

EMATOLOGIA

EHA 2023 ANNUAL MEETING

8-16 giugno 2023 *Francoforte e virtuale*

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



131 PAGINE
14 INTERVISTE
26 ARTICOLI

Le sezioni

MIELOMA MULTIPLO

5 articoli
5 interviste



LEUCEMIE ACUTE

7 articoli
2 interviste



LEUCEMIE CRONICHE

3 articoli
3 interviste



LINFOMI

2 articoli
3 interviste



NEOPLASIE MIELO- PROLIFERATIVE

3 articoli
1 intervista



VARIE

6 articoli



MIELOMA MULTIPLO

Mieloma multiplo pretrattato, con selinexor in aggiunta alla doppietta Vd PFS di circa 30 mesi nei pazienti naïve agli inibitori del proteasoma

Mieloma multiplo di nuova diagnosi, belantamab mafodotin mantiene le promesse in combinazione con lo *standard-of-care* nei casi non idonei al trapianto

Mieloma multiplo avanzato, il bispecifico elranatamab conferma le promesse nei pazienti fortemente pretrattati

Mieloma multiplo fortemente pretrattato, per belantamab mafodotin nuove conferme di efficacia e sicurezza oculare dalla *'real life'* Usa

Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, il bispecifico elranatamab valida opzione anche in pazienti già esposti ad anti-BCMA



Interviste

Dott. Alessandro Corso



Mieloma multiplo pretrattato, con selinexor in aggiunta alla doppietta Vd PFS di circa 30 mesi nei pazienti naïve agli inibitori del proteasoma

L'aggiunta dell'inibitore di XPO1 selinexor (S) alla doppietta bortezomib più desametasone (Vd) conferma di offrire un beneficio significativo di sopravvivenza, e non solo, rispetto alla sola doppietta Vd, ai pazienti con mieloma multiplo già sottoposti ad altri trattamenti, anche a sottogruppi di particolare interesse, come quelli refrattari a lenalidomide, e quelli mai esposti prima a bortezomib o un altro inibitore del proteasoma e quelli alla prima ricaduta. La conferma arriva da due interessanti analisi dello studio di fase 3 **BOSTON**, presentate a Francoforte al congresso della European Hematology Association (EHA).

In particolare, nella prima analisi gli autori hanno valutato l'effetto dell'aggiunta di selinexor alla doppietta Vd nel sottogruppo di pazienti refrattari a lenalidomide, una popolazione di pazienti difficile da trattare e in continuo aumento nella pratica clinica quotidiana per via dell'utilizzo sempre più precoce ed esteso di regimi che la includono. I risultati hanno evidenziato un miglioramento significativo, sia dal punto di vista statistico sia clinico, di circa 8 mesi della mediana di sopravvivenza globale (OS) e di circa 3 mesi della mediana di sopravvivenza libera da progressione (PFS), con un rischio di progressione o di morte quasi dimezzato nel braccio trattato con la tripletta selinexor più Vd (SVd). Inoltre, si è osservato un miglioramento significativo del tasso di risposta obiettiva (ORR) tra i pazienti trattati con SVd.

Nella seconda analisi, gli sperimentatori hanno valutato efficacia e sicurezza della tripletta SVd stratificando i risultati in funzione del precedente trattamento con un inibitore del proteasoma e del numero di terapie precedenti. Nei pazienti naïve a bortezomib o a un inibitore del proteasoma, i dati hanno dimostrato che l'aggiunta di selinexor alla doppietta Vd ha generato una PFS mediana di 29,5 mesi, a fronte di 9,7 mesi con Vd, (un miglioramento significativo di circa 20 mesi). Alla prima recidiva, inoltre, con SVd si è osservata una PFS mediana di 21 mesi contro i 10,7 mesi osservati con Vd, a dimostrazione del fatto che SVd è una valida alternativa già a partire dalla seconda linea di trattamento.

Questi risultati, sottolineano gli autori, evidenziano la sinergia tra selinexor e bortezomib, e, più in generale l'importanza di utilizzare un regime caratterizzato da un doppio cambio di meccanismo d'azione rispetto al precedente in questa popolazione di pazienti.

«Questi risultati sono particolarmente rilevanti se si considera l'utilizzo sempre maggiore della combinazione daratumumab-lenalidomide-desametasone nella pratica clinica attuale», ha detto l'autrice che ha presentato i dati al congresso, **Maria Victoria Mateos**, dell'Ospedale Universitario di Sala-

manca in Spagna. «Questi risultati supportano l'uso di Selinexor in combinazione con bortezomib nei pazienti con mieloma multiplo ricaduto/refrattario refrattari alla lenalidomide o naïve a bortezomib e agli inibitori del proteasoma, così come nei pazienti alla prima ricaduta.

Selinexor

Selinexor è il capostipite di una nuova classe di farmaci, quella degli inibitori della proteina di esportazione nucleare 1 (XPO1). Il farmaco, che è un inibitore orale selettivo di XPO1, ha un meccanismo d'azione unico, che induce l'apoptosi nelle cellule mielomatose attraverso la ritenzione nel nucleo e l'attivazione funzionale delle proteine soppressorie del tumore, assieme all'inibizione della traduzione degli mRNA delle oncoproteine.

Studi preclinici hanno dimostrato che la molecola agisce in modo sinergico con gli inibitori del proteasoma nel sopprimere la via di segnalazione di NF-kB e favorendo la ritenzione nucleare degli oncosoppressori.

Grazie ai risultati dello studio BOSTON, selinexor è stato approvato circa un anno fa nell'Unione europea in combinazione con la doppietta Vd come trattamento per pazienti adulti con mieloma multiplo ricaduto o refrattario già sottoposti ad almeno una linea di terapia.

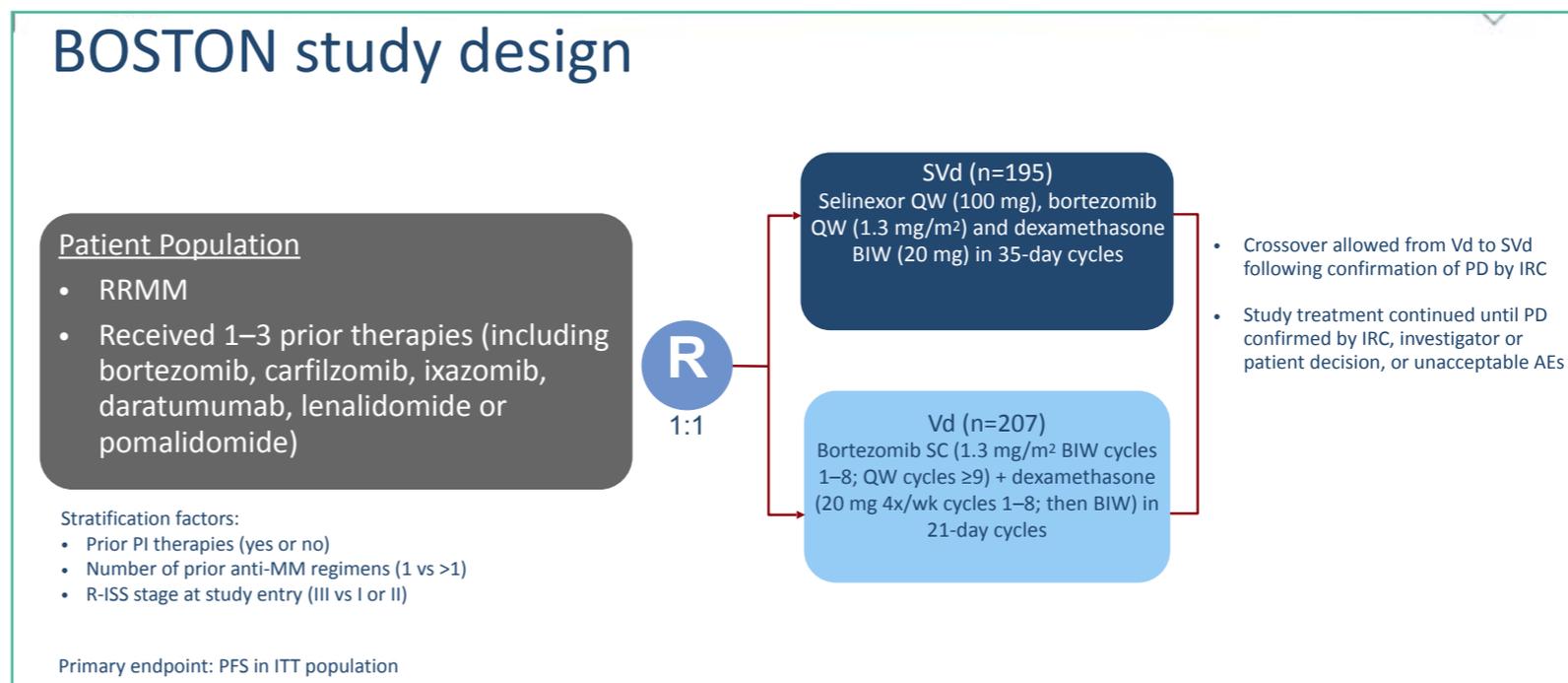
I primi risultati dello studio, pubblicati su *The Lancet* nel 2020, hanno dimostrato come in questa popolazione di pazienti l'aggiunta di selinexor alla doppietta Vd sia in grado di produrre un miglioramento significativo della PFS e dell'ORR rispetto alla sola doppietta.

Lo studio BOSTON

Lo studio BOSTON è un trial multicentrico internazionale di fase 3 che ha arruolato 403 pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario già trattati con da una a tre linee di terapia precedenti, che potevano includere bortezomib, carfilzomib, ixazomib, daratumumab, lenalidomide o pomalidomide.

I partecipanti sono stati assegnati secondo un rapporto di randomizzazione 1:1 al trattamento con selinexor per os (1000 mg) più bortezomib sottocute (1,3 mg/m²), entrambi somministrati una volta a settimana, e desametasone (20 mg) due volte a settimana (regime SVd) oppure bortezomib sottocute (1,3 mg/m²) due volte a settimana nei primi 8 cicli e poi una volta alla settimana e desametasone (20 mg) quattro volte a settimana nei primi 8 cicli e poi due volte a settimana. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia, al manifestarsi di eventi avversi non accettabili o al ritiro dallo studio per decisione del medico curante o del paziente.

L'endpoint primario dello studio era la PFS nella popolazione Intention-To-Treat (ITT), mentre tra gli endpoint secondari figuravano l'ORR, l'OS e il tasso di neuropatia periferica.



Beneficio di selinexor più Vd nei pazienti a refrattari a lenalidomide

Le analisi di sottogruppo dello studio BOSTON presentate al congresso europeo contribuiscono a fornire un quadro più dettagliato dei benefici offerti dall'aggiunta di selinexor alla doppietta Vd.

Nella prima analisi, condotta su pazienti che erano risultati refrattari alla lenalidomide, il trattamento con la tripletta SVd ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante sia della PFS sia dell'OS rispetto alla doppietta Vd.

Infatti, con un follow-up mediano di quasi 29 mesi in entrambi i bracci, la mediana di PFS è risultata di 10,2 mesi con la

tripletta SVd contro 7,1 mesi con la doppietta Vd, con una riduzione del 48% del rischio di progressione o morte a favore del braccio sperimentale (HR 0,52; IC al 95% 0,31-0,88; P = 0,012).

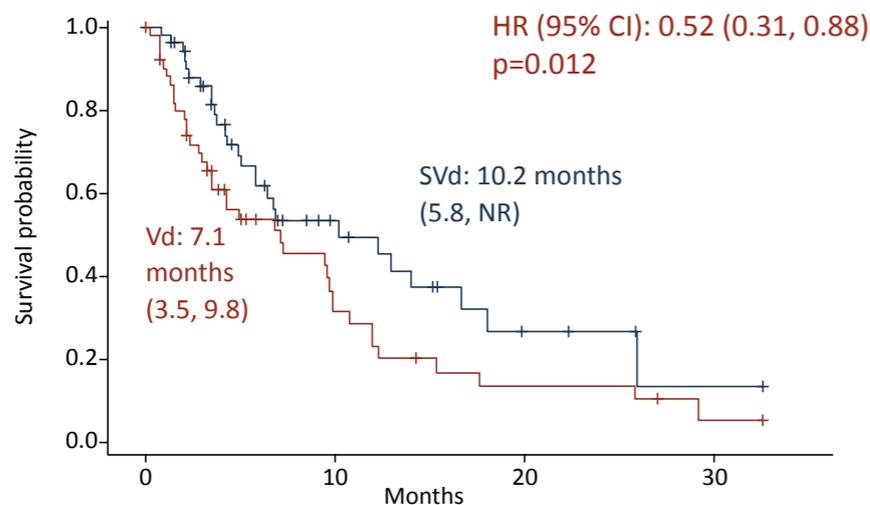
Inoltre, l'OS mediana è risultata rispettivamente di 26,7 mesi contro 18,2 mesi, con una riduzione del 47% del rischio di morte per i pazienti trattati con la tripletta contenente selinexor (HR 0,5; IC al 95% 0,30-0,95; P = 0,030).

L'aggiunta di selinexor alla doppietta Vd ha anche permesso di ritardare il ricorso alla terapia successiva. Infatti, la mediana del tempo al trattamento successivo (TTNT) è risultata rispettivamente di 13 mesi (IC al 95% 6,9-22,6) e 7,6 mesi (IC al 95% 4,7-11,7) (HR 0,55; IC al 95% 0,34-0,89; P = 0,012).

SVd was associated with a statistically significantly improved PFS and OS vs Vd

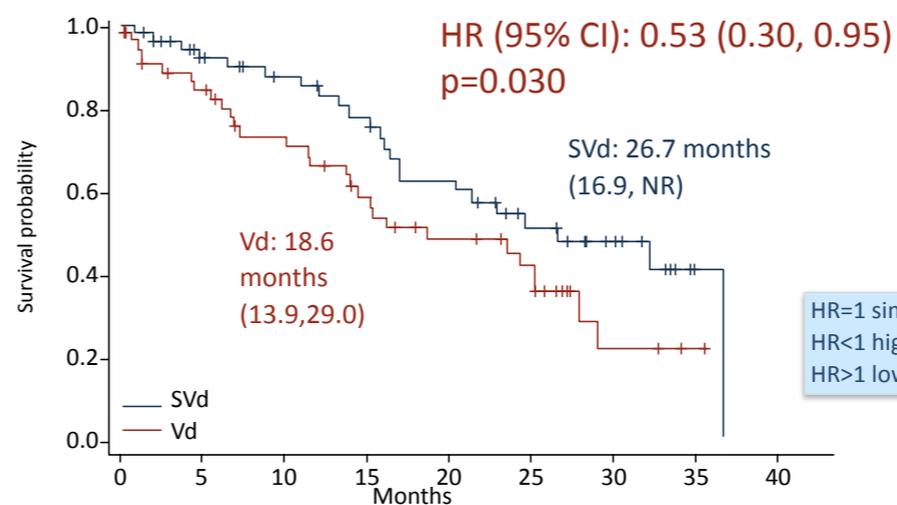
At the time of the analyses, median follow-up was 28.7 months for the SVd arm and 28.6 months for the Vd arm

PFS in lenalidomide-refractory patients



SVd arm	53	27	14	9	4	3	1	0
Vd arm	53	22	11	6	4	4	1	0

OS in lenalidomide-refractory patients



SVd	53	42	36	31	24	16	10	1	0
Vd	53	40	31	23	7	13	3	1	0

HR=1 similar efficacy observed in SVd vs Vd
HR<1 higher efficacy observed in SVd vs Vd
HR>1 lower efficacy observed in SVd vs Vd

Median TTNT* was 13.0 months (95% CI: 6.9, 22.6) and 7.6 months (95% CI: 4.7, 11.7) in SVd- vs Vd-treated patients (HR [95% CI]: 0.55 [0.34, 0.89], p=0.012)

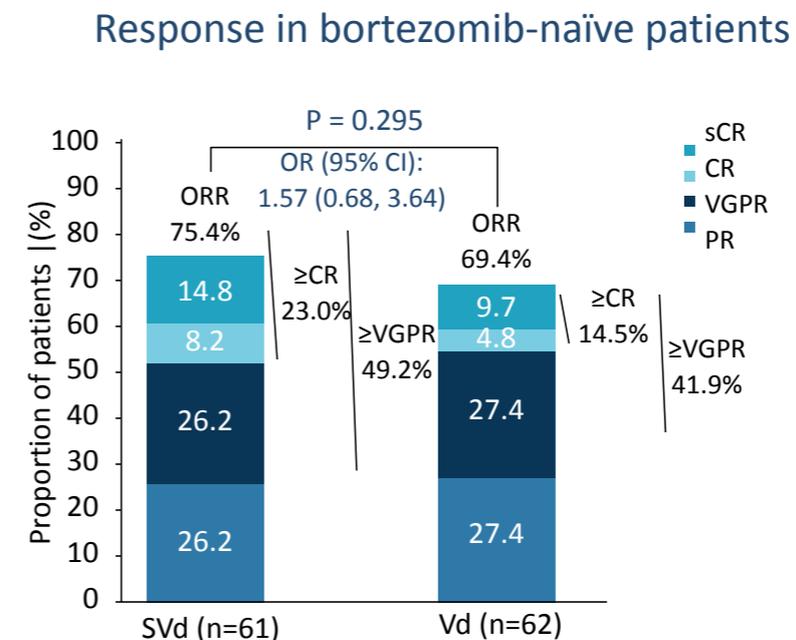
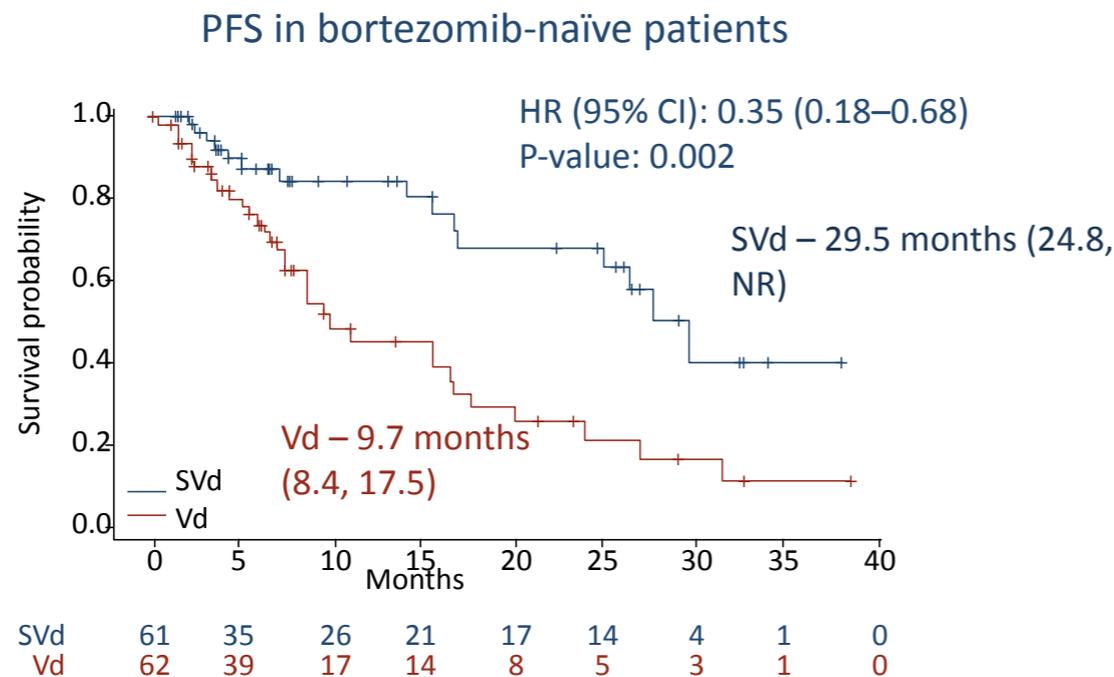
Inoltre, nel braccio trattato con la tripletta SVd si sono osservati tassi di risposta superiori rispetto al braccio di controllo, con un ORR che è risultato rispettivamente del 67,9% contro 47,2% (OR 2,59; IC al 95% 1,17 contro 5,77; P a due code = 0,218) e un tasso di risposta parziale molto buona rispettivamente del 35,8% e 24,5%.

Aggiunta di selinexor vantaggiosa anche nei pazienti naïve agli inibitori del proteasoma

Nella seconda analisi si è valutato l'effetto dell'aggiunta di selinexor al regime Vd in alcuni gruppi di pazienti, fra cui quello dei pazienti non esposti in precedenza a bortezomib e quello dei pazienti mai trattati prima con un inibitore del proteasoma.

Sebbene gli inibitori del proteasoma abbiano costituito il *backbone* del trattamento di prima linea del mieloma multiplo per molti anni, a seguito dell'approvazione per pazienti di nuova diagnosi di diversi regimi a base di lenalidomide, e in particolare della tripletta daratumumab-lenalidomide-dexametasone, sempre più pazienti oggi vengono trattati con questa combinazione. Tale evoluzione del trattamento porterà ad avere una quota sempre più significativa di pazienti che alla prima recidiva saranno già refrattari a lenalidomide e daratumumab, pazienti per i quali le linee guida ESMO raccomandano l'impiego di una combinazione contenente un inibitore del proteasoma, tra cui SVd.

In bortezomib-naïve RRMM patients, SVd was associated with statistically significant improvements in PFS and higher ORR vs Vd



- Median TTNT* was 29.8 months (95% CI: 22.9, NR) and 12.9 months (95% CI: 10.4, 21.2) in SVd vs Vd PI-naïve RRMM patients (HR [95% CI]: 0.47 [0.28, 0.81], p=0.006)
- A VGPR or better was reported in 49.2 and 41.9% of SVd and Vd arms, respectively (OR [95% CI]: 1.51 [0.73, 3.14], two-sided p=0.275)

Nei pazienti naïve a bortezomib il trattamento con la tripletta SVd si è associato a un miglioramento statisticamente significativo della PFS e a un ORR superiore rispetto alla doppietta Vd. Infatti, la mediana di PFS è risultata rispettivamente di 29,5 mesi contro 9,7 mesi, con una riduzione del 65% del rischio di progressione o morte (HR 0,35; IC al 95% 0,18-0,68; P = 0,002), mentre l'ORR è risultato rispettivamente del 75,4% contro 69,4% (OR 1,57; IC al 95% 0,68-3,64; P = 0,295) e il tasso di risposta parziale molto buona o migliore rispettivamente del 49,2% contro 41,9% (OR 1,51; IC al 95% 0,73-3,14; P a due code =0,275).

Il risultato è andato nella stessa direzione anche nei pazienti non esposti in precedenza a un inibitore del proteasoma. Infatti, in questo sottogruppo la mediana di PFS è risultata di

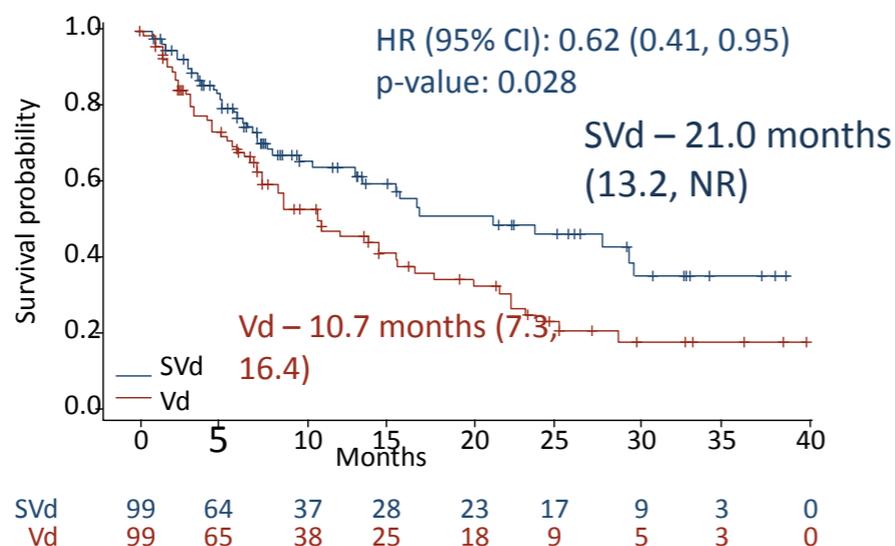
29,5 mesi con SVd contro 9,7 mesi con Vd, con una riduzione del 71% del rischio di progressione o morte (HR 0,29; IC al 95% 0,14-0,63; P < 0,001), mentre l'ORR è risultato rispettivamente del 76,6% contro 70,8% (OR 1,30; IC al 95% 0,51-3,33; P = 0,581) e il tasso di risposta parziale molto buona o migliore rispettivamente del 53,2% contro 41,7% (OR 1,54; IC al 95% 0,68-3,84; P a due code =0,308).

Tripletta SVd più efficace anche nei pazienti alla prima recidiva

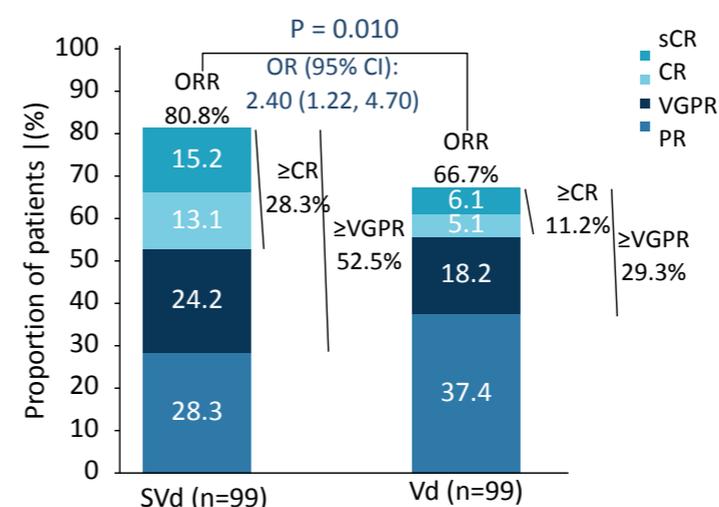
La tripletta con selinexor si è dimostrata più efficace rispetto alla doppietta Vd, migliorando sia la PFS sia i tassi di risposta anche nei pazienti alla prima recidiva e dunque alla seconda linea di trattamento.

In RRMM patients who had received one prior line of therapy, SVd was associated with a significant improvement in PFS and higher ORR vs Vd

PFS in patients receiving 1 line of prior treatment



Response in patients receiving 1 line of prior treatment



- Median TTNT* was 19.0 months (95% CI: 15.3, 27.4) and 12.9 months (95% CI: 9.8, 16.2) in SVd- vs Vd-treated patients who had received one prior line of therapy (HR [95% CI]: 0.70 [0.49, 1.01], p=0.056)
- A VGPR or better was reported in 52.5% and 29.3% of SVd and Vd arms, respectively (OR [95% CI]: 2.65 [1.46, 4.78], two-sided p=0.001)

In questo sottogruppo, la mediana di PFS è risultata di 21 mesi con SVd contro 10,7 mesi con Vd, con una riduzione del 38% del rischio di progressione o morte (HR 0,62; IC al 95% 0,41-0,95; P = 0,028), mentre l'ORR è risultato rispettivamente dell'80,8% contro 66,7% (OR 2,40; IC al 95% 1,22-4,70; P = 0,010) e il tasso di risposta parziale molto buona o migliore rispettivamente del 52,5% contro 29,3% (OR 2,55; IC al 95% 1,46-4,68; P a due code = 0,001).

Nessuna novità sul fronte sicurezza

In entrambe le analisi presentate a Francoforte non sono emerse novità sostanziali relativamente al profilo di sicurezza del trattamento in studio. Infatti, i risultati su questo fronte sono stati simili a quelli riportati nella popolazione complessiva dello studio BOSTON.

Gli eventi avversi sono risultati, inoltre, gestibili.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M-V. Mateos, et al. Efficacy, survival and safety of selinexor, bortezomib and dexamethasone (SVd) in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma: subgroup data from the BOSTON trial. EHA 2023; abstract P886. [Leggi](#)

M-V. Mateos, et al. Selinexor, bortezomib, and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: updated results of BOSTON trial by prior therapies. EHA 2023; abstract P917. [Leggi](#)



Mieloma multiplo di nuova diagnosi, belantamab mafodotin mantiene le promesse in combinazione con lo *standard-of-care* nei casi non idonei al trapianto

Farmaco ormai consolidato e disponibile anche in Italia come agente singolo per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo fortemente pretrattati (dalla quinta linea in avanti), il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) anti-BCMA belantamb mafodotin (belamaf) si sta dimostrando molto promettente in vari trial clinici anche in combinazione con altri agenti, in una fase molto più precoce dell'iter di cura, anche per la malattia di nuova diagnosi.

Al congresso della European Hematology Association (EHA), tenutosi a Francoforte, sono stati presentati infatti i risultati di due studi nei quali belantamb mafodotin, aggiunto a uno standard di cura di prima linea, ha mostrato un'efficacia molto incoraggiante in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non candidabili al trapianto, con un profilo di sicurezza e tollerabilità coerente con quello già noto di questi trattamenti.

In un'analisi *ad interim* dello studio **DREAMM-9** presentata al congresso, l'associazione di belamaf con bortezomib-lenalidomide-desametasone (VRd) e lenalidomide-desametasone (Rd) – rispettivamente una tripletta e una doppietta standard in uso per la terapia di prima linea del mieloma multiplo –, ha mostrato di produrre alti tassi di risposta, con risposte profonde (come minimo una risposta parziale molto buona)

in almeno l'80% circa dei pazienti, un alto tasso di negatività della malattia minima residua (MRD) negativa in questi pazienti e un tasso di risposta completa o migliore che in due coorti ha superato l'80%.

Inoltre, fatto molto importante, l'analisi ha evidenziato che i tassi di risposta sono rimasti coerenti nelle diverse coorti dello studio nonostante le diverse intensità di dose, le diverse esposizioni al farmaco e le diverse schedule di somministrazione; in più i tassi di risposta sono migliorati rispetto a quelli riportati in un'analisi precedente.

Anche nello studio **BelaRd**, condotto nello stesso setting di malattia, la combinazione di belamaf più la doppietta Rd ha prodotto alti tassi di risposta (risposta almeno parziale in tutti i pazienti e almeno una risposta parziale molto buona in oltre l'80% di essi) e risposte rapide, profonde e durature.

Rassicuranti i risultati di entrambi gli studi relativamente al profilo di sicurezza oculare, che nei primi trial su belamaf aveva destato una certa preoccupazione. Infatti, nello studio DREAMM-9, come già in altri trial, l'incidenza degli eventi avversi corneali ha mostrato di diminuire riducendo la dose e prolungando gli intervalli tra le somministrazioni del farmaco, men-

tre nello studio BelaRd il trattamento con belamaf più Rd ha mostrato di avere un impatto minimo sulla funzione visiva e gli eventi oculari si sono risolti rapidamente.

Nel loro insieme, dunque, i dati di questi trial clinici dimostrano il potenziale terapeutico di belamaf in combinazione con le terapie standard nelle prime linee di trattamento dei pazienti con mieloma multiplo.

«Dai dati presentati emerge il fatto che belamaf è un farmaco particolarmente adatto per essere utilizzato in combinazione con altri agenti, perché ha una tossicità d'organo praticamente nulla, eccetto quella oculare. Quindi non somma le tossicità e ha dimostrato di dare risultati che in associazione sono particolarmente rilevanti, anche a dosi minori rispetto a quelle che vengono utilizzate attualmente nella pratica clinica», ha detto ai microfoni di PharmaStar **Massimo Offidani**, della Clinica di Ematologia dell'AOU Ospedali Riuniti di Ancona.



Dott. Massimo Offidani

Mieloma multiplo, belantamab mafodotin in combinazione promettente come terapia di prima linea

 **GUARDA IL VIDEO**

Inoltre, ha aggiunto l'esperto, «i risultati degli studi DREAMM-9 e BelaRd, effettuati in pazienti non eleggibili al trapianto, in prima linea, oltre a dimostrare che belamaf associato ad altri farmaci non fa emergere nuove tossicità, evidenziano che riducendo le dosi e allungando i tempi di somministrazione di questo farmaco si ottengono risultati simili, in termini di tasso di risposta obiettiva, tasso di risposta parziale molto buona e tassi di MRD-negatività simili a quelli che si ottengono con la schedula classica» attualmente approvata per belamaf in monoterapia in pazienti fortemente pretrattati.

Lo studio DREAMM-9

DREAMM-9 è uno studio di fase 1, randomizzato, in aperto, ancora in corso, nel quale si stanno testando diversi dosaggi e schedule di belamaf in combinazione con VRd/Rd in pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi che non possono essere sottoposti al trapianto.

I ricercatori stanno valutando sicurezza e tollerabilità di questo trattamento combinato in un massimo di otto coorti, con l'obiettivo di arruolare fino a 144 pazienti e stabilire la dose raccomandata per la fase 3 della sperimentazione.

«Nel complesso», ha spiegato Offidani, «in queste corti si sono testate tre dosi diverse di belamaf – 1,9 mg/kg, 1,4 mg/kg e 1 mg/kg – e, nell'ambito di queste corti, viene testata anche la possibilità di utilizzare in alcune di esse una somministrazione in tempi più prolungati rispetto a quelli classici, che sono di 3-4 settimane; in alcune coorti, infatti, il farmaco si somministra ogni 6-8 settimane, allo scopo di individuare la miglior dose di possibile di belamaf in associazione con VRd», in grado di ottenere il miglior risultato possibile con la tossicità minore possibile.

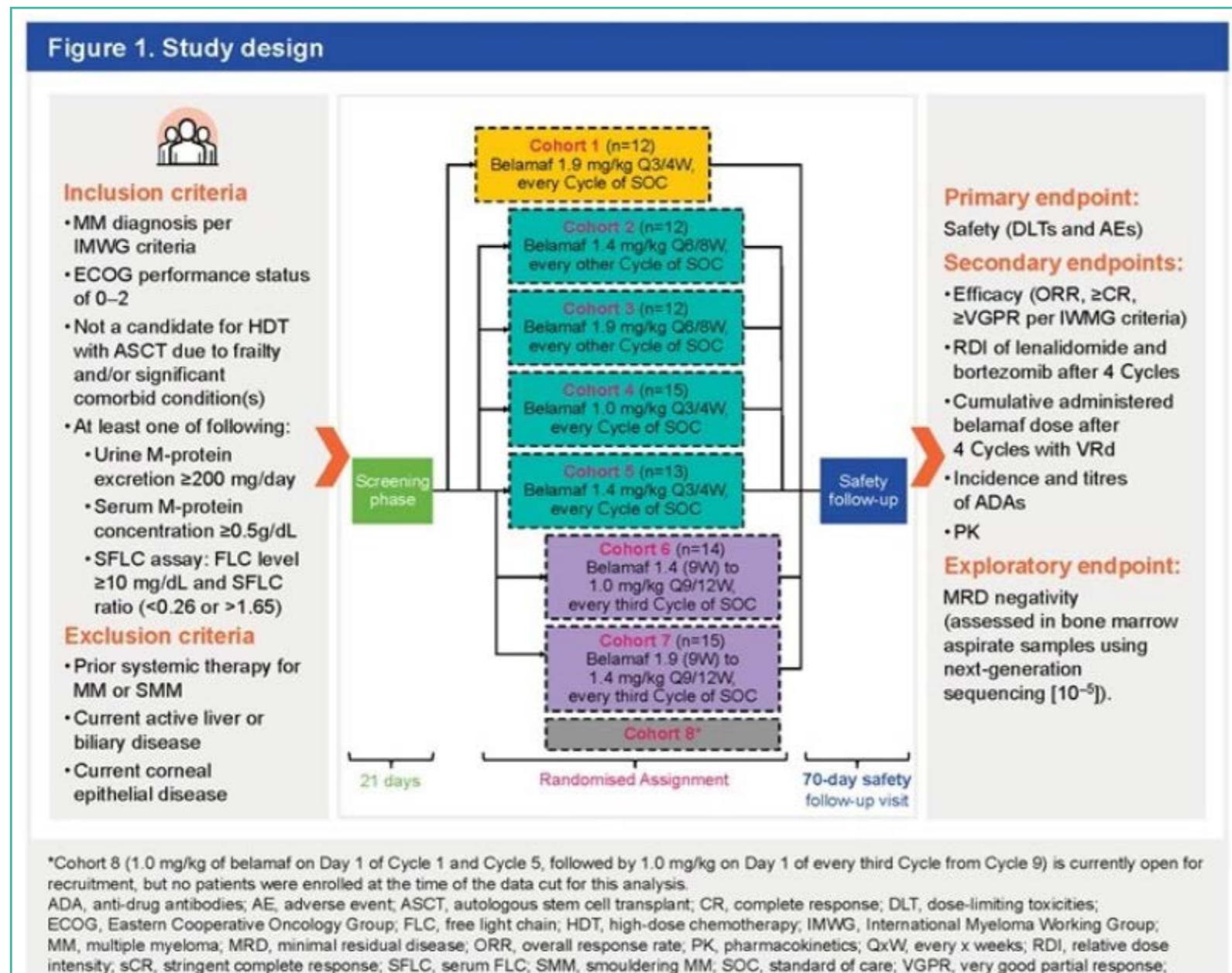
Nelle varie coorti, belamaf viene somministrato con la tripletta VRd ogni 3, 6, o 9 settimane (Q3/6/9W) fino al ciclo 8 e poi con

la doppietta Rd ogni 4, 8 o 12 (Q4/8/12) settimane dal ciclo 9 in avanti. Per quanto riguarda il dosaggio di belamaf, nella coorte 1 (12 pazienti) è 1,9 mg/kg Q3/4W, nella coorte 2 (12 pazienti) 1,4 mg/kg Q6/8W, nella coorte 3 (12 pazienti) 1,9 mg/kg Q6/8W, nella coorte 4 (15 pazienti) 1,0 mg/kg Q3/4W, nella coorte 5 (13 pazienti) 1,4 mg/kg Q3/4W, nella coorte 6 (14 pazienti) 1,4 mg/kg Q9W e poi 1 mg/kg Q12W, e nella coorte 7 (15 pazienti) 1,9 mg/kg Q9W e poi 1,4 mg/kg Q12W. Nella coorte 8 non era ancora stato arruolato nessun paziente al momento dell'analisi.

Oltre 90 pazienti analizzati

Alla data del 27 marzo 2023, la popolazione Intention-To-Treat includeva un totale di 93 randomizzati nelle prime sette coorti, mentre la popolazione in cui sono state valutate efficacia e sicurezza ne comprendeva 91.

Per quanto riguarda le caratteristiche di base dei pazienti, l'età mediana era di 74 anni (range: 51-88) e circa la metà (55%) era di sesso maschile.



La quota maggiore di pazienti (44%) era in stadio II dell'International Staging System (ISS). Inoltre, il 16% della popolazione arruolata aveva un profilo citogenetico ad alto rischio, era cioè portatore di una o più delle seguenti anomalie citogenetiche: la traslocazione (t) (4;14), la t(14;16) o la delezione 17p, e il 12% aveva una malattia extramidollare.

Per quanto riguarda l'esposizione a belamaf oltre la metà dei pazienti (54%) aveva effettuato più di quattro cicli di trattamento.

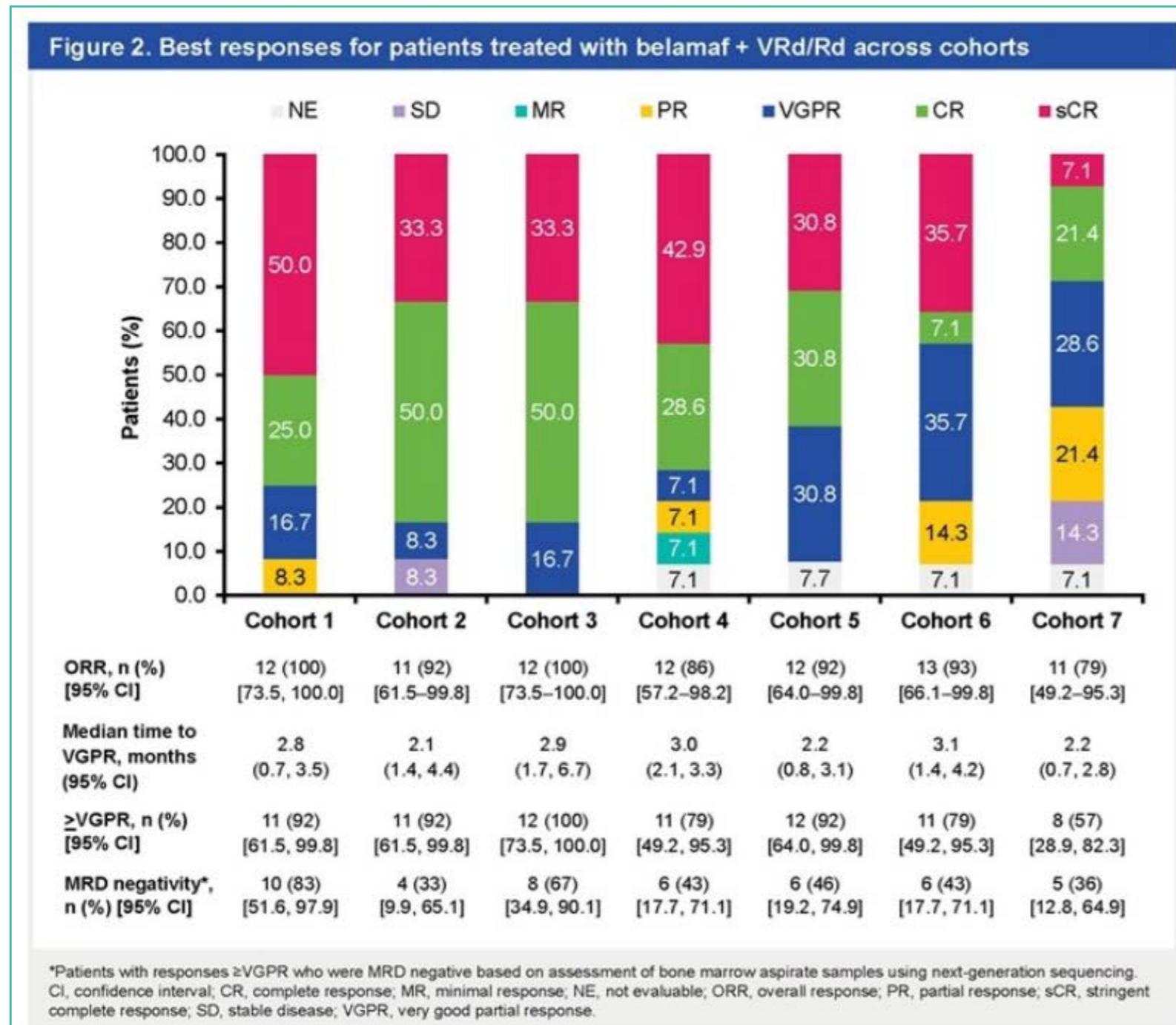
Alti tassi di risposta e risposte profonde

La durata mediana del follow-up delle prime cinque coorti, al momento dell'analisi, era di 19,6-30,1 mesi, mentre le coorti 6 e 7 sono state aperte in un secondo momento, per cui avevano un follow-up più breve (rispettivamente 7,8 e 6,7 mesi).

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato compreso fra il 79% (nella coorte 7) e il 100% (nelle coorti 1 e 3) e nelle prime cinque coorti il 79% dei pazienti o più ha raggiunto come minimo una risposta parziale molto buona. Inoltre, le risposte si sono ottenute rapidamente e in un tempo mediano simile in tutte le coorti (da 2.1 mesi a 3,1 mesi).

Nelle varie coorti, il tasso di MRD-negatività nei pazienti che hanno ottenuto almeno una risposta parziale molto buona è risultato compreso fra il 33% (coorte 2) e l'83% (coorte 1).

Inoltre, nelle prime cinque coorti i pazienti che hanno raggiunto una risposta completa o migliore sono stati dal 62% (coorte 5) all'83% (coorti 2 e 3).



Nessun nuovo segnale sul fronte della sicurezza

Riguardo ai risultati di sicurezza, che rappresentavano l'endpoint primario del trial, gli autori riferiscono che non sono state segnalate problematiche nuove con il trattamento in studio rispetto a quanto già noto.

Il 10% dei pazienti ha sviluppato fotofobia, il 29% secchezza oculare e il 57% eventi corneali (un evento avverso noto degli ADC che utilizzano la monometilauristatina F come agente citotossico) di grado 3 o superiore, la cui incidenza, riferiscono gli autori, è tuttavia diminuita effettuando riduzioni del dosaggio, sospensioni del trattamento o il prolungamento dell'intervallo fra una somministrazione e l'altra.

«Nelle coorti in cui si sono impiegate dosi ridotte o tempi più prolungati fra una somministrazione e l'altra di belamaf si è visto che l'incidenza della tossicità corneale severa ... è passata dal 75% a meno del 50%, e i tempi in cui il pa-

ziente aveva un offuscamento della visione si sono ridotti», ha sottolineato Offidani.

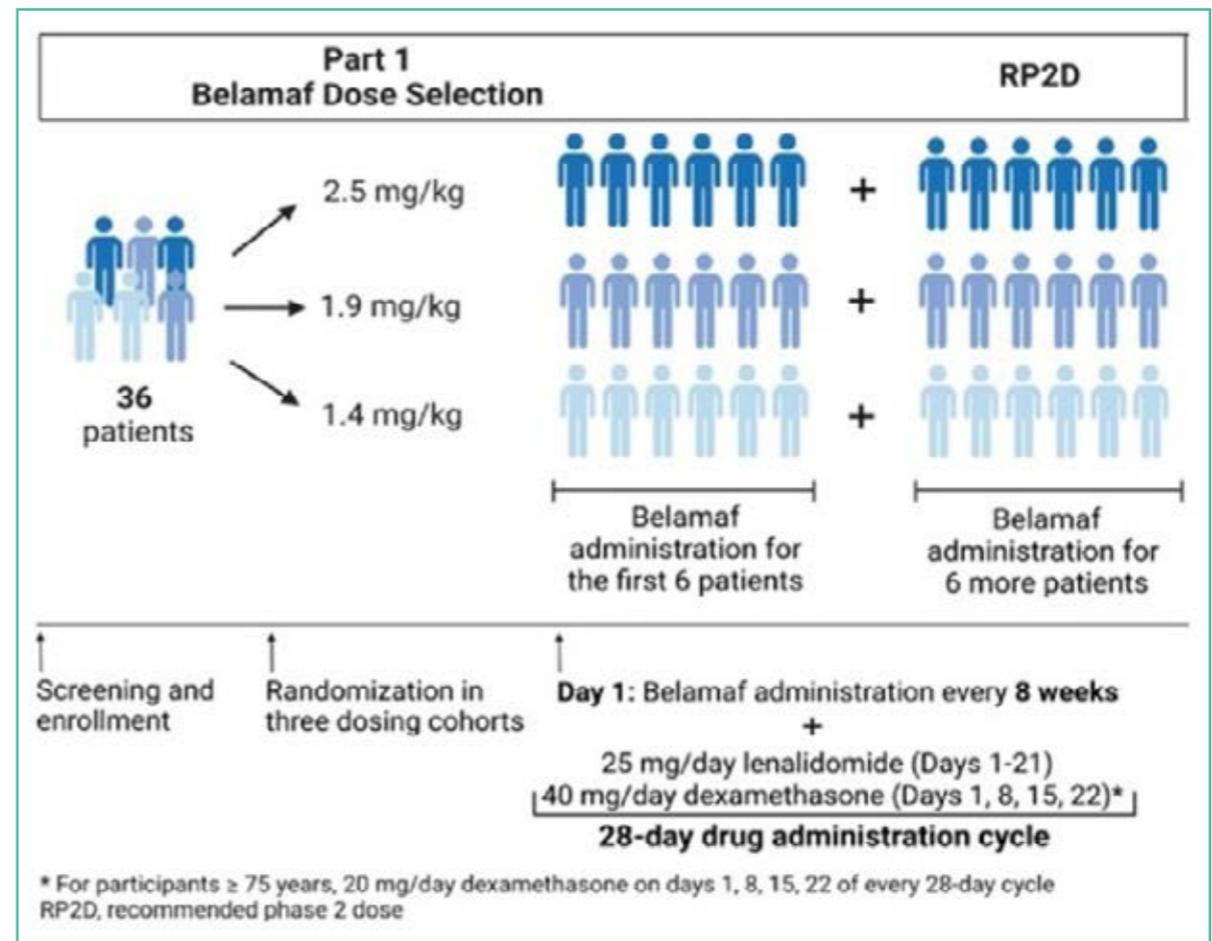
Lo studio BelaRD

Lo studio BelaRD (NCT04808037) è stato condotto su una popolazione di pazienti simile a quella dello studio DREAMM-9, ma si tratta di uno studio indipendente di fase 1/2 nel quale belamaf è stato testato in combinazione con la doppietta Rd.

Si tratta di uno studio in due parti di *dose-selection* e *dose-expansion*, che punta ad arruolare 66 pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non candidabili al trapianto con un performance status ECOG non superiore a 2, un eGFR non superiore a 30 ml/min/1,73 m², e un'adeguata funzione d'organo.

Al congresso europeo, gli autori hanno presentato i dati relativi a 36 pazienti trattati nella prima parte dello studio, quella di *dose-selection*. I pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1:1 e divisi in tre coorti, trattate rispettivamente con belamaf 2,5 mg/kg (coorte 1), 1,9 mg/kg (coorte 2) e 1,4 mg/kg (coorte 3) ogni 8 settimane. Tutti i pazienti sono stati trattati anche lenalidomide 25 mg/die nei giorni da 1 a 21 e desametasone 40 mg/die (20 mg/die per i pazienti dai 75 anni in su) nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di 28 giorni.

L'endpoint primario della parte 1 dello studio era rappresentato dalla sicurezza e la tollerabilità, nonché dalla determinazione della dose raccomandata per la fase 2 (RP2D) di belamaf, che è poi risultata di 1,9 mg/kg. Gli endpoint secondari comprendevano, invece, l'efficacia, la gestione degli eventi avversi corneali e la farmacocinetica.



Caratteristiche dei pazienti

L'età mediana dei pazienti era di 75 anni (range: 66-86) nella coorte 1, 74,5 anni (range: 68-82) nella coorte 2 e 69 anni nella coorte 3 (range: 64-79).

Nelle coorti 1 e 2 la maggior parte dei pazienti aveva un performance status ECOG pari a 1 (il 50% e 75%, rispettivamente).

Inoltre, la maggior parte dei pazienti in tutte e tre le coorti aveva una malattia in stadio II secondo il revised International Staging System (ISS) (rispettivamente il 75%, 75% e 66,7%) e una fitness intermedia in base al punteggio di fragilità dell'International Myeloma Working Group frailty score (rispettivamente l'83,3%, il 91,7% e il 91,7%).

Tasso di risposta del 100%

Il trattamento si è dimostrato efficace e ha prodotto risposte rapide e profonde. Tutti i pazienti hanno ottenuto una risposta almeno parziale, l'80,6% ha ottenuto almeno una risposta parziale molto buona e il 38,9% almeno una risposta completa.

Infatti, l'ORR è risultato complessivamente del 100%, con un tasso di risposta completa stringente del 16,7%, di risposta completa del 22,2%, di risposta completa stringente del 41,7% e di risposta parziale del 19,4%. Dopo un follow-up mediano di 16,7 mesi, nessun paziente era in progressione.

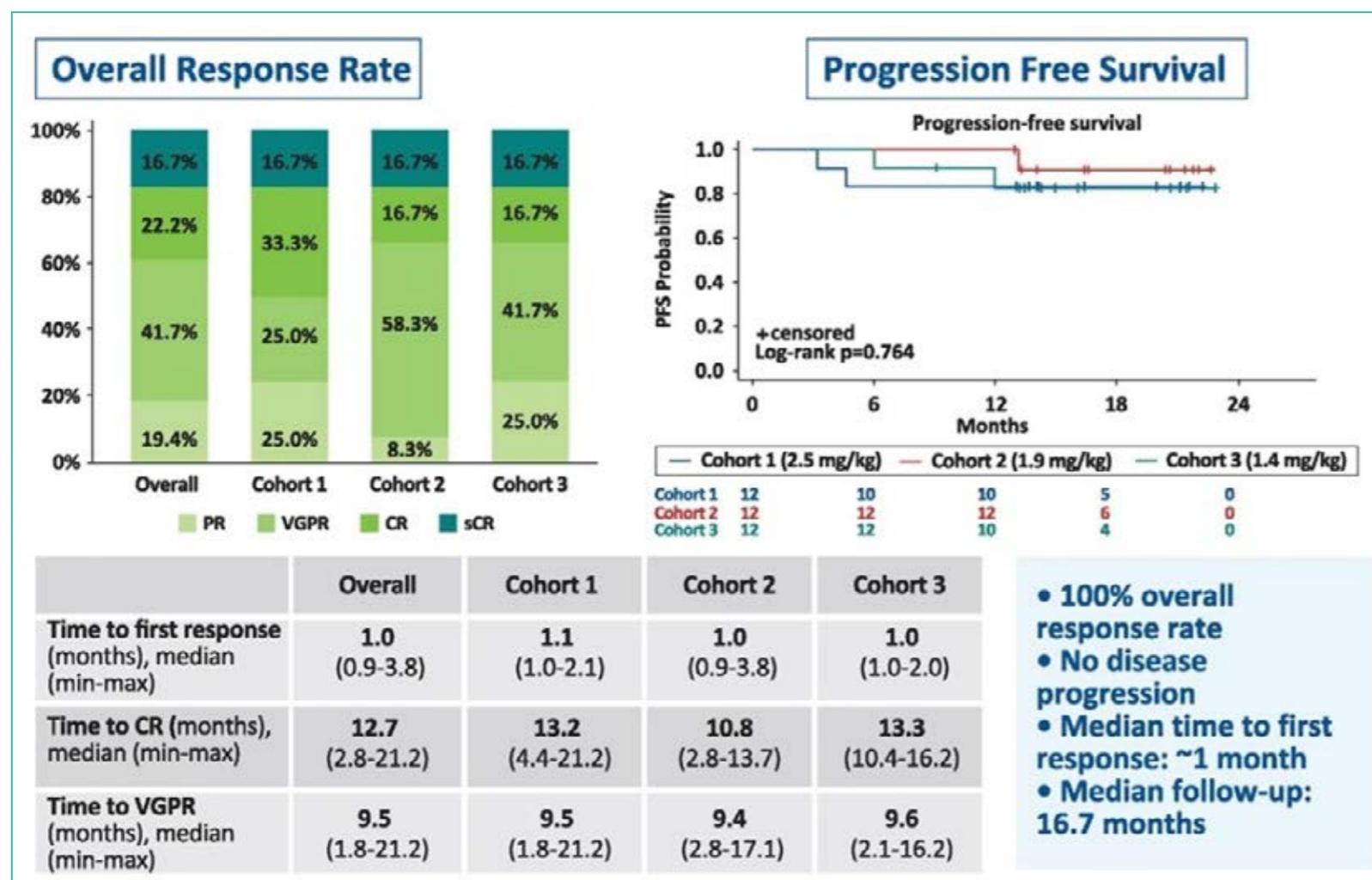
Inoltre, le risposte a belamaf si sono ottenute rapidamente, dopo un tempo mediano di circa un mese per il raggiungimento della prima risposta.

Profilo di sicurezza gestibile

Il profilo di sicurezza è risultato gestibile, secondo quanto riportato dagli autori, e l'incidenza degli eventi avversi oculari manifestati durante il trattamento è risultata bassa.

Complessivamente, si è osservata una compromissione modesta del funzionamento quotidiano associato alla vista e la frequenza dei disturbi visivi clinicamente rilevanti è stata bassa, dal momento che si è osservato un declino clinicamente significativo dell'acuita visiva (misurata come BCVA) in meno del 10% delle valutazioni e il tempo di risoluzione del problema è stato rapido.

«Anche in questo caso, con le dosi minori si osservava una minore tossicità oculare, con tassi di risposte del tutto simili a quelli che si ottengono con la schedula classica», ha concluso Offidani.



Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S.Z. Usmani, et al. A phase 1 study of belantamab mafodotin in combination with *standard-of-care* in newly diagnosed multiple myeloma: an interim analysis of DREAMM-9. EHA 2023, abstract P864. [Leggi](#)

E. Terpos, et al. Belantamab mafodotin plus lenalidomide and dexamethasone in transplant ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: updated results from the phase 1/2 BelaRd study. EHA 2023; abstract P884. [Leggi](#)

Mieloma multiplo avanzato, il bispecifico elranatamab conferma le promesse nei pazienti fortemente pretrattati

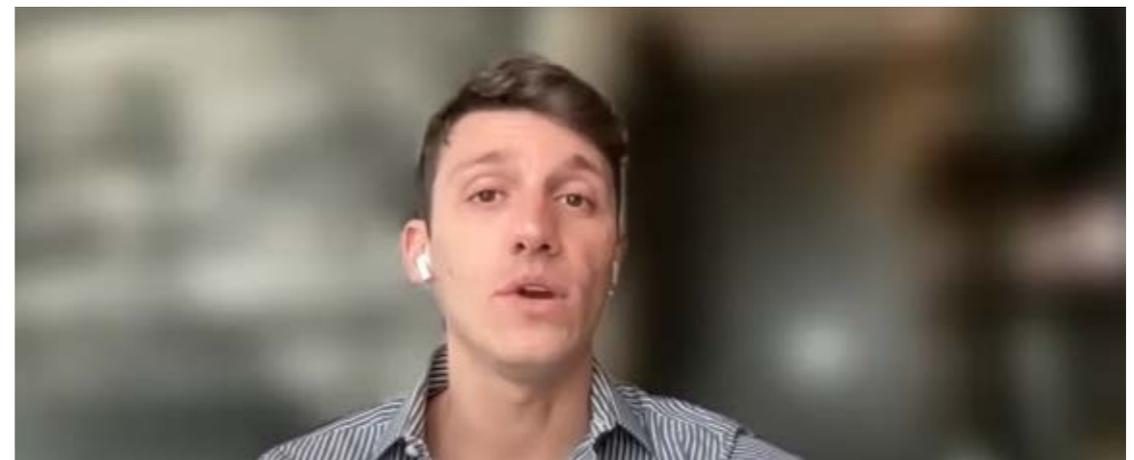
Il trattamento con l'anticorpo bispecifico sperimentale elranatamab conferma la sua efficacia, caratterizzata da alti tassi di risposta e risposte rapide, profonde e durature, in pazienti con mieloma multiplo altamente pretrattati (per lo più triplo-refrattari o addirittura penta-refrattari). La conferma arriva dai nuovi dati relativi alla coorte A dello studio di fase 2 **MagnetisMM-3**, presentati di recente a Francoforte, al congresso annuale della European Hematology Association (EHA), e, circa una settimana prima, anche al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Nei 123 pazienti della coorte analizzata, il tasso di risposta complessivo (ORR) è risultato di oltre il 60%, percentuale che è salita al 73,1% nei pazienti meno fortemente pretrattati, cioè quelli che avevano effettuato in precedenza non più di tre linee di terapia. La risposta al trattamento si è ottenuta rapidamente, con una mediana di poco superiore al mese, e dopo 15 mesi oltre il 70% dei pazienti *responder* manteneva la risposta al farmaco.

«Ai due congressi (ASCO ed EHA, ndr) sono stati presentati i dati aggiornati dello studio MagnetisMM-3, con un follow-up più lungo – circa 15 mesi – rispetto all'analisi precedente», ha detto ai microfoni di PharmaStar **Roberto Mina**, ematologo della Città della Salute e della Scienza di Torino e ricercatore presso l'Università degli Studi di Torino. «I numeri hanno confermato l'efficacia di elranatamab. Infatti, circa due pazienti su tre hanno ottenuto una risposta almeno parziale, con un

alto tasso di remissioni complete e una lunga durata della remissione in coloro che hanno risposto al trattamento. La mediana della durata della risposta, infatti, non è stata raggiunta, così come la mediana della sopravvivenza libera da progressione. La nuova analisi, quindi, ha sicuramente confermato i dati molto promettenti sul suo utilizzo come agente singolo, peraltro in linee molto avanzate di trattamento».

Ma non solo. «Ai meeting sono stati presentati anche i dati di quei pazienti –una cinquantina – nei quali, come da disegno



Dott.ssa Roberto Mina

Mieloma multiplo avanzato, efficacia confermata per elranatamab, anche dopo altra terapia anti-BCMA

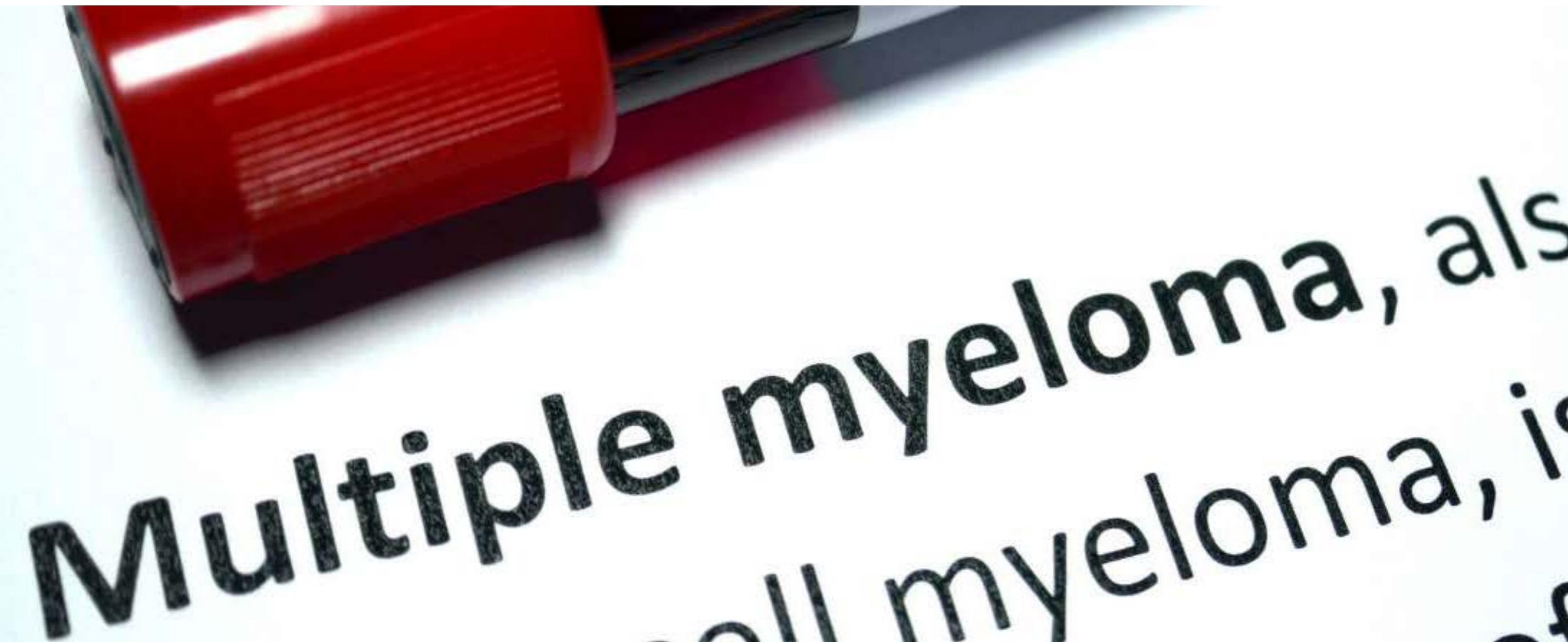
 **GUARDA IL VIDEO**

dello studio, la somministrazione di elranatamab è passata da monosettimanale a una volta ogni 15 giorni. Questa variazione poteva essere effettuata dopo almeno 6 cicli di terapia nei pazienti che avessero ottenuto almeno una risposta parziale e l'80% di questi pazienti, nonostante il passaggio a una somministrazione meno frequente, ha mantenuto o addirittura incrementato la propria risposta», ha spiegato Mina. «La somministrazione quindicinale ha dimostrato, quindi, di mantenere l'efficacia del trattamento e nel contempo si è osservata un'iniziale riduzione degli effetti collaterali nei primi 3 mesi successivi al passaggio a questa nuova schedula, che è risultata pertanto più maneggevole, ma altrettanto efficace, e potrebbe ridurre l'incidenza degli effetti collaterali».

Elranatamab al vaglio di Fda ed Ema

Elranatamab è un nuovo anticorpo bispecifico umanizzato CD3/BCMA, disegnato per legarsi da un lato al recettore CD3 presente sulla superficie delle cellule T e dall'altro all'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), altamente espresso sulle plasmacellule mielomatose. Grazie a questa caratteristica, il bispecifico è in grado di attivare e dirigere la risposta immunitaria mediata dalle cellule T verso le cellule del mieloma multiplo.

Il farmaco, che presenta la comodità della somministrazione per via sottocutanea, nel febbraio scorso ha ricevuto dalla Food and drug administration la Priority Review, che garantisce una revisione accelerata del dossier registrativo, e nel novembre 2022



aveva ricevuto dall'agenzia statunitense la designazione di terapia fortemente innovativa. Inoltre, l'azienda produttrice (Pfizer) ha già sottoposto la domanda di approvazione del farmaco anche alla European medicines agency. Le domande di approvazione di elranatamab presentate ai due enti regolatori si basano appunto principalmente sui risultati dello studio MagnetisMM-3, e in particolare sui dati relativi alla coorte A, costituita da pazienti mai trattati in precedenza con altre terapie anti-BCMA.

Lo studio MagnetisMM-3

Lo studio MagnetisMM-3 (NCT04649359) è un trial multicentrico internazionale, non randomizzato, in aperto, in cui si valutano sicurezza ed efficacia di elranatamab in monoterapia in pazienti con mieloma multiplo ricaduto/refrattario triplo-esposti, cioè già trattati con un inibitore del proteasoma, un immunomodulante e un anticorpo anti-CD38, e risultati refrattari ad almeno un farmaco di ciascuna delle tre classi.

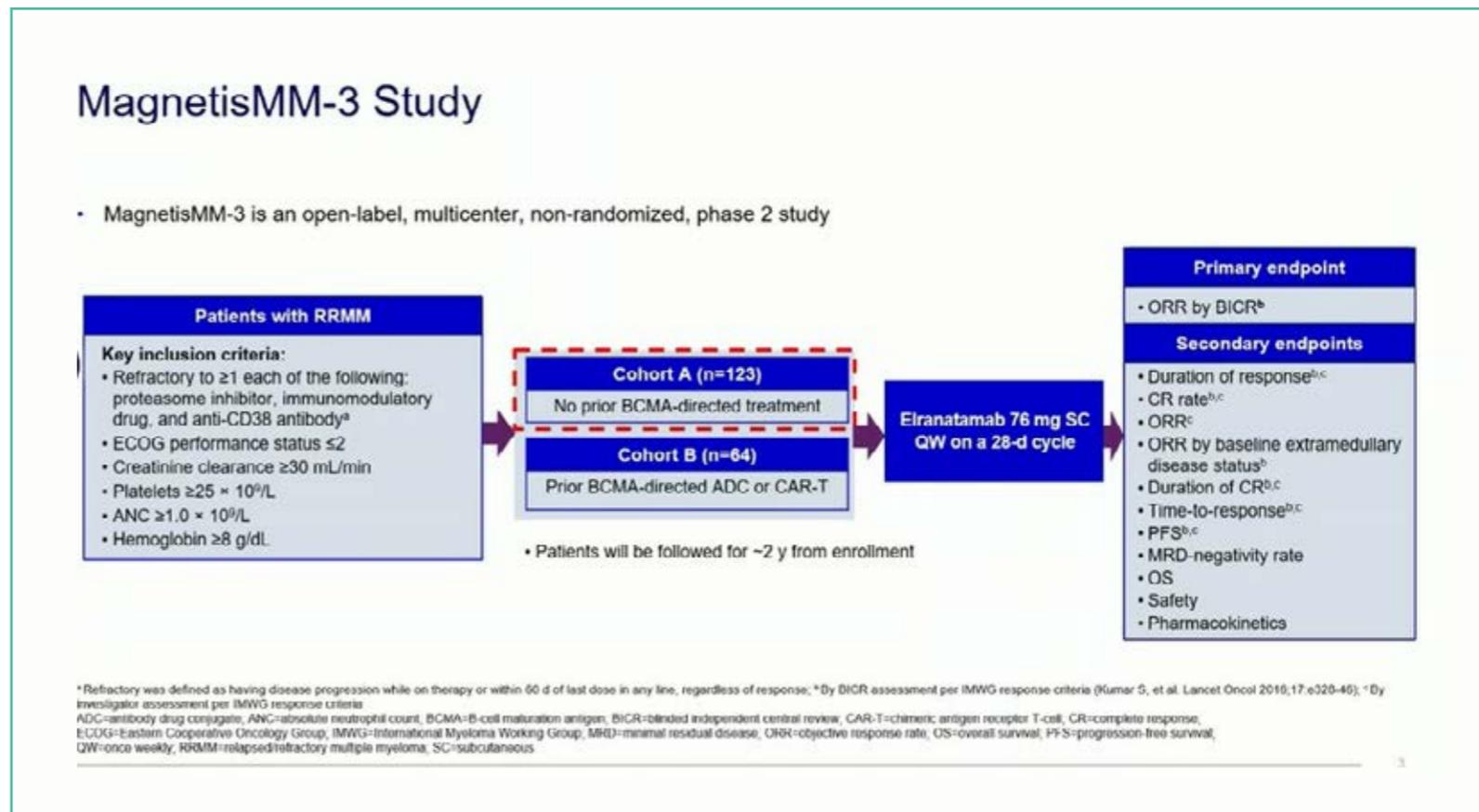
Sono stati arruolati in totale 187 pazienti, divisi in due coorti: la coorte A, formata da pazienti naïve agli anti-BCMA, e la coorte B, nella quale sono stati inclusi, invece, pazienti già trattati con terapie anti-BCMA (il coniugato anticorpo-farmaco belantamab mafodotin e le cellule CAR-T).

Nella prima settimana di trattamento, i partecipanti sono stati trattati con elranatamab 12 mg il giorno 1 ed elranatamab 32 mg il giorno 4, al fine di mitigare gli eventi avversi. Dopo la prima settimana, elranatamab è stato somministrato alla dose piena di 76 mg una volta alla settimana. Questa strategia di incremento graduale del dosaggio (step-up) non è sta-

ta applicata fin dall'inizio dello studio e i pazienti che vi sono stati sottoposti sono stati 119. Prima delle prime tre dosi di elranatamab, ai pazienti è stata somministrata anche una premedicazione con paracetamolo, difenidramina e desametasone.

Al congresso di Francoforte sono stati presentati anche i dati relativi ai pazienti che dal settimo ciclo in avanti sono passati da una somministrazione di elranatamab una volta alla settimana a una somministrazione ogni 2 settimane. Questo passaggio poteva essere effettuato dai pazienti trattati con almeno 6 cicli di elranatamab che raggiungevano una risposta almeno parziale o migliore e la cui risposta si manteneva per almeno 2 mesi.

L'endpoint primario dello studio era l'ORR, valutato in modo centralizzato da revisori indipendenti in cieco (BICR) secondo i criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG) e comprendendo nelle risposte obiettive la risposta completa stringente, la risposta completa, la risposta parziale molto



buona e la risposta parziale. Tra gli endpoint secondari vi erano la durata della risposta (DOR), il tasso di risposta completa, il tempo di risposta, il tasso di negatività della malattia minima residua (MRD), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza globale (OS) e la sicurezza.

Pazienti fortemente pretrattati

Riguardo alle caratteristiche di base dei pazienti, nella coorte A l'età mediana era di 68 anni (range 36-89), circa un quarto dei partecipanti (il 25,2%) aveva un profilo citogenetico ad alto rischio e il 31,7% aveva una malattia extramidollare.

La coorte era formata da pazienti fortemente pretrattati, che avevano già effettuato una mediana di cinque linee di terapia (range: 2-22). Quasi tutti (il 96,7%) erano triplo-refrattari, il 42,3% era penta-refrattario e la stragrande maggioranza (il 95,9%) era risultata refrattaria all'ultima linea di terapia. «Si trattava, quindi, pazienti per i quali, davvero, non esistevano altre alternative terapeutiche», ha commentato Mina.

Al momento del cut-off dei dati, la durata mediana del follow-up era di 14,7 mesi (range: 0,2-25,1) e la durata mediana del trattamento pari a 5,6 mesi (range: 0,03-24,4)- Il 48% dei pazienti era stato trattato per più di 6 mesi e il 35,8% per oltre 12 mesi. Inoltre, il 33,3% dei pazienti era ancora in trattamento.

Tassi di risposta elevati

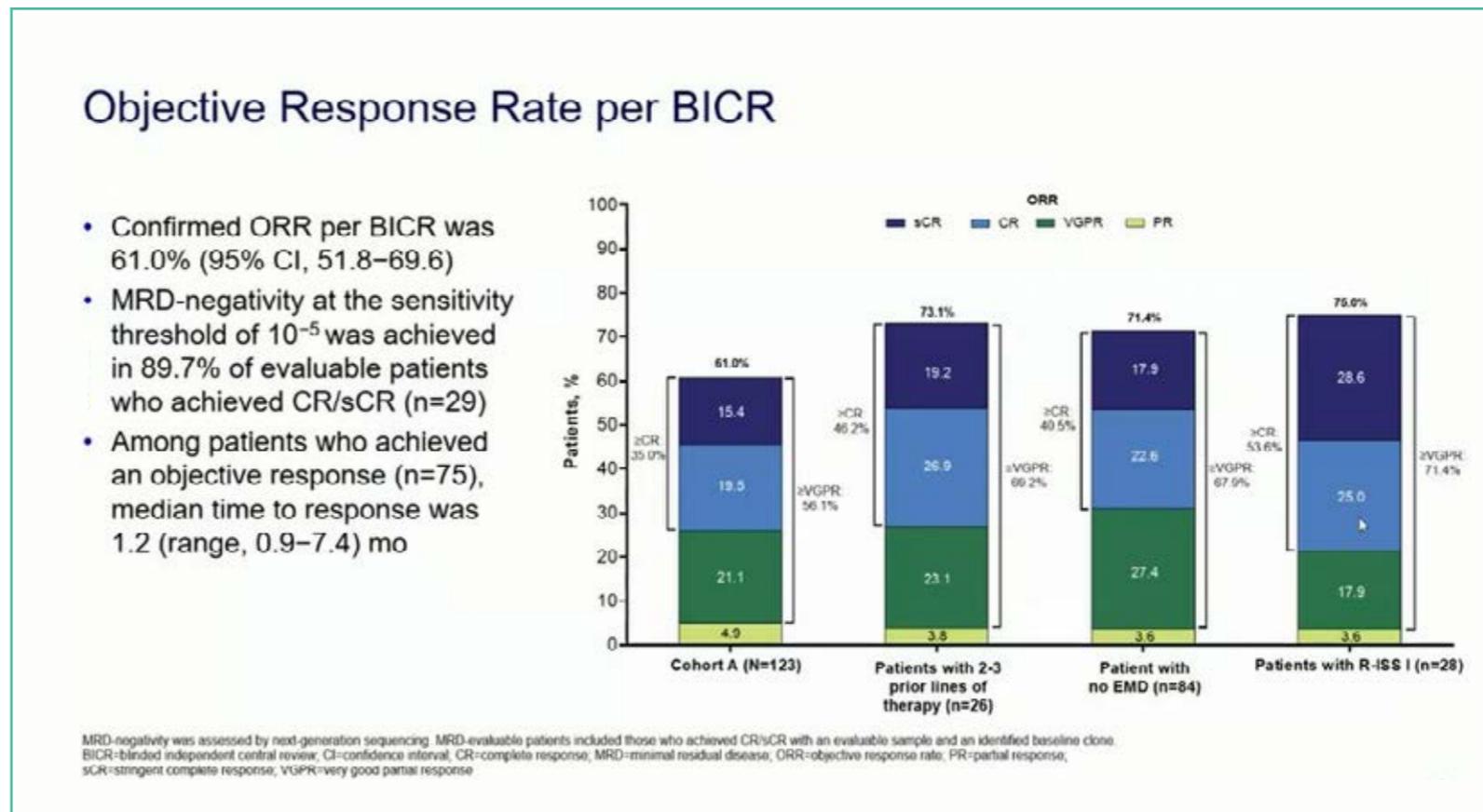
Nei 123 pazienti della coorte A, il trattamento con elranatamab ha prodotto un tasso di risposta globale (ORR) del 61,0% (IC al 95% 51,8%-69,6%), con un tasso di

risposta completa stringente del 15,4%, un tasso di risposta completa del 19,5%, un tasso di risposta parziale molto buona del 21,1% e un tasso di risposta parziale del 4,9%.

I risultati sono stati ancora migliori nei pazienti meno fortemente pretrattati, in quelli senza malattia extramidollare e in quelli con malattia in stadio I secondo il Revised International Staging System (R-ISS).

Infatti, nei 26 pazienti che avevano effettuato in precedenza non più di due o tre linee di terapia l'ORR è risultato del 73,1%, con un tasso di risposta completa stringente del 19,2%, un tasso di risposta completa del 26,9%, un tasso di risposta parziale molto buona del 23,1% e un tasso di risposta parziale del 3,8%.

Negli 84 pazienti senza malattia extramidollare, l'ORR è risultato del 71,4% e il tasso di risposta completa o migliore del 40,5%, mentre nei 28 pazienti con malattia in stadio I secondo l'R-ISS i tassi





corrispondenti sono risultati rispettivamente del 75% e 53,6%.

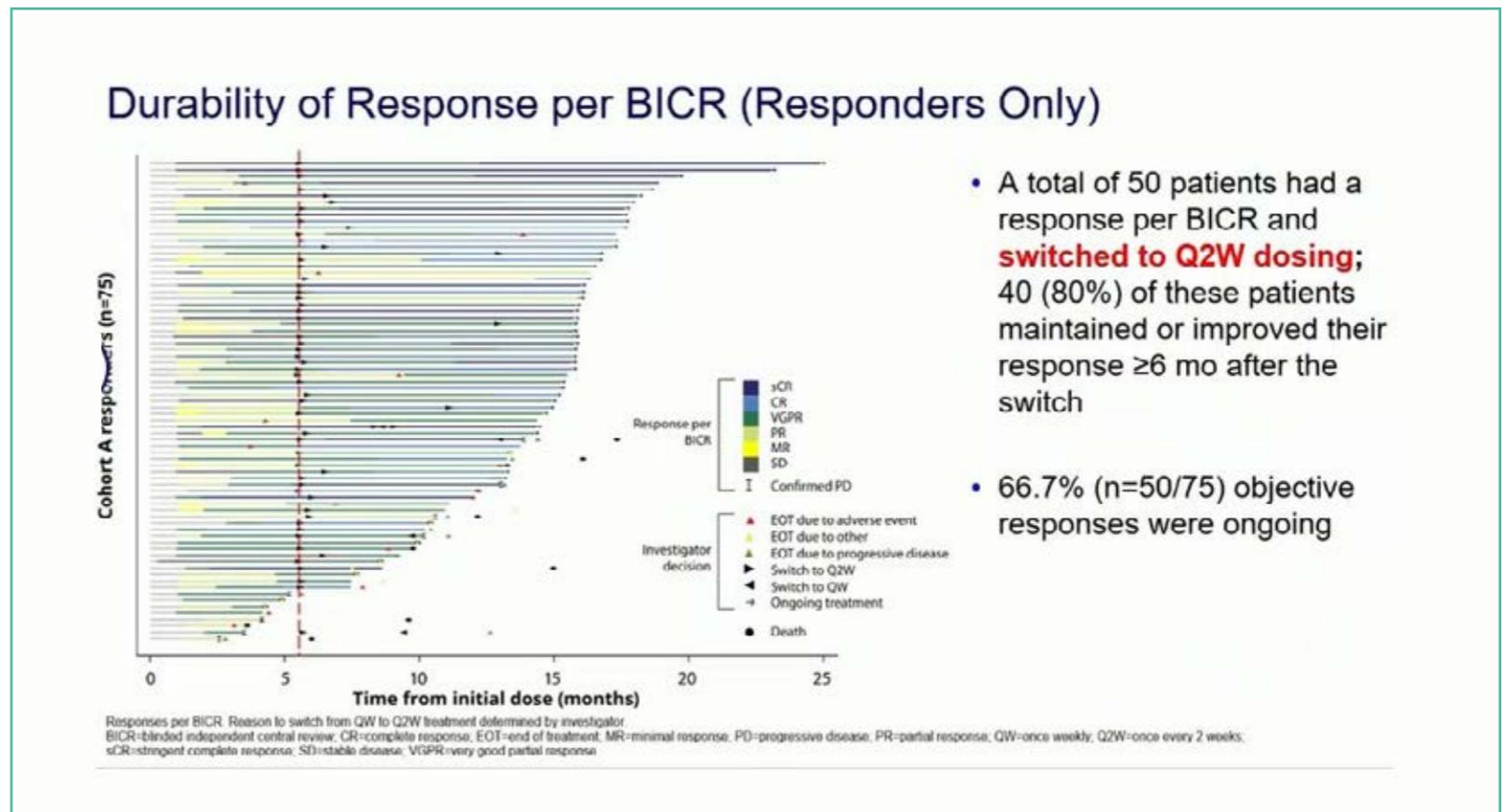
Risposte rapide e durature

Nei 75 pazienti che hanno raggiunto una risposta obiettiva, il tempo mediano di risposta è stato di 1,2 mesi (range: 0,9-7,4).

Oltre che rapide, le risposte sono apparse profonde e durature. Infatti, tra i 29 pazienti valutabili che hanno raggiunto una risposta completa stringente o una risposta completa, il tasso MRD-negatività (misurata con una sensibilità pari a 10⁻⁵) è risultato dell'89,7%. Inoltre, il tasso di mantenimento della risposta obiettiva a 15 mesi è risultato del 71,5% e quello di mantenimento della risposta completa o migliore dell'89,2%.

L'efficacia di elranatamab e la risposta al trattamento non sono state compromesse dal passaggio dalla somministrazione settimanale a quella quindicinale.

Infatti, dei 50 pazienti *responder* che hanno effettuato questo passaggio, l'80% aveva mantenuto o addirittura migliorato la risposta per almeno 6 mesi e il 66,7% era ancora in risposta al momento dell'analisi.



Mediane di sopravvivenza ancora non raggiunte

A un follow-up mediano di 14,7 mesi, la mediana di PFS nei pazienti della coorte A non risultava ancora raggiunta e il tasso di PFS a 15 mesi è risultato del 50,9% nell'intera coorte e dell'89,5% nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o migliore.

Anche la mediana di OS non era ancora stata raggiunta al momento dell'analisi e il tasso di OS a 15 mesi è risultato rispettivamente del 56,7% nei pazienti dell'intera coorte e 92,6% nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o migliore.

«I tassi di sopravvivenza osservati finora sono promettenti, se non senza precedenti, per questa popolazione di pazienti», ha detto l'autore che ha presentato i dati, **Mohamad Mohty**, professore di ematologia e capo del dipartimento di ematologia e terapia cellulare presso l'Hôpital Saint-Antoine e l'Università della Sorbona di Parigi.

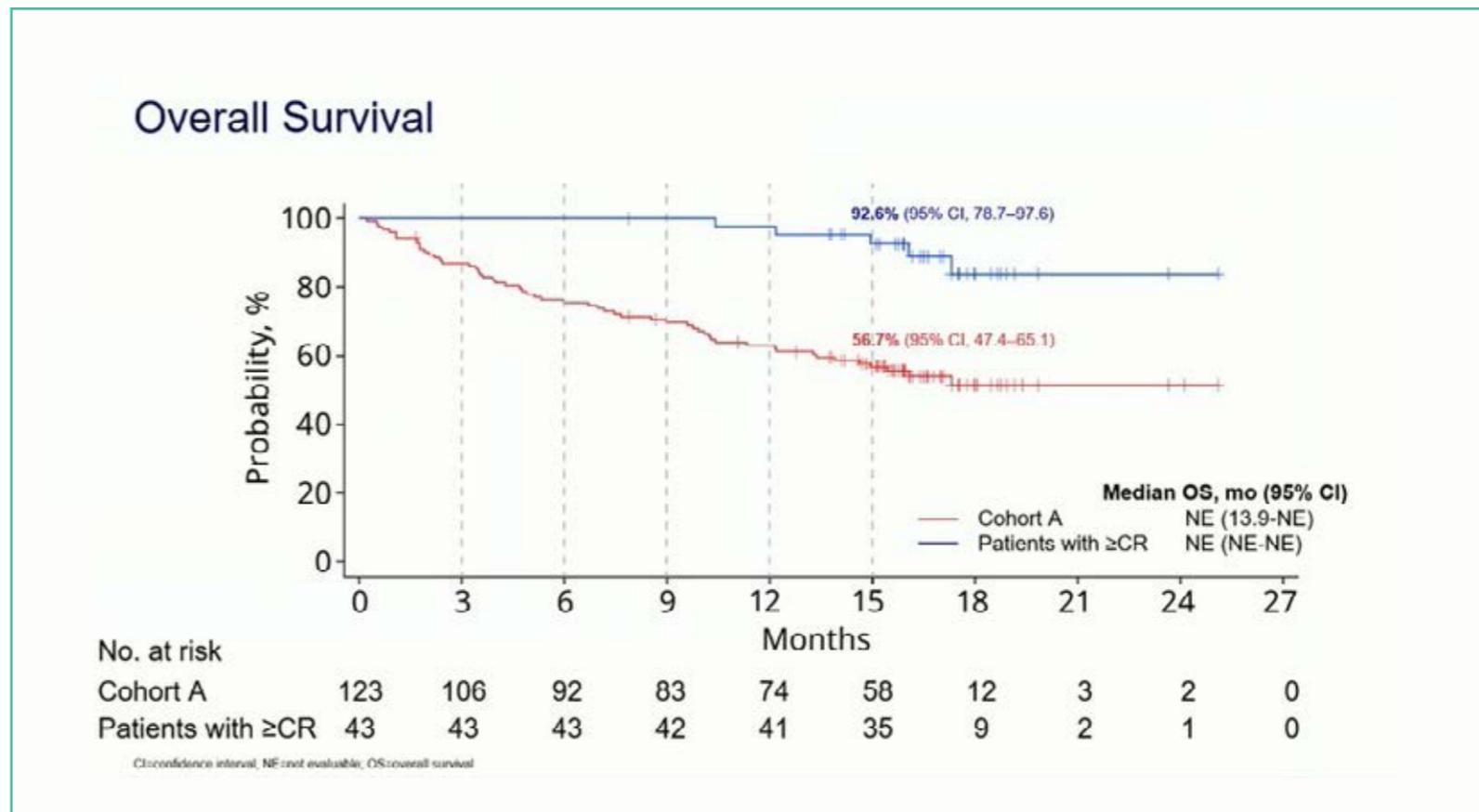
Sicurezza migliorata con la somministrazione quindicinale

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza e tollerabilità, «i dati aggiornati (dello studio MagentisMM-3, ndr) hanno confermato il profilo già noto di elranatamab sulla base delle analisi precedenti, che peraltro è in linea con il profilo di sicurezza degli anticorpi bispecifici», ha spiegato Mina.

I principali effetti avversi emergenti durante il trattamento di grado 3/4 sono stati quelli ematologici. «Effetti come l'anemia, la neutropenia e la piastrinopenia sono risultati frequenti, ma maneggevoli nella nostra pratica clinica», ha osservato l'esperto.

Per quanto riguarda gli eventi avversi di particolare interesse, la sindrome di rilascio di citochine (CRS) si è manifestata nel 50,6% dei pazienti, mentre la tossicità neurologica (ICANS) è risultata molto meno frequente (3,4%), ma in ogni caso tutti gli eventi sono stati di grado lieve (1 o 2 al massimo). Mohty ha spiegato che la strategia di incremento graduale della dose del farmaco all'inizio del trattamento ha mitigato con successo il tasso di CRS e la sua gravità.

Altro evento avverso di particolare interesse associato al trattamento con elranatamab è stato rappresentato dalle infezioni, che sono state riportate nel 69,9% dei pazienti e nel 39,8% dei casi sono state di grado 3/4. «Ad oggi le infezioni rappresentano la principale tossicità degli agenti diretti contro il BCMA ed è per questo che un passaggio a una schedula con una somministrazione meno frequente del farmaco potrebbe portare dei vantaggi anche nell'abbattimento di questo tasso di infezioni», ha commentato Mina.



Mothy ha riferito che l'incidenza degli effetti avversi emergenti dal trattamento di grado 3/4 si è effettivamente ridotta di oltre il 10% dopo il passaggio alla somministrazione ogni 2 settimane, scendendo dal 58,3% nei 3 mesi precedenti il cambio al 46,6% nei 3 mesi successivi.

Il futuro di elranatamab, da solo e in combinazione con altre molecole

«Tutti questi risultati pongono le basi per il proseguimento dello sviluppo di elranatamab per i pazienti con mieloma multiplo», ha concluso Mothy.

«Elranatamab in questo momento si posiziona sicuramente come una delle migliori opzioni di trattamento per quei pazienti con mieloma multiplo in fase avanzata già sottoposti ad almeno tre linee di trattamento», ha sottolineato Mina.

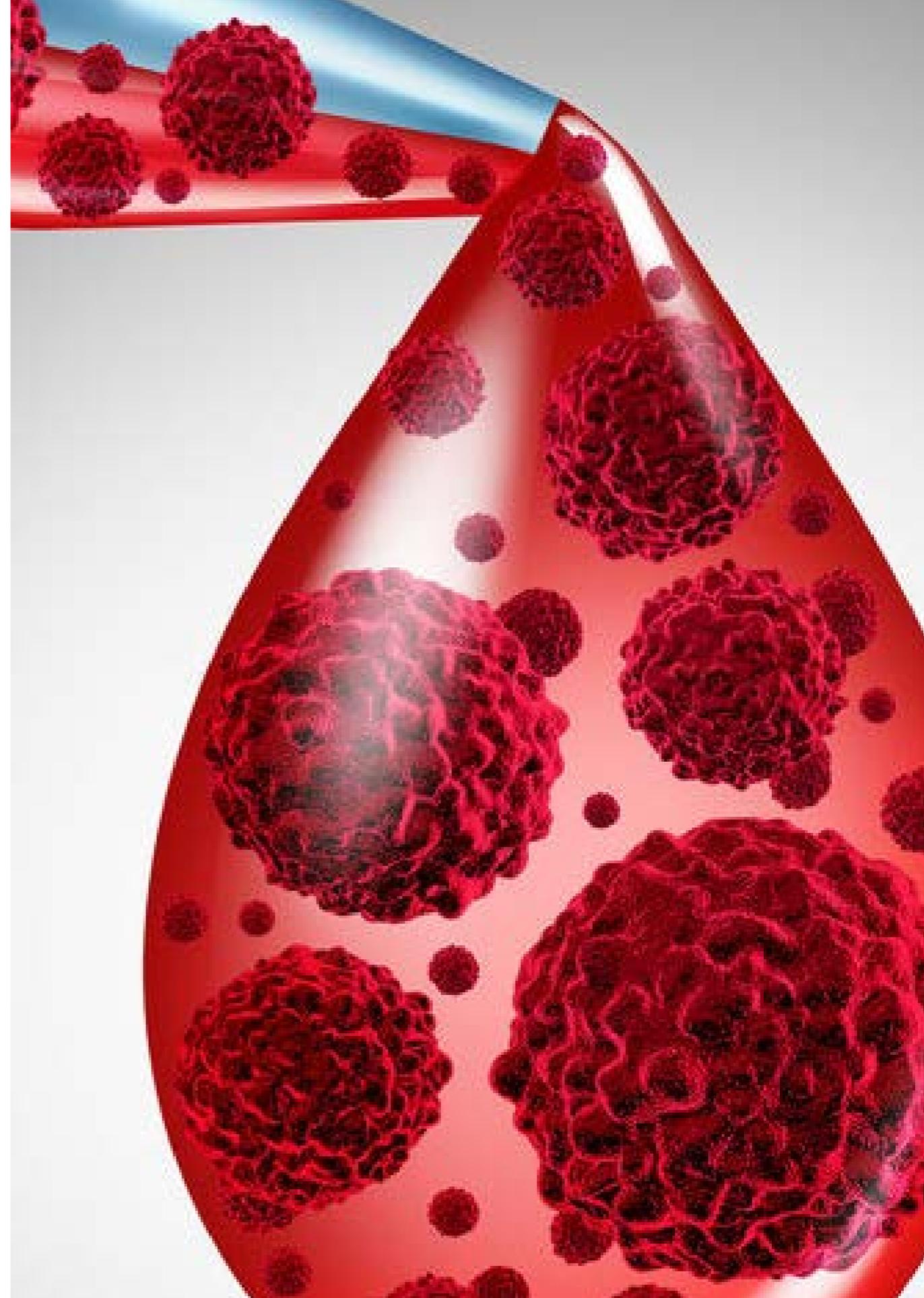
«Certamente, questi risultati danno impulso a un ulteriore sviluppo di elranatamab, che peraltro è già in corso nelle linee più precoci di trattamento, ... e in effetti sono già in corso diversi studi su elranatamab in combinazione con altri agenti, studi di confronto con gli attuali *standard-of-care* alla recidiva e anche studi con lo stesso farmaco utilizzato in prima linea nel paziente anziano e anche come agente di mantenimento», ha concluso l'esperto.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Mothy, et al. Elranatamab, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow up and biweekly administration from MagnetisMM-3. *HemaSphere*, 2023;7(S3):pages; abstract S196.

[Leggi](#)



Mieloma multiplo fortemente pretrattato, per belantamab mafodotin nuove conferme di efficacia e sicurezza oculare dalla 'real life' Usa

Nei pazienti con mieloma multiplo fortemente pretrattati, il trattamento con il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) belantamab mafodotin è efficace, con una tossicità oculare gestibile, nella pratica clinica di tutti i giorni come nello studio clinico DREAMM-2, il trial che ne ha permesso l'approvazione.

Un'ulteriore conferma di ciò arriva dai dati di uno studio multicentrico statunitense di 'real life' su pazienti con mieloma multiplo recidivati/refrattari con belantamab mafodotin, risultati presentati di recente a Francoforte al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), e circa una settimana prima, anche all'ultimo congresso annuale dell'American Society of Oncology (ASCO), a Chicago.

«I risultati osservati in questo studio sono simili a quelli dello studio registrativo tenuto conto che la casistica era formata da pazienti che per le loro caratteristiche non avrebbero potuto essere arruolati nello studio DREAMM-2, pazienti mediamente più compromessi e con una storia di malattia più lunga, che, appunto, fino a qualche tempo fa non avrebbero potuto beneficiare di nessun farmaco, perché resistenti a tutti quelli disponibili», ha detto ai microfoni di PharmaStar **Maria Teresa Petrucci**, dell'Azienda Policlinico Umberto I - Sapienza Università di Roma.

Focus sulla sicurezza oculare

Un'analisi retrospettiva su pazienti statunitensi aveva già suggerito come coloro che vengono trattati con belantamab mafodotin – un ADC diretto contro un nuovo bersaglio terapeutico, l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA) –, nella pratica clinica di tutti i giorni ottengano risultati comparabili con quelli dei pazienti che hanno ricevuto il farmaco nello studio registrativo DREAMM-2.



Prof.ssa Maria Teresa Petrucci

Mieloma multiplo avanzato, nuove conferme per belantamab mafodotin da studio real life statunitense

 **GUARDA IL VIDEO**

Un dato peraltro confermato da svariati altri studi di *'real life'* condotti in vari Paesi nei quali il farmaco è approvato o è stato utilizzato in programmi di accesso anticipato, fra cui alcuni studi presentati all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), di cui uno italiano, uno spagnolo e uno francese, lo studio ALFA.

Rispetto alla precedente, spiegano gli autori nel loro abstract, la nuova analisi ha permesso di caratterizzare meglio i pazienti e, soprattutto, aveva l'obiettivo di determinare l'incidenza e la gestione degli eventi avversi oculari, oltre che riconfermare l'efficacia di belantamab mafodotin in un contesto di *'real life'*.

Lo studio statunitense

I dati utilizzati per questo studio statunitense sono stati ricavati dalle cartelle cliniche elettroniche della banca dati della Flatiron Health, relativamente al periodo compreso tra l'1 gennaio 2011 e il 30 giugno 2022.

I pazienti analizzabili erano maggiorenni, avevano una diagnosi confermata di mieloma multiplo e avevano iniziato il trattamento con belantamab mafodotin dopo l'approvazione di quest'ultimo da parte della Food and drug administration (prima somministrazione = data indice: 5 agosto 2020). Inoltre, nelle cartelle dovevano essere riportati i dati sulla sicurezza oculare e sull'efficacia del trattamento.

I dati relativi agli eventi avversi oculari sono stati riportati separatamente per tutti i pazienti e per i pazienti con almeno 4 mesi di follow-up, in modo da avere un periodo di osservazione sufficientemente lungo per valutarne l'incidenza e la gestione.

In tutti i pazienti, gli autori hanno valutato la risposta del tumore e calcolato le stime di Kaplan-Meier della durata della risposta (DoR), della sopravvivenza globale (OS) e della sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Pazienti fortemente pretrattati

La casistica analizzata dagli autori statunitensi era costituita da 184 pazienti, con un'età mediana di 68,7 anni; inoltre, il 64% dei pazienti era bianco e il 47% rappresentato da donne.

Il 28% dei pazienti aveva un Performance Status (PS) ECOG pari a 2 e la maggior parte era già stata pesantemente pretrattata. Infatti, il 62% era già stato sottoposto ad almeno cinque linee di terapia e l'82% era risultato triplo-refrattario, refrattario, cioè, a un immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo monoclonale anti-CD38.

«Si trattava, insomma, di una casistica di pazienti che spesso non vengono inseriti negli studi registrativi proprio per le loro caratteristiche, soprattutto il PS ECOG; da qui l'importanza degli studi di *'real life'* come quello americano presentato ora all'EHA», ha rimarcato Petrucci.

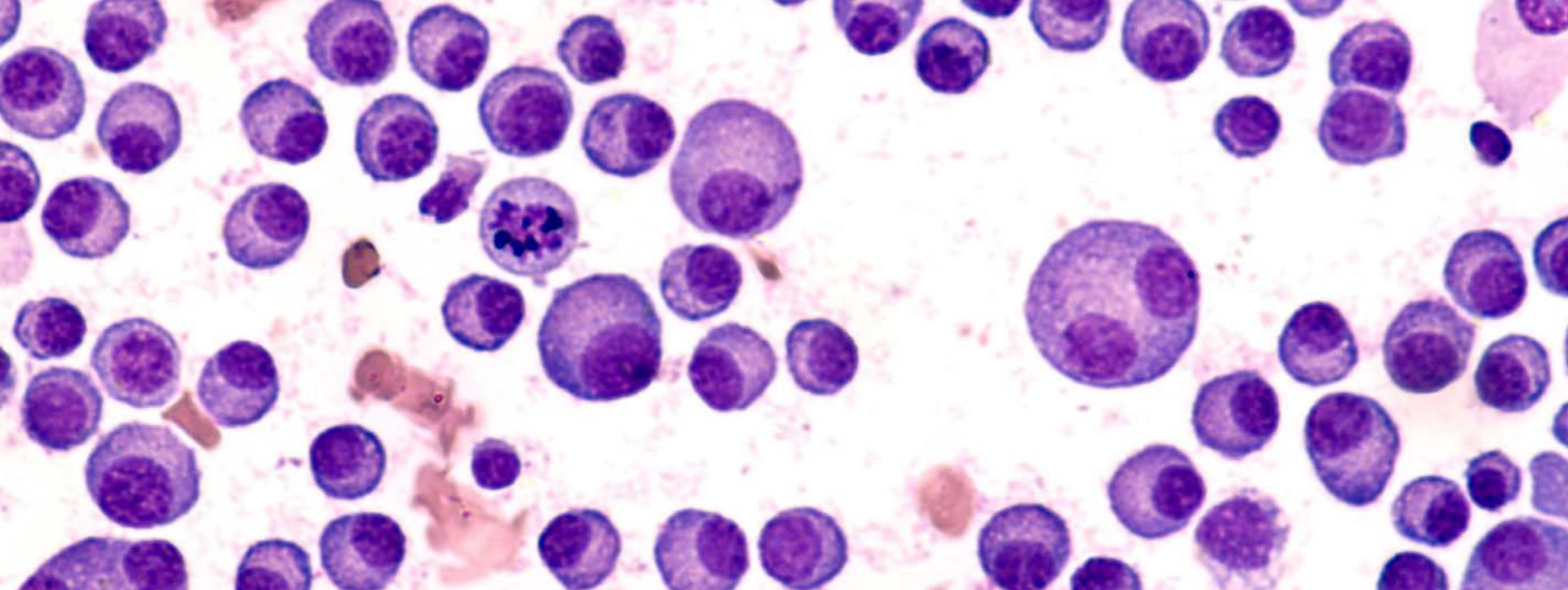
Il follow-up mediano (IQR) è stato di 4,1 mesi (range: 1,9-8,5).

Le risposte cliniche

Il 21% di tutti i pazienti ha ottenuto una risposta tumorale, valutata sulla base dei livelli sierici delle catene leggere libere. Di questi il 74% ha ottenuto una risposta parziale e il 51% una risposta parziale molto buona.

Nella popolazione dello studio, la DoR mediana stimata è stata di 9,1 mesi, la PFS di 4,5 mesi e l'OS di 7,9 mesi. Inoltre, il tasso stimato di DoR a 6 mesi è risultato del 57%, quello di PFS a 6 mesi del 46%, e quello di OS a 6 mesi del 58%.

«Sono risultati incoraggianti se consideriamo la popolazione nella quale sono stati ottenuti, formata da pazienti pesantemente trattati, per i quali, fino a poco tempo fa, fino a prima della registrazione di belantamab mafodotin, non avevamo pressoché nulla a disposizione», ha commentato Petrucci.



Tossicità oculari gestibili

Tra i pazienti con almeno 4 mesi di follow-up [94], il 75% ha sviluppato almeno un evento avverso oculare, rappresentato per lo più da cheratopatia e visione offuscata, che hanno avuto un'incidenza rispettivamente dell'83% e 66%. Tra gli al-

tri eventi avversi oculari sono stati segnalati secchezza oculare [37%] e cheratite [23%].

Il tempo medio di insorgenza del primo evento avverso oculare è risultato di 39 giorni (SD+/-34).

	Overall (N=184)	Patients with ≥4 months follow-up (n=94)
Patients with ≥1 ocular AE, n (%)	92 (50)	70 (75)
Keratopathy	76 (83)	58 (83)
Blurred vision	52 (57)	46 (66)
Dry eye	32 (35)	26 (37)
Keratitis	18 (20)	16 (23)
Patients with tumor response, n (%)	39 (21)	-
Partial response	29 (74)	-
Very good partial response	20 (51)	-

AE, adverse event.

«Le tossicità oculari sono state gestite per lo più con la sospensione del trattamento», ha spiegato Petrucci. In questo studio, «il 69% dei pazienti ha dovuto sospendere belantamab mafodotin a causa di un evento oculare, ma il 73% di essi ha potuto riprendere il trattamento, a riprova del fatto che si tratta di eventi avversi reversibili». Inoltre, nel 63% dei pazienti la tossicità oculare è stata gestita con un trattamento specifico.

Il tempo mediano di sospensione della somministrazione del trattamento a causa della tossicità oculare è stato di di 43 giorni (21 giorni in caso di cheratopatia riferita dal medico come lieve e 56 giorni in caso di cheratopatia moderata/grave).

«È importante sapere che si tratta di problematiche nella maggior parte dei casi reversibili, ed è molto importante sottolinearlo quando si discute con i pazienti riguardo ai benefici del trattamento e i suoi potenziali eventi avversi», ha rimarcato Petrucci.

In conclusione

«Nel complesso, belantamab mafodotin è risultato efficace in un contesto di *'real life'* nei pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario e con opzioni terapeutiche limitate», scrivono gli autori nelle loro conclusioni.

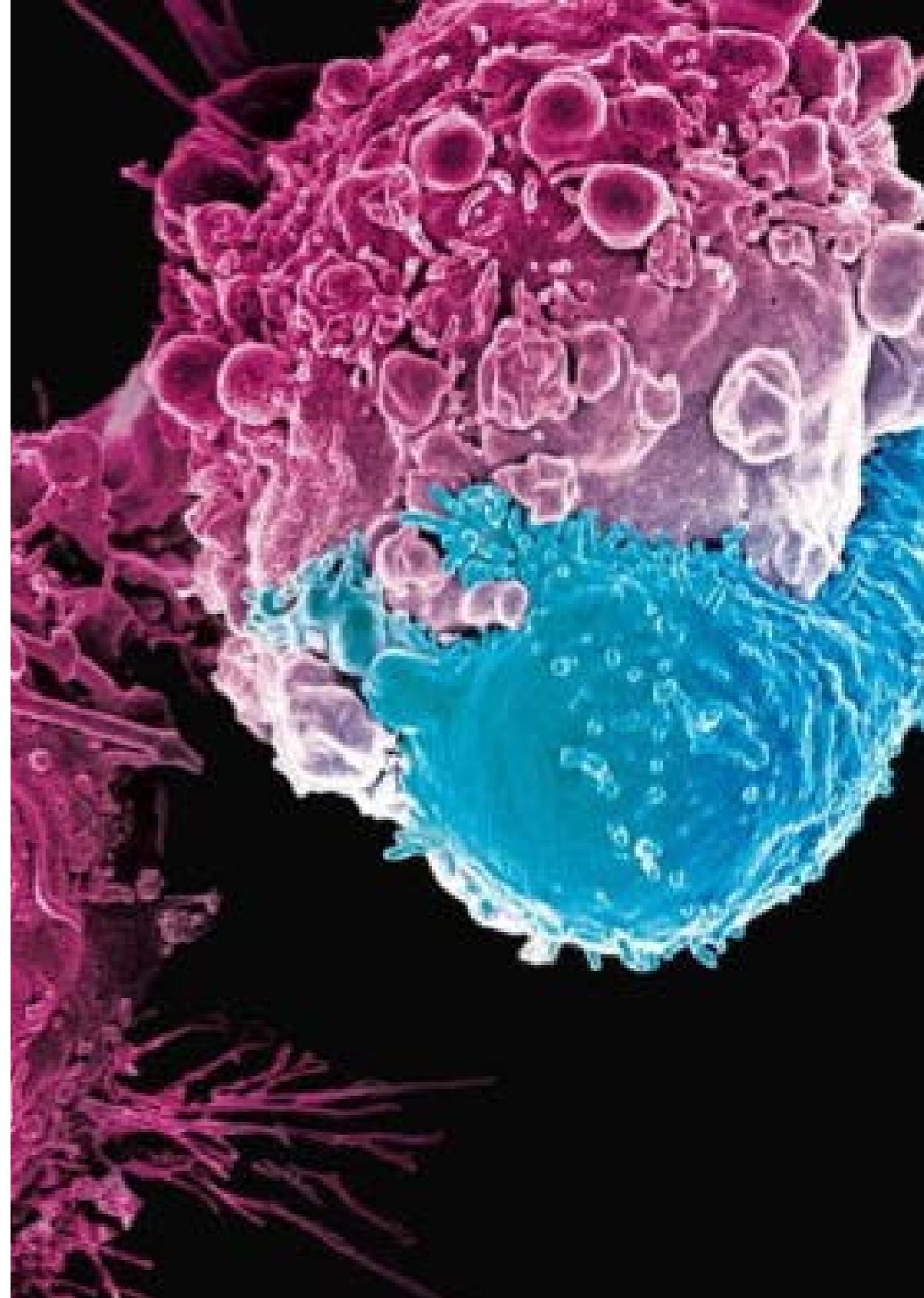
Inoltre, il profilo di tollerabilità è risultato coerente con quello dello studio registrativo DREAMM-2.

«Gli eventi avversi oculari sono stati gestibili e un'alta percentuale di pazienti ha continuato il trattamento, suggerendo che belantamab mafodotin può colmare un bisogno insoddisfatto di pazienti con mieloma multiplo già sottoposti ad almeno tre linee di terapia e refrattari agli immunomodulatori e agli inibitori del proteasoma, e refrattari e/o intolleranti a un anticorpo monoclonale anti-CD38», concludono gli autori.

Silvana Giaretto

Bibliografia

M. Hultcrantz, et al. Belantamab mafodotin for relapsed/refractory multiple myeloma: a real-world observational study update. EHA 2023; abstract PB2114. [Leggi](#)





Dott. Alessandro Corso

Mieloma multiplo e trattamento con le CAR-T ciltacabtagene autoleucel. Presentazione dello studio CARTITUDE-4

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott. Alessandro Corso

Mieloma multiplo e trattamento con l'anticorpo bispecifico talquetamab. Presentazione dello studio MonumentAL-1

 **GUARDA IL VIDEO**

Mieloma multiplo ricaduto/refrattario, il bispecifico elranatamab valida opzione anche in pazienti già esposti ad anti-BCMA

Il trattamento con l'anticorpo bispecifico anti-BCMA elranatamab è fattibile, sicuro ed efficace, ottenendo risposte rapide, profonde e durature, in pazienti con mieloma multiplo ricaduto/refrattario già sottoposti a una terapia diretta contro l'antigene BCMA (un coniugato anticorpo-farmaco e/o cellule CAR-T). Lo evidenziano i risultati di un'analisi dei dati aggregati degli studi di fase 1 **MagnetisMM-1** e **MagnetisMM-2**, e degli studi di fase 2 **MagnetisMM-3** e **MagnetisMM-9**, analisi presentata di recente a Francoforte, al congresso annuale della European Hematology Association (EHA), e circa una settimana prima anche al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), a Chicago.

Tasso di risposta di quasi il 50%

Con un follow-up mediano di 11,3 mesi (range: 0,3-32,3), negli 87 pazienti trattati con elranatamab dopo essere stati esposti in precedenza a un'altra terapia anti-BCMA si è osservato un tasso di risposta complessivo (ORR) del 46% (IC al 95% 35,2%-57,0%), con un tasso di risposta completa stringente del 4,6%, un tasso di risposta completa del 13,8%, un tasso di risposta parziale molto buona del 24,1% e un tasso di risposta parziale del 3,4%. Nei 40 pazienti che hanno risposto al trattamento con il bispecifico, il tempo mediano di risposta è risultato di 1,7 mesi (range: 0,3-9,3).

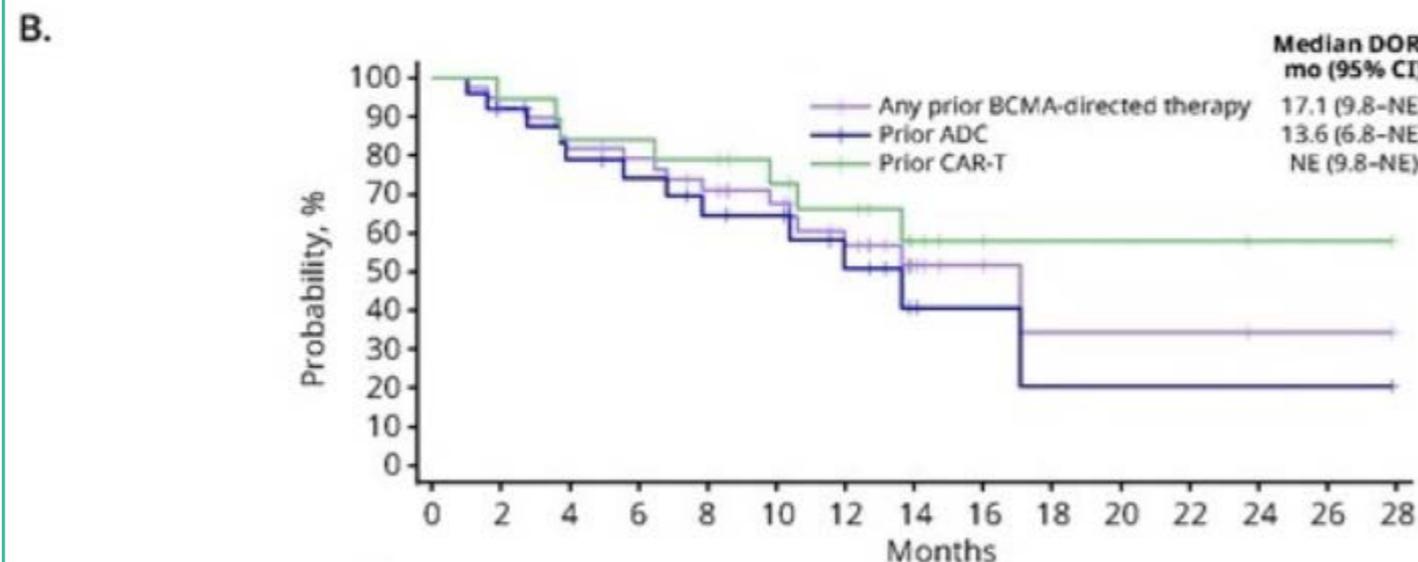
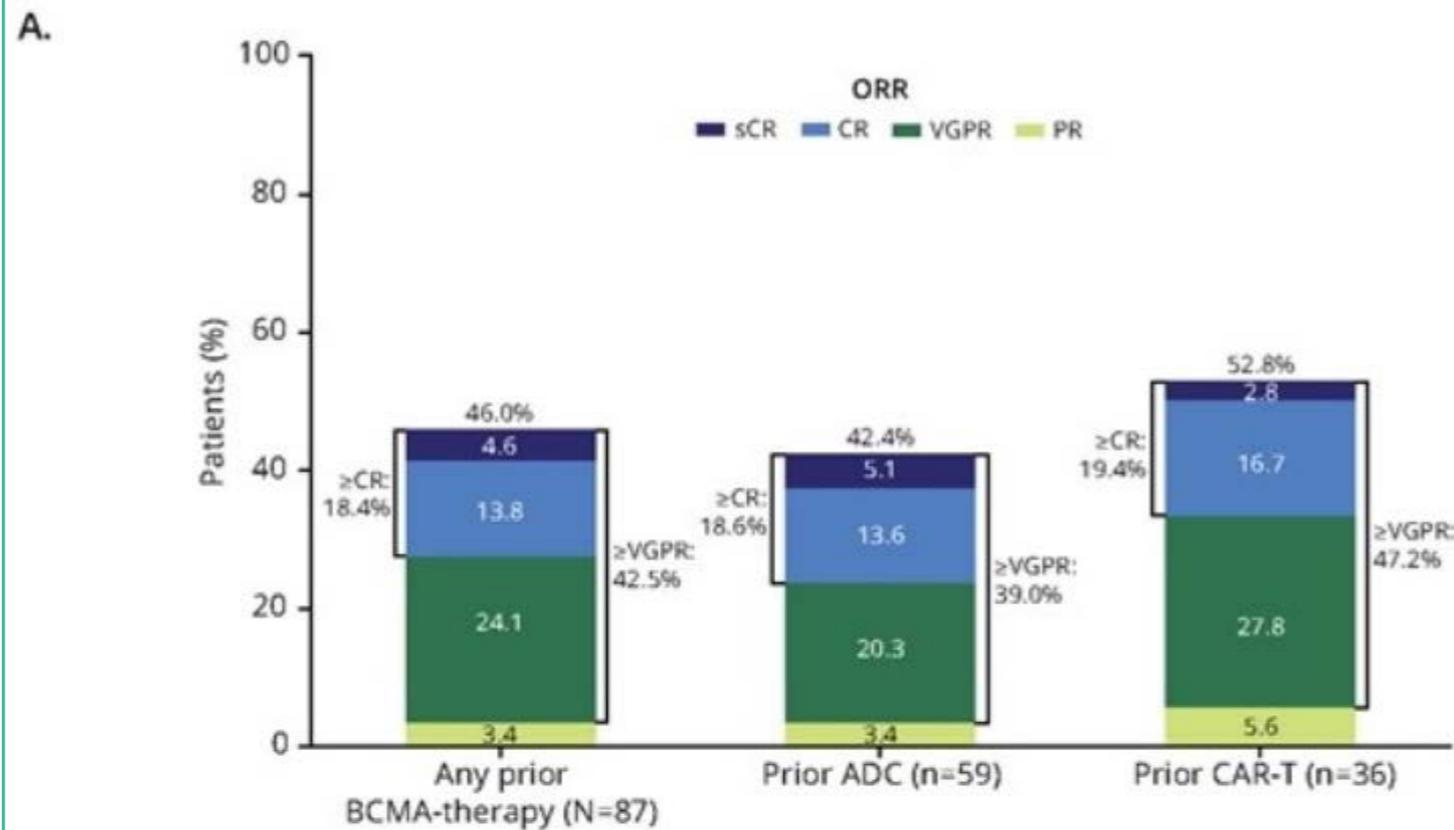
Nei 59 pazienti in cui l'anti-BCMA ricevuto in precedenza era un coniugato anticorpo-farmaco (ADC), l'ORR è risultato del

42,4%, con tassi di risposta completa stringente del 5,1%, di risposta completa del 13,6%, di risposta parziale molto buona del 20,3% e di risposta parziale del 3,4%. Nei 36 pazienti trattati in precedenza con cellule CAR-T anti-BCMA, invece, l'ORR è risultato del 52,8%, con tassi di risposta completa stringente del 2,8%, di risposta completa del 16,7%, di risposta parziale molto buona del 27,8% e di risposta parziale del 5,6%. Da notare che otto pazienti erano già stati trattati sia con un ADC anti-BCMA sia con cellule CAR-T anti-BCMA.

«In questa analisi aggregata si sono valutati pazienti che hanno ricevuto elranatamab in diversi studi del programma di sviluppo di questo bispecifico e che erano già stati esposti a un anti-BCMA», ha spiegato in un'intervista a PharmaStar **Roberto Mina**, ematologo della Città della Salute e della Scienza di Torino e ricercatore presso l'Università degli Studi di Torino. «L'importanza di questa analisi deriva dal fatto che oggi abbiamo a disposizione diverse tecnologie e farmaci diretti contro questo nuovo bersaglio terapeutico che è appunto il BCMA e si sta cercando di capire se questo stesso target possa essere utilizzato in sequenza, quindi più volte, sfruttando di volta in volta tecnologie anti-BCMA differenti».

«L'analisi su questi pazienti precedentemente trattati con una terapia anti-BCMA – o un anticorpo coniugato o cellule CAR-T – ha dimostrato che elranatamab, un farmaco con un meccanismo d'azione diverso rispetto a questi trattamenti precedenti,

Figure 1: Best overall response (A) and duration of response (B)



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Any prior BCMA-directed therapy:	40	36	31	29	25	21	15	7	4	2	2	2	1	1	0
Prior ADC:	25	22	18	16	13	12	7	3	2	1	1	1	1	1	0
Prior CAR-T:	19	18	16	16	15	12	10	5	3	2	2	2	1	1	0

ADC=antibody drug conjugate; CAR-T=chimeric antigen receptor T-cell; CR=complete response; DOR=duration of response; ORR=objective response rate; PR=partial response; sCR=stringent complete response; VGPR=very good partial response

ma diretto verso lo stesso target, cioè il BCMA, è in grado di indurre nuovamente una risposta in circa la metà dei pazienti e in un 20% circa di essi è in grado di indurre anche una risposta molto profonda, come la remissione completa», ha sottolineato l'esperto italiano.

Elranatamab

Elranatamab è un nuovo anticorpo bispecifico umanizzato in grado di legarsi da un lato al recettore CD3 espresso sulle cellule T e dall'altro al BCMA, espresso sulle plasmacellule mielomatose. Grazie a questa proprietà, il farmaco è in grado di attivare e dirigere la risposta immunitaria mediata dalle cellule T verso le cellule del mieloma multiplo.

I dati dello studio MagnetisMM-3, ancora in corso, hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di elranatamab nei pazienti con mieloma multiplo ricaduto/refrattario naïve agli anti-BCMA. In questi pazienti, con un follow-up mediano che al momento del cut-off dei dati era di 14,7 mesi (range: 0,2-25,1), l'ORR è risultato del 61% (IC al 95% 51,8%-69,6%), mentre la mediana della durata della risposta (DOR) non è stata ancora raggiunta (IC al 95% non valutabile [NE]-NE) così come la mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS) (NR; IC al 95% 9,9-NE).

Nell'analisi aggregata presentata al congresso di Francoforte, gli autori, coordinati da **Solomon Manier**, dell'Università di Lille (Francia) hanno voluto, invece, valutare efficacia e sicurezza di elranatamab in pazienti con mieloma multiplo

ricaduto/refrattario già esposti a terapie anti-BCMA, aggregando i dati di pazienti che avevano partecipato ai quattro studi sopra citati del programma MagnetisMM ed erano già stati trattati con almeno un inibitore del proteasoma, un immunomodulatore, un anticorpo monoclonale anti-CD38, un ADC anti-BCMA e/o cellule CAR-T anti-BCMA.

I quattro studi MagnetisMM

Dello studio MagnetisMM-1 sono stati considerati 13 pazienti, che erano stati trattati con un dosaggio di elranatamab compreso fra 215 µg/kg a 1000 µg/kg, somministrato per via sottocutanea (sc) una volta alla settimana o una volta ogni 2 settimane. Dello studio MagnetisMM-2 è stato incluso un solo paziente trattato con elranatamab sc con una dose di step-up pari a 600 µg/kg e poi con 1000 µg/kg una volta alla settimana. Ai 64 pazienti dello studio MagnetisMM-3 inclusi nell'analisi sono stati somministrati 76 mg di elranatamab sc una volta alla settimana, preceduti da due dosi di step-up pari a 12 mg e 32 mg. Infine, dello studio MagnetisMM-9 sono stati inclusi nell'analisi 9 pazienti trattati con 76 mg di elranatamab sc una volta alla settimana, preceduti due dosi di step-up pari a 4 mg e 20 mg.

Gli endpoint di efficacia sono stati valutati in base ai criteri dell'International Myeloma Working Group (IMWG), mentre gli endpoint di sicurezza includevano gli effetti avversi emergenti dal trattamento (TEAE), la sindrome da rilascio di citochine (CRS) e la sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS).

Oltre metà dei pazienti con malattia extramidollare

L'età mediana della popolazione analizzata era di 66 anni (range: 40-84) e 13 pazienti (il 14,9%) avevano almeno 75 anni, di cui 12 erano stati trattati in precedenza con un ADC anti-BCMA e uno con cellule CAR-T anti-BCMA. Inoltre, il 47,1% dei pazienti era di sesso maschile e il 64,4% di razza bianca.

Il 29,9% dei partecipanti aveva un performance status (PS) ECOG pari a 0, il 65,5% un PS ECOG pari a 1 e il 4,6% un PS ECOG pari a 2. Inoltre, il 20,7% aveva una malattia in stadio 1 secondo il Revised Multiple Myeloma International Staging System (R-ISS), il 50,6% una malattia in stadio 2 e il 23,0% una malattia in stadio 3, mentre per il restante 5,7% dei pazienti i dati sullo stadio della malattia erano mancanti o sconosciuti.

Il 65,5% aveva un rischio citogenetico standard e il 24,1% un rischio citogenetico alto, mentre per il 10,3% dei pazienti mancavano i dati sul rischio citogenetico. Il 54% aveva una malattia extramidollare, mentre le plasmacellule del midollo osseo erano inferiori al 50% nel 70,1% dei casi.

Pazienti fortemente pretrattati

Tutti i pazienti inseriti nell'analisi erano fortemente pretrattati e avevano già effettuato una mediana di 7 (range: 3-19) precedenti linee di terapia; inoltre, l'81,6% di essi era stato sottoposto in precedenza a un trapianto di cellule staminali.

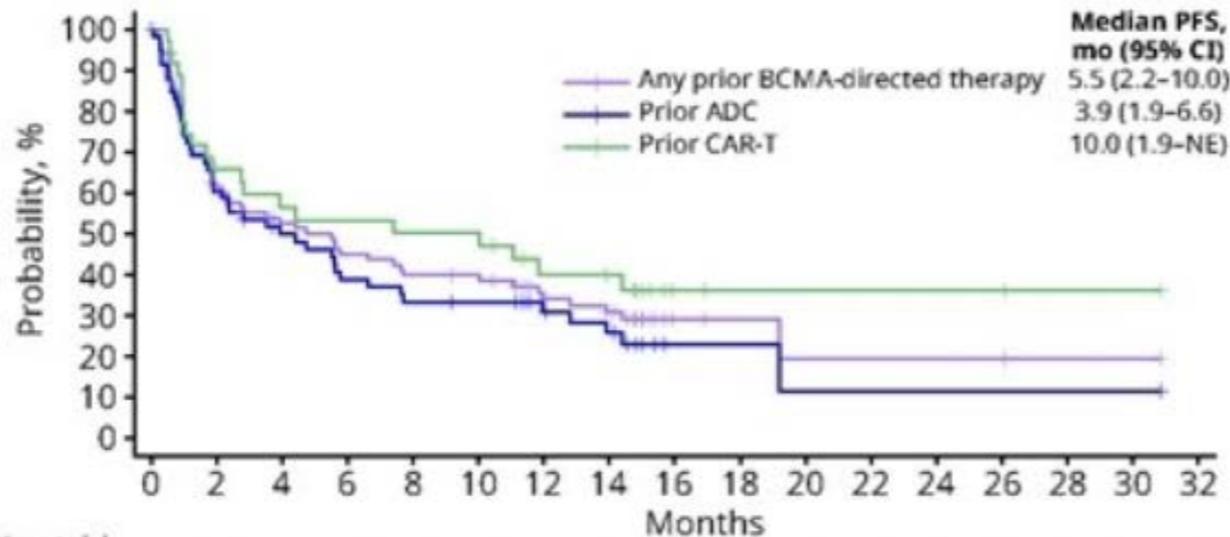
Tutti i partecipanti erano già stati esposti alle tre classi di farmaci attualmente standard per il trattamento del mieloma multiplo (inibitori del proteasoma, immunomodulatori e anticorpi monoclonali anti-CD38) e l'85,1% era già stato esposto a cinque di questi agenti. Inoltre, il 96,6% era risultato triplo-refrattario, il 55,2% penta-refrattario e l'85,1% refrattario all'ultima linea di terapia. Il 62,1% si era dimostrato refrattario anche a una precedente terapia anti-BCMA; in particolare, il 54% era risultato refrattario a un ADC anti-BCMA e l'11,5% refrattario alle cellule CAR-T anti-BCMA.

Altri risultati

Al momento del cut-off dei dati, la durata mediana del trattamento era di 3,5 mesi (range: 0,03-30,9), il 39,1% dei pazienti aveva effettuato più di 6 mesi di trattamento con elranatamab

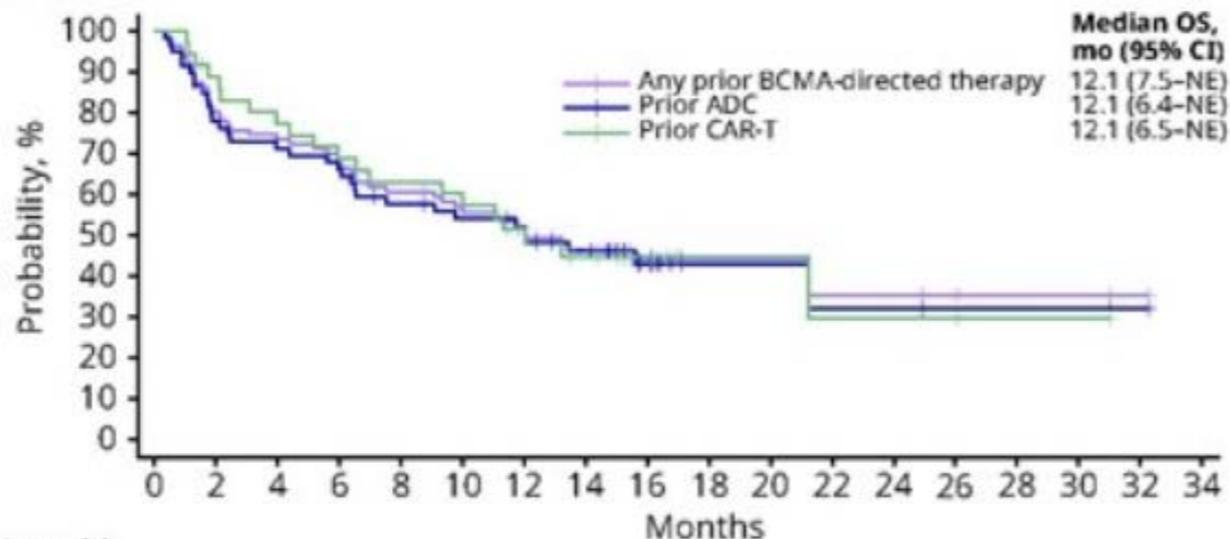
Figure 2: Progression-free and overall survival in patients with RRMM receiving elranatamab

A. Progression-free survival



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
No. at risk	87	50	41	35	31	30	22	18	4	3	2	2	2	2	1	1	0
Any prior BCMA-directed therapy	87	50	41	35	31	30	22	18	4	3	2	2	2	2	1	1	0
Prior ADC	59	35	27	27	18	17	13	10	2	2	1	1	1	1	1	1	0
Prior CAR-T	36	21	18	17	16	16	11	10	3	2	2	2	2	2	1	1	0

B. Overall survival



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
No. at risk	87	69	63	58	51	47	39	32	16	5	5	4	4	3	2	2	1	0
Any prior BCMA-directed therapy	87	69	63	58	51	47	39	32	16	5	5	4	4	3	2	2	1	0
Prior ADC	59	46	42	39	33	30	27	22	10	4	4	3	3	2	2	2	1	0
Prior CAR-T	36	31	27	24	22	21	15	12	8	3	3	2	2	2	1	1	0	0

ADC=antibody drug conjugate; CAR-T=chimeric antigen receptor T-cell; NE=not evaluable

e il 23% era ancora in trattamento con il bispecifico. I motivi principali per cui i pazienti avevano interrotto in via definitiva il farmaco includevano la progressione della malattia (46,0%) e gli eventi avversi (11,5%)

La DOR mediana è risultata complessivamente di 17,1 mesi (IC al 95% 9,8-NE) e di 13,6 mesi nel sottogruppo di pazienti trattati in precedenza con un ADC anti-BCMA (IC al 95% 6,8-NE), mentre non era valutabile in quello già trattato con cellule CAR-T anti-BCMA (IC al 95% 9,8-NE).

La PFS mediana è risultata di 5,5 mesi (IC al 95% 2,2-10,0) nella popolazione complessiva analizzata, 3,9 mesi (IC al 95% 1,9-6,6) nel sottogruppo trattato in precedenza con un ADC anti-BCMA e 10 mesi in quello già trattato con CAR-T anti-BCMA, mentre la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 12,1 mesi in tutti e tre i casi (IC al 95% 7,5-NE nella popolazione complessiva).

«Una PFS di 5,5 mesi è un risultato inferiore rispetto a quello che si è osservato nei pazienti naïve agli anti-BCMA, ma nel contempo in questa analisi su pazienti già esposti agli anti-BCMA si è vista una durata della risposta estremamente promettente, e superiore all'anno. Questi dati ci dicono che in questo gruppo di pazienti ce ne saranno alcuni in cui la strategia di utilizzare una sequenza di trat-



tamenti diversi diretti tutti contro il BCMA non funziona, ma ce ne sono altri, invece, in cui questa strategia ha successo», ha sottolineato Mina. «Bisognerà ora lavorare per capire quale sia la popolazione che beneficiare del ritrattamento contro lo stesso target e quale, invece, avrà necessità di cambiarlo».

Confermato il profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza e tollerabilità di elranatamab in questa analisi è risultato simile a quello riportato per i pazienti naïve ai trattamenti anti-BCMA che erano stati trattati nello studio MagnetisMM-3. Inoltre, le tossicità di elranatamab sono risultate gestibili.

Nel complesso, 87 pazienti hanno manifestato eventi avversi emersi durante il trattamento (TEAE), che nel 65,5% dei casi sono stati di grado 3/4.

I TEAE ematologici più comuni riportati in almeno il 20% dei pazienti sono stati l'anemia (58,6% di qualsiasi grado; 46% di grado 3/4), la neutropenia (rispettivamente, 44,8% e 41,4%), la trombocitopenia (40,2% e 28,7%), la linfopenia (32,2% e 29,9%) e la leucopenia (21,8% e 12,6%). I TEAE non ematologici più comuni sono stati, invece, la CRS (65,5% e 2,3%), la diarrea (35,6% e nessun caso di grado 3/4), TEAE correlati alla COVID-19 (25,3% e 9,2%), la diminuzione dell'appetito (23,0% e 1,1%), la tosse (21,8% e 1,1%), le reazioni nella sede dell'iniezione (20,7% e nessun caso di grado 3/4) e la piressia (20,7% e 1,1%).

Sono state riportate infezioni nel 73,6% dei pazienti, nel 26,4% dei casi sono state di grado 3/4 e nel 9,2% dei casi di grado 5. Quelle più frequenti sono state quelle correlate alla COVID-19 (25,3%) e il 6,9% dei pazienti ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento con elranatamab a causa di infezioni.

CRS per lo più di grado lieve

Per quanto riguarda la CRS, la strategia di incrementare gradualmente il dosaggio in due passaggi, iniziando con 12 mg, per poi salire a 32 mg e quindi arrivare alla dose piena di 76 mg ha consentito di mitigare con successo sia l'incidenza sia la gravità della CRS, osservano Manier e i colleghi nel loro poster.

Infatti, l'incidenza complessiva della CRS è risultata del 65%, ma il 48,3% dei pazienti ha avuto un evento al massimo di grado 1, il 14,9% di grado 2 e solo il 2,3% di grado 3, mentre non sono stati segnalati casi di CRS di grado 4/5. Tuttavia, nei pazienti trattati con i dosaggi crescenti pari a 12 mg e 32 mg è stata riportata una CRS di qualsiasi grado nel 60,9% dei casi e l'1,6% dei pazienti ha sviluppato una CRS di grado 3.

Il profilo della CRS è risultato prevedibile e nella maggioranza dei casi si è sviluppata entro le prime due somministrazioni (82,2%) o entro le prime tre (95,6%).

Il tempo mediano di insorgenza della CRS è stato di 2 giorni (range: 1,0-4,0) e il tempo mediano di risoluzione del problema di 2 giorni (range: 1,0-10,0). Nel 21,8% dei pazienti la CRS è stata trattata somministrando l'anti-IL6 tocilizumab, mentre l'11,5% è stato trattato con steroidi. Un paziente (1,1%) ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento a causa della CRS.

Per quanto riguarda la tossicità neurologica, nel 5,7% dei pazienti si è sviluppata una ICANS di qualsiasi grado, che nel 3,4% dei casi è stata al massimo di grado 2 e nel 2,3% di grado 3/4. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 2 giorni (range: 1,0-3,0) e il tempo mediano di risoluzione nuovamente di 2 giorni (range: 1,0-18,0). Inoltre, il 2,3% dei pazienti è stato trattato con tocilizumab per gestire questo effetto avverso e il 3,5% con steroidi. La neurotossicità ha richiesto l'interruzione definitiva del trattamento in due pazienti (2,3%).

Ulteriore sviluppo di elranatamab

Complessivamente, ha affermato Mina, «I dati presentati agli ultimi congressi ci confermano e dimostrano il valore di elranatamab come farmaco estremamente potente per il trattamento del mieloma, che ha dato risultati veramente sorprendenti, i migliori risultati possibili per un agente singolo, assieme a quelli ottenuti con le CAR-T, in pazienti con malattia in fase avanzata. Si può dire pertanto che elranatamab in questo momento si posiziona sicuramente come una delle migliori opzioni di trattamento per quei pazienti con mieloma multiplo in fase avanzata già sottoposti ad almeno tre linee di trattamento».

«Certamente, questi stessi risultati danno impulso a un ulteriore sviluppo di elranatamab, che peraltro è già in corso nelle linee più precoci di trattamento, come accade per tutti i farmaci di successo nel mieloma multiplo, e infatti ci sono già studi su elranatamab in combinazione con altri agenti, studi di confronto con gli attuali *standard-of-care* alla recidiva e anche studi con lo stesso farmaco utilizzato in prima linea nel paziente anziano e anche come agente di mantenimento, a testimonianza della bontà dei risultati finora ottenuti», ha concluso l'esperto.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S. Manier, et al. Efficacy And Safety of Elranatamab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Prior B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Directed Therapies: A Pooled Analysis From MagnetisMM Studies. *HemaSphere*, 2023;7(S3):pages; abstract P870; doi: [Leggi](#)



LEUCEMIE ACUTE

Leucemia mieloide acuta, gemtuzumab ozogamicin aggiunto a FLAG-IDA migliora la sopravvivenza e riduce i livelli di MRD nei pazienti con NPM1 mutato

 **Intervista** Dott. Alessandro Isidori

Leucemia mieloide acuta, con gilteritinib nel mantenimento post-trapianto rischio di recidiva quasi dimezzato nei pazienti FLT3-mutati e MRD+

Leucemia mieloide acuta, aggiunta di gemtuzumab ozogamicin alla chemioterapia intensiva può aumentare la quota di MRD-negatività post-consolidamento

Leucemia mieloide acuta ricaduta/refrattaria, ziftomenib promettente nei pazienti con mutazioni di NPM1

Leucemia linfoblastica acuta Ph-, inotuzumab ozogamicin seguito da blinatumomab migliora la sopravvivenza senza eventi

Leucemia linfoblastica acuta Ph-, inotuzumab ozogamicin più chemio a bassa intensità migliora gli outcome nei pazienti anziani

Leucemia promielocitica acuta, sopravvivenza a 10 anni fino al 92% con regime *chemo-free* ATRA-ATO. Dati del registro HARMONY

Leucemia mieloide acuta, gemtuzumab ozogamicin aggiunto a FLAG-IDA migliora la sopravvivenza e riduce i livelli di MRD nei pazienti con NPM1 mutato

Nei pazienti con leucemia mieloide acuta portatori di mutazioni del gene NPM1, il trattamento di induzione con il regime FLAG-IDA (fludarabina, citarabina ad alto dosaggio, idarubicina più G-CSF) associato al coniugato farmaco anticorpo (ADC) gemtuzumab ozogamicin (GO) migliora il tasso di sopravvivenza globale (OS) e aumenta il numero di pazienti con malattia minima residua (MRD) negativa nel sangue periferico dopo un secondo ciclo di chemioterapia rispetto al regime DA più gemtuzumab ozogamicin. Lo evidenziano nuovi dati dello studio **AML19**, un trial randomizzato del National Cancer Research Institute (NCRI), di cui sono stati presentati di recente nuovi risultati al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), svoltosi a Francoforte, in Germania.

Inoltre, ha spiegato l'autore che ha presentato i dati al convegno, **Nigel Russell**, del Guy's Hospital NHS Trust di Londra, il beneficio di sopravvivenza del regime FLAG-IDA-GO è risultato indipendente dallo stato mutazionale di FLT3 ed è stato riscontrato sia nei pazienti con MRD-positiva sia in quelli con MRD-negativa nel sangue periferico dopo due cicli di trattamento.

L'autore ha poi sottolineato che con il regime FLAG-IDA-GO si sono ottenute risposte più profonde. Infatti, i livelli di MRD misurati nel midollo osseo sono risultati più bassi nei pazienti trattati con il regime FLAG-IDA-GO.

Gemtuzumab ozogamicin e le premesse dello studio

Gemtuzumab ozogamicin è un ADC composto da un anticorpo anti-CD33 legato in modo covalente all'agente citotossico N-acetil-gamma-calicheamicina.

In precedenza, lo studio AML15 dell'NCRI aveva stabilito che il regime FLAG-IDA riduce in modo significativo le ricadute rispetto a DA più etoposide (38% contro 55%; P = 0,0001), ma non migliora l'OS. Nello stesso studio era stato anche dimostrato che una singola somministrazione di gemtuzumab ozogamicin durante l'induzione migliora l'OS nei pazienti con un rischio citogenetico favorevole/intermedio.

D'altro canto, nello studio ALFA0707, in cui era stata utilizzata una dose frazionata di gemtuzumab ozogamicin, si è osservato un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti anziani, inclusi i portatori di mutazioni di NPM1.

Più recentemente, nello studio AMLSG0909, anch'esso condotto in pazienti NPM1-mutati, si è visto che l'aggiunta di gemtuzumab ozogamicin ha aumentato la clearance molecolare e ridotto l'incidenza delle ricadute, sebbene non siano stati osservati miglioramenti della sopravvivenza libera da eventi (EFS) o dell'OS.

Infine, il trial AML17, aveva stabilito che lo stato dell'MRD, determinata mediante RT-qPCR, rappresenta il più importante fattore prognostico nei pazienti con leucemia mieloide acuta portatori di mutazioni di NPM1. Infatti, coloro che dopo il secondo ciclo di chemioterapia (PC2) presentavano una MRD positiva nel sangue periferico hanno mostrato un elevato rischio di recidiva rispetto ai pazienti con MRD-negativa (83% contro 28% a 3 anni) e un'OS ridotta (25% contro 77% a 3 anni).

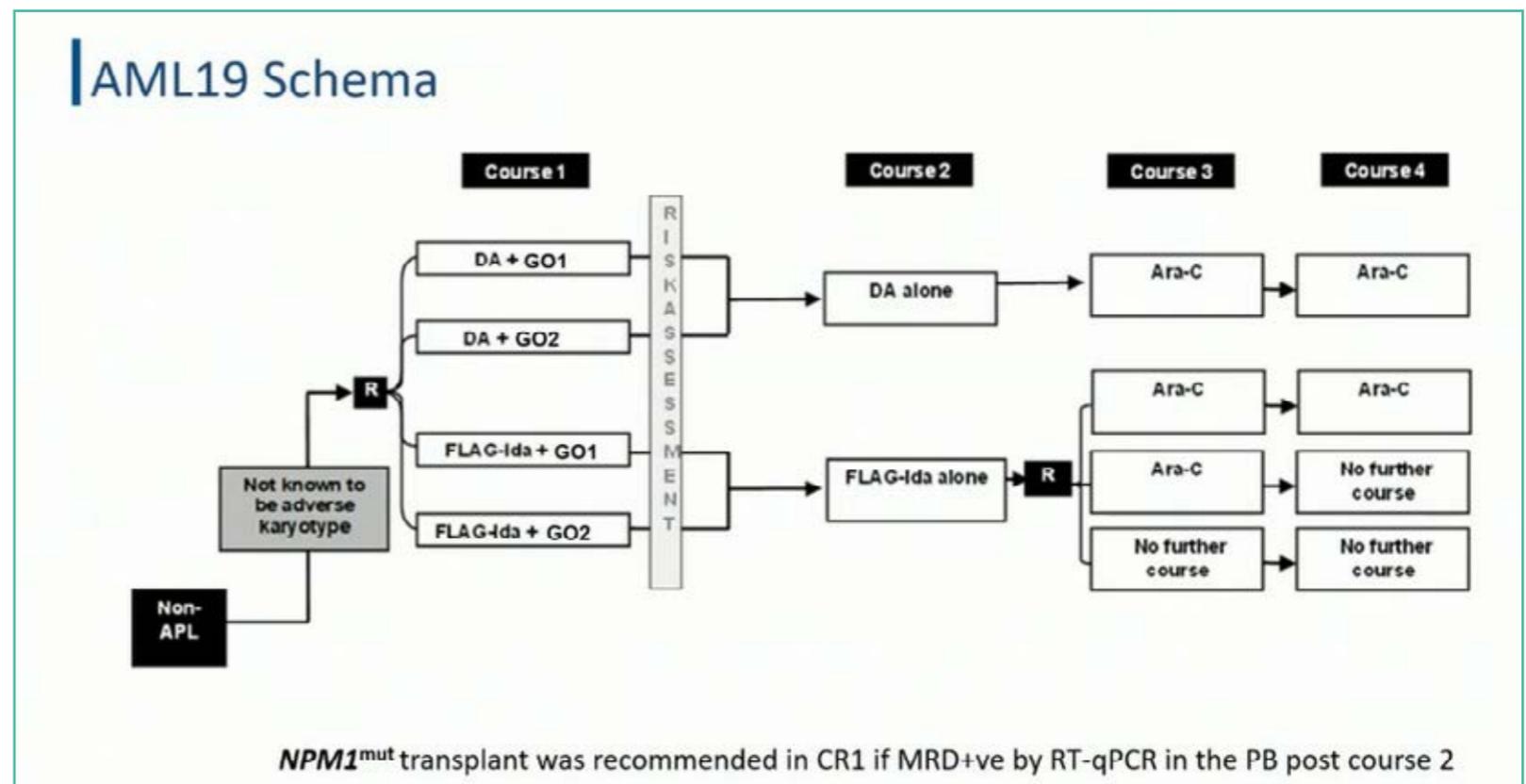
Lo studio AML19

Nello studio AML19, pazienti con leucemia mieloide acuta o sindromi mielodisplastiche sono stati trattati con una dose singola o frazionata di gemtuzumab ozogamicin allo scopo di analizzare le potenzialità del farmaco in associazione ai regimi chemioterapici a base di FLAG-IDA o DA seguiti da un trattamento di consolidamento.

In particolare, 1475 pazienti con leucemia mieloide acuta o sindrome mielodisplastica con eccesso di blasti di tipo 2 (MDS-EB2) di nuova diagnosi, senza citogenetica sfavorevole nota, sono stati assegnati al trattamento di induzione con il regime FLAG-IDA o il regime DA (daunorubicina 60 mg/m² x 3 più AraC 100 mg/m² due volte al giorno x 10 giorni).

Di questi, 1031 sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 al trattamento con gemtuzumab ozogamicin in dose singola (3 mg/m² il giorno 1) oppure frazionata (massimo 5 mg nei giorni 1+4).

La terapia post-remissione consisteva in un secondo ciclo con solo FLAG-IDA o DA senza gemtuzumab ozogamicin seguito da



un massimo di due cicli di AraC (citarabina ad alto dosaggio) senza gemtuzumab ozogamicin.

I pazienti non sono stati trattati con inibitori di FLT3.

30% dei pazienti con mutazioni di NPM1

All'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), nel dicembre scorso, sono stati presentati risultati dello studio che non hanno mostrato un beneficio di OS nella popolazione complessiva. Tuttavia, è stato riscontrato un beneficio del regime FLAG-IDA più gemtuzumab ozogamicin nel sottogruppo di pazienti portatori di mutazioni di NPM1 (OS a 5 anni 82% contro 64%; HR 0,50, IC al 95% 0,31-0,81; P < 0,005), che erano il 30% (307 su 1031 randomizzati).

Nell'analisi presentata ora al congresso europeo gli autori hanno analizzato l'impatto del regime FLAG-IDA-GO sull'MRD e sugli outcome della terapia di induzione nei pazienti NPM1-mutati, con e senza mutazioni di FLT3.

L'MRD in questi pazienti è stata misurata dopo ogni ciclo di terapia. Per i pazienti in remissione completa che dopo il secondo ciclo presentavano una MRD positiva nel sangue periferico era raccomandato l'invio al trapianto.

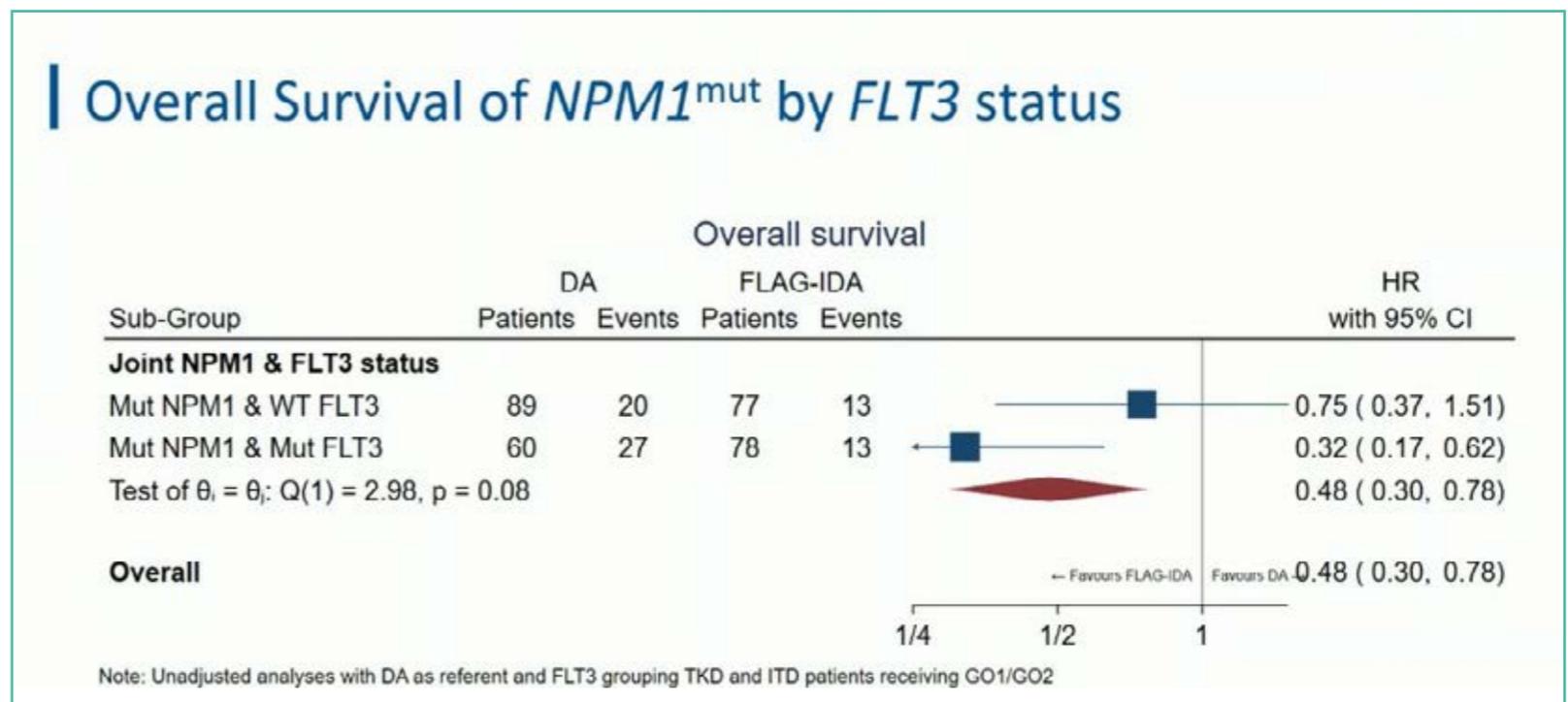
Beneficio di sopravvivenza con FLAG-IDA più gemtuzumab indipendente dallo status mutazionale di FLT3

Il beneficio di sopravvivenza del regime FLAG-IDA-GO rispetto a DA-GO è risultato indipendente dallo stato mutazionale di FLT3 e si è visto sia nei pazienti che avevano un MRD negativa sia in quelli con MRD-positiva nel sangue periferico dopo 2 cicli di chemioterapia.

Infatti, il beneficio del regime FLAG-IDA-GO stato osservato sia nel sottogruppo di pazienti con FLT3 mutato (HR 0,32, IC al 95% 0,17-0,62) sia nel sottogruppo con FLT3 *wild-type* (HR 0,75, IC al 95% 0,37-1,51) senza evidenze di un beneficio differenziale con i test di eterogeneità.

Con FLAG-IDA-GO maggior numero di pazienti MRD-negativi

Il vantaggio del trattamento con FLAG-IDA-GO rispetto alla combinazione DA-GO si è manifestato anche con l'aumento del numero di pazienti che hanno ottenuto la negativizzazione dell'MRD dopo il secondo ciclo di chemioterapia sia quando misurata nel sangue periferico (88% contro 77%; P = 0,02) sia quando misurata nel midollo osseo (56% contro 37%; P = 0,004) e anche alla fine del trattamento (70% contro 58%; P = 0,32).



Nei pazienti che avevano una MRD non rilevabile nel sangue periferico, quando l'MRD è stata valutata anche nel midollo osseo, la risposta è risultata più profonda nel braccio trattato con FLAG-IDA-GO rispetto al braccio trattato con DA-GO, con un tasso di MRD-negatività nel midollo osseo rispettivamente del 60% contro 47% (P = 0,069).

La stessa tendenza verso una risposta più profonda a livello del midollo osseo è stata osservata anche in coloro che presentavano MRD-positività nel sangue periferico dopo il secondo ciclo di trattamento.

L'aumento dei tassi di MRD-negatività nel sangue periferico dopo il secondo ciclo di chemio associato al regime FLAG-IDA-GO rispetto a DA-GO si è osservato indipendentemente dallo stato mutazionale di FLT3. Infatti, nel sottogruppo con FLT3 mutato l'MRD-negatività nel sangue periferico dopo il secondo ciclo di trattamento è risultata rispettivamente dell'83% contro 68%, mentre nel sottogruppo con FLT3 *wild-type* l'MRD è risultata negativa rispettivamente nel 92% dei pazienti contro l'82%.

Con DA meglio gemtuzumab frazionato, ma non con FLAG-IDA

Nel braccio trattato con DA-GO, il sottogruppo trattato con la dose frazionata di gemtuzumab ha mostrato un risultato migliore di MRD-negatività nel sangue periferico dopo il secondo ciclo rispetto al sottogruppo trattato con la dose singola (84% contro 69%; $p=0,04$), ma non si è osservato un aumento della sopravvivenza.

Nel braccio assegnato a FLAG-IDA-GO, la modalità di somministrazione di gemtuzumab – dose singola o frazionata – non ha influenzato il tasso di MRD-negatività.

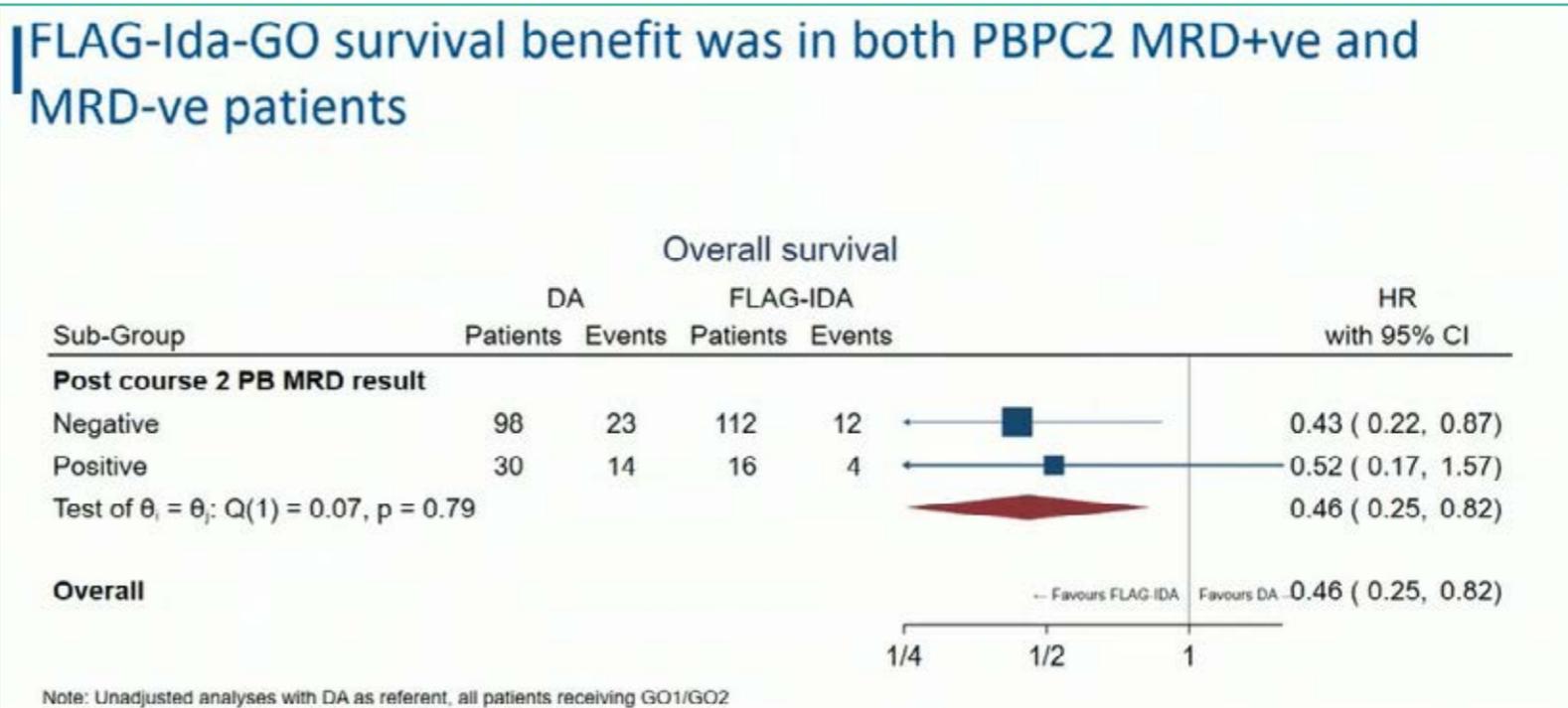
Beneficio di sopravvivenza con FLAG-IDA-GO anche nei pazienti con MRD-positiva

Tra i pazienti che dopo il secondo ciclo avevano un'MRD positiva nel sangue periferico, il 61% è stato sottoposto a trapianto mentre era in remissione completa.

In questi pazienti, l'OS a 3 anni è stata complessivamente del 59%, ma si è osservata una tendenza verso una sopravvivenza

maggiore in quelli del braccio trattato con FLAG-IDA-GO rispetto al braccio trattato con DA-GO (OS a 3 anni: 74% contro 51%; HR 0,52; IC al 95% 0,17-1,57).

Nei pazienti che dopo il secondo ciclo di trattamento mostravano un'MRD negativa nel sangue periferico, gli esiti sono stati eccellenti con entrambi i regimi, ma anche in questo caso la sopravvivenza è stata superiore nei pazienti trattati con il regime FLAG-IDA-GO (OS a 3 anni: 90% contro 78%; HR 0,43; IC al 95% 0,22-0,87).



Quale terapia di consolidamento dopo FLAG-IDA-GO?

Per i pazienti trattati con FLAG-IDA-GO che dopo secondo ciclo di chemioterapia presentavano un'MRD negativa nel sangue periferico sembra non essere necessario un ulteriore trattamento, ha affermato Russel nelle sue conclusioni.

Il protocollo infatti prevedeva che i partecipanti ricevessero fino a due cicli di consolidamento con AraC dopo la remissione. Tuttavia, nei 115 pazienti trattati con FLAG-IDA-GO che dopo il secondo ciclo di chemioterapia avevano un'MRD negativa nel sangue periferico non è emersa alcuna evidenza che il consolidamento migliorasse l'OS, né la sopravvivenza libera da recidiva (RFS). Infatti, in questi pazienti l'OS a 3 anni è risultata del 90% in quelli non sottoposti al consolidamento, contro 83% e 93% in quelli trattati rispettivamente con uno o due cicli di consolidamento ($P = 0,53$), mentre per quanto riguarda l'RFS i tassi corrispondenti a 3 anni sono risultati rispettivamente del 75% contro 65% e 81% ($P = 0,14$).

Silvana Giaretto

Bibliografia

N.H. Russell, et al. FLAG-IDA combined with gemtuzumab ozogamicin (GO) reduced MRD levels and improved overall survival in NPM1MUT AML independent of FLT3 and MRD status, results from the AML19 trial. EHA 2023; abstract S134. [Leggi](#)





Dott. Alessandro Isidori

Leucemia mieloide acuta, aggiunta di venetoclax ad azacitidina vantaggiosa sulla qualità di vita

 **GUARDA IL VIDEO**

Leucemia mieloide acuta, con gilteritinib nel mantenimento post-trapianto rischio di recidiva quasi dimezzato nei pazienti FLT3-mutati e MRD+

Nei pazienti con leucemia mieloide acuta FLT3-ITD-mutata e malattia minima residua (MRD) rilevabile sia prima sia dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, una terapia di mantenimento con l'inibitore di FLT3 gilteritinib può ridurre del 48% il rischio di recidiva di malattia rispetto al placebo. È quanto emerge dallo studio di fase 3 **BMT-CTN 1506/MORPHO** presentato di recente a Francoforte durante il convegno annuale della European Hematology Association (EHA). Il risultato evidenzia il potenziale ruolo di gilteritinib in questa specifica popolazione di pazienti.

Nello specifico, i risultati hanno mostrato un HR di 0,515 a favore di gilteritinib rispetto al placebo (IC al 95% 0,316-0,838; P = 0,0065) in quei pazienti che presentavano una MRD rilevabile, misurata con una sensibilità di 10^{-6} (MRD6). Inoltre, i tassi di sopravvivenza libera da recidiva (RFS) a 2 anni sono risultati del 72,4% negli 89 pazienti trattati con gilteritinib e 57,4% nei 91 trattati con il placebo.

Il beneficio di RFS è risultato inferiore nei pazienti con malattia MRD-negativa (P = 0,5750). Tuttavia, quando l'RFS è stata valutata nella popolazione complessiva, combinando i pazienti con MRD pre-trapianto negativa con quelli con MRD positiva, si è osservata una riduzione del rischio di recidiva del

32% con gilteritinib rispetto al placebo, differenza che non ha raggiunto, tuttavia, la significatività statistica, ragione per cui lo studio non ha centrato l'endpoint primario. In questo caso, i tassi di RFS a 2 anni sono risultati del 77,2% con gilteritinib contro 69,9% con il placebo.

«Lo studio non ha raggiunto l'endpoint primario, ma credo che sia stato comunque uno studio positivo. Abbiamo imparato come usare questi farmaci e su quali pazienti», ha dichiarato l'autore principale dello studio, **Mark J. Levis**, del Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, e professore di oncologia della Johns Hopkins University di Baltimora, durante la presentazione dei risultati. «Questi dati dimostrano in modo prospettico una correlazione tra l'MRD e la sopravvivenza nella terapia post-trapianto della leucemia mieloide acuta FLT3-ITD-mutata. Gilteritinib dovrebbe essere uno standard di cura per coloro che sono MRD-positivi».

Pazienti con mutazioni FLT3-ITD ad alto rischio di ricaduta

I pazienti con leucemia mieloide acuta portatori di una duplicazione tandem interna (ITD) del gene FLT3 (FLT3-ITD) hanno un alto rischio di ricaduta e spesso devono essere sottoposti a un trapianto allogenico di cellule staminali. È noto che

un MRD rilevabile prima del trapianto è altamente predittiva degli esiti post-trapianto. Sebbene nel post-trapianto si somministrano spesso sorafenib come terapia di mantenimento, si tratta di un'opzione *off-label* e spesso poco tollerata.

Gilteritinib è stato approvato nel novembre 2018 dalla Food and drug administration (Fda) e nell'ottobre 2019 dalla European medicines agency (Ema) per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta recidivata o refrattaria portatori di mutazioni del gene FLT3.

Lo studio MORPHO

Lo studio MORPHO (NCT02997202) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, in cui si è valutato l'impatto di gilteritinib come terapia di mantenimento post-trapianto nei pazienti con leucemia mieloide acuta con mutazioni ITD del gene FLT3. Gli sperimentatori hanno cercato, inoltre, di determinare se l'MRD potesse essere utilizzata per indirizzare il trattamento con gilteritinib in questo contesto.

Lo studio è stato condotto all'interno del Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network e i pazienti sono stati arruolati in 110 centri di 16 Paesi. I partecipanti con leucemia mieloide acuta FLT3-ITD-mutata, in prima remissione morfologica dopo uno o due trattamenti di induzione con trapianto di cellule ematopoietiche programmato entro 12 mesi dall'aver raggiunto la remissione sono stati sottoposti a screening e analisi dell'ago-aspirato midollare mediante un test di sequenziamento PCR di ultima generazione a due fasi per la valutazione dell'MRD.

I partecipanti sono stati poi sottoposti a trapianto allogenico, senza restrizione del tipo di donatore, del tipo di terapia di condizionamento o profilassi della malattia del trapianto e dell'ospite (GVHD). Nei giorni dal trentesimo al novantesimo dal tra-

pianto doveva aver avuto luogo l'attecchimento (conta assoluta dei neutrofili ≥ 500 , piastrine ≥ 20.000 , indipendenza dalle trasfusioni), i pazienti dovevano poter assumere farmaci per via orale e non dovevano presentare una GVHD acuta attiva di grado da 2 a 4 che richiedesse più di 0,5 mg/kg di prednisone al giorno.

A questo punto, 356 pazienti sono stati assegnati alla terapia di mantenimento con gilteritinib 120 mg al giorno per via orale o placebo per 24 mesi. I fattori di stratificazione comprendevano l'intensità del regime di condizionamento (mieloablattivo contro a intensità ridotta), il tempo trascorso dal trapianto alla randomizzazione (30-60 giorni contro 61-90 giorni) e una MRD di almeno 10^{-4} (MRD4) (presenza contro assenza dalla registrazione del campione). Nel campione di registrazione.

L'endpoint primario era la RFS, mentre fra gli endpoint secondari vi erano la sopravvivenza globale (OS), l'effetto della MRD pre- e post-trapianto sulla RFS e sull'OS, la sopravvivenza libera da eventi (EFS), la mortalità senza recidiva, la GVHD acuta, la GVHD cronica e l'incidenza di infezioni.

Prima del trapianto, il 46% di pazienti presentava una MRD rilevabile, mentre nel 52% dei pazienti l'MRD non era rilevabile e nel 2% dei pazienti non era stata valutata.

Nel post-trapianto, ma prima della randomizzazione, circa il 20% dei pazienti presentava una MRD pari a 10^{-6} o superiore, percentuale che comprendeva anche un 4,5% di pazienti che prima del trapianto avevano una MRD non rilevabile.

Poco più della metà dei pazienti nei due bracci ha completato i 2 anni di trattamento programmati (52,8% nel braccio gilteritinib contro 53,9% nel braccio placebo). Il 17,4% dei pazienti del braccio sperimentale ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi, l'8,4% a causa di una recidiva, il 7,3% per il ritiro

del paziente dallo studio, il 4,5% a causa del decesso, il 2,8% per GVHD. Nel braccio placebo i tassi corrispondenti sono risultati rispettivamente del 5,6%, 23%, 9,6%, 1,1%, 3,9% e 2,8%.

Caratteristiche dei pazienti

Per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti al basale, l'età mediana della popolazione era di 53 anni (range:18-78) e quasi la metà (48,5%) era rappresentata da donne. Il 43% dei pazienti proveniva dal Nord America, il 26% dall'Europa e il resto dall'area Asia/Pacifico. Prima del trapianto il 60% era stato trattato con una terapia di condizionamento mieloablattiva mentre il 60% anche con un inibitore di FLT3.

Circa un terzo dei partecipanti (34,5%) era portatore di una mutazione di NPM1.

Infine, il 21,5% aveva un valore di MRD pre-trapianto di almeno 10^{-4} , il 47% di almeno 10^{-6} e il 51,5% una MRD pre- o post-trapianto di 10^{-6} o superiore.

Risultati di sopravvivenza

Per quanto riguarda l'OS, l'HR è risultato pari a 0,846 (IC al 95% 0,554-1,293; P = 0,4394). Indipendentemente dal braccio di trattamento, l'OS è risultata peggiore nei pazienti che al momento della registrazione, prima o dopo il trapianto avevano un MRD di almeno 10^{-6} , rispetto a quelli con malattia MRD-negativa (HR 0,514; IC al 95% 0,331-0,798; P = 0,0025).

Inoltre, dopo condizionamento mieloablattivo con gilteritinib, lo stato della MRD è risultato correlato sia alla RFS (HR 0,378; IC al 95% 0,208-0,688; P < 0,001) sia all'OS (HR 0,426; IC al 95% 0,217-0,839; P = 0,0109). Infatti, il condizionamento ha prodotto un beneficio di RFS maggiore nei pazienti con MRD positiva (HR 0,418; IC al 95% 0,213-0,818; P = 0,0087) rispetto a quelli con MRD negativa (HR 1,511; IC al 95%, 0,538-4,247; P = 0,4282).

Il tasso di negativizzazione dell'MRD (misurata con una sensibilità pari a 10^{-6}) dopo la randomizzazione è risultato del 68,8% con gilteritinib e 43,6% con il placebo, il che, secondo Levi, evidenzia il potenziale utilizzo della presenza di mutazioni di FLT3-ITD per indirizzare il trattamento in questi pazienti.

Risultati migliori nei pazienti nordamericani

Secondo quanto riferito da Levis, i pazienti provenienti dal continente nordamericano hanno ottenuto una RFS significativamente più alta se trattati con gilteritinib rispetto al placebo (HR 0,397; IC al 95%, 0,215-0,733; P = 0,0022), mentre non si è osservata la stessa cosa per i pazienti europei (HR 1,424; IC al 95% 0,672-3,016; P = 0,3537) o della regione Asia Pacifico/resto del mondo (HR, 0,807; IC al 95% 0,378-1,724; P = 0,5801).

A tal proposito, Levis ha precisato che i pazienti del Nord America, sono stati sottoposti a trapianto in media 26 giorni prima rispetto a quelli provenienti dalle altre aree geografiche. Inoltre i pazienti nordamericani prima del trapianto hanno ricevuto un minor numero di cicli di chemioterapia e sono stati trattati in maggior numero con un inibitore di FLT3 (93,5% contro 36,6%, rispettivamente).

Il beneficio di RFS prodotto da gilteritinib è stato riscontrato con tutti i livelli di MRD rilevabili (con 10^{-4} HR 0,23; con 10^{-6} HR 0,04) e anche per i pazienti già trattati in precedenza con inibitori di FLT3 (HR 0,60).

Inoltre, la terapia di condizionamento mieloablattivo è risultata associata a una migliore OS rispetto a quella a intensità ridotta (HR 0,529; IC al 95% 0,346-0,808; P = 0,0027), anche indipendentemente dallo stato della MRD status (con MRD positiva: HR 0,562; IC al 95% 0,331-0,955; P = 0,0307; con MRD negativa: HR 0,423; IC al 95% 0,205-0,873; P = 0,0164).

Sicurezza

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o superiore sono stati maggiori nel braccio trattato con gilteritinib rispetto al braccio di controllo: 61,2% contro 25,4%. Lo stesso dicasi per le infezioni correlate al trattamento di grado ≥ 3 : 32,6% contro 21,5%. Anche la mielosoppressione di grado ≥ 3 è stata più frequente con gilteritinib rispetto al placebo (24,7% contro 7,9%), così come la diminuzione della conta piastrinica (15,2% contro 5,6%), l'anemia (6,2% contro 1,7%), l'aumento dell'alanina aminotransferasi (3,4% contro 2,2%) e l'aumento della creatina fosfochinasi (6,7% contro 0%).

Nel braccio trattato con l'inibitore di FLT3, inoltre, si sono osservati un maggior numero di interruzioni correlate al trattamento e di ritiri dal trattamento rispetto al placebo; rispettivamente 18% contro 6,8% e 15,2% contro 7,9%.

«Anche se stiamo continuando a svolgere valutazioni approfondite dell'intera serie di dati dello studio di fase 3 MORPHO, siamo incoraggiati da questi dati che esplorano il potenziale

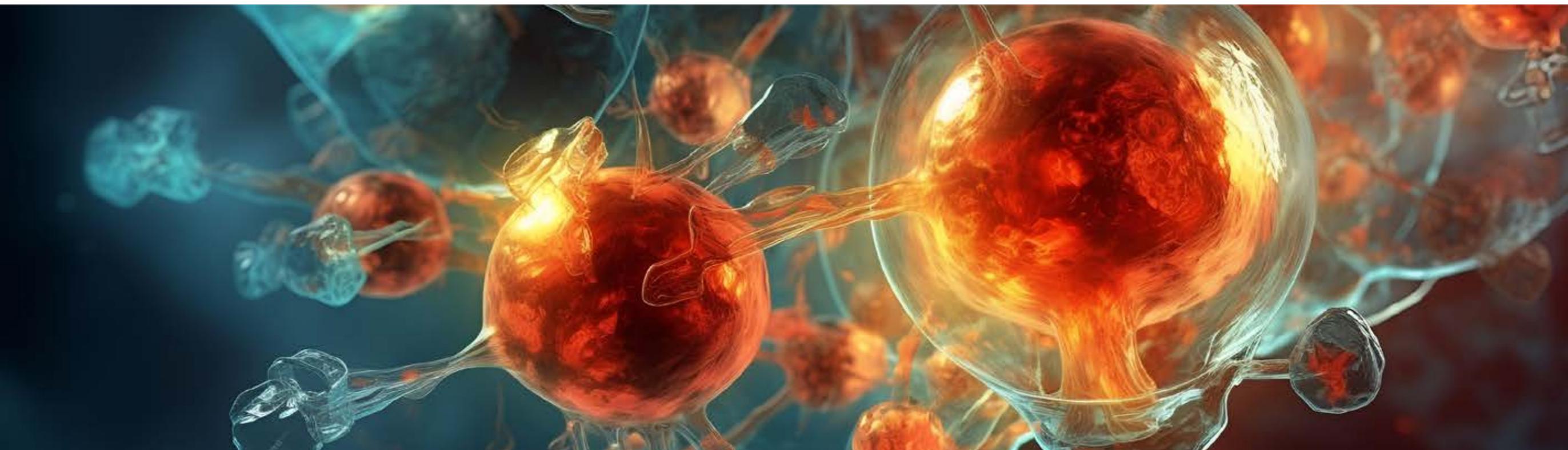
di gilteritinib in un setting di mantenimento», ha dichiarato in un comunicato stampa Ahsan Arozullah, vicepresidente senior e responsabile dello sviluppo dei farmaci oncologici dell'azienda che ha sviluppato gilteritinib, Astellas. «I pazienti affetti da leucemia mieloide acuta con mutazioni FLT3-ITD hanno spesso esiti peggiori rispetto a quelli portatori di altre mutazioni e dispongono di opzioni terapeutiche limitate dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, presentando, dunque, bisogni insoddisfatti. Con questi risultati, rimaniamo concentrati sulla condivisione di aggiornamenti con il mondo scientifico sulle continue innovazioni per i pazienti con leucemia mieloide acuta».

Silvana Giaretto

Bibliografia

M.J. Levis, et al. BMT-CTN 1506 (MORPHO): A randomized trial of the FLT3 inhibitor gilteritinib as post-transplant maintenance for FLT3-ITD AML. EHA2023; abstract LB2711.

[Leggi](#)



Leucemia mieloide acuta, aggiunta di gemtuzumab ozogamicin alla chemioterapia intensiva può aumentare la quota di MRD-negatività post-consolidamento

Nei pazienti con leucemia mieloide acuta a rischio favorevole o intermedio, l'aggiunta del coniugato anticorpo farmaco gemtuzumab ozogamicin alla chemioterapia intensiva può far sì che una percentuale notevole di pazienti raggiunga uno stato di malattia residua misurabile (o malattia minima residua, MRD) negativa dopo il consolidamento. A suggerirlo sono risultati preliminari di uno studio tutto italiano della Fondazione GIMEMA – lo studio AML1819 – presentati di recente in occasione del congresso annuale della European Hematology Association (EHA).

Inoltre, in un confronto con uno studio precedente sempre della Fondazione GIMEMA, lo studio AML1310, nel quale non si era aggiunto gemtuzumab ozogamicin alla chemioterapia, la percentuale di pazienti MRD-negativi dopo il consolidamento è risultata più alta nello studio AML1819, il cui protocollo prevedeva, invece, l'aggiunta dell'ADC alla chemioterapia. Infatti, nello studio AML1819, dopo il consolidamento circa due terzi dei pazienti a rischio intermedio sono risultati MRD-negativi, a fronte di meno della metà nello studio AML1310.

«I dati che abbiamo presentato a Francoforte riguardano un'analisi iniziale su circa 170 pazienti, nella quale volevamo valutare il primo endpoint primario dello studio, cioè l'impatto di gemtuzumab ozogamicin sui livelli di malattia misurabile residua dopo il primo ciclo di consolidamento», ha spiegato ai

microfoni di PharmaStar **Adriano Venditti**, Direttore dell'Ematologia del Policlinico di Roma Tor Vergata e Professore Ordinario di Ematologia dell'Università di Roma Tor Vergata. «Per quanto preliminari, i dati sono direi confortanti, perché mostrano che effettivamente l'aggiunta di gemtuzumab ozogamicin alla chemioterapia convenzionale è in grado di produrre con maggiore frequenza risposte complete e di miglior qualità rispetto alla sola chemioterapia».



Prof. Adriano Venditti

Leucemia mieloide acuta, più pazienti MRD-negativi con aggiunta di gemtuzumab alla chemio intensiva

 **GUARDA IL VIDEO**

L'autore ha poi sottolineato che questi dati dovranno essere confermati su un numero più ampio di pazienti e con un follow-up più lungo, per valutare se quanto osservato finora, cioè l'alta frequenza di MRD-negatività, si traduce in un beneficio di sopravvivenza per i pazienti.

Approccio post-consolidamento guidato dai risultati di MRD

Lo studio AML1819 si basa sull'esperienza precedente dello studio GIMEMA AML1310 (Venditti A et al, Blood 2019), nel quale gli sperimentatori sceglievano se avviare i pazienti al trapianto di cellule staminali emopoietiche autologo oppure allogenico a seconda del rischio (per le categorie di rischio favorevole e avverso) o dello stato della MRD (per i pazienti nella categoria a rischio intermedio). In particolare, ha spiegato Venditti, «i pazienti che dopo il secondo ciclo di terapia cioè il primo di consolidamento, risultano ancora positivi per la MRD ricevevano un trapianto allogenico, mentre quelli che risultano MRD-negativi venivano sottoposti a un trapianto autologo».

Sulla base di questa esperienza, i ricercatori del GIMEMA hanno progettato uno studio multicentrico di nuova generazione, lo studio AML1819 appunto, nel quale hanno arruolato pazienti giovani (non più di 60 anni) appartenenti alle categorie ELN2017 a rischio favorevole e intermedio, esclusi i portatori di mutazioni di FLT3, e hanno valutato l'aggiunta di gemtuzumab ozogamicin alla chemioterapia intensiva, utilizzando anche in questo caso un approccio post-remissione guidato dai risultati relativi alla MRD dopo il consolidamento.

Lo studio GIMEMA AML1918

Nello studio GIMEMA AML 1819 (NCT04168502) sono stati arruolati 171 pazienti con leucemia mieloide acuta *de novo*, sottoposti a un ciclo di chemioterapia di induzione con daunorubicina e AraC più gemtuzumab ozogamicin, a una prima

valutazione della MRD e poi a una chemioterapia di consolidamento con daunorubicina e AraC più gemtuzumab ozogamicin, seguita da un'ulteriore valutazione della MRD. A questo punto, i pazienti che risultavano MRD-negativi venivano avviati al trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche, mentre quelli MRD-positivi al trapianto allogenico.

L'MRD è stata valutata mediante RT-qPCR per i pazienti che presentavano uno specifico marcatore molecolare (una mutazione di NPM1 o riarrangiamenti di CBF) oppure mediante citometria a flusso multiparametrica in quelli privi di una *signature* molecolare tracciabile.

Dopo il trapianto, i pazienti sono stati randomizzati e assegnati alla sola osservazione o a un trattamento di mantenimento con glasdegib per 12 mesi.

Gli obiettivi primari dello studio AML1819 sono *in primis* determinare la percentuale di MRD-negatività dopo il consolidamento nei pazienti trattati in induzione e consolidamento con gemtuzumab ozogamicin in aggiunta alla chemioterapia, e in secondo luogo valutare l'efficacia di un trattamento di mantenimento post-trapianto con glasdegib rispetto alla sola osservazione clinica in termini di miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (DFS).

In questa analisi preliminare presentata al congresso di Francoforte, Venditti e i colleghi hanno presentato i risultati preliminari dell'analisi dell'MRD al termine del consolidamento.

Alto tasso di MRD-negatività con gemtuzumab ozogamicin

Dei 171 pazienti arruolati, 145 (l'85%) sono risultati valutabili.

L'età mediana del campione era di 53 anni (range: 18-61) e circa la metà dei pazienti (52%) era di sesso maschile; inoltre, 76

pazienti (il 52%) appartenevano alla categoria ELN2017 a rischio favorevole e 69 (48%) a quella a rischio intermedio.

Dei 145 pazienti analizzati, 107 (il 74%) hanno ottenuto una remissione completa (con o senza recupero completo dell'emocromo) dopo l'induzione, di cui 63 su 76 (83%) nel sottogruppo a rischio favorevole e 44 su 69 (64%) in quello a rischio intermedio.

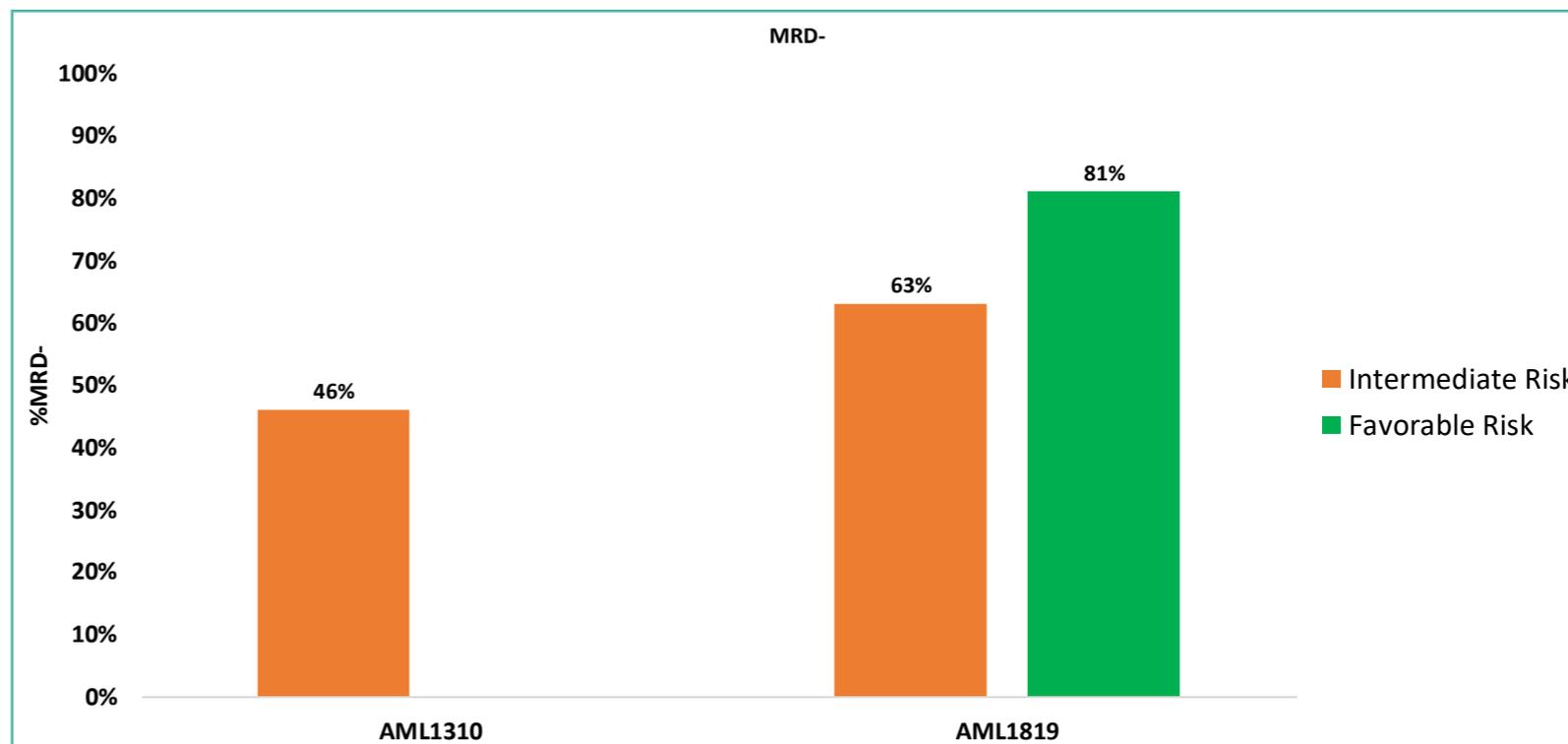
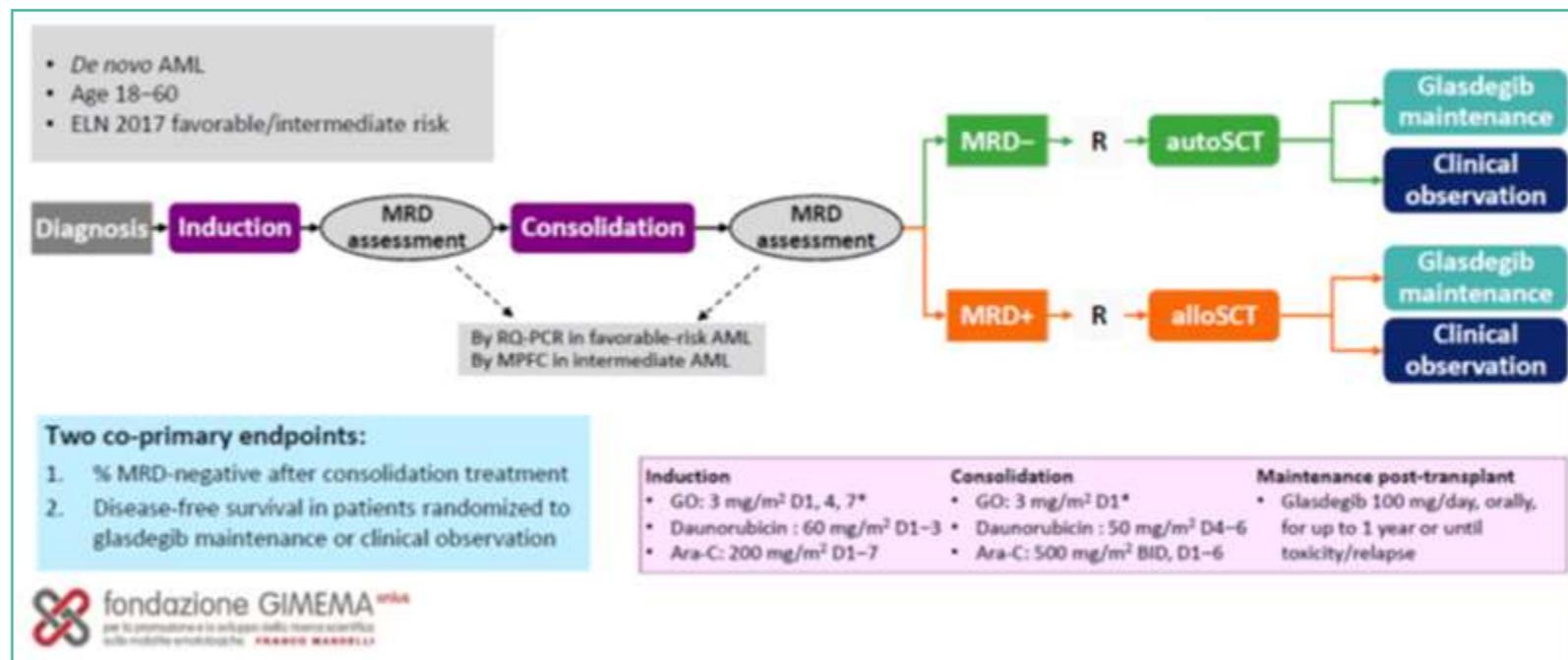
Di questi 107 pazienti in remissione, 105 (98%) sono stati sottoposti al ciclo di consolidamento e 96 (91%) (di cui 58, il 60%, nel sottogruppo a rischio favorevole e 38, il 40%, in quello a rischio intermedio) sono stati poi sottoposti alla valutazione della MRD post-consolidamento.

Di questi pazienti, complessivamente, il 74% è risultato MRD-negativo e il 26% MRD-positivo dopo il consolidamento. Analizzando il dato dell'MRD in funzione della categoria di rischio, si è visto che i pazienti che hanno raggiunto uno stato di MRD-negatività dopo il consolidamento sono stati l'81% (47 pazienti) nel sottogruppo a rischio favorevole e il 63% (24 pazienti) in quello a rischio intermedio.

Nello studio AML1310, il cui protocollo non prevedeva l'aggiunta di gemtuzumab ozogamicin alla chemioterapia, nei pazienti a rischio intermedio la quota di MRD-negatività dopo il consolidamento è risultata del 46% (42 pazienti su 92), e dunque più bassa rispetto a quanto osservato nello studio AML1819. «Pur tenendo conto dei

limiti insiti in questo tipo di confronto, sembra dunque che l'impatto dell'aggiunta di gemtuzumab ozogamicin (alla chemioterapia, ndr) sia significativo», ha sottolineato Venditti.

Riguardo agli outcome di sopravvivenza, con un follow-up medio di 17,4 mesi, la sopravvivenza globale (OS) a un anno dei pa-



zienti a rischio favorevole è risultata dell'83,1% (DS 69,2%, 99,8%) e quella dei pazienti a rischio intermedio del 72,1% (53,0%, 98,0%).

Lo studio AML1819 ora prosegue per la valutazione dell'effetto del mantenimento con glasdegib sulla DFS rispetto alla semplice osservazione, nonché per confermare i risultati dell'analisi preliminare con un follow-up più lungo e verificare se l'elevata frequenza di MRD-negatività osservata si traduce in un vantaggio di sopravvivenza.

Il riscontro dell'alta percentuale di MRD-negatività ottenuta aggiungendo gemtuzumab ozogamicin alla chemioterapia, sottolineano Venditti e i colleghi, ha potenziali implicazioni pratiche, dal momento che nello studio AML1819 questo ha permesso di ridurre la quota di pazienti da sottoporre al trapianto allogenico, anziché autologo.

«Se tutti questi dati venissero confermati da future analisi, si potrebbe trasferire nella pratica clinica l'utilizzo di un parametro come l'MRD per poter effettuare le opportune scelte trapiantologiche», ha concluso Venditti.

Tuttavia, ha precisato il Professore, «valutare l'MRD richiede un notevole livello di *expertise* ed è importante, quindi, che tutti i laboratori vengano opportunamente addestrati in modo tale da utilizzare in maniera armonizzata questo approccio dal punto di vista tecnico, per far sì che i risultati ottenuti in laboratori diversi siano confrontabili e riproducibili, il tutto a beneficio del paziente».

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

A. Venditti, et al. GIMEMA AML1819 TRIAL: Gemtuzumab Ozogamicin plus intensive chemotherapy impacts on the level of post-consolidation measurable residual disease (MRD) in Acute Myeloid Leukemia. EHA 2023; abstract P505. [Leggi](#)



Leucemia mieloide acuta ricaduta/refrattaria, ziftomenib promettente nei pazienti con mutazioni di NPM1

Il farmaco sperimentale ziftomenib, un potente inibitore selettivo della menina, possiede un'attività clinica significativa e promettente, con remissioni che appaiono durature, e un profilo di sicurezza gestibile, nei pazienti con leucemia mieloide acuta NPM1-mutata recidivati o refrattari, e fortemente pretrattati. Lo dimostrano i nuovi dati dello studio di fase 1/2 **KOMET-001** presentati al congresso della European Hematology Association (EHA) che si è tenuto recentemente a Francoforte.

Il tasso di remissione completa è risultato del 35%, con un tasso di remissione completa composita del 40% e un tasso di risposta globale (ORR) del 45%. Nei pazienti che presentavano mutazioni sia di FLT3 sia di IDH i tassi di risposta completa sono risultati rispettivamente del 33% e 50%.

«Un paziente che ha raggiunto una remissione completa con recupero ematologico incompleto è stato sottoposto a trapianto ed è attualmente in remissione dopo il trapianto di cellule staminali», ha osservato l'autore che ha presentato i dati, **Amir Fathi**, professore associato di medicine della Harvard University e direttore del Center for Leukemia del Massachusetts General Hospital di Boston. «I pazienti che avevano raggiunto una condizione di assenza di leucemia morfologica, purtroppo, sono morti per complicazioni dell'infezione da COVID prima di ottenere il recupero dell'emocromo».

Necessarie nuove opzioni per i pazienti refrattari alla prima linea

Nonostante un aumento delle terapie disponibili per i pazienti affetti da leucemia mieloide acuta, sono necessarie nuove soluzioni per trattare quel 40% circa che recidiva ed è refrattario al trattamento di prima linea.

Farmaci come venetoclax, gli inibitori di FLT3 e gli inibitori di IDH hanno dimostrato di migliorare gli outcome dei pazienti affetti da questa forma di leucemia, ma coloro che hanno una malattia recidivante o refrattaria hanno storicamente una prognosi sfavorevole, con una sopravvivenza globale (OS) mediana di circa 4 mesi.

Gli autori dello studio KOMET-001 stanno cercando di colmare questo bisogno insoddisfatto testando ziftomenib, un agente che ha ricevuto la designazione di farmaco orfano dalla Food and drug administration nel luglio 2019.

Ziftomenib

Il farmaco è una piccola molecola disponibile per via orale, potente e selettiva, che impedisce l'interazione tra la menina (proteina codificata dal gene MEN1) e l'istone-lisina-N-metiltransferasi 2A (KMT2A).

Il complesso menina-KMT2A è un regolatore epigenetico essenziale per i geni chiave per il mantenimento di vari sottotipi genetici di leucemia. Questo complesso è implicato nella leucemia mieloide acuta con mutazioni di NPM1 (25-30% dei casi) così come nella leucemia mieloide acuta con riarrangiamenti del gene KMT2A (5-10% dei casi). La presenza di co-mutazioni in geni come IDH1/2 e FLT3 è associata a una prognosi sfavorevole, specialmente nel setting della malattia recidivata o refrattaria.

La menina è un importante cofattore trascrizionale che regola l'espressione genica nel compartimento mieloide. Attraverso questa proteina, si può ottenere la sovraregolazione di geni come HOXA9 e NICE1, che portano a un profilo leucemogenico e alla proliferazione delle cellule leucemiche. I farmaci che inibiscono la menina portano a una sottoregolazione sia di HOXA9 che di NICE1 e permettono la differenziazione dei blasti leucemici.

Lo studio KOMET-001

Lo studio KOMET-001 (NCT04067336) è un trial internazionale di fase 1/2, in aperto, condotto su ziftomenib in pazienti adulti con leucemia mieloide acuta recidivante/refrattaria.

La fase di *dose-escalation* e *dose-expansion* in pazienti con leucemia mieloide acuta recidivante/refrattaria con riarrangiamenti di KMT2A o mutazioni di NPM1 ha terminato l'arruolamento. La porzione di fase 2 a braccio singolo è attualmente in corso e sta valutando la dose raccomandata di ziftomenib per la fase 2 in pazienti con leucemia mieloide acuta recidivante/refrattaria con mutazioni di NPM1.

Nello studio, il farmaco viene somministrato per via orale, una volta al giorno, in cicli di 28 giorni fino alla comparsa di una recidiva, di progressione della malattia o di una tossicità non accettabile dal paziente.

Gli obiettivi principali del trial sono la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e l'attività clinica.

Al congresso europeo sono stati presentati dati aggiornati riguardanti 20 pazienti con mutazioni di NPM1 trattati nella fase 1 con la dose da 600 mg del farmaco e dati riguardanti la durata della remissione (DoR) per un paziente trattato con una dose di 200 mg al 31 gennaio 2023.

Le caratteristiche dei pazienti

L'età mediana dei pazienti era di 70,5 anni (range: 22-86 anni) e la maggior parte (il 70%) aveva un performance status ECOG pari a 1.

Il numero mediano di terapie effettuate in precedenza dai pazienti era pari a 3 (range_1-10) e la maggior parte di essi (il 60%) era già stata trattata con l'inibitore di Bcl2 venetoclax, mentre il 20% era stato sottoposto precedentemente ad almeno un trapianto di cellule staminali.

Riguardo allo stato mutazionale, il 30% dei pazienti era portatore di mutazioni di FLT3, il 40% di mutazioni di IDH1/2 e il 20% di mutazioni di entrambi i geni.

Al momento del cut-off dei dati (12 aprile 2023) sette pazienti (35%) erano ancora in follow-up. Le ragioni che hanno portato all'interruzione del trattamento sono risultate nel 45% dei casi la progressione della malattia, nel 25% eventi avversi non correlati al trattamento, il decesso nel 5% e altri motivi nel 25%.

Risposte rapide e durature

Il tempo mediano di ottenimento della prima risposta a ziftomenib, ha spiegato Fathi, è risultato di 51 giorni (range: 26-225).

Secondo lo swim plot presentato, un paziente che aveva ottenuto una risposta completa con 200 mg manteneva ancora la

risposta dopo 36 cicli di trattamento. La mediana della DoR mediano per quelli che hanno ottenuto una risposta completa composita è risultata di 8,2 mesi (IC al 95% 1,0-non valutabile).

Due pazienti sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali, di cui uno è tuttora in remissione completa e uno che rimane in remissione completa mentre viene trattato con ziftomenib come mantenimento post-trapianto.

Quattro dei sei pazienti che hanno raggiunto la remissione completa composita (67%) hanno ottenuto anche la negativizzazione della malattia minima residua (MRD). «Quindi, in teoria, riteniamo che questo agente mantenga la sua attività contro molte delle mutazioni di resistenza», ha osservato Fathi.

Infine, dopo che sono state segnalazioni di mutazioni di resistenza nel gene MEN1 con un altro inibitore della menina, un'ulteriore analisi dello studio KOMET-001 ha identificato un paziente (3,4%) con una mutazione di resistenza nel gene MEN1 acquisita durante il trattamento con ziftomenib. Tale mutazione di resistenza non è stata rilevata in altri 13 pazienti che hanno ricevuto due o più cicli di ziftomenib nei quali le migliori risposte osservate sono state una stabilizzazione o la progressione della malattia, «a suggerire che la progressione o la mancanza di risposta in questi soggetti non è dovuta a mutazioni di MEN1», ha aggiunto Fathi.

I dati di sicurezza

La somministrazione giornaliera di ziftomenib è stata ben tollerata, ha riferito l'autore, e il profilo di sicurezza è rimasto coerente con quello già segnalato in precedenza.

Eventi avversi emergenti dal trattamento di qualsiasi grado si sono verificati in 19 pazienti (il 95%), tra cui diarrea (45%), ipokaliemia (40%), nausea (30%), anemia (30%), mal di schiena

(30%) ed epistassi (25%). Diciassette pazienti (85%) hanno manifestato un evento avverso emergente dal trattamento di grado 3 o superiore, tra cui anemia (25%) e trombocitopenia (20%).

Inoltre, 12 pazienti (il 60%) hanno manifestato eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado, tra cui nausea (20%) e sindrome da differenziamento (20%), mentre sei pazienti hanno manifestato eventi avversi correlati da trattamento di grado 3 o superiore (30%).

«Sappiamo che la sindrome da differenziamento è un evento avverso di particolare interesse con questa classe di agenti. Nei 20 pazienti analizzati c'è stata solo una segnalazione di una sindrome da differenziamento di grado 3. E quel caso particolare è stato gestito con successo con un'adeguata mitigazione, anche con gli steroidi», ha sottolineato Fathi, aggiungendo che non ci sono state, invece, segnalazioni di prolungamento dell'intervallo QTc indotto da farmaci, in linea con le analisi precedenti. Inoltre, «non abbiamo osservato alcun nuovo segnale di sicurezza», ha rimarcato l'autore.

I passi futuri

Lo studio KOMET-001 è tuttora in corso e gli sperimentatori stanno attualmente reclutando pazienti con malattia recidivante/refrattaria, con mutazioni di NPM1.

Inoltre, l'obiettivo dei ricercatori è valutare ziftomenib anche in combinazione con gli attuali standard di cura della chemioterapia intensiva e non intensiva in pazienti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi e recidivata/refrattaria portatori di mutazioni di NPM1 o riarrangiamenti di KMT2A.

Fathi ha poi spiegato che è attualmente in corso anche uno studio registrativo di fase 2 nel quale gli endpoint primari sono il tasso di remissione completa e il tasso di remissione

completa con recupero ematologico parziale. Il trial dovrebbe includere un totale di 85 pazienti arruolati in 62 centri di Stati Uniti ed Europa.

Bibliografia

A. Fathi, et al. Updated data for ziftomenib in patients with NPM1-mutated relapsed or refractory acute myeloid leukemia. EHA 2023; abstract P504. [Leggi](#)

Elisa Spelta



Leucemia linfoblastica acuta Ph-, inotuzumab ozogamicin seguito da blinatumomab migliora la sopravvivenza senza eventi

Il trattamento con un regime *chemo-free* costituito dall'induzione con il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) inotuzumab ozogamicin, seguita da una terapia di consolidamento con l'anticorpo bispecifico blinatumomab, si è dimostrato altamente efficace e sicuro in pazienti anziani con leucemia linfoblastica acuta a cellule B cromosoma Philadelphia-negativa (Ph-) e CD22-positiva (CD22+), di nuova diagnosi, nello studio di fase 2 **ALLIANCE A041703**, presentato al congresso dell'Associazione Europea di Ematologia (EHA) a Francoforte.

«Il regime di induzione con inotuzumab ozogamicin seguito dal consolidamento con blinatumomab è una terapia altamente attiva e tollerabile per i pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B Ph-, CD22+, di nuova diagnosi, capace di produrre remissioni durature nella maggior parte dei casi», ha dichiarato l'autore che ha presentato i dati, **Matthew Wieduwilt**, dell'Atrium Health Wake Forest Baptist Comprehensive Cancer Center di Winston-Salem (North Carolina). «Questo regime potrebbe essere preso in considerazione per gli adulti più anziani con leucemia linfoblastica acuta a cellule B Ph- e CD22+ di nuova diagnosi e come regime di confronto per futuri studi».

I presupposti dello studio

I pazienti anziani con leucemia linfoblastica acuta Ph- hanno una sopravvivenza molto bassa se trattati con la chemioterapia e in generale non esiste una terapia standard in questa popolazione di pazienti.

L'ADC anti-CD22 inotuzumab ozogamicin e l'anticorpo bispecifico blinatumomab si sono dimostrati entrambi superiori alla chemioterapia convenzionale in studi di fase 3 su pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B recidivati/ refrattari.

Gli autori hanno dunque ipotizzato che combinare questi agenti possa migliorare gli outcome nel setting del trattamento di prima linea e hanno testato questa ipotesi nello studio 2 ALLIANCE A041703. In particolare, hanno ipotizzato che un'induzione con inotuzumab ozogamicin, seguita dal consolidamento con blinatumomab, sia in grado di migliorare la sopravvivenza libera da eventi (EFS) rispetto al risultato ottenuto storicamente con la chemioterapia convenzionale (EFS a un anno del 10%).

Inotuzumab ozogamicin e blinatumomab

Inotuzumab ozogamicin è un ADC composto da un anticorpo monoclonale anti-CD22, legato a un agente citotossico chiamato calicheamicina. Una volta che l'ADC si lega alle cellule tumorali CD22+, la calicheamicina viene rilasciata all'interno delle cellule stesse, dove può esercitare la sua azione citotossica e ucciderle.

Blinatumomab è un anticorpo bispecifico CD19/CD3 progettato per legarsi al recettore CD3 espresso sulla superficie delle cellule T citotossiche, attivarle e dirigerle sulle cellule B tumorali che esprimono l'antigene CD19, interferendo così con la loro capacità di crescere e diffondersi.

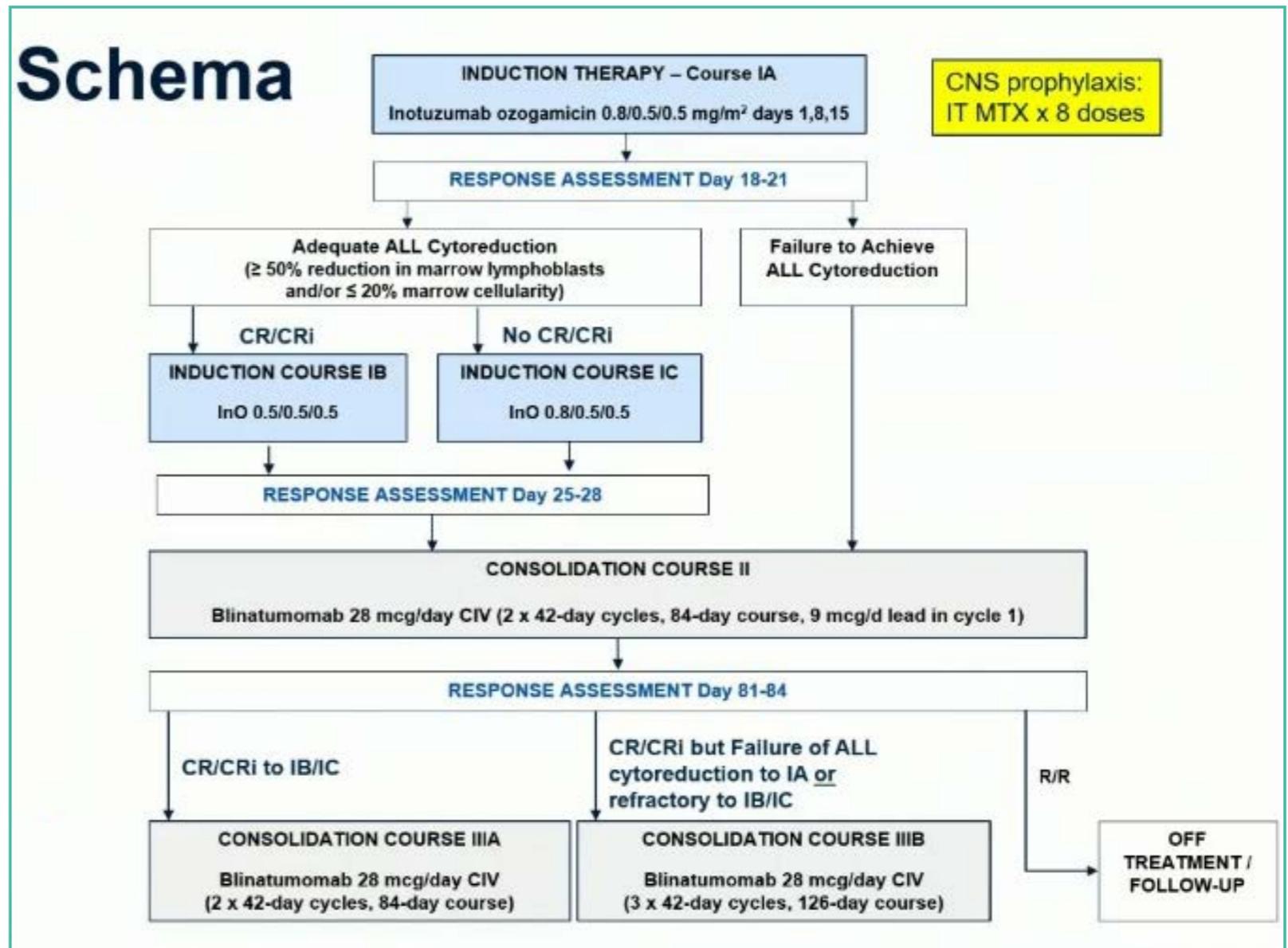
Lo studio ALLIANCE A041703

Lo studio ALLIANCE A041703 ha incluso 33 pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B Ph- e CD22+ di nuova diagnosi, di almeno 60 anni di età, per i quali non era pianificato un trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche al momento dell'arruolamento. Inoltre, erano esclusi dall'arruolamento i pazienti che presentavano un coinvolgimento del sistema nervoso centrale o una malattia epatica.

I partecipanti venivano trattati con inotuzumab ozogamicin 0,8 mg/m² il primo giorno dell'induzione, seguita da una dose di 0,5 mg/m² nei giorni 8 e 15 di un ciclo di trattamento di 21 giorni. Coloro che ottenevano una citoriduzione sufficiente (riduzione dei blasti nel midollo di almeno il 50% e/o cellularità nel midollo non superiore al 20%) dopo il ciclo di induzione IA e si trovavano in remissione completa (RC) o RC con recupero ematologico incompleto (RCi) venivano trattati con inotuzumab ozogamicin 0,5 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 nel ciclo IB di induzione, della durata di 28 giorni; coloro che, invece, ottenevano una citoriduzione sufficiente, ma non erano in RC o RCi, erano trattati con inotuzumab ozogamicin 0,8 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 nel ciclo IC di induzione, sempre della durata di 28 giorni. Infine, coloro che non ottenevano una citoriduzione passavano direttamente al trattamento con blinatumomab.

I pazienti che non presentavano eventi durante i cicli IA, IB e IC della terapia di induzione venivano sottoposti a un primo ciclo di consolidamento con blinatumomab 9 mcg al giorno

Schema



per sette giorni, seguiti da 28 mcg al giorno per 21 giorni. I pazienti poi interrompevano il trattamento per 14 giorni, per poi riprendere l'assunzione di blinatumomab, alla dose di 28 mcg al giorno, per 28 giorni. I pazienti che raggiungevano una RC o RCi effettuavano altri due cicli consolidamento con blinatumomab di 28 giorni, mentre gli altri ne effettuavano altri tre. Tutti i partecipanti sono stati inoltre sottoposti a una profilassi del sistema nervoso centrale con otto dosi da 15 mg di metotressato somministrato per via intratecale.

L'obiettivo primario dello studio era stimare il tasso di EFS a un anno nei pazienti anziani e un evento era definito come una

progressione della malattia prima della fine di due cicli di terapia di consolidamento con blinatumomab, una ricaduta o il decesso per qualunque causa. Erano, invece, obiettivi secondari dello studio la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da recidiva, i tassi di CR, il tasso di negatività della malattia minima residua (MRD), la sicurezza e la tollerabilità.

Le caratteristiche dei pazienti

L'età mediana dei partecipanti era di 71 anni, il 58% era di sesso maschile e l'85% era di razza bianca.

La mediana della conta leucocitaria era pari a 3200/mcl (range: 6-38.000) e quella di espressione del CD22 pari al 92% (range: 21-100%).

Dei 33 pazienti arruolati, otto (24%) avevano una leucemia linfoblastica acuta correlata alla terapia.

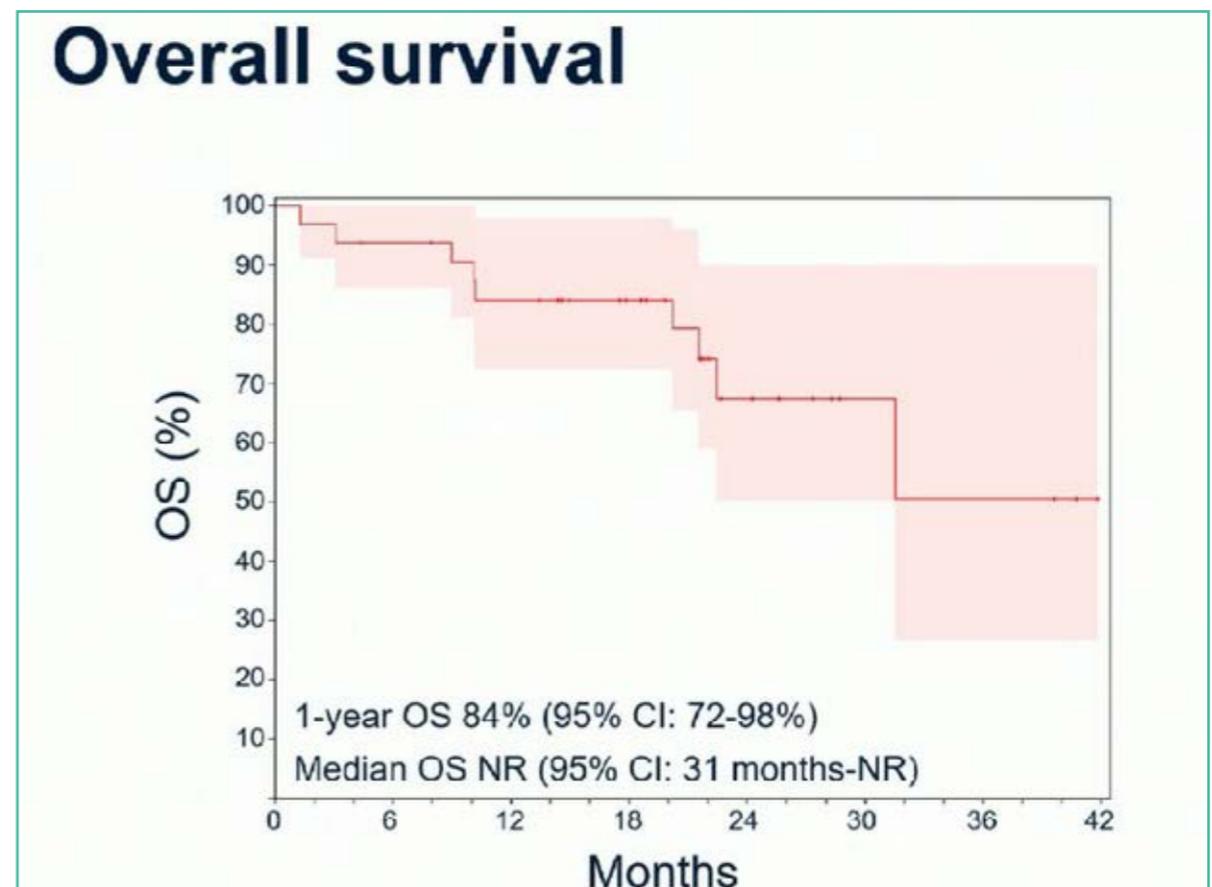
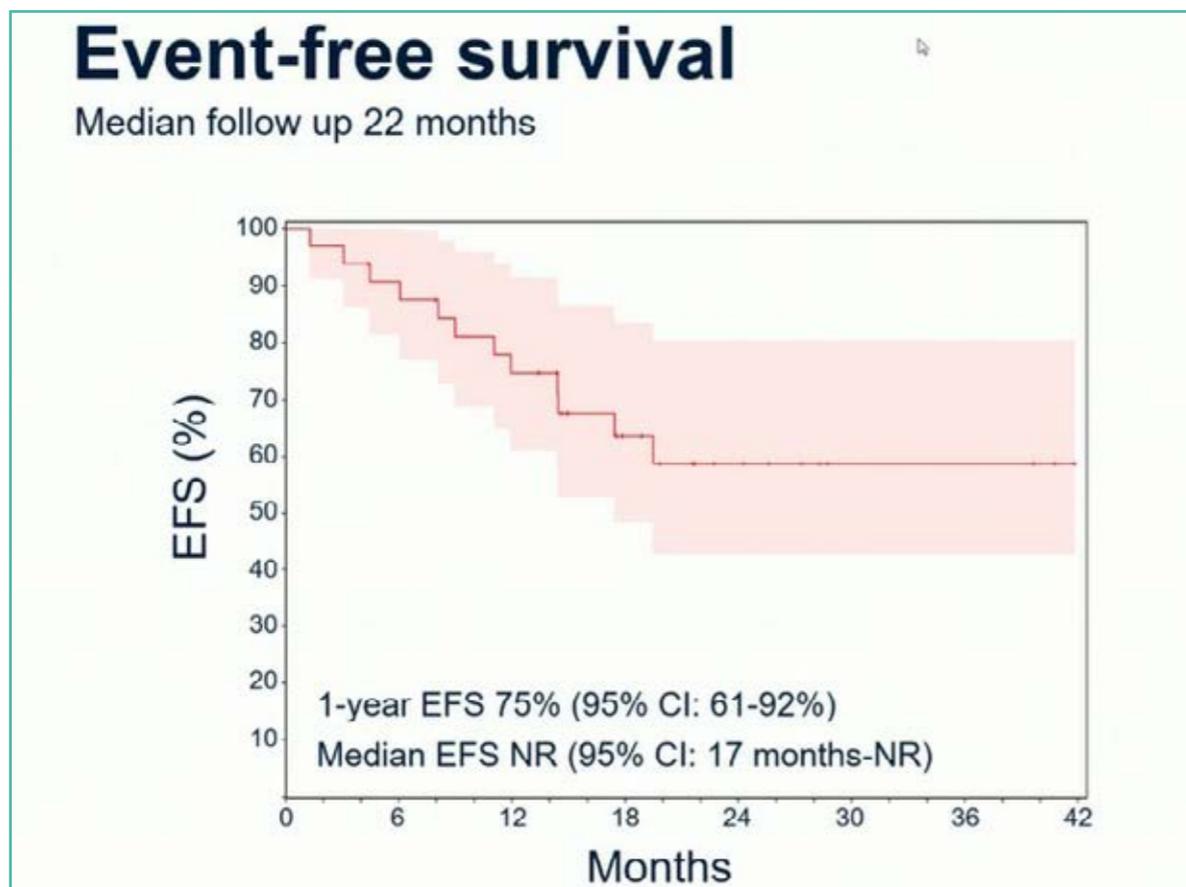
Sopravvivenza senza eventi e complessiva a un anno del 75% e 85%

Il tasso cumulativo di RC è risultato dell'85% durante l'induzione e del 97% durante la terapia con blinatumomab.

Con un follow-up mediano di 22 mesi, ha riferito Wieduwilt, il tasso di EFS a un anno è risultato del 75% (IC al 95% 61-92), mentre la mediana di EFS non è stata raggiunta.

Inoltre, il tasso di EFS è risultato superiore nei pazienti di 70 anni o più rispetto a quelli under 70 e nei pazienti con malattia correlata alla terapia rispetto a quelli con malattia *de novo*.

Complessivamente, 12 pazienti sono andati incontro a un evento: 9 ricadute, due decessi mentre i pazienti erano in remissione e un decesso in un paziente non remissione che ha sviluppato insufficienza respiratoria e una sindrome da occlusione sinusoidale epatica.



Il tasso di OS a un anno è risultato dell'84% (IC al 95% 72-98) e anche la mediana di OS non è stata raggiunta.

Complessivamente, 9 pazienti al momento dell'analisi erano deceduti, di cui sei dopo una recidiva.

Risultati di sicurezza

Per quanto riguarda la sicurezza del regime sperimentale, gli eventi avversi di grado 3 o superiore più comuni, manifestatisi in almeno il 10% dei pazienti sono stati neutropenia (con un'incidenza dell'88%); trombocitopenia (73%) e anemia (42%).

Altri eventi avversi di grado 3 o superiore riportati comunemente sono stati leucopenia (39%) linfopenia (27%), neutropenia febbrile (21%) ed encefalopatia (12%).

In conclusione

«Il regime *chemo-free* basato sull'induzione con gemtuzumab ozogamicin e il consolidamento con blinatumomab è un regime altamente efficace e sicuro nei pazienti anziani con leucemia linfoblastica acuta a cellule B Ph-, CD22+, di nuova diagnosi», ha detto Wieduwilt a conclusione del suo intervento.

«Lo studio ha centrato il suo endpoint primario, il che giustifica l'esecuzione di uno studio ulteriore e lo sviluppo ulteriore di questa combinazione, che merita di essere presa in considerazione come *standard-of-care* in questa popolazione», ha aggiunto l'autore.

Wieduwilt, infine, ha sottolineato come gli outcome osservati con questo regime sperimentale siano superiori a quelli che si ottengono con approcci basati sulla chemioterapia convenzionale in questa popolazione di pazienti, e come l'aggiunta di ulteriori terapie mirate potrebbe migliorare ulteriormente i risultati in futuro.

Elisa Spelta

Bibliografia

M. Wieduwilt, et al. Chemotherapy-free treatment with inotuzumab ozogamicin and blinatumomab for older adults with newly-diagnosed, Ph-negative, CD22-positive, B-cell acute lymphoblastic leukemia: ALLIANCE A041703. EHA 2023; abstract S117. [Leggi](#)



Leucemia linfoblastica acuta Ph-, inotuzumab ozogamicin più chemio a bassa intensità migliora gli outcome nei pazienti anziani

In pazienti anziani con leucemia linfoblastica acuta negativa cromosoma Philadelphia-negativa (Ph-) di nuova diagnosi, il trattamento con il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) inotuzumab ozogamicin, in associazione con il regime chemioterapico bassa intensità mini-Hyper-CVD, con o senza blinatumomab, può migliorare gli esiti, producendo alti tassi di risposta e risposte profonde e durature. Lo evidenziano i dati aggiornati di uno studio di fase 2 presentati al convegno annuale della European Hematology Association (EHA), svoltosi di recente a Francoforte.

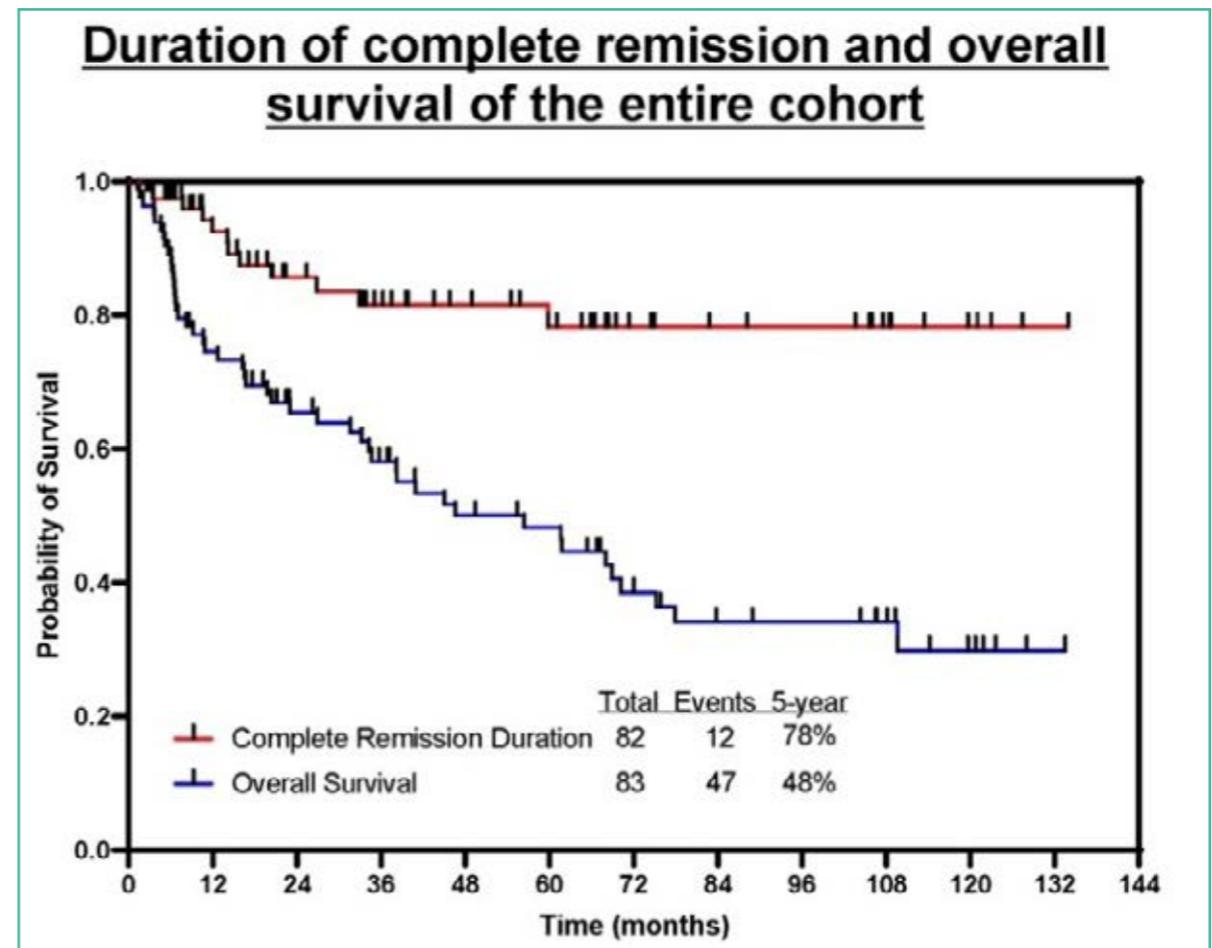
Fadi Haddad, dell'MD Anderson Cancer Center di Houston, e i suoi colleghi, hanno riportato che il tasso di risposta obiettiva (ORR) al trattamento con inotuzumab ozogamicin più mini-Hyper-CVD, con o senza blinatumomab, è risultato del 99%, con una durata della risposta completa a 5 anni del 78%. Inoltre, dopo un follow-up mediano di 65 mesi (range: 6-126) il tasso di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni è risultato del 48%.

I presupposti dello studio

I pazienti anziani con la leucemia linfoblastica acuta hanno una sopravvivenza molto bassa, circa 5-10 mesi, per la presenza di comorbidità e di una malattia più aggressiva. In generale, non esiste una terapia standard in questa popolazione di pazienti.

L'introduzione di terapie mirate, come inotuzumab ozogamicin e blinatumomab, ha mostrato di migliorare in modo significativo l'OS nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B recidivati o refrattari.

Gli autori hanno dunque ipotizzato che combinare questi agenti potesse migliorare gli outcome nel setting del trattamento di prima linea della leucemia linfoblastica acuta Ph-.



Inotuzumab ozogamicin e blinatumomab

Inotuzumab ozogamicin è un ADC composto da un anticorpo monoclonale anti-CD22, legato a un agente citossico chiamato calicheamicina. Una volta legatosi alle cellule tumorali CD22 positive, la calicheamicina viene rilasciata all'interno delle cellule stesse, dove può esercitare la sua azione citotossica e ucciderle.

Blinatumomab è un anticorpo bispecifico progettato per attivare le cellule citotossiche e dirigerle sulle cellule B tumorali che presentano l'antigene CD19, interferendo così con la loro capacità di crescere e diffondersi.

Lo studio

Lo studio del gruppo dell'MD Anderson (NCT01371630) è un trial non randomizzato, a singolo braccio in cui si sono valutate la sicurezza e l'efficacia di inotuzumab ozogamicin in combinazione con la chemioterapia a bassa intensità in pazienti anziani con leucemia linfoblastica acuta Ph- di nuova diagnosi, non idonei per la chemioterapia intensiva. Il regime di chemioterapia di induzione utilizzato dagli autori è il mini-Hyper-CVD, una versione di minore intensità rispetto all'Hyper-CVAD convenzionale.

Il protocollo prevedeva il trattamento di induzione con il regime mini-Hyper-CVD per un massimo di 8 cicli. Inizialmente, inotuzumab ozogamicin è stato somministrato alla dose di 1,3-1,8 mg/m² il giorno 3 del ciclo 1 e di 0,8-1,3 mg/m² il giorno 3 dei cicli da 2 a 4. Per i primi quattro cicli i pazienti sono stati trattati con rituximab (se CD20+) e sottoposti a una profilassi a base di chemioterapia intratecale.

Il trattamento di mantenimento nei pazienti che rispondevano a questa terapia di induzione consisteva nel regime POMP (prednisone, vincristina, metotrexato, mercaptopurina) somministrato per un massimo di 3 anni.

Emendamento del protocollo

A partire dal cinquantesimo paziente, è stato introdotto un emendamento del protocollo. Infatti, inotuzumab ozogamicin è stato somministrato in dosi frazionate per ognuno dei quattro cicli di mini-Hyper-CVD (0,6 mg/m² il giorno 2 e 0,3 mg/m² il giorno 8 del ciclo 1; 0,3 mg/m² i giorni 2 e 8 dei cicli da 2 a 4), seguiti poi da quattro cicli di blinatumomab. Inoltre, anche il mantenimento è stato modificato, in modo da includere 12 cicli di POMP e 4 cicli di blinatumomab (un ciclo di blinatumomab ogni 3 cicli di POMP).

In totale sono stati trattati 83 pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B Ph- di nuova diagnosi, di cui sei risultavano già in remissione completa al momento dell'arruolamento. I partecipanti dovevano presentare un performance status compreso da 0 a 3 e avere adeguate funzioni d'organo.

L'età mediana della popolazione in studio era di 68 anni (range: 60-87) e il 34% dei pazienti aveva almeno 70 anni. Inoltre, il 61% presentava un'espressione del CD20 almeno del 20% e il 39% era portatore di mutazioni di TP53.

Risposte quasi del 100%

La quasi totalità dei pazienti ha risposto al trattamento. Infatti, 76 su 77 (il 99%) hanno ottenuto una risposta e 69 (il 90%) una risposta completa, l'8% una remissione completa con recupero piastrinico incompleto e l'1% una remissione completa con recupero ematologico incompleto.

Degli 82 pazienti che hanno ottenuto la remissione della malattia, 34 (il 41%) l'hanno mantenuta, mentre 11 (il 13%) hanno avuto una ricaduta e quattro (il 5%) sono stati sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali. Tra i pazienti in remissione sono stati registrati 33 decessi (41%), 9 dopo aver sviluppato una sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta,

tre (4%) per malattia veno-occlusiva e due dopo un successivo trapianto di cellule staminali.

MRD negatività in quattro pazienti su cinque

Complessivamente, la negatività della malattia minima residua (MRD), valutata mediante citometria a flusso, è stata raggiunta dal 79% dei pazienti in remissione entro il giorno 21 del ciclo 1 e complessivamente dal 94% dei pazienti.

La valutazione eseguita mediante sequenziamento di ultima generazione (NGS) una metodica con maggiore sensibilità, ha mostrato un-MRD negatività ancora più alta (92%).

Esiti migliori con meno di 70 anni e citogenetica a basso rischio

Haddad e i colleghi riportano che un'età pari a 70 anni o supe-

riore e una citogenetica sfavorevole sono risultate associate ad esiti peggiori. Nei pazienti di età ≥ 70 anni, l'outcome inferiore è stato attribuito principalmente a tassi più elevati di decesso mentre il paziente era in remissione completa.

L'OS a 5 anni è risultata del 72% nei pazienti (40) di età 60-69 anni che non presentavano citogenetica sfavorevole, del 27% nei pazienti (15) di 60-69 anni con citogenetica ad alto rischio, contro il 38%, per i pazienti (24) con età ≥ 70 anni e citogenetica a basso rischio e dello 0% (4) nei pazienti ≥ 70 anni con citogenetica ad alto rischio.

Buona tollerabilità

Il regime mini-Hyper-CVD più inotuzumab ozogamicin, con o senza blinatumomab, è stato ben tollerato, riferiscono gli autori, con una bassa incidenza di malattia veno-occlusiva. Inoltre, non si è registrato nessun decesso precoce.

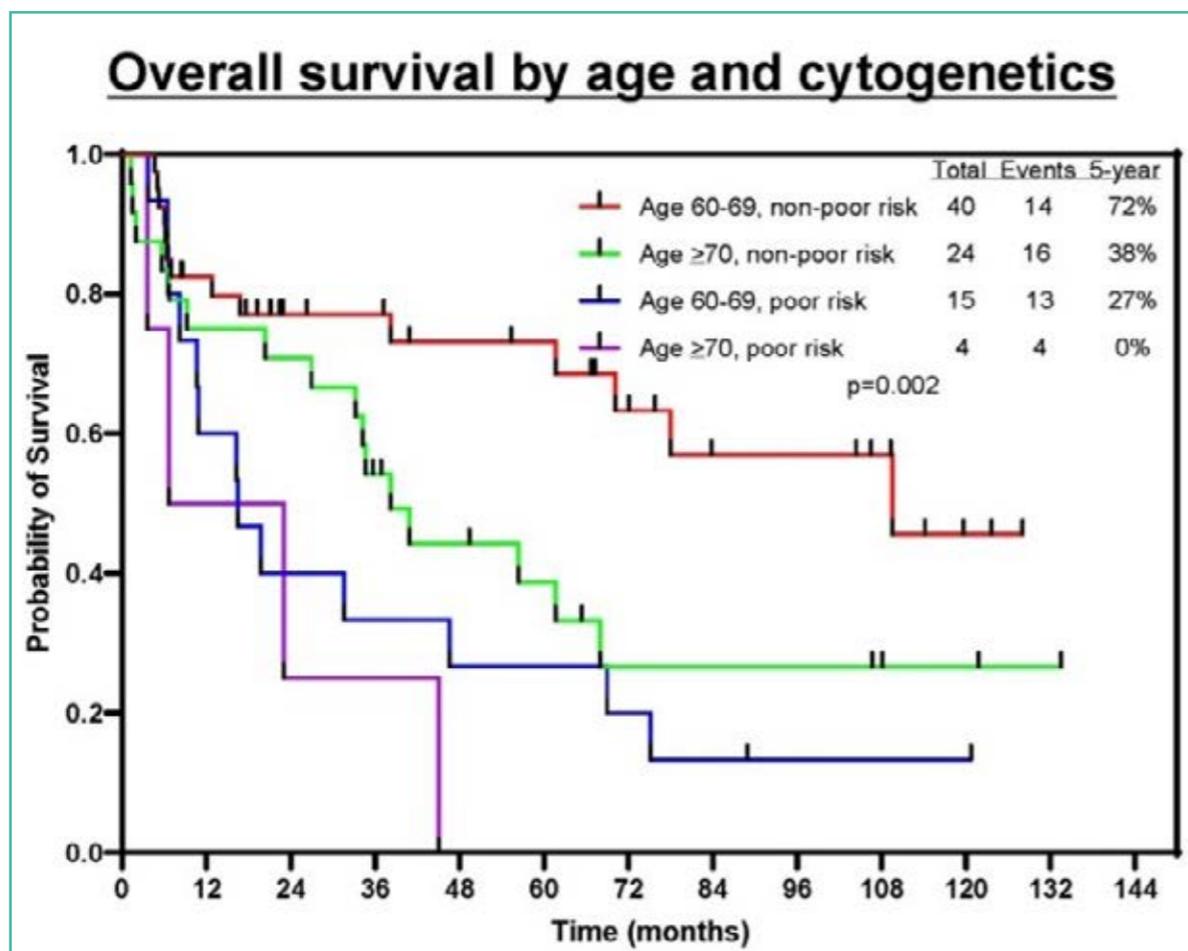
Dei tre pazienti che hanno manifestato malattia veno-occlusiva (4%), due l'hanno sviluppata dopo il successivo trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Nello studio, che è ancora in corso, si sta ora valutando il trattamento senza chemioterapia nei pazienti con 70 anni o più.

Silvana Giaretto

Bibliografia

F.G Haddad, et al. Updates from a phase II trial of mini-hyper-CVD- inotuzumab con o senza blinatumomab in older patients with diagnosed philadelphia chromosome (Ph-)negative acute lymphoblastic leukemia. EHA 2023; abstract P373. [Leggi](#)



Leucemia promielocitica acuta, sopravvivenza a 10 anni fino al 92% con regime *chemo-free* ATRA-ATO. Dati del registro HARMONY

Il trattamento della leucemia promielocitica acuta, una forma aggressiva di leucemia mieloide acuta, ha fatto progressi notevoli negli ultimi anni. I dati del registro **HARMONY**, che include un ampio gruppo di pazienti affetti da questa patologia, mostrano che la terapia combinata *chemo-free* costituita da acido all-trans retinoico (ATRA) e ossido di arsenico (ATO) ha prodotto tassi di sopravvivenza globale (OS) a 10 anni dell'85-92% nei pazienti con leucemia promielocitica acuta inseriti nel registro e dimostrano che questo regime offre un vantaggio significativo di sopravvivenza, indipendentemente dal Sanz-risk score. I risultati dell'analisi sono stati presentati di recente a Francoforte, al Congresso della European Hematology Association (EHA), da **Maria Teresa Voso**, Professore Associato di Ematologia e Responsabile dell'UOSD Diagnostica Avanzata Oncoematologica del Policlinico Universitario di Roma Tor Vergata.

L'obiettivo del registro è quello di seguire a lungo termine un'ampia coorte di pazienti con leucemia promielocitica acuta trattati in due studi europei (UK AML-17 e GIMEMA APL0406) e inseriti nei registri nazionali di 6 Paesi.

I risultati dell'analisi riportata al congresso europeo evidenziano nei pazienti trattati con il regime ATRA-ATO un tasso di sopravvivenza globale (OS) a 10 anni del 92%, a fronte del 75% osservato nei pazienti trattati con il regime ATRA-idarubicina (AIDA) ($P < 0,001$). Il vantaggio di sopravvivenza è risultato costante nei diversi gruppi di rischio stratificati in base al Sanz risk score (ba-

sato sul numero dei leucociti e delle piastrine nel sangue periferico). Inoltre, l'età ha dimostrato di giocare un ruolo significativo negli outcome di sopravvivenza, in quanto i pazienti più giovani (meno di 50 anni) hanno mostrato risultati migliori. Tuttavia, il tasso di decessi precoci (entro 30 giorni dalla diagnosi) è risultato simile nei due gruppi (3,4%-5,7%) di trattamento.

Il registro HARMONY

La piattaforma HARMONY ha incluso finora 1868 pazienti con leucemia promielocitica acuta diagnosticati tra il 2007 e il 2020. Sono state prese in considerazione le seguenti variabili: età, genere, anno di diagnosi, Sanz risk score, presenza o meno di mutazioni FLT3-ITD, sottotipo Bcr, malattia secondaria vs. *de novo*, tasso di sindrome da differenziazione e ruolo della proflassi intratecale, tasso di recidiva o morte per qualsiasi causa.

L'analisi presentata al congresso ha riguardato 674 pazienti, sottoposti a un trattamento e che soddisfacevano i requisiti di qualità dei dati. Questi pazienti sono stati trattati con i protocolli degli studi clinici APL0406 e AML17 o erano stati inclusi nel registro nazionale Study Alliance Leukemia (SAL).

Dopo l'acquisizione dalle fonti, i dati sono stati armonizzati e trasformati utilizzando come strumento l'Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model e infine registrati nella piattaforma HARMONY Big Data.

Circa metà dei pazienti trattati con il regime ATRA-ATO

Dei 674 pazienti analizzati, 320 sono risultati trattati con il regime *chemo-free* ATRA-ATO (età mediana: 48,5 anni, range; 16-87 anni; 47,8% donne) e 354 con il regime AIDA (età mediana: 47 anni, range: 17-82 anni; 51,1% donne).

Secondo il Sanz risk score, nella coorte trattata con il regime ATRA-ATO, 141 pazienti (44%) erano a basso rischio (LR), 144 (45%) a rischio intermedio (IR) e 31 (10%) ad alto rischio (HR), mentre il dato relativo al punteggio di rischio non era disponibile per quattro pazienti (1%).

La coorte trattata con il AIDA includeva invece 116 pazienti (33%) a basso rischio, 153 (43%) a rischio intermedio e 78 (22%) ad alto rischio, mentre il dato non era disponibile per sette pazienti (2%).

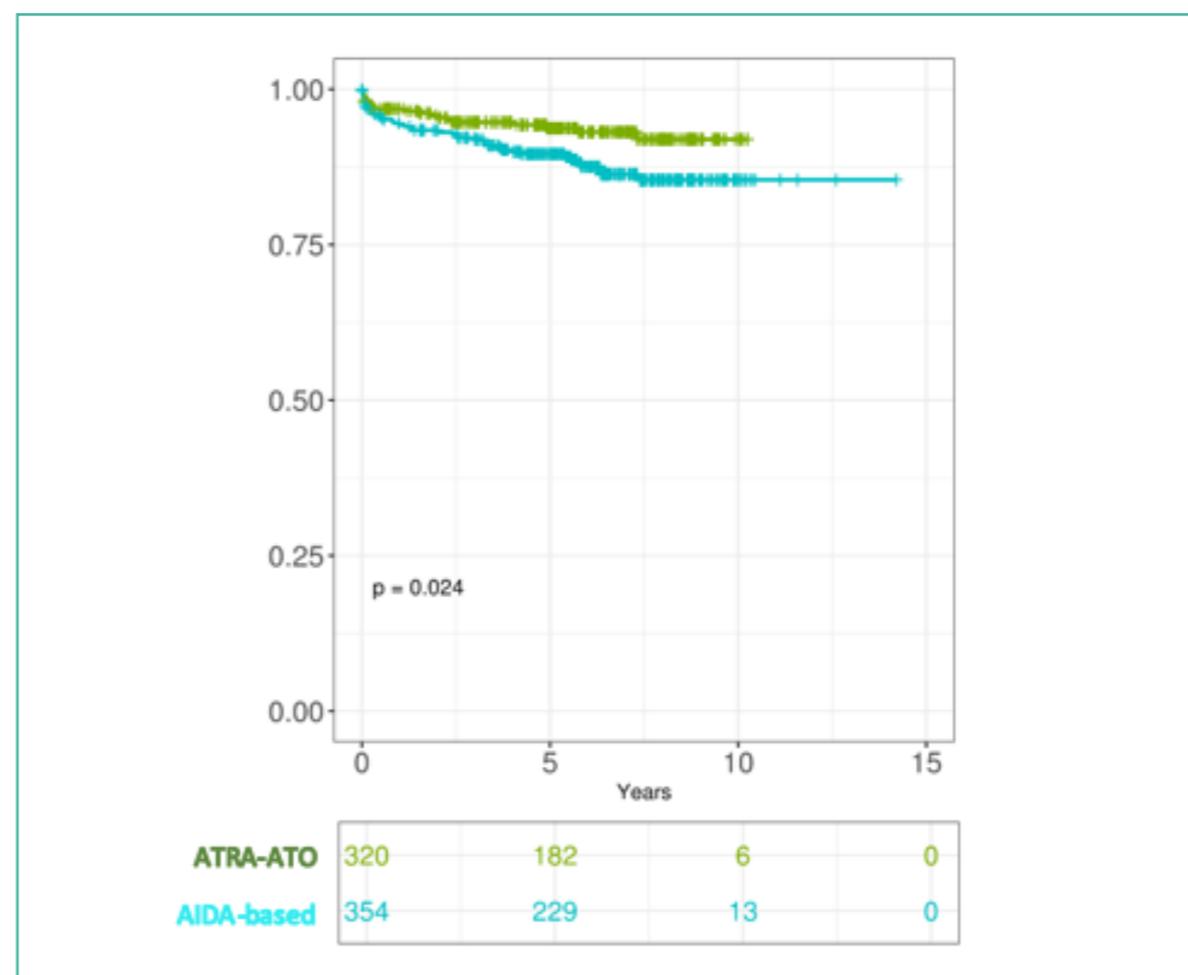
Sopravvivenza a 10 anni oltre il 90% con il regime ATRA-ATO

Il tasso di OS a 10 anni è risultato del 92% nella coorte trattata con il regime ATRA-ATO e 85% in quella trattata con il regime AIDA (P = 0,024).

Con un follow-up mediano di 5,67 anni (range: 0,03-10,25), l'OS nella coorte trattata con ATRA-ATO è risultata simile nelle diverse classi di rischio: 93% nei pazienti a basso rischio, 92% in quelli a rischio intermedio e 87% in quelli ad alto rischio (P = 0,139).

Il follow-up mediano dei pazienti trattati con il regime AIDA è risultato di 5,88 anni (range: 0-14,2) e l'OS in questa coorte è risultata del 93% nel gruppo dei pazienti a basso rischio, 84% nel gruppo a rischio intermedio e 76% nel gruppo ad alto rischio (P = 0,05).

L'OS è risultata significativamente associata all'età sia complessivamente (P < 0,001) sia nei pazienti suddivisi per trattamento (con il regime ATRA-ATO: P < 0,001; con il regime AIDA: P = 0,087).



Nei due gruppi di trattamento, ha riferito Voso, non si sono osservate differenze significative nel tasso di decessi precoci (entro 30 giorni dalla diagnosi) (rispettivamente, 2,8% con il regime ATRA-ATO e 3,1% con il regime AIDA).

Tuttavia, i pazienti trattati nella pratica clinica hanno mostrato un'OS inferiore rispetto a quelli che hanno partecipato agli studi clinici, sia nella coorte trattata con il regime AIDA (OS a 7 anni: 69% contro 89%, $P = 0,003$) sia nel gruppo ATRA-ATO (OS a 7 anni: 88% contro 95%; $P = 0,058$), ma un tasso non troppo dissimile di decessi precoci (4,4% contro 2,8%).

In conclusione

Questa prima analisi del registro HARMONY evidenzia che i nei pazienti trattati con il regime *chemo-free* ATRA-ATO presentano un significativo vantaggio di sopravvivenza a 10 anni rispetto a quelli trattati con il regime AIDA, indipendentemente dal Sanz risk score, ha detto Voso nelle sue conclusioni.

Il Sanz risk score mantiene la sua rilevanza prognostica nei pazienti trattati con il regime AIDA.

I dati sul regime *chemo-free*, ha concluso Voso, dovranno essere confermati nei pazienti ad alto rischio, che erano sottorappresentati nella popolazione analizzata.

Elisa Spelta

Bibliografia

L. Guarnera, et al. Analysis of factors associated with long-term survival in a large acute promyelocytic leukemia (APL) patient cohort: a Harmony alliance study, EHA 2023; abstract S136. [Leggi](#)



LEUCEMIE CRONICHE

Leucemia linfatica cronica, con venetoclax-obinutuzumab in prima linea oltre metà dei pazienti ancora in remissione dopo lo stop al trattamento

Leucemia mieloide cronica, conferme di beneficio clinico a lungo termine per ponatinib, a prescindere dallo stato mutazionale di BCR::ABL1

Leucemia mieloide cronica, ponatinib conferma efficacia e sicurezza nella *'real life'* italiana

Leucemia linfatica cronica, con venetoclax-obinutuzumab in prima linea oltre metà dei pazienti ancora in remissione dopo lo stop al trattamento

In pazienti con leucemia linfocitica cronica non trattati in precedenza, tra cui anche pazienti ad alto rischio, i risultati a lungo termine dello studio di fase 3 **CLL14**, presentati di recente a Francoforte al congresso della European Hematology Association (EHA), confermano i benefici a lungo termine del trattamento di durata fissa (un anno) con la combinazione venetoclax più obinutuzumab, con il quale si è osservata una riduzione del 60% del rischio di progressione o morte rispetto al trattamento con clorambucile più obinutuzumab.

Inoltre, 5 anni dopo aver completato il trattamento con venetoclax più obinutuzumab oltre la metà dei pazienti era ancora in remissione e oltre il 60% non aveva ancora necessitato di un trattamento di seconda linea.

I benefici di venetoclax-obinutuzumab, ha riferito l'autore principale dello studio, **Othman Al-Sawaf**, dell'Università di Colonia, sono stati riscontrati in tutti i sottogruppi, compresi i sottogruppi di pazienti ad alto rischio, come quelli portatori di mutazioni di TP53 e quelli con IGHV non mutate.

«A Francoforte sono stati portati i risultati di follow-up a 6 anni dello studio CLL14. Sono dati assolutamente importanti, perché quasi tutti i pazienti erano fuori terapia da almeno 5 anni ed importante vedere quale sia l'outcome di una terapia

di durata fissa nel lungo termine», ha commentato ai microfoni di PharmaStar **Alessandra Tedeschi**, Dirigente Medico della SC di Ematologia dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano. «A fronte di terapia della durata di solo un anno, la sopravvivenza libera da progressione (nel braccio trattato con venetoclax più obinutuzumab, *ndr*) è risultata di oltre 76 mesi, quindi un lunghissimo periodo nel quale il paziente non è andato incontro a progressione della malattia».



Dott.ssa Alessandra Tedeschi

Leucemia linfatica cronica, conferme di efficacia duratura per terapia a durata fissa con venetoclax

 **GUARDA IL VIDEO**



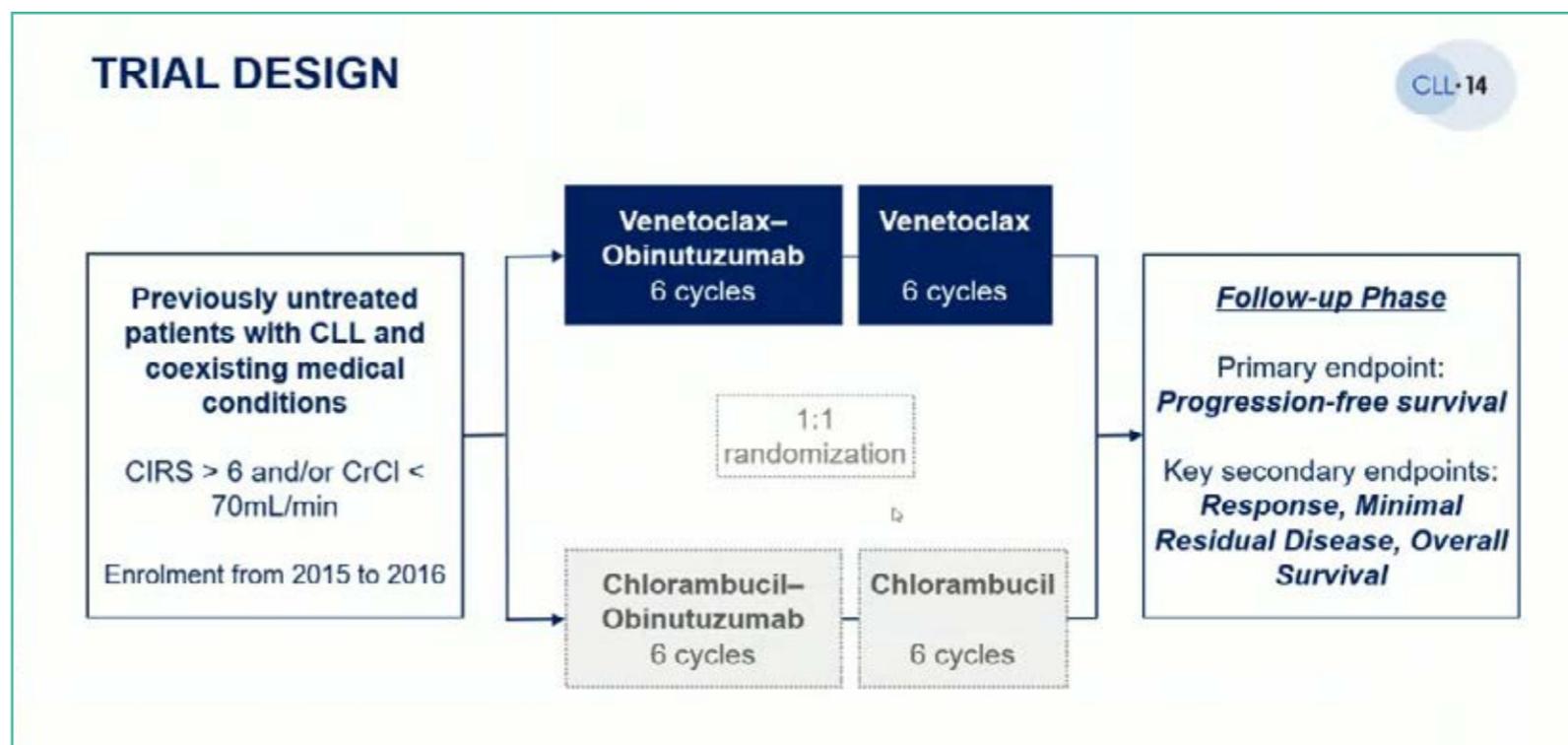
Inoltre, ha aggiunto l'esperta, «quando si dà una terapia di durata fissa, un parametro molto importante da valutare è il tempo al ritrattamento, cioè dopo quanto tempo i pazienti devono essere ritrattati, e quanti di essi necessitano di un nuovo trattamento. I dati presentati mostrano che a 6 anni i pazienti (trattati con venetoclax più obinutuzumab, ndr) che non avevano ancora richiesto una terapia di seconda linea sono risultati oltre il 65%. Quindi un ottimo risultato».

Lo studio CLL14

Lo studio CLL14 (NCT02242942) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in aperto, in cui si è confrontato il trattamento di durata fissa con la combinazione venetoclax-obinutuzumab rispetto a clorambucile-obinutuzumab in 432 pazienti con leucemia linfatica cronica naïve al trattamento e che presentavano un punteggio dell'indice di comorbidità sulla base della Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) superiore a 6 e/o una clearance della creatinina inferiore a 70 ml/min.

I partecipanti sono stati assegnati secondo un rapporto 1:1 al trattamento con 6 cicli di venetoclax e obinutuzumab seguiti da altri 6 cicli di venetoclax, oppure 6 cicli di clorambucile e obinutuzumab seguiti da ulteriori 6 cicli di clorambucile, per un totale di un anno di trattamento.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) rappresentava l'endpoint primario dello studio, mentre fra gli endpoint secondari figuravano il tasso di risposta, il tasso di non rile-



vabilità della malattia minima residua (MRD) e la sopravvivenza globale (OS).

Caratteristiche dei pazienti bilanciate nei due bracci di trattamento

Le caratteristiche di base dei pazienti erano ben bilanciate tra i due bracci di trattamento.

Nel braccio assegnato alla combinazione venetoclax-obinutuzumab, l'età mediana era di 72 anni, il punteggio mediano della CIRS era pari a 9 (range: 0-23) e la mediana della *clearance* della creatinina stimata era pari a 65,2 ml/min. Erano rappresentati tutti gli stadi di malattia secondo la classificazione di Binet (A: 21%; B; 35%; C: 44%), così come le categorie di rischio di sindrome da lisi tumorale (TLS) (basso: 13%, intermedio: 64%; alto: 22%).

Nel braccio di confronto, l'età mediana era di 71 anni, il punteggio mediano della CIRS era pari a 8 (range: 1-28) e la mediana della *clearance* della creatinina stimata era pari a 67,4 ml/min. La presenza in percentuale degli stadi di malattia secondo Binet era simile a quello del braccio assegnato alla combinazione con venetoclax (A: 20%; B: 37%; C: 43%) così come quella delle tre categorie di rischio di TLS (basso: 12%; intermedio: 68%; alto: 20%).

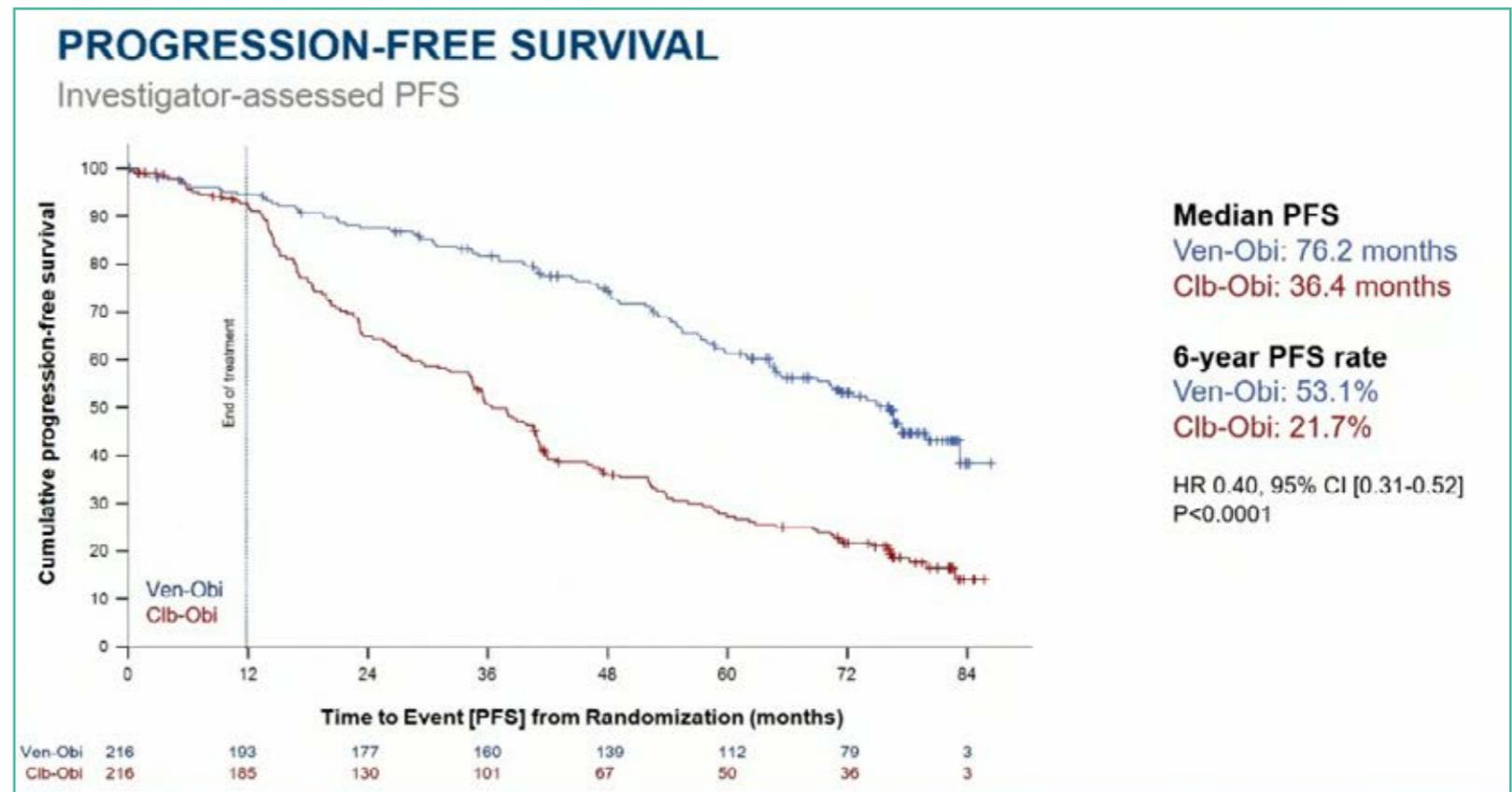
La maggior parte dei pazienti aveva IGHV non mutate (rispettivamente, 61% e 59%), mentre il 12% in entrambi i bracci presentava una delezione del cromosoma 17p e/o mutazioni di TP53, e circa un terzo (34% e 36%) solo una delezione del cromosoma 13q. Inoltre, erano presenti in misura simile nei due bracci pazienti portatori di

una delezione del cromosoma 11q (17% contro 18%) e la trisomia 12 (17% contro 19%). Infine, il 24% e il 20% dei pazienti non presentavano anomalie citogenetiche.

PFS di oltre 76 mesi con la combinazione di venetoclax e obinutuzumab

La mediana di PFS è risultata significativamente superiore nel braccio trattato con venetoclax più obinutuzumab rispetto al braccio assegnato a clorambucile più obinutuzumab: 76,2 mesi contro 36,4 mesi (HR 0,40; IC al 95% 0,31-0,52; P < 0,0001); inoltre, il tasso di PFS a 6 anni è risultato più che raddoppiato nel braccio trattato con la combinazione con venetoclax: rispettivamente, 53,1% contro 21,7%.

Indipendentemente dal tipo di trattamento effettuato, le mediane di PFS sono risultate superiori nei pazienti che non presentavano mutazioni di TP53 o delezioni del cromosoma 17p. Nel braccio trattato con venetoclax, infatti, la mediana di PFS



è risultata di 76,6 mesi nei pazienti senza mutazioni di TP53 o delezioni di 17p contro 51,9 mesi nei pazienti che presentavano queste anomalie citogenetiche (HR 2,29; IC al 95% 1,37-3,83; P = 0,001), mentre nel braccio trattato con clorambucile, le mediane di PFS sono risultate di 38,9 mesi e 20,8 mesi rispettivamente nei pazienti senza e con queste alterazioni (HR 1,66; IC al 95% 1,05-2,63; P = 0,03).

Allo stesso modo, a prescindere dal tipo di trattamento effettuato, gli outcome di PFS sono risultati migliori nei pazienti con IGVH mutate. Infatti, nel braccio trattato con venetoclax e obinutuzumab la PFS mediana non è stata raggiunta (NR) nei pazienti con IGHV mutate, mentre è risultata di 64,8 mesi in quelli con IGHV non mutate (HR 0,38; IC al 95% 0,23-0,61; P < 0,001). Nel braccio di confronto, la PFS mediana è risultata rispettivamente di 62,2 mesi e 26,9 (HR 0,33; IC al 95% 0,23-0,47; P < 0,001).

Inoltre, in un'analisi multivariata, è stato osservato che la presenza di mutazioni di TP53/ delezioni di 17p non sembra influenzare negativamente la PFS nei pazienti con IGHV mutate trattati con venetoclax. Infatti, in questi pazienti i tassi di PFS a 6 anni sono risultati del 47,2% nel sottogruppo senza mutazioni di TP53/ delezioni di 17p e 31,3% in quello portatore di queste anomalie citogenetiche.

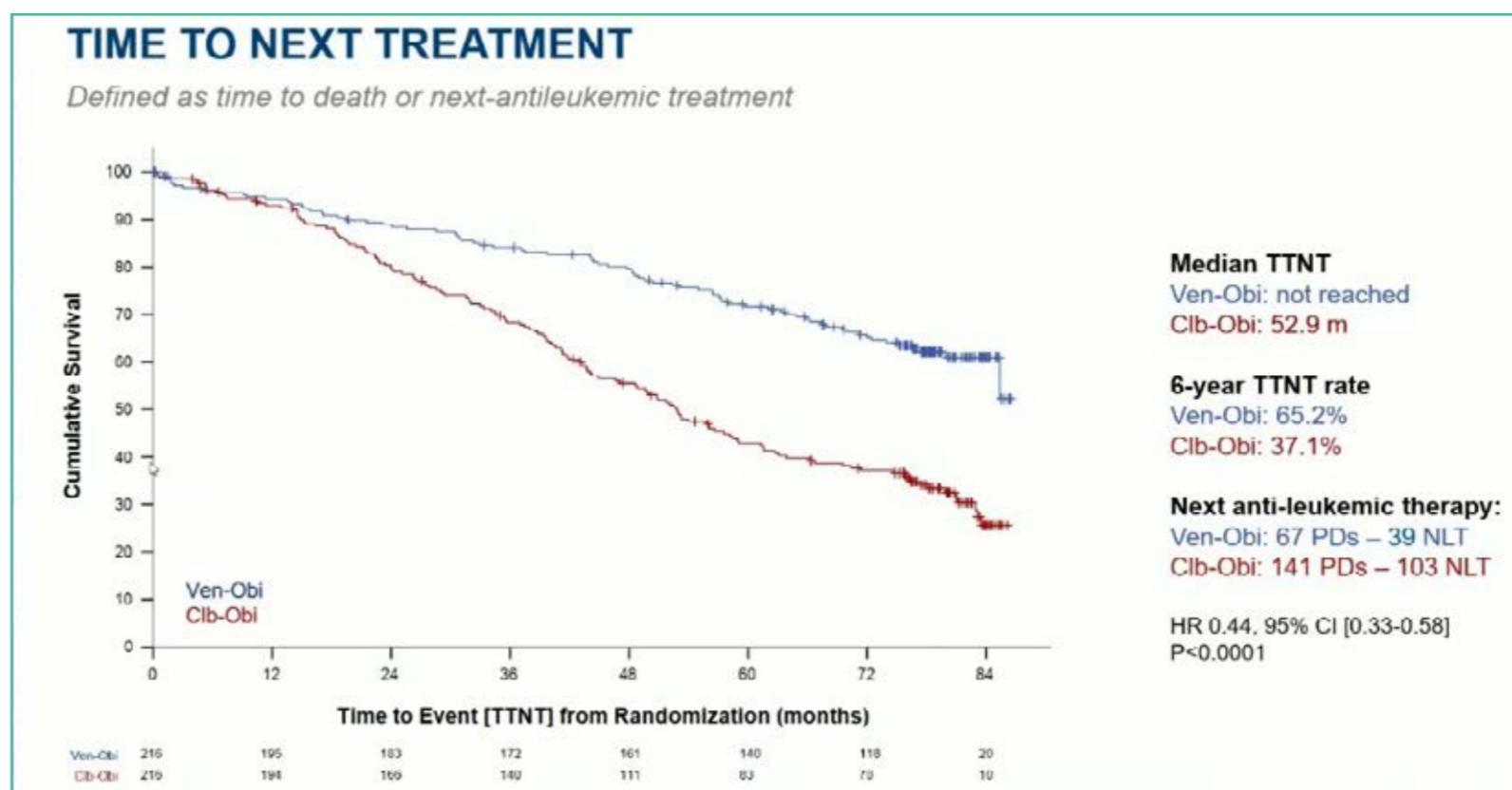
L'analisi multivariata ha anche evidenziato che nei pazienti trattati con venetoclax più obinutuzumab, una dimensione massima dei linfonodi di 5 cm o più, la presenza di IGHV non mutate e la presenza di mutazioni di TP53/delezioni di 17p rappresentano fattori prognostici negativi indipendenti per la PFS.

Con venetoclax-obinutuzumab ritardato il ricorso a terapia di seconda linea

Il tempo al trattamento successivo o al decesso (TTNT) è risultato più lungo con venetoclax più obinutuzumab rispetto alla combinazione di confronto. Infatti, la mediana del TTNT non è stata raggiunta nel braccio trattato con la combinazione con venetoclax mentre è risultata di 52,9 mesi in quello trattato con la combinazione con clorambucile (HR 0,44; IC al 95% 0,33-0,58; P < 0,0001).

Inoltre, i pazienti che a 6 anni erano ancora vivi e non avevano avuto necessità di una terapia di seconda linea sono risultati rispettivamente il 65,2% contro 37,1%.

In entrambi i bracci, ha riferito Al-Sawaf, la maggior parte dei pazienti è stata trattata in seconda linea con agenti mirati, anche se dal 23% al 30% è stato trattato con la chemioterapia o la chemioimmunoterapia. Gli agenti più utilizzati in seconda



linea sono stati gli inibitori di BTK (rispettivamente nel 59% e 53,4% dei casi), seguiti dagli inibitori di BCL-2 (rispettivamente 17,9% e 14,6% dei casi).

Con un follow-up mediano di 76,4 mesi, l'OS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci, ma il tasso di OS a 6 anni è risultato superiore nel braccio trattato con venetoclax: 78,7% contro 69,2% (HR 0,69; IC al 95% 0,48-1,01; P = 0,052).

MRD a fine trattamento correlata con PFS e OS

Il trattamento con venetoclax-obinutuzumab si è dimostrato superiore a quello con clorambucile-obinutuzumab anche sul piano del mantenimento della profondità della risposta nel tempo.

Infatti, l'MRD, valutata nel sangue periferico mediante sequenziamento di ultima generazione (NGS), a 5 anni si è mantenuta non rilevabile, a livelli inferiori a 10^{-4} , nel 7,9% dei pazienti trattati con venetoclax contro l'1,9% di quelli trattati con clorambucile.

Al-Sawaf ha anche spiegato che la non rilevabilità dell'MRD, e quindi la profondità della risposta, è risultata correlata con una PFS a lungo termine, evidenziando il valore prognostico dello stato dell'MRD (rilevabile o no) alla fine del trattamento. Risultati simili sono stati osservati anche per l'OS, che è risultata più breve nei pazienti con MRD rilevabile alla fine del trattamento rispetto a quelli con MRD non rilevabile. «Questi risultati evidenziano la necessità di approcci dedicati guidati dai risultati dell'MRD», ha rimarcato l'autore.

Tossicità post-trattamento rare

Per quanto riguarda la sicurezza, le tossicità post-trattamento sono state rare in entrambi i bracci, ha spiegato Al-Sawaf.

Nel braccio trattato con venetoclax, gli eventi avversi di grado 3 o superiore sono stati neutropenia (3,8%), trombocitopenia

(0,5%), anemia (1,9%), neutropenia febbrile (0,9%) e polmonite (3,3%), mentre nel braccio trattato con clorambucile sono stati neutropenia (1,9%), anemia (0,5%), neutropenia febbrile (0,5%), polmonite (1,4%) e reazioni infusionali (0,5%).

Il tasso di secondi tumori maligni primari è risultato del 14,2% con venetoclax e 8,4% con clorambucile, e tra questi sono stati segnalati il melanoma (3,8% contro 1,9%), tumori solidi (8% contro 5,1%), tumori ematologici maligni (1,4% contro 0,9%) e altri tumori maligni (0,9% contro 0,5%). Tuttavia, ha rimarcato Al-Sawaf, «Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza cumulativa di secondi tumori maligni primari tra venetoclax più obinutuzumab e clorambucile più obinutuzumab».

In ogni caso, ha specificato l'autore, gli sperimentatori continuano a monitorare il tasso di neoplasie secondarie.

Silvana Giaretto e Alessandra Terzaghi

Bibliografia

O. Al-Sawaf, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. EHA 2023; abstract S145.

[Leggi](#)

Leucemia mieloide cronica, conferme di beneficio clinico a lungo termine per ponatinib, a prescindere dallo stato mutazionale di BCR::ABL1

Il trattamento con l'inibitore delle tirosin-chinasi (TKI) di terza generazione ponatinib conferma la sua robusta efficacia a lungo termine, con un profilo di sicurezza gestibile, nei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica resistenti o intolleranti ad almeno due TKI impiegati in precedenza. Inoltre, la dose di partenza di 45 mg, ridotta a 15 mg dopo il raggiungimento di un livello di trascritto BCR::ABL1^{IS} ≤1%, conferma di essere quella in grado di fornire il rapporto rischio-beneficio ottimale, indipendentemente dallo stato mutazionale del gene BCR-ABL1, coerentemente con quanto già emerso dall'analisi primaria dello studio.

Lo evidenzia un'analisi *post-hoc* dei dati aggiornati a 3 anni dello studio di fase 2 **OPTIC** (Optimizing Ponatinib Treatment in CP-CML) presentata al congresso della European Hematology Association (EHA), che si è tenuto di recente a Francoforte.

«Questa nuova analisi non pianificata dello studio OPTIC evidenzia che l'uso del dose piena di ponatinib è particolarmente importante in alcune categorie di pazienti, e tra questi ci sono i portatori della mutazione T315I, se il farmaco viene utilizzato con l'obiettivo di raggiungere determinati risultati», ha detto ai microfoni di PharmaStar **Fausto Castagnetti**, Professore associato di Ematologia presso l'Azienda Ospedaliero-Univer-

sitaria Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna. «Quando, invece, i pazienti non presentano questo tipo di mutazione si ha maggiore libertà di scelta ed è possibile utilizzare anche posologie inferiori, dopo una valutazione del livello di malattia residua prima dell'inizio della terapia con ponatinib, cioè la quantità di trascritto BCR::ABL1^{IS}, e delle eventuali comorbidità del paziente».



Prof. Fausto Castagnetti

Leucemia mieloide cronica, conferme di beneficio duraturo per ponatinib nei pazienti pretrattati

 **GUARDA IL VIDEO**

Ponatinib e lo studio OPTIC

Ponatinib è l'unico pan-inibitore tirosin-chinasico di BCR::ABL1 attualmente approvato in grado di inibire in modo potente tutte le varianti native note e quelle derivanti da una singola mutazione di resistenza di BCR::ABL1, compresa la mutazione T315I, che si è dimostrata essere associata a resistenza ai TKI di seconda e terza generazione.

Lo studio OPTIC (NCT02467270) è un trial multicentrico internazionale randomizzato, in aperto, tuttora in corso ed è il primo studio che ha cercato di verificare se l'efficacia di ponatinib possa essere mantenuta anche a dosaggi inferiori o con una riduzione precoce della dose.

Nello studio si è valutata l'efficacia di tre dosi iniziali di ponatinib in pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica che erano risultati resistenti o intolleranti ad almeno due TKI di prima e seconda generazione o che presentavano la mutazione di resistenza T315I del gene BCR::ABL1.

I partecipanti sono stati assegnati secondo un rapporto 1:1:1 al trattamento con dosi iniziali di ponatinib pari a 45 mg (coorte A), 30 mg (coorte B) e 15 mg (coorte C) una volta al giorno. Successivamente, per coloro che raggiungevano livelli del trascritto BCR::ABL1^{IS} ≤1%, la dose di ponatinib è stata ridotta a 15 mg nei pazienti del-

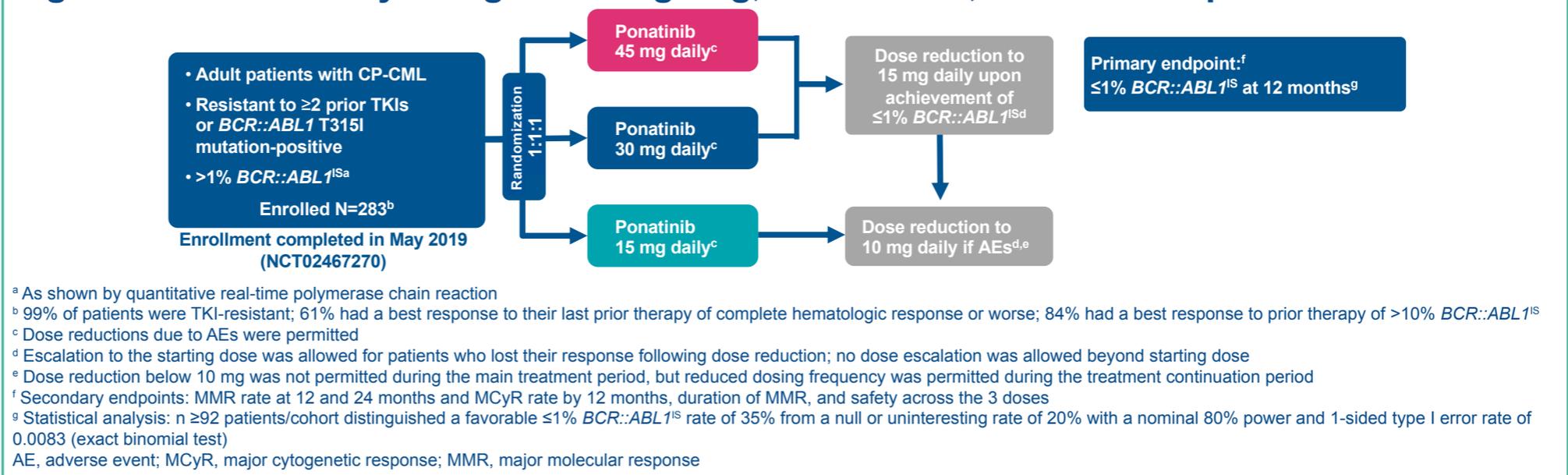
le coorti trattate inizialmente con 45 mg e 30 mg e a 10 mg in quelli trattati inizialmente con 15 mg. In caso di perdita della risposta, i pazienti potevano tornare alla dose di partenza.

L'endpoint primario dello studio era la risposta citogenetica completa (o risposta MR2), cioè il raggiungimento di livelli del trascritto BCR::ABL1^{IS} ≤1%, a 12 mesi, mentre gli endpoint secondari comprendevano il tasso di risposta molecolare maggiore, il tasso di risposta citogenetica maggiore, la durata della risposta molecolare maggiore, il tempo di risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS).

Al momento del cut-off dei dati (9 maggio 2022), la durata mediana del follow-up era di 54 mesi nella coorte A, 51 mesi nella coorte B e 55 mesi, nella coorte C. In particolare, al momento del cut-off dei dati risultavano ancora in trattamento rispettivamente il 44%, il 27% e il 29% dei pazienti nelle tre coorti.

Complessivamente, 282 pazienti, quasi tutti (il 99%) resistenti a TKI, sono stati trattati con ponatinib, 94 in ciascuna coorte. I portatori della mutazione T315I rappresentavano il 23,4% dei partecipanti.

Figure 1: OPTIC study design: An ongoing, multicenter, randomized phase 2 trial



I risultati di follow-up a 3 anni dello studio OPTIC erano stati già presentati in precedenza.

Risposta migliore con dose iniziale di 45 mg

Nella sottoanalisi *post-hoc* dello studio OPTIC riportata a Francoforte gli autori hanno valutato la risposta a ponatinib e la sopravvivenza dei pazienti a 3 anni nelle tre coorti di dosaggio in relazione allo stato mutazionale di BCR::ABL1 all'inizio della terapia. A tale scopo, i pazienti di ciascuna coorte sono stati suddivisi in tre differenti sottogruppi: con il gene non mutato, portatori della mutazione T315I o portatori di mutazioni diverse dalla T315I.

Nella coorte trattata con la dose iniziale di 45 mg, osservano gli autori, è stata ottenuta la percentuale più alta di pazienti che hanno raggiunto un livello del trascritto BCR::ABL1^{IS} ≤1% entro 36 mesi. In questa coorte, tale percentuale è risultata del 60% tra coloro che non presentavano mutazioni di

BCR::ABL1, 64% tra i portatori della mutazione T315I e 56% tra coloro che presentavano mutazioni diverse dalla T315I.

La durata mediana della risposta (DoR) è stata raggiunta solo nel sottogruppo di pazienti portatori della mutazione T315I nelle coorti trattate con la dose iniziale pari a 45 mg e a 30 mg: 16,7 mesi e 12,14 mesi rispettivamente.

La durata mediana di esposizione al farmaco è stata di 84 giorni indipendentemente dalla dose.

Nella popolazione complessiva, la PFS è risultata di 72,5 mesi nella coorte trattata inizialmente con 45 mg, 67,1 mesi in quella trattata con 30 mg come dose iniziale e 69,7 mesi in quella trattata con 15 mg iniziali.

La PFS mediana non è stata raggiunta in nessuna delle tre coorti sia nel sottogruppo di pazienti senza mutazioni di BCR::ABL1

sia in quello con mutazioni diverse dalla T315I. Nei pazienti portatori della mutazione T315I, invece, la PFS mediana non è stata raggiunta nella coorte trattata con la dose iniziale di 45 mg, mentre è risultata di 28,4 mesi nella coorte trattata inizialmente con 30 mg e 45,6 mesi in quella trattata con 15 mg.

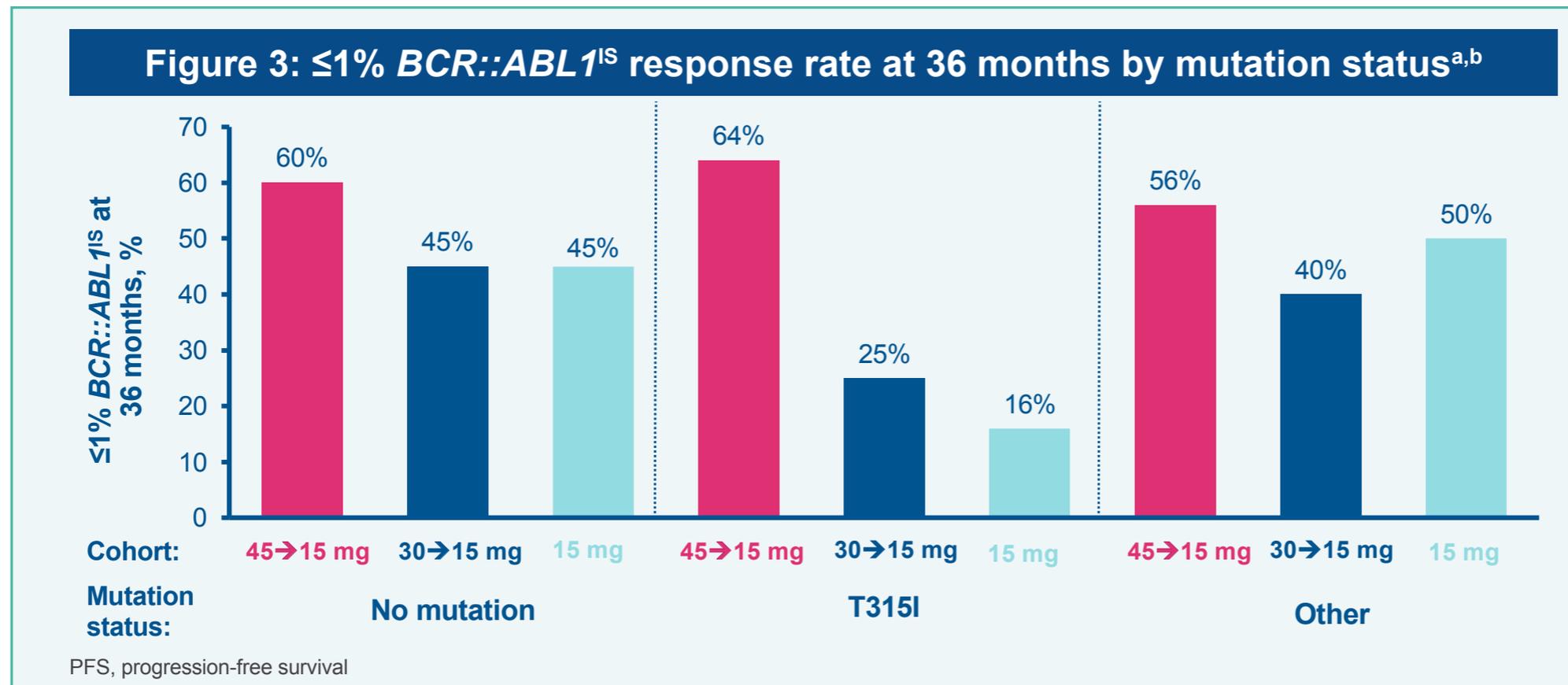
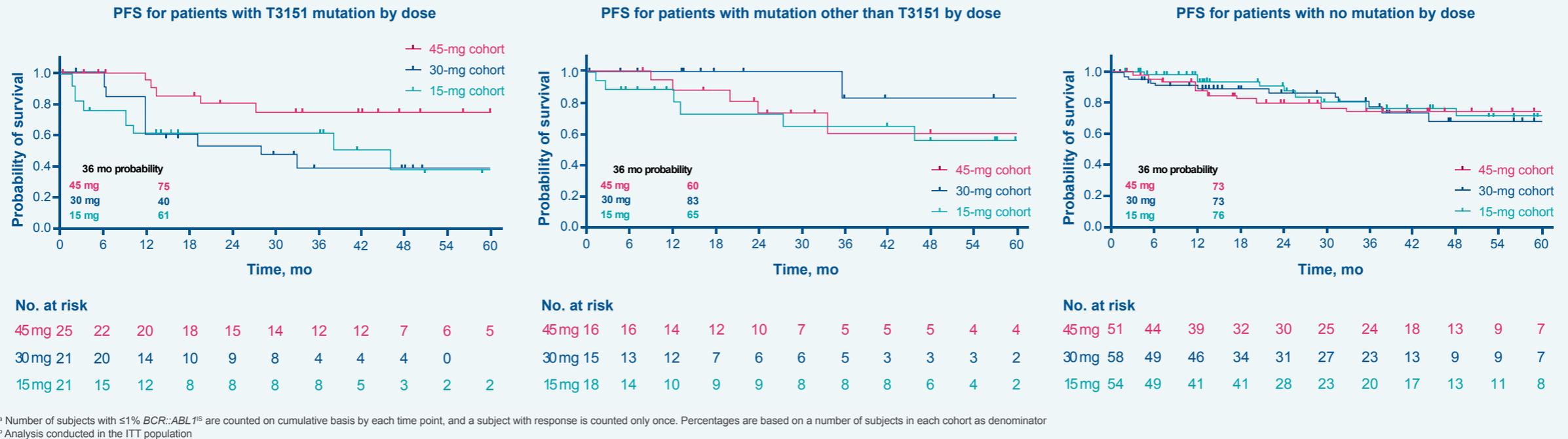


Figure 4: PFS for patients with no mutations, T315I mutation, and mutation other than T315I by dose cohort



«L'uso della dose piena iniziale di ponatinib, oltre a garantire dei tassi di risposta più elevati, ha dimostrato di produrre anche un beneficio di PFS», ha osservato Castagnetti, sottolineando, però, che iniziare il trattamento con ponatinib con 45 mg è estremamente rilevante nei pazienti portatori della mutazione T315I, tenendo sempre presente di considerare una riduzione della dose dopo il raggiungimento della risposta MR2.

L'OS mediana non è stata raggiunta in nessuna delle tre coorti di dosaggio e, all'interno di ciascuna coorte, nemmeno in nessuno dei tre sottogruppi di pazienti definiti in base allo stato mutazionale di BCR::ABL1.

Nei pazienti che perdono la risposta, possibile recuperarla aumentando il dosaggio

Gli autori hanno valutato anche la quota di pazienti che perdevano la risposta nelle tre coorti e in funzione dello stato mutazionale di BCR::ABL1, e se era possibile recuperarla aumentando il dosaggio di ponatinib.

Indipendentemente dallo stato mutazionale, nelle coorti trattate con i due dosaggi iniziali più alti pochi pazienti hanno perso la risposta e, fra quelli che l'hanno persa, la maggior parte è riuscita a tornare a livelli di BCR::ABL1^{IS} $\leq 1\%$ dopo che la dose del farmaco è stata incrementata.

In particolare, nei pazienti portatori della mutazione T315I, il 32% dei pazienti nella coorte A e il 10% nella coorte B sono stati sottoposti a un riadattamento della dose dopo la perdita della risposta. Di questi, rispettivamente il 75% e il 50% hanno raggiunto nuovamente il valore di trascritto BCR::ABL1^{IS} $\leq 1\%$.

Nei pazienti non mutati, invece, rispettivamente nel 6% e 5% di essi si è tornati alla dose di partenza di ponatinib dopo la perdita della risposta e, di questi, rispettivamente il 67% e il 100% hanno raggiunto nuovamente il valore target di BCR::ABL1^{IS}.

Nei pazienti portatori di una mutazione diversa da T315I, il 12,5% di quelli della coorte A è stato sottoposto a un aumen-

to della dose del TKI dopo la perdita della risposta e il 50% di questi ha raggiunto nuovamente la risposta target. Nessun paziente della coorte B ha perso la risposta.

L'analisi, concludono gli autori, ha mostrato che tutti e tre i regimi di dosaggio di ponatinib sono in grado di offrire un beneficio clinico nella popolazione di pazienti altamente resistenti analizzata nello studio. Tuttavia, ha specificato Castagnetti, «la dose iniziale di 45 mg è quella in grado di offrire il beneficio maggiore in tutti i sottogruppi di pazienti, sia quelli con la mutazione T315I, sia quelli con altre mutazioni di BCR-ABL1, sia quelli con il gene non mutato. Le dosi iniziali di 30 e 15 mg, invece, sono efficaci nei gruppi di pazienti con mutazioni di BCR-ABL1 diverse dalla T315I o senza mutazioni, ma sono meno efficaci nei pazienti portatori della mutazione T315I, nella quale il beneficio maggiore si ottiene con la dose iniziale di 45 mg».

Pertanto, concludono gli sperimentatori, è importante, quando possibile, l'uso della dose piena iniziale che, oltre a garantire dei tassi di risposta più elevati, ha mostrato di offrire anche un beneficio di PFS.

Riduzione degli eventi cardiovascolari con strategia di ottimizzazione della dose

Sul piano della sicurezza e tollerabilità, da questa nuova analisi dei dati a 3 anni dello studio OPTIC non emergono novità sostanziali rispetto all'analisi precedente.

«Questa analisi ha confermato che in generale l'uso di dosi inferiori (di ponatinib, *ndr*) è associato a una minore tossicità cardiovascolare e che la strategia di ottimizzazione della dose – cioè di riduzione del dosaggio dopo il raggiungimento di una MR2 – porta a una riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto ai dati storici», ha commentato Castagnetti.

Nella popolazione complessiva, gli eventi avversi ematologici di grado ≥ 3 più comuni legati al trattamento sono stati la trombocitopenia (27%), la neutropenia (18%) e l'anemia (8%), mentre quelli non ematologici di grado ≥ 3 più comuni sono stati l'ipertensione (9%) l'aumento delle lipasi (7%) e la riduzione della conta piastrinica (7%).

Per quanto riguarda gli eventi occlusivi arteriosi di grado 3/4, l'incidenza osservata è stata del 6% nella coorte A, 6% nella coorte B e 4% nella coorte C, e non si sono verificati eventi di questo tipo di grado 5 in nessuna delle tre coorti.

Complessivamente, concludono gli autori, i tre regimi di dosaggio adattato in base alla risposta hanno mostrato un profilo di sicurezza a lungo termine gestibile, caratterizzato da una bassa incidenza di eventi occlusivi arteriosi, tenendo conto della durata dell'esposizione al farmaco.

Silvana Giaretto e Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J. Cortes, et al. Post hoc analysis of patient responses by T315I mutation status from the 3-year update of the OPTIC trial: a dose-optimization study of 3 starting doses of ponatinib. EHA 2023; abstract P662. https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/manage.com.storage.eha/temp/eha23_abstract_bodies/P662.pdf

Leucemia mieloide cronica, ponatinib conferma efficacia e sicurezza nella 'real life' italiana

L'inibitore delle tirosin chinasi (TKI) di terza generazione ponatinib conferma ancora una volta la sua efficacia, con un profilo di sicurezza a lungo termine gestibile, nei pazienti con leucemia mieloide cronica trattati nella vita reale. La conferma arriva da uno studio multicentrico tutto italiano, lo studio osservazionale **OITI**, i cui risultati sono stati presentati al recente congresso della European Hematology Association (EHA), a Francoforte.

Entro 6 mesi dall'inizio del trattamento, tre quarti dei pazienti valutabili avevano raggiunto una risposta citogenetica completa (CCyR) e oltre la metà una risposta molecolare maggiore (MMR).

Inoltre, il tasso di risposte molecolari ha continuato ad aumentare nel tempo e gli outcome di sopravvivenza sono risultati molto buoni, con mediane non ancora raggiunte al momento dell'analisi.

«Sono dati sicuramente molto buoni, se consideriamo che sono stati ottenuti in una popolazione di pazienti in cui aveva già fallito almeno un TKI e non pazienti all'interno di un trial clinico, che, come sappiamo, sono altamente selezionati», ha dichiarato ai microfoni di PharmaStar **Alessandra Iurlo**, della Struttura Semplice Sindromi Mieloproliferative della Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico di Milano, uno dei centri che ha partecipato allo studio.

«Oltretutto», ha osservato la Professoressa, «questi risultati sono stati raggiunti in un contesto nel quale il medico ha potuto modulare il dosaggio di ponatinib come meglio ha creduto e

questo ha permesso di conseguenza anche una riduzione degli effetti collaterali».

Ponatinib trattamento consolidato per la leucemia mieloide cronica

Ponatinib è un TKI di terza generazione indicato nei Paesi dell'Unione europea per i soggetti adulti leucemia mieloide cronica in fase cronica, accelerata o blastica, resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato, oppure in pazienti nei quali è stata identificata la mutazione T315I.



Prof.ssa Alessandra Iurlo

Leucemia mieloide cronica, conferme di efficacia e sicurezza di ponatinib nella 'real life' italiana

 **GUARDA IL VIDEO**

Il farmaco, approvato dalla European medicines agency nel 2013 e rimborsato in Italia dal 2015, è ora un trattamento ben consolidato per la leucemia mieloide cronica nella pratica clinica.

Obiettivo dello studio OITI era valutare i pattern di trattamento con ponatinib e gli outcome di efficacia e sicurezza dei pazienti con leucemia mieloide cronica trattati con questo TKI in Italia dal momento della sua approvazione. Al congresso di Francoforte, gli autori hanno riportato i risultati di follow-up a lungo termine dello studio.

Lo studio OITI

Lo studio OITI è uno studio osservazionale nel quale sono stati inclusi pazienti di almeno 18 anni con una diagnosi confermata di leucemia mieloide cronica in fase cronica, accelerata o blastica che hanno iniziato il trattamento con ponatinib nella pratica clinica presso 26 centri italiani.

La popolazione studiata comprendeva tre diverse coorti:

- una coorte prospettica nella quale sono stati inclusi pazienti che avevano iniziato il trattamento con ponatinib dopo l'attivazione del centro come partecipante allo studio, durante il periodo di arruolamento di 12 mesi;
- una coorte retrospettiva, di cui facevano parte pazienti che avevano iniziato il trattamento con ponatinib, ma sono deceduti o si sono persi durante il follow-up prima dell'attivazione del centro;
- una coorte retrospettiva/prospettica, formata da pazienti che avevano iniziato il trattamento con ponatinib prima dell'attivazione del centro e che stavano ancora ricevendo il farmaco o erano in follow-up alla fine dello studio.

I dati demografici, di efficacia e di sicurezza sono stati raccolti dalle cartelle cliniche dei pazienti al momento dell'ingresso nello studio e durante le visite di routine.

L'endpoint primario era rappresentato dal tasso di CCyR nei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento con ponatinib. In assenza di valutazione citogenetica, è stata utilizzata la valutazione molecolare. I pazienti con una risposta molecolare (MR) pari a 2 (MR2) o superiore sono stati considerati come se avessero ottenuto una risposta citogenetica completa.

Gli endpoint secondari principali erano la risposta molecolare maggiore (MMR; MR pari a 3) e la risposta molecolare profonda (DMR; MR pari a 4 e 4,5) valutate ogni 3 mesi, la stima degli outcome di sopravvivenza (sopravvivenza libera da progressione, PFS, e sopravvivenza globale, OS) e la sicurezza.

Il follow-up mediano è risultato di 40,9 mesi (range: 31,6-59,0).

La popolazione studiata

Sono stati analizzati 120 pazienti (111 con leucemia mieloide cronica in fase cronica, sei in fase accelerata e tre in fase blastica), la cui età mediana all'inizio della somministrazione del farmaco è risultata pari a 60 anni (range: 19-93)].

Dei 70 pazienti valutati per la presenza di mutazioni nel gene BCR::ABL, sei (8,6%) presentavano la mutazione T315I, mentre 17 (il 24%) presentavano altre mutazioni di BCR::ABL e i rimanenti 47 pazienti non avevano alcuna mutazione del gene.

Dei soggetti analizzati, il 50% è stato trattato con ponatinib in seconda linea, il 35% in terza linea e il 15% come quarto trattamento o successivo. L'ultimo TKI ricevuto prima di iniziare il trattamento con ponatinib è risultato dasatinib per 63 pazienti (52,5%), nilotinib per 39 pazienti (32,5%), bosutinib per 9 pazienti (7,5%), imatinib per otto pazienti (6,7%) e asciminib per un paziente (0,8%).

Le ragioni più frequenti del passaggio alla terapia con ponatinib sono state l'intolleranza al trattamento per 40 pazienti (33%), lo sviluppo di una resistenza primaria per 29 pazienti (24%) e lo sviluppo di una resistenza secondaria per 19 pazienti (16%).

Da segnalare che, dei 120 pazienti analizzati, 60 (50%) avevano una storia di malattia cardiovascolare ed erano ipertesi.

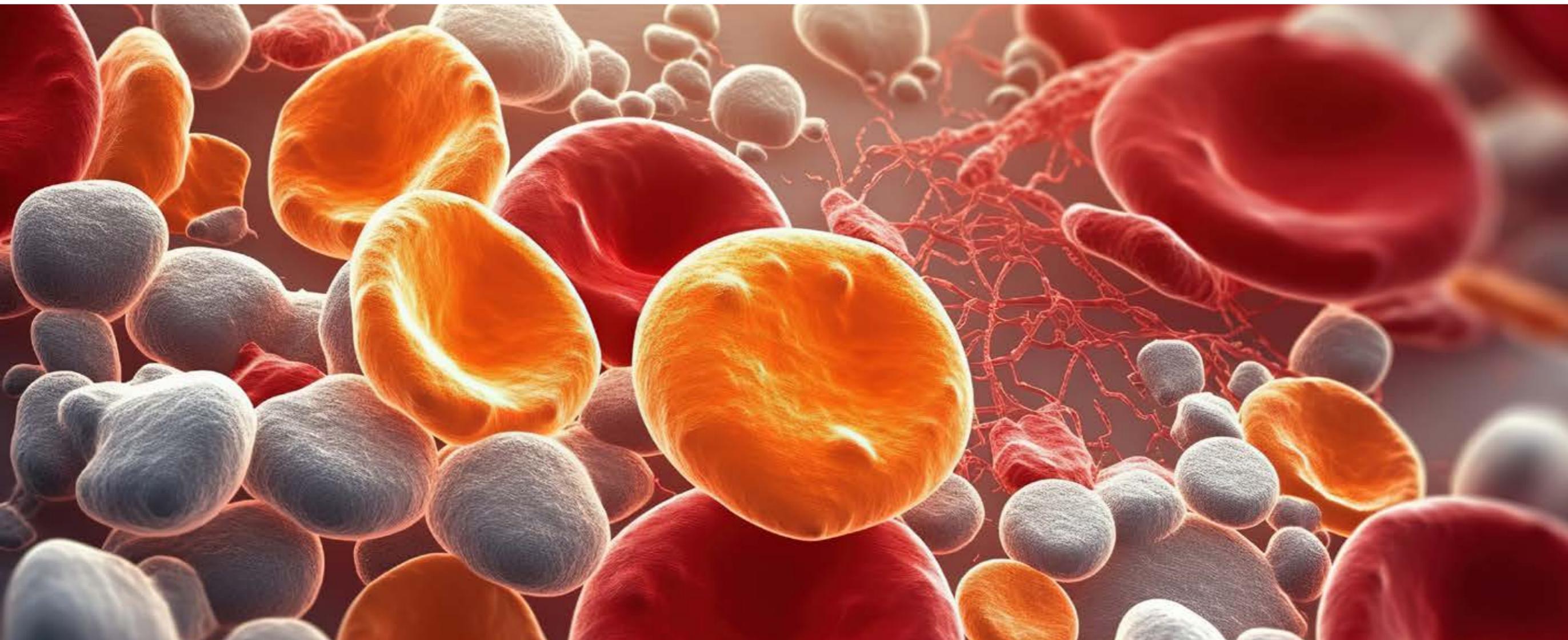
Focalizzando l'analisi sui pazienti con leucemia in fase cronica, al basale 54 (50%) avevano una risposta inferiore alla risposta citogenetica completa e 55 (50%) avevano ottenuto almeno una risposta citogenetica completa, mentre questo tipo di dato non era disponibile per due pazienti.

Il trattamento

La dose iniziale di ponatinib è risultata di 45 mg per il 36% dei pazienti, 30 mg per il 41% e 15 mg per il 23%.

Riguardo alla durata mediana del trattamento, è stata di 33,7 mesi (range: 1,3-89,7) nei pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica, 23,1 mesi (range: 6,2-43,7) in quelli in fase accelerata e 14,1 mesi in quelli in fase blastica (range: 11,7-38,2).

Globalmente, i pazienti in cui sono state necessarie variazioni della dose del farmaco sono stati 76, di cui 29 (38,2%) a causa di eventi avversi, quattro dei quali di tipo cardiovascolare; in 22 pazienti (28,9%) la variazione di dosaggio è stata motivata da ra-



gioni mediche e in 16 (21,1%) la dose è stata ridotta dopo almeno una risposta citogenetica maggiore, mentre in 8 pazienti (10,5%) la dose è stata aumentata a causa della mancanza di efficacia e in un paziente la variazione è stata dovuta ad altre ragioni.

Tre pazienti su quattro in risposta citogenetica completa a 6 mesi

A 6 mesi, su 109 pazienti valutabili, 82 (il 75,2%) erano in CCyR; il 53,7% ha raggiunto e il 96,3% ha mantenuto almeno una CCyR o una risposta migliore rispetto al basale.

Inoltre, a 6 mesi, il 34,9% dei pazienti con malattia in fase cronica ha raggiunto una MMR e il 19,3% una DMR.

I tassi di risposte molecolari hanno continuato ad aumentare in modo consistente nel tempo (a 12, 24 e 36 mesi), dimostrando che con ponatinib si ottiene un beneficio continuativo a lungo termine, anche nella pratica clinica. Il tasso di MMR a 36 mesi è risultato pari al 31% e quello di DMR a 36 mesi del 50%.

Mediane di sopravvivenza ancora non raggiunte

Dopo un follow-up mediano di 40,9 mesi (range: 31,6-59), sia la mediana della PFS sia quella dell'OS non erano ancora state raggiunte.

Il tasso di PFS a 24 mesi è risultato dell'87,7% (IC al 95% 81,6-94,2%) e quello di PFS a 36 mesi dell'83% (IC al 95% 75,9-90,8%).

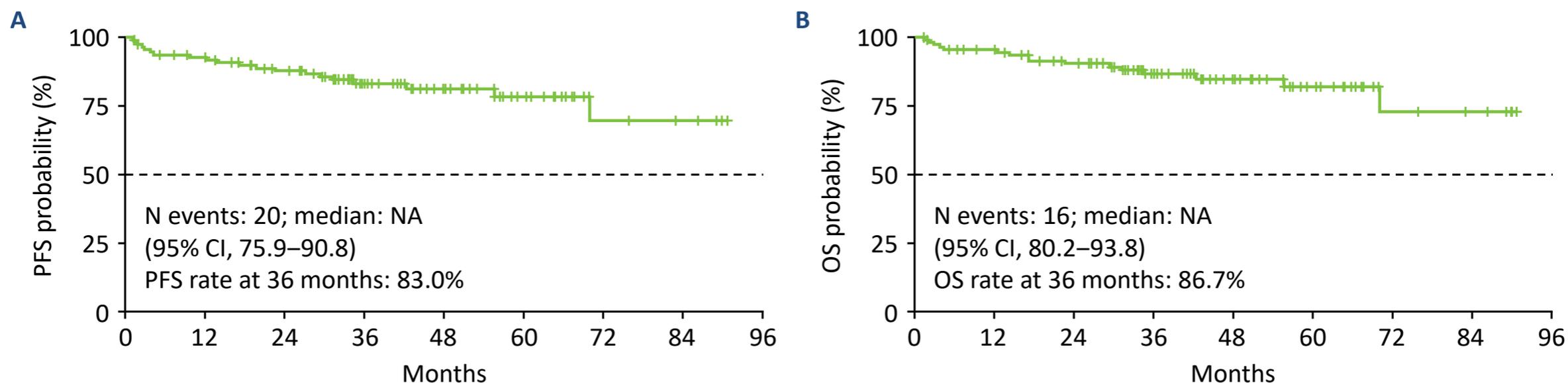
I tassi di OS corrispondenti sono risultati rispettivamente del 90,4% (IC 95% 84,9-96,3%) e 86,7% (IC al 95% 80,2-93,8%).

Profilo di sicurezza confermato

Nel follow-up a lungo termine, riportano gli autori, non sono emerse problematiche nuove inerenti alla sicurezza del trattamento.

Nell'intera coorte, il 53,3% dei pazienti ha riportato almeno un evento correlato al trattamento di qualsiasi grado, più comunemente ipertensione (8,3%), rash (6,7%), trombocitopenia (5,8%) e aumento delle lipasi (5%), mentre sono stati segnalati solo due eventi (1,7%) di occlusione arteriosa correlati al trattamento.

Figure 1. PFS (A) and OS (B) in patients treated with ponatinib



CI, confidence interval; NA, not available; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Nello studio OITI, «La tollerabilità di ponatinib è stata decisamente buona» ha affermato Iurlo. «Per quanto riguarda la sicurezza, è vero che si sono presentati eventi avversi in più di un terzo dei pazienti. Occorre però tenere presente che, fra questi, i principali sono stati l'ipertensione arteriosa, l'insorgenza di rash cutaneo e la trombocitopenia e un aumento delle lipasi, mentre gli eventi cardiovascolari – la problematica che era stata riscontrata negli studi registrativi – si sono presentati soltanto in una piccolissima percentuale di casi. Quindi, i dati di sicurezza (dello studio italiano, ndr) sono sicuramente più a favore di quelli dei trial clinici», ha sottolineato Iurlo.

Tra i 54 pazienti che hanno dovuto interrompere definitivamente il trattamento con ponatinib, le ragioni principali sono state eventi avversi per 19 pazienti (35%), la progressione o il decesso per 12 pazienti (22%), altri trattamenti per sette pazienti (13%) e altre ragioni, per esempio mancata aderenza o perdita durante il follow-up per altri sette pazienti (13%).

In conclusione

«Sull'efficacia del farmaco non c'erano dubbi, già sulla base dei dati dello studio registrativo», ha osservato Iurlo. «Vale la pena sottolineare che in un contesto di *'real life'*, la sicurezza è

legata al fatto che il medico ha la possibilità di modulare molto precocemente il dosaggio ed eventualmente utilizzare ponatinib anche in linee di trattamento più precoci, e non in quarta linea come spesso capita con farmaci che hanno un profilo di sicurezza non particolarmente brillante».

«Il messaggio, dunque, è che il farmaco può essere utilizzato in sicurezza, monitorando sempre il profilo cardiovascolare e modulando il dosaggio all'occorrenza, nonché impiegandolo più precocemente rispetto a quanto veniva fatto in passato», ha concluso l'autrice.

Elisa Spelta e Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Breccia, et al. Multicenter, prospective and retrospective observational cohort study of ponatinib in patients with CML in Italy: long-term follow-up results of the OITI trial. EHA 2023; abstract P663.

[Leggi](#)



LINFOMI

Linfoma non-Hodgkin avanzato, epcoritamab conferma efficacia duratura nella forma a grandi cellule B e promette bene anche in combinazione con R² nel follicolare

Linfoma diffuso a grandi cellule B ricaduto-refrattario, con tafasitamab-lenalidomide risposte mantenute fino a 5 anni



Intervista

Dott.ssa Alessandra Tedeschi

Linfoma non-Hodgkin avanzato, epcoritamab conferma efficacia duratura nella forma a grandi cellule B e promette bene anche in combinazione con R² nel follicolare

Epcoritamab si conferma come uno degli anticorpi bispecifici più interessanti e promettenti per il trattamento dei linfomi non-Hodgkin in stadio avanzato. La conferma arriva dai dati di due studi importanti appena presentati al congresso della European Hematology Association (EHA), a Francoforte.

Si tratta dei dati aggiornati dello studio **EPCORE NHL-1**, nel quale questo bispecifico è stato testato in monoterapia in pazienti con linfoma a grandi cellule B ricaduto/refrattario, e dei risultati dello studio **EPCORE NHL-2**, nel quale è stato impiegato, invece, in combinazione con rituximab più lenalidomide (il regime R²) in pazienti affetti da linfoma follicolare ricaduto/refrattario, ad alto rischio.

Secondo i nuovi dati dello studio EPCORE NHL-1, il trattamento con epcoritamab in monoterapia continua a dimostrare di produrre risposte profonde e durature, e outcome a lungo termine favorevoli, con un profilo di sicurezza gestibile, in pazienti con linfoma a grandi cellule B ricaduto/refrattario. Nella nuova analisi, con un follow-up di 20 mesi, il tasso di risposta obiettiva (ORR) è risultato superiore al 60% e quello di risposta completa circa del 40%. Inoltre, la mediana della durata della risposta (DOR) è risultata superiore all'anno (15,5 mesi) e le risposte si sono ottenute rapidamente, dopo un tempo mediano di poco più di un mese (1,4 mesi).

Nello studio EPCORE NHL-2, l'aggiunta di epcoritamab al regime R² ha dimostrato di produrre risposte profonde e durature in un'ampia coorte di pazienti con linfoma follicolare ricaduto/refrattario, con un ORR altissimo, quasi del 100%, un tasso di risposta metabolica completa pure molto elevato, quasi 90%, e gli ottimi risultati si sono ottenuti indipendentemente dal fatto che i pazienti fossero andati in progressione entro 24 mesi dalla chemioimmunoterapia di prima linea o presentassero altre caratteristiche di altro rischio.



Prof. Pierluigi Zinzani

Linfoma a grandi cellule B avanzato, con il bispecifico epcoritamab risposte profonde e durature

 **GUARDA IL VIDEO**

«Epcoritamab è un anticorpo bispecifico estremamente maneggevole che (nello studio EPCORE NHL-1, ndr) si è dimostrato molto efficace nel setting del linfoma a grandi cellule B dalla terza linea di terapia in avanti – e per questa indicazione è stato da poco approvato negli Stati Uniti e lo sarà nel giro di pochi mesi anche in Europa – ma abbiamo visto dati di estremo interesse anche nel linfoma follicolare ad alto rischio, dove epcoritamab in combinazione con il regime *chemo-free* R² ha dato risultati veramente strabilianti, anche se in questo secondo caso serve un follow-up più lungo per confermarli», ha dichiarato ai microfoni di PharmaStar **Pierluigi Zinzani**, Professore Ordinario di Ematologia presso l'Istituto di Ematologia 'L. e A. Seràgnoli' dell'Università degli Studi di Bologna.

Epcoritamab, nuovo bispecifico con somministrazione sottocute

I pazienti con linfoma a grandi cellule B ricaduto/refrattario hanno tuttora una prognosi sfavorevole. Fra questi, coloro

che hanno mostrato una refrattarietà primaria al trattamento, quelli con linfoma *double-hit/triple-hit* e quelli già trattati senza successo con cellule CAR-T o comunque arrivati a linee avanzate di trattamento hanno tipicamente la prognosi peggiore. Pertanto, per questi pazienti persiste un bisogno di opzioni terapeutiche efficaci e tollerabili, in grado di indurre risposte rapide e durature e fornire benefici a lungo termine.

Epcoritamab è un nuovo anticorpo bispecifico *first-in-class* CD3XCD20 che si somministra per via sottocutanea e ha dimostrato in analisi preliminari di esercitare una potente attività antitumorale contro diversi tipi di linfoma non-Hodgkin, sia in monoterapia, sia in combinazione con diversi *standard-of-care*.

Nello studio EPCORE-NHL-1, epcoritamab in monoterapia ha già dimostrato in un'analisi precedente di produrre risposte profonde e durature in pazienti con linfoma a grandi cellule B ricaduto/refrattario e grazie ai risultati di questo trial nel



maggio scorso ha avuto il via libera della Food and drug administration per il trattamento di pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B non altrimenti specificato, incluso il linfoma diffuso a grandi cellule B derivante da linfoma indolente e il linfoma a cellule B di alto grado, recidivati o refrattari dopo due o più linee di terapia sistemica. Le due aziende che stanno sviluppando il farmaco (AbbVie e GenMab) hanno già presentato la domanda di approvazione di questa indicazione di epcoritamab anche alla European medicines agency.

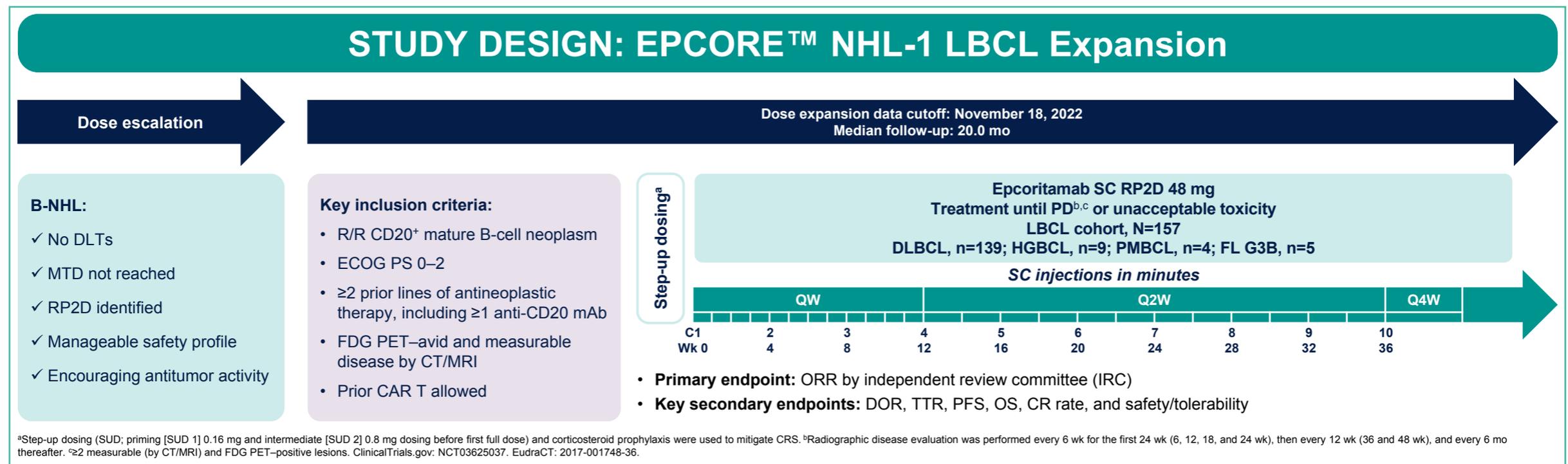
Al congresso dell'EHA dell'anno scorso erano stati presentati nella sessione plenaria risultati della fase di espansione dello studio relativi alla coorte di pazienti con linfoma a grandi cellule B, che comprendeva 139 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), 9 con linfoma a cellule B di alto grado (HGBCL), quattro con linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) e cinque con linfoma follicolare (FL), con circa 10 mesi di follow-up. Al meeting di quest'anno, **Wojciech Jurczak**, dell'Msc National Research Institute Of Oncology di Cracovia (Polonia) e gli altri autori hanno presentato nuovi dati con un follow-up più lungo, con una mediana di 20 mesi.

Lo studio EPCORE NHL-1

Lo studio EPCORE NHL-1 (NCT03625037) è un trial multicentrico internazionale di fase 1/2 che ha arruolato pazienti con neoplasie a cellule B mature recidivanti/refrattarie, CD20-positive. I pazienti eleggibili dovevano avere un performance status ECOG non superiore a 2 ed essere stati sottoposti in precedenza ad almeno due linee di terapia, comprendenti almeno un anticorpo monoclonale anti-CD20. Inoltre, era consentito un precedente trattamento con le cellule CAR-T.

I partecipanti sono stati trattati con epcoritamab per via sottocutanea al dosaggio raccomandato per la fase 2, cioè 48 mg una volta alla settimana durante i primi tre cicli, ogni 2 settimane durante i cicli da 4 a 9 e una volta ogni 4 settimane dal ciclo 10 in poi. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia o al manifestarsi di una tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario dello studio era l'ORR valutato da un comitato di revisori indipendenti, mentre gli endpoint secondari chiave comprendevano la durata della risposta (DOR), il tempo di risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS),



la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta completa, e la sicurezza/tollerabilità.

Popolazione di pazienti altamente refrattari

La popolazione analizzata era formata in gran parte da pazienti altamente refrattari, sottolineano gli autori.

Infatti, nei 157 pazienti con linfoma a grandi cellule B ricaduto/refrattario inclusi complessivamente nello studio, la mediana delle linee di terapia effettuate in precedenza era pari a 3 (range: 2-11) e il 70% dei pazienti ne aveva già effettuate almeno 3.

Inoltre, la maggior parte dei pazienti (il 61%) aveva mostrato una refrattarietà primaria e la stragrande maggioranza (l'83%) era risultata refrattaria all'ultima terapia sistemica, mentre tre quarti dei pazienti erano risultati refrattari ad almeno due linee consecutive di terapia.

Non solo. Il 39% dei pazienti era già stato sottoposto a una terapia con cellule CAR-T e il 75% di essi era andato in progressione entro 6 mesi dalla somministrazione delle CAR-T.

Tasso di risposta superiore al 60% e risposte durature

Al momento del cut-off dei dati (18 novembre 2022), nei 157 pazienti con linfoma a grandi cellule B arruolati nello studio, 36 permanevano in trattamento con epcoritamab.

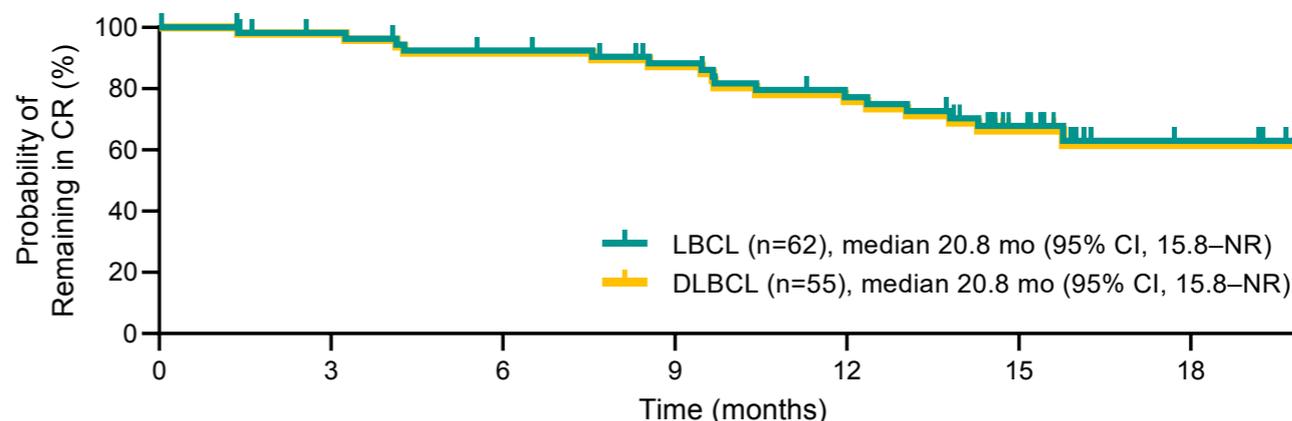
L'ORR è risultato del 63%, con un tasso di risposta completa del 39,5% e un tasso di

risposta parziale del 22%. «Sono risultati di risposta molto importanti, se consideriamo che la popolazione in studio era rappresentata da pazienti che per la maggior parte – in oltre l'80% dei casi – erano risultati refrattari all'ultima linea di terapia», ha rimarcato Zinzani.

Nel sottogruppo di 139 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B, il risultato è stato simile: l'ORR è risultato del 62% e il tasso di risposta completa del 40%.

La durata mediana della risposta completa è risultata di 20,8 mesi sia considerando l'intera coorte di pazienti con linfoma a grandi cellule B sia il sottogruppo con linfoma diffuso a grandi cellule B. «Aumentando il follow-up, si inizia a vedere un pla-

Durable Complete Responses



Number at risk

LBCL	62	52	47	41	34	22	8
DLBCL	55	47	43	39	33	22	8

- Among LBCL complete responders (n=62), 47 patients were in CR at week 36 (after 9 cycles [8.28 mo] of therapy); among DLBCL complete responders (n=55), 42 were in CR at week 36
 - In both LBCL (n=47) and DLBCL (n=42), an estimated 98% and 85% of patients remained in CR at 9 and 12 mo, respectively, with a median follow-up of 15.4 mo
 - Neither median DOR nor median DOCR was reached in either group
 - These data suggest that a treatment-to-progression strategy appears beneficial in this patient population for the achievement of durable CRs

teau, a partire dal quindicesimo mese, nella curva della durata della risposta», ha osservato l'esperto.

La mediana di OS è risultata di 18,5 mesi (IC al 95% 11,7-NR) nell'intera coorte con linfoma a grandi cellule B e 19,4 mesi (IC al 95% 11,7-NR) nel sottogruppo con linfoma diffuso a grandi cellule B.

In entrambe le popolazioni, tuttavia, nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa né la mediana di PFS né la mediana di OS sono state raggiunte.

Inoltre, nei 62 pazienti con linfoma a grandi cellule B che hanno raggiunto una risposta completa gli autori hanno stimato una PFS a 12 e a 15 mesi rispettivamente dell'87% e 81% e un'OS a 12 e a 15 mesi rispettivamente del 95% e 88%. Nel sottogruppo di pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B, i tassi corrispondenti sono risultati rispettivamente dell'86% e 80% per la PFS e 94% e 89% per l'OS.

«L'OS è altissima e risulta superiore a quella che si osserva nei pazienti trattati con cellule CAR-T, un approccio con il quale i bispecifici potrebbero entrare in competizione», ha commentato Zinzani.

Epcoritamab ben tollerato

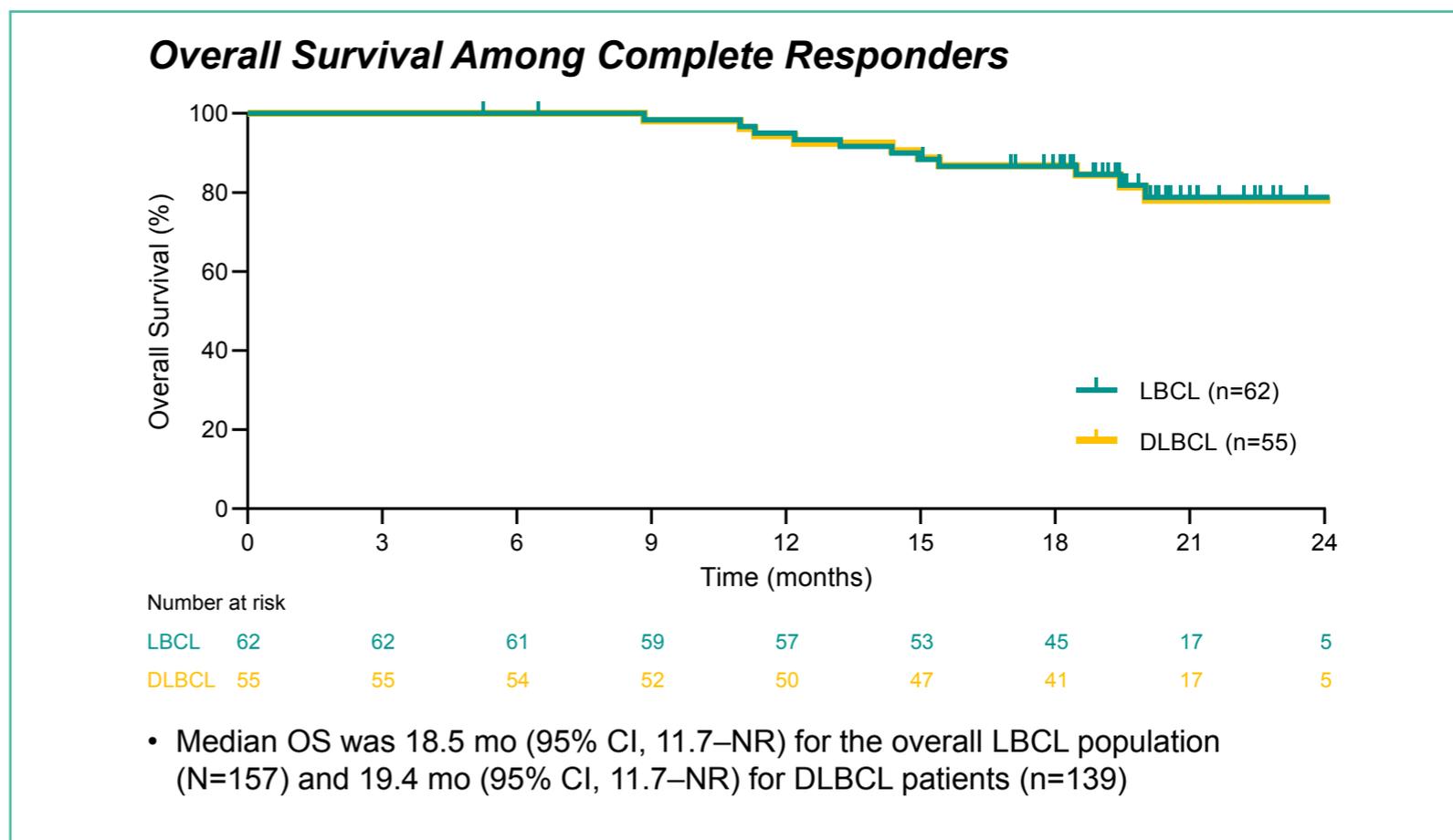
Nel complesso, nello studio EPCORE-NHL-1 epcoritamab è stato ben tollerato e ha mostrato un profilo di sicurezza gestibile. Inoltre, i dati riportati ora a Francoforte sono risultati coerenti con quelli dell'analisi precedente.

La maggior parte degli eventi avversi è stata di basso grado e si è manifestata per lo più durante i primi 3 cicli di trattamento.

Gli eventi avversi più comuni di qualsiasi grado insorti in corso di trattamento sono stati la sindrome da rilascio di citochine (CRS) (51%), la neutropenia (24%), la piressia (24%), l'affaticamento (23%), la nausea (22%) e la diarrea (21%).

La CRS, riferiscono gli autori, è stata prevedibile, gestibile e principalmente di basso grado. Inoltre, la sindrome si è sviluppata principalmente dopo la prima dose piena di epcoritamab, con un esordio dopo un tempo mediano di 20 ore dopo la prima dose piena. Il problema si è risolto nel 99% dei casi ed entro un tempo mediano di 2 giorni.

«Epcoritamab è un farmaco che si è dimostrato molto maneggevole, e con un profilo di tossicità decisamente migliore rispetto a quello delle CAR-T, soprattutto relativamente alle tossicità specifiche di questi due approcci terapeutici immunologici: da una parte la CRS e dall'altro la tossicità neurolo-



gica. Inoltre, con epcoritamab non si è vista quella tossicità ematologica autoimmunitaria che spesso si osserva nel paziente trattato con le CAR-T e che può durare anche 3-4 mesi», ha sottolineato Zinzani.

«Questi dati pongono le basi per la valutazione di epcoritamab in studi di fase 3 attualmente in corso in diverse linee di trattamento e in combinazione con vari altri trattamenti», scrivono Jurczak e i colleghi nelle loro conclusioni.

Outcome subottimali nei pazienti con linfoma follicolare ad alto rischio

Una delle combinazioni già allo studio è quella con il regime R² per i pazienti con linfoma follicolare, sperimentata nello studio EPCORE NHL-2, di cui sono stati presentati i risultati in una sessione orale del congresso europeo da **Anna Sureda**, direttrice del Dipartimento di Ematologia e del Programma di trapianto di cellule staminali emopoietiche dell'Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, dell'Università di Barcellona e dell'Hospitalet de Llobregat, sempre a Barcellona.

Nel suo intervento, l'autrice ha spiegato che nonostante i progressi terapeutici, gli outcome dei pazienti con linfoma follicolare ricaduto/refrattario ricaduti/refrattari che presentano caratteristiche di alto rischio sono subottimali. Gli outcome sono particolarmente sfavorevoli nei pazienti con POD24, per i quali non esiste uno *standard-of-care* consolidato, e in quelli doppiamente refrattari, refrattari, cioè, sia a un agente anti-CD20 sia a un agente alchilante. Da qui la necessità di nuove opzioni di trattamento per questi pazienti.

La Sureda ha poi spiegato che vi è un forte razionale preclinico per la combinazione di epcoritamab con rituximab più lenalidomide. Infatti, i due trattamenti hanno meccanismi d'azione che non si sovrappongono e le proprietà immunom-

dulanti di lenalidomide potrebbero aumentare il potenziale terapeutico di epcoritamab.

Lo studio EPCORE NHL-2

Per testare questa ipotesi, gli autori hanno disegnato lo studio EPCORE NHL-2, un trial multicentrico internazionale di fase 1b/2, in aperto, volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, la farmacodinamica e i biomarcatori, l'immunogenicità e l'efficacia preliminare di epcoritamab in combinazione con altri agenti terapeutici standard nei pazienti con linfoma non-Hodgkin a cellule B, fra cui anche pazienti affetti da linfoma follicolare.

Nei bracci 2a e 2b dello studio EPCORE NHL-2, 111 pazienti con linfoma follicolare recidivato/refrattario CD20+ sono stati trattati con epcoritamab 48 mg sottocute più il regime R² per 12 cicli di 28 giorni ciascuno.

Epcoritamab è stato somministrato una volta alla settimana nei primi tre cicli, una volta ogni 2 settimane nei cicli dal quarto al nono e una volta ogni 4 settimane dal decimo ciclo in poi nel braccio 2a o una volta alla settimana nei primi due cicli e una volta ogni 4 settimane nei cicli dal terzo in poi nel braccio 2b, per un massimo di 2 anni.

Le caratteristiche dei pazienti

Al basale, il 58% dei pazienti presentava un punteggio dell'indice prognostico internazionale per il linfoma follicolare (FLI-PI) da 3 a 5 e il 58% aveva una malattia in stadio IV.

Riguardo ai trattamenti precedenti, la maggior parte dei pazienti (57%) aveva effettuato solo una linea di trattamento. Inoltre, la maggior parte (92%) era stata trattata con agenti alchilanti o con antracicline (63%); due pazienti erano stati già trattati con cellule CAR T.

«Nel complesso si trattava di una popolazione difficile da trattare con la terapia convenzionale», ha osservato Zinzani.

I dati presentati all'EHA rappresentano un'analisi aggregata dei bracci 2a e 2b dello studio EPCORE NHL-2.

Risposta quasi nel 100% dei pazienti

Dopo un follow-up mediano di 11,4 mesi, il 73% dei pazienti era ancora in trattamento.

Quasi tutti i pazienti hanno risposto al trattamento con epcoritamab più R². Infatti, nei 104 pazienti in cui la risposta era valutabile, l'ORR è risultato del 98% e il tasso di risposta metabolica completa (CMR) dell'87%. «Anche se il follow-up è ancora piuttosto breve, sono dati realmente impressionanti, tanto più se si considera che si sono ottenuti una popolazione di pazienti 'difficili' ad alto rischio», ha sottolineato Zinzani.

Il trattamento in studio ha migliorato in modo sostanziale sia l'ORR sia il tasso di CMR rispetto alla terapia precedente che avevano effettuato i pazienti, con la quale l'ORR era risultato dell'85% e il tasso di CMR era risultato del 58%.

Risultati coerenti nei pazienti ad alto rischio

I dati relativi a ORR e tasso di CMR sono risultati coerenti in tutti sottogruppi di pazienti con caratteristiche di alto rischio.

Infatti, nei 40 pazienti la cui malattia era progredita entro 24 mesi dalla terapia di prima linea (POD24) l'ORR è risultato del 98% e il tasso di CMR del 75%, mentre nei

37 pazienti con refrattarietà primaria (nessuna risposta o recidiva entro 6 mesi dopo il trattamento di prima linea) i tassi corrispondenti sono risultati rispettivamente del 100% e 83,8%, nei 47 pazienti risultati refrattari a un precedente trattamento anti-CD20 rispettivamente del 96% e 80,9%, e nei 37 pazienti doppiamente refrattari rispettivamente del 95% e 75,7%.

Inoltre, i valori elevati di ORR e tasso di CMR si sono osservati indipendentemente dal fatto che il paziente fosse andato in progressione o meno entro i 24 mesi dalla terapia di prima linea, e, nei pazienti con POD24, indipendentemente dal fatto che fossero alla seconda oppure alla terza o successiva linea di trattamento. In particolare, tra pazienti con POD24, nei 21 trattati in seconda linea con il regime in studio l'ORR è risultato del 100% e il tasso di CMR dell'86%, mentre nei 19 trattati dalla terza linea o in avanti le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente del 95% e 63%.

Epcor SC + R² in R/R FL

Epcoritamab SC + R² Versus Immediate Prior Therapy

Response ^a	Efficacy Evaluable for Epcoritamab SC + R ² n=104	Response to Immediate Prior Therapy n=104 ^b
Overall response	98%	85%
CMR	87%	58%
PMR	12%	27%
Stable disease	1%	5%
Progressive disease	1%	7%

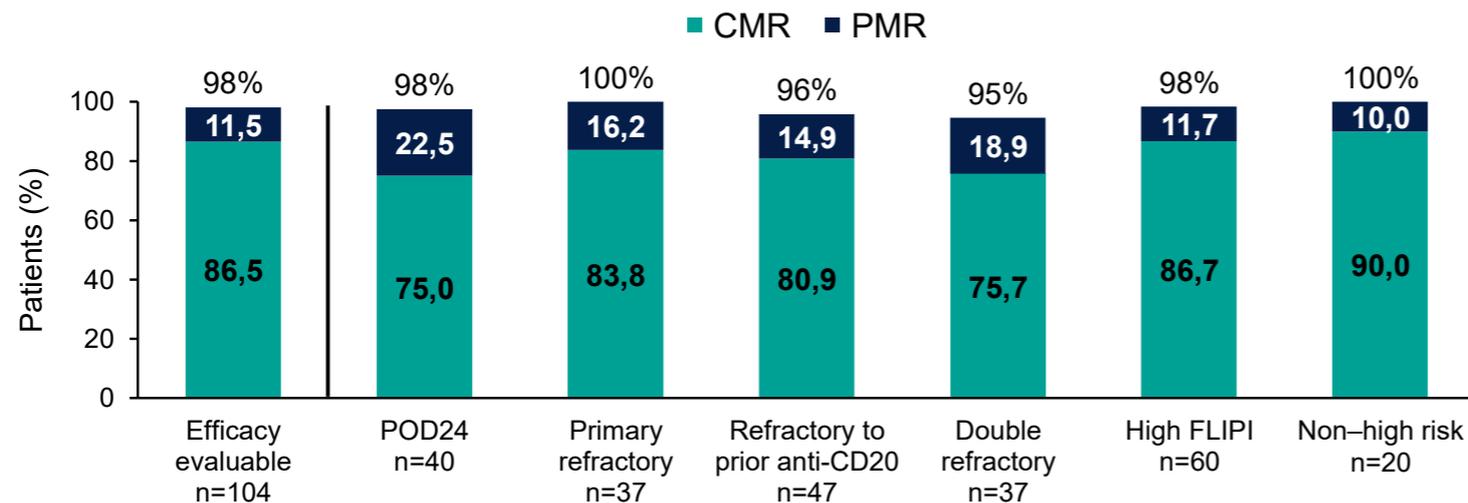
Data cutoff: January 31, 2023. Median follow-up: 11.4 mo (range, 2.1–22.1). ^aBased on modified response-evaluable population, defined as patients with ≥1 target lesion at baseline and ≥1 postbaseline response evaluation and patients who died within 60 d of first dose. ^bResponses were not available or not evaluable in 4 patients.

Epcoritamab SC + R² substantially improved ORR and CMR rate compared with immediate prior therapy

13



Antitumor Activity in Subgroups



Overall response and CMR rates were consistently high across all subgroups

Data cutoff: January 31, 2023. Median follow-up: 11.4 mo (range, 2.1–22.1). Definitions for all subgroups available in Study Design and Patient Disposition.

14

Il tempo mediano di raggiungimento di qualsiasi risposta e della CMR è stato di 1,4 mesi ed è risultato lo stesso indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero avuto una POD24 oppure no.

Inoltre, la mediana della durata della risposta completa non è stata raggiunta né nella popolazione complessiva, né nel sottogruppo di pazienti con POD24, né negli altri sottogruppi ad alto rischio e in quello dei 18 pazienti non ad alto rischio.

Mediana di PFS ancora non raggiunta

Riguardo ai risultati di sopravvivenza, la mediana di PFS non è ancora stata raggiunta, né nella popolazione complessiva, né nei pazienti con POD24.

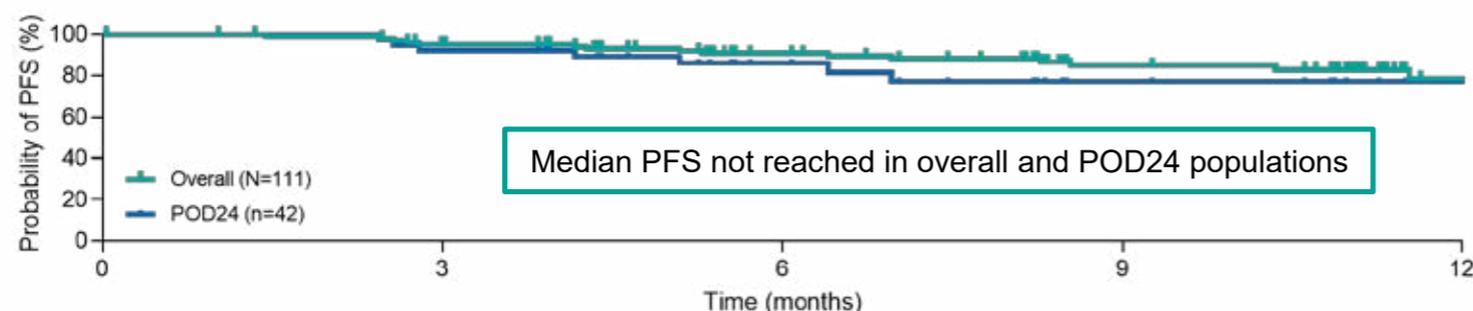
Nei 111 pazienti analizzati, gli autori hanno stimato una PFS a 9 mesi dell'85% e a 12 mesi del 78%, mentre nel sottogruppo con POD24 le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente del 77% e 77%.

Inoltre, la mediana di PFS non è stata raggiunta neanche negli altri sottogruppi ad alto rischio e in quello non ad alto rischio.

Profilo di sicurezza gestibile ed eventi avversi reversibili

Il profilo di sicurezza della combinazione epcoritamab più R² è risultato gestibile, ha riferito Roveda, e i risultati in questo

Progression-Free Survival – Overall and POD24



Number at risk

Time (months)	0	3	6	9	12
Overall (N=111)	111	96	70	44	17
POD24 (n=42)	42	35	20	10	3

PFS ^a	Overall ^b N=111	POD24 ^c n=42	POD24 2L ^d n=23	POD24 3L+ ^e n=19
Median, mo	NR	NR	NR	12.1
9-mo, 12-mo estimates, %	85, 78	77, 77	81, 81	72, 72

Data cutoff: January 31, 2023. Definitions for all subgroups available in Study Design and Patient Disposition. ^aPFS is among full analysis set. ^bMedian follow-up: 11.4 mo (range, 2.1–22.1). ^cMedian follow-up: 9.5 mo (range, 2.4+ to 19.4). ^dMedian follow-up: 9.2 mo (range, 3.0–19.4). ^eMedian follow-up: 9.5 mo (range, 2.4+ to 16.7).

ambito sono stati coerenti con quelli segnalati in precedenza.

Nei 111 pazienti nei quali è stata analizzata la sicurezza, gli eventi avversi insorti durante il trattamento più comuni di qualsiasi grado sono stati la neutropenia (57%), la CRS (48%), le reazioni nel sito di iniezione (41%) e l'affaticamento (36%).

Gli episodi di CRS sono stati per lo più di basso grado (1 o 2 nel 46% dei casi, solo il 2% di grado 3) e, come nello studio EPCORE NHL-1, sono verificati principalmente dopo la prima dose completa. Tutti gli eventi si sono risolti rapidamente e nessuno ha richiesto l'interruzione del trattamento in studio.

La tossicità neurologica (sindrome da neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie, o ICANS) si è manifestata in due pazienti, è stata di grado lieve (1 o 2) e si è risolta.

Possibile somministrazione pienamente ambulatoriale di epcoritamab

«Questi dati suggeriscono che una somministrazione pienamente ambulatoriale di epcoritamab sottocute è possibile e questo approccio è in fase di valutazione nello studio EPCORE NHL-6», ha concluso Sureda.

Inoltre, la combinazione epcoritamab più R² è in corso di valutazione in un ampio studio randomizzato di fase 3, lo studio EPCORE FL-1 trial (NCT05409066), che dovrebbe arruolare oltre 640 pazienti con linfoma follicolare ricaduto/refrattario.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

W. Jurczak, et al. Longer follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial reaffirms subcutaneous epcoritamab induces deep, durable complete remissions in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. EHA 2023; abstract P1118. [Leggi](#)

A Sureda, et al. Epcoritamab with rituximab + lenalidomide (R²) provides durable responses in patients with high-risk follicular lymphoma, regardless of POD24 status. EHA 2023; abstract S222. [Leggi](#)



Linfoma diffuso a grandi cellule B ricaduto-refrattario, con tafasitamab-lenalidomide risposte mantenute fino a 5 anni

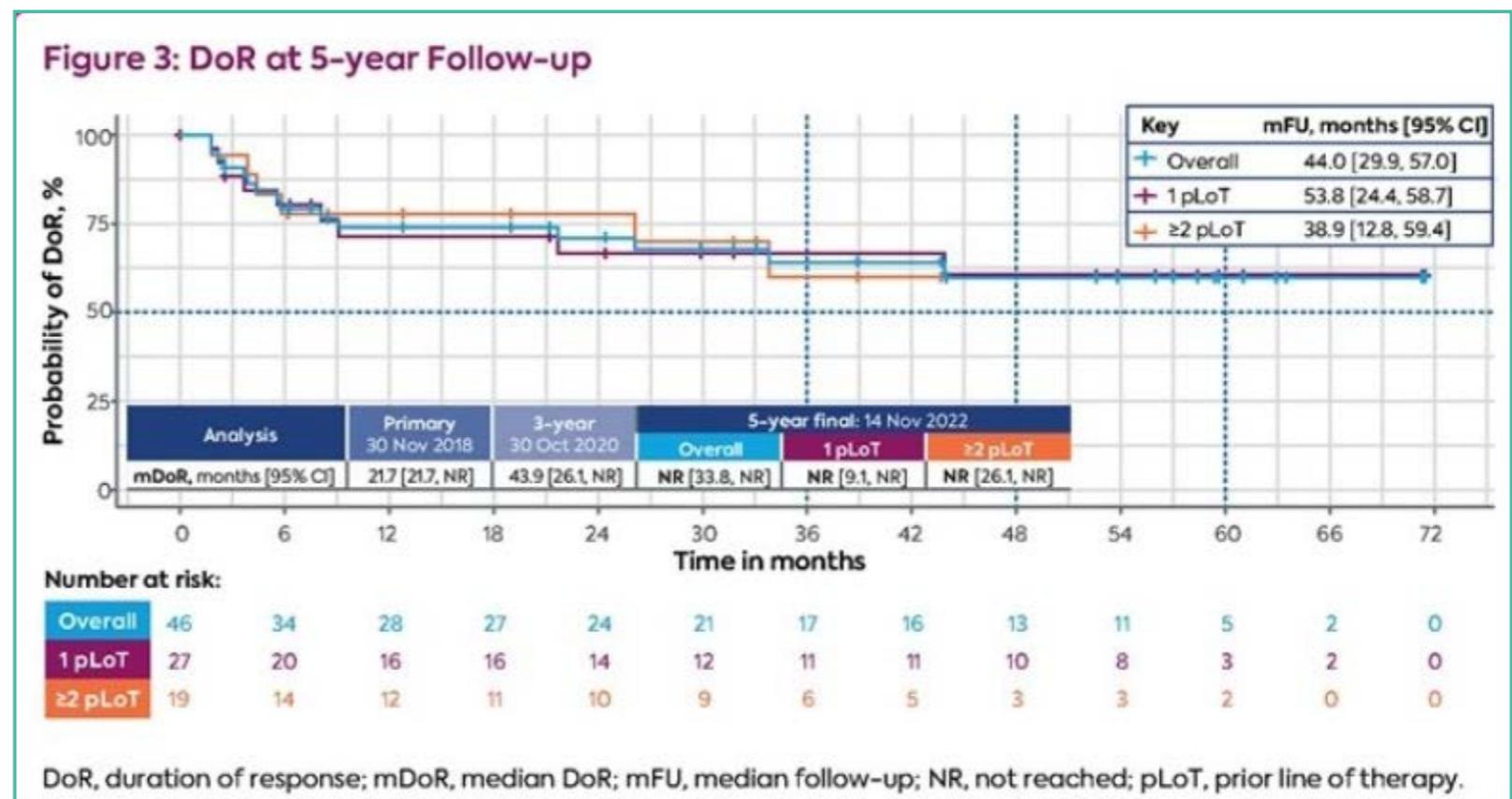
Nei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B ricaduti o refrattari e non idonei al trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche, il trattamento con l'anticorpo monoclonale anti-CD19 tafasitamab in combinazione con l'immunomodulatore lenalidomide, seguito da un mantenimento con il solo tafasitamab, conferma di produrre risposte durature nel tempo. Lo dimostrano i dati dell'analisi finale dello studio registrativo **L-MIND**, con un follow-up di 5 anni, presentati di recente al congresso della European Hematology Association (EHA), a Francoforte.

Si conferma, inoltre, un tasso di risposta complessivo (ORR) di circa il 60%, con un tasso di risposta completa superiore al 40%.

«I dati di questa ulteriore analisi dello studio L-MIND confermano ancora una volta quanto si era già osservato nei dati aggiornati a 4 anni, presentati al congresso dell'ASH, e mostrano nuovamente come i pazienti che ottengono una risposta con la combinazione tafasitamab-lenalidomide, che è una combinazione *chemo-free*, la mantengano anche a lungo termine», ha

Infatti, dopo un follow-up mediano di 44 mesi, la mediana della durata della risposta (DoR) non era ancora stata raggiunta (NR) (IC al 95% 33,8%-NR).

I pazienti trattati con tafasitamab in seconda linea, come atteso, hanno ottenuto risultati migliori rispetto a quelli trattati in terza linea o in linee più avanzate, ma è importante sottolineare che la mediana della DoR non è stata raggiunta in nessuno dei due sottogruppi, a indicare che il trattamento è efficace a lungo termine e la risposta è duratura a prescindere dal numero di linee effettuate dai pazienti in precedenza.



dichiarato ai microfoni di PharmaStar **Alice di Rocco**, dell'Università La Sapienza di Roma.

Pertanto, ha aggiunto l'esperta, «la combinazione tafasitamab-lenalidomide rappresenta un'arma vincente, e anche con un potenziale curativo, per i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B che recidivano e non sono candidabili alla chemioterapia ad alte dosi e al trapianto di cellule staminali, in particolar modo se utilizzata nella seconda linea di trattamento».

Tafasitamab già approvato

Sviluppato e commercializzato da Incyte, tafasitamab è un anticorpo monoclonale anti-CD19 umanizzato, contenente un dominio Fc ingegnerizzato, che media la lisi delle cellule B attraverso una citotossicità diretta e i meccanismi effettori del sistema immunitario, fra cui la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e la fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (ADCP).

Il farmaco è già approvato negli Stati Uniti, nell'Unione Europea, nel Regno Unito e in Canada, in combinazione con lenalidomide, per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivante/refrattario, non candidabili al trapianto autologo di cellule staminali. Dal novembre scorso è disponibile anche in Italia, approvato con questa indicazione e rimborsato dal Sistema sanitario nazionale.

Il via libera delle agenzie regolatorie è il frutto proprio dei risultati dello studio L-MIND, pubblicati su *The Lancet Oncology* nel 2020. Nel 2021 gli autori del trial, coordinati da **Johannes Duell**, dell'Università di Würzburg, in Germania, hanno pubblicato un aggiornamento dei dati a 3 anni, che ha evidenziato la lunga durata della risposta (DoR) a tafasitamab, con una mediana della DoR di 43,9 mesi e una mediana di sopravvivenza globale (OS) significativa (33,5 mesi).

Ora al congresso di Francoforte sono stati riportati i dati dell'analisi finale, a 5 anni, che sono considerati un traguardo importante ai fini del raggiungimento di una remissione prolungata.

Lo studio L-MIND

Lo studio L-MIND (NCT02399085) è un trial multicentrico internazionale di fase 2, a singolo braccio, in aperto, che ha coinvolto pazienti di almeno 18 anni con linfoma diffuso a grandi cellule B ricaduto/refrattario, già trattati con da una a tre terapie sistemiche, compresa una terapia anti-CD20 (per esempio, rituximab) e non idonei alla chemioterapia ad alte dosi o al trapianto autologo di cellule staminali. Inoltre, i pazienti dovevano avere un performance status ECOG da 0 a 2.

I partecipanti sono stati trattati con tafasitamab 12 mg/kg endovena in cicli di 28 giorni, una volta alla settimana durante i primi tre cicli (nei giorni 1, 8, 15 e 22) e successivamente ogni 2 settimane (nei giorni 1 e 15), per un totale di 12 cicli, più lenalidomide 25 mg/die per via orale somministrata nei primi



Dott.ssa Alice di Rocco

Linfoma diffuso a grandi cellule B, risposte durature a lungo termine con tafasitamab-lenalidomide

 **GUARDA IL VIDEO**

21 giorni di ogni ciclo, sempre per 12 cicli. Dopo il ciclo 12, i pazienti che non erano in progressione venivano trattati con tafasitamab 12 mg/kg ogni 2 settimane, come mantenimento, fino alla progressione della malattia.

L'endpoint primario dello studio era l'ORR, valutato centralmente, mentre fra gli endpoint secondari vi erano la DoR, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), l'OS e la sicurezza.

80 pazienti trattati con la combinazione

Complessivamente sono stati arruolati 81 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di tafasitamab e, di questi, 80 sono stati trattati con la combinazione tafasitamab-lenalidomide.

In totale, 30 pazienti hanno completato 12 cicli di tafasitamab più lenalidomide, mentre quattro hanno interrotto l'assunzione dell'immunomodulatore a causa di un evento avverso. Dopo

il dodicesimo ciclo, 34 pazienti hanno proseguito tafasitamab in monoterapia, come terapia di mantenimento. Di questi, otto hanno completato il trattamento con tafasitamab come da protocollo. La ragione più comune di interruzione del trattamento con la combinazione dei due agenti è stata la ricaduta o la progressione della malattia.

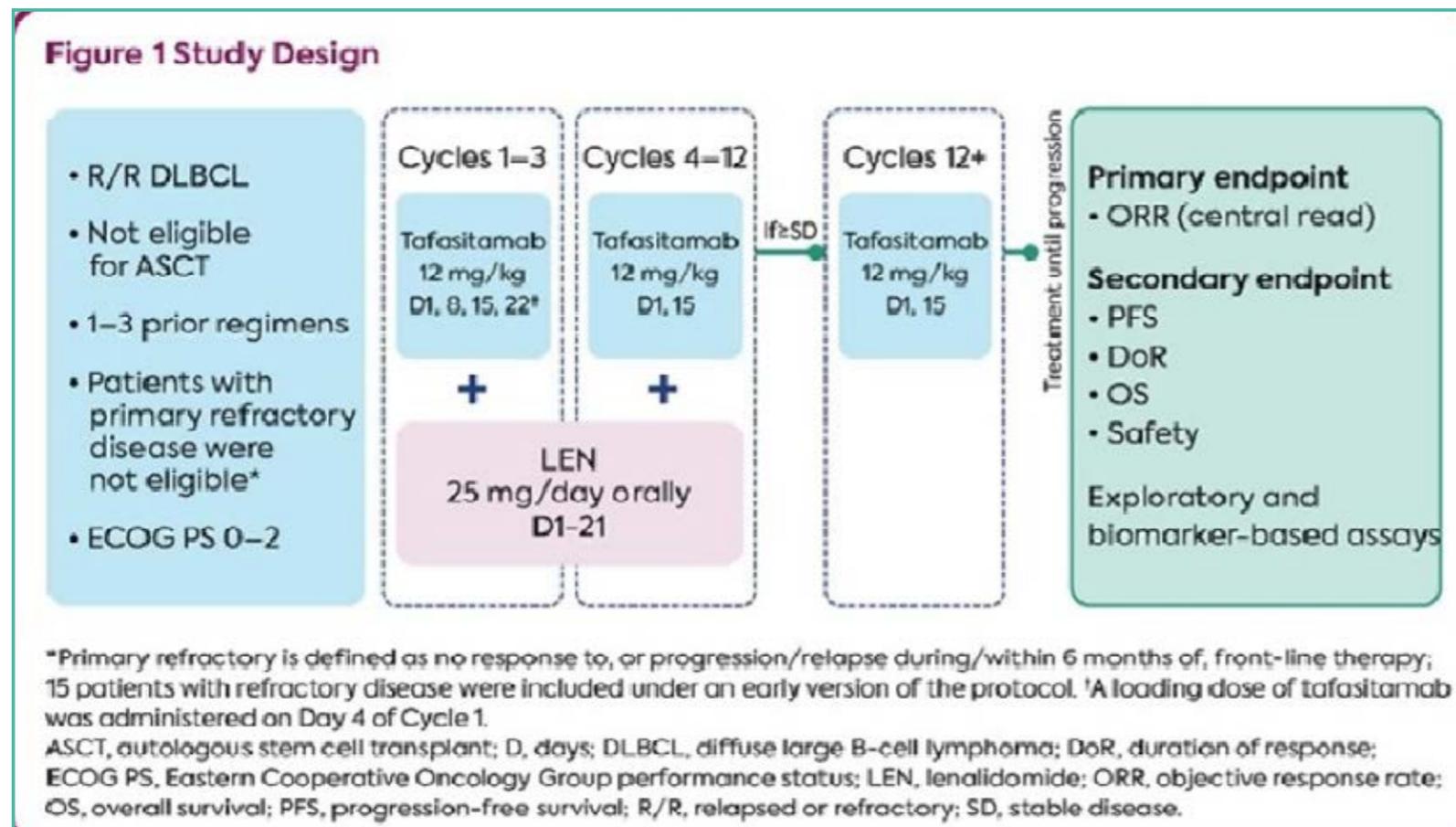
Per quanto riguarda le caratteristiche di base della popolazione studiata, l'età mediana al basale era di 72 anni (range: 41,0-86,0), e oltre la metà dei pazienti (56,2%) aveva un'età superiore a 70 anni. Inoltre, poco più della metà (53,8%) era di sesso maschile. Tre quarti dei partecipanti avevano una malattia in stadio da III a IV secondo la classificazione di Ann Arbor e la metà aveva un punteggio dell'Indice Prognostico Internazionale (IPI) compreso fra 3 e 5; inoltre, il 55% presentava al basale un valore di lattato deidrogenasi (LDH) elevato.

Il 18,8% dei pazienti presentava una refrattarietà primaria, il 43,8% era risultato refrattario all'ultima linea di terapia e l'11,2% in precedenza era stato sottoposto a un trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche.

Risposte durature a lungo termine e beneficio maggiore in seconda linea

I dati relativi ai tassi di risposta sono risultati generalmente coerenti con quelli dell'analisi primaria e quelli osservati con un follow-up di 3 anni.

Complessivamente, l'ORR è risultato del 57,5% (IC al 95% 45,9%-68,5%), con un tasso di risposta completa del 41,3% e un tas-



so di risposta parziale del 16,3%. Risultati precedenti avevano mostrato un ORR del 55%, con un tasso di risposta completa del 37% e un tasso di risposta parziale del 18%. I dati a 3 anni, inoltre, avevano sostanzialmente confermato i risultati sopra riportati, con un ORR del 57,5%, un 40% di risposte complete e un 17,5% di risposte parziali.

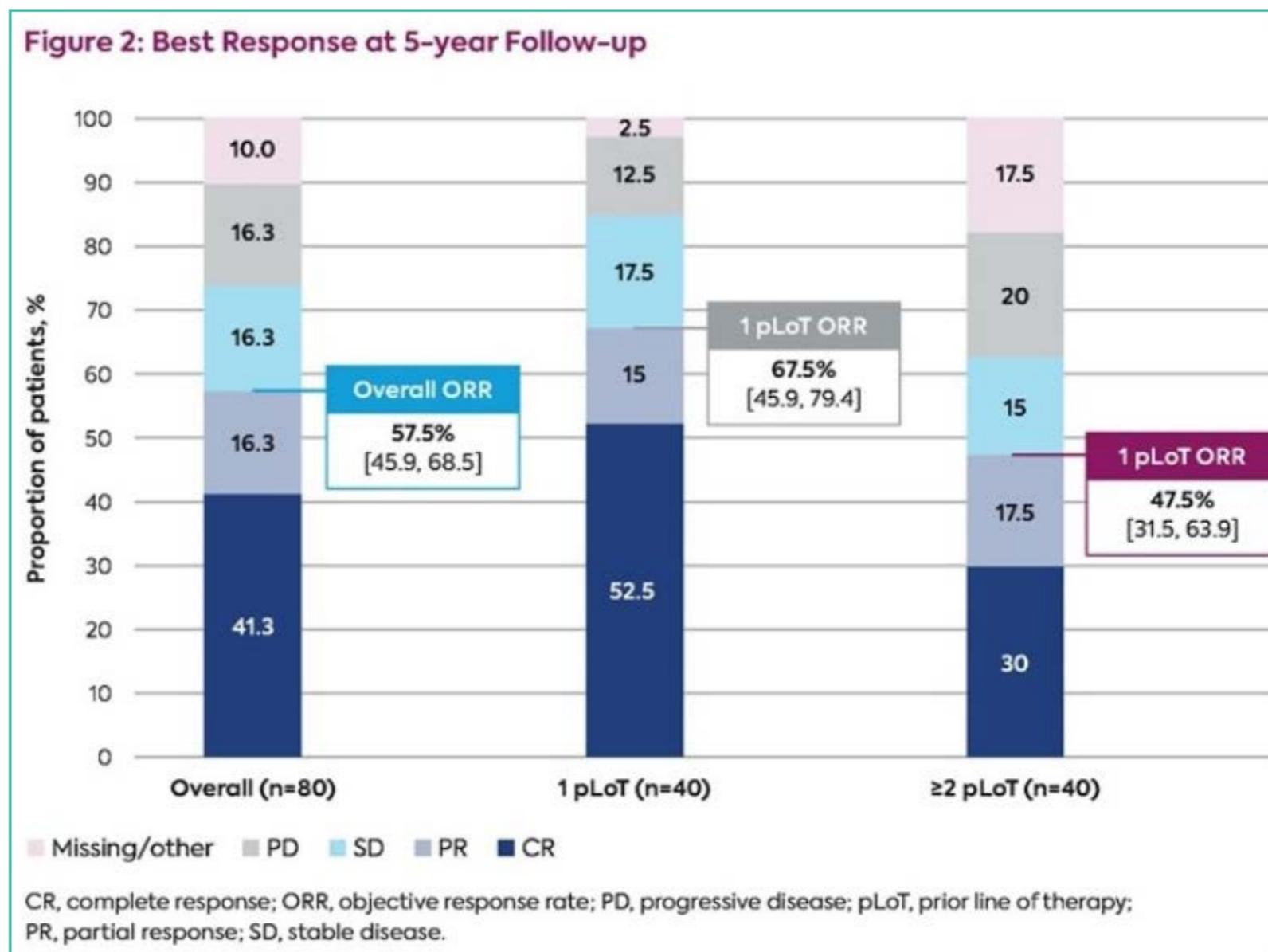
Analizzando i tassi di risposta in funzione del numero di linee di terapia effettuate in precedenza, si è osservato, come atteso, un beneficio maggiore quando il trattamento è stato effettuato in seconda linea. Infatti, nei 40 pazienti trattati in precedenza con una sola linea di terapia, l'ORR è risultato del 67,5% (IC al 95% 45,9%-79,4%), con tassi di risposta completa e parziale rispettivamente del 52,5% e 15%. Nei 40 pazienti trattati con almeno due linee, invece, l'ORR è risultato complessivamente del 47,5% (IC al 95% 31,5%-63,9%), con tassi di risposta completa e parziale rispettivamente del 30% e 17,5%.

«Un altro dato importante dello studio L-MIND mostra come il trattamento con tafasitamab-lenalidomide sia più efficace alla prima ricaduta, in quei pazienti, quindi, che hanno alle spalle solo una linea di terapia, rispetto a pazienti che invece ne hanno già effettuate due o più di due, a indicare come già alla prima ricaduta pazienti non eleggibili al trapianto possano essere avviati a una terapia di salvataggio con questa combinazione, che ha dimostrato di avere un potenziale curativo», ha sottolineato Di Rocco.

Sopravvivenza a lungo termine

Per quanto riguarda i risultati di sopravvivenza, nella popolazione complessiva, con un follow-up mediano di 45,6 mesi, la mediana di PFS è risultata pari a 11,6 mesi (IC al 95% 5,7-45,7).

Anche in questo caso, il trattamento in studio ha mostrato di offrire un beneficio maggiore nei pazienti meno pretrattati. Infatti, nel sottogruppo trattato in precedenza con una sola linea di terapia, con un follow-up mediano di 57,6 mesi (IC al 95% 26,5-60,7) la mediana di PFS è risultata di 23,5 mesi (IC al 95% 7,4-NR), mentre nei pazienti trattati precedentemente con al-



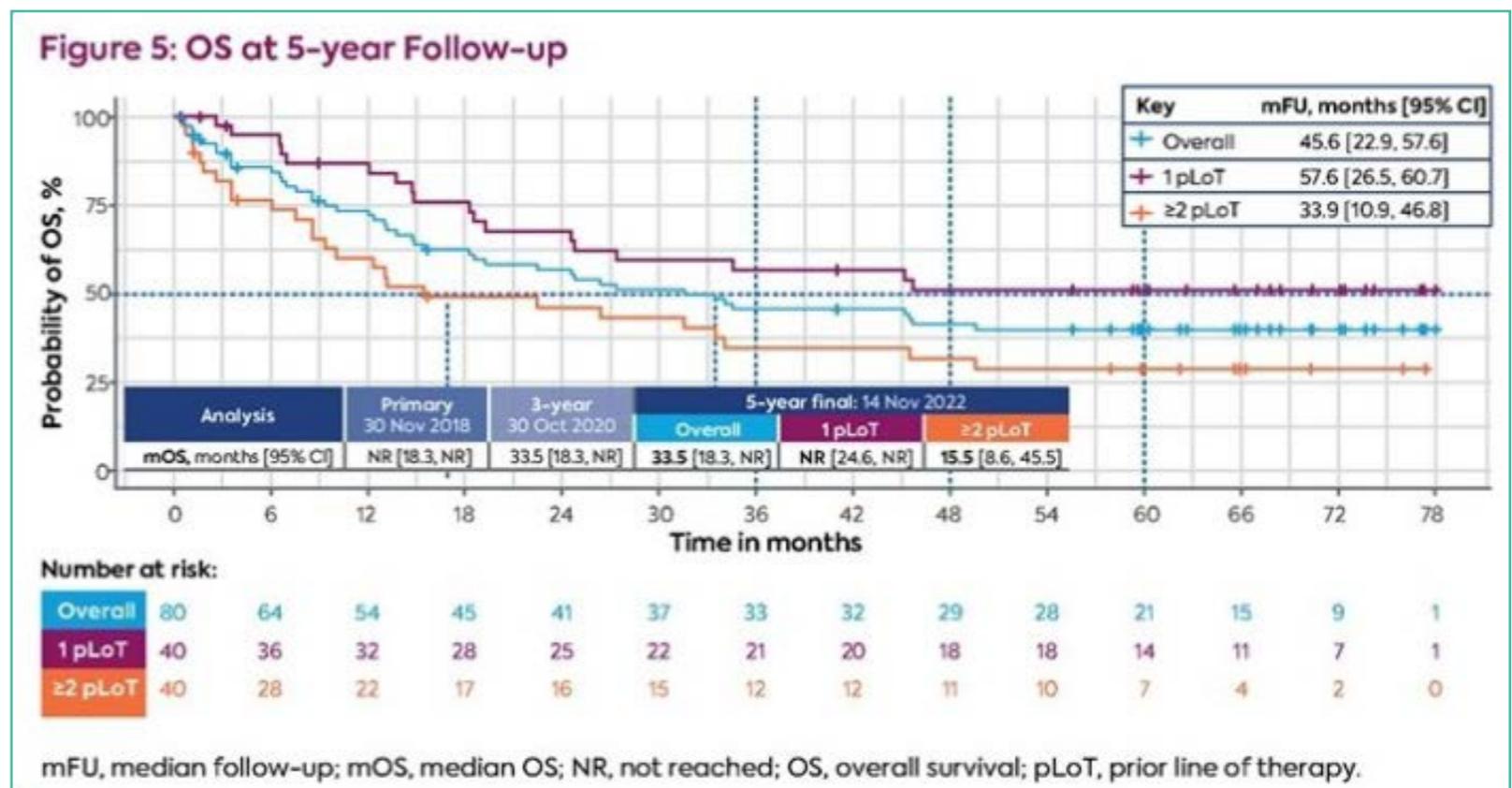
LYMPHOMA

meno due linee di terapia, con un follow-up mediano di 33,9 mesi [IC al 95% 10,9-46,8] la mediana di PFS è risultata di 7,6 mesi [IC al 95% 2,7-45,5].

Nel complesso, con un follow-up mediano di 45,6 mesi, l'OS mediana è risultata di 33,5 mesi [IC al 95% 18,3-NR]. Tuttavia, nei pazienti trattati in precedenza con una sola linea di terapia, la mediana di OS non è stata raggiunta [IC al 95% 24,6-NR; follow-up mediano di 57,6 mesi], mentre è risultata di 15,5 mesi [IC al 95% 8,6-45,5; follow-up mediano di 33,9 mesi] nei pazienti già trattati con almeno due linee di terapia.

Dei 26 pazienti che hanno completato il trattamento ottenendo una risposta, 23 hanno raggiunto una risposta completa e tre una risposta parziale. Due di questi pazienti, che avevano ottenuto entrambi una risposta completa, sono poi deceduti a causa della progressione di malattia, mentre altri tre (di cui uno aveva

raggiunto una risposta completa e due una risposta parziale) sono deceduti per motivi diversi dal linfoma diffuso a grandi cellule B. Inoltre, quattro pazienti, che avevano tutti risposto in modo completo, sono stati trattati con una successiva terapia anti-linfoma e due di essi sono deceduti a causa della progressione della malattia.



Sicurezza della combinazione confermata

Per quanto riguarda la sicurezza del trattamento in studio, dai nuovi dati non emergono particolari novità rispetto al profilo emerso nelle analisi precedenti, che risulta sostanzialmente confermato da questo aggiornamento.

«Le analisi relative alla sicurezza a lungo termine della combinazione confermano che il profilo di tossicità del trattamento è correlato per lo più alla tossicità della lenalidomide, per cui ci si aspetta una tossicità ematologica e una tossicità extra-ematologica, come la diarrea, nel primo anno di trattamento, soprattutto nei primi 3 mesi di trattamento con lenalidomide», ha sottolineato Di Rocco.

«Nel periodo del mantenimento, che si effettua con il solo anticorpo monoclonale e fino a progressione, non sono emerse tossicità a lungo termine. Pertanto, si può dire che il trattamento con tafasitamab è comunque sicuro anche sul lungo periodo», ha aggiunto l'esperta.

In generale, la frequenza degli eventi avversi emersi in corso di trattamento è diminuita dopo che i pazienti sono passati dalla combinazione al mantenimento con il solo tafasitamab, il che rappresenta un miglioramento sostanziale rispetto al profilo di sicurezza già gestibile osservato nei primi 12 mesi di terapia.

La maggior parte degli eventi avversi manifestati durante il trattamento è stata di grado 1 o 2 e tali eventi sono stati rappresentati sostanzialmente da diarrea ed edema periferico insorti durante la terapia di combinazione.

Inoltre, la maggior parte degli eventi avversi di interesse manifestati durante il trattamento è stata di natura ematologica e, di nuovo, è stata riscontrata nel periodo di trattamento combinato.

Gli autori sottolineano anche che si è osservata una bassa incidenza di reazioni infusionali e di infezioni di grado 3 o superiore.

Infine, nel primo anno di trattamento si sono registrati un caso di leucoencefalopatia multipla progressiva e un caso di sindrome da rilascio da citochine, eventi avversi che non si sono presentati in nessun paziente una volta iniziato il mantenimento con il solo tafasitamab.

Potenziale curativo, da valutare ulteriormente

«Questi dati a lungo termine suggeriscono che questa immunoterapia potrebbe avere un potenziale curativo, potenziale che è in fase di valutazione in ulteriori studi», scrivono Duell e i colleghi nelle conclusioni del loro poster.

«Alla luce del fatto che la mediana della durata della risposta non è stata raggiunta, alcuni pazienti potrebbero essere effettivamente guariti, un risultato assolutamente non è scontato in soggetti con una malattia aggressiva, che recidiva dopo una prima linea di terapia con il regime R-CHOP», ha commentato, infine, Di Rocco.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J. Duell, et al. Five-year efficacy and safety of tafasitamab in patients with relapsed or refractory DLBCL: final results from the phase II L-MIND study. EHA 2023; abstract P1138. [Leggi](#)



Dott.ssa Alessandra Tedeschi

Trasformazione di Richter, promettente la combinazione
venetoclax-atezolizumab-obinutuzumab

 **GUARDA IL VIDEO**

NEOPLASIE MIELOPROFLIFERATIVE

Mielofibrosi a rischio intermedio/alto, jaktinib meglio dell'idrossiurea in studio di fase 3

Mielofibrosi, ruxolitinib migliora sintomi e volume della milza indipendentemente da anemia e status trasfusionale

Policitemia vera, rusfertide offre un controllo duraturo dell'ematocrito nei pazienti dipendenti da flebotomia

 **Intervista** Prof. Francesco Passamonti

Mielofibrosi a rischio intermedio/alto, jaktinib meglio dell'idrossiurea in studio di fase 3

I pazienti con mielofibrosi a rischio intermedio-2 o elevato trattati con il nuovo inibitore di JAK/ACVR1 jaktinib, hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della percentuale di coloro che hanno ottenuto una riduzione del volume della milza di almeno il 35% rispetto al basale (SVR35) alla settimana 24, rispetto a quelli trattati con idrossiurea, nello studio di fase 3 **ZGJAK016** presentato di recente al congresso della European Hematology Association (EHA), tenutosi a Francoforte.

Alla data di chiusura della raccolta dei dati, il 28 aprile 2022, i risultati dell'analisi intermedia dello studio hanno mostrato che il tasso di SVR35 alla settimana 24, valutato dal comitato di revisione indipendente (IRC) del trial, era del 72,3% (IC al 95% 57,4%-84,4%) nel gruppo trattato con jaktinib (47 pazienti) contro 17,4% (IC al 95, 5,0%-38,8%) nel gruppo di confronto (23 pazienti; $P \leq 0,0001$).

Inoltre, i migliori tassi di risposta splenica sono risultati rispettivamente dell'80,9% e 26,1% ($P \leq 0,0001$), mentre la variazione percentuale massima mediana del volume della milza rispetto al basale, valutata dall'IRC del trial, è risultata rispettivamente pari a -46,6% e -18,5%.

«Nella mielofibrosi, la Food and drug administration ha approvato tre inibitori di JAK, tra cui ruxolitinib, fedratinib e pacritinib», ha spiegato durante la sua presentazione **Jie Jin**, professoressa di medicina presso il Dipartimento di Ematologia del First Affiliated Hospital della Zhejiang University di Hangzhou, in Cina. «Attualmente, in Cina, ruxolitinib è l'unico farmaco disponibile per questi pazienti», ha aggiunto l'autrice.

Il disegno dello studio

Lo studio ZGJAK016 (NCT04617028) è un trial multicentrico, in doppio cieco, con braccio di controllo attivo, che ha arruolato pazienti adulti con mielofibrosi a rischio intermedio-2 o alto secondo il Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS), con uno performance status ECOG di 1 o 0. I pazienti dovevano anche avere una milza palpabile di almeno 5 cm sotto il margine costale sinistro, un conteggio piastrinico di almeno $100 \times 10^9/l$ e non essere stati mai sottoposti prima a nessun trattamento o al massimo a un trattamento di non più di 10 giorni con un inibitore di JAK.

Dopo un periodo di screening di 28 giorni, i pazienti arruolati sono stati assegnati in modo casuale secondo un rapporto 2:1 al trattamento con jaktinib 100 mg due volte al giorno più un placebo o idrossiurea 0,5 g due volte al giorno più un placebo per quattro cicli di trattamento di 6 settimane ciascuno. Alla settimana 24 è iniziato il periodo di estensione, e i pazienti che hanno raggiunto l'SVR35 hanno continuato il trattamento assegnato inizialmente, mentre quelli che non hanno raggiunto tale risultato sono stati trattati con jaktinib 100 mg due volte al giorno fino al raggiungimento dei criteri di interruzione del trattamento. I pazienti sono stati stratificati in base alla categoria di rischio secondo il DIPSS (intermedio-2 vs alto).

L'endpoint primario dello studio era il tasso di SVR35 alla settimana 24, misurato mediante imaging (risonanza magnetica o tac) e valutato dall'IRC. Gli endpoint secondari principali comprendevano, invece, l'SVR35 valutato dai ricercatori alla



settimana 24, il tasso di migliore risposta della milza (definito come il raggiungimento dell'SVR35 in qualsiasi momento), la proporzione di pazienti con una riduzione del punteggio totale dei sintomi sulla base del MPN-SAF Total Symptom Score (TSS) di almeno il 50%, il miglioramento dell'anemia e la sicurezza.

Caratteristiche di base ben bilanciate nei due bracci di trattamento

Le caratteristiche di base dei partecipanti erano ben bilanciate tra i due bracci. l'età mediana era di 63 anni (range: 46-76) in quello assegnato a jaktinib e 62 anni (range: 42-74) in quello trattato con idrossiurea. La maggior parte dei pazienti in entrambi i bracci erano donne (rispettivamente 61,7% e 60,9%), apparteneva alla categoria di rischio intermedio-2 del DIPSS (89,4% e 87,0%), non era mai stata trattata in precedenza con un inibitore di JAK (97,9% e 91,3%), era portatrice della mutazione V617F di JAK2 (59,6% e 69,6%) e aveva una mielofibrosi primaria (70,2% e 73,9%).

I volumi mediani della milza erano rispettivamente di 1389,7 cm³ (range: 433,6-5070,5) e 1249,1 cm³ (range: 579,6-3011,4). Inoltre, i livelli mediani di piastrine e emoglobina erano simili nei due bracci di trattamento.

Beneficio di SVR35 osservato in tutti i sottogruppi di pazienti

La maggior parte dei pazienti nel braccio trattato con jaktinib (l'89,4%) ha completato 24 settimane di trattamento ed è entrata nel periodo di estensione dello studio (l'83%). Nel braccio di controllo, le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente del 69,6% e del 69,6%.

Quattro pazienti sono deceduti nel braccio sperimentale, a fronte di uno nel braccio trattato con l'idrossiurea, ma nessun decesso è stato ritenuto correlato al trattamento.

Ulteriori risultati dello studio hanno mostrato che il beneficio di SVR35 associato al trattamento con jaktinib rispetto a quello con idrossiurea si è osservato in tutti i sottogruppi predefiniti. Le differenze più significative nel tasso di SVR35 a favore di jaktinib sono state osservate nei pazienti con un punteggio del MPN-SAF TSS basale superiore alla mediana (72%; IC al 95% 35,5%-85%), in quelli appartenenti alla categoria di rischio intermedio-2 del DIPSS (66,2%; IC al 95% 42,2%-80,4%) e quelli portatori della mutazione V617F di JAK2 (63,4%; IC al 95% 35,0%-81,2%).

Un numero superiore di pazienti nel braccio jaktinib ha ottenuto una riduzione del MPN-SAF TSS rispetto al braccio tratta-

to con idrossiurea in ogni momento di valutazione considerato nell'analisi intermedia: alla settimana 6 (55,3% contro 34,8%), alla settimana 12 (59,6% contro 43,5%), alla settimana 18 (66,0% contro 39,1%) e alla settimana 24 (63,8% contro 43,5%).

I livelli di emoglobina sono aumentati nel braccio jaktinib e diminuiti nel braccio di controllo. Dei sette pazienti trattati con jaktinib che hanno richiesto una trasfusione di globuli rossi, cinque hanno ottenuto una riduzione del 50% delle unità di trasfusione di globuli rossi entro la settimana 24, a fronte di due dei cinque trattati con idrossiurea che hanno richiesto una trasfusione.

Risultati di sicurezza

Relativamente alla sicurezza quasi tutti i pazienti nei due bracci hanno manifestato un effetto avverso durante il trattamento di qualsiasi grado, rispettivamente il 97,9% con jaktinib e il 100% con idrossiurea; inoltre, la maggior parte dei pazienti in entrambi i bracci ha manifestato un effetto avverso durante il trattamento di grado 3 o superiore (51,1% contro 60,9%).

Eventi avversi severi sono stati riscontrati nel 27,7% dei pazienti nel braccio jaktinib e nel 47,8% di quelli del braccio idrossiurea. In entrambi i bracci sono stati riportati effetti avversi manifestati durante il trattamento che hanno richiesto una riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento stesso (23,4% e 34,8%) o la sua interruzione definitiva (8,5% e 17,4%).

Nel braccio jaktinib, gli effetti avversi manifestati durante il trattamento più comuni di qualsiasi grado sono stati trombocitopenia (40,4%), anemia (38,3%), infezioni del tratto respiratorio (21,3%), leucopenia (14,9%), febbre (12,8%) e riduzione dei livelli ematici di bilirubina nel sangue (12,8%); quelli di grado 3 o superiore più comuni sono stati anemia (25,5%), trombocitopenia (17,0%), leucopenia (2,1%), neutropenia (2,1%) e riduzione della conta linfocitaria (2,1%).

Nel braccio idrossiurea, gli effetti avversi manifestati durante il trattamento più comuni di qualsiasi grado sono stati trombocitopenia (52,2%), anemia (52,2%), leucopenia (30,4%), neutropenia (26,1%), riduzione del conteggio dei linfociti (26,1%) e riduzione della bilirubina nel sangue (26,1%), mentre quelli di grado 3 o superiore più comuni sono stati anemia (43,5%), trombocitopenia (39,1%), leucopenia (21,7%), neutropenia (21,7%) e riduzione della conta linfocitaria (13,0%).

«Al momento di questa analisi intermedia, jaktinib ha dimostrato un trend di miglioramento nella risposta relativa ai sintomi rispetto all'idrossiurea», ha detto Jin. Inoltre, ha sottolineato l'autrice, «nel braccio trattato con jaktinib sono state riscontrate meno citopenie rispetto a quello trattato con idrossiurea. I nostri risultati dimostrano che jaktinib potrebbe costituire una nuova opzione di trattamento per i pazienti con mielofibrosi a rischio intermedio-2 o alto secondo il DIPSS».

Elisa Spelta

Bibliografia

Y. Zhang, et al. A randomized double-blind phase 3 study of jaktinib versus hydroxyurea in patients with intermediate-2 or high risk myelofibrosis. EHA 2023; abstract S212.

[Leggi](#)

Mielofibrosi, ruxolitinib migliora sintomi e volume della milza indipendentemente da anemia e status trasfusionale

L'inibitore di JAK ruxolitinib si è dimostrato efficace nel ridurre il volume della milza e il punteggio totale dei sintomi della malattia (TSS) in pazienti affetti da mielofibrosi, indipendentemente dal loro stato di anemia e trasfusionale, secondo i dati di un'analisi *post-hoc* degli studi di fase 3 **COMFORT-I** (NCT00952289) e **COMFORT-II** (NCT00934544) presentati di recente al congresso della European Hematology Association (EHA) 2023.

Ruxolitinib

Ruxolitinib è un inibitore di JAK1/2 indicato per i pazienti con mielofibrosi a rischio intermedio o alto. L'approvazione delle agenzie regolatorie per il farmaco in questa indicazione si è basata sui risultati dei trial COMFORT-I e COMFORT-II. I dati hanno dimostrato che ruxolitinib ha portato a una riduzione del volume della milza, un miglioramento dei sintomi correlati alla mielofibrosi e un prolungamento della sopravvivenza complessiva rispetto al placebo, nello studio COMFORT-I, e alla migliore terapia disponibile, nel COMFORT-II.

L'anemia transitoria dose-dipendente è un effetto collaterale correlato al trattamento con ruxolitinib osservato nei trial. Nel COMFORT-I, un'anemia di grado 3/4 è stata riscontrata nel 45,2% dei pazienti trattati con ruxolitinib rispetto al 19,2% dei pazienti trattati con placebo. Inoltre, nel COMFORT-II, l'effetto collaterale grave più frequentemente riportato in entrambi i gruppi è stata l'anemia (5% con ruxolitinib rispetto al 4% con la migliore terapia disponibile).

Pertanto, nell'analisi *post-hoc* presentata durante il congresso, i ricercatori hanno cercato di determinare come un'anemia di nuova insorgenza o ingravescente correlata al trattamento con ruxolitinib influenzi la riduzione del volume della milza e il TSS in questa popolazione di pazienti.

Analisi *post-hoc*

I pazienti sono stati trattati con ruxolitinib due volte al giorno con una dose iniziale basata sul conteggio delle piastrine. Per coloro che avevano una conta piastrinica compresa fra 100 e 200 x 10⁹/l, la dose era di 15 mg, mentre per quelli con un conteggio di piastrine superiore a 200 x 10⁹/l, la dose era di 20 mg. I fattori di stratificazione dei pazienti includevano lo stato dell'anemia al basale (sì vs no) e lo stato trasfusionale al basale (dipendente dalle trasfusioni vs non dipendente dalle trasfusioni).

L'anemia è stata definita come un livello di emoglobina inferiore a 100 g/l e i pazienti sono stati considerati dipendenti dalle trasfusioni se avevano ricevuto due o più unità di globuli rossi nell'arco di 8-12 settimane prima della prima dose di ruxolitinib. Gli autori hanno suddiviso gli esiti in base alla presenza o assenza di anemia di una anemia di nuova insorgenza o in peggioramento dopo il basale, definita come una diminuzione dell'emoglobina di almeno 15 g/l o la necessità di nuove trasfusioni nelle settimane 4, 8 o 12.

In particolare, i ricercatori hanno valutato i pazienti con una riduzione del volume della milza di almeno il 35% rispetto al basale, dai dati combinati dei trial COMFORT-I e -II, alla settimana 24 e alla settimana 48, e con una riduzione del TSS del 50% o superiore alla settimana 24, dai dati del trial COMFORT-I.

Un totale di 277 pazienti è stato incluso nell'analisi. Riguardo alle caratteristiche iniziali, l'età mediana variava tra 65 e 71 anni e tra il 47% e il 56% dei pazienti erano uomini. Più della metà dei pazienti (154; il 55,6%) non era anemica al basale, il 19,9% (55 pazienti) erano anemico ma non dipendente dalle trasfusioni e il 24,5% (68) anemico e dipendente dalle trasfusioni.

Risultati

Il tasso di riduzione del volume della milza pari o superiore al 35% rispetto al basale (SVR35) alla settimana 24 nei pazienti con anemia di nuova insorgenza o in peggioramento fino alla settimana 12, è risultato del 48,8% nei pazienti non anemici al basale, del 33,3% in quelli che al basale erano anemici, ma non trasfusione dipendenti e del 41,4% per quelli anemici e trasfusione dipendenti.

I tassi corrispondenti per i pazienti che non presentavano anemia di nuova insorgenza o in peggioramento alla settimana 24 sono risultati rispettivamente del 43,2%, 23,1% e 28,2%.

Alla settimana 48, l'SVR35 è stato raggiunto rispettivamente dal 42,1%, 44,1% e 34,6% dei pazienti con anemia di nuova insorgenza o in peggioramento ed erano non anemici, anemici ma non dipendenti dalle trasfusioni e anemici e dipendenti dalle trasfusioni al basale, rispetto al 42,4%, 22,2% e 27,3% di quelli che non presentavano anemia di nuova insorgenza o in peggioramento.

Una riduzione del TSS pari o superiore al 50% alla settimana 24 è stata raggiunta rispettivamente dal 51,1%, 42,1% e 46,7% dei pazienti con anemia di nuova insorgenza o in peggioramento fino alla settimana 12 e che erano non anemici, anemici ma non dipendenti dalle trasfusioni o anemici e dipendenti dalle trasfusioni al basale. Nei pazienti fino alla settimana 12 non avevano mostrato un'anemia di nuova insorgenza o in peggioramento, i tassi corrispondenti sono risultati rispettivamente del 42,9%, 40% e 54,2%.

Elisa Spelta

Bibliografia

Al-Ali HK, et al., Effect of new or worsening anemia on clinical outcomes in patients with myelofibrosis (MF) treated with ruxolitinib (RUX): a post hoc analysis of the COMFORT-I and -II trials. EHA23 Abstract PB2185. [Leggi](#)



Policitemia vera, rusfertide offre un controllo duraturo dell'ematocrito nei pazienti dipendenti da flebotomia

Nei pazienti con policitemia vera, la terapia con rusfertide (PTG-300) ha prodotto l'indipendenza dai salassi (flebotomie), con il mantenimento del controllo dell'ematocrito, e il completamento delle 12 settimane di trattamento nel 69,2% dei pazienti rispetto al 18,5% in quelli trattati con placebo, a fronte di un buon profilo di tollerabilità. Lo dicono i risultati dello studio di fase 2 **REVIVE**, presentati al convegno annuale della European Hematology Association (EHA) svoltosi recentemente a Francoforte.

«Lo studio REVIVE ha dimostrato un'efficacia significativamente superiore di rusfertide rispetto al placebo nei pazienti affetti da policitemia vera», ha dichiarato l'autrice principale dello studio, **Marina Kremyanskaya**, dell'Icahn School of Medicine del Mount Sinai Hospital di New York, durante la presentazione dei dati. «L'attuale *standard-of-care* della policitemia vera non riesce a mantenere l'ematocrito sempre al di sotto del 45%, aumentando così il rischio di eventi tromboembolici».

La policitemia vera è una neoplasia mieloproliferativa caratterizzata da un'eccessiva produzione midollare di globuli rossi e, spesso, da valori aumentati dell'ematocrito. La terapia per questi pazienti comprende salassi e utilizzo di una terapia citoriduttiva al fine di diminuire l'incidenza delle trombosi. Questo trattamento, tuttavia, non è in grado di ridurre in maniera apprezzabile l'incidenza di trombosi, che rimane due volte superiore rispetto alla popolazione generale.

L'ematocrito, infatti, se non controllato, può provocare un aumento della mortalità per cause cardiovascolari o eventi trombotici. Le linee guida del National Comprehensive Cancer Network e dello European LeukemiaNet affermano che l'ematocrito dovrebbe essere mantenuto al di sotto del 45%; nella maggior parte dei pazienti, tuttavia, l'attuale terapia standard non riesce a mantenere il target.

L'epcidina è un ormone peptidico che controlla la disponibilità di ferro per la formazione dei globuli rossi. Rusfertide è il capostipite della classe degli agenti mimetici dell'epcidina, farmaci che, simulando gli effetti dell'ormone sull'eritropoiesi, potrebbero ridurre la produzione dei globuli rossi e rappresentare una terapia aggiuntiva alla terapia standard con un'attività possibilmente migliore. Gli sperimentatori hanno valutato questa ipotesi nello studio REVIVE.

Lo studio REVIVE

Lo studio REVIVE (NCT04057040) ha valutato tollerabilità ed efficacia di rusfertide sul controllo dell'eritrocitosi nei pazienti con diagnosi di policitemia vera secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2016. I partecipanti, per essere arruolati nello studio, dovevano avere una malattia dipendente dalle flebotomie ed essere stati sottoposti ad almeno tre flebotomie in 28 settimane associate o meno a terapia citoriduttiva. Inoltre, per standardizzare il valore di ematocrito all'inizio dello

studio, tutti i pazienti dovevano aver raggiunto un valore inferiore al 45% prima della somministrazione di rusfertide.

Lo studio consisteva di tre parti: la prima comprendeva il *dose-finding* iniziale e la valutazione dell'efficacia, la seconda comprendeva la randomizzazione in cieco con prosecuzione di rusfertide o placebo e nella terza era la prosecuzione in aperto fino a 3 anni.

La sicurezza e l'efficacia erano gli endpoint chiave dello studio. L'efficacia è stata valutata determinando la percentuale dei pazienti *responder* nella seconda parte, definiti come la quota di pazienti che mantenevano l'ematocrito al di sotto del 45% la percentuale di riduzione delle flebotomie. Inoltre, gli sperimentatori hanno anche valutato la risposta della sintomatologia mediante la Myeloproliferative Neoplasm Symptoms Assessment Form Total Symptom Score.

Rusfertide è stato somministrato per via sottocutanea in dosi variabili da 10 mg a 120 mg una volta alla settimana.

Nella prima parte dello studio, che includeva 70 pazienti, è stata determinata la dose di farmaco clinicamente efficace, mediante titolazioni effettuate durante le prime 16 settimane. Inoltre, nelle settimane dalla 17 alla 28 è stata valutata l'efficacia del trattamento. Nella seconda parte dello studio, dalla veninovesima settimana, 59 pazienti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al mantenimento della terapia con rusfertide o al placebo. Infine, nella terza parte, il trattamento è proseguito per un periodo massimo di 3 anni.

Complessivamente, 53 pazienti sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria (26 trattati con rusfertide, 27 con placebo). Di questi, 52 risultano ancora in trattamento nella parte 3 dello studio.

I partecipanti alla seconda parte dello studio erano per due terzi uomini (71,7%), la maggior parte aveva un'età superiore ai 50 anni al momento della diagnosi, soffriva di policitemia vera da circa 5 anni ed era stato trattato con idrossiurea come terapia citoriduttiva principale. In tutti e due i bracci, poco più della metà dei pazienti (52,7%) al basale presentava caratteristiche di alto rischio. L'indice di massa corporea era di $28,7 \pm 4,55$ kg/m² nel braccio trattato con rusfertide e di $30,1 \pm 5,76$ kg/m² nel braccio trattato con placebo.

Risposte indipendenti dalla terapia citoriduttiva concomitante

Nei 70 pazienti arruolati nella prima parte, la terapia concomitante consisteva nei salassi per 37 pazienti o salassi associati a terapia citoriduttiva per 33 pazienti. Kremyanskaya ha precisato che l'analisi di sottogruppo ha mostrato un'efficacia di rusfertide superiore rispetto al placebo in entrambi i gruppi.

Il trattamento con rusfertide ha dimostrato di fornire altri benefici significativi: il ritardo al fallimento della terapia nei *responder* ($P < 0,0001$), nei pazienti non eleggibili alla flebotomia associata a idrossiurea ($P < 0,0001$) e in quelli con ematocrito inferiore al 45% ($P < 0,0001$).

Miglioramento dei sintomi con rusfertide

Anche se il focus della presentazione era sugli outcome osservati nella parte 2, gli sperimentatori hanno valutato anche l'andamento della sintomatologia nella parte 1 dello studio. In particolare, i sintomi moderati o gravi legati a problemi di concentrazione, prurito, affaticamento e inattività fisica sono tutti migliorati dopo il trattamento con rusfertide.

Kremyanskaya ha sottolineato che non è stato possibile confrontare in modo significativo fra i due bracci il miglioramento dei sintomi nella seconda parte dello studio, poiché la maggior

parte dei pazienti trattati con il placebo ha interrotto il trattamento prima della valutazione alla dodicesima settimana.

Buona tollerabilità

«Rusfertide è stato generalmente ben tollerato», ha dichiarato la sperimentatrice.

La maggior parte degli eventi avversi emergenti durante il trattamento è stata di grado 1/2 (83%), mentre solo il 17% dei pazienti ha manifestato eventi di grado 3 e non sono stati osservati eventi di grado 4 o 5.

Gli eventi avversi emersi durante il trattamento sono stati rappresentati da eritema (64,3%), dolore (41,4%) e prurito (40,4%), tutti a livello del sito di iniezione. Sono stati riscontrati anche affaticamento (31,4%), nodulo nel sito di iniezione (25,7%), prurito (25,7%), artralgia (25,7%), artrosi (25,7%), prurito (25,7%), artralgia (24,3%), gonfiore nel sito di iniezione (24,3%), vertigini (22,9%), cefalea (22,9%), nausea (22,9%), anemia (20,0%), COVID-19 (20%), irritazione (18,6%) ed ecchimosi (15,7%), gli ultimi due effetti entrambi a livello del sito di iniezione.

«Gli eventi avversi emergenti durante il trattamento più comuni sono state le reazioni localizzate nel sito di iniezione, la cui incidenza è diminuita proseguendo il trattamento», ha osservato Kremyanskaya. «Inoltre, gli eventi sono stati di grado 1 o 2 localizzati e generalmente non hanno richiesto l'interruzione del trattamento». Solo due eventi correlati al trattamento, trombocitosi lieve e eritema ricorrente di grado 1 nel sito di iniezione, hanno richiesto l'interruzione del trattamento.

I prossimi passi

I pazienti che hanno completato lo studio REVIVE potranno accedere allo studio PTG-300-21, uno studio di estensione separato della durata di 2 anni.

Infine, nello studio di fase 3 VERIFY (NCT05210790) si sta confrontando il farmaco con un placebo per mantenere il controllo dell'ematocrito e migliorare i sintomi della malattia in pazienti con policitemia vera.

Silvana Giaretto

Bibliografia

M. Kremyanskaya, et al. Targeted therapy of uncontrolled erythrocytosis in polycythemia vera with the hepcidin mimetic, rusfertide: - blinded randomized withdrawal results of the REVