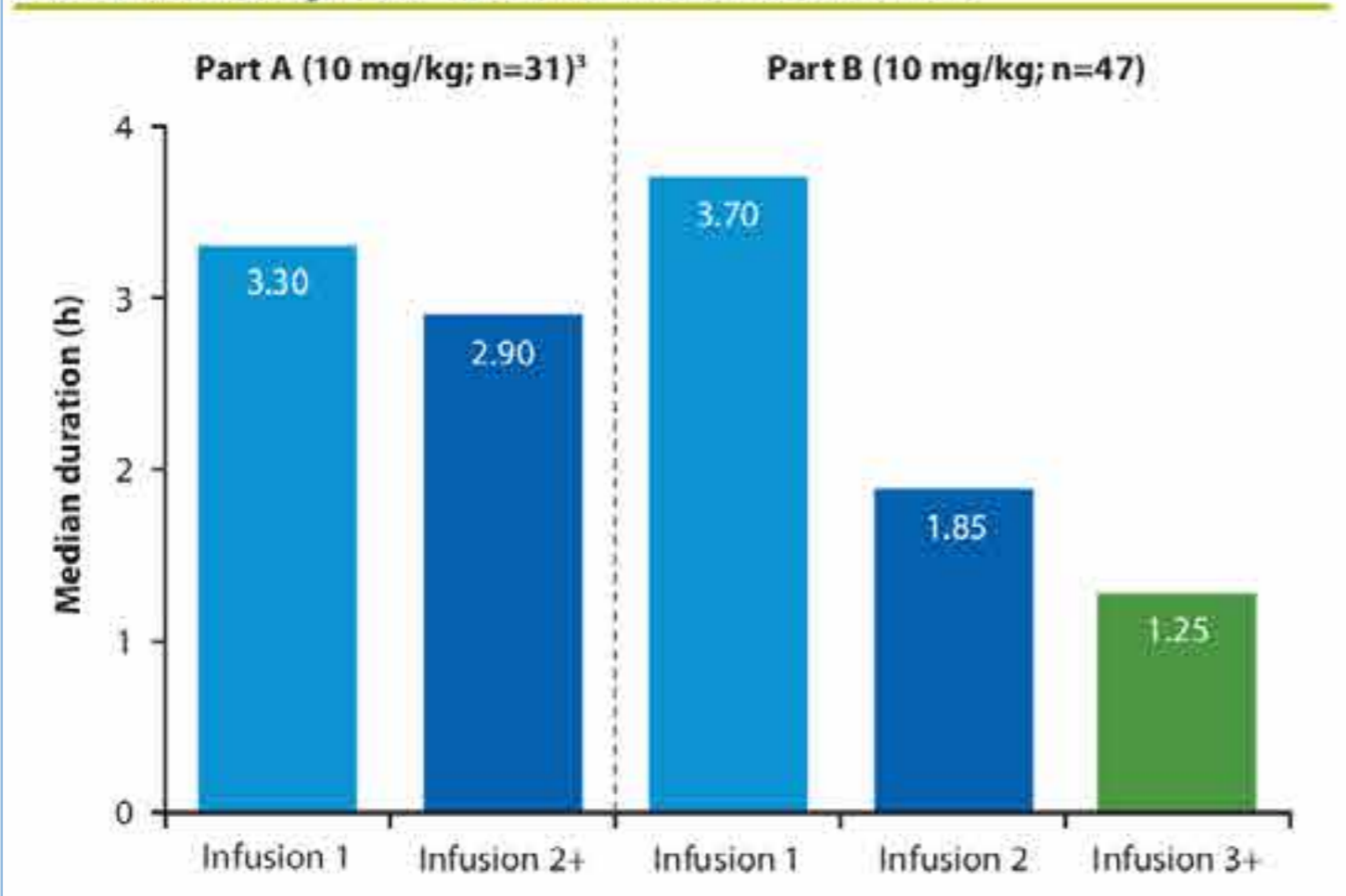


«La maggiore profondità di risposta ottenuta con isatuximab si è poi tradotta in un miglioramento dell'endpoint primario dello studio, cioè la PFS, nei pazienti trattati con questo farmaco rispetto ai controlli» ha detto l'esperta.

Con la tripletta sperimentale, infatti, si è registrata una PFS mediana di 11,2 mesi, a fronte di 4,6 mesi con la doppietta standard [HR 0,50; IC al 95% 0,28-0,88].

«Di nuovo, quindi, isatuximab ha dimostrato la sua efficacia anche in una categoria di pazienti che è considerata a prognosi più infau-
sta» ha commentato la professoressa.

Figure 3. Duration of isatuximab infusion, by infusion number for Part A (weight-based infusion volume; mg/h) and Part B (fixed infusion volume; mL/h)



Tempo di infusione ridotto

Infine, ma non meno importante, un'analisi non dello studio ICARIA, ma di uno studio di fase 1b, ha dimostrato la sicurezza e la fattibilità della somministrazione di un volume fisso di isatuximab, anziché stabilito sulla base del peso corporeo.

La somministrazione di un volume fisso dell'anticorpo ha permesso di ridurre il tempo di infusione di oltre 60 minuti nella seconda somministrazione e di oltre 90 minuti nella terza, «cosa sicuramente gradita dai pazienti e utile dal punto di vista anche organizzativo, per ottimizzare il lavoro dei day hospital» ha commentato Petrucci.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Dimopoulos, et al. Health-Related Quality Of Life In Heavily Pre-Treated And Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Receiving Isatuximab Plus Pomalidomide And Dexamethasone: ICARIA-MM Study. EHA 2020; abstract EP1028. [Leggi](#)

M. Beksac, et al. Isatuximab Plus Pomalidomide And Dexamethasone In Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma And Soft-Tissue Plasmacytomas: Icaria-Mm Subgroup Analysis. EHA 2020; abstract EP978. [Leggi](#)

S. Usmani, et al. Isatuximab Short-Duration Fixed-Volume Infusion Combination Therapy For Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Results Of A Phase 1b Feasibility/Safety Study. EHA 2020; abstract EP1009. [Leggi](#)

P. Richardson, et al. Isatuximab Plus Pomalidomide And Dexamethasone In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients With 1q21 Gain: Insights From Phase 1 And Phase 3 Studies. EHA 2020; abstract EP1017. [Leggi](#)



Mieloma multiplo, *switch* da bortezomib a ixazomib permette terapia a lungo termine, efficace e senza impatto su qualità di vita

Nei pazienti con mieloma multiplo non candidabili al trapianto di cellule staminali, il passaggio da un regime di trattamento contenente un inibitore del proteasoma somministrato per via parenterale, come bortezomib, a un regime basato su un inibitore del proteasoma orale come ixazomib, più lenalidomide e desametasone (IRd) permette di portare avanti una terapia prolungata basata su un inibitore del proteasoma, senza influire negativamente sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sulla qualità di vita.

Lo dimostrano i risultati dello studio **US MM-6**, uno studio di 'real life' su pazienti rappresentativi della popolazione di pazienti con mieloma multiplo che si incontrano nella pratica clinica, negli Stati Uniti.

I primi dati dello studio sono stati presentati di recente all'ultimo congresso della European Hematology Association (EHA), che quest'anno si è svolto in forma virtuale a causa dell'emergenza Covid-19.

Nello studio, il passaggio dal regime con bortezomib al regime basato su ixazomib ha portato a un aumento del tasso di risposta complessivo (ORR) dal 62% al 70% e del tasso di risposta completa dal 4% al 26%.

Difficile portare avanti terapia a lungo termine con l'opzione iniettiva

Bortezomib e ixazomib facilitano la morte cellulare interferendo con la degradazione delle proteine di scarto e sono approvati dalle agenzie regolatorie per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo. Questi inibitori del proteasoma sono anche inclusi tra le opzioni raccomandate per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo non idonei al trapianto nei regimi indicati dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Tuttavia, mentre bortezomib viene somministrato per iniezione sottocutanea o endovenosa, ixazomib è un agente orale. Il trattamento prolungato con questi farmaci migliora gli outcome, ma nella pratica clinica può essere difficile portarlo avanti utilizzando le opzioni disponibili somministrate per via parenterale. In questo contesto, l'impiego di un regime completamente orale potrebbe facilitare la somministrazione a lungo termine della terapia basata sull'inibitore del proteasoma.

Lo studio US MM-6

Lo studio US MM-6 (Lo studio US MM-6) è un trial multicentrico a braccio singolo, in aperto, disegnato proprio per valutare efficacia, sicurezza, qualità di vita e aderenza al trattamento dopo il passaggio da un regime contenente bortezomib a un regime contenente ixazomib (IRd) in un setting di vita reale, ambulatoriale.

I pazienti arruolati nello studio non erano idonei per il trapianto ed erano stati sottoposti alla terapia di induzione con tre cicli di un regime contenente bortezomib senza evidenza di progressione della malattia. Dopo questi cicli di induzione con bortezomib, i partecipanti sono stati arruolati presso 21 centri territoriali dove sono stati trattati con il regime IRd (ixazomib 4 mg nei giorni 1, 8 e 15, lenalidomide 25 mg, nei giorni da 1 e 21 e desametasone 40 mg [20 mg nei pazienti sopra i 75 anni], nei giorni 1, 8, 15 e 22) per un massimo di 26 cicli di 28 giorni.

L'endpoint primario dello studio era la PFS a 2 anni, mentre gli endpoint secondari comprendevano i tassi di risposta completa (CR), risposta parziale molto buona (VGPR) e risposta parziale (PR), e la durata del trattamento.

Degli 84 pazienti arruolati nello studio e inclusi nell'analisi, l'età media era di 73 anni e circa un terzo presentava una malattia di stadio III secondo il sistema di stadiazione internazionale (ISS). Questo gruppo di pazienti presentava numerose comorbidità al basale, tra cui ipertensione (57%), anemia (44%), fatigue (43%), disturbi renali/urinari (40%), disturbi cardiaci (30%), insonnia (30%) e neuropatia periferica (13%). Al momento del passaggio al regime IRd, il regime di induzione a base di bortezomib utilizzato più comunemente dai pazienti (nell'85% dei casi) era quello costituito dall'inibitore del proteasoma associato a lenalidomide e desametasone (VRd).

Risultati di efficacia

Nello studio, che è ancora in corso, la durata media della terapia con inibitori del proteasoma dall'inizio del trattamento di induzione è risultata pari a 10,1 mesi, con una durata media del trattamento con il regime IRd di 7,3 mesi. Al momento del cut-off dei dati, il 62% dei pazienti stava continuando a ricevere i farmaci in studio.

Lo studio US MM-6

in
30"

PATOLOGIA

Mieloma multiplo

TIPO DI STUDIO

Trial 'real life' multicentrico a braccio singolo, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti non idonei per il trapianto, già sottoposti a 3 cicli di induzione con regime a base di bortezomib

N. DI PAZIENTI ANALIZZATI

84

TRATTAMENTO VALUTATO

Passaggio da regime a base di bortezomib dopo 3 cicli di induzione a un regime a base di ixazomib (IRd) in un setting di vita reale

RISULTATI PRINCIPALI

Passando al regime orale IRd:
ORR: aumento dal 62% al 70%
CR: aumento dal 4% al 26%.

MESSAGGIO CHIAVE

Il passaggio a un inibitore del proteasoma orale può consentire una terapia prolungata con un'efficacia promettente, senza impattare sulla qualità di vita dei pazienti

L'ORR dopo i tre cicli di induzione con bortezomib è risultato del 62%, ed è aumentato al 70% dopo il passaggio al regime contenente ixazomib. Analogamente, il tasso di CR è aumentato, passando dal 4% al 26%, così come il tasso di VGPR, salito dal 25% al 29%, mentre il tasso di PR si è ridotto, scendendo dal 33% al 15%.

Dopo un follow-up mediano di 8 mesi, sei pazienti hanno manifestato una progressione della malattia e si sono registrati

due decessi, uno attribuito a un'insufficienza renale in stadio terminale non correlata al trattamento e l'altro dovuto a polmonite correlata al trattamento.

Il tasso di PFS a 12 mesi è risultato dell'86% sia dall'inizio della terapia d'induzione contenente bortezomib sia dall'inizio del trattamento con il regime IRd, tuttavia, questi dati non erano ancora maturi al momento dell'analisi *ad interim* presentata al congresso europeo.



Risultati di sicurezza

Per quanto riguarda la sicurezza, in questo studio *'real life'* non si sono osservati segnali inaspettati.

Gli eventi avversi sviluppati durante il trattamento di grado 3 o superiore hanno mostrato un'incidenza del 48% e quelli gravi un'incidenza del 36%. I tassi di diarrea, polmonite, sincope e anemia di grado 3 sono risultati rispettivamente del 7%, 6%, 6% e 5%.

I pazienti che hanno interrotto la terapia a causa di tali eventi avversi sono stati il 7%.

Qualità di vita, soddisfazione per il trattamento e durata del sonno mantenute con il passaggio al regime orale

L'aderenza riportata dai pazienti è stata eccellente o molto buona in più del 78% dei pazienti che hanno comunicato questo dato.

Inoltre, nei pazienti che hanno completato i questionari di valutazione, sia le misure di qualità di vita sia quelle relative alla soddisfazione per il trattamento non hanno mostrato variazioni significative nel tempo rispetto alle valutazioni basali, effettuate dopo il primo ciclo di IRd.

In più, i dati dell'esame actigrafico hanno mostrato livelli normali di attività e di durata media del sonno, che è risultata di 7,90 ore al giorno.

Nelle sue osservazioni conclusive, l'autore che ha presentato i dati, **Sudhir Manda**, dell'Arizona Oncology U.S./Oncology Research di Tucson, ha affermato che «i dati attuali mostrano come il passaggio a un inibitore del proteasoma orale possa consentire una terapia prolungata con un'efficacia promettente, senza impattare sulla qualità di vita dei pazienti».

Elisa Spelta

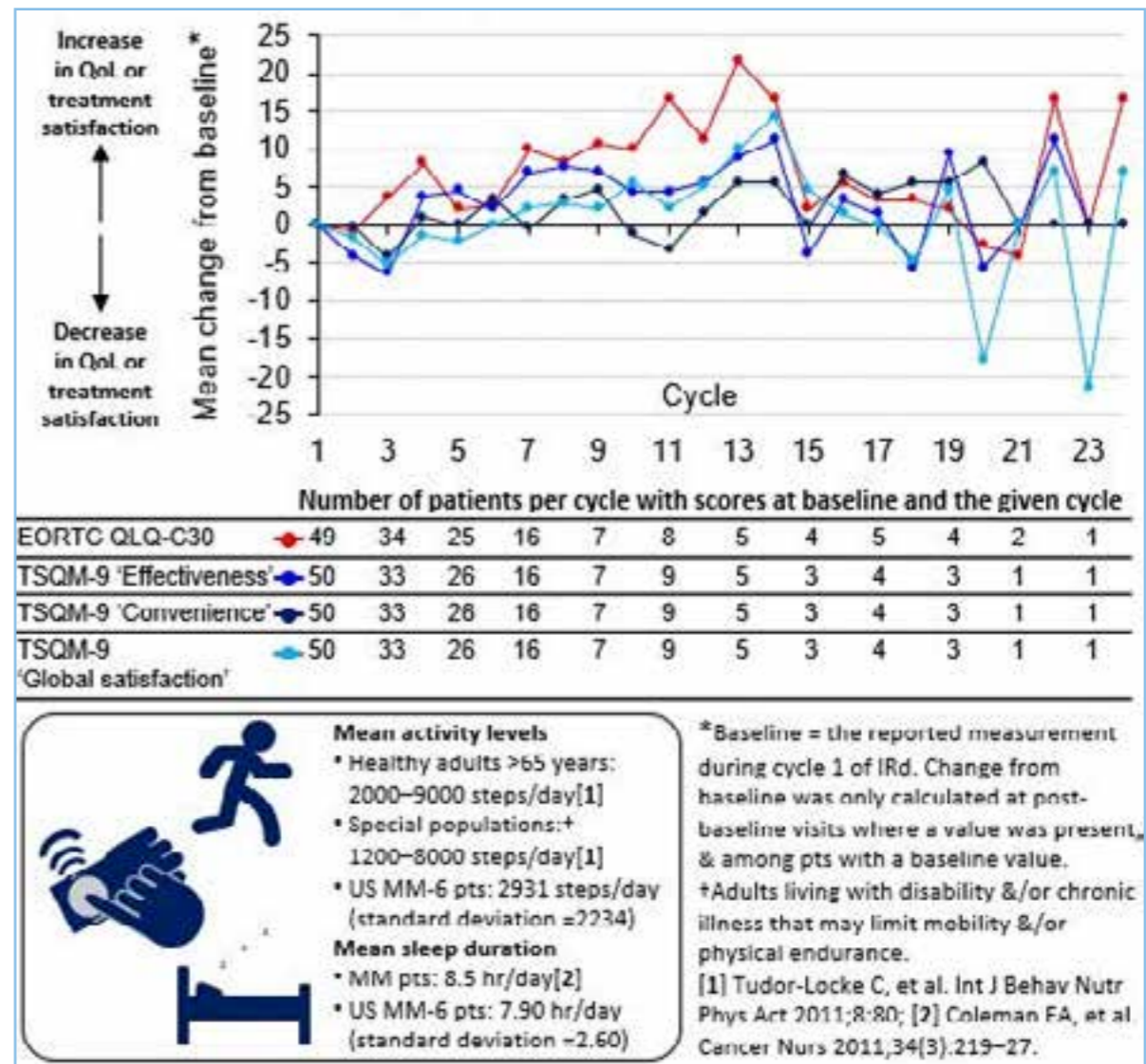


Figura. QoL, treatment satisfaction & actigraphy results following iCT from btz-based induction to IRd (N=84).

Bibliografia

S. Manda, et al. Long-term proteasome inhibition in multiple myeloma (MM) following an in-class transition from bortezomib (BTZ) to ixazomib (IXA): updated real-world (RW) data from the US MM-6 community-based study. EHA 2020; abstract S332. [Leggi](#)

LINFOMI

Linfoma di Hodgkin avanzato, brentuximab vedotin conferma a lungo termine il vantaggio sulla chemio standard

Linfoma di Hodgkin in stadio iniziale sfavorevole, nei pazienti negativi alla PET4 si può evitare la radioterapia

Linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario, promettente l'immunoconiugato loncastuximab tesirina

Linfoma della zona marginale, tasso di risposte promettente con zanubrutinib



Seguici sulla pagina PharmaStar di LinkedIn

Linfoma di Hodgkin avanzato, brentuximab vedotin conferma a lungo termine il vantaggio sulla chemio standard

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin classico in stadio avanzato, non trattati in precedenza, 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 mostrare un beneficio robusto e duraturo rispetto a un regime chemioterapico standard a quattro farmaci (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina, regime ABVD).

La conferma arriva dai nuovi dati dello studio di fase 3 **ECHE-LON-1**, con un follow-up di 48,4 mesi, presentati al meeting annuale della European Hematology Association (EHA).

Infatti, dopo un follow-up mediano di 48,4 mesi, nei pazienti trattati con il regime contenente brentuximab vedotin si è riscontrata una riduzione statisticamente significativa, pari al 31%, del rischio di progressione della malattia o decesso (HR 0,691; IC al 95% 0,542-0,881; P = 0,003) e 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 ABVD.

«Dunque, dopo circa 4 anni di follow-up si è riscontrata una differenza di circa 7 punti percentuali, statisticamente significativa, nel tasso di PFS, a favore del braccio contenente bren-



Prof. Marco Picardi
Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



tuximab vedotin» ha commentato ai nostri microfoni **Marco Picardi**, Professore Associato di Ematologia del Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II", che è anche uno degli autori dello studio.

Inoltre, il beneficio di PFS a favore del regime contenente brentuximab vedotin è risultato evidente indipendentemente dallo stato della PET dopo i primi due cicli di trattamento (PET2), dallo stadio della malattia, dall'età e dall'Indice Prognostico Internazionale (IPS).

Sulla base di questi risultati, ha sottolineato l'esperto, «brentuximab vedotin, al dosaggio di 1,2 mg/kg, associato al regime AVD, diventerà il trattamento di prima linea standard per i pazienti con linfoma di Hodgkin classico in stadio avanzato, III e IV, perché è più efficace e, grazie all'assenza della bleomicina, presenta una minore tossicità polmonare e anche ematologica».

Lo studio ECHELON-1 e i suoi presupposti

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 (NCT01712490), pubblicato nel 2018 sul New England Journal of Medicine, è un trial multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha coinvolto 1334 pazienti con linfoma di Hodgkin classico di nuova diagnosi 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.

«Il regime sperimentale non conteneva, quindi, bleomicina, che è un farmaco molto tossico, soprattutto per il polmone, e

Lo studio ECHELON-1

in
30"

PATOLOGIA

Linfoma di Hodgkin classico

TIPO DI STUDIO

Trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con linfoma di Hodgkin classico avanzato (stadio III o IV) non trattati in precedenza

N. DI PAZIENTI TRATTATI

1334

TRATTAMENTO VALUTATO

Brentuximab vedotin + AVD vs ABVD

RISULTATI PRINCIPALI

PFS a 4 anni: 81,7% vs 75,1% (HR 0,691; P = 0,003)

PFS a 4 anni nei pz PET2-: 84,5% vs 78,9%

PFS a 4 anni nei pz PET2+: 59,8% vs 44,5%

Risoluzione o miglioramento della neuropatia periferica: 83% vs 84%

MESSAGGIO CHIAVE

Il regime A + AVD conferma la sua efficacia a lungo termine e la superiorità in termini di PFS rispetto al regime ABVD anche dopo 4 anni, nel setting analizzato

soprattutto nei pazienti di una certa età, oltre i 60 anni, nella pratica clinica ha dimostrato di associarsi a una certa incidenza di polmoniti e polmoniti interstiziali, e quindi di ricoveri ospedalieri» ha osservato Picardi.

La PFS era l'endpoint primario dello studio.

Le analisi precedenti

L'analisi primaria dello studio ha dimostrato che la combinazione di brentuximab vedotin con il regime AVD si associa a un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al regime standard ABVD in pazienti con linfoma di Hodgkin classico di nuova diagnosi, in stadio III o IV.

La PFS a 2 anni è risultata, infatti, dell'82,1% con il regime A + AVD e 77,2% con il regime ABVD, con una riduzione del 23% nel rischio di progressione della malattia o decesso (HR 0,77; IC al 95% 0,60-0,98; P = 0,03).

Il beneficio del regime sperimentale A + AVD osservato nella popolazione Intention-To-Treat (ITT) nell'analisi primaria si è mantenuto anche con un anno in più di follow-up; la PFS a 3 anni è risultata, infatti, dell'83,1% nel braccio A + AVD contro 76% nel braccio ABVD (HR 0,70; IC al 95% 0,55-0,90; P = 0,005); inoltre il vantaggio del regime contenente brentuximab è apparso indipendente dal risultato della PET, dallo stadio della malattia e dai fattori di rischio prognostico.

Beneficio di PFS di brentuximab mantenuto in tutti i sottogruppi

Anche in quest'ultima analisi, il miglioramento della PFS associato al regime A + AVD rispetto al regime ABVD si è osservato in tutti i sottogruppi analizzati, indipendentemente dallo stadio della malattia (III o IV), dall'età del paziente (<60 e ≥60

anni), dalla presenza o meno di sedi extralinfonodali (0,1 e > 1) e dal valore dell'IPS) (0-1, 2-3 e 4-7).

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 (PET2-) nell'89% dei pazienti nel braccio trattato con A + AVD e nell'86% di quelli nel braccio trattato con ABVD, e una PET2 positiva (PET2+) 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. Infatti, la PFS a 4 anni è risultata dell'84,5% con il regime A + AVD contro 78,9% con il regime ABVD nel sottogruppo dei pazienti con PET2- e rispettivamente del 59,8% contro 44,5% in quello dei pazienti con PET2+.

I dati relativi alla sopravvivenza globale non sono ancora maturi; come da protocollo, l'analisi finale verrà eseguita dopo che si sono verificati 112 decessi.

Neuropatia periferica risolta o migliorata nella stragrande maggioranza dei casi

Sul fronte della sicurezza, un evento avverso di particolare interesse nello studio è risultato la neuropatia periferica. I pazienti con neuropatia periferica in corso al termine del trattamento sono stati quindi seguiti per valutare se il problema si risolveva o migliorava durante il periodo di follow-up successivo al trattamento.

Nell'analisi primaria, la neuropatia periferica aveva mostrato un'incidenza del 67% nel braccio A + AVD e 43% nel braccio ABVD. L'ultima analisi ha mostrato che la neuropatia periferica si è risolta o è migliorata nell'83% dei pazienti trattati con il regi-

me contenente brentuximab vedotin e nell'84% di quelli trattati con il regime ABVD, mentre nei pazienti che dopo 4 anni la presentavano ancora, nella maggior parte dei casi (88% con il regime sperimentale e 94% con il regime di confronto) si è rivelata di grado 1/2.

Nel braccio A + AVD i pazienti che hanno mostrato una risoluzione completa di questo effetto avverso sono stati il 68% e quelli che hanno ottenuto un miglioramento il 15%, mentre nel braccio ABVD le percentuali corrispondenti sono state del 76% e 8%.

«In ogni caso, adottando le giuste precauzioni, come l'utilizzo fin dall'inizio del trattamento, come profilassi primaria, dei fattori di crescita, la tossicità del regime con brentuximab vedotin non è risultata superiore rispetto a quella del regime standard e si è osservata una riduzione degli episodi infettivi. Anche la temuta neuropatia, soprattutto quella periferica, nella stragrande maggioranza dei pazienti ha mostrato di risolversi col tempo, senza alcun trattamento particolare» ha commentato Picardi.

«Un altro fatto importante da sottolineare» ha aggiunto il professore «è che con un follow-up di 4 anni siamo riusciti a raccogliere un numero sufficienti di dati riguardo alle gravidanze – oltre alla tossicità neurologica, infatti, preoccupava anche quella gonadica – e abbiamo visto che nel braccio sperimentale ce ne sono state più di 200, un numero non inferiore a quello registrato nel braccio di confronto. Inoltre, l'assenza della bleomicina nel braccio con brentuximab ha permesso di ridurre l'incidenza delle pneumopatie croniche».

In conclusione

Dopo oltre 4 anni di follow-up, il regime A + AVD continua a dimostrarsi superiore al regime standard ABVD nei pazienti con linfoma di Hodgkin classico in stadio III o IV, come trattamento di prima linea, sia nella popolazione complessiva analizzata sia nei vari sottogruppi di pazienti.

Inoltre, la neuropatia periferica ha continuato a risolversi o migliorare nei pazienti di entrambi i bracci e la maggior parte dei pazienti ha ottenuto una risoluzione completa dei sintomi.

Nell'insieme, dunque, questi risultati offrono ulteriori evidenze a supporto dei vantaggi clinici del regime A + AVD rispetto a ABVD come trattamento per i pazienti con linfoma di Hodgkin classico in stadio III o IV, non trattati in precedenza.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Picardo, et al. Brentuximab Vedotin With Chemotherapy For Stage III/IV Classical Hodgkin Lymphoma: 4-Year Update Of The ECHELON-1 Study. EHA 2020; abstract EP1135. [Leggi](#)

Linfoma di Hodgkin in stadio iniziale sfavorevole, nei pazienti negativi alla PET4 si può evitare la radioterapia

La maggior parte dei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale e con prognosi sfavorevole risponde abbastanza bene all'attuale standard di cura costituito da quattro cicli di chemioterapia e può non essere sottoposta alla radioterapia aggiuntiva, che normalmente è inclusa nella modalità combinata di trattamento. Lo dimostrano i risultati di uno studio di fase 3 chiamato **HD17**, presentati al convegno annuale della European Association of Hematology (EHA), che quest'anno si è tenuto in modalità virtuale a causa dell'emergenza Covid-19.

Per decenni, il trattamento combinato (chemioterapia più radioterapia) ha rappresentato lo standard di cura dei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale e con fattori di rischio associati a una prognosi sfavorevole. I risultati del trattamento combinato sono buoni per quanto riguarda il controllo del linfoma, ma l'uso della radioterapia in questa popolazione di pazienti giovani, di età media pari a 30 anni all'esordio della malattia, desta preoccupazioni per quanto riguarda i noti effetti negativi a lungo termine, quali malattie cardiovascolari e i tumori maligni secondari.

Lo studio HD17

Lo studio HD17 è un trial internazionale randomizzato, coordinato dal German Hodgkin Study Group (GHSg), nel quale si è valutata la possibilità di eliminare la radioterapia dal trattamento dei pazienti che rispondono bene alla chemioterapia, sulla base dei risultati della tomografia a emissione di positroni (FDG-PET).

Tra gennaio 2012 e marzo 2017, lo studio ha arruolato 1100 pazienti tra i 18 e i 60 anni affetti da linfoma di Hodgkin di nuova diagnosi.

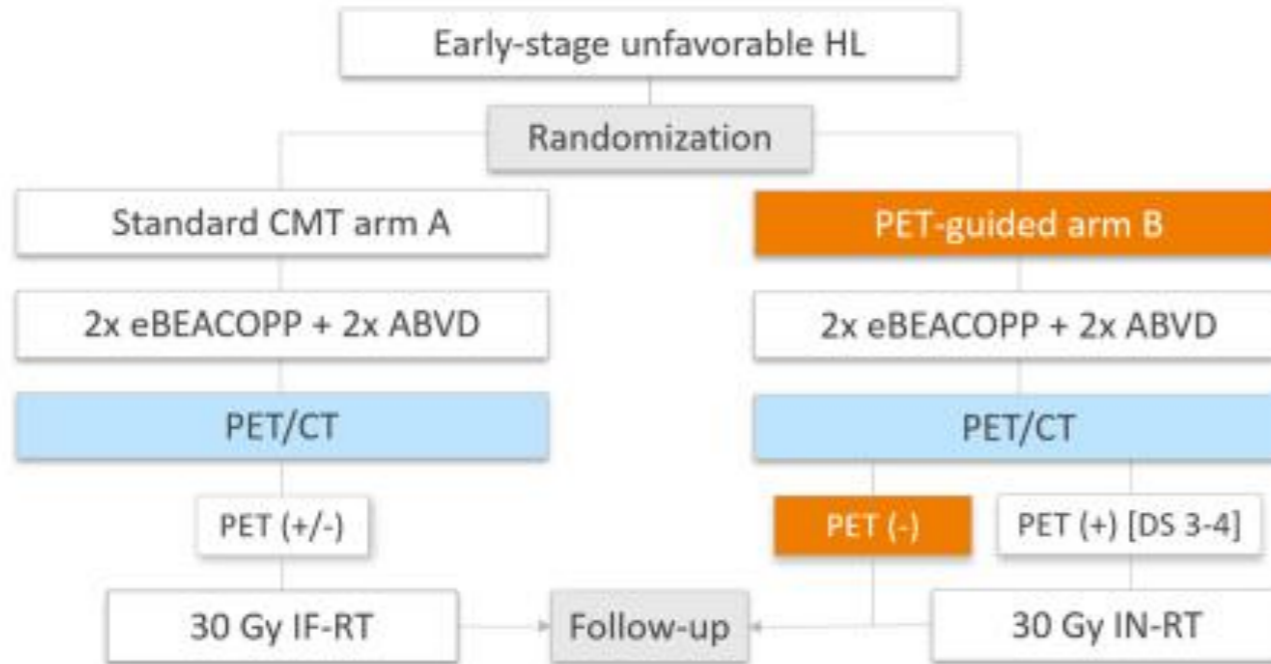
I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 alla terapia combinata con quattro cicli di chemioterapia seguiti dalla radioterapia o alla terapia guidata dai risultati della PET, omettendo la radioterapia nei pazienti con PET negativa dopo il quarto ciclo (PET4).

La chemioterapia utilizzata era il regime chemioterapico standard del GHSg, che è il "2 + 2", costituito da due cicli di eBEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazine e prednisone) più due cicli successivi di ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazine).

Primo obiettivo degli autori era dimostrare la non inferiorità della strategia basata sui risultati della PET4 ai fini della sopravvivenza libera da progressione (PFS), e il secondo era confermare la positività della PET4 come fattore di rischio di progressione nei pazienti sottoposti al trattamento combinato.

I risultati confermati della PET4 erano disponibili per 979 pazienti; di questi, 651 (il 66,5%) sono risultati PET4-negativi, con un punteggio di Deauville (DS) < 3 (DS3), 238 (il 24,3%) avevano un DS pari a 3 e 90 (il 9,2%) un DS pari a 4.

HD17 Trial Design

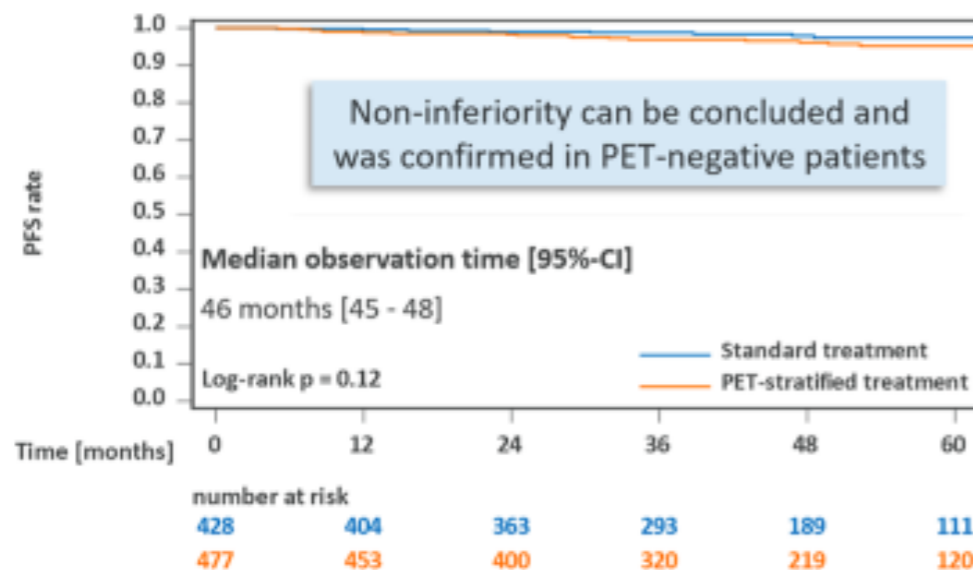


Centrato l'obiettivo primario

Lo studio ha centrato l'endpoint primario, la non inferiorità della PFS a 5 anni, con una PFS stimata del 95,1% nel gruppo trattato sulla base dei risultati della PET4, rispetto al 97,3% nel gruppo sottoposto al trattamento combinato [chemioterapia più radioterapia] (n = 428), in un tempo di osservazione mediano di 45 mesi (P = 0,12).

«Possiamo tranquillamente confermare la non inferiorità dell'approccio basato sui risultati della PET4 che prevede l'omissione della radioterapia nei pazienti PET4-negativi» ha spiegato **Peter Borchmann**, della Clinica universitaria di Colonia e prima firma dello studio.

HD17 Trial PET Guided Treatment Non-inferior to CMT?



5-year PFS [95%-CI]

Arm A: 97.3% [94.5 - 98.7]

Arm B: 95.1% [92.0 - 97.0]

Difference in 5-year PFS [95%-CI]

2.2% [-5.3 - 0.9]



Il professore ha quindi sottolineato come la PET sia fondamentale per decidere quali pazienti possano evitare di sottoporsi alla radioterapia.

Nuovo standard di cura

«Concludiamo dallo studio HD17 che il concetto di terapia combinata può e deve essere sostituito da un'omissione della radioterapia decisa in base al risultato delle PET per i pazienti con linfoma di Hodgkin di una nuova diagnosi in stadio iniziale sfavorevole. La stragrande maggioranza di questi pazienti può essere trattata con la sola chemioterapia "2 + 2", che è breve e altamente efficace» ha aggiunto Borchmann.

Pertanto, ha continuato l'esperto, «la chemioterapia “2 + 2”, guidata dalla PET rappresenta ora il nuovo standard di cura del GHSG».

Un'analisi di sensibilità su 597 pazienti con PET4 negativa ha confermato la non inferiorità della strategia basata sui risultati della PET4, con una PFS a 5 anni del 97,7% nei pazienti del braccio assegnato al trattamento combinato e 95,9% in quelli trattati omettendo la radioterapia nel braccio assegnato alla strategia decisa in base ai risultati della PET4 (P = 0,20).

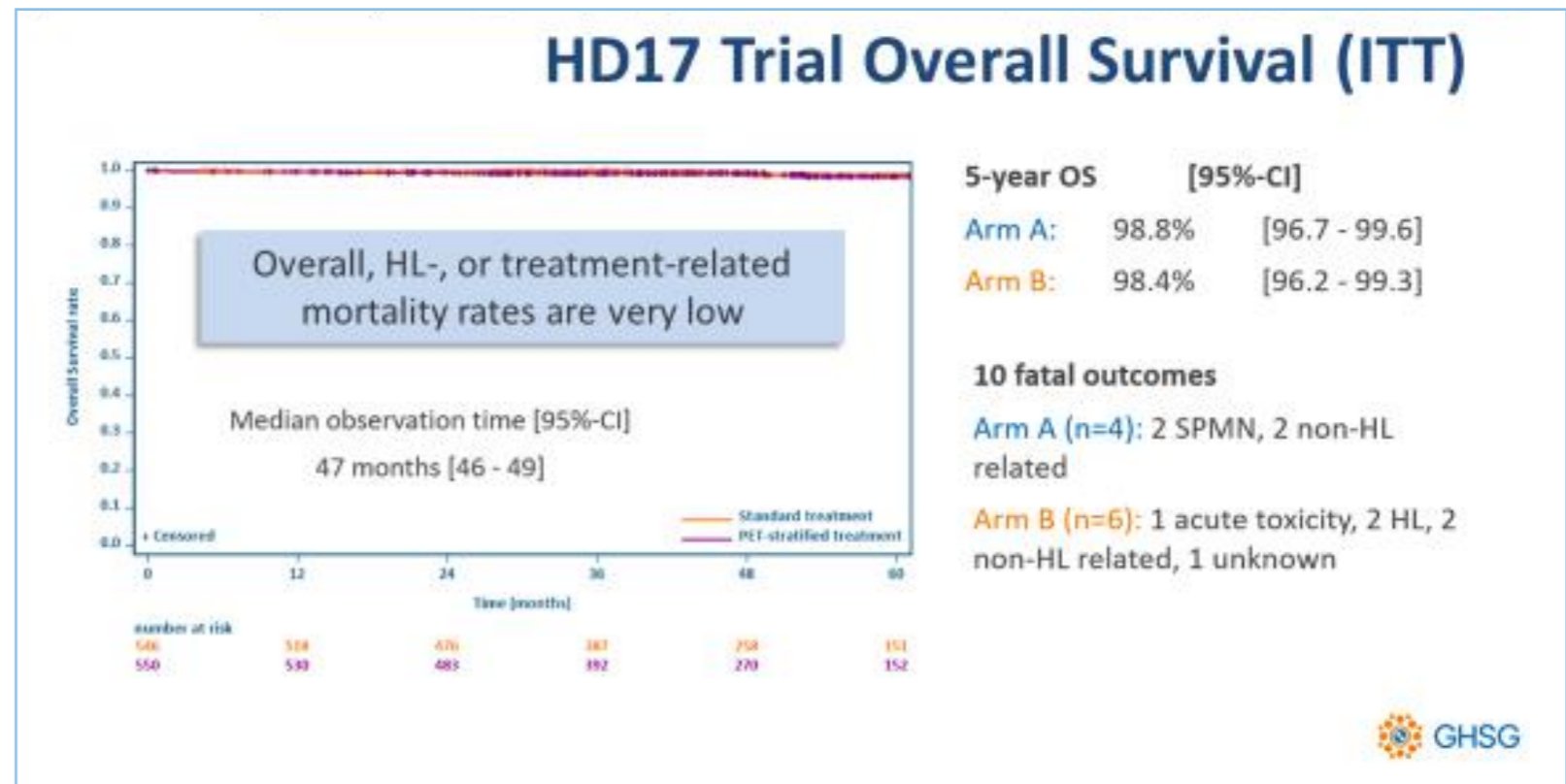
Inoltre, nei 646 pazienti assegnati al trattamento combinato, in quelli confermati come PET4-positivi (328), la PFS stimata a 5 anni era significativamente inferiore rispetto ai 318 pazienti PET4-negativi – 94,2% contro 97,6% (HR 3,03) –, una differenza che conferma la positività della PET4 come fattore di rischio significativo.

La differenza è risultata ancora più marcata quando gli autori hanno usato come cut off per la positività un DS pari a 4; infatti, la PFS stimata a 5 anni è risultata dell'81,6% per i pazienti con DS4 contro rispetto al 98,8% per i pazienti con DS3 e 97,6% per i pazienti con DS < 3 (P < 0,0001).

«Solo un DS4 ha un impatto prognostico, non un DS3. La presenza di un DS4 indica un rischio rilevante di fallimento del trattamento, tuttavia, nel nostro studio i pazienti con queste caratteristiche erano pochi, il 9,2%» ha osservato Borchmann.

Sopravvivenza globale comparabile con i due approcci

Nell'analisi intention-to-treat, i tassi di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni sono stati del 98,8% nel gruppo assegnato al



trattamento combinato standard e 98,4% nel gruppo assegnato alla strategia decisa in base al risultato della PET4.

Con un tempo di osservazione mediano di 47 mesi, sono stati osservati 10 eventi fatali su 1100 pazienti, tra cui due eventi correlati al linfoma di Hodgkin e un decesso legato al trattamento.

«Nel complesso, i tassi di mortalità associati al linfoma di Hodgkin o al trattamento sono stati estremamente bassi» ha concluso Borchmann.

Elisa Spelta

Bibliografia

P. Borchmann, et al. Positron emission tomography guided omission of radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD17 trial by the GHSG. EHA 2020; abstract S101. [Leggi](#)

Linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante o refrattario, promettente l'immunocongiugato loncastuximab tesirina

Il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) loncastuximab tesirina, progettato per colpire e uccidere le cellule B tumorali che esprimono l'antigene CD19, ha ottenuto risultati promettenti in due trial clinici condotti in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante o refrattario. I dati dei due trial sono stati presentati al convegno annuale della European Association of Hematology (EHA), che quest'anno si è tenuto in modalità virtuale per via dell'emergenza Covid-19.

Nello studio di fase 2 **LOTIS 2**, il tasso di risposta complessivo (ORR) è risultato del 48,3% e il tasso di risposta completa del 24,1%, con una tossicità gestibile. Lo studio di fase 1/2 LOTIS 3, in cui il farmaco è stato dato in combinazione con ibrutinib, ha dimostrato il potenziale dell'ADC di essere utilizzato in linee di trattamento precedenti in associazione ad altre terapie.

Il razionale degli studi

La chemio-immunoterapia, con o senza radioterapia, rappresenta il trattamento iniziale più comune del DLBCL. La risposta al trattamento iniziale è elevata; tuttavia, una percentuale significativa di pazienti sviluppa una recidiva.

La prognosi sfavorevole per i pazienti con recidiva, in particolare quelli con malattia chemiorefrattaria con un breve intervallo tra remissione e recidiva, o quelli che sviluppano recidiva dopo una terapia ad alto dosaggio e il trapianto di cellule

staminali, evidenzia la presenza di un bisogno non soddisfatto per i pazienti con DLBCL recidivante o refrattario.

Nel tessuto umano normale, l'espressione dell'antigene CD19 continua attraverso la differenziazione delle cellule pre-B e B mature fino alla differenziazione terminale nelle plasmacellule; tuttavia, l'espressione di CD19 viene mantenuta nei tumori maligni ematologici a cellule B, incluso il DLBCL.

Loncastuximab tesirina (ADCT-402) è un coniugato anticorpo-farmaco (ADC) progettato per colpire e uccidere le cellule B neoplastiche che esprimono CD19.

Il nuovo agente ha dimostrato un'incoraggiante antitumorale attività e una sicurezza accettabile in uno studio di fase 1 su pazienti con DLBCL, il primo studio clinico sull'uomo nel linfoma non-Hodgkin a cellule B ricaduto refrattario.

Lo studio LOTIS 2

LOTIS 2 è un trial di fase 2 multicentrico, con disegno in aperto, a braccio singolo, disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di loncastuximab tesirina in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica precedenti.

I pazienti arruolati hanno ricevuto il farmaco mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane alla dose da 150 µg/kg per

i primi due cicli di terapia, e poi 75 µg/kg per i cicli successivi, per un periodo di un anno o fino alla progressione o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Al 6 aprile 2020, erano stati arruolati 145 pazienti, che avevano ricevuto in media 4,3 cicli di trattamento (range 1-15).

Risultati principali dello studio LOTIS 2

L'ORR è risultato del 48,3% (70 pazienti su 145) e il tasso di risposta completa (CRR) del 24,1% (35 pazienti su 145), rispetto a un ORR del 45,5% (66 pazienti su 145) e a un CRR del 20,0% (29 pazienti su 145), osservati a 14 ottobre 2019.

I pazienti refrattari alla prima o all'ultima linea di terapia precedente hanno mostrato un ORR rispettivamente del 37,9% e 36,9%.

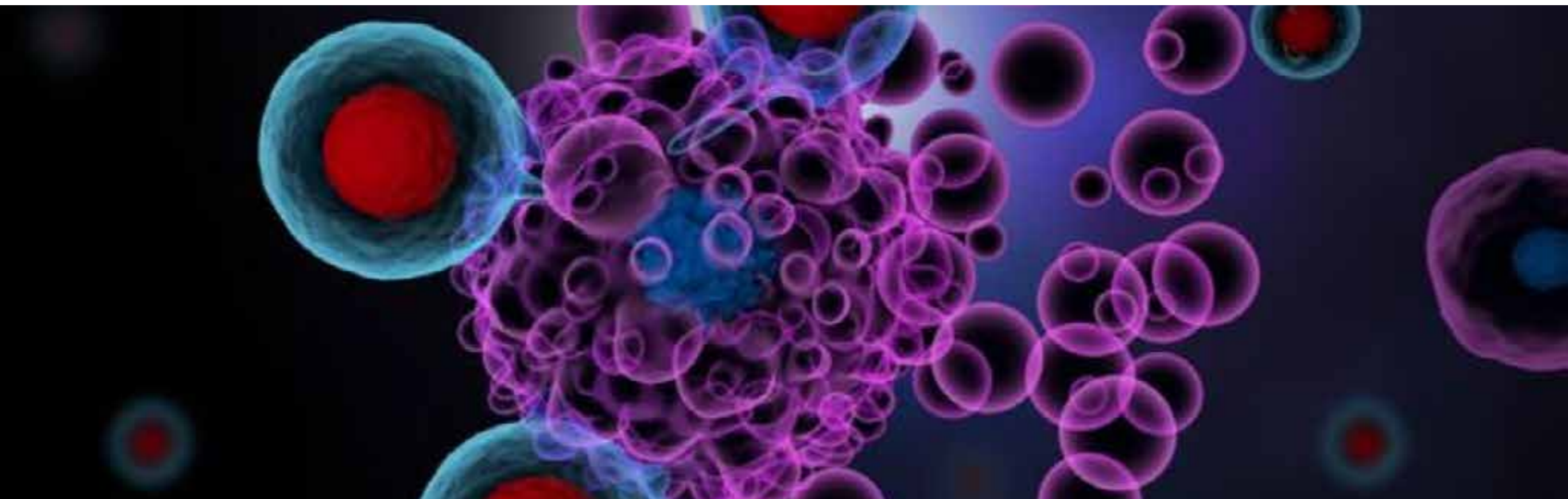
La durata mediana della risposta era salita a 10,25 mesi al 6 aprile 2020, dai 6,7 mesi registrati il 14 ottobre 2019.

I pazienti avevano ricevuto una mediana di tre linee di trattamento precedenti.

Il profilo di tossicità è risultato gestibile e non sono stati segnalati nuovi problemi di sicurezza

Gli eventi avversi più comuni di grado ≥ 3 osservati in almeno il 10% dei pazienti sono stati: neutropenia (25,5%), neutropenia febbrile (3,4%), trombocitopenia (17,9%), aumento delle GGT (16,6%) e anemia (10,3%).

«Nonostante i recenti progressi nel trattamento del DLBCL, i risultati per i pazienti con malattia recidivante o refrattaria continuano a essere scarsi» ha detto **Carmelo Carlo-Stella**, Professore di Ematologia dell'Humanitas Cancer Center di Rozzano (MI) e prima firma dello studio. «Loncastuximab tesirina ha dimostrato una sostanziale attività antitumorale in pazienti con DLBCL recidivante o refrattario, nei quali le terapie consolidate hanno fallito. Questo dato sottolinea il potenziale di questo ADC mirato al CD19, per soddisfare un bisogno critico e insoddisfatto di questi pazienti».



Lo studio LOTIS 3

LOTIS 3 è uno studio di fase 1/2 con disegno in aperto, di aumento progressivo ed espansione della dose, a braccio singolo, disegnato per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'ADC in combinazione con ibrutinib, in pazienti con linfoma mantellare (MCL) o DLBCL recidivato o refrattario.

Loncastuximab tesirina è stato somministrato per via endovenosa con uno schema di dosaggio standard 3+3 al dosaggio di 60 o 90 µg/kg. I pazienti hanno ricevuto il farmaco ogni 3 settimane per le prime due somministrazioni, in associazione con ibrutinib a dosaggio fisso (560 mg/giorno, per via orale) per un massimo di un anno. Al momento del cutoff dei dati, il 6 aprile 2020, erano stati arruolati 25 pazienti, tra cui 23 con DLBCL e due con MCL. Dei soggetti arruolati, 18 erano valutabili per misurare l'attività antitumorale. Lo studio è ancora in corso e sta arruolando pazienti.

Risultati principali dello studio LOTIS 3

Complessivamente, il farmaco in combinazione con ibrutinib ha dimostrato un ORR del 66,7% e un CRR del 50,0%.

Alla dose raccomandata per la fase 2, pari a 60 µg/kg, la combinazione dei due farmaci ha dimostrato un ORR del 75,0% e un CRR del 58,3%, con un profilo di tossicità gestibile.

Gli eventi avversi più frequenti di grado ≥ 3 osservati in almeno il 10% dei pazienti sono risultati la trombocitopenia (20%) e l'anemia (12%).

I pazienti avevano ricevuto una mediana di due linee di terapia precedenti e i profili farmacocinetici hanno dimostrato una buona esposizione al farmaco durante tutto l'intervallo di dosaggio.

«Poiché i pazienti con DLBCL o MCL recidivanti o refrattari hanno una prognosi sfavorevole e poche opzioni di trattamento, è importante esplorare il potenziale di combinazioni di farmaci con diversi meccanismi d'azione per aumentare l'attività clinica rispetto a uno solo dei due agenti» ha detto Julien Depaus Namur, del Dipartimento di Ematologia dell'Ospedale universitario di Namur, e prima firma dello studio.

«Sulla base delle sinergie dimostrate in preclinica e dei risultati della parte di fase 1 di questo studio clinico, credo che la combinazione di loncastuximab tesirina e ibrutinib giustifichi un'ulteriore valutazione come opzione di trattamento per i pazienti con DLBCL o MCL recidivato o refrattario» ha concluso l'autore.

Elisa Spelta

Bibliografia

- C. Carlo-Stella, et al. Initial results of a phase 2 study of loncastuximab tesirine, a novel pyrrolobenzodiazepine-based antibody-drug conjugate, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. EHA 2020; abstract S233. [Leggi](#)
- J. Depaus, et al. Interim results of a phase 1/2 study of loncastuximab tesirine (lonca) combined with ibrutinib in advanced diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) or mantle cell lymphoma (MCL). EHA 2020; abstract EP1284. [Leggi](#)

Linfoma della zona marginale, tasso di risposte promettente con zanubrutinib

Il trattamento con l'inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) di nuova generazione zanubrutinib si è associato a tassi di risposta incoraggianti in uno studio preliminare su 20 pazienti con linfoma della zona marginale presentato al congresso virtuale della European Hematology Association (EHA).

Ma non solo. In un'altra analisi che ha visto protagonista zanubrutinib, il nuovo inibitore di BTK ha fornito evidenze preliminari di attività in combinazione con rituximab in uno studio preliminare su pazienti con diversi tipi di linfoma non-Hodgkin. Una terza analisi ha permesso di identificare alcuni biomarcatori di risposta in pazienti con un particolare tipo di linfoma non-Hodgkin.

Zanubrutinib nei pazienti con linfoma della zona marginale

I primi dati presentati all'EHA sui pazienti con linfoma della zona marginale ricaduto o refrattario provengono da una coorte arruolata in uno studio clinico multicentrico di fase 1/2, in aperto, su pazienti con neoplasie delle cellule B trattati con zanubrutinib.

Dei 20 pazienti con linfoma della zona marginale arruolati, 9 avevano una malattia extranodale, cinque un coinvolgimento linfonodale e sei un coinvolgimento splenico.

Al 29 gennaio 2020, con un follow-up mediano di 27,1 mesi, 12 pazienti erano ancora in trattamento. Il tasso di risposta obiettiva

(ORR) è risultato dell'80% (IC al 95% 56,3-94,3), con un tasso di risposta completa del 15% e un tasso di risposta parziale del 65%.

Da sottolineare che i pazienti con linfoma della zona marginale con coinvolgimento linfonodale hanno mostrato un ORR del 100% (IC al 95%: 47,8-100,0).

Il tempo mediano di risposta è stato di 2,8 mesi e, a 18 mesi, il 66,2% dei pazienti responsivi risultava ancora rispondere al trattamento (IC al 95% 32,4-86). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 24 mesi è risultata del 59,4%.

Gli eventi avversi più frequenti di grado pari o superiore a 3 sono stati anemia (10%), neutropenia (15%) e piressia (10%).

Zanubrutinib più rituximab nel linfoma non-Hodgkin recidivato/refrattario

All'EHA sono stati presentati anche i risultati di uno studio di fase 2 a singolo braccio nel quale si è valutato zanubrutinib in combinazione con rituximab in pazienti con diversi tipi di linfoma non-Hodgkin recidivato/refrattario.

L'analisi ha riguardato 41 pazienti, di cui 20 con linfoma diffuso a grandi cellule B non del sottotipo 'germinal-center B-cell-like' (GCB), trattati in precedenza con un'antraciclina, con o senza rituximab, 16 con linfoma follicolare già sottoposti ad almeno una terapia e cinque con linfoma della zona marginale, anch'essi già sottoposti ad almeno una terapia.

Dopo un follow-up mediano di 10,28 mesi, 14 pazienti erano ancora nello studio.

L'ORR nei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B non-GCB è risultata del 35% (IC al 95%,15,4-59,2); un paziente ha ottenuto una risposta completa e sei hanno avuto risposte parziali. La PFS in questo sottogruppo è risultata di 3,38 mesi.

L'ORR nei pazienti con linfoma follicolare recidivato/refrattario è risultato del 56,3% (IC al 95% 29,9-80,2), con tre risposte complete e sei risposte parziali. La PFS mediana in questo sottogruppo non era stimabile.

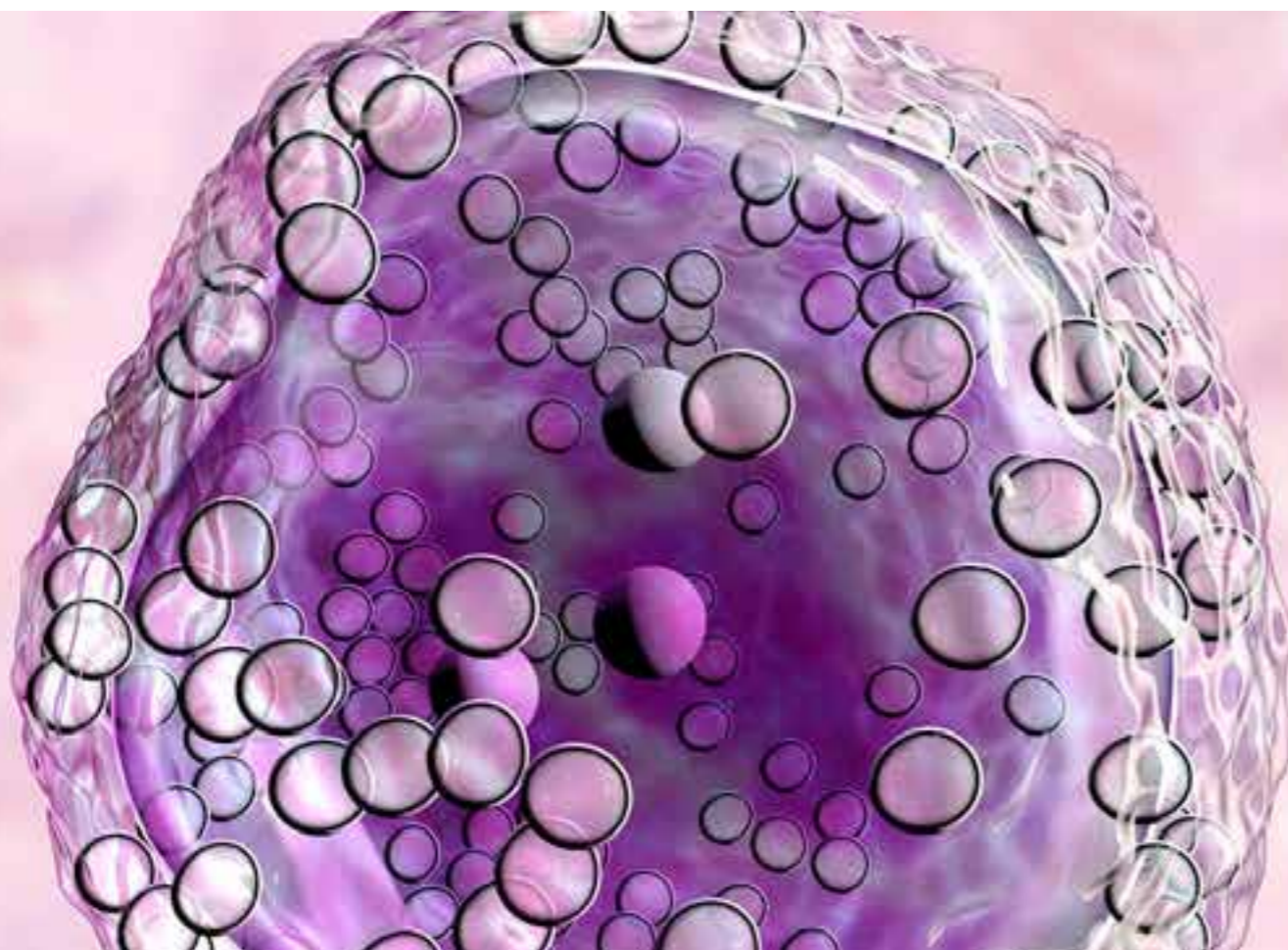
Nei pazienti con linfoma della zona marginale recidivato/refrattario, l'ORR è risultato del 60% (IC al 95% 14,7-94,7), con una risposta completa e due risposte parziali. Anche in questo caso la PFS non era stimabile.

Il 97,6% dei pazienti ha manifestato almeno un evento avverso, il più comune dei quali è risultato la riduzione della conta dei neutrofili. Eventi avversi di grado 3 o superiore sono stati osservati nel 46,3% dei pazienti.

Biomarcatori di risposta in un sottotipo di linfoma

Al congresso europeo è stato presentato anche uno studio in cui sono stati analizzati i dati di quattro diversi trial clinici per identificare i biomarcatori di risposta alla monoterapia con zanubrutinib rispetto alla terapia combinata, in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B non-GCB, ricaduto refrattario.

In due degli studi analizzati, zanubrutinib è stato valutato somministrato in monoterapia, mentre negli altri due in combinazione con un anticorpo anti-CD20.



Sono stati inclusi nell'analisi in totale 121 pazienti, di cui 79 provenienti dagli studi sulla monoterapia e 42 dagli studi sulle combinazioni. In tutti e quattro gli studi, l'ORR è risultato simile, in media del 29,8%, mentre la PFS mediana è risultata compresa tra 2,8 e 4,9 mesi e la sopravvivenza globale (OS) mediana compresa fra 8,4 e 11,8 mesi.

Tra i 49 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B, del sottotipo a cellule B attivate confermato tramite gene expression profiling (GEP), l'ORR è risultato superiore (42,9%) rispetto a quello dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B non-GCB, e simile negli studi sulla monoterapia (42,1%) e in quelli sulla terapia di combinazione (45,5%).

Tra i 56 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B non-GCB, con profili di espressione genica HTG, l'espressione di PAX5 è risultata maggiore tra i pazienti che avevano risposto alla monoterapia rispetto a chi non aveva risposto al trattamento.

L'espressione di PIM1, BCL2 e FOXP1, al contrario, è risultata più frequente in coloro che avevano risposto alla terapia combinata rispetto a quelli che non rispondevano.

I pazienti aventi una doppia espressione di MYC e BCL2 hanno mostrato una tendenza verso un ORR più elevato (dal 61% al 29%) e una PFS più lunga (5,2 contro 3,6 mesi) e una OS di 10 mesi contro 7 mesi.

Dei 77 pazienti di cui erano noti i dati del sequenziamento di nuova generazione (NGS), coloro che avevano mutazioni di CD79B hanno mostrato di avere un ORR più elevato rispetto a quelli senza mutazione (60% contro 26,9%).

Zanubrutinib

Zanubrutinib è un inibitore irreversibile della tirosina chinasi di Bruton (BTK). La BTK è una molecola fondamentale del complesso di segnalazione del recettore delle cellule B che gioca un ruolo importante nella sopravvivenza delle cellule B tumorali. Il farmaco è in grado di bloccare i segnali che stimolano queste cellule a crescere e a dividersi in modo incontrollato.

Elisa Spelta

Bibliografia:

A. Tedeschi et al., Phase 1/2 study of single-agent zanubrutinib in patients with relapsed/refractory marginal zone lymphoma, 25EHA Abstract: EP1165. [Leggi](#)

Q.Zhang et al., Zanubrutinib (bgb-3111) in combination with rituximab in patients with relapsed/refractory non-hodgkin lymphoma. 25EHA Abstract: EP1271. [Leggi](#)

H. Yang et al., Biomarker identification in relapsed/refractory non-germinal center b-cell-like diffuse large b-cell lymphoma treated with zanubrutinib, 25 EHA, Abstract: EP1246. [Leggi](#)

EMOGLOBINOPATIE

Beta-talassemia, con luspatercept servono meno trasfusioni, a prescindere dal genotipo

Beta-talassemia trasfusione-dipendente, indipendenza trasfusionale prolungata con la terapia genica beti-cel

Beta talassemia e anemia falciforme, dati preliminari promettenti per CTX001, terapia basata sull'editing genomico

Anemia falciforme, riduzione quasi totale delle complicanze con la terapia genica LentiGlobin

Covid-19: per chi soffre di emoglobinopatie il rischio potrebbe essere maggiore



Seguici sulla pagina PharmaStar di LinkedIn

Beta-talassemia, con luspatercept servono meno trasfusioni, a prescindere dal genotipo

Il trattamento con luspatercept, un farmaco che regola l'ultima fase della maturazione dei globuli rossi, riduce in modo significativo la necessità di trasfusioni di globuli rossi in ogni sottogruppo di pazienti con β -talassemia. Lo dimostrano nuovi risultati dello studio di fase 3 **BELIEVE**, appena presentati al congresso annuale della European Hematology Association (EHA).

«Nel gruppo trattato con luspatercept, una percentuale maggiore di pazienti ha raggiunto l'endpoint primario, cioè una riduzione pari o superiore al 33% del fabbisogno di trasfusioni di eritrociti rispetto al basale durante le settimane dalla 13 alla 24, rispetto al gruppo trattato con il placebo, e questo risultato è stato ottenuto indipendentemente dal sottotipo di β -globina» ha affermato l'autrice principale dello studio, **Maria Domenica Cappellini**, Professore Ordinario di Medicina Interna all'Università degli Studi di Milano, presentando i risultati al congresso.

La β -talassemia

La β -talassemia è una malattia rara del sangue causata da un difetto genetico dell'emoglobina: mutazioni che portano alla sottoregolazione (β^+) o al silenziamento (β^0) dell'espressione del gene della β -globina, uno dei due tipi di catene (l'altra è l' α -globina) che costituiscono l'emoglobina.

L'espressione ridotta o assente della β -globina normale si associa a un'eritropoiesi inefficace, un'anemia spesso grave e, nei pazienti che sono trasfusione-dipendenti, alla necessità di sottoporsi per tutta la vita a trasfusioni regolari e frequenti di globuli rossi.

Azione sulla fase terminale dell'eritropoiesi

Luspatercept è il capostipite di una nuova classe di farmaci, quella degli agenti della maturazione eritroide (EMA), molecole che si ritiene regolino l'ultima fase della maturazione dei globuli rossi.

«La scoperta che luspatercept può agire sull'eritropoiesi è avvenuta quasi per caso» ha spiegato Cappellini a noi di PharmaStar in un'intervista. «Era stato testato inizialmente come farmaco anti-osteoporosi e si era visto che nelle donne trattate produceva un aumento dell'emoglobina».

«In pratica, il farmaco agisce sulla fase terminale dell'eritropoiesi, a differenza dell'eritropoietina che interviene in una fase precoce del processo; in questo modo luspatercept aumenta la massa di eritrociti che arrivano a maturazione e quindi aumenta l'emoglobina e corregge l'anemia» ha aggiunto la professoressa.

Il nuovo agente è, in effetti, una proteina di fusione ricombinante che lega diversi ligandi endogeni della superfamiglia del TGF-beta, riducendo la trasduzione del segnale aberrante lungo il pathway Smad2/3 e stimolando l'ultima fase dell'eritropoiesi.

Lo studio BELIEVE

Nello studio BELIEVE (NCT02604433), un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, al quale hanno partecipato 65 centri di 15 Paesi, gli autori hanno confrontato luspatercept, associato alla miglior terapia di supporto (Best Supportive Care, BSC), con la sola la BSC più un placebo.

La sperimentazione ha coinvolto 336 pazienti adulti β -talassemici di almeno 18 anni che avevano richiesto trasfusioni regolari di 6-20 unità di globuli rossi nelle 24 settimane precedenti la randomizzazione e non erano rimasti senza trasfusioni per più di 35 giorni.

I partecipanti sono stati assegnati secondo un rapporto 2:1 al trattamento con luspatercept 1 mg/kg (aumentabile fino a 1,25 mg/kg) più la BSC oppure un placebo più la BSC per via sottocutanea ogni 3 settimane, per non meno di 48 settimane.

La BSC 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 del trial era rappresentato dalla risposta eritroide, definita come una riduzione di almeno il 33% del fabbisogno di trasfusioni di eritrociti (più 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.

L'età mediana dei partecipanti era di 30 anni (range 18-66) e il 58% del campione era di sesso femminile. Inoltre, i pazienti avevano ricevuto una mediana di sei unità di globuli rossi nelle 12 settimane prima del trattamento e il 58% dei pazienti in ciascun braccio era stato sottoposto a splenectomia.

Riduzione del fabbisogno trasfusionale in tutti i genotipi

I risultati principali dello studio sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine (Nj) nel marzo scorso. Al congresso dell'EHA, la professoressa Cappellini ha presentato i risultati di un'analisi nella quale si è valutata l'associazione tra i genotipi della β -globina e la risposta a luspatercept nella popolazione dello studio BELIEVE.

Lo studio BELIEVE

in
30"

PATOLOGIA

β -talassemia trasfusione-dipendente

TIPO DI STUDIO

Studio multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con β -talassemia (o Hb E/ β -talassemia) che richiedevano trasfusioni regolari di globuli rossi

N. DI PAZIENTI TRATTATI

336

TRATTAMENTO VALUTATO

Luspatercept vs placebo, ogni 3 settimane, per almeno 48 settimane

RISULTATI PRINCIPALI

Riduzione $\geq 33\%$ rispetto al basale del fabbisogno di trasfusioni di eritrociti nelle settimane 13-24 (con una riduzione di almeno 2 unità di eritrociti):

genotipo β^0/β^0 : 13,2% vs 5,7%

genotipo β^0/β^+ : 25,4% vs 3,6%

genotipo β^+/β^+ : 27,6% vs 0,0%

HbE/ β -talassemia: 19,4% vs 9,5%

MESSAGGIO CHIAVE

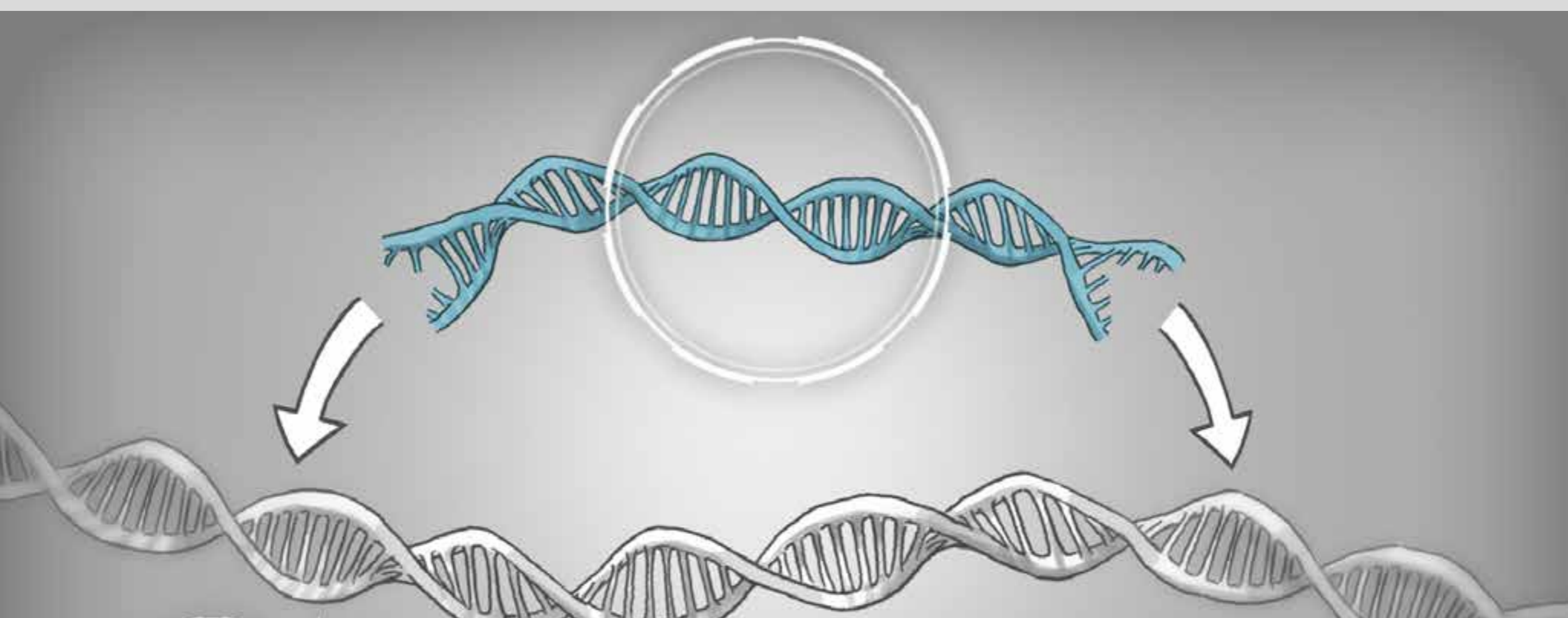
Il trattamento con luspatercept si è associato a riduzioni clinicamente significative del fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi in ogni sottogruppo di pazienti con β -talassemia

Dei 336 pazienti arruolati nel trial, 103 avevano il genotipo più grave, cioè il β^0/β^0 (il 30,4% nel braccio luspatercept e il 31,3% nel braccio placebo), 87 il genotipo β^0/β^+ , 84 il genotipo β^+/β^+ , 9 avevano almeno un allele β non mutato (β/β , β^+/β , β^0/β) e 52 avevano una talassemia HbE/ β .

Nel sottogruppo con il genotipo β^0/β^0 , il 13,2% dei pazienti nel braccio sperimentale ha raggiunto l'endpoint primario contro il 5,7% di quelli del braccio placebo ($P = 0,271$). Allo stesso modo, i pazienti assegnati a luspatercept hanno avuto esiti migliori rispetto ai controlli sia nel sottogruppo con genotipo β^0/β^+ (rispettivamente 25,4% contro 3,6%; $P = 0,015$), sia in quello con genotipo β^+/β^+ (27,6% contro 0,0%; $P = 0,004$) sia nel sottogruppo con HbE/ β -talassemia (19,4% contro 9,5%; $P = 0,341$). A titolo di

confronto, nella popolazione complessiva analizzata, secondo quanto pubblicato sul *Nejm*, i pazienti che hanno raggiunto la risposta eritroide sono risultati il 21,4% contro 4,5% ($P < 0,001$).

Luspatercept si è dimostrato superiore al placebo anche quando gli autori hanno valutato la riduzione del fabbisogno trasfusionale in un qualunque periodo di 12 settimane. Infatti, i pazienti che hanno ottenuto una riduzione maggiore o uguale al 33% del carico trasfusionale in questo arco temporale stati il 70,6% nel braccio sperimentale contro il 31,4% nel braccio placebo ($P < 0,001$) nel sottogruppo con genotipo β^0/β^0 , rispettivamente il 67,8% contro 35,7% ($P = 0,005$) nel sottogruppo con genotipo β^0/β^+ , il 72,4% contro 26,9% ($P < 0,001$) nel sottogruppo con genotipo β^+/β^+ , e il 71,0% contro 19,0% ($P < 0,001$) nel sottogruppo con HbE/ β -talassemia.



Riduzione duratura del fabbisogno trasfusionale con luspatercept

I pazienti con genotipo β^0/β^0 che hanno raggiunto una riduzione del carico trasfusionale per un qualsiasi periodo di 24 settimane sono stati il 38,2% nel braccio trattato con luspatercept contro solo il 2,9% nel braccio di controllo ($P < .001$). Ancora una volta, i risultati sono stati coerenti nel sottogruppo con genotipo β^0/β^+ (39,0% contro 0,0%; $P < 0,001$), in quello con genotipo β^+/β^+ (46,6% contro 0,0%; $P < 0,001$) e nel sottogruppo con HbE/ β -talassemia (38,7% contro 4,8%; $P < 0,007$).

«Questa sottoanalisi dello studio BELIEVE ha evidenziato riduzioni cliniche significative del carico trasfusionale che sono state mantenute per un lungo periodo di tempo, 24 settimane, in tutti i genotipi della β -globina, incluso il β^0/β^0 , che è quello associato alla forma più grave della malattia» ha sottolineato Cappellini.

Gli sperimentatori hanno anche valutato la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione maggiore o uguale al 50% del carico trasfusionale durante un qualunque periodo di 12 settimane e un qualunque periodo di 24 settimane. Di nuovo, in tutti i casi i pazienti che ricevevano luspatercept hanno ottenuto risultati migliori rispetto ai controlli indipendentemente dal genotipo della β -globina.

«È un risultato importante, perché mostra una risposta persistente e coerente in tutti i sottogruppi di pazienti» ha sottolineato Cappellini.

Parere positivo europeo e nuovi studi in vista

Oltre che per la β -talassemia, luspatercept viene testato anche per il trattamento dell'anemia associata alla sindrome mielodisplastica nello studio registrativo di fase 3 MEDALIST.

Proprio grazie ai risultati di questo studio e dello studio BELIEVE, a inizio maggio luspatercept ha incassato il parere favorevole all'approvazione del Comitato per i medicinali per uso umano (Chmp) dell'Agenzia europea del farmaco per il trattamento dei pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente associata a sindromi mielodisplastiche o alla β -talassemia.

Al di là degli studi MEDALIST e BELIEVE sono in corso anche lo studio di fase 2 BEYOND (NCT03342404), nel quale si stanno valutando efficacia e sicurezza di luspatercept in pazienti con β -talassemia non trasfusione-dipendente, e uno studio di fase 2a (NCT04143724) volto a determinare sicurezza e farmacocinetica del farmaco in pazienti pediatrici con β -talassemia trasfusione-dipendente.

Inoltre, sono in corso o allo studio anche altri trial clinici in cui si vuole valutare luspatercept per patologie che vedono compromessa l'eritropoiesi, come le forme di diseritropoiesi ereditaria, più varie altre condizioni in cui questo tipo di approccio potrebbe correggere l'anemia, quali alcune malattie infiammatorie croniche, nelle quali l'anemia rappresenta un problema emergente.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia:

M.D. Cappellini, et al. Assessment of response to luspatercept by β -globin genotype in adult patients with β -thalassemia in the BELIEVE trial. EHA 2020; abstract S295. [Leggi](#)

Beta-talassemia trasfusione-dipendente, indipendenza trasfusionale prolungata con la terapia genica beti-cel

I pazienti pediatrici, adolescenti e adulti con beta-talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e una ampia serie di genotipi raggiungono e mantengono l'indipendenza dalle trasfusioni, con livelli di emoglobina (Hb) significativamente migliorati ($\geq 10,5$ g/dl) a seguito del trattamento con la terapia genica betibeglogene autotemcel (beti-cel; noto anche come LentiGlobin). Lo dimostrano i nuovi dati derivanti dagli studi di fase 3 Northstar-2 (HGB-207) e Northstar-3 (HGB-212), presentati al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), che quest'anno si è tenuto in modalità virtuale a causa dell'emergenza Covid-19.

La TDT è una malattia genetica grave causata da mutazioni del gene della β -globina a causa delle quali la produzione di emoglobina adulta (HbA) è ridotta o addirittura assente. Per sopravvivere, le persone affette da TDT sono costrette a sottoporsi a trasfusioni croniche di sangue per tutta la vita, al fine di mantenere livelli di emoglobina adeguati e contrastare l'anemia. Tali trasfusioni comportano un inevitabile sovraccarico di ferro che, se non trattato con terapia chelante per rimuoverne l'eccesso dall'organismo, si accompagna a un progressivo danno in numerosi organi.



Prof. Gianluca Forni
Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



«I pazienti con TDT producono una quantità insufficiente di emoglobina, tanto che la loro sopravvivenza è legata a trasfusioni croniche; ciò significa sottoporsi a continue visite in ospedale e dover assumere farmaci per prevenire il danno dovuto al sovraccarico di ferro legato alle trasfusioni. Questa circostanza finisce per rendere sfidante la gestione quotidiana della patologia» ha commentato l'autore principale dello studio Northstar-2, **Franco Locatelli**, Professore Ordinario di Pediatria all'Università "La Sapienza" di Roma e Direttore del Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma. «I dati presentati, che mostrano come i pazienti siano liberi dalle trasfusioni e mantengano livelli di emoglobina pressoché normali dopo il trattamento con beti-cel, rappresentano un risultato di grande prospettiva per chi convive con la TDT».

«I pazienti trasfusione-dipendenti sono costretti a recarsi in ospedale per eseguire le trasfusioni all'incirca ogni 20 giorni. Raggiungere l'indipendenza dalle trasfusioni cambierebbe sicuramente la loro qualità di vita, anche perché si riducono le altre possibili complicanze dovute al sovraccarico di ferro associato alle trasfusioni» ha ribadito **Gianluca Forni**, Direttore del Centro della Microcitemia e delle Anemie Congenite dell'E.O. Ospedali Galliera di Genova e Presidente della Società Italiana Talassemia ed Emoglobinopatie (SITE).

Al 3 marzo 2020, tutti i 23 pazienti arruolati nello studio HGB-207 erano stati trattati ed erano stati seguiti per una media di 19,4 mesi (min-max: 12,3 - 31,4). L'età dei partecipanti era compresa tra 4 e 34 anni. Solo 19 sono risultati valutabili per la trasfusione indipendente al momento dell'analisi; i rimanenti quattro, invece, non avevano ancora un follow-up sufficiente per poter essere valutati.

in
30"

Lo studio HGB-207

PATOLOGIA

Beta-talassemia

TIPO DI STUDIO

Studio di fase 3

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con beta-talassemia trasfusione-dipendente e genotipo non- β^0/β^0

N. DI PAZIENTI ANALIZZATI

23

TRATTAMENTO VALUTATO

Terapia genica beti-cel (LentiGlobin)

RISULTATI PRINCIPALI

L'89% dei pazienti ha raggiunto la trasfusione-indipendenza, con un valore medio ponderato di Hb totale pari a 11,9 g/dl

MESSAGGIO CHIAVE

La terapia genica migliora la qualità di vita dei pazienti, prolungando la durata dell'indipendenza dalle trasfusioni e riducendo le complicanze dovute al sovraccarico di ferro

Indipendenza trasfusionale quasi nel 90% dei casi e miglioramento dei valori del ferro

L'89% dei pazienti valutabili (17 su 19) ha raggiunto l'indipendenza trasfusionale, che era l'endpoint primario del trial, con un valore medio ponderato di Hb pari a 11,9 g/dl (min-max: 9,4-12,9 g/dl). Questi 17 pazienti precedentemente necessitavano di una media di 17,5 trasfusioni all'anno (min-max: 11,5-37).

Inoltre, si sono osservati miglioramenti nei livelli di ferro, misurati in base ai valori di ferritina sierica e ai livelli di epcidina (un ormone peptidico coinvolto nel deposito e nell'omeostasi del ferro), e si è registrata una tendenza verso una migliore gestione del sovraccarico di ferro. Oltre metà dei pazienti, infatti, ha interrotto la terapia chelante, necessaria per ridurre l'eccesso di ferro causato dalle trasfusioni croniche di sangue. Sette pazienti su 23 hanno iniziato a ricorrere alla flebotomia per ridurre il ferro in eccesso.

Miglioramento della produzione anomala di globuli rossi

Nei pazienti che hanno raggiunto l'indipendenza trasfusionale e arrivati a 12 mesi di follow-up, si è osservato anche un miglioramento della diseritropoiesi, nonché della produzione anomala di globuli rossi.

I pazienti trasfusione-indipendenti hanno dimostrato un miglioramento della popolazione cellulare del midollo osseo e del rapporto mieloide-eritroide, indici di una ripresa della funzione del midollo osseo e di una tendenza alla normalizzazione dei recettori solubili della transferrina e della conta dei reticolociti, che sono marker della distruzione precoce dei globuli rossi. Tali effetti dimostrano il potenziale della terapia genica beti-cel nel modificare la storia naturale della malattia dei pazienti affetti da TDT.

in
30"

Lo studio HGB-212

PATOLOGIA

Beta-talassemia

TIPO DI STUDIO

Studio di fase 3

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente e genotipo β^0/β^0 , β^0/β^+ IVS1-110, mutazione omozigote IVS-1-1-110

N. DI PAZIENTI ANALIZZATI

15

TRATTAMENTO VALUTATO

Terapia genica beti-cel (LentiGlobin)

RISULTATI PRINCIPALI

L'85% dei pazienti è rimasto indipendente dalle trasfusioni per almeno 7 mesi

MESSAGGIO CHIAVE

La terapia genica migliora la qualità di vita dei pazienti, prolungando la durata dell'indipendenza dalle trasfusioni e riducendo le complicanze dovute al sovraccarico di ferro

Al 3 marzo 2020, 15 pazienti (9 con genotipo β^0/β^0 , tre con genotipo β^0/β^+ IVS1-110 e tre con mutazione omozigote IVS-1-110) erano stati trattati e avevano raggiunto un follow-up mediano di 14,4 mesi (min-max: 1,1-24,0 mesi). L'età mediana dei partecipanti al momento dell'arruolamento era di 15 anni (min-max: 4-33 anni).

«La popolazione analizzata in questo studio è diversa rispetto a quella arruolata nello studio HGB-207, più difficile da trattare» ha osservato Forni.

Indipendenza trasfusionale nel 75% dei casi e miglioramento dei valori del ferro

Il 75% dei pazienti valutabili (sei su otto) ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni, con valori medi ponderati di Hb totale pari a 11,5 g/dl (min-max: 9,5 - 13,5 g/dl) nel periodo dell'indipendenza dalle trasfusioni, e al momento del cutoff dei dati l'aveva mantenuta per una media di 13,6 mesi (min-max: 12,2- 21,2 mesi).

Sempre al momento del cutoff dei dati, l'85% dei pazienti (11 su 13), con un follow-up di almeno 7 mesi, non era stato sottoposto ad alcuna trasfusione per più di 7 mesi. Tali pazienti precedentemente necessitavano di una media di 18,5 trasfusioni l'anno (min-max: 11,0-39,5 trasfusioni l'anno). All'ultima visita, in questi pazienti la HbAT87Q derivata dalla terapia genica ha permesso di arrivare a valori di Hb totale compresi tra 8,8 e 14,0 g/dl.

Risultati di sicurezza di beti-cel

Gli eventi avversi non severi osservati durante gli studi HGB-207 e HGB-212 e ritenuti associati o presumibilmente riconducibili a beti-cel sono stati: tachicardia, dolore addominale, dolore agli arti, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia.

Un evento avverso severo, un caso di trombocitopenia protratta, è stato ritenuto potenzialmente associato a beti-cel.

Gli eventi avversi severi post-infusione verificatisi in almeno due pazienti sono stati tre casi di malattia epatica veno-occlu-



Prof. Marco Zecca
Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



siva e due di trombocitopenia, nello studio HGB-207, e due casi di piressia nello studio HGB-212.

Ulteriori eventi avversi osservati negli studi clinici sono risultati coerenti con gli effetti collaterali noti associati alla mobilizzazione delle cellule staminali emopoietiche e al condizionamento mieloablativo con busulfano, inclusi gli eventi avversi severi di malattia veno-occlusiva.

In entrambi gli studi non si è verificato nessun decesso, nessun fallimento del trapianto, nessun caso di lentivirus competente per la replicazione vettore-mediata o dominanza clonale e nessun caso di leucemia o linfoma.

«In questi due studi la sicurezza della terapia genica è stata ottima. Ci troviamo di fronte a pazienti con un sovraccarico di ferro legato al regime trasfusionale cronico, che presentano quindi una compromissione sia a livello del cuore sia a livello del fegato. Il regime mieloablativo basato sull'impiego del solo busulfa-

no è stato ben tollerato pressoché in tutti i casi, anche dal punto di vista dell'attecchimento dei neutrofili e delle piastrine, che si è osservato entro tempi accettabili, in linea con quelli attesi per questo tipo di trattamento» ha commentato Marco Zecca, Direttore dell'UOC di Oncoematologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo di Pavia e Presidente dell'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP).

«Altri eventi avversi gravi, come episodi febbrili e stomatite, rientrano nella normale pratica clinica per una terapia mieloablativa. Inoltre, non sono stati osservati eventi inattesi, a testimonianza del fatto che un regime mieloablativo con busulfano viene tollerato bene anche nei pazienti affetti da beta-talassemia trasfusione-dipendente» ha concluso l'esperto.

La terapia genica beti-cel

Beti-cel è una terapia genica sperimentale in fase di studio come potenziale trattamento per la TDT, ma anche per l'anemia falciforme.



Beti-cel è una terapia genica autologa che si somministra *una tantum*, mirata contro la causa genetica all'origine della TDT e sviluppata in modo da aggiungere copie funzionali di una forma modificata del gene della β -globina (gene della β A-T87Q globina) nelle cellule staminali ematopoietiche del paziente. Ciò elimina la necessità di ricorrere alle cellule staminali ematopoietiche di un donatore, come avviene nel trapianto allogenico di cellule staminali. Una volta introdotto nelle cellule il gene della β A-T87Q globina, il paziente è potenzialmente in grado di produrre HbAT87Q, un'emoglobina derivata dalla terapia genica, a livelli tali da eliminare o ridurre significativamente la necessità di trasfusioni.

Dal punto di vista regolatorio, la Commissione europea ha concesso l'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio di beti-cel, per pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da TDT e con genotipo non- β^0/β^0 , per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche sia appropriato, ma non sia disponibile un donatore familiare di cellule staminali HLA-compatibile. Il 28 aprile 2020, l'Agenzia europea per i medicinali (Ema) ha rinnovato l'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio di beti-cel, grazie ai dati relativi a 32 pazienti trattati con il prodotto, fra cui tre pazienti per i quali il follow-up arriva ormai fino a 5 anni.

Elisa Spelta

Bibliografia

E. Yannaki, et al. Betibeglogene autotemcel (LentiGlobin) in patients with transfusion-dependent β -thalassemia and β^0/β^0 , b+ivs-i-110/b+ivs-i-110, or β^0 /b+ivs-i-110 genotypes: updated results from the HGB-212 study. EHA 2020; abstract EP1494. [Leggi](#)

J.B. Porter, et al. Improvement in erythropoiesis in patients with transfusion-dependent β -thalassemia following treatment with betibeglogene autotemcel (LentiGlobin for β -thalassemia) in the phase 3 HGB-207 study. EHA 2020; abstract S296. [Leggi](#)



Beta talassemia e anemia falciforme, dati preliminari promettenti per CTX001, terapia basata sull'editing genomico

Il farmaco sperimentale CTX001, costituito da cellule staminali ematopoietiche autologhe modificate tramite la tecnica di editing genomico CRISPR/cas9, ha dato prove di efficacia negli studi di fase 1/2 **CLIMB-111** e **CLIMB-121**, condotti rispettivamente in pazienti con beta talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e anemia falciforme severa. I risultati degli studi sono stati presentati al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), che quest'anno si è tenuto in modalità virtuale a causa dell'emergenza Covid-19.

I dati si riferiscono ai primi due pazienti con TDT trattati nello studio CLIMB-111 e al primo paziente con anemia falciforme trattato nello studio CLIMB-121.

«Nei miei 25 anni di esperienza nel trattamento di bambini e giovani adulti con anemia falciforme e beta talassemia, ho visto come queste malattie possano influire negativamente sulla vita dei pazienti in modo significativo» ha detto **Haydar Frangoul**, del Sarah Cannon Research Institute e autore senior dello studio. «I risultati preliminari di questi studi sono incoraggianti e dimostrano la possibilità di una cura funzionale per i pazienti che soffrono di queste malattie».

Lo studio CLIMB-111

CLIMB-Thal-111 è uno studio di fase 1/2, in aperto, tuttora in corso, progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia di una

singola somministrazione di CTX001 in pazienti affetti da TDT di età compresa tra 18 e 35 anni.

Gli sperimentatori puntano ad arruolare fino a 45 pazienti e seguiranno i pazienti per circa 2 anni dopo l'infusione. A ciascun paziente verrà chiesto di partecipare a uno studio di follow-up a lungo termine.

Finora sono stati trattati con CTX001 cinque pazienti e in tutti i casi l'attecchimento delle cellule è avvenuto con successo.

Inoltre, lo studio è stato ampliato in modo da consentire l'arruolamento di pazienti con genotipo β^0/β^0 ed è in fase di ulteriore ampliamento per consentire l'arruolamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni.

Al congresso EHA nuovi dati su due pazienti trattati con TDT

I dati presentati al congresso EHA forniscono la prova di concetto della fattibilità clinica della terapia con CTX001 in pazienti con TDT e includono dati con un follow-up più lungo sul primo paziente trattato con questa terapia (i primi dati erano stati annunciati nel novembre 2019) e nuovi dati relativi al secondo paziente trattato.

Il primo paziente con TDT trattato con la terapia sperimentale ha un genotipo $\beta^0/IVS-I-110$, associato a un fenotipo di malat-

tia grave simile a quello associato al fenotipo $\beta 0/\beta 0$. Questo paziente aveva un fabbisogno trasfusionale di 34 unità di globuli rossi all'anno (tasso annualizzato durante i 2 anni precedenti lo studio).

Come riportato lo scorso anno, il tempo di attecchimento dopo l'infusione di CTX001 è stato di 33 giorni per i neutrofili e 37 giorni per le piastrine.

Dopo l'infusione della terapia si sono manifestati due eventi avversi gravi, nessuno dei quali, tuttavia, è stato considerato associato a CTX001: polmonite in presenza di neutropenia e malattia epatica veno-occlusiva attribuita al condizionamento con busulfano, entrambi successivamente risolti.

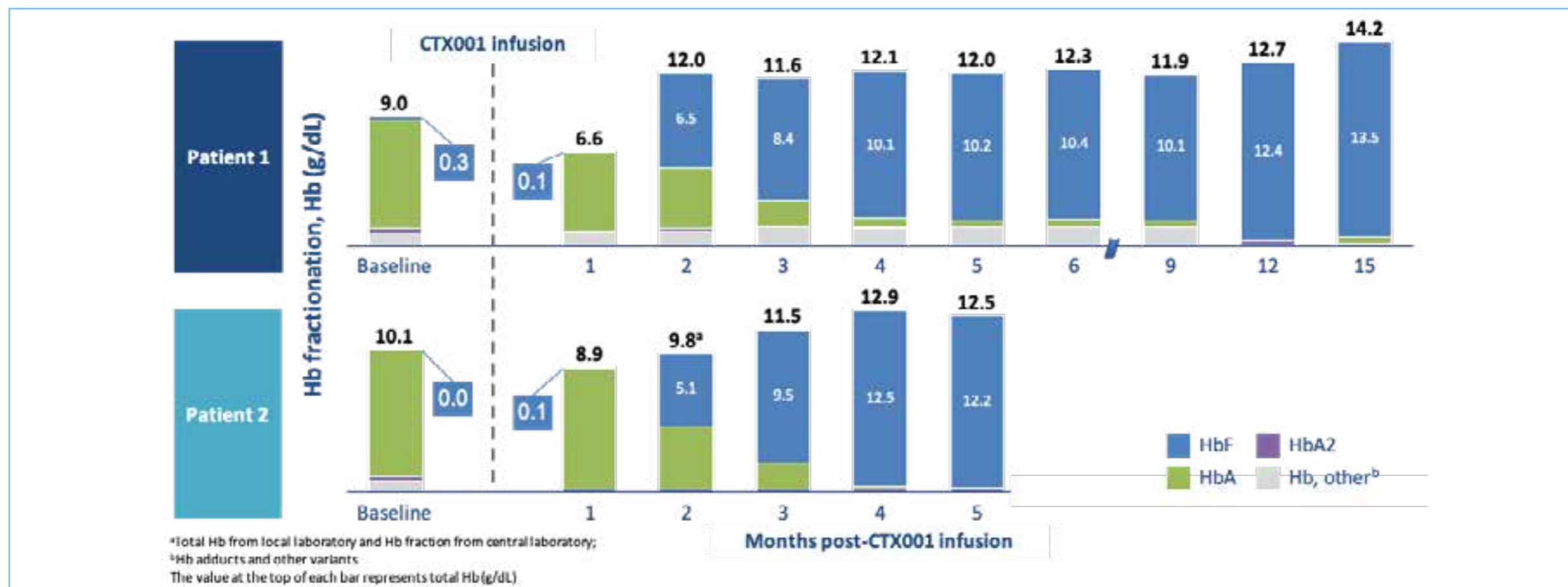
I nuovi dati presentati all'EHA mostrano che a 15 mesi dall'infusione di CTX001, il paziente era indipendente dalle trasfu-

sioni e aveva livelli di emoglobina totale pari a 14,2 g/dl, di emoglobina fetale pari a 13,5 g/dl e una percentuale di cellule F (eritrociti che esprimono emoglobina fetale) pari al 100,0%. L'editing allelico del midollo osseo è risultato del 78,1% a 6 mesi e del 76,1% a un anno.

Il secondo paziente trattato con CTX001 ha un genotipo $\beta 0/IVS-II-745$ e il suo fabbisogno trasfusionale prima dello studio era pari a 61 unità di globuli rossi all'anno.

Il tempo di attecchimento dei neutrofili è risultato di 36 giorni e quello delle piastrine di 34 giorni.

Dopo l'infusione di CTX001 si sono manifestati due eventi avversi gravi, nessuno dei quali è stato considerato associato al farmaco: una polmonite e un'infezione delle vie respiratorie superiori; entrambe successivamente risoltesi.



A 5 mesi dall'infusione di CTX001, il paziente era indipendente dalle trasfusioni e aveva livelli di emoglobina totale pari a 12,5 g/dl, di emoglobina fetale pari a 12,2 g/dl e una percentuale di cellule F pari al 99,4%.

Lo studio CLIMB-121

CLIMB-SCD-121 è uno studio di fase 1/2 in aperto, tuttora in corso, progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia di una singola somministrazione di CTX001 in pazienti con anemia falciforme severa grave di età compresa tra 18 e 35 anni.

Anche in questo caso, l'obiettivo dell'arruolamento è di 45 pazienti, che saranno seguiti per circa 2 anni dopo l'infusione. A ciascuno verrà chiesto di partecipare a uno studio di follow-up a lungo termine.

Finora sono stati trattati con CTX001 due pazienti e in entrambi i casi l'attecchimento ha avuto successo.

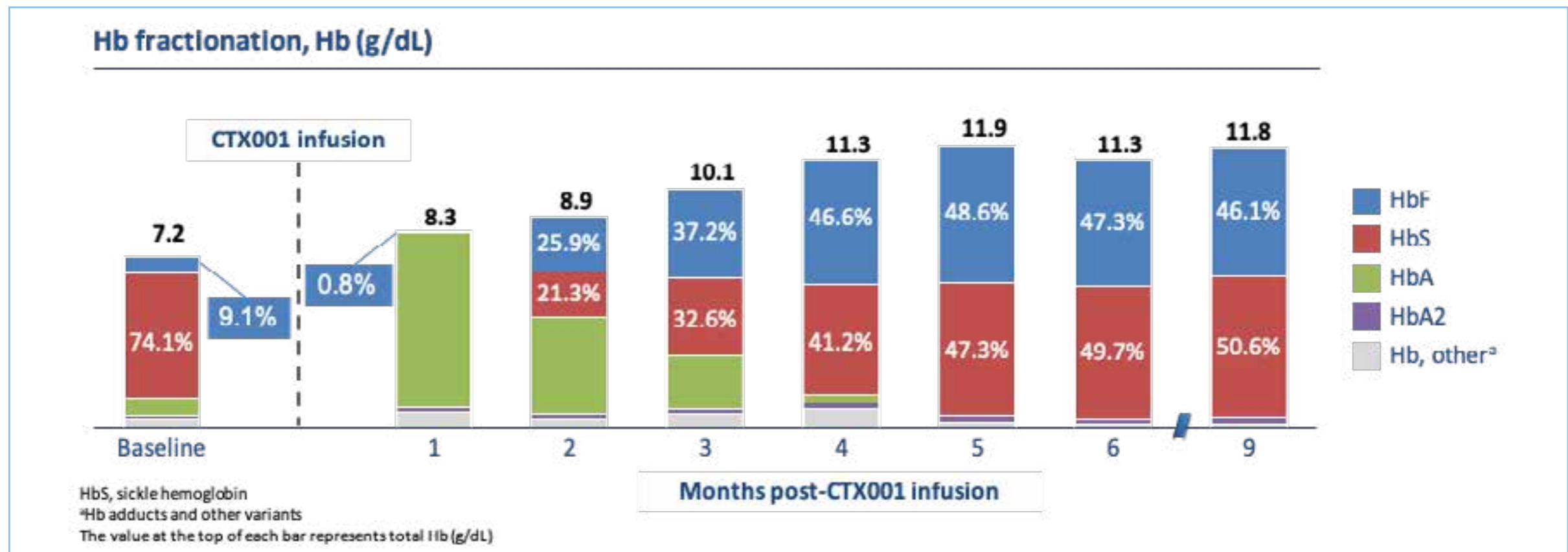
Nuovi dati sul primo paziente con anemia falciforme severa trattato con CTX001

I dati presentati all'EHA si riferiscono a un periodo di follow-up più lungo relativo al primo paziente con anemia falciforme grave trattato con CTX001. I dati precedenti erano stati presentati anche in questo caso nel novembre 2019.

Prima dello studio, questo paziente aveva presentato sette crisi vaso-occlusive (VOC) e necessitava di cinque trasfusioni di unità di globuli rossi (tasso annualizzato durante i 2 anni precedenti lo studio).

Il tempo di attecchimento dei neutrofili e delle piastrine (dato riportato lo scorso anno) è risultato pari a 30 giorni.

Dopo l'infusione di CTX001 il paziente ha sviluppato tre eventi avversi gravi, nessuno dei quali è stato considerato associato a CTX001: sepsi in presenza di neutropenia, colelitiasi e dolore addominale, tutti risolti successivamente.



I nuovi dati presentati all'EHA mostrano che a 9 mesi dall'infezione di CTX001, il paziente non aveva più VOC, aveva raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni e aveva livelli di emoglobina totale pari a 11,8 g/dl, di emoglobina fetale pari a 46,1% e una percentuale di cellule F pari al 99,7%. L'editing allelico del midollo osseo a 6 mesi è risultato dell'81,4%.

Dopo un'interruzione dovuta all'emergenza Covid-19, gli studi stanno proseguendo e le aziende che stanno sviluppando il farmaco (CRISPR Therapeutics e Vertex) prevedono di fornire ulteriori dati nella seconda metà del 2020.

CTX001

CTX001 è un farmaco sviluppato nell'ambito di un accordo di co-sviluppo e co-commercializzazione tra le società CRISPR Therapeutics e Vertex.

Il prodotto è una terapia sperimentale basata sull'impiego ex vivo della tecnica di editing genomico CRISPR-Cas9, attualmente in valutazione per il trattamento di pazienti affetti da (TDT) o da forme gravi di anemia falciforme. CTX001 si basa su un processo di manipolazione genetica di cellule staminali ematopoietiche prelevate dai pazienti allo scopo di riprogrammarle per produrre alti livelli di emoglobina fetale all'interno dei globuli rossi.

L'emoglobina fetale è una forma di emoglobina naturalmente presente alla nascita, che successivamente viene sostituita dalla sua forma adulta. L'aumento dei livelli di emoglobina fetale in seguito alla somministrazione di CTX001 potrebbe diminuire il bisogno di trasfusioni per i pazienti con TDT e alleviare le crisi falcemiche dolorose e debilitanti nei pazienti con anemia falciforme.

Grazie ai risultati ottenuti finora in questi studi, CTX001 ha ricevuto sia dalla Food and Drug Administration sia dalla European Medicines Agency la designazione di farmaco orfano e dall'agenzia statunitense la Fast Track Designation, che garantisce un iter regolatorio accelerato, sia per la TDT sia per l'anemia falciforme.

La tecnologia CRISPR-Cas9

L'editing del genoma è una strategia che consente la correzione mirata di una sequenza di DNA. La tecnica si basa sull'impiego di enzimi chiamati nucleasi, che si comportano come 'forbici molecolari', in grado di tagliare il DNA nel punto desiderato. La tecnologia di editing genomico più nota è chiamata CRISPR-Cas9.

Questa tecnologia può produrre mutazioni puntiformi, indistinguibili da quelle naturali, che possono essere impiegate per spegnere un gene dannoso. Oppure è possibile operare correzioni più estese, servendosi di uno stampo che suggerisca le lettere giuste, per far sì che un gene difettoso possa tornare funzionante. Se necessario, è possibile anche inserire un segmento nuovo di DNA, che conferisca una nuova caratteristica utile.

Elisa Spelta

Bibliografia:

S. Corbacioglu, et al. Initial safety and efficacy results with a single dose of autologous CRISPR-CAS9 modified CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells in transfusion-dependent β -thalassemia and sickle cell disease. EHA 2020; abstract S280. [Leggi](#)

Anemia falciforme, riduzione quasi totale delle complicanze con la terapia genica LentiGlobin

La terapia genica sperimentale LentiGlobin ha portato a una riduzione quasi completa (99,5%) delle crisi vaso-occlusive (VOC) e della sindrome toracica acuta (ACS) in pazienti adulti e adolescenti affetti da anemia falciforme, trattati nello studio di fase 1/2 **HGB-206**, tuttora in corso.

Nuovi dati del trial sono stati presentati al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), quest'anno tenuto in modalità virtuale a causa della pandemia causata dal nuovo coronavirus.

«In oltre 10 anni di esperienza maturati nel trattamento dell'anemia falciforme, ho avuto modo di osservare che le crisi dolorose lancinanti di cui soffrono i pazienti rappresentano uno degli aspetti più complessi e frustranti di questa patologia» ha affermato la prima autrice dello studio, **Julie Kanter**, della University of Alabama di Birmingham. «I risultati incoraggianti di questo studio, da cui emerge che nei pazienti le VOC e ACS sono quasi completamente eliminate, suggeriscono che LentiGlobin possa avere un impatto significativo per tutti coloro che convivono con l'anemia falciforme».



Dott.ssa Raffaella Colombatti

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



«Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti con una malattia fenotipicamente molto grave, non controllata da altre forme di trattamento, come ad esempio l'idrossiurea, e che non hanno un donatore familiare compatibile per poter fare il trapianto, mostrano che in questo contesto la terapia genica è l'unico trattamento possibile. Essendo così efficace sia per le crisi vaso occlusive, sia per l'anemia, rappresenta una speranza che altrimenti questi pazienti così gravi non avrebbero» ha commentato ai nostri microfoni **Raffaella Colombatti**, della Clinica di Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova, e coordinatrice del Gruppo Patologie del Globulo Rosso dell'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP).

«La terapia genica è una nuova modalità di trattamento che è destinata ad avere un ruolo estremamente importante nel trattamento dei pazienti affetti da emoglobinopatie, in particolare anemia falciforme e beta talassemia. Si tratta di due malattie croniche che richiedono una medicalizzazione per tutta la vita e ad oggi, purtroppo, l'unica possibilità terapeutica potenzialmente curativa, il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche, ha potuto essere riservato solamente a una minoranza di pazienti, a causa di controindicazioni o per la difficoltà di trovare un donatore compatibile. Una modalità di trattamento innovativa come la terapia genica apre nuovi spiragli per offrire un trattamento potenzialmente curativo a quella maggioranza di pazienti che non può sottoporsi al trapianto» ha aggiunto **Marco Zecca**, Direttore dell'UOC di Oncoematologia Pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo di Pavia e Presidente dell'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP).

in
30"

Lo studio HGB-206

PATOLOGIA

Anemia falciforme

TIPO DI STUDIO

Studio di fase 1/2, in aperto

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti affetti da anemia falciforme con malattia severa, che avevano fallito le terapie precedenti e con un carico di malattia significativo in termini di dolore e di ricoveri

N. DI PAZIENTI ANALIZZATI (GRUPPO C)

25

TRATTAMENTO VALUTATO

Terapia genica LentiGlobin

RISULTATI PRINCIPALI

Riduzione media del 99,5% del tasso annualizzato di VOC e ACS.

MESSAGGIO CHIAVE

La terapia genica rappresenta un trattamento potenzialmente curativo per i pazienti con anemia falciforme

L'anemia falciforme

L'anemia falciforme è una malattia genetica grave, progressivamente invalidante, causata da una mutazione del gene della β -globina, che induce la produzione di un'emoglobina falcemica anomala (HbS).

La presenza dell'HbS fa sì che i globuli rossi assumano una forma di falce e diventino quindi fragili, tanto da portare, come conseguenza, a un'anemia emolitica cronica, a vasculopatia e a VOC imprevedibili e dolorose. Per gli adulti e i bambini affetti dalla malattia, ciò può tradursi in episodi di dolore e in altre complicanze acute devastanti o potenzialmente letali – quali l'ACS, ictus e infezioni – nonché in complicanze croniche a carico degli organi, circostanza che può contribuire alla morbilità e alla morte prematura di questi pazienti.

«In Italia non abbiamo dati precisi sulla diffusione di questa patologia, perché non abbiamo due strumenti che sono cruciali per fornire questi dati con precisione: uno screening neonatale nazionale universale, esteso su tutto il territorio nazionale – ci sono solo alcuni progetti mirati in alcune Regioni o in alcune Province italiane – e un registro nazionale dei pazienti con anemia falciforme» ha detto Colombatti. «Le stime, basate su survey e studi effettuati a livello nazionale, parlano tuttavia di circa 3-4000 malati affetti da questa patologia in Italia».

La terapia genica LentiGlobin

LentiGlobin è una terapia genica sperimentale in fase di studio come potenziale trattamento per l'anemia falciforme, ma anche per la beta-talassemia. Il programma di sviluppo clinico nell'anemia falciforme comprende lo studio di fase 1/2 HGB-206 e lo studio di fase 3 HGB-210 attualmente in corso.

LentiGlobin è una terapia autologa sviluppata in modo da aggiungere copie funzionali di una forma modificata del gene

della β -globina nelle cellule staminali ematopoietiche del paziente. Se il trattamento si dimostra efficace, i globuli rossi dei pazienti riescono a produrre un'emoglobina anti-falcemica che può abbassare il livello di emoglobina falcemica, riducendo i globuli rossi falcemici, l'emolisi e altre complicanze.

Dal punto di vista regolatorio, LentiGlobin ha ricevuto dalla Commissione europea la designazione di farmaco orfano per il trattamento dell'anemia falciforme, ma il prodotto è ancora al vaglio dell'agenzia europea per i medicinali. La Food and drug administration statunitense ha concesso a LentiGlobin lo status di farmaco orfano, la designazione di terapia avanzata per la medicina rigenerativa e di malattia rara pediatrica nel trattamento dell'anemia falciforme.

Al 3 marzo 2020, erano stati trattati con LentiGlobin negli studi di fase 1/2 HGB-205 e HGB-206 un totale di 37 pazienti affetti da anemia falciforme.

Lo studio HGB-206

Lo studio HGB-206 è uno studio di fase 1/2 attualmente in corso, in aperto, sviluppato per valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia genica LentiGlobin in pazienti affetti da anemia falciforme, con diversi genotipi.

I pazienti arruolati nello studio presentavano una malattia severa, avevano fallito le terapie precedenti e avevano un carico di malattia significativo in termini di dolore e di ricoveri. «I pazienti, che avevano tra i 12 e i 50 anni, avevano una storia clinica di importanti eventi vaso-occlusivi gravi, intesi come le sindromi toraciche acute e gli episodi di dolore, priapismo e sequestro epatico e splenico nei 2 anni precedenti il trattamento con LentiGlobin. Ricordiamo che le crisi vaso-occlusive dolorose e le sindromi toraciche acute sono i principali motivi di ricovero in questi pazienti» ha spiegato Colombatti.

I partecipanti sono stati sottoposti alla raccolta delle cellule CD34+ mediante mobilizzazione con plerixafor/aferesi; le cellule così raccolte sono state quindi sottoposte a trasduzione mediante un vettore lentivirale (BB305 LVV) per introdurre il gene della β -globina anti-falcemica (β^{A-T87Q}). Dopo essere stati sottoposti a un condizionamento mieloablativo con busulfano, i pazienti sono stati sottoposti all'infusione delle cellule ingegnerizzate, cioè la terapia LentiGlobin.

Nel trial sono state incluse tre coorti di trattamento – A, B e C – e i dati presentati al congresso dell'EHA si riferiscono all'ultimo gruppo, nel quale sono state ottimizzate sia le modalità di raccolta delle cellule staminali, sia il processamento delle stesse sia le modalità di infusione. Il gruppo C era costituito da 25 pazienti trattati con LentiGlobin con un follow-up fino a 24,8 mesi (valore medio: 12,1 mesi; min-max.2,8-24,8 mesi).

Riduzione quasi del 100% delle VOC e dell'ASC

Tra i 14 pazienti valutati, è stata riscontrata una riduzione media del 99,5% (IC al 95% 92,4-100%) del tasso annualizzato di VOC e ACS rispetto a prima del trattamento. «È un risultato estremamente significativo, dato che questi pazienti avevano un carico di malattia dovuto alle VOC e alle ACS e un numero di ricoveri causati dalla malattia molto importanti» ha commentato Colombatti.

In questo gruppo di pazienti non sono state registrate ACS o VOC gravi fino a 24 mesi dopo il trattamento con LentiGlobin. Per fare un confronto, nei 2 anni

precedenti questi stessi pazienti erano andati incontro a una mediana di 8 eventi (range: 4 -28).

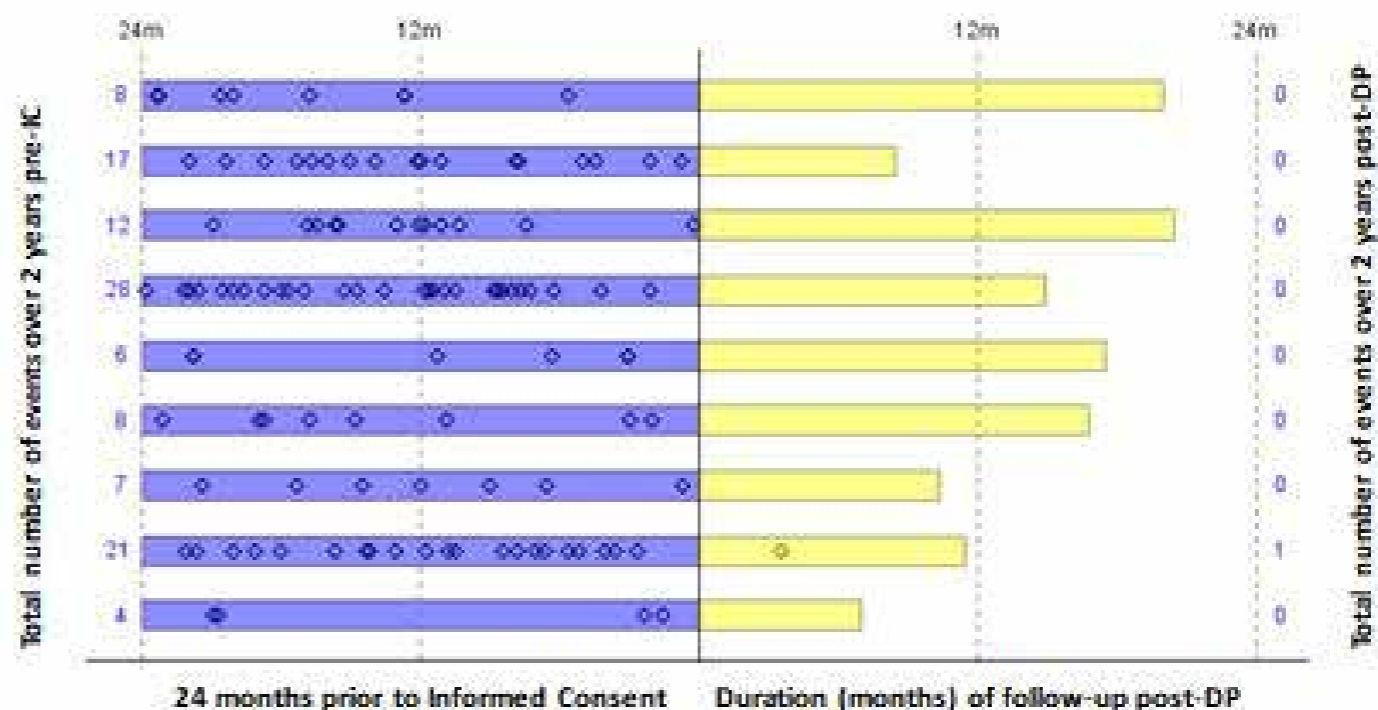
In un paziente, circa 3,5 mesi dopo il trattamento con LentiGlobin è stata osservata una VOC non grave di grado 2.

Indipendenza trasfusionale a 3 mesi dal trattamento del 100%

Tutti i pazienti di questo gruppo hanno potuto interrompere le regolari trasfusioni di sangue e mantenere l'indipendenza dalle trasfusioni a 3 mesi dal trattamento.

In 16 pazienti per i quali il follow-up era di almeno 6 mesi, i valori medi di emoglobina anti-falcemica derivata dalla terapia

Figure 1. Reduction of VOC + ACS post-LentiGlobin treatment in HGB-206 Group C



Investigator-reported adverse events of VOC or ACS are shown. Patients with ≥ 4 VOC/ACS at baseline before IC and with ≥ 6 months of follow-up post-IC infusion are included. ACS, acute chest syndrome; DP, drug product; IC, informed consent; VOC, vaso-occlusive crisis.

genica, HbA^{T87Q}, sono rimasti al di sopra del 40% dell'emoglobina totale. All'ultima visita, in base ai dati riportati, i livelli totali di emoglobina e di HbA^{T87Q} risultavano compresi - rispettivamente - tra 9,6 e 16,2 g/dl e tra 2,7 e 9,4 g/dl.

«Nelle persone con anemia falciforme, in genere il valore dell'HbS media è superiore all'85-90% del totale, mentre nei pazienti dello studio HGB-206, dopo il trattamento con LentiGlobin, è risultato inferiore al 60% e quello dell'Hb anti-falcemica, l'HbA^{T87Q}, ha superato il 40%» ha riferito Colombatti.

«Inoltre, l'emoglobina totale media è aumentata di 3 g/dl rispetto al valore basale, prima della terapia genica» ha aggiunto l'esperta. «Anche questo è un risultato significativo, dal momento che fra le principali complicanze dell'anemia falciforme, oltre alle VOC e alla ACS, ci sono anche l'anemia e l'emolisi, che causano un danno d'organo cumulativo a livello di diversi organi, ragion per cui mantenere alti i livelli di emoglobina è molto importante».

Riduzione dell'emolisi

Tali risultati sono ulteriormente rafforzati dalla riduzione dei marcatori principali dell'emolisi osservata dopo il trattamento con LentiGlobin e dai risultati delle analisi esplorative nelle quali si è valutata la relazione tra la terapia genica con LentiGlobin e la fisiologia dei globuli rossi.

L'analisi su un sottogruppo di pazienti ha mostrato che in media la percentuale di globuli rossi contenenti HbA^{T87Q} tra i pazienti trattati con LentiGlobin è risultata $\geq 70\%$ al mese 6 (in 9 pazienti) e circa 90% al mese 18 (9) dopo il trattamento. Ciò è indicativo di una distribuzione pancellulare dell'HbA^{T87Q}, ritenuta fondamentale affinché LentiGlobin possa esercitare la propria azione e modificare l'anemia falciforme.

Profilo di sicurezza coerente con quello del condizionamento mieloablativo

Al 3 marzo 2020, i dati sulla sicurezza relativi a tutti i pazienti dello studio HGB-206 rispecchiavano la presenza dell'a-



Prof. Marco Zecca
Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



nemia falciforme sottostante e gli effetti collaterali noti associati al prelievo di cellule staminali ematopoietiche e al condizionamento mieloablativo, al quale il paziente deve essere sottoposto prima dell'infusione delle cellule staminali modificate geneticamente in modo da contenere il gene della β -globina anti-falcemica.

Non si sono verificati eventi avversi severi associati a LentiGlobin e gli eventi avversi non severi sono stati di intensità da lieve a moderata e circoscritti.

Un paziente che prima del trattamento aveva una storia clinica di frequenti eventi vaso-occlusivi (VOE), ipertensione polmonare, trombosi venosa, apnea notturna e asma non ha riportato VOE dopo il trattamento, ma è improvvisamente deceduto 20 mesi dopo la somministrazione di LentiGlobin. L'esame autoptico ha rilevato una dilatazione del muscolo cardiaco con fibrosi, consentendo di concludere che il decesso fosse dovuto a cause cardiovascolari complicate dall'asma e dall'anemia falciforme. Il medico curante e un comitato di monitoraggio indipendente hanno concordato che il decesso difficilmente potesse ritenersi associato alla terapia genica LentiGlobin.

«Profilo di sicurezza ottimo»

«Il profilo di sicurezza dei nuovi vettori lentivirali è estremamente elevato. Dobbiamo considerare che questi vettori e i protocolli di trattamento di inserzione genica sono andati incontro a un processo di perfezionamento sia in termini di efficacia sia di sicurezza; da questo punto di vista, quindi, ci troviamo di fronte a una tecnologia estremamente affidabile. I pazienti sottoposti a terapia genica vengono poi monitorati a lungo nel tempo per valutare eventuali complicanze nel breve e nel lungo termine» ha spiegato Zecca, commentando i dati di sicurezza del farmaco.

«Lo studio HGB-206 si è focalizzato sui pazienti con anemia falciforme, una popolazione delicata, che spesso ha già avuto una storia clinica di gravi complicanze, e per la quale valutare il profilo di sicurezza è estremamente importante. Ebbene, il profilo di sicurezza è stato ottimo, in particolare per quanto riguarda la tossicità acuta legata alla chemioterapia mieloablativa, non si sono osservati eventi maggiori ad esclusione di un caso di malattia veno-occlusiva epatica risoltosi rapidamente» ha aggiunto il professore

Di fatto, ha concluso Zecca, «il profilo di sicurezza e tollerabilità mostrato da LentiGlobin in questo studio è quello che ci aspettavamo ed è sicuramente migliore rispetto a quello della terapia convenzionale, come il trapianto di cellule staminali ematopoietiche».

Elisa Spelta e Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J. Kanter, et al. Outcomes in patients treated with lentiglobin for sickle cell disease (scd) gene therapy: updated results from the phase 1/2 hgb-206 group c study. EHA 2020; abstract S282. [Leggi](#)

Covid-19: per chi soffre di emoglobinopatie il rischio potrebbe essere maggiore

Le persone con anemia falciforme, talassemia e altre anemie rare, possono essere più vulnerabili agli esiti negativi del Covid-19, secondo uno studio epidemiologico presentato al convegno annuale della European Society of Hematology (EHA), che quest'anno si è tenuto in modalità virtuale proprio a causa dell'emergenza causata dal nuovo coronavirus.

L'anemia falciforme e la talassemia sono gravi malattie del sangue ereditarie che rientrano nel gruppo delle emoglobinopatie, particolarmente frequenti nella popolazione di alcune minoranze etniche in Inghilterra.

Per garantire buoni standard e un accesso equo alle cure, il Servizio sanitario nazionale inglese ha messo a punto una rete di assistenza regionale per i pazienti affetti da emoglobinopatie, supervisionato da un comitato di esperti, il National Haemoglobinopathy Panel.

A partire da marzo 2020, il governo del Regno Unito ha messo in campo misure di prevenzione per proteggere i pazienti molto vulnerabili ritenuti ad alto rischio di contagio e complicanze da Covid-19. Su consiglio del National Haemoglobinopathy Panel queste misure sono state estese anche ai pazienti con tutti i sottotipi di anemia falciforme, così come ad alcuni pazienti affetti da talassemia e da rare anemie ereditarie.

Inoltre, il National Haemoglobinopathy Panel ha permesso di far fronte in tempi rapidi all'emergenza Covid-19 e ha facilitato la raccolta di dati nazionali sui nuovi casi in questi pazienti.

I dati raccolti sui pazienti con emoglobinopatie

In meno di un mese, dai primi di aprile ai primi di maggio, i 10 centri di coordinamento regionali per l'emoglobinopatia in Inghilterra hanno segnalato 195 casi, di cui 86 uomini e 109 donne, con un'età media di 33 anni. Tra loro anche 20 bambini e ragazzi sotto i 18 anni.

L'84% soffriva di anemia falciforme, il 12,7% di talassemia e il restante 3,1% di anemia di Blackfan-Diamond (DBA) e altri tipi di anemie rare.

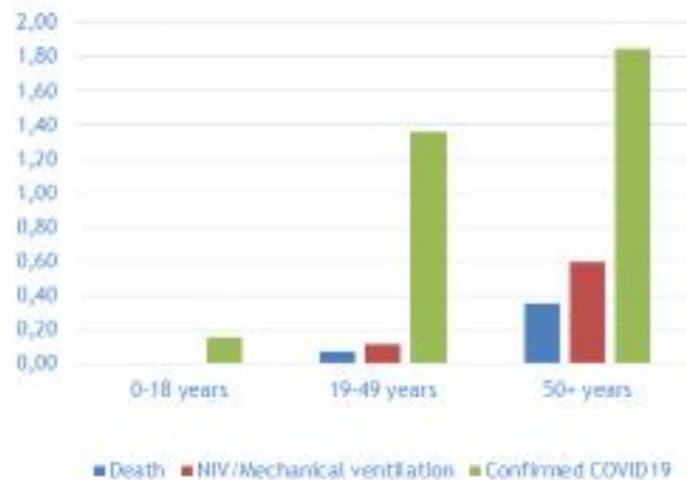
La PCR per l'RNA di SARS-CoV-2 (il test molecolare utilizzato per confermare l'infezione) è risultata positiva in 98 dei 154 casi presi in esame.

Il 74% dei pazienti (143) è stato ricoverato in ospedale e il 10,5% (15), tutti adulti, nelle unità di terapia intensiva. Di questi ultimi, sette hanno richiesto una ventilazione non invasiva, quattro ventilazione meccanica e quattro entrambe le modalità di ventilazione.

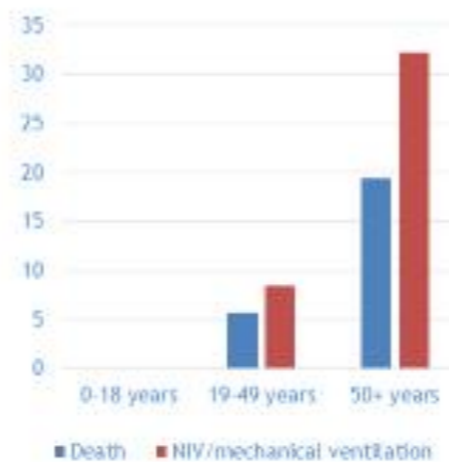
I ricercatori hanno analizzato gli outcome nei casi che avevano completato tutto il decorso dell'infezione (168). Di questi, il 92,3% (155 pazienti) si è ripreso e il 7,7% è deceduto. Sette degli 8 pazienti con anemia falciforme che sono stati sottoposti a ventilazione meccanica sono poi deceduti. Infine, il 10,7% dei casi segnalati era ancora ospedalizzato al momento del completamento dello studio (6 maggio 2020).

Outcomes by Age Group in Sickle Cell Disease

% of SCD population registered on National Haemoglobinopathy Register



% of COVID19- confirmed cases



Un dato senz'altro importante è che nei bambini non si è verificato nessun decesso in ospedale per Covid-19, mentre la mortalità tra gli adulti ricoverati è stata del 9,8%.

L'85% dei decessi si è registrato in pazienti con anemia falciforme (11 su 13) ed è emerso che il tasso di mortalità negli uomini era inferiore rispetto alle donne (6,9% contro 8,3%). Inoltre, sette dei 13 pazienti deceduti presentava comorbidità.

I risultati dello studio sono comunque in linea con precedenti indagini epidemiologiche: i bambini hanno un minor rischio di decesso e il tasso di mortalità aumenta con l'età. Inaspettatamente, invece, la mortalità dovuta al Covid-19 non ha mostrato una chiara correlazione con la gravità clinica della condizione sottostante o con il genere.

Le conclusioni degli esperti

Nonostante le indicazioni per ridurre il rischio di contagio nei soggetti estremamente vulnerabili al nuovo coronavirus, un

numero significativo di pazienti affetti da emoglobinopatie è stato infettato dal SARS-CoV-2.

Fattori socioeconomici e la trasmissione nosocomiale possono aver contribuito alla trasmissione virale.

Inoltre, la bassa incidenza di casi nei bambini è commisurata al decorso generalmente lieve del Covid-19 in questi pazienti, suggerendo che l'isolamento potrebbe non essere necessario per tutti i bambini con anemia falciforme e talassemia.

L'aumento della mortalità con l'aumentare dell'età è coerente con l'effetto demografico già noto per il Covid-19. Inol-

tre, i pazienti con danno d'organo cronico potrebbero essere a rischio maggiore, indipendentemente dall'età. Inaspettatamente, invece, la mortalità per Covid-19 non ha mostrato una chiara correlazione con la gravità clinica della condizione sottostante o con il genere.

Un'ulteriore analisi dei dati raccolti nel Regno Unito, assieme a quelli di altri registri internazionali, potrebbe fornire un quadro più chiaro della suscettibilità al Covid-19 e dei fattori di rischio di esiti gravi in questi gruppi di pazienti.

Nel frattempo, gli esperti raccomandano cautela nell'abbandonare le precauzioni attuate per proteggere questi soggetti.

Elisa Spelta

Bibliografia

P. Telfer, et al. Real-time national survey of COVID-19 in hemoglobinopathy and rare inherited anemia patients. EHA 2020; abstract LB2606. [Leggi](#)

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Sindromi mielodisplastiche, luspatercept riduce il sovraccarico di ferro.
Aumento della dose non inficia la sicurezza

Sindromi mielodisplastiche ad alto rischio, risultati incoraggianti per pevonedistat in fase 2

Sindrome mielodisplastica, meno trasfusioni con imetelstat,
capostipite degli inibitori della telomerasi



Seguici sulla pagina PharmaStar di LinkedIn



LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

MIELOMA
MULTIPLO

LINFOMI

EMOGLOBINO-
PATIE

SINDROMI MIELO-
DISPLASTICHE

SINDROMI MIELO-
PROLIFERATIVE

VARIE

Sindromi mielodisplastiche, luspatercept riduce il sovraccarico di ferro.

Aumento della dose non inficia la sicurezza

Luspatercept, un nuovo farmaco, capostipite della classe degli agenti che stimolano la maturazione eritroide (EMA), riduce il sovraccarico di ferro nei pazienti con anemia da sindrome mielodisplastica (MDS) che sono dipendenti dalle trasfusioni e l'aumento della dose del farmaco non comporta maggiori problemi di sicurezza.

Lo evidenziano due sottoanalisi dello studio di fase 3 **MEDALIST** presentate al congresso della European Hematology Association (EHA), che quest'anno si è svolto in modalità virtuale a causa dell'emergenza coronavirus.

I pazienti con anemia da sindrome mielodisplastica a basso rischio, nella maggior parte dei casi, diventano col tempo dipendenti dalle trasfusioni. E questa dipendenza porta con sé la complicità del sovraccarico di ferro. Inoltre, nei soggetti con sindrome mielodisplastica con sideroblasti ad anello, il sovraccarico di ferro si può presentare anche prima delle trasfusioni a causa di una eritropoiesi inefficace.

«Luspatercept è una forma modificata del recettore dell'attività di tipo 2b ed è un agente che stimola la maturazione dei globuli rossi ed è quindi diverso dall'eritropoietina» ha spiegato ai



Dott.ssa Esther Natalie Oliva

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



nostri microfoni **Esther Natalie Oliva**, dell'UOC di Ematologia dell'Ospedale Bianchi-Melacrino-Morelli di Reggio Calabria. «Si tratta di un farmaco che viene somministrato sottocute ogni 3 settimane ed è indicato per i pazienti con sindrome mielodisplastica con sideroblasti ad anello, a basso rischio e dipendenti dalle trasfusioni».

«Nello studio MEDALIST, si è raggiunta l'indipendenza dalle trasfusioni per almeno 8 settimane nei primi 6 mesi in una quota significativamente maggiore di pazienti trattati con luspatercept rispetto al placebo. È stata poi confermata l'indipendenza trasfusionale per 12 settimane nel primo anno del trial e il farmaco si è dimostrato ben tollerato» ha specificato l'esperta.

Lo studio MEDALIST

Lo studio di fase 3 MEDALIST, pubblicato lo scorso gennaio sul New England Journal of Medicine, è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, in cui si sono valutate efficacia e sicurezza di luspatercept in pazienti con sindrome mielodisplastica a rischio molto basso, basso e medio, senza delezione del 5q, con sideroblasti ad anello.

Nello studio, una percentuale maggiore di pazienti trattati col farmaco (37,9% vs 13,2%) ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 8 settimane durante le prime 24 settimane dello studio, rispetto al placebo. La sperimentazione ha quindi centrato l'endpoint primario.

Inoltre, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con luspatercept ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni per almeno 12 settimane durante le prime 24 e 48 settimane dello studio.

Per quanto riguarda la sicurezza, la maggior parte degli eventi avversi associati al trattamento sono stati di grado 1/2 ed eventi avversi associati al trattamento di grado 3 o 4 sono stati riportati nel 42,5% dei pazienti che hanno ricevuto luspatercept e nel 44,7% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Proprio sulla base dei risultati dello studio MEDALIST, lo scorso giugno la Commissione europea ha autorizzato l'immissione in commercio di luspatercept per il trattamento di pazienti adulti con anemia dipendente dalle trasfusioni associata a sindrome mielodisplastica o a beta-talassemia.

Analisi sul sovraccarico di ferro

Al congresso EHA di quest'anno è stata presentata una sottoanalisi dello studio di fase 3 MEDALIST che aveva l'obiettivo di valutare i cambiamenti rispetto al basale dei livelli sierici di ferritina e della terapia ferro-chelante utilizzata dai pazienti arruolati nella sperimentazione.

Nella nuova analisi, dei 153 pazienti trattati con luspatercept, 87 (56,9%) e 66 (43,1%) avevano un fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi al basale rispettivamente inferiore a 6 U/8 settimane e pari o superiore a 6 U/8 settimane, contro 43 (56,6%) e 33 (43,4%) dei 76 pazienti trattati con il placebo.

I livelli mediani di ferritina sierica al basale erano pari a 1089,2 (range: 64-5968) µg/l nel gruppo trattato con luspatercept rispetto a 1122,1 (range: 165-5849) µg/l dei pazienti trattati con placebo. Nei soggetti con un fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi al basale ≥ 6 U/8 settimane, il livello mediano (range) di ferritina sierica al basale era rispettivamente di 1306,1 (range: 64-5968) µg/l e 1492,9 (range: 256-5280) µg/l. Inoltre, 71 (46,4%) e 40 (52,6%) pazienti, rispettivamente, facevano una terapia ferro-chelante al basale, tra cui 50 su 66 (75,8%) e 26 su 33 (78,8%) che avevano un carico trasfusionale al basale ≥ 6 U/8 settimane.

Riduzione della ferritina sierica

Una diminuzione rispetto al basale nei livelli mediani di ferritina sierica è stata osservata nei pazienti trattati con luspatercept rispetto ai controlli sia nelle settimane tra la 9 e la 24 (media dei minimi quadrati [LS] -2,7 contro +226,5 µg/l; P = 0,0024) sia nelle settimane fra la 33 e la 48 (media LS -72,0 contro +247,4 µg/l; P = 0,0294).

Una differenza fra i due gruppi, a favore di quello trattato con luspatercept, nella variazione mediana della ferritina sierica rispetto al valore basale è stata osservata anche nei pazienti che non hanno raggiunto il miglioramento ematologico eritroide (HI-E) nelle settimane dalla 1 alla 24 (media LS +73,4 contro +244,2 µg/l; P=0,0777).

Nei pazienti trattati con luspatercept e che avevano un fabbisogno trasfusionale al basale ≥ 6 U/8 settimane, si è osservata una diminuzione dei livelli di ferritina sierica nelle settimane dalla 9 alla 24 rispetto ai controlli, trattati con il placebo (media LS -63,5 contro 271,2 µg/l; P=0,0103).

Inoltre, nei pazienti trattati con luspatercept e con un fabbisogno trasfusionale al basale ≥ 6 U/8 settimane che avevano raggiunto l'HI-E nelle settimane dalla 1 alla-24, la variazione della media dei minimi quadrati rispetto al basale nei livelli di ferritina sierica è stata di -111,4 µg/l nelle settimane dalla 9 alla 24 e di -124,4 µg/l nelle settimane dalla 33 alla 48. Nel sottogruppo di pazienti che avevano un fabbisogno trasfusionale al basale ≥ 6 U/8 settimane, si è osservata una differenza nella variazione media della ferritina sierica rispetto al basale nelle settimane dalla 9 alla 24 anche nei soggetti trattati con luspatercept che non avevano raggiunto l'HI-E nelle settimane dalla 1 alla-24 rispetto al placebo (media LS +3 contro +344,3 µg/l; P=0,0452).

Riduzione della necessità di ferro-chelazione con luspatercept

La variazione della media dei minimi quadrati rispetto al basale nella dose media giornaliera della terapia ferro-chelante nei pazienti trattati con luspatercept è stata di 10,0 mg/die nelle settimane dalla 9 alla 24 e di -148,8 mg/die nelle settimane dalla 33 alla 48. Nei soggetti trattati con il farmaco aventi un fabbisogno trasfusionale al basale ≥ 6 U/8 settimane, la variazione media rispetto al basale nella dose media giornaliera della terapia ferro-chelante è stata di -68,5 mg/d nelle settimane dalla 9 alla 24 e di -327,1 mg/d nelle settimane dalla 33 alla 48.

Questa analisi dimostra che il trattamento con luspatercept ha portato a una riduzione della ferritina sierica, in particolare nei pazienti con un maggiore fabbisogno trasfusionale e livelli elevati di ferritina sierica al basale, che hanno ottenuto una significativa riduzione delle trasfusioni di globuli rossi.

Questo suggerisce che l'effetto di luspatercept sulla ferritina sierica potrebbe essere dovuto non solo alla riduzione delle trasfusioni, ma potenzialmente anche a un effetto più diretto del farmaco sull'eritropoiesi e/o sul metabolismo del ferro. Nel complesso, l'uso del farmaco ha permesso di ridurre il fabbisogno di terapia ferro-chelante.

Effetto della dose sull'efficacia e sulla sicurezza

Un'ulteriore sottoanalisi dello studio MEDALIST riportata quest'anno al congresso dell'EHA ha valutato gli effetti della dose di luspatercept sull'efficacia del trattamento e sugli eventi avversi associati alla terapia.

Nello studio, 153 pazienti sono stati assegnati al trattamento con luspatercept. La dose iniziale era pari a 1,0 mg/kg sottocute ogni 3 settimane. Se i pazienti non raggiungevano l'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi dopo due o più

somministrazioni di farmaco con lo stesso livello di dose, era consentita una titolazione del dosaggio a 1,33 e 1,75 mg/kg.

All'8 maggio 2018, 35 (22,9%), 28 (18,3%) e 90 (58,8%) pazienti erano stati trattati con una dose massima di luspatercept pari rispettivamente a 1,0, 1,33 e 1,75 mg/kg.

Il tempo mediano di aumento della dose a 1,33 o a 1,75 mg/kg nei pazienti che hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 8 settimane è stato circa il doppio (105 e 171 giorni) rispetto ai pazienti che non hanno risposto al trattamento (43 e 91 giorni).

L'aumento della dose è stato necessario più frequentemente nei pazienti con livelli elevati di eritropoietina, con punteggio dell'IPSS-R intermedio e con un maggiore fabbisogno trasfusionale di globuli rossi al basale.

La maggior parte dei pazienti con un fabbisogno trasfusionale al basale ≤ 6 unità/8 settimane ha ottenuto l'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 8 settimane durante le settimane dalla 1 alla 48 (63 pazienti su 108, il 58,3%).

Dei 69 soggetti trattati con luspatercept che hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 8 settimane durante le settimane dalla 1 alla 48, 47 (il 68,1%) hanno ottenuto una prima risposta con la dose da 1,0 mg/kg, cinque (il 7,2%) con la dose da 1,33 mg/kg, e sette (il 10,1%) con quella da 1,75 mg/kg.

Tra i 63 pazienti trattati con il farmaco, che avevano un fabbisogno trasfusionale di globuli rossi al basale ≤ 6 unità/8 settimane e che avevano raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 8 settimane entro le prime 48 settimane, 24 (38,1%) sono stati trattati con 1,0 mg/kg come

livello di dose massimo, 14 (22,2%) con 1,33 mg/kg e 25 (39,7%) con 1,75 mg/kg. In questi 63 pazienti, una prima risposta è stata osservata con la dose pari a 1,0 mg/kg in 47 pazienti (74,6%), con la dose pari a 1,33 mg/kg in due pazienti (3,2%), e con quella pari a 1,75 mg/kg in cinque pazienti (7,9%).

All'1 luglio 2019, su 153 pazienti trattati con luspatercept, rispettivamente in 74 (48,4%) e 9 (5,9%) è stato necessario almeno un dilazionamento della somministrazione e almeno una riduzione di dose. In 13 pazienti (8,5%) si è dovuto ritardare la somministrazione a causa di livelli di Hb pre-somministrazione $\geq 11,5$ g/dl; mentre in tre pazienti (2,0%) si è dovuto ridurre il di dosaggio a causa di un aumento dell'Hb ≥ 2 g/dl rispetto al valore di Hb pre-somministrazione del ciclo di trattamento precedente. Riduzioni di dose dovute a un qualsiasi evento avverso di grado ≥ 3 sono state necessarie in cinque pazienti (il 3,3%). Gli eventi avversi più frequentemente segnalati con luspatercept in genere non sono aumentati a seguito dell'aumento della dose del farmaco da 1,0 a 1,75 mg / kg.

Table. New onset of TEAEs at each dose level.

TEAE, %	1.0 mg/kg n = 153	1.33 mg/kg n = 128	1.75 mg/kg n = 103
Fatigue	17.0	7.8	12.6
Diarrhea	14.4	10.9	10.7
Asthenia	13.1	10.9	13.6
Dizziness	13.7	6.3	8.7
Nausea	13.7	6.3	4.9
Back pain	10.5	5.5	10.7
Headache	13.1	3.9	4.9
Dyspnea	9.2	7.8	7.8

TEAE, treatment-emergent adverse event.

Questa analisi dimostra che la maggior parte dei pazienti con carico trasfusionale al basale ≤ 6 unità/8 settimane che hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 8 settimane nelle prime 48 settimane ha ottenuto la prima risposta con la dose da 1,0 mg/kg. Un ulteriore 11% di pazienti in questo gruppo (e circa il 17% dei responder in generale) ha ottenuto la prima risposta solo con dosi più elevate (1,33 e 1,75 mg/kg) e le escalation di dose hanno contribuito al mantenimento della risposta o al raggiungimento di più episodi di risposta. L'intervallo di dose da 1,0-1,75 mg/kg è stato ben tollerato, senza aumenti dose-dipendenti degli eventi avversi correlati al trattamento.

«Noi abbiamo avuto esperienza di utilizzo del farmaco nei pazienti che hanno partecipato allo studio MEDALIST. Questi pazienti avevano una lunga storia di trasfusione-dipendenza legata alla malattia e hanno potuto ottenere la trasfusione-indipendenza e migliorare sicuramente la percezione della propria qualità della vita; inoltre, non hanno più avuto bisogno di trasfusioni, stanno ancora bene, devono dipendere meno dalle strutture ospedaliere e anche per questo sentono meno l'impatto della malattia» ha concluso Oliva.

Elisa Spelta

Bibliografia

P. Fenaux et al. Effects of luspatercept on serum ferritin in patients (pts) with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts (RS) in the phase 3 MEDALIST trial. EHA 2020; abstract EP807. [Leggi](#)

U. Platzbecker, et al. Assessment of dose-dependent response to luspatercept in patients (pts) with lower-risk myelodysplastic syndromes (IR-MDS) with ring sideroblasts in the phase 3 MEDALIST trial. EHA 2020; abstract EP812. [Leggi](#)



Sindromi mielodisplastiche ad alto rischio, risultati incoraggianti per pevonedistat in fase 2

L'aggiunta del farmaco sperimentale pevonedistat all'azacitidina migliora la sopravvivenza libera da eventi (EFS), aumenta i tassi di risposta completa e di indipendenza dalle trasfusioni, oltre a prolungare numericamente la sopravvivenza globale (OS) nei pazienti con sindromi mielodisplastiche ad alto rischio (HR-MDS) rispetto alla sola azacitidina, con un profilo di sicurezza simile. È quanto emerge dai risultati dello studio di fase 2 **Pevonedistat-2001**, presentato al 25° meeting annuale dell'Associazione europea di ematologia (EHA), nel quale si è valutata appunto la combinazione pevonedistat più azacitidina in pazienti con leucemie rare, tra cui le sindromi mielodisplastiche ad alto rischio.

Pevonedistat è una piccola molecola somministrata per via endovenosa, first in class, che agisce come inibitore dell'enzima attivante la proteina NEDD8 (NAE) ed è sviluppato da Takeda.

Lo studio Pevonedistat-2001 è stato disegnato come un trial *proof-of-concept* per testare l'associazione del nuovo farmaco con l'ipometilante azacitidina in pazienti con HR-MDS, ma anche pazienti con leucemia mielomonocitica cronica ad alto rischio (HR-CMML) e leucemia mieloide acuta a bassa percentuale di blasti (LB-AML).

Per oltre un decennio, non ci sono stati progressi terapeutici significativi per le sindromi mielodisplastiche ad alto rischio e le opzioni terapeutiche attualmente disponibili offrono benefici limitati. Pevonedistat potrebbe essere la prima nuova opzione terapeutica per questi pazienti.

«È emozionante vedere risultati così incoraggianti nello studio Pevonedistat-2001, in particolare nell'HR-MDS, un tipo aggressivo di MDS associato a prognosi sfavorevole, riduzione della qualità di vita e maggiori probabilità di trasformazione in AML» ha detto il primo autore dello studio, **Lionel Adès**, dell'Hôpital Saint-Louis di Parigi. «L'aggiunta di pevonedistat all'attuale standard di cura in pazienti con HR-MDS ha raddoppiato i tassi di remissione completa, ha aumentato la durata della risposta e ha migliorato i risultati a lungo termine, con un profilo di sicurezza simile a quello della sola azacitidina, il che può soddisfare a un bisogno significativo per le persone che devono convivere con questa malattia».

Lo studio Pevonedistat-2001

Pevonedistat-2001 (NCT02610777) è uno studio multicentrico, internazionale di fase 2, randomizzato, controllato e in aperto, progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia di pevonedistat in associazione con azacitidina rispetto all'azacitidina in monoterapia in pazienti con HR-MDS o HR-CMML, o LB-AML, che non erano candidabili al trapianto di cellule staminali e non erano stati trattati in precedenza con ipometilanti.

Il trial ha coinvolto 120 pazienti, assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con pevonedistat 20 mg/m² nei giorni 1, 3 e 5 più azacitidina 75 mg/m² nei giorni 1-5, 8 e 9 o alla sola azacitidina in cicli di 28 giorni fino al manifestarsi di una tossicità inaccettabile, alla ricaduta, alla trasformazione in AML o alla progressione della malattia.

L'endpoint primario dello studio era l'OS, mentre gli endpoint secondari chiave comprendevano l'EFS, il tasso di risposta complessivo (ORR) e la sicurezza.

Prolungamento dell'OS e della EFS con pevonedistat

Anche se non si è raggiunta la soglia della significatività statistica per la differenza di OS fra i due gruppi, il trattamento con la combinazione pevonedistat più azacitidina si è associato a un'OS numericamente superiore rispetto alla sola azacitidina e a una tendenza verso un beneficio riguardo all'EFS, dove l'evento era il decesso o la trasformazione in AML.

Nella popolazione intention-to-treat (120 pazienti), l'OS mediana è risultata di 21,8 mesi nel braccio trattato con pevonedistat, contro 19,0 mesi in quello trattato con il solo ipometilante (HR 0,802; P = 0,334), mentre l'EFS mediana è risultata rispettivamente di 21,0 mesi contro 16,6 mesi.

Risultati nel sottogruppo con HR-MDS

Nel sottogruppo di pazienti più numeroso, quello con HR-MDS, formato da 67 pazienti, l'OS è risultata di 23,9 mesi nel braccio trattato con pevonedistat contro 19,1 mesi nel braccio di confronto, mentre l'EFS mediana è risultata rispettivamente di 20,2 mesi contro 14,8 mesi con la sola azacitidina.

L'aggiunta di pevonedistat all'agente ipometilante ha permesso anche di migliorare i tassi di risposta; infatti, l'ORR è risultato del 79,3% con la combinazione dei due farmaci contro 56,7% con la sola azacitidina, mentre il tasso di CR è risultato rispettivamente del 51,7% contro 26,7% e la durata della risposta (DoR) mediana nel braccio è stata di rispettivamente 34,6 mesi contro 13,1 mesi.

Dei pazienti che al basale erano dipendenti da trasfusione di globuli rossi, quelli che hanno raggiunto l'indipendenza trasfusionale sono stati il 69,2% con pevonedistat più azacitidina contro il 50,0% con la sola azacitidina.

Risultati nei sottogruppi con LB-AML e HR-CMML

L'OS mediana nel sottogruppo di 36 pazienti con LB-AML è risultata di 23,6 mesi nel braccio assegnato alla combinazione con pevonedistat contro 16,0 mesi con la sola azacitidina.

Nel sottogruppo di 17 pazienti con HR-CMML, invece, le mediane sia di OS sia di EFS sono risultate a favore della sola azacitidina, il che potrebbe essere dovuto alle piccole dimensioni del campione e/o alla maggiore eterogeneità dei pazienti.

Aggiunta di pevonedistat non modifica il profilo di sicurezza

Nello studio, il profilo di sicurezza della combinazione con pevonedistat è risultato simile a quello della sola azacitidina e non ha portato a un aumento della mielosoppressione.

Gli eventi avversi più comuni di grado ≥ 3 in entrambi i bracci sono stati neutropenia (33% nel braccio sperimentale contro 27% nel braccio di confronto), neutropenia febbrile (26% contro 29%), diminuzione della conta dei neutrofili (21% contro 10%).

I decessi registrati durante lo studio sono stati il 9% nel gruppo trattato con la combinazione contro 16% in quello trattato con il solo ipometilante.

Già avviata la fase 3

Sulla base dei risultati positivi di questo studio, è già partito lo studio di fase 3 PANTHER (NCT03268954), nel quale si confronteranno gli stessi due trattamenti, pevonedistat più azaci-

tidina verso la sola azacitidina, come terapia di prima linea, in circa 450 pazienti con HR-MDS, HR-CMML e AML, non idonei per il trapianto di cellule staminali o per la chemioterapia di induzione intensiva.

L'arruolamento dei pazienti è stato completato lo scorso autunno e il trial costituirà la base del dossier registrativo che sarà sottoposto agli enti regolatori a livello globale per chiedere l'approvazione di pevonedistat.

Come agisce pevonedistat

Pevonedistat (noto in precedenza con la sigla TAK-924/MLN4924) è il primo e il solo inibitore dell'enzima attivante NEDD8 (NAE) già dimostratosi attivo contro la leucemia mieloide acuta recidivante/refrattaria.

Pevonedistat inibisce il NAE, producendo effetti chiave sulla via dell'ubiquitinazione. NEDD8 è una proteina simile all'ubiquitina che viene modificata e attivata in modo simile a quanto avviene nell'ubiquitinazione da reazioni enzimatiche parallele e sequenziali, che interagiscono e si coordinano all'interno della cellula in modo da modificare, spostare e degradare le proteine attraverso il proteasoma. L'azione di pevonedistat comporta l'interruzione della degradazione proteasomica di alcune proteine.

Il farmaco, in combinazione con azacitidina, ha mostrato di possedere attività antitumorale in studi preclinici e ha mostrato un'attività clinica incoraggiante, associata a una buona tollerabilità, in uno studio di fase 1 su pazienti con AML. Da qui il rationale per il proseguimento del suo sviluppo clinico.

Bibliografia

L. Ades, et al. Phase 2 study of pevonedistat + azacitidine versus azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes/chronic myelomonocytic leukemia or low-blast acute myelogenous leukemia. EHA 2020; abstract S182. [Leggi](#)



Sindrome mielodisplastica, meno trasfusioni con imetelstat, capostipite degli inibitori della telomerasi

Il trattamento con l'inibitore della telomerasi imetelstat ha ridotto in modo significativo la necessità di trasfusioni frequenti di globuli rossi in più del 40% dei pazienti con sindrome mielodisplastica a rischio basso, non portatori della delezione 5q e ricaduti o refrattari al trattamento con agenti che stimolano l'eritropoiesi (ESA), nello studio di fase 2/3 **IMerge**, presentato al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), che quest'anno si è tenuto in forma virtuale per via della pandemia di coronavirus.

Imetelstat

I pazienti con sindrome mielodisplastica a rischio basso che sono trasfusione-dipendenti e hanno una malattia ricaduta o refrattaria al trattamento con ESA hanno poche opzioni terapeutiche a disposizione.

Imetelstat è il capostipite di una nuova classe di farmaci, quella degli inibitori della telomerasi, ed è il primo entrato in fase clinica. Il farmaco ha come bersaglio le cellule che hanno telomeri più corti rispetto alla norma e in cui l'enzima telomerasi è attivo, come quelle tumorali; queste caratteristiche sono state osservate nei pazienti con sindrome mielodisplastica in tutti gli stadi della malattia.

La molecola ha dimostrato di possedere attività clinica contro le neoplasie mieloidi.

Lo studio IMerge

IMerge è un trial di fase 2/3 a braccio singolo, con disegno in aperto, nel quale si è valutato imetelstat in pazienti con sindrome mielodisplastica a basso rischio, non portatori della delezione 5q, ricaduti o refrattari al trattamento con ESA e dipendenti dalle trasfusioni di globuli rossi.

Risultati già ottenuti nella porzione di fase 2 dello studio, e presentati nella scorsa edizione del congresso, hanno dimostrato che imetelstat è in grado di indurre un'indipendenza trasfusionale duratura in questi pazienti.

Al congresso EHA di quest'anno, gli autori hanno presentato dati aggiornati a lungo termine di efficacia e sicurezza, nonché sui biomarker, relativi a 38 pazienti trattati nella porzione di fase 2 dello studio, che era in aperto, e a braccio singolo.

I partecipanti, tutti naïve alla lenalidomide e agli agenti ipometilanti, sono stati trattati con imetelstat a un dosaggio pari a 7,5 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane.

L'endpoint primario dello studio era la percentuale di pazienti indipendenti dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 8 settimane consecutive dal momento dell'ingresso nello studio. Gli endpoint secondari erano la percentuale di pazienti indipendenti dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 24

settimane consecutive e la durata dell'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi.

L'età media dei pazienti arruolati era di 71,5 anni e il 25% era di sesso maschile.

Tutti i partecipanti avevano un fabbisogno trasfusionale elevato (≥ 8 unità di globuli rossi nell'arco di 16 settimane, ≥ 4 unità di globuli rossi nell'arco di 8 settimane) e l'84% aveva un fabbisogno di ≥ 6 unità di globuli rossi nell'arco di 8 settimane, con un fabbisogno mediano di 8 unità di globuli rossi nell'arco di 8 settimane.

L'89% dei pazienti era stato trattato in precedenza con ESAe il 32% aveva livelli di eritropoietina >500 U/l. Inoltre, il 71% presentava sideroblasti ad anello.

I risultati dello studio

Alla data del 4 febbraio 2020, il 42% dei pazienti (16) aveva ottenuto l'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 8 settimane consecutive e il 75% (12) ha mostrato un aumento dei livelli di emoglobina di almeno 3 g/dl rispetto ai valori pre-trattamento nel periodo di indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi.

Inoltre, il 32% dei pazienti (12) ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni per 24 settimane e il 29% (11 pazienti che avevano un fabbisogno di 6 unità di globuli rossi nell'arco di 8 settimane) per più di un anno.

La durata mediana dell'indipendenza dalle trasfusioni è stata di 88 settimane, il risultato migliore finora riportato nei pazienti con sindrome mielodisplastica a rischio basso, senza



delezione 5q, e il periodo più lungo di indipendenza dalle trasfusioni di trasfusioni è stato di 2,7 anni.

Il miglioramento ematologico eritroide (definito come una riduzione del fabbisogno di trasfusioni di almeno 4 unità nell'arco di 8 settimane o un aumento medio dell'emoglobina di almeno 1,5 g/dl in 8 settimane, in assenza di trasfusioni) è stato raggiunto in 26 pazienti (68%). In questi pazienti, tale miglioramento è stato ottenuto in un periodo mediano di 93 settimane.

Il beneficio clinico del farmaco è stato osservato in differenti sottogruppi di pazienti stratificati in base alla presenza o meno di sideroblasti ad anello, al fabbisogno di trasfusioni al basale (alto vs molto alto) e ai livelli sierici di eritropoietina (< 500 mU/ml vs > 500 mU/ml).

Dei sei pazienti con rischio citogenetico intermedio o sfavorevole secondo il Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), cinque (l'83%) hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni per almeno 8 settimane, tutti con sideroblasti ad anello e tre di essi hanno raggiunto l'indipendenza trasfusionale per più di un anno.

L'attività di imetelstat sul bersaglio è stata dimostrata da una riduzione $\geq 50\%$ dell'attività della telomerasi dopo la somministrazione di imetelstat nel 23,1% dei pazienti (tre su 13) e dei livelli di RNA della telomerasi trascrittasi inversa umana (hTERT) nel 54,3% (19 su 35).

Rispetto ai pazienti che non hanno raggiunto l'indipendenza trasfusionale, una percentuale significativamente più alta di pazienti ha mostrato una riduzione dell'espressione della hTERT $\geq 50\%$ sia quando ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni per almeno 8 settimane – 80% (12 pazienti su 15) contro 35% (sette pazienti su 20) (P = 0,0155) – sia quando ha

raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni per almeno ≥ 24 settimane – 91,7% (11 pazienti su 12) contro 34,8% (8 pazienti su 23) (P = 0,0016), a indicare una correlazione tra inibizione della telomerasi con imetelstat e beneficio clinico.

Citopenia gestibile e reversibile

L'evento avverso più frequente è stato la citopenia di grado > 3 che però è stata gestibile e reversibile, senza conseguenze cliniche significative.

Attualmente è in corso la porzione di fase 3 dello studio IMerge, in doppio cieco e controllata con placebo, disegnata per valutare efficacia e sicurezza del farmaco e identificare possibili biomarker predittivi di risposta.

Elisa Spelta

Bibliografia

U. Platzbecker, et al. Treatment with imetelstat provides durable transfusion independence (TI) in heavily transfused non-del(5q) lower risk mds (lrmds) relapsed/refractory (r/r) to erythropoiesis stimulating agents (ESAs). EHA 2020; abstract: S183. [Leggi](#)

SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE

Mielofibrosi, fedratinib si conferma efficace e sicuro a lungo termine.
Riduce l'utilizzo di risorse sanitarie

Policitemia vera, nei pazienti a basso rischio ropeginterferone alfa-2b batte la flebotomia nel controllo della malattia



Seguici sulla pagina PharmaStar di LinkedIn



LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

MIELOMA
MULTIPLO

LINFOMI

EMOGLOBINO-
PATIE

SINDROMI MIELO-
DISPLASTICHE

SINDROMI MIELO-
PROLIFERATIVE

VARIE

Mielofibrosi, fedratinib si conferma efficace e sicuro a lungo termine. Riduce l'utilizzo di risorse sanitarie

All'ultimo congresso della European Hematology Association (EHA), che quest'anno si è tenuto in modalità virtuale a causa dell'emergenza coronavirus, sono state presentate alcune sottoanalisi degli studi JAKARTA e JAKARTA2, condotte in pazienti con mielofibrosi trattati con l'inibitore di JAK2 fedratinib. I nuovi dati confermano l'efficacia del farmaco in prima e in seconda linea e ne dimostrano la sicurezza a lungo termine. Un'ulteriore analisi, di tipo farmacoeconomico, mostra che nei pazienti trattati con fedratinib si ha una riduzione dell'utilizzo delle risorse sanitarie rispetto a quelli trattati con un placebo.

«Il trattamento dei pazienti con mielofibrosi ha subito cambiamenti importanti, in senso positivo, a seguito dell'identificazione di mutazioni driver, tra cui quella del gene JAK2, e con lo sviluppo di inibitori contro questa molecola. Queste scoperte hanno portato all'approvazione del primo farmaco specifico, ruxolitinib, seguito da una serie di altre molecole, tra cui fedratinib, recentemente approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento di alcune categorie di pazienti con mielofibrosi» ha spiegato **Alessandro Vannucchi**, Professore Ordinario di Ematologia presso l'Università degli Studi di Firenze e Direttore del Centro di ricerca e inno-



Prof. Alessandro Vannucchi

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



vazione per le malattie mieloproliferative (CRIMM) dell'AOU Careggi di Firenze.

«La disponibilità di un altro farmaco, oltre a ruxolitinib, della stessa categoria potrebbe essere particolarmente importante, perché possono esserci tra i due differenze dal punto di vista dell'azione e anche delle caratteristiche cliniche dei pazienti che possono far pensare a un uso di fedratinib in prima linea» ha aggiunto l'esperto.

«Al momento, con i dati oggi disponibili, l'impiego di questo farmaco riguarda i pazienti che hanno perso la risposta a ruxolitinib e hanno purtroppo una malattia rapidamente progressiva, per i quali le opzioni terapeutiche sono molto scarse. Fedratinib viene quindi ad arricchire il panorama dei farmaci mirati per la mielofibrosi, in particolare in seconda linea, indicazione per la quale è già stato approvato, per ora negli Stati Uniti, non ancora in Europa» ha specificato il professore.

La mielofibrosi

La mielofibrosi è una malattia cronica nella quale si forma tessuto cicatriziale nel midollo osseo e la produzione delle cellule del sangue si sposta dal midollo osseo alla milza e al fegato, causando l'ingrossamento di questi organi.

Può causare stanchezza estrema, mancanza di respiro, dolore sottocostale, febbre, sudorazione notturna, prurito e dolore osseo. Quando la mielofibrosi si verifica da sola, viene chiamata mielofibrosi primaria. Si parla, invece, di mielofibrosi secondaria quando il paziente presenta una produzione eccessiva di globuli rossi (policitemia vera) o di piastrine (trombocitemia essenziale), che poi evolve in mielofibrosi.

Fedratinib

Fedratinib è un inibitore orale delle tirosin chinasi attivo nei confronti delle proteine JAK2 (Janus Associated Kinase 2) ed FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3), sia 'wild type' sia mutate.

Il farmaco è un inibitore selettivo dell'enzima JAK2, più potente nei confronti di JAK2 rispetto agli altri membri della famiglia JAK (JAK1, JAK3 e TYK2). Un'attivazione eccessiva di JAK2 è associata a neoplasie mieloproliferative, fra cui la mielofibrosi e la policitemia vera.

In modelli cellulari esprimenti le proteine JAK2 o FLT3 mutate, fedratinib ha mostrato di bloccare la fosforilazione delle proteine STAT3/5, che agiscono come trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione, inibire la proliferazione cellulare e indurre la morte cellulare apoptotica.

In modelli animali di malattia mieloproliferativa dipendente dalla mutazione V617K di JAK2, il trattamento con fedratinib ha bloccato la fosforilazione di STAT3/5, aumentato la sopravvivenza e migliorato i segni associati alla malattia, tra cui la riduzione della conta leucocitaria, dell'ematocrito, della splenomegalia e della fibrosi.

Sottoanalisi degli studi JAKARTA e JAKARTA2 presentate all'EHA

«Al congresso dell'EHA sono stati presentati alcuni studi in cui si è proceduto a una rianalisi dei criteri di risposta che si avvicinano di più al vero e alcuni studi in cui si sono valutati aspetti diversi, come l'utilizzo delle risorse economiche, oltre che uno studio relativo alla sicurezza a lungo termine di fedratinib» ha spiegato Vannucchi.

Lo studio JAKARTA

JAKARTA è uno studio multicentrico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, nel quale si è valutata l'efficacia di due dosi orali giornaliere di fedratinib (400 mg in 96 pazienti o 500 mg in 97 pazienti) rispetto al placebo (96 pazienti) in soggetti con mielofibrosi post-policitemia o mielofibrosi conseguente a trombocitemia essenziale con splenomegalia, non trattati in precedenza con ruxolitinib.

In questo studio, il farmaco somministrato alla dose da 400 mg/die, è risultato associato a un miglioramento significativo del tasso di risposta nella riduzione del volume della milza (SVRR) e dei sintomi alla fine del ciclo (EOC) 6, rispetto al placebo.

Lo studio JAKARTA2

JAKARTA2 è, invece, uno studio multicentrico di fase 2, in aperto, a singolo braccio, in cui si è valutata l'efficacia di fedratinib in singola dose giornaliera (dose iniziale 400 mg, che poteva essere aumentata a seconda della risposta secondo il giudizio del clinico) in 97 pazienti precedentemente trattati con ruxolitinib, ma che erano risultati intolleranti al farmaco o avevano mostrato una progressione della malattia dopo la terapia.

I partecipanti avevano una diagnosi di mielofibrosi primaria a rischio intermedio-1 con sintomi, intermedio-2 o elevato, oppure mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitopenia essenziale.

In questo studio, all'ECO6, l'SVRR con fedratinib è risultata pari al 31% e il tasso di risposta intesa come miglioramento dei sintomi pari al 27%.

Analisi combinata dei dati di efficacia degli studi JAKARTA e JAKARTA2

La prima delle analisi su fedratinib presentate al congresso eu-

ropeo ha riguardato i pazienti dello studio JAKARTA assegnati al trattamento con fedratinib 400 mg/die oppure un placebo e tutti i pazienti arruolati nello studio JAKARTA2 a cui era stata somministrata una dose iniziale di fedratinib 400 mg/die in cicli continui di 28 giorni.

Obiettivo dell'analisi era valutare il momento di esordio della riduzione delle dimensioni della milza e del miglioramento dei sintomi della malattia in questi pazienti, valutando le dimensioni della milza tramite palpazione, al basale e alla fine di ciascun ciclo di trattamento.

La risposta splenica è stata definita come una riduzione almeno del 50% delle dimensioni della milza alla palpazione per i pazienti con dimensioni dell'organo al basale maggiori o uguali a 10 cm dal margine costale sinistro, oppure una riduzione tale da portare a una milza non palpabile per pazienti con dimensioni della milza al basale maggiori di 5-10 cm (criteri IWG-MRT6).

I sintomi riportati dai pazienti sono stati valutati utilizzando il questionario di valutazione dei sintomi della mielofibrosi (Myelofibrosis Symptom Assessment Form MFSAF) modificato, che valuta sudorazione notturna, sazietà precoce, prurito, dolore sotto le costole sul lato sinistro, disagio addominale e dolore osseo/muscolare. La risposta relativa ai sintomi è stata definita come una riduzione maggiore o uguale al 50% del punteggio totale dei sintomi (TSS) del MFSAF rispetto al basale.

I risultati dei pazienti dello studio JAKARTA

Il MFSAF è stato sottoposto a 89 pazienti in trattamento con fedratinib (93%) e a 81 pazienti trattati con placebo (84%). È stato osservato un rapido miglioramento delle dimensioni della milza e del TSS già dopo il primo ciclo di trattamento con fedratinib (EOC1), con ulteriori miglioramenti al secondo ciclo (EOC2), che si sono mantenuti anche in quelli successivi.

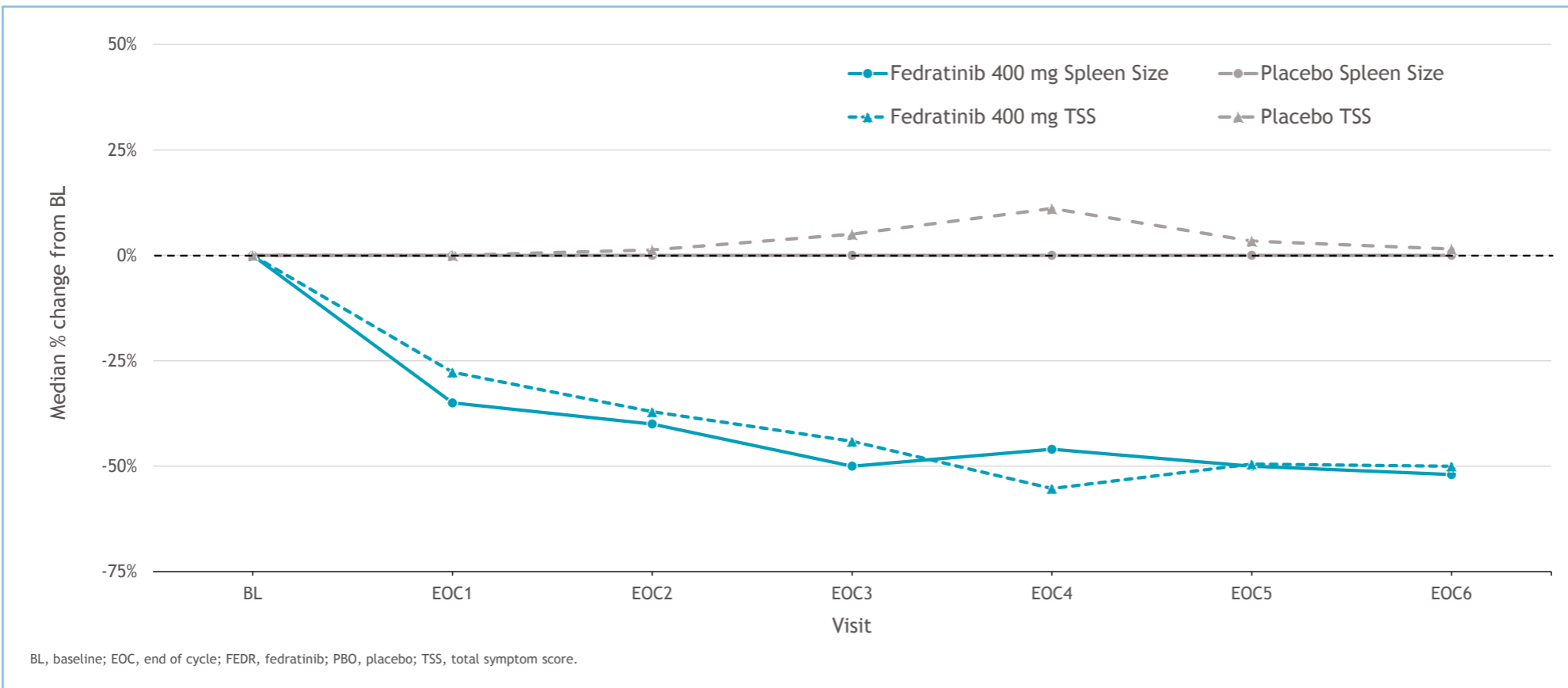


Figura. JAKARTA: Changes from baseline in spleen size and symptom score at the end of cycles 1 through 6.

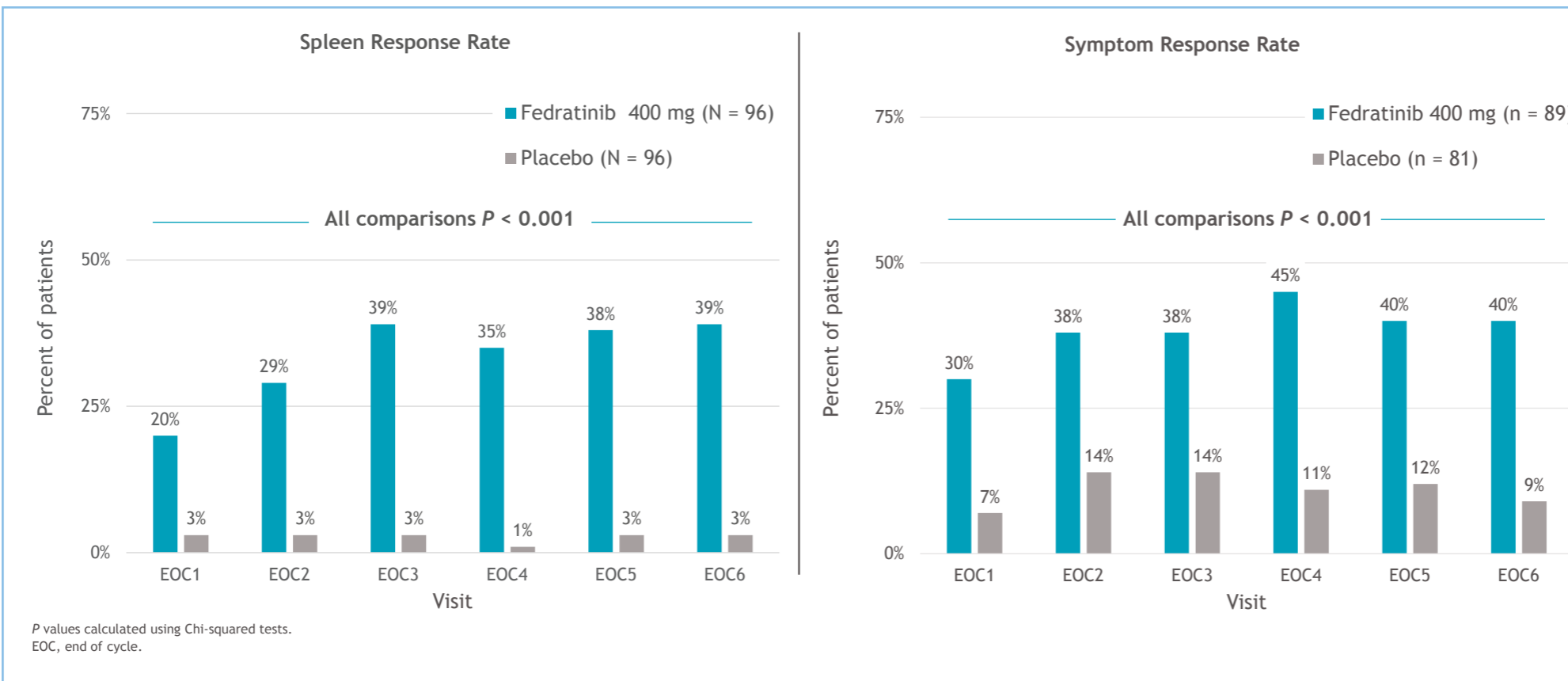


Figura. JAKARTA: Spleen and symptom response rates at the end of cycles 1 through 6.



All'EOC2, i pazienti nel braccio fedratinib 400 mg hanno mostrato una riduzione mediana delle dimensioni della milza del 40% (range: da -100% a +12%) rispetto al basale, mentre le dimensioni dell'organo sono rimaste invariate rispetto al basale (0%, range da -71% a +160%) nei pazienti nel braccio placebo.

I tassi di risposta splenica e di risposta relativa ai sintomi sono risultati superiori nei pazienti trattati con fedratinib 400 mg rispetto a quelli trattati con placebo, ad ogni visita, fino al sesto ciclo di trattamento (EOC6) (P <0,001).

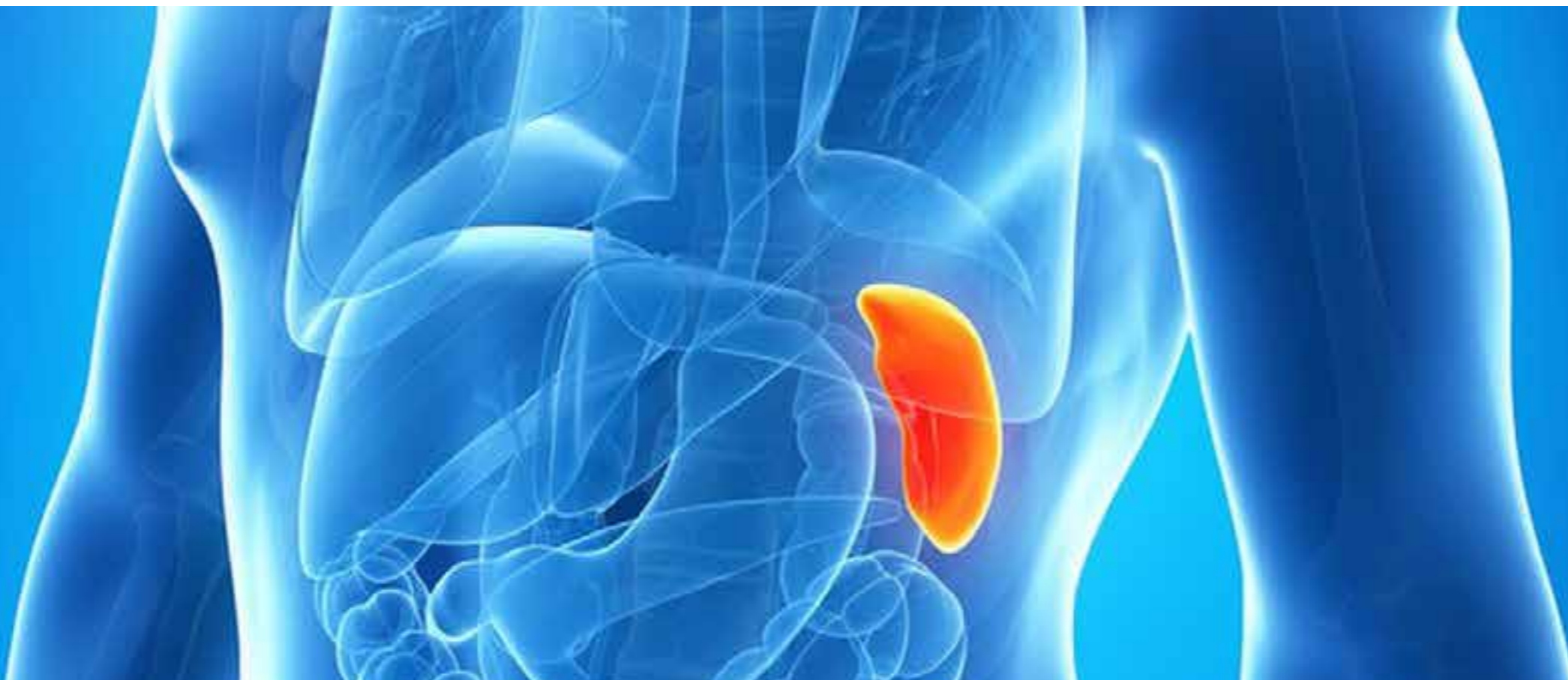
I risultati dei pazienti dello studio JAKARTA2

Il questionario MFSAF è stato sottoposto anche a 93 pazienti (il 96%) arruolati nello studio JAKARTA2. Anche in questo caso, come nei pazienti dello studio JAKARTA, si sono osservati miglioramenti delle dimensioni della milza e del TSS sono stati al termine del primo ciclo di trattamento e si sono mantenuti durante tutti i cicli successivi.

All'EOC2, le dimensioni mediane della milza si sono ridotte del 39% (range da -100% a +10%) rispetto al basale ed il 31% dei pazienti ha ottenuto una risposta splenica.

La riduzione mediana del TSS alla fine di ogni ciclo di trattamento è risultata coerente con le riduzioni della dimensione della milza, inoltre, il tasso di risposta relativo alla riduzione dei sintomi all'EOC2 è risultato del 34%.

Questa analisi dimostra che un trattamento precoce con fedratinib (400 mg), sia nei pazienti con mielofibrosi a rischio intermedio/elevato naïve agli inibitori orali di JAK, sia nei soggetti trattati in precedenza con ruxolitinib, ha portato a una riduzione delle dimensioni della milza e a un miglioramento dei sintomi della malattia sin dai primi cicli di trattamento e il beneficio del farmaco si è mantenuto fino al termine della terapia.



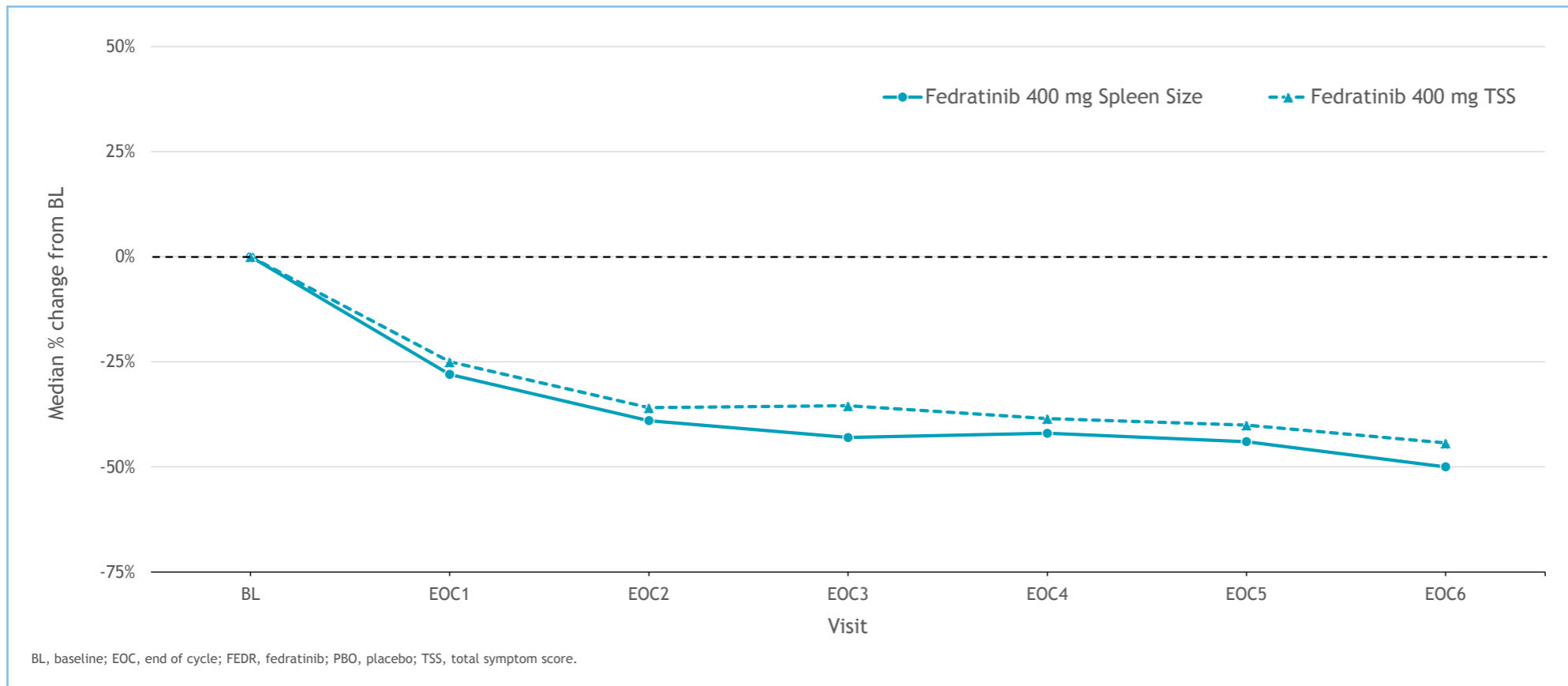


Figura. JAKARTA2: Changes from baseline in spleen size and symptom score at the end of cycles 1 through 6.

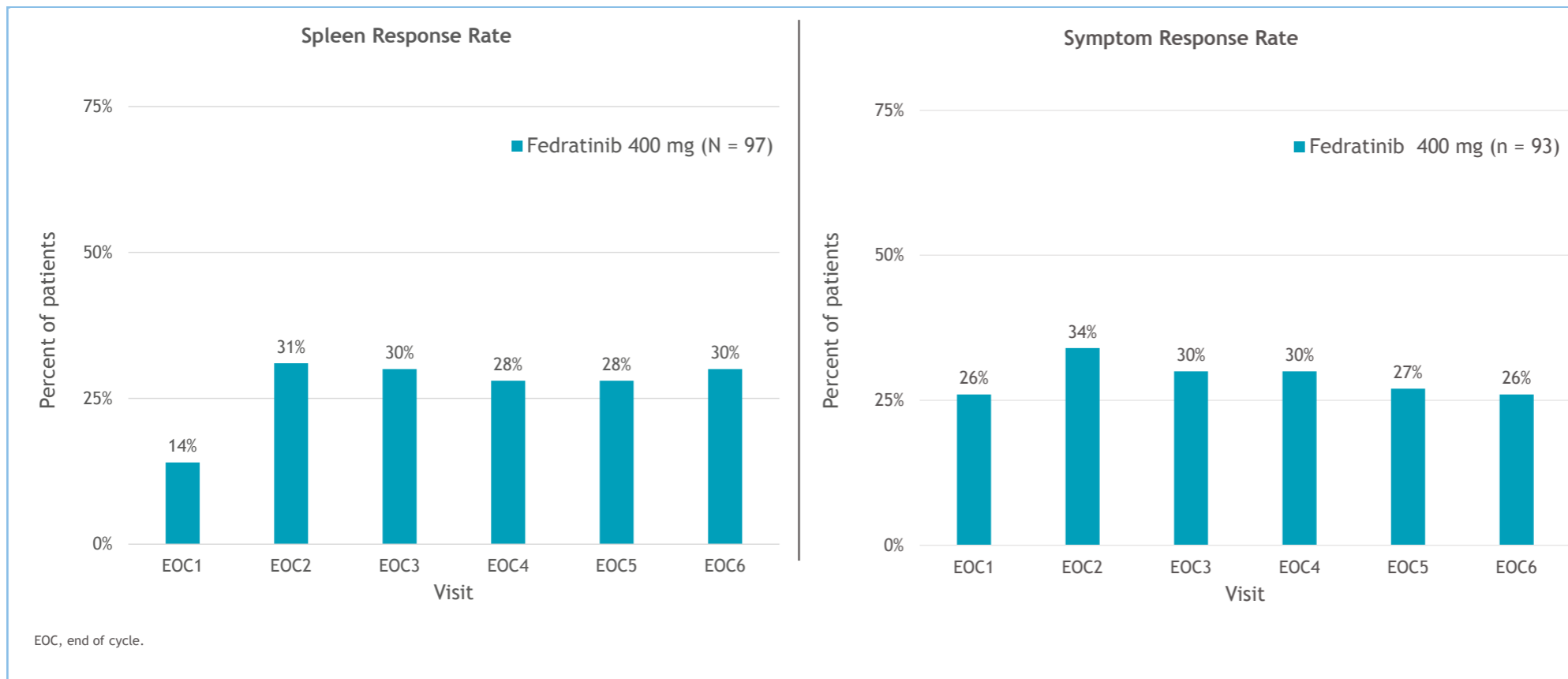


Figura. JAKARTA2: Spleen and symptom response rates at the end of cycles 1 through 6.

Analisi dell'utilizzo delle risorse sanitarie nello studio JAKARTA

Un'ulteriore analisi presentata al convegno ha riguardato l'utilizzo delle risorse sanitarie da parte dei pazienti arruolati nello studio JAKARTA che sono stati trattati con fedratinib 400 mg/die oppure il placebo.

Obiettivo degli autori era valutare la frequenza e la durata dei ricoveri e la frequenza delle visite al pronto soccorso. In particolare, è stata valutata la percentuale dei pazienti che necessitavano di uno o più ricoveri in ospedale o al pronto soccorso nel periodo compreso tra il basale e il sesto ciclo di trattamento, confrontando i due gruppi mediante test di Fisher. La durata dell'ospedalizzazione è stata calcolata dalla data di ricovero alla data di dimissione. Per i pazienti che hanno avuto ricoveri multipli, la durata è stata calcolata come la somma di tutti i giorni trascorsi in ospedale.

I risultati dello studio

Sono stati analizzati i dati di 96 pazienti trattati con fedratinib 400 mg/die e 96 soggetti trattati con placebo. I pazienti al basale mostravano caratteristiche comparabili tra i due gruppi.

L'esposizione mediana al trattamento durante l'intero studio è stata di 62 settimane (range: 1-92 settimane) nel braccio fedratinib e 24 settimane (range: 2-44 settimane) nel braccio placebo. L'esposizione cumulativa è stata di 95,7 anni-paziente con fedratinib e 36,0 anni-paziente con il placebo.

Il trattamento con fedratinib è risultato associato a tassi più bassi di ricoveri in ospedale e accessi in pronto soccorso rispetto al placebo. I pazienti che hanno richiesto uno o più ricoveri

in ospedale sono stati 21 (il 22%) nel braccio trattato con l'inibitore e 25 (il 26%) nel braccio di controllo ($P = 0,61$), mentre quelli che hanno richiesto una o più visite in pronto soccorso sono stati rispettivamente 9 (il 9%) e 14 (il 15%) ($P = 0,37$).

Durante l'intero periodo di studio, ci sono stati 49 ricoveri e 12 visite al pronto soccorso nel braccio trattato con fedratinib, rispetto a 40 ricoveri e 18 visite al pronto soccorso nel braccio placebo (i pazienti hanno ricevuto solo il placebo fino al sesto ciclo di trattamento).

I tassi di ricovero in ospedale e di visite al pronto soccorso, aggiustati per l'esposizione al trattamento durante l'intero periodo di studio sono risultati significativamente più bassi nel braccio trattato con fedratinib. Tra i pazienti che hanno richiesto uno o più ricoveri ospedalieri, la durata mediana dell'ospedalizzazione era di 9 giorni (intervallo interquartile [IQR] 4, 17) con fedratinib e di 5 giorni [2, 10] con placebo.

Nelle analisi di regressione univariata, le stime puntuali delle percentuali di pazienti che hanno necessitato di uno o più ricoveri o accessi al pronto soccorso (fino all'EOC6) e le durate del ricovero (durante l'intero periodo di studio) sono risultate tutte a favore di fedratinib, ma senza differenze significative tra i due gruppi di trattamento.

L'analisi dimostra che nei pazienti dello studio JAKARTA trattati con fedratinib 400 mg/die i tassi di ospedalizzazione e accessi al pronto soccorso sono stati significativamente più bassi rispetto ai pazienti di controllo e che i benefici clinici offerti da fedratinib in termini di riduzione del volume della milza e miglioramento dei sintomi non si sono tradotti in un aumento dell'utilizzo di risorse sanitarie.

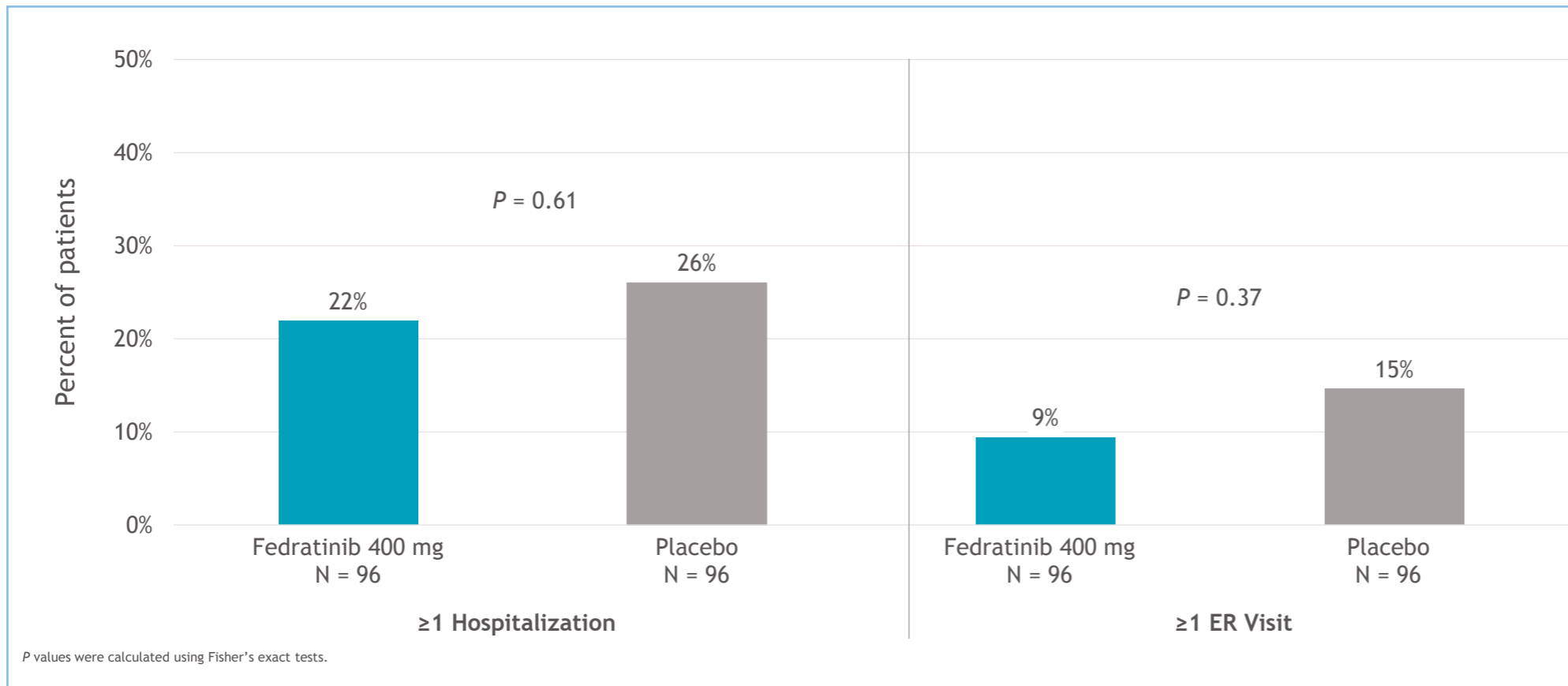


Figura. Proportions of patients with ≥ 1 hospitalization or ≥ 1 ER visit through the end of cycle 6.

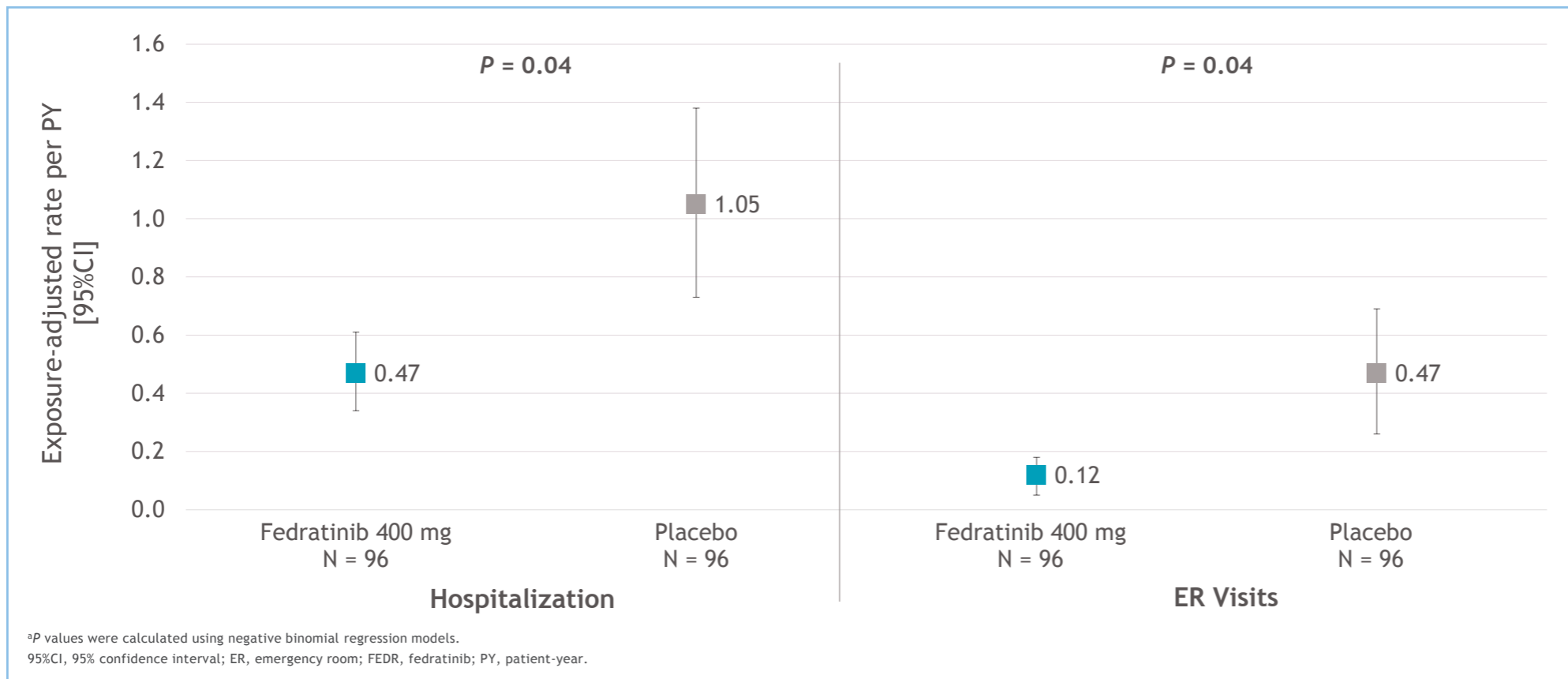


Figura. Annualized rates of hospitalization and ER visits.

Nuovi risultati sulla sicurezza a lungo termine di fedratinib

Infine, al congresso sono stati presentati dati sulla sicurezza a lungo termine di fedratinib, provenienti da uno studio di estensione di fase 1/2 (TED12015; NCT00724334) seguito a un trial disegnato per l'identificazione della dose del farmaco (TED12037; NCT00631462).

In quest'analisi, gli autori hanno valutato sicurezza e tollerabilità a lungo termine dell'inibitore di JAK2 nei pazienti sottoposti ad almeno 24 cicli di trattamento negli studi TED12037 e TED12015.

Questi studi in aperto hanno arruolato pazienti con mielofibrosi a rischio intermedio/alto post-policitemia vera o post-trombocitemia essenziale.

Nello studio TED12037, fedratinib è stato somministrato a dosi comprese tra 30 e 800 mg/die per un massimo di 6 cicli di trattamento continui di 28 giorni. I pazienti che ottenevano la remissione completa o parziale, o un miglioramento clinico o la stabilizzazione della malattia (secondo i criteri di risposta IWG-MRT) dopo 6 cicli di trattamento potevano entrare nello studio di estensione TED12015, dove venivano trattati con la dose di fedratinib ricevuta nello studio TED12037 e potevano continuare il trattamento fino alla ricaduta di malattia o alla comparsa di una tossicità inaccettabile.

La sicurezza è stata valutata mediante la segnalazione di eventi avversi associati al trattamento, valutati in intervalli di 6 cicli fino al 36° ciclo e collettivamente dopo più di 36 cicli.

Gli eventi avversi tardivi di particolare interesse (quelli, cioè, che esordivano dopo il 24° ciclo di terapia) erano l'insufficienza cardiaca o la cardiomiopatia, le infezioni severe od oppor-tunistiche e gli eventi neurologici.

Pazienti valutati

La coorte a lungo termine, quella sottoposta a 24 o più cicli di fedratinib in entrambi gli studi, comprendeva 28 pazienti. La causa più comune di interruzione del trattamento in questa coorte è risultata la decisione dello sperimentatore (10 casi).

Nei 31 pazienti trattati con meno di 24 cicli, invece, le motivazioni più comuni di interruzione di fedratinib sono state la decisione dello sperimentatore (11 casi), ma anche gli eventi avversi (11 casi) e il ritiro del consenso (7).

Le caratteristiche basali erano generalmente simili nei 59 pazienti arruolati e nei 28 della coorte trattata a lungo termine.

L'età mediana nella coorte a lungo termine era di 62,5 anni (range: 43-82), il 68% dei pazienti aveva una mielofibrosi primaria, il 68% aveva una mielofibrosi a rischio intermedio e l'89% era positivo alla mutazione JAK2.

Esposizione al trattamento

La durata mediana del trattamento nella coorte a lungo termine è stata di 46 cicli (range: 25-72). L'esposizione totale a fedratinib è stata di 100,6 paziente-anni. La dose mediana di farmaco è risultata di 462 mg/die (range: 283-800) e il tasso globale di compliance del 98% (80% -100%). La dose mediana di fedratinib al 24° ciclo era di 440 mg/die (range: 200-680).

Eventi avversi in calo dopo i primi 6 cicli

Le frequenze degli eventi avversi correlati al trattamento sono state maggiori durante i primi 6 cicli (cioè durante la fase di identificazione della dose) e generalmente sono diminuite o rimaste stabili nei cicli successivi.

Gli eventi avversi più comuni emersi durante il trattamento e riportati dopo il 24° ciclo sono stati quelli ematologici e ga-

strointestinali, che hanno avuto comunque incidenze inferiori rispetto ai primi cicli di trattamento.

Gli eventi avversi emersi durante il trattamento di grado 3/4 riportati in più di un paziente dopo il 24° ciclo sono stati trombocitopenia, anemia, neutropenia e polmonite.

Pochi pazienti hanno manifestato insufficienza cardiaca a insorgenza tardiva o cardiomiopatia emergente, infezioni gravi o opportunistiche o eventi neurologici.

L'unico evento avverso emerso durante il trattamento di tipo infettivo e osservato per la prima volta in più di un paziente dopo il 24° ciclo è stato la polmonite, segnalata cinque volte in quattro pazienti trattati con dosi di fedratinib pari a 440-600 mg/die; tutti gli eventi sono stati di grado 3/4 e due sono stati considerati probabilmente correlati al farmaco in studio.

Un paziente ha manifestato un evento avverso neurologico tardivo di grado 3/4, una nevralgia post-erpetica di grado 3, al 36° ciclo. L'evento non è stato considerato correlato al trattamento e non ha richiesto una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

Inoltre, non è stato segnalato nessun caso sospetto di encefalopatia di Wernicke.

Elisa Spelta

Bibliografia

F. Passamonti, et al. Early onset of spleen and symptom responses with fedratinib (FEDR) in patients with intermediate- or high-risk myelofibrosis (MF). EHA 2020; abstract EP1109. [Leggi](#)

R. Mesa, et al. Healthcare resource utilization (HRU) in the randomized, placebo-controlled, phase III JAKARTA study of fedratinib (FEDR) in patients with intermediate- or high-risk myelofibrosis (MF). EHA 2020; abstract EP1740. [Leggi](#)

A. Pardanani, et al. Long-term safety of fedratinib in patients with intermediate- or high-risk myelofibrosis (MF). EHA 2020; abstract EP1096. [Leggi](#)



Policitemia vera, nei pazienti a basso rischio ropeginterferone alfa-2b batte la flebotomia nel controllo della malattia

Nello studio di fase 2 **Low-PV**, un numero maggiore di pazienti con policitemia vera (PV) a basso rischio trattati con ropeginterferone alfa-2b sono stati in grado di mantenere l'ematocrito a un livello pari o inferiore al 45% rispetto a quelli sottoposti ogni mese alla flebotomia. È quanto emerge dai risultati di un'analisi *ad interim* dello studio, prevista dal protocollo e presentata durante il 25° congresso dell'Associazione Europea di Ematologia (EHA), quest'anno tenutosi in modalità virtuale a causa della pandemia di coronavirus.

L'84% dei pazienti trattati con ropeginterferone ha mantenuto i livelli di ematocrito non superiori al 45% e non ha mostrato alcuna progressione della malattia, rispetto al 60% nel braccio trattato con la sola flebotomia. Questi risultati hanno portato il Data and Safety Monitoring Board a chiudere anticipatamente lo studio per la conclamata efficacia del trattamento sperimentale.

«Questa analisi *ad interim* ha dimostrato che ropeginterferone nei pazienti a basso rischio è più efficace nel mantenere l'ematocrito ai livelli target. Inoltre, otteniamo una migliore qualità di vita e l'obiettivo è stato raggiunto con una riduzione del fabbisogno di flebotomia» ha dichiarato **Tiziano Barbui**, Professore di Ematologia e direttore scientifico della Direttore Scientifico della Fondazione per la Ricerca FROM all'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo.

Tenere a bada il rischio di trombosi

Nei pazienti affetti da policitemia vera, il rischio di problemi cardiovascolari, tra cui una trombosi grave, aumenta di circa quattro volte quando i livelli di ematocrito superano il 45%. Per questo motivo, le linee guida ora raccomandano di cercare di mantenere i livelli di ematocrito del paziente al di sotto della soglia target di $\leq 45\%$ per prevenire l'iperviscosità del sangue e le complicanze cardiovascolari.

La flebotomia mensile è l'attuale trattamento standard per i pazienti con policitemia vera a basso rischio – definito come un'età uguale o inferiore ai 60 anni e assenza di una storia di trombosi – per mantenere l'ematocrito ai livelli raccomandati.

Tuttavia, i ricercatori si sono chiesti se la flebotomia da sola fosse adeguata a mantenere i livelli di ematocrito, poiché negli studi nei quali si è analizzata l'associazione tra rischio cardiovascolare e livelli di ematocrito, solo la metà circa dei pazienti trattati con la sola flebotomia ha dimostrato di riuscire a mantenere i livelli di ematocrito target. Pertanto, Barbui e i colleghi si sono chiesti se l'aggiunta di trattamenti citoriduttivi potesse aiutare a contenere il rischio di trombosi.

Lo studio Low-PV

Lo studio Low-PV [(NCT03003325)] è un trial multicentrico di fase 2, randomizzato, che prevedeva di arruolare 150 pazienti

adulti senza storia di eventi cardiovascolari, da assegnare in parti uguali al trattamento con ropeginterferone 100 µg, somministrato per via sottocutanea ogni 2 settimane, oppure alla flebotomia mensile. In entrambi i bracci era consentito anche il trattamento con acido acetilsalicilico.

Al basale, tutti i pazienti sono stati sottoposti a flebotomia per raggiungere livelli di ematocrito inferiori al 45%. Nel secondo anno di follow-up, i non-responder in ogni braccio sono stati autorizzati a passare all'altro braccio di trattamento.

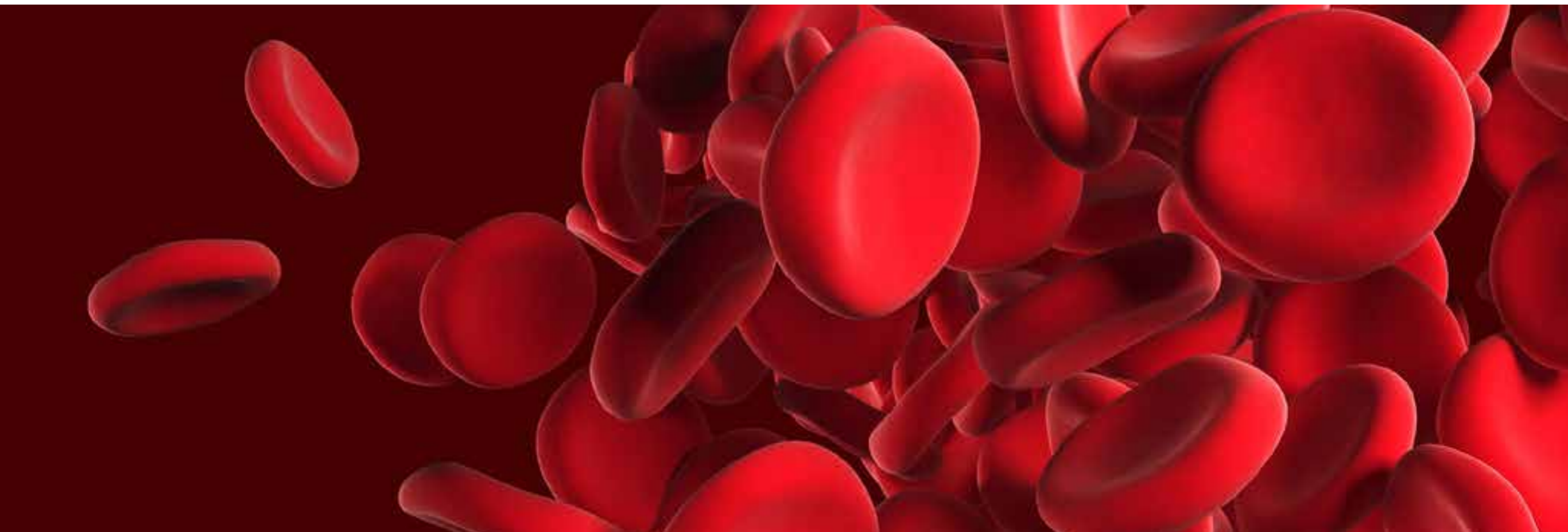
L'analisi presentata all'EHA si riferisce ai risultati dei primi 100 pazienti (quelli arruolati al giugno 2020 erano 127, ndr), seguiti per un anno; il database dello studio è stato bloccato alla fine di febbraio 2020 per l'analisi *ad interim*.

L'endpoint primario composito dello studio era la percentuale di pazienti che mantenevano l'ematocrito $\leq 45\%$ per 12 mesi

in assenza di malattia progressiva, definita come la presenza di trombosi, emorragia, leucocitosi progressiva, trombocitosi sintomatica o estrema, splenomegalia sintomatica o altri sintomi non controllati. Gli endpoint secondari includevano il numero di flebotomie, le risposte molecolari, la morfologia del midollo osseo, gli eventi tromboemorragici, la qualità della vita e la sicurezza. Gli autori volevano anche valutare l'impatto del trattamento sull'architettura clonale delle mutazioni di JAK2 diverse dalla mutazione V617F.

Più pazienti con ropeginterferone mantengono l'ematocrito al livello target

In entrambi i bracci, la maggior parte dei pazienti era di sesso maschile, era stata trattata in precedenza con aspirina a basso dosaggio e flebotomie, e la malattia era stata diagnosticata meno di 3 anni prima dell'arruolamento nello studio. Nel braccio trattato con ropeginterferone, l'età mediana dei pazienti



era di 51,4 anni (range: 31,9-59,7) e il livello di ematocrito mediano era del 44,2%, mentre nel braccio di confronto l'età mediana era di 48,1 anni (range: 23,5-60,8) e il livello di ematocrito mediano era del 44,6%.

L'84% dei pazienti nel braccio trattato con ropeginterferone ha raggiunto l'endpoint primario rispetto al 60% nel braccio assegnato alla flebotomia (OR 3,5; IC al 95% 1,3-10,4; P = 0,008). In termini di controllo del solo ematocrito, l'84% dei pazienti ha mantenuto i livelli di ematocrito target con ropeginterferone contro il 66% del gruppo di confronto (P= 0,038).

Inoltre, nessun paziente nel braccio sperimentale ha mostrato segni di progressione della malattia, mentre quattro pazienti trattati con la sola flebotomia hanno mostrato segni di progressione, con un peggioramento della conta delle piastrine o un infarto splenico.

Con ropeginterferone servono meno flebotomie e migliorano i sintomi

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, i risultati preliminari mostrano che nel braccio di controllo i pazienti hanno avuto bisogno di più flebotomie dopo un anno rispetto al braccio assegnato al ropeginterferone – 57% contro 43%; (P= 0,024) – e la differenza fra ai due bracci ha iniziato a diventare evidente già dopo 5-6 mesi di esposizione al farmaco.

I pazienti nel braccio trattato con ropeginterferone hanno mostrato miglioramenti nei sintomi, con un miglioramento medio del 21% in 7 voci su 10 nel questionario di valutazione dei sintomi della neoplasia mieloproliferativa; er contro, nel braccio assegnato alla flebotomia, i pazienti hanno mostrato un peggioramento dei sintomi del 10% in 5 dei 10 item del questionario (P= 0,033).

Inoltre, il trattamento con ropeginterferone è risultato associato a una riduzione della splenomegalia e alla diminuzione della conta dei leucociti e delle piastrine.

Nessun aumento degli eventi avversi gravi con ropeginterferone

Per quanto riguarda la sicurezza, l'incidenza degli eventi avversi è risultata significativamente maggiore nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo (78% contro 42%), così come quella degli eventi avversi correlati al trattamento (48% contro 6%).

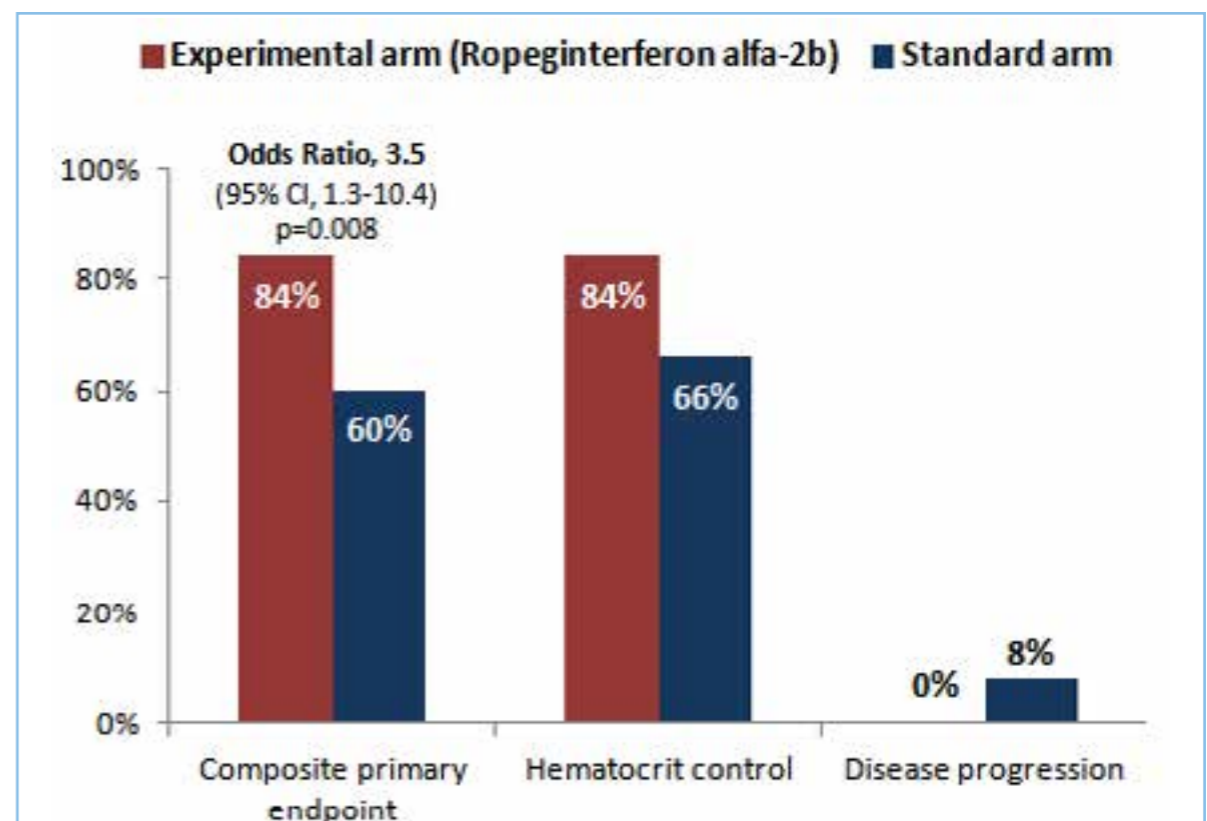


Figure 1. Primary endpoint at 2nd interim analysis of Low-PV trial
Figure 1 shows the percentage of patients who met the composite and individual primary endpoint. Disease progression was observed in 4 patients, as platelet count progression >1500x10⁹/L or >1000x10⁹/L according to baseline values (higher or lower than 600x10⁹/L, respectively, confirmed after 30 days). In one patient progression was due to splenic infarction.

Tuttavia, non si osservate differenze significative negli eventi avversi di grado >3 tra i due bracci (6% con ropeginterferone contro l'8% con la flebotomia). Nel braccio trattato col farmaco, gli eventi avversi gravi sono stati quattro casi di diminuzione della conta dei neutrofili e un caso di ipertransaminasemia e prurito, mentre nel braccio di confronto sono stati rappresentati da sintomi cutanei in due pazienti e sindrome da conflitto del ginocchio, dolore e trombosi, in un paziente ciascuno.

Risultati da confermare, ma che già mettono in discussione lo standard

Ruud Delwel, dell'Erasmus MC Cancer Institute di Rotterdam, l'esperto che ha commentato lo studio nel corso del congresso EHA, ha osservato che i risultati *ad interim* dello studio mettono già in discussione la pratica standard e questo studio importante continuerà ad essere discusso per anni, via via che si proseguirà il follow-up e si avranno nuovi risultati.

Barbui ha detto che i dati dell'analisi *ad interim* dovranno essere confermati con un follow-up ulteriore e ha spiegato che gli endpoint secondari saranno valutati dopo la conclusione del secondo anno dello studio.

Bibliografia:

T. Barbui, et al. Phase II randomized clinical trial comparing ropeginterferon versus phlebotomy in low-risk patients with polycythemia vera. Results of the pre-planned interim analysis. EHA 2020; abstract LB2602. [Leggi](#)



VARIE

Porpora trombotica trombocitopenica acquisita, risposta e remissioni complete più rapide e durature con caplacizumab

Porpora trombotica trombocitopenica, forte l'impatto sulla qualità di vita. PRO utili per gli studi di vita reale

Neoplasie delle cellule B: profilo di sicurezza favorevole per acalabrutinib

Emoglobinuria parossistica notturna, pegcetacoplan supera l'attuale standard di cura

GVHD resistente agli steroidi, ruxolitinib efficace in numerosi sottogruppi di pazienti

Amiloidosi da catene leggere, daratumumab sottocute genera risposte ematologiche rapide e profonde

Teleangectasia emorragica ereditaria, bevacizumab dimostra grande efficacia. Cambia il paradigma di cura

Con narsoplimab, miglioramento significativo degli outcome nella microangiopatia trombotica associata al trapianto di staminali



Seguici sulla pagina PharmaStar di LinkedIn

Porpora trombotica trombocitopenica acquisita, risposta e remissioni complete più rapide e durature con caplacizumab

Nei pazienti con porpora trombotica trombocitopenica acquisita (aTTP), il trattamento con caplacizumab consente di ottenere una normalizzazione più rapida e duratura della conta piastrinica rispetto a un placebo, il che si traduce in una riduzione clinicamente rilevante del tempo di raggiungimento della remissione completa e un miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva complessiva. Lo evidenziano i risultati di un'analisi *post-hoc* dello studio di fase 3 **HERCULES**, presentati al congresso virtuale della European Hematology Association (EHA).

«I dati dimostrano che con caplacizumab non solo si ottengono

risposte in termini di conta piastrinica più rapide rispetto alla sola terapia standard, rappresentata dalla plasmaferesi più lo steroide, ma si riducono molto le esacerbazioni, che con la terapia standard rappresentano ancora un grosso scoglio e hanno una frequenza di circa il 40%» ha dichiarato ai nostri microfoni **Luana Fianchi**, dirigente medico presso l'Istituto di Ematologia della Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" di Roma.

«Il fatto di poter utilizzare un farmaco che permette di ottenere risposte rapide e durature rappresenta sicuramente un vantaggio enorme per il paziente» ha aggiunto l'esperta.



Dott.ssa Luana Fianchi

Clicca qui per ascoltare
l'audiointervista



La porpora trombotica trombocitopenica acquisita

La porpora trombotica trombocitopenica (TTP) è una patologia autoimmune ultra-rara della coagulazione del sangue che colpisce ogni anno tra 1 e 6 persone per milione e in molti casi ha esito fatale. Sottotipo più comune della TTP, la forma acquisita (aTTP) non è ereditaria, ma si sviluppa dopo la nascita per cause ancora oggi sconosciute e interessa circa il 95% dei soggetti affetti da TTP.

La malattia è caratterizzata dall'estesa formazione di coaguli in piccoli vasi sanguigni in tutto il corpo, che porta a trombocitopenia grave (conta piastrinica molto bassa), anemia emolitica microangiopatica (perdita di globuli rossi dovuta a distruzione), ischemia (limitato apporto di sangue ai tessuti) e danni diffusi agli organi, specialmente al cervello e al cuore.

Il trattamento standard consiste nello scambio plasmatico quotidiano (plasmaferesi terapeutica), metodica nella quale il plasma del paziente viene rimosso e sostituito con il plasma di un donatore, in associazione con immunosoppressori.

Riuscire a correggere rapidamente la piastrinopenia e mantenere una remissione duratura sono obiettivi terapeutici chiave. Con il trattamento standard, tuttavia, molti pazienti restano a rischio di sviluppare eventi vascolari come ictus e infarto, nonché di vedere recidivare la malattia.

Caplacizumab

Caplacizumab è un nanoanticorpo bivalente diretto contro il fattore di Von Willebrand (vWF). Il farmaco blocca l'interazione dei multimeri del vWF ad alto peso molecolare con le piastrine e ha quindi un effetto immediato sull'adesione piastrinica e sulla conseguente formazione e accumulo dei microcoaguli che causano trombocitopenia grave, ischemia tissutale e disfunzione d'organo nella aTTP.

Lo studio HERCULES

in
30"

PATOLOGIA

Porpora trombotica trombocitopenica acquisita (aTTP)

TIPO DI STUDIO

Studio multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con aTTP

N. DI PAZIENTI TRATTATI

145

TRATTAMENTO VALUTATO

Caplacizumab vs placebo

RISULTATI PRINCIPALI

Analisi *post-hoc*:

se risposta piastrinica \leq 3 giorni:

tasso di esacerbazione: 3,6% vs 44,2%

se risposta piastrinica $>$ 3 giorni:

tasso di esacerbazione: 6,7% vs 30,0%

tempo di risposta piastrinica: 4,5 giorni vs 10,5 giorni

tempo di remissione completa: 40 giorni vs 44,2 giorni

MESSAGGIO CHIAVE

Complessivamente, i benefici di caplacizumab osservati inizialmente (rapida normalizzazione della conta piastrinica) si mantengono nel tempo e si traducono in miglioramenti clinicamente significativi come la riduzione del tempo di raggiungimento della remissione completa e l'aumento della sopravvivenza libera da recidiva nei pazienti con aTTP

Sviluppato da Ablynx, società del gruppo Sanofi, caplacizumab rappresenta la prima terapia specifica per il trattamento degli episodi di aTTP nell'adulto e dal gennaio scorso è disponibile in Italia in classe H, in combinazione con la plasmaferesi terapeutica e l'immunosoppressione.

L'approvazione dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) e prima ancora dell'Agenzia europea (Ema) si devono proprio ai risultati dello studio HERCULES (oltre che dello studio di fase 2 TITAN).

Lo studio HERCULES

Lo studio HERCULES (NCT02553317) è un trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, al quale ha dato un contributo importante anche l'Italia, con cinque centri partecipanti.

La sperimentazione ha coinvolto 145 pazienti con aTTP, assegnati secondo un rapporto 1:1 al trattamento con caplacizumab

(10 mg in bolo endovena prima della prima plasmaferesi, seguiti da 10 mg al giorno sottocute nelle successive somministrazioni) o placebo, in associazione con la terapia standard, cioè la plasmaferesi terapeutica più una terapia immunosoppressiva, per lo più a base di corticosteroidi, ai quali si poteva eventualmente aggiungere rituximab, a discrezione del clinico. Il trattamento è proseguito per 30 giorni dopo l'ultima plasmaferesi.

Analisi *post-hoc* per caratterizzare la durata della risposta

Lo studio è stato pubblicato nel gennaio 2019 sul New England Journal of Medicine (Njm). Al congresso dell'EHA gli autori hanno presentato un'analisi *post-hoc* il cui obiettivo era caratterizzare la durata della risposta piastrinica, cioè la normalizzazione della conta piastrinica.

Nell'analisi pubblicata sul Njm, infatti, il trattamento con caplacizumab ha già dimostrato di tradursi in un tempo di



normalizzazione della conta piastrinica significativamente più veloce rispetto al placebo. «I pazienti trattati col farmaco hanno raggiunto una conta superiore alle 150.000 piastrine in modo più rapido rispetto ai controlli, trattati con il placebo, riducendo nel contempo la mortalità, tant'è vero che nessun paziente nel gruppo caplacizumab è deceduto per una causa legata alla porpora trombotica trombocitopenica, a fronte di tre decessi nel gruppo placebo» ha osservato Fianchi.

Da notare che anche alcuni pazienti trattati con il placebo hanno ottenuto una risposta piastrinica rapida, ma molti di essi hanno successivamente progredito verso una rapida esacerbazione della malattia.

Nell'analisi presentata ora all'EHA, gli autori dello studio hanno stratificato i pazienti in base alla rapidità della risposta della conta piastrinica (≤ 3 giorni contro > 3 giorni) e hanno calcolato il tasso di esacerbazioni per ciascun gruppo di trattamento. Inoltre, hanno calcolato il tempo necessario per il raggiungimento di una risposta duratura della conta piastrinica (definito come il tempo trascorso fino all'ultima plasmateresi giornaliera durante il periodo di trattamento complessivo), il tempo di raggiungimento della remissione completa (definita come una conta piastrinica $> 150 \times 10^9/l$ e un valore di lattato deidrogenasi inferiore a 1,5 volte il limite superiore di normalità per più di 30 giorni dopo l'interruzione della plasmateresi giornaliera) e la sopravvivenza libera da recidiva (assenza di esacerbazione o recidiva durante il periodo di studio complessivo).

Risposta piastrinica più duratura, con meno esacerbazioni con caplacizumab

Globalmente, i pazienti che hanno raggiunto una normalizzazione iniziale della conta piastrinica entro 3 giorni sono stati più della metà, ma comunque più numerosi nel braccio trattato con caplacizumab (78%) rispetto al braccio trattato con un placebo (59%).

«Si è osservata un'altra percentuale di normalizzazione della conta piastrinica in entrambi i gruppi, ma in quello trattato con caplacizumab meno pazienti sono andati incontro a esacerbazioni, cioè quelle recidive di malattia che si hanno nei primi 30 giorni di trattamento» ha sottolineato Fianchi.

Nei pazienti che hanno mostrato una risposta rapida della conta piastrinica (≤ 3 giorni), il tasso di esacerbazione è risultato del 3,6% con caplacizumab e del 44,2% con il placebo, a suggerire che la risposta rapida della conta piastrinica si è mantenuta nel gruppo trattato con l'anticorpo, mentre quasi la metà dei

Caplacizumab Induces Fast and Durable Platelet Count Responses With Improved Time to Complete Remission and Recurrence-Free Survival in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura 1

Key Table

Time to platelet count response and exacerbation rate

Time to platelet count response ^a	Placebo (n=73)	Caplacizumab (n=72)
Fast response (≤ 3 days), n (%)	43 (59)	56 (78)
Patients with exacerbation, ^b n (%)	19/43 (44.2)	2/56 (3.6)
Slow response (> 3 days), n (%)	30 (41.1)	15 (20.8)
Patients with exacerbation, n (%)	9/30 (30.0)	1/15 (6.7)

aTTP, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; TPE, therapeutic plasma exchange.
^bPlatelet count response was defined as restored platelet count $\geq 150 \times 10^9/L$ followed by cessation of daily TPE within five days. ^cExacerbation was defined as having a recurrent aTTP episode of ≤ 30 days after daily TPE cessation.
 Coppo P et al. EHA 2020, Poster EP1626.

pazienti del gruppo placebo che pure hanno avuto una risposta rapida, successivamente ha avuto esacerbazioni dell'aTPP.

La risposta piastrinica si è dimostrata comunque più duratura con caplacizumab anche nei pazienti in cui il tempo di risposta della conta piastrinica è stato superiore ai 3 giorni. In questo sottogruppo, infatti, il tasso di esacerbazione è risultato del 6,7% con l'anticorpo contro 30,0% con il placebo, confermando la risposta più duratura con il farmaco sperimentale.

Tempo di risposta e di remissione completa più rapidi con l'anticorpo

Dei pazienti che hanno avuto esacerbazioni, il 90% (2 su 3 nel gruppo caplacizumab e 26 su 28 nel gruppo placebo) sono passati al trattamento con caplacizumab in aperto, il che potrebbe aver reso più favorevoli gli outcome nei pazienti del gruppo placebo.

Nonostante questo bias, il tempo mediano di raggiungimento di una risposta piastrinica duratura è stato di 4,5 giorni (IC al 95% 4,4-4,6) con caplacizumab e 10,5 giorni (IC al 95% 6,5-14,5) con il placebo; di conseguenza, anche il tempo mediano di completare raggiungimento della remissione completa è stato più breve con l'anticorpo, 40 giorni (IC al 95% 37,7-41,1), rispetto al placebo. 44,2 giorni (IC al 95% 42,0-48,2).

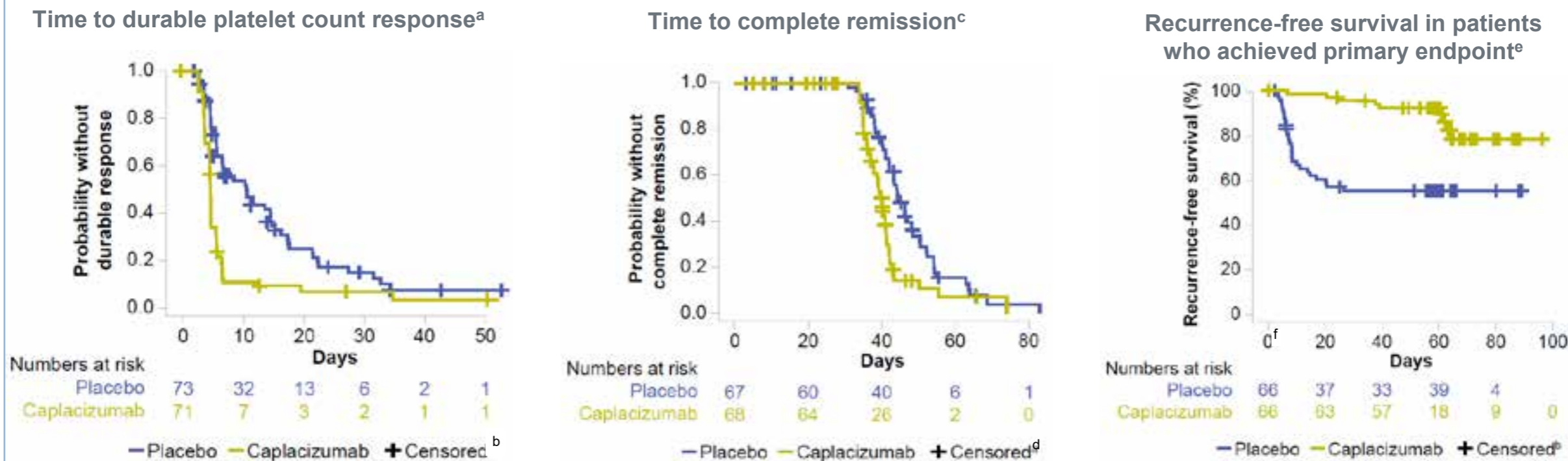
Caplacizumab migliora la sopravvivenza libera da recidiva

Anche l'analisi della sopravvivenza libera da recidiva complessiva durante l'intero periodo dello studio ha evidenziato un beneficio precoce e prolungato di caplacizumab rispetto al placebo, determinato principalmente da una significativa riduzione delle esacerbazioni durante il periodo di trattamento con il farmaco in studio.



Caplacizumab Induces Fast and Durable Platelet Count Responses With Improved Time to Complete Remission and Recurrence-Free Survival in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Key Figures



aTTP, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; LDH, lactate dehydrogenase; TPE, therapeutic plasma exchange. ^bTime to durable platelet count response was defined as time from first treatment to last daily TPE during overall treatment period. ^cPatients were censored if they did not have records for at least 30 days after the last TPE to assess the durable response. ^dTime to complete remission was defined as time to sustained platelet count recovery $\geq 150 \times 10^9/L$ and LDH $< 1.5 \times$ the upper limit of normal for > 30 days after cessation of daily TPE. ^ePatients were censored if they did not have enough records (platelet count and LDH) for at least 30 days after the last TPE, or if they did not meet criteria for complete remission. Evaluable patients were those with LDH and platelet count records after the daily TPE period. For patients with an exacerbation, time to complete remission was calculated based on the open-label post daily TPE period. ^fRecurrence-free survival was defined as absence of exacerbation or relapse during the overall study period. ^gDay 0 corresponded to start time when patients achieved primary endpoint (platelet count recovery $\geq 150 \times 10^9/L$). ^hPatients were censored if they didn't experience a recurrence by the end of the analysis period. **Of note, six patients experienced relapses in the caplacizumab group in the follow-up period. All six of these patients still had unresolved autoimmune disease activity at the time of stopping caplacizumab treatment.**
Coppo P et al. EHA 2020, Poster EP1626.

L'effetto è stato mantenuto nel tempo, nonostante si siano osservate sei ricadute durante il periodo di follow-up nel gruppo caplacizumab nei pazienti con attività autoimmune sottostante non risolta.

Bibliografia:

P. Coppo, et al. Caplacizumab Induces Fast and Durable Platelet Count Responses With Improved Time to Complete Remission and Recurrence-Free Survival in Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. EHA 2020; abstract EP1626: [Leggi](#)

Alessandra Terzaghi

Porpora trombotica trombocitopenica, forte l'impatto sulla qualità di vita. PRO utili per gli studi di vita reale

Le persone che soffrono di porpora trombotica trombocitopenica (TTP) hanno una qualità di vita ridotta rispetto alla popolazione generale, in quanto il deterioramento cognitivo e i problemi psicologici, quali ansia e depressione, impattano negativamente sulla vita sociale e lavorativa di questi soggetti. Inoltre, l'utilizzo dei cosiddetti 'patient reported outcomes' (PRO), ovvero le misure di esito riportate dai pazienti stessi, sembra essere una strategia efficace per valutare gli esiti di queste persone nella vita reale. È quanto emerge da due studi presentati al congresso europeo di ematologia (EHA) che quest'anno si è tenuto in modalità interamente virtuale a causa dell'emergenza coronavirus.

Lo porpora trombotica trombocitopenica

La TTP acquisita o immuno-mediata è una rara malattia autoimmune della coagulazione del sangue, potenzialmente letale, che colpisce gli adulti intorno ai 40 anni. L'insorgenza della patologia è imprevedibile e molte delle persone colpite risultano sane prima del ricovero a causa di un attacco acuto.

La malattia è caratterizzata dall'estesa formazione di coaguli in piccoli vasi sanguigni in tutto il corpo, che porta a trombocitopenia grave (conta piastrinica molto bassa), anemia emolitica microangiopatica (perdita di globuli rossi dovuta a distruzione), ischemia (limitato apporto di sangue ai tessuti) e danni diffusi agli organi, specialmente al cervello e al cuore.

Per via delle sue manifestazioni acute, presenta un alto tasso di mortalità a pochi giorni dall'insorgenza, se non viene adeguatamente diagnostica e trattata. Nei pazienti che sopravvivono a un attacco acuto, i resoconti aneddotici descrivono difficoltà significative a tornare alla vita normale dopo la dimissione dall'ospedale, anche se i dati a questo riguardo sono limitati, soprattutto nel Regno Unito, dove è stata condotta la prima delle due analisi presentate al congresso.

Valutazione della qualità di vita dopo un attacco acuto

In questa prima analisi, i ricercatori hanno valutato la qualità della vita nei pazienti con TTP acquisita che sono sopravvissuti dopo un attacco acuto della malattia.

Sono stati intervistati rappresentanti delle associazioni dei pazienti per identificare gli aspetti rilevanti legati alla qualità di vita (QoL) e agli esiti della TTP, per validare una serie di domande su misura per i pazienti. È stato poi effettuato un sondaggio online per valutare la QoL, utilizzando il questionario SF-36, l'ansia e la depressione, utilizzando l'Hospital Anxiety and Depression Score (HADS), la funzione cognitiva, utilizzando il PRO Measurement Information System (PROMIS) - Cognitive Function Abilities - Short Form 6a (PROMIS CFASF-6a), e la produttività sul posto di lavoro in base al Work Productivity and Activity index (WPAI).

L'indagine è stata pubblicizzata attraverso i social media della rete britannica TTP Network e si è rivolta ai pazienti adulti dai 30 ai 50 anni, affetti da TTP e ai loro caregiver.

Tra luglio e novembre del 2019, hanno completato l'indagine 50 pazienti con TTP e 10 caregiver e ad oggi sono disponibili i dati demografici di 35 pazienti, per la maggior parte donne, di età compresa tra i 30 e i 60 anni.

Dall'analisi di questionari è emerso che i partecipanti avevano avuto una mediana di due attacchi acuti dal momento della diagnosi, di cui la metà aveva richiesto il ricovero in ospedale nei 12 mesi precedenti.

Qualità di vita ridotta nei pazienti con aTTP, specie in presenza di episodi acuti

I punteggi medi del questionario SF-36 ottenuti dai soggetti valutati sono stati nettamente inferiori rispetto a quelli della popolazione di riferimento del Regno Unito, a suggerire un peggioramento complessivo della qualità di vita nei soggetti affetti dalla malattia e in chi li assiste. Il punteggio medio relativo alla componente fisica è risultato pari a 42,16 (9,59) nei pazienti con aTTP contro 53,64 (5,88) della popolazione britannica di riferimento, mentre il punteggio medio relativo alla componente mentale è risultato pari rispettivamente a 33,61 (12,34) contro 51,28 (9,01).

Inoltre pazienti che avevano presentato un episodio acuto negli ultimi 12 mesi hanno ottenuto un punteggio inferiore in ogni dominio rispetto a chi non lo aveva avuto.

Il punteggio medio della valutazione della funzione cognitiva con il PROMIS CFASF-6a è risultato pari a 39,89 (7,89) punti, con una deviazione standard inferiore rispetto a quella della popolazione generale degli Stati Uniti (media 50, DS 10), a indicare una disfunzione cognitiva rilevante nella popolazione analizzata.

Livelli moderati di ansia e depressione, e calo della produttività lavorativa

Inoltre, si sono registrati in tutti i pazienti livelli moderati di ansia (mediana: 12, IQR 4) e sintomi depressivi (mediana: 12; IQR 2,75) valutati con l'HADS (la scala va da 0 a 21, dove un punteggio da 0 a 7 indica un livello normale un punteggio da 8 a 10 un livello lieve, un punteggio da 11 a 14 un livello moderato e un livello da 15 a 21 un livello grave).

Ventinueve dei 50 intervistati avevano un impiego al momento del completamento dell'indagine, ma in questi soggetti è stata riportata una perdita della produttività lavorativa media del 51% (includendo nell'analisi i giorni di assenza dal lavoro per motivi di salute e la perdita di produttività durante lo svolgimento dell'attività lavorativa). In tutti i 50 intervistati, il calo generale di attività è stato del 56%.

Servono risorse per la riabilitazione psicologica

I dati di questo studio mostrano dunque una riduzione della qualità della vita nei pazienti che sopravvivono a un attacco acuto di aTTP rispetto alla popolazione del Regno Unito, con un deterioramento cognitivo rilevante. Queste persone soffrono in particolare di ansia e depressione e riferiscono una riduzione dell'attività lavorativa e delle attività quotidiane. Per questi motivi, concludono gli autori, i servizi sanitari dovrebbero destinare risorse specifiche per la riabilitazione psicologica di queste persone.

L'importanza degli outcome riferiti dai pazienti

La seconda analisi presentata al meeting EHA ha riguardato la valutazione degli outcome appropriati nell'aTTP dal punto di vista del paziente.

La raccolta dei PRO è fondamentale per comprendere il vero impatto della malattia dal punto di vista del paziente. Nelle

malattie rare, la selezione di PRO rilevanti è particolarmente complessa, a causa della variabilità, ma anche dell'eterogeneità di tali patologie.

Nel lavoro riportato al convegno, in particolare, i ricercatori hanno descritto i metodi utilizzati per orientare la scelta dei PRO per uno studio non di intervento su pazienti con aTTP che si incontrano nella pratica clinica.

Metodo per identificare i PRO rilevanti in quattro passaggi

Gli autori hanno seguito un processo costituito da quattro step: 1) revisione della letteratura su pazienti con aTTP; 2) selezione di concetti rilevanti identificati come importanti dai membri di un'associazione di pazienti; 3) costruzione di mappe concettuali per selezionare i PRO rilevanti e i concetti misurati; 4) ulteriore validazione da parte dei pazienti degli strumenti selezionati e sviluppo di domande su misura.

La revisione della letteratura ha evidenziato una mancanza di studi relativi alla scelta dei concetti rilevanti, con un solo studio pubblicato sui pazienti con aTTP che hanno riportato dati sulla qualità di vita misurata con l'SF-36. La discussione con l'associazione dei pazienti ha confermato che alcuni aspetti dell'SF-36 (per esempio, fare la spesa, pulire, giocare con i bambini) sono rilevanti per i soggetti con aTTP.

Sono stati identificati come importanti anche altri aspetti, quali "preoccupazioni relative al viaggiare", "incapacità di tornare al lavoro", "problemi di memoria e di concentrazione" e "flashback". Le mappe concettuali hanno mostrato che alcuni aspetti (per esempio, i "problemi di memoria e di concentrazione") potevano essere indagati con il PROMIS CFASF-6a, e altri aspetti (stato di occupazione, assenteismo dovuto a problemi di salute e produttività percepita nella scorsa settimana)

na) potevano essere misurati mediante il WPAI e una serie di domande su misura.

A tre singoli pazienti è stato chiesto di approvare i PRO selezionati e le domande su misura. Gli strumenti selezionati sono stati descritti come "facili da capire" e rilevanti per l'aTTP, anche se il numero totale di voci è stato considerato troppo elevato per i singoli individui nelle prime fasi della diagnosi.

Ascoltare la voce dei pazienti

Lo studio ha quindi concluso che il coinvolgimento precoce dei pazienti ha permesso di validare una strategia in grado di misurare PRO rilevanti per la malattia. Come spiegano gli autori, ascoltare direttamente i pazienti su come misurare gli aspetti per loro importanti è un passo prezioso per garantire una raccolta di dati incentrata sul paziente per uno studio sugli outcome nel mondo reale.

Elisa Spelta

Bibliografia

S. J. Holmes et al., Survivorship in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (attp) – impacts on quality of life (qol) and cognitive functioning in patients from the uk, 25 EHA, Abstract: EP1729. [Leggi](#)

S. J. Holmes et al., Early engagement of the 'patient voice' to inform selection of outcome measures in rare disease: an example from a survey study in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (ATTP), 25 EHA, Abstract PB2477. [Leggi](#)

Neoplasie delle cellule B: profilo di sicurezza favorevole per acalabrutinib

L'inibitore di BTK di nuova generazione acalabrutinib ha dimostrato di avere un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole quando utilizzato in monoterapia per il trattamento di diverse neoplasie delle cellule B, secondo un'analisi dei dati combinati di diversi studi presentata al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), che quest'anno si è tenuto in modalità virtuale a causa dell'emergenza Covid-19.

«Questo studio è importante perché è stato condotto in più di 1000 pazienti che hanno utilizzato il farmaco per un tempo mediano di almeno 2 anni, e quindi ci dà l'idea delle eventuali problematiche in termini di profilo di tossicità e maneggevolezza di questa molecola di nuova generazione, che si compara spesso con quella di prima generazione, cioè ibrutinib»,

ha spiegato ai nostri microfoni **Pier Luigi Zinzani**, Professore Ordinario di Ematologia presso l'Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli" dell'Università degli Studi di Bologna.

Dati di 9 studi combinati

Nell'analisi presentata al congresso europeo, gli autori hanno analizzato i dati combinati di 9 studi in cui i pazienti erano stati trattati con almeno una dose dell'inibitore di BTK somministrato in monoterapia.

I trial inclusi nell'analisi sono: lo studio di fase 2 ACE-CL-007, condotto in 224 pazienti con leucemia linfatica cronica, lo studio di fase 3 ACE-CL-309 su 190 pazienti con leucemia linfatica cronica, lo studio di fase 1/2 ACE-CL-001 su 301 pazienti con



Prof. Pier Luigi Zinzani

Clicca qui per ascoltare l'audiointervista



leucemia linfatica cronica /linfoma linfocitico a piccole cellule/sindrome di Richter/leucemia promielocitica, lo studio di fase 2 15-H-0016 su 48 pazienti con leucemia linfatica cronica/linfoma linfocitico a piccole cellule, lo studio di fase 1b ACE-LY-002 su 21 soggetti con linfoma diffuso a grandi cellule B, lo studio di fase 2 ACE-LY-003 su 14 pazienti con linfoma follicolare, lo studio di fase 2 ACE-LY-004 su 124 pazienti con leucemia mieloide cronica, lo studio di fase 1b ACE-MY-001 su 13 pazienti con mieloma multiplo e lo studio di fase 2 ACE-WM-001 su 106 pazienti con microglobulinemia di Waldenström.

Nella maggior parte dei pazienti arruolati nei 9 studi, acalabrutinib è stato somministrato a un dosaggio pari a 100 mg BID (100-400 mg dose totale giornaliera).

Solo 9% dei pazienti ha dovuto interrompere per eventi avversi

Sono stati inclusi nell'analisi 1040 pazienti, con un'età mediana di 67 anni (range: 32-90) e nella quasi totalità dei casi (93%) un performance status ECOG \leq 1. La durata mediana dell'esposizione al farmaco è stata di 24,6 mesi (range: 0-58,5).

I pazienti che hanno interrotto il trattamento con acalabrutinib sono stati in totale 360 (il 34%), nella metà dei casi (17%) a causa della progressione della malattia.

La presenza di eventi avversi ha portato alla sospensione della terapia in 97 pazienti (il 9%); gli eventi avversi riportati da più di due pazienti sono stati polmonite (cinque casi) e trombocitopenia (quattro casi).

«Solo il 9% dei pazienti ha dovuto sospendere definitivamente il farmaco a causa di tossicità correlata alla terapia. Questo dato ci dà l'idea della maneggevolezza della molecola. In più, si è riusciti a mantenere una "dose intensity" mediana di quasi il 99% e ciò significa che le riduzioni di dose sono state infinitesimali.

Lo studio ACE-CL-001

in
30"

PATOLOGIA

Neoplasie delle cellule B

TIPO DI STUDIO

Analisi combinata di 9 studi clinici

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con diverse neoplasie delle cellule B

N. DI PAZIENTI TRATTATI

1040

TRATTAMENTO VALUTATO

acalabrutinib

RISULTATI PRINCIPALI

Eventi avversi tutti gestibili.

Pazienti che hanno dovuto sospendere il farmaco a causa di tossicità correlata alla terapia: 9%

MESSAGGIO CHIAVE

Con acalabrutinib si hanno meno eventi avversi (in particolare fibrillazione atriale ed emorragie) rispetto all'inibitore di BTK di prima generazione

	Any Grade, n (%)	Grade ≥ 3 , n (%)
Any AEs	1001 (96)	563 (54)
Serious AEs	405 (39)	360 (35)
Common AEs		
Headache	393 (38)	11 (1)
Diarrhea	382 (37)	27 (3)
Upper respiratory tract infection	229 (22)	8 (1)
Contusion	226 (22)	0
Nausea	226 (22)	12 (1)
Fatigue	222 (21)	18 (2)
Cough	218 (21)	1 (< 1)
Arthralgia	119 (19)	7 (1)
Anemia	138 (13)	81 (8)
Neutropenia	128 (12)	116 (11)
Pneumonia	90 (9)	53 (5)

Questo è un altro aspetto importante» ha sottolineato Zinzani.

Eventi avversi di interesse clinico

Gli eventi di interesse clinico sono stati la fibrillazione atriale di qualsiasi grado, osservata in 46 pazienti (il 4%), e di grado ≥ 3 , in 13 pazienti (1%). Le emorragie maggiori di qualsiasi grado, verificatesi in 37 pazienti (il 4%), le infezioni di grado ≥ 3 , in 183 pazienti (il 18%), l'ipertensione di qualsiasi grado in 79 pazienti (l'8%) e di grado ≥ 3 in 36 pazienti (il 4%) seconde neoplasie maligne, esclusi i tumori cutanei diversi dal melanoma, sviluppatasi in 68 pazienti (il 7%).

La mediana del tempo (misurato in giorni) della prima insorgenza degli eventi avversi di interesse clinico (di qualsi-

asi grado è risultata rispettivamente pari a 522 giorni (range: 8-1280) per la fibrillazione atriale, 293 giorni (range: 4-1327) per le emorragie gravi, 92 giorni (range: 1-1317) per le infezioni, 157 giorni (range: 2-1345) per l'ipertensione, 339 giorni (range: 7-1499) per le seconde neoplasie maligne, esclusi i tumori cutanei diversi dal melanoma.

Il 13% dei pazienti (139) è deceduto, nella maggior parte dei casi a causa della progressione del tumore (6%) e di eventi avversi (5%).

Eventi avversi gestibili

«Gli eventi avversi sono stati gestibili; in particolare la fibrillazione atriale è stata gestita con un anticoagulante di nuova generazione, il che ha permesso di continuare l'assunzione di acalabrutinib» ha riferito Zinzani.

«Acalabrutinib è risultato molto maneggevole. Facendo un confronto con dati storici dell'inibitore di BTK di prima generazione, questi dati su acalabrutinib su grandi numeri, e con un periodo di oltre 2 anni di utilizzo del farmaco, ci danno l'idea che questa sia una molecola con una tossicità inferiore rispetto al rischio di fibrillazione atriale e al rischio di emorragie» ha aggiunto il professore.

Acalabrutinib è già stato approvato negli Usa per il trattamento dei pazienti con leucemia linfatica cronica, linfoma linfocitico a piccole cellule o linfoma mantellare, già trattati in precedenza, e ha appena ottenuto anche il parere positivo del Chmp dell'Agenzia europea per i medicinali per il trattamento della leucemia linfatica cronica.

Elisa Spelta

Bibliografia

R.R. Furman, et al. Safety of acalabrutinib monotherapy in mature B cell malignancies: pooled analysis from clinical trials. EHA 2020; abstract EP698. [Leggi](#)

Emoglobinuria parossistica notturna, pegcetacoplan supera l'attuale standard di cura

Un nuovo peptide inibitore del componente C3 del complemento, pegcetacoplan, può portare a un miglioramento significativo del livello di emoglobina e di altri risultati clinici alla 16a settimana rispetto all'attuale standard di cura, eculizumab, nei pazienti con emoglobinuria parossistica notturna (PNH). A dimostrarlo sono i risultati dello studio di fase 3 **PEGASUS**, presentati in occasione del congresso annuale, quest'anno in forma virtuale, dell'Associazione Europea di Ematologia (EHA).

Dopo 16 settimane di trattamento, si è registrata una differenza aggiustata nella variazione del livello di emoglobina tra pegcetacoplan e il farmaco di confronto, a favore di pegcetacoplan, pari a 3,84 g/l (IC al 95% 2,33-5,34; P < 0,0001). Inoltre,

le variazioni della media dei minimi quadrati (LS) (SE) sono state di +2,37 [0,36] g/l con pegcetacoplan e -1,47 [0,67] g/l con eculizumab, rispetto a un livello basale di 8,7 g/l.

«PEGASUS è il primo studio randomizzato di fase 3 su un inibitore di C3 a mostrare un miglioramento rapido e sostenuto dell'emoglobina, una riduzione della disgregazione delle cellule del sangue, una marcata riduzione delle trasfusioni di sangue e un netto miglioramento della fatigue» ha affermato in una nota il primo autore dello studio, **Peter Hillmen**, Professore di Ematologia sperimentale dell'Ospedale Universitario St. James di Leeds.

La PNH

PNH è una rara e grave malattia cronica del sangue nella quale le cellule del sangue sono fragili e vengono facilmente distrutte dal complemento. Ciò si traduce in una profonda stanchezza e anemia grave, che spesso richiede trasfusioni regolari di sangue, nella presenza di urine rosse o nere a causa della disgregazione dei globuli rossi e nella formazione di coaguli potenzialmente fatali negli organi, tra cui il fegato.

Nonostante la disponibilità di eculizumab, un inibitore del componente C5 del complemento, molti pazienti con PNH rimangono anemici e affaticati e continuano ad aver bisogno di trasfusioni.

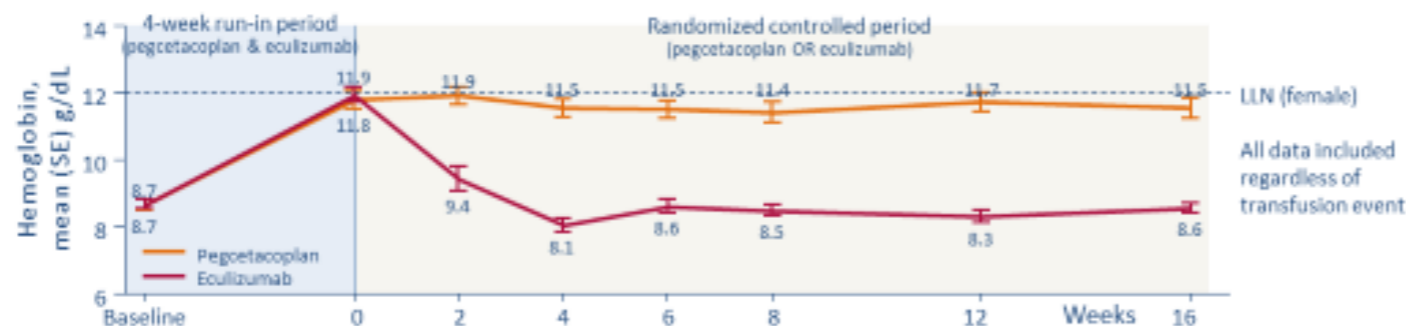
PEGASUS Phase III Trial: Primary Endpoint

Pegcetacoplan is superior to eculizumab for change in hemoglobin levels from baseline at week 16^a

	Pegcetacoplan	Eculizumab	Difference	95% CI	P value
Baseline hemoglobin, mean (SD) g/dL ^b	8.7 (1.1)	8.7 (0.9)	-	-	-
Change at week 16, LS mean (SE) g/dL ^a	+2.37 (0.36)	-1.47 (0.67)	3.84	2.33, 5.34	<0.0001

^a Model excludes post transfusion data for patients with transfusion. ^b All available data in all patients regardless of transfusion events.

Hemoglobin increase is maintained with pegcetacoplan at 16 weeks in all patients (including post-transfusion data)



Pegcetacoplan

Pegcetacoplan è un peptide ciclico sintetico coniugato a un polimero di polietilenglicole che si lega specificamente al C3 e al C3b, bloccando tutte e tre le vie di attivazione del complemento.

I dati preliminari degli studi di fase 1b PHAROAH e PADDOCK hanno mostrato che il farmaco è in grado di indurre un miglioramento dei livelli di lattato deidrogenasi (LDH) e di emoglobina sia nei pazienti che hanno avuto una risposta non ottimale a eculizumab e sia in quelli non trattati in precedenza con questo farmaco.

L'11 febbraio 2019, la Food and Drug Administration ha concesso una fast track designation, cioè una valutazione accelerata del dossier registrativo, a pegcetacoplan per il trattamento dei pazienti con PNH. Quest'ultima designazione ha sostituito la precedente fast track designation che era stata concessa al farmaco il 15 dicembre 2016 per il sottogruppo di pazienti con PNH che continuano ad avere che richiede trasfusioni di sangue, nonostante la terapia con eculizumab.

Lo studio PEGASUS

Lo studio PEGASUS (NCT03500549) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, e controllato, in aperto, che ha coinvolto 80 pazienti di età pari o superiore ai 18 anni con diagnosi confermata di PNH, livelli di emoglobina inferiori a 10,5 g/l, reticolociti superiori a 1,0 x il limite superiore della norma, piastrine superiori a $50 \times 10^9/l$ e neutrofili superiori a $0,5 \times 10^9/l$.

Tutti i pazienti hanno completato un periodo di *run in* di 4 settimane con pegcetacoplan più eculizumab prima di essere assegnati in rapporto 1:1 a pegcetacoplan 1080 mg per via sottocutanea due volte alla settimana o al proseguimento della terapia con il solo eculizumab.



L'endpoint primario dello studio era la variazione del livello di emoglobina dal basale alla sedicesima settimana, mentre i principali endpoint secondari comprendevano l'evitamento delle trasfusioni, la conta dei reticolociti, i livelli di lattato deidrogenasi, il punteggio del questionario FACIT-f per la valutazione della fatigue e gli effetti avversi. La valutazione di ogni end point secondari era subordinata al raggiungimento dell'endpoint primario di efficacia.

Miglioramento anche degli endpoint secondari con pegcetacoplan

Riguardo agli endpoint secondari, l'evitamento delle trasfusioni è stato raggiunto dall'85% dei pazienti (35) con pegcetacoplan contro il 15% (6) con eculizumab, con una differenza aggiustata di rischio del 63% (IC al 95% 48%-77%).

La conta dei reticolociti è diminuita con pegcetacoplan, mentre è aumentata con eculizumab (variazioni della media dei minimi quadrati [SE] pari rispettivamente a -136 [6,5] e 28 [11,9] $10^9/l$), con una differenza di rischio aggiustata pari a -164 (IC al 95% da -189,9 a -137,3).

Le variazioni della media dei minimi quadrati relativamente ai livelli di LDH sono state pari a -15 (42,7) e -10 (71,0) U/l, rispettivamente (IC al 95% da -181,3 a 172,0).

Il punteggio di valutazione FACIT-f è aumentato con pegcetacoplan (9,2 [1,61]) e diminuito con eculizumab (-2,7 [2,82]). Tuttavia, dato che la variazione dell'LDH non ha raggiunto la non inferiorità, sulla base del disegno gerarchico dello studio non si è testata la non inferiorità delle variazioni del punteggio del FACIT-f.

Profilo di sicurezza comparabile fra i due farmaci

Inoltre, il profilo di sicurezza di pegcetacoplan è risultato paragonabile a quello di eculizumab.

L'incidenza degli eventi avversi di qualsiasi grado manifestati durante il trattamento è stata dell'87,8% nel braccio trattato con pegcetacoplan contro 87,2% nel braccio trattato con eculizumab, mentre l'incidenza degli eventi avversi severi è stata rispettivamente del 17,1% contro 15,4%.

La maggior parte degli eventi avversi è stata di grado lieve con entrambi i farmaci e i più comuni sono stati reazioni nel sito di iniezione (36,6% contro 2,6%), diarrea (22,0% contro 2,6%) e infezioni (29,3% contro 25,6%).

Entro la 16a settimana, il 9,8% dei pazienti nel braccio pegcetacoplan e il 23,1% nel braccio eculizumab ha sviluppato emolisi, che ha portato alla sospensione del trattamento con pegcetacoplan da parte di tre pazienti.

Nel maggio 2020, Apellis Pharmaceuticals, la società che sta sviluppando l'inibitore di C3, ha annunciato l'intenzione di presentare una domanda di approvazione del farmaco come trattamento dei pazienti con PNH. La domanda include i dati dello studio PEGASUS.

Bibliografia:

P. Hillmen, et al. Results of the PEGASUS phase III randomized trial demonstrating superiority of the C3 inhibitor, pegcetacoplan, compared with eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. EHA 2020; abstract S192. [Leggi](#)

GVHD resistente agli steroidi, ruxolitinib efficace in numerosi sottogruppi di pazienti

L'inibitore di JAK ruxolitinib è in grado di indurre una risposta forte e duratura in diversi sottogruppi di pazienti con malattia del trapianto contro l'ospite (Graft Versus Host Disease, GVHD) acuta, refrattaria agli steroidi. Lo dimostrano nuovi dati dello studio di fase 3 **REACH2**, presentati al 25° congresso annuale della European Hematology Association (EHA).

Lo studio, coordinato da **Robert Zeiser**, del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Trapianto di Cellule Staminali dell'Ospedale Universitario di Friburgo, è stato pubblicato nel maggio scorso sul New England Journal of Medicine e ha dimostrato che una percentuale più alta di pazienti ha risposto al trattamento con ruxolitinib rispetto alla terapia standard (62,3% contro 39,4%; $P < 0,001$).

Ruxolitinib è il primo nuovo agente a dimostrare una superiorità rispetto alla terapia standard in uno studio di fase 3 su pazienti con GVHD acuta refrattaria agli steroidi. Al congresso dell'EHA, gli autori hanno presentato un follow-up dello studio REACH2 nel quale hanno analizzato le risposte in diversi sottogruppi di pazienti.

Il problema della GVHD

La GVHD è una complicanza specifica che si osserva nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche ed è espressione di una complessa reazione immunologica delle cellule immunocompetenti del donatore nei confronti dei tessuti e organi del ricevente. Rimane una del-

le principali limitazioni di questa procedura, anche perché non tutti i pazienti rispondono al trattamento standard con steroidi.

Lo studio REACH2

Lo studio REACH2 (NCT02913261) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in aperto, che ha arruolato 309 pazienti di almeno 12 anni che erano stati sottoposti a un trapianto allogenico di cellule staminali e avevano sviluppato una GVHD acuta di grado II-IV refrattaria agli steroidi.

I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con ruxolitinib (a un dosaggio iniziale pari a 10 mg due volte al giorno) oppure con la migliore terapia disponibile, scelta dallo sperimentatore.

Nei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile che non rispondevano al trattamento dopo 28 giorni o perdevano la risposta in seguito, era consentito il passaggio al trattamento con ruxolitinib.

L'endpoint primario era rappresentato dal tasso di risposta complessivo (ORR) dopo 28 giorni di terapia e all'EHA gli autori hanno valutato questo endpoint in diversi sottogruppi, suddivisi in base a età, genere, razza, grado della GVHD acuta al momento della randomizzazione, coinvolgimento degli organi, caratteristiche del trapianto (regime di condizionamento utilizzato, fonte delle cellule trapiantate, compatibilità dell'HLA, e tipo di donatore) e altri fattori.

Tasso di risposta superiore con ruxolitinib in molti sottogruppi di pazienti

Ruxolitinib ha migliorato la risposta nei pazienti di età compresa tra i 18 e i 65 anni (OR 3,12; IC al 95% 1,84-5,30) e in quelli che non avevano risposto agli steroidi o la cui malattia era progredita nonostante l'impiego di steroidi ad alto dosaggio (68,6% contro 32,6%; OR 5,04; IC al 95% 1,85-13,75).

I pazienti con GvHD di grado II hanno ottenuto un ORR del 75,5% con ruxolitinib, la risposta più alta nello studio, contro 50,9% con standard di cura (OR 2,96; IC al 95% 1,30-6,76). L'ORR per i pazienti con coinvolgimento cutaneo è stato del 72,0% contro il 47,3% a favore del braccio sperimentale (OR, 2,99; IC al 95% 1,55-5,79).

Il trattamento con ruxolitinib si è associato a ORR più elevati rispetto alla terapia di confronto anche in pazienti con diversi gradi di gravità della malattia, coinvolgimento degli organi, donatori imparentati o non imparentati, e indipendentemente dalla precedente terapia utilizzata per la GVHD.

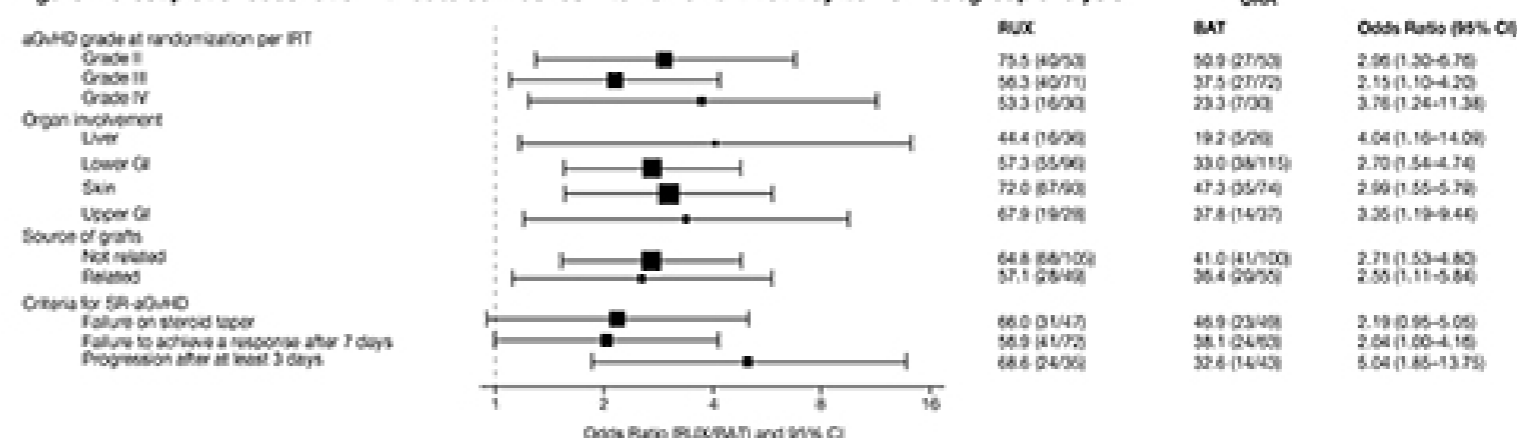
Inoltre, rispetto ai pazienti del gruppo assegnato alla terapia standard, una percentuale più alta di pazienti trattati con ruxolitinib ha risposto entro 28 giorni e ha mantenuto la risposta anche a 56 giorni dall'inizio del trattamento: 39,6% contro 21,9% (P < 0,001).

Nessun nuovo segnale di sicurezza

In questa analisi, gli sperimentatori non hanno rilevato alcun nuovo segnale di sicurezza. Nelle analisi precedenti, gli eventi avversi più comuni erano risultati la trombocitopenia, l'anemia e l'infezione da citomegalovirus.

I pazienti che hanno richiesto variazioni del dosaggio sono stati il 38% dei pazienti del braccio trattato con ruxolitinib e il

Figure. Forest plot of odds ratio with 95% confidence interval for ORR at Day 28 from subgroup analysis



X-axis values are represented in natural log scale. Dotted lines show no effect point. The area of the box indicates the weight of the sub group, measured by the size of subpopulation.

Table. ORR at Day 28 for pts receiving RUX vs BAT in subgroups by baseline patient characteristics

Baseline Characteristics	Subgroups	ORR		Odds Ratio (95% CI)
		RUX	BAT	
Age group, % (n/N)	12-<18 years*	80.0 (4/5)	75.0 (3/4)	NE (NE-NE)
	18-65 years	64.8 (83/128)	38.1 (48/126)	3.12 (1.84-5.30)
	> 65 years*	42.9 (5/21)	40.0 (10/25)	0.99 (0.28-3.45)
Gender, % (n/N)	Female	62.9 (39/62)	39.1 (25/64)	2.57 (1.25-5.28)
	Male	62.0 (57/92)	39.6 (36/91)	2.85 (1.53-5.33)
Race, % (n/N)	Asian*	73.7 (14/19)	55.2 (16/29)	2.39 (0.85-6.84)
	White	63.1 (70/111)	32.4 (33/102)	3.55 (2.00-6.32)
	Other*	50.0 (4/8)	50.0 (2/4)	2.00 (0.11-35.81)
	Unknown*	50.0 (8/16)	52.6 (10/19)	0.81 (0.20-3.26)
Prior aGVHD therapy, % (n/N)	Steroid + CNI	62.3 (48/77)	40.8 (31/76)	2.41 (1.24-4.68)
	Steroid + CNI + Other systemic aGVHD treatment	66.1 (37/56)	38.8 (19/49)	3.20 (1.41-7.26)
	Steroid + Other systemic aGVHD treatment*	66.7 (8/9)	41.7 (5/12)	3.58 (0.43-29.95)
	Steroid only*	41.7 (5/12)	33.3 (6/18)	1.55 (0.31-7.71)
Conditioning regimen, % (n/N)	Myeloablative	55.3 (47/85)	36.9 (24/65)	2.45 (1.22-4.91)
	Non-myeloablative	71.0 (22/31)	41.5 (17/41)	3.36 (1.25-9.00)
	Reduced intensity	71.1 (27/38)	40.8 (20/49)	3.15 (1.27-7.77)
Donor type HLA match status, % (n/N)	Not related and match	61.5 (40/65)	40.3 (25/62)	2.41 (1.17-4.98)
	Not related and mismatch	71.1 (27/38)	44.4 (16/36)	3.19 (1.20-8.47)
	Related and match	59.3 (16/27)	24.1 (7/29)	5.09 (1.45-17.84)
	Related and mismatch*	52.4 (11/21)	52.4 (11/21)	1.10 (0.31-3.86)

*Patient numbers too small to allow conclusions to be drawn.

9% nel braccio di confronto, mentre quelli che hanno dovuto interrompere la terapia a causa di eventi avversi sono stati rispettivamente l'11% e il 5%.

In conclusione

In sintesi, ha concluso Zeiser «il nostro studio dimostra che ruxolitinib è più efficace della terapia standard e il trattamento con ruxolitinib si traduce in un beneficio clinicamente significativo per i pazienti con GVHD acuta che non hanno risposto a un trattamento iniziale con steroidi, in diversi sottogruppi».

Ruxolitinib già approvato dall'Fda per la GVHD acuta

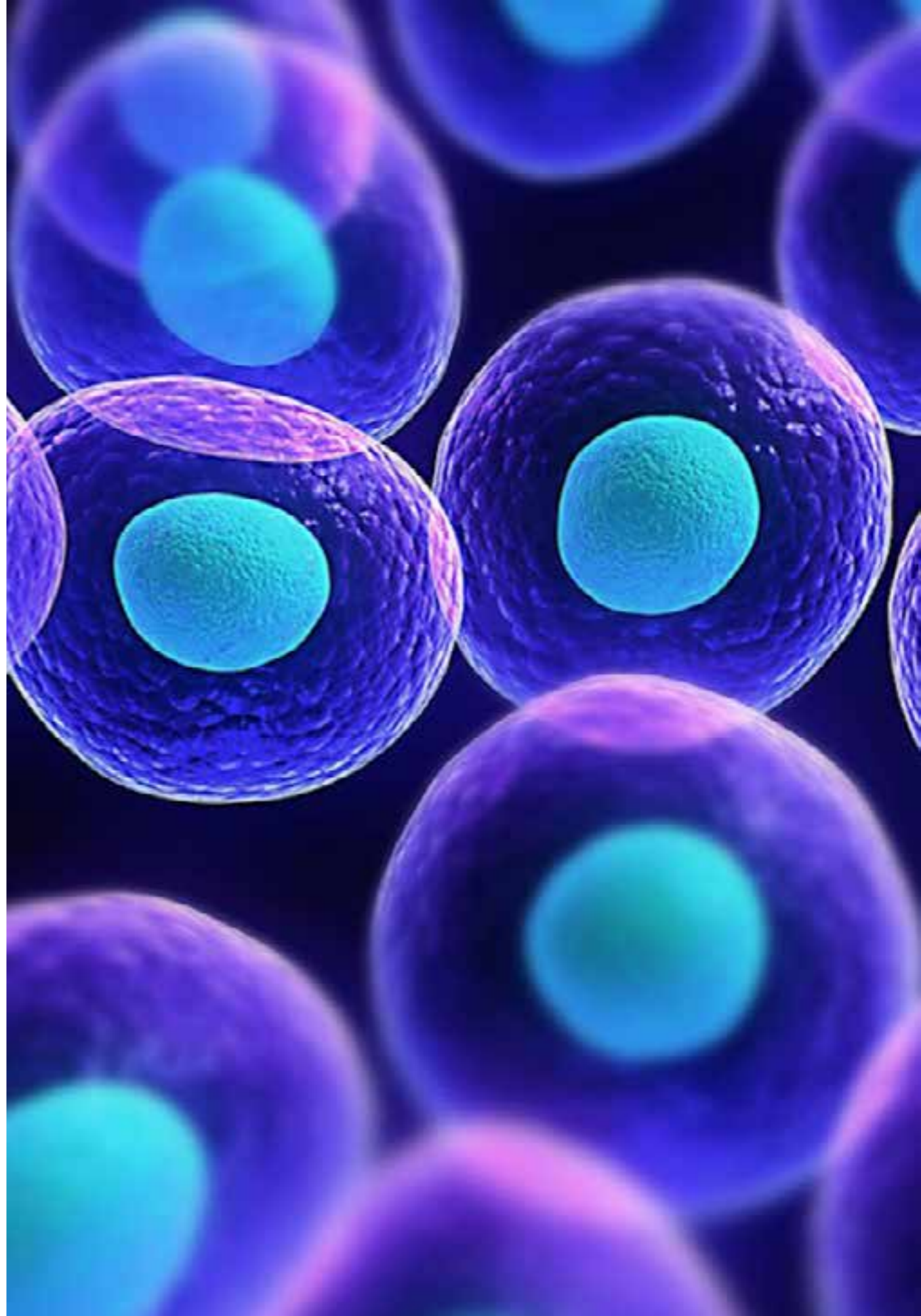
I risultati positivi dello studio REACH2 confermano quelli dello studio di fase 2 REACH1, che sono stati alla base dell'approvazione di ruxolitinib da parte della Food and drug administration, nel maggio 2019, per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di almeno 12 anni con GVHD acuta refrattaria al trattamento con steroidi.

Attualmente è in corso lo studio di fase 3 REACH3 (NCT03112603), nel quale si sta valutando ruxolitinib rispetto alla migliore terapia disponibile in pazienti con GVHD cronica refrattaria agli steroidi dopo il trapianto di midollo osseo.

Ruxolitinib è approvato sia negli Stati Uniti sia nell'Unione europea anche come trattamento per i pazienti con policitemia vera intolleranti o resistenti all'idrossiurea, così come per il trattamento dei pazienti con mielofibrosi.

Bibliografia:

R. Zeiser, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: overall response rate by baseline characteristics in the randomized phase 3 REACH2 trial. EHA 2020; abstract #S255. [Leggi](#)



Amiloidosi da catene leggere, daratumumab sottocute genera risposte ematologiche rapide e profonde

Il trattamento con l'anticorpo monoclonale anti-CD38 daratumumab somministrato per via sottocutanea (sc), in combinazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone (regime D-CyBorD), si è dimostrato superiore alla sola tripletta ciclofosfamide, bortezomib e desametasone (regime CyBorD), portando a risposte più rapide e più profonde, nello studio di fase 3 **ANDROMEDA**, condotto in pazienti con amiloidosi da catene leggere, una malattia rara e potenzialmente fatale, di nuova diagnosi.

La dimostrazione arriva dai risultati dell'analisi primaria dello studio, presentata di recente al congresso virtuale della European Hematology Association (EHA).

Nei pazienti trattati con daratumumab più CyBorD il tasso di risposta completa (CR) ematologica è risultato significativamente più elevato rispetto ai pazienti trattati solo con la tripletta CyBorD: 53% contro 18%.

Il trattamento con il regime sperimentale D-CyBorD, inoltre, ha prolungato la sopravvivenza senza progressione del deterioramento degli organi principali, progressione ematologica o decesso (MOD-PFS) e mostrato risposte a livello degli organi sostanzialmente superiori, con un profilo di tossicità accettabile.

«A causa dei sintomi estremamente variabili dell'amiloidosi da catene leggere, che possono essere scambiati con condizio-



ni più comuni, i pazienti spesso devono confrontarsi con una diagnosi tardiva, di diversi anni. Questi ritardi nella diagnosi e nel trattamento incidono sul benessere emotivo e portano a risultati insoddisfacenti per i malati» ha dichiarato **Giovanni Palladini**, direttore del Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche dell'Università degli Studi di Pavia e Policlinico San Matteo di Pavia, nonché secondo autore dello studio.

«Le terapie attuali si concentrano sul rallentamento della produzione di proteina amiloide e sulla gestione dei sintomi, ma non vi è alcun trattamento approvato per l'amiloidosi da catene leggere. I risultati dello studio ANDROMEDA hanno dimostrato il potenziale offerto da daratumumab per l'amiloidosi da catene leggere di nuova diagnosi, che potrebbe rispondere a una forte esigenza non soddisfatta e alleviare il carico del danno agli organi per questi pazienti» ha sottolineato l'esperto.

Lo studio ANDROMEDA

ANDROMEDA (NCT03201965) è uno studio multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto, a controllo attivo, tuttora in corso, nel quale si valutano sicurezza ed efficacia di daratumumab sc in combinazione con la tripletta CyBorD, rispetto alla sola tripletta CyBorD, nel trattamento dei pazienti con amiloidosi da catene leggere di nuova diagnosi.

Lo studio ha incluso 388 pazienti con malattia ematologica misurabile e interessamento di uno o più organi.

L'endpoint primario era il tasso di CR ematologica complessiva nella popolazione intent-to-treat. Tra gli endpoint secondari vi erano, tra gli altri, la MOD-PFS, la sopravvivenza libera da eventi (MOD-EFS), il tasso di risposta degli organi, la sopravvivenza globale, il tempo di risposta ematologica e la sicurezza.

Lo studio ANDROMEDA

in
30"

PATOLOGIA

Amiloidosi da catene leggere

TIPO DI STUDIO

Studio multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto, a controllo attivo, in corso

POPOLAZIONE ANALIZZATA

Pazienti con amiloidosi da catene leggere di nuova diagnosi, con malattia ematologica misurabile e interessamento di uno o più organi

N. DI PAZIENTI TRATTATI

388

TRATTAMENTO VALUTATO

daratumumab sc + CyBorD vs CyBorD

RISULTATI PRINCIPALI

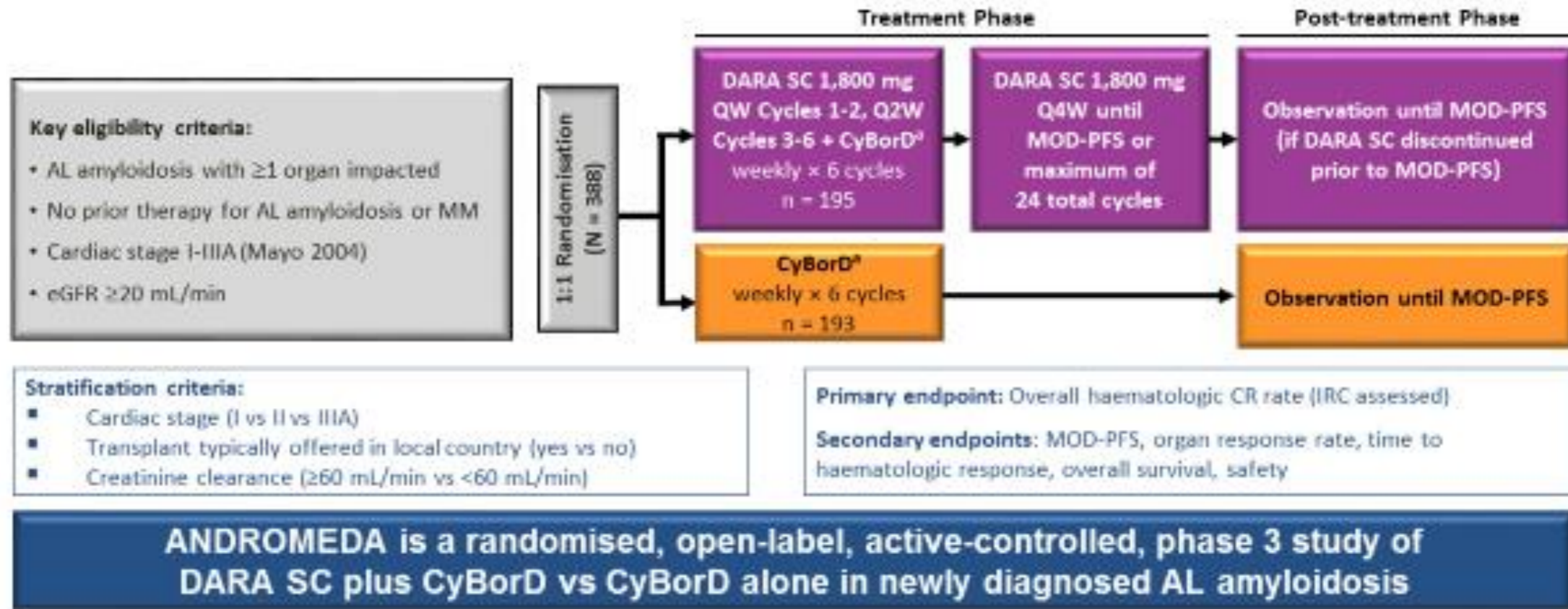
CR: 53% vs 18%

MOD-PFS: HR 0,58 (P = 0,0224)

MESSAGGIO CHIAVE

L'aggiunta di daratumumab sc alla tripletta CyBorD migliora significativamente gli outcome nella popolazione studiata

Conduct of Research



MM, multiple myeloma; eGFR, estimated glomerular filtration rate; QW, weekly; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; MOD-PFS, major organ deterioration progression-free survival; CR, complete response; IV, intravenous; PO, oral. [®]Dexamethasone 40 mg IV or PO, followed by cyclophosphamide 300 mg/m² IV or PO, followed by bortezomib 1.3 mg/m² SC on Days 1, 8, 15, and 22 in every 28-day cycle for a maximum of 6 cycles. Patients will receive dexamethasone 20 mg on the day of DARA SC dosing and 20 mg on the day after DARA SC dosing.

Risposta ematologica completa e complessiva superiori con daratumumab

I risultati dello studio dimostrano che l'endpoint primario è stato raggiunto; nel gruppo di pazienti trattato con daratumumab più la tripletta, infatti, il tasso di CR ematologica è risultato quasi triplicato rispetto a quello osservato con la sola tripletta: 53% contro 18% (OR 5,1; IC al 95% 3,2-8,2; P < 0,0001).

I pazienti trattati con D-CyBorD, inoltre, hanno presentato tassi di risposta ematologica complessiva più elevati (ORR: 92% contro 77%) e una risposta parziale molto buona o superiore (\geq VGPR; 79% contro 49%) rispetto a quelli trattati con CyBorD.

Tra i 195 pazienti del braccio assegnato a D-CyBorD che hanno risposto al trattamento, il tempo mediano di raggiungimento della VGPR o della CR è stato rispettivamente di 17 e 60 giorni, mentre nei 193 pazienti del braccio CyBorD, è stato rispettivamente di 25 e 85 giorni.

Tasso di risposta degli organi a 6 mesi quasi raddoppiato con daratumumab

Il tasso di risposta a livello di organi a 6 mesi è risultato quasi raddoppiato per i pazienti trattati con D-CyBorD rispetto a quelli trattati con CyBorD, sia per la risposta cardiaca (42% contro 22%; P = 0,0029) sia per quella renale (54% contro 27%; P < 0,0001).

Ritardati con daratumumab progressione del danno d'organo, progressione ematologica e decesso

Inoltre, nel braccio trattato con daratumumab sono risultate superiori rispetto al braccio di controllo sia la MOD-PFS (HR 0,58; IC al 95% 0,36-0,93, P = 0,0224) sia la MOD-EFS (HR 0,40; IC al 95% 0,28-0,57, P < 0,0001), a dimostrazione della capacità dell'anticorpo di ritardare il deterioramento degli organi, la progressione ematologica o il decesso.

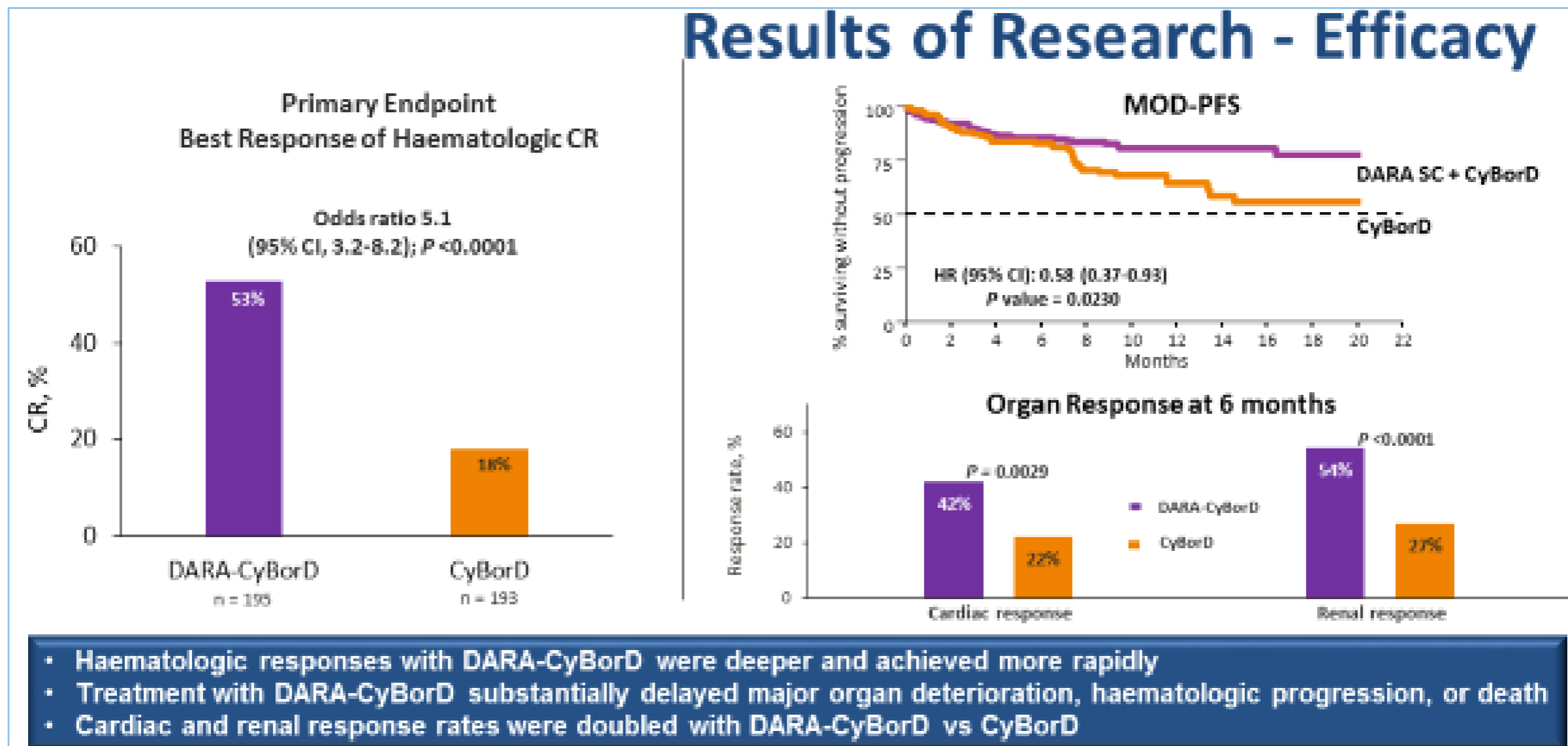
Il trattamento con D-CyBorD, somministrato per via sottocutanea, ha inoltre aiutato a limitare il sovraccarico di fluidi en-

dovenosi nel braccio, un fattore di trattamento importante per pazienti con salute cardiaca compromessa.

Profilo di sicurezza accettabile e coerente con quello dei singoli agenti

Nello studio, l'associazione sperimentale con daratumumab ha mostrato un profilo di sicurezza accettabile, coerente con quello di daratumumab sc da solo e quello della tripletta CyBorD.

Gli eventi avversi di grado 3/4 più comuni correlati al trattamento (quelli verificatisi in oltre il 5% dei pazienti) nel braccio D-CyBorD rispetto al braccio CyBorD sono stati linfopenia (13%



contro 10%), polmonite (8% contro 4%), diarrea (6% contro 4%), insufficienza cardiaca (6% contro 5%), neutropenia (5% contro 3%), sincope (5% contro 6%) ed edema periferico (3% contro 6%).

Inoltre, il tasso di di daratumumab sc è stato contenuto: si sono registrate reazioni correlate alla somministrazione sistemiche nel braccio D-CyBorD in 14 pazienti (il 7%), tutte di grado 1-2 e nella maggior parte dei casi nel corso della somministrazione iniziale.

Durante lo studio sono stati registrati complessivamente 56 decessi di cui 27 nel braccio trattato con l'anticorpo e 29 nel braccio di controllo.

L'amiloidosi da catene leggere

L'amiloidosi da catene leggere è una patologia rara, potenzialmente fatale, che si sviluppa quando il midollo osseo produce parti anomale di anticorpi, dette catene leggere, che si conglomerano formando un complesso noto come amiloide. Questo amiloide si deposita su tessuti e organi vitali e interferisce con il normale funzionamento degli organi. Con il progredire della malattia, molti pazienti sono soggetti al graduale dete-

rioramento di più organi, tra cui cuore, reni, fegato, sistema nervoso e tratto digerente.

Spesso la diagnosi risulta tardiva, e la prognosi è infausta perché la malattia interessa pesantemente diversi organi, in particolare il cuore. Sono da 30.000 a 45.000 i pazienti degli Stati Uniti e dell'Unione Europea colpiti da amiloidosi da catene leggere.

La prognosi dipende da più fattori, tra cui la tipologia, il numero degli organi interessati e il regime di trattamento. I pazienti affetti da amiloidosi da catene leggere hanno comunque una prognosi infausta, con una sopravvivenza media stimata che va dai 6 mesi ai 3 anni, a seconda della popolazione di pazienti e dei dati utilizzati.

Attualmente per il trattamento di questa malattia devastante non vi sono opzioni terapeutiche approvate dalle agenzie regolatorie.

Bibliografia:

E. Kastiris, et al. Subcutaneous daratumumab + cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone (cybord) in patients with newly diagnosed light chain (al) amyloidosis: primary results from the phase 3 ANDROMEDA study. EHA 2020; abstract LB2604. [Leggi](#)



Teleangectasia emorragica ereditaria, bevacizumab dimostra grande efficacia. Cambia il paradigma di cura

L'anticorpo monoclonale anti-VEGF bevacizumab si è dimostrato altamente efficace nel trattamento della teleangectasia emorragica ereditaria (HHT), un disturbo raro e progressivo dell'angiogenesi per il quale non esistono attualmente terapie approvate, con miglioramenti notevoli dell'emoglobina, della gravità dell'epistassi e del fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi e di infusioni di ferro. Il dato proviene dallo studio **InHIBIT-Bleed**, i cui risultati sono stati presentati nell'ambito dell'edizione virtuale del 25° congresso dell'Associazione Europea di Ematologia (EHA).

Proseguendo il trattamento con bevacizumab anche dopo la fase di induzione, il beneficio è risultato duraturo e il farmaco si è dimostrato sicuro e ben tollerato.

«Questo è il più grande studio su una terapia anti-angiogenica condotto fino ad oggi in pazienti con teleangectasia emorragica ereditaria» ha dichiarato in un'intervista **Hanny Al-Samkari**, del Massachusetts General Hospital e della Harvard Medical School di Boston. «Data la sorprendente efficacia osservata nello studio InHIBIT-Bleed, oltre al fatto che non ci sono farmaci approvati dalla Food and Drug Administration per trattare le manifestazioni dell'HHT, tra cui le emorragie, ci aspettiamo che questi risultati sanciranno il ruolo di bevacizumab come una chiara opzione di trattamento standard per i sanguinamenti associati all'HHT moderata-grave» ha sottolineato Al-Samkari.

La teleangectasia emorragica ereditaria

Con una prevalenza di 1 su 5000, l'HHT (nota anche con il nome di malattia di Osler-Weber-Rendu), è il secondo disturbo emorragico ereditario più comune al mondo, con una prevalenza che è circa il doppio di quella dell'emofilia A e sei volte quella dell'emofilia B.

La malattia è un disturbo dell'angiogenesi che causa malformazioni delle giunzioni tra arterie e vene: dilatazioni artero-venose, a causa delle quali i pazienti con HHT sono soggetti a emorragie gastrointestinali croniche e in progressivo peggioramento e a gravi emorragie nasali ricorrenti (epistassi), con conseguente anemia cronica, spesso accompagnata da una grave carenza di ferro. Di conseguenza, i pazienti affetti da questa patologia spesso dipendono da trasfusioni di sangue o infusioni di ferro regolari (settimanali o mensili) per mantenere l'emocromo a livelli di sicurezza.

Le tare genetiche sottostanti che causano l'HHT provocano un aumento dei livelli del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). Pertanto, i farmaci esistenti diretti contro il VEGF, gli agenti anti-angiogenici, possono essere efficaci nel trattamento dell'HHT.

Attualmente, tuttavia, non esiste una terapia specifica per l'HHT approvata dalle agenzie regolatorie.

Lo studio InHIBIT-Bleed

Lo studio InHIBIT-Bleed multicentrico internazionale, di tipo retrospettivo, che ha coinvolto 238 pazienti con HHT (età media 63 anni: range 29-91), che presentavano emorragie da moderate a gravi. La fonte primaria delle emorragie era l'epistassi nel 42% dei casi, l'emorragia gastrointestinale nel 19% o entrambe, nel 39%.

I partecipanti sono stati reclutati in 12 centri specializzati nel trattamento dell'HHT e trattati con infusioni di bevacizumab per una mediana di 12 mesi (range: 1-96 mesi), ricevendo una mediana di 11 (range 1-74) infusioni di bevacizumab.

In questi pazienti, i ricercatori hanno valutato i livelli di emoglobina, il punteggio di gravità dell'epistassi (ESS, un punteggio di sanguinamento ben validato, con una scala a 10 punti, utilizzato nell'HHT), il fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi e il fabbisogno di infusioni di ferro prima e dopo il trattamento con bevacizumab.

Miglioramento dell'emoglobina e riduzione dell'epistassi con bevacizumab

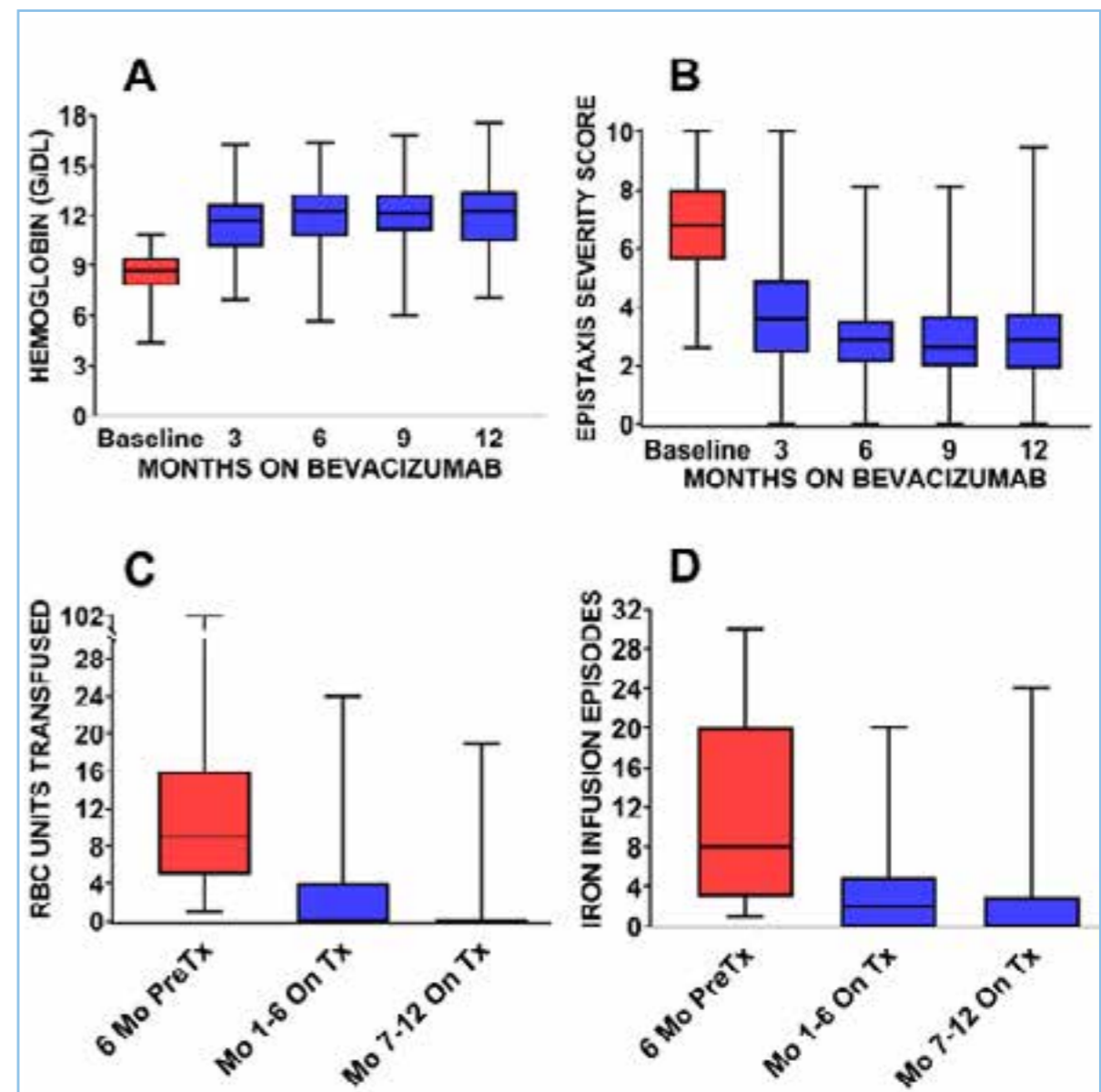
Rispetto a valori pre-trattamento, l'anti-angiogenico ha portato a un aumento medio dell'emoglobina di 3,2 g/dl (da 8,6 g/dl a 11,8 g/dl), a una riduzione media di 3,4 punti del punteggio ESS (ESS medio da 6,8 a 3,4; $P < 0,0001$), che si è quindi quasi dimezzato, durante il primo anno di trattamento.

«La differenza minima clinicamente importante nel punteggio di ESS, secondo quanto stabilito dagli studi precedenti, è una riduzione di 0,71 punti, quindi la riduzione media di 3,4 punti osservata nel nostro studio è circa 4,75 volte la differenza minima clinicamente importante» ha sottolineato Al-Samkari.

Inoltre, rispetto ai 6 mesi di pretrattamento, il fabbisogno di trasfusioni di globuli rossi è diminuito dell'82% (mediana di

9,0 unità contro 0 unità, $P < 0,0001$) durante i primi 6 mesi di terapia con bevacizumab, e il fabbisogno di infusioni di ferro è diminuito del 70% (mediana di 8,0 infusioni contro 2,0 infusioni, $P < 0,0001$).

Le analisi sui sottogruppi hanno evidenziato l'assenza di differenze significative nell'efficacia del bevacizumab a seconda della gravità della malattia e i risultati sono stati simili indipendentemente dalla sottostante mutazione genica patogena (ENG vs ACVRL1).



Dopo le infusioni iniziali di induzione (4-6 infusioni of bevacizumab 5 mg/kg somministrato ogni 2 settimane, una terapia di mantenimento continuativa/schedulata (somministrata ogni 4-12 settimane) è risultata associata a valori di emoglobina leggermente più alti e a punteggi ESS più bassi rispetto all'approccio alternativo, basato su un mantenimento intermittente/al bisogno (somministrato in caso di recidiva dei sintomi emorragici e o della carenza di ferro); il mantenimento continuativo, tuttavia, ha comportato una maggiore esposizione al farmaco.

Bevacizumab ben tollerato

Nello studio, bevacizumab è risultato ben tollerato. Il 38% dei pazienti ha sviluppato eventi avversi, tra cui ipertensione (18%), affaticamento (10%), proteinuria (9%) e mialgia/artralgia (6%).

Solo il 5% dei partecipanti ha dovuto interrompere il trattamento a causa di qualche evento avverso e non vi sono stati eventi avversi fatali.

«L'effetto del trattamento con bevacizumab» ha spiegato Al-Samkari «è stato che il 67% dei pazienti anemici al basale ha raggiunto l'assenza di anemia e il 92% di quelli trattati per l'epistassi ha ottenuto una riduzione clinicamente significativa del punteggio ESS».

Inoltre, ha aggiunto il professore, «l'80% dei pazienti che aveva bisogno di trasfusioni di globuli rossi nei 6 mesi precedenti il trattamento con bevacizumab ha raggiunto l'indipendenza trasfusionale dopo 6 mesi di trattamento; allo stesso modo, il 61%



dei pazienti richiedeva infusioni di ferro nei 6 mesi pre-trattamento con bevacizumab ha raggiunto l'indipendenza dalle infusioni di ferro dopo 6 mesi di trattamento».

Nessun trattamento approvato dalle agenzie regolatorie

In assenza di un trattamento per l'HHT l'approvazione degli enti regolatori, per molti decenni lo standard di cura è stato rappresentato da procedure emostatiche locali, tra cui la coagulazione mediante argon-plasma per le teleangectasie del tratto gastrointestinale o i trattamenti di cauterizzazione laser per le teleangectasie nasali. La coagulazione mediante argon-plasma è un sistema che consente di "bruciare", durante l'esame endoscopico, piccoli polipi, tessuto tumorale residuo e piccoli vasi, sanguinanti nell'immediato o a rischio di sanguinamento futuro.

«Queste procedure spesso migliorano l'emorragia, ma non affrontano la patofisiologia di base della malattia, come invece fa un agente anti-angiogenico sistemico quale bevacizumab, per cui i loro effetti di solito svaniscono dopo pochi mesi e il paziente torna ad avere le emorragie» ha spiegato Al-Samkari.

In alcuni casi gravi di epistassi ricorrente, i pazienti possono essere sottoposti a una procedura di chiusura nasale, «che può sacrificare il loro senso del gusto, l'olfatto e la capacità di respirare attraverso il naso per far cessare l'emorragia» ha aggiunto il professore.

Bevacizumab da considerare come nuovo standard di cura

«Dato che il nostro studio ha mostrato che bevacizumab è sicuro ed efficace nel trattamento delle emorragie nasali e gastrointestinali associate all'HHT, l'anti-angiogenico si confronta chiaramente in modo piuttosto favorevole con gli interventi procedurali» ha rimarcato l'autore.

Anche se lo studio non includeva valutazioni della qualità della vita, Al-Samkari ha riferito di averle osservate in prima persona: «I pazienti con HHT che ho trattato con bevacizumab in molti casi hanno affermato che la loro vita è cambiata nettamente in meglio dopo aver iniziato la terapia con questo agente».

In conclusione, bevacizumab per via endovenosa può essere considerato un'opzione di trattamento standard per i pazienti affetti da HHT che presentano sanguinamenti moderati o gravi.

Bibliografia:

H. Al-Samkari, et al. An international multicenter study of systemic bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. EHA 2020; abstract S320. [Leggi](#)

Con narsoplimab, miglioramento significativo degli outcome nella microangiopatia trombotica associata al trapianto di staminali

Il trattamento con l'anticorpo monoclonale sperimentale l'anti-MASP-2 narsoplimab (OMS721) ha portato a risposte complete (CR), a un miglioramento dei marker di laboratorio e dello stato clinico, nonché a tassi di sopravvivenza a 100 giorni incoraggianti, nella maggior parte dei pazienti con microangiopatia trombotica (TMA) associata al trapianto di cellule staminali ematopoietiche, in uno studio di fase 2 (NCT02222545) presentato durante il congresso virtuale dell'Associazione Europea di Ematologia (EHA).

Nell'intera popolazione analizzata, formata da 28 pazienti, il tasso di CR dopo il trattamento con narsoplimab è risultato del 54% (IC al 95% 34%-72%), mentre nei 23 pazienti trattati come da protocollo (4 settimane o più di somministrazione) è stato del 65% (IC al 95% 43%-84%).

«La maggior parte dei pazienti trattati con narsoplimab ha ottenuto una risposta completa, con un significativo miglioramento dei marker di laboratorio e dello stato clinico. La sopravvivenza a 100 giorni è stata altrettanto impressionante in tutti i gruppi analizzati» ha affermato l'autore principale dello studio, **Alessandro Rambaldi**, Direttore del Dipartimento di Oncologia ed Ematologia dell'ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo e Professore Ordinario di Ematologia presso l'Università degli Studi di Milano.

La TMA e narsoplimab

La TMA associata al trapianto di cellule staminali emopoietiche è una complicanza rara, ma spesso fatale, del trapianto stesso, ha spiegato Rambaldi. Il trapianto può causare un marcato danno endoteliale per via dei regimi di condizionamento utilizzati, delle tossicità associate ai farmaci immunosoppressori e delle eventuali infezioni. La lesione endoteliale causa quindi "sindromi da lesione endoteliale", che coinvolgono la TMA associata al trapianto, la malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), l'emorragia alveolare diffusa, la malattia veno-occlusiva, la sindrome da perdita capillare e la sindrome da polmonite idiopatica. Inoltre, la lesione endoteliale attiva la via lectinica di attivazione del complemento.

Narsoplimab è un anticorpo monoclonale IgG4 completamente umano sperimentale che si lega a una proteina chiamata serina proteasi associata alla lectina legante il mannosio di tipo 2 (MASP-2). La MASP-2, ha spiegato il professore, è l'enzima effettore della via lectinica di attivazione del complemento, e narsoplimab, quindi, è progettato per lasciare completamente intatta la funzione della via classica.

«Il blocco dell'attivazione della via della lectina esercitato da narsoplimab potrebbe mitigare la lesione endoteliale e migliorare le sindromi da lesione endoteliale» ha affermato il professore.

La Food and drug administration (Fda) ha concesso la designazione di terapia innovativa a narsoplimab per il trattamento dei pazienti con TMA associata al trapianto ad alto rischio, nonché la designazione di farmaco orfano per la terapia della TMA associata al trapianto e alla prevenzione della TMA mediata dal complemento.

Lo studio

Lo studio presentato da Rambaldi è un trial di fase 2 a braccio singolo, in aperto, che è stato successivamente convertito in uno studio registrativo a seguito della designazione di terapia innovativa concessa dall'Fda a narsoplimab per il trattamento della TMA associata al trapianto.

I partecipanti sono stati trattati con narsoplimab una volta alla settimana per almeno 4 settimane, che potevano essere prolungate, se necessario.

Per poter essere arruolati, i pazienti dovevano avere almeno 18 anni al momento dello screening e presentare una TMA associata al trapianto persistente, cioè una TMA avente tutte le seguenti caratteristiche per almeno 2 settimane dopo la variazione di dosaggio o l'interruzione degli inibitori della calcineurina: una conta piastrinica inferiore a 150.000 per μl , evidenza di emolisi microangiopatica (presenza di schistociti, livelli sierici di lattato deidrogenasi, LDH, oltre il limite superiore di normalità e livelli di aptoglobina inferiori al limite inferiore di normalità) e disfunzione renale, con raddoppio della creatinina sierica rispetto con livelli pre-trapianto.

Coloro che erano stati sottoposti a terapia con eculizumab nei 3 mesi precedenti lo screening, avevano un test di Coombs diretto positivo o avevano un'infezione batterica o fungina sistemica attiva che richiedeva una terapia antimicrobica sono stati esclusi dall'arruolamento.

Primo obiettivo: migliorare la conta piastrinica, i marker di TMA e lo stato clinico

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla combinazione del miglioramento della conta piastrinica e dei livelli di LDH, due marker di laboratorio della TMA, più il miglioramento dello stato clinico (funzione d'organo o fabbisogno trasusionale), mentre erano endpoint secondari la sopravvivenza e la variazione rispetto al basale dei marker di laboratorio.

Se la conta piastrinica al basale era pari o inferiore a 20.000 per μl , il miglioramento era definito come una conta triplicata rispetto al basale e comunque superiore a 30.000 per μl , oltre a un'indipendenza dalle trasfusioni di piastrine. Se, invece, la conta piastrinica al basale era superiore a 20.000 per μl , era considerato un miglioramento un aumento della conta di almeno il 50% e una conta comunque superiore a 75.000 per μl più l'indipendenza dalle trasfusioni di piastrine. Inoltre, i livelli di LDH dovevano essere inferiori a 1,5 μl .

L'endpoint relativo allo stato clinico era organo-specifico. Per esempio, nel caso del sangue, il criterio di miglioramento dell'outcome clinico era l'indipendenza trasfusionale. Il miglioramento della funzionalità renale era definito come una riduzione della creatinina superiore al 40%, una normalizzazione della creatinina e una riduzione della creatinina superiore al 20% o l'interruzione della terapia sostitutiva renale. Nel caso dei polmoni, il miglioramento prevedeva l'estubazione e l'interruzione del supporto del ventilatore o l'interruzione della ventilazione meccanica non invasiva con C-PAP. Per quanto riguarda lo stato gastrointestinale, il miglioramento si basava sulle misure gastrointestinali del Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Infine, un miglioramento dello stato neurologico riguardava lo stroke, la sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, le convulsioni e la debolezza.

Rapido aumento delle conte piastriniche con narsoplimab

L'età media era pari a 48 anni e il 71% dei pazienti era di sesso maschile. La maggior parte (il 96%) era stata sottoposta al trapianto per una neoplasia maligna sottostante e presentava fattori di rischio quali la presenza di GVHD (64%), infezioni significative (75%), complicanze polmonari non infettive (14%) e segni neurologici (50%). La popolazione in studio era considerata una popolazione ad alto rischio, in quanto il 93% dei pazienti aveva vari fattori di rischio di outcome sfavorevoli.

Il trattamento con narsoplimab ha portato a un rapido aumento delle conte piastriniche nella maggior parte dei pazienti e ha permesso di superare la soglia delle 20.000 piastrine per μl ; l'indipendenza trasfusionale è stata quindi definita come un valore di conta piastrinica pari a 30.000 per μl ($P = 0,001$).

Una tendenza simile è stata confermata relativamente alla variazione rispetto al basale nel tempo di livelli di LDH in tutti i pazienti, in quanto la maggior parte di essi ha mostrato una tendenza alla riduzione dei livelli di LDH ($P = 0,008$). Allo stesso modo, dopo il trattamento con narsoplimab si è osservato



un miglioramento nella variazione rispetto al basale dei livelli di aptoglobina nella maggior parte dei pazienti ($P < 0,001$).

I ricercatori hanno anche misurato i tassi di sopravvivenza a 100 giorni dopo la diagnosi di TMA associata al trapianto di cellule staminali, tassi che sono risultati del 68% in tutti i pazienti trattati, 83% in quelli trattati come da protocollo e 93% nei 15 che hanno risposto al trattamento.

Anticorpo ben tollerato

Per quanto riguarda la sicurezza, narsoplimab è stato ben tollerato, ha riferito Rambaldi. Gli eventi avversi più frequenti sono stati nausea (25%), vomito (32,1%), diarrea (28,6%), ipotassiemia (25%), neutropenia (25%), e piressia (25%). Questi eventi avversi, ha osservato il professore, sono paragonabili a quelli che si osservano in genere in una popolazione di pazienti post-trapianto. Inoltre, il 21% dei pazienti è deceduto durante lo studio per cause correlate al trapianto.

Questi dati sono alla base della domanda di approvazione di narsoplimab come trattamento per i pazienti con TMA associata al trapianto già depositata all'Fda. L'azienda che sta svi-

luppando il farmaco (Omero) sta preparando anche una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per narsoplimab in un'indicazione simile, da presentare alla European Medicines Agency.

Inoltre, la biotech sta valutando l'anticorpo in studi di fase 3 per altre malattie associate alla via della lectina, fra cui la nefropatia da IgA (NCT03608033).

Alessandra Terzaghi

Population	Response Rate n/N (%)
All patients (N = 28)	15/28 (54%)
≥ 4 weeks of treatment (N = 23)	15/23 (65%)
Population	100 Day Survival n/N (%)
All patients (N = 28)	19/28 (68%)
4 weeks of treatment (N = 23)	19/23 (83%)
Responders only (N = 15)	14/15 (93%)

Bibliografia:

A. Rambaldi. et al. Narsoplimab (OMS721) for the treatment of adult hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. Presented at: 2020 European Hematology Association Congress; June 11-21, 2020; Virtual. Abstract S262. [Leggi](#)

in association with



society of hematologic oncology



JOIN US!
www.sohoitaly.it

2 SOHO 2ND ITALIAN CONFERENCE



REGISTRATION

Rome - Italy

22 , 23 , 24 Sept. 2020

A.ROMA Lifestyle Hotel

www.sohoitaly.it

Organizing secretariat



www.proeventi.it
info@proeventi.it

PRESIDENTS

C. Cerchione, G. Martinelli, H Kantarjian

SCIENTIFIC BOARD

**C. Cerchione, N. Daver, C. DiNardo,
A. Ferrajoli, N. Fowler, G. Garcia-Manero,
E. Jabbour, H. Kantarjian, H. Lee, T. Kadia,
M. Konopleva, G. Martinelli,
G. Musuraca, A. Ravandi, S. Verstovsek**

17,5 ECM for

**Physicians
Pharmacists
Biologists
Biomedical Laboratory Technicians**



LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

MIELOMA
MULTIPLO

LINFOMI

EMOGLOBINO-
PATIE

SINDROMI MIELO-
DISPLASTICHE

SINDROMI MIELO-
PROLIFERATIVE

VARIE

Le sfide più grandi. La scienza più avanzata.

abbvie

Siamo impegnati nel rispondere alle sfide più grandi in tema di salute.

Mettiamo in campo innovazione e passione, dove il bisogno è maggiore.

Come azienda biofarmaceutica globale, il nostro obiettivo è avere un impatto significativo sulla vita delle persone.

È con il contributo di tutti che i progressi della scienza si traducono in farmaci per milioni di persone.

Per questo collaboriamo con università e centri di ricerca, organizzazioni governative, associazioni di pazienti e no profit.

Insieme, costruiamo la medicina del futuro.

abbvie.it

People. Passion.
Possibilities.®

IT/ABV/1018/1141



LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

MIELOMA
MULTIPLO

LINFOMI

EMOGLOBINO-
PATIE

SINDROMI MIELO-
DISPLASTICHE

SINDROMI MIELO-
PROLIFERATIVE

VARIE



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



LEUCEMIE ACUTE

LEUCEMIE CRONICHE

MIELOMA MULTIPLO

LINFOMI

EMOGLOBINO-PATIE

SINDROMI MIELO-DISPLASTICHE

SINDROMI MIELO-PROLIFERATIVE

VARIE

Dove la scienza può arrivare.







*Migliorare la qualità della vita umana
per consentire alle persone di essere
più attive di stare meglio di vivere
più a lungo*

www.gsk.it



LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

MIELOMA
MULTIPLO

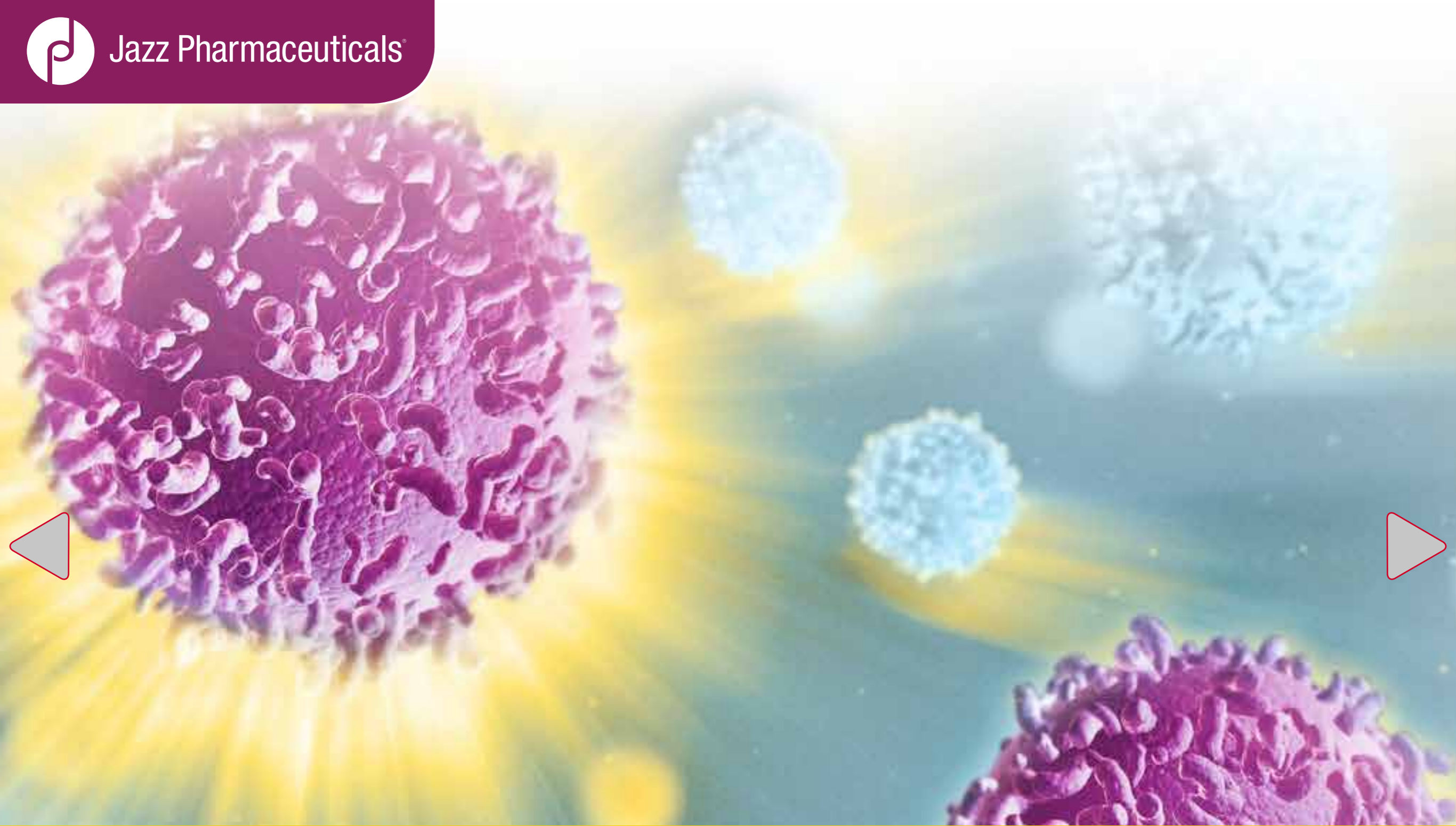
LINFOMI

EMOGLOBINO-
PATIE

SINDROMI MIELO-
DISPLASTICHE

SINDROMI MIELO-
PROLIFERATIVE

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.

SANOFI GENZYME

SPECIALTY CARE DI SANOFI

Ci occupiamo di sclerosi multipla, malattie rare, oncologia e immunologia, mettendo al centro le persone.

Guidati dalla scienza e dalla ricerca, sviluppiamo soluzioni mirate per rispondere a bisogni di salute non ancora soddisfatti.



SANOFI GENZYME



LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

MIELOMA
MULTIPLO

LINFOMI

EMOGLOBINO-
PATIE

SINDROMI MIELO-
DISPLASTICHE

SINDROMI MIELO-
PROLIFERATIVE

VARIE



Better Health, Brighter Future

C'è molto altro che possiamo fare per migliorare la vita delle persone. Guidati dalla passione nel realizzare questo obiettivo, noi di Takeda rendiamo disponibili farmaci innovativi sin dal 1781.

Oggi affrontiamo ovunque nel mondo differenti temi che riguardano la salute, dalla prevenzione alla cura, con la stessa ambizione: fornire nuove soluzioni terapeutiche che facciano realmente la differenza nella vita delle persone, il prima possibile.

Con la nostra esperienza e patrimonio di conoscenze in oncologia, gastroenterologia, neuroscienze, malattie rare, vaccini e farmaci plasmaderivati, noi di Takeda saremo sempre impegnati a migliorare il futuro della salute.

Takeda Italia

www.takeda.com/it-it/



LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

MIELOMA
MULTIPLO

LINFOMI

EMOGLOBINO-
PATIE

SINDROMI MIELO-
DISPLASTICHE

SINDROMI MIELO-
PROLIFERATIVE

VARIE

Sei interessato all'ematologia?

Scarica da qui gli speciali.



EHA 2017



SCARICA IL PDF



ASH 2018



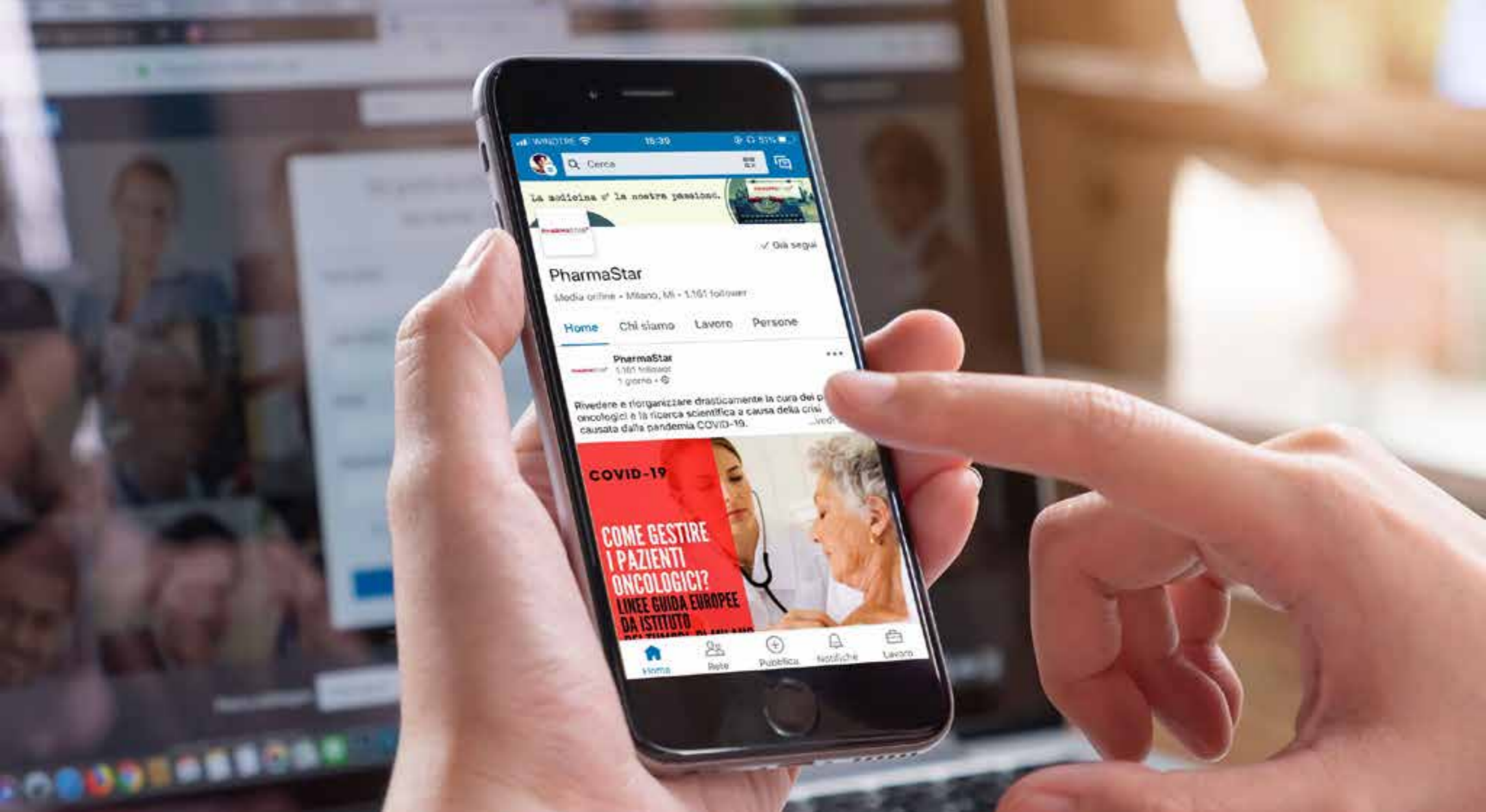
SCARICA IL PDF



ASH 2019



SCARICA IL PDF



Seguici sulla pagina
PharmaStar di LinkedIn

CLICCA QUI



LEUCEMIE
ACUTE

LEUCEMIE
CRONICHE

MIELOMA
MULTIPLO

LINFOMI

EMOGLOBINO-
PATIE

SINDROMI MIELO-
DISPLASTICHE

SINDROMI MIELO-
PROLIFERATIVE

VARIE

PHARMASTAR

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

EDITORE

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



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

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

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

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Alessandra Terzaghi
Coordinamento editoriale, testi, audiointerviste



Elisa Spelta
Testi

SEGUICI SU



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT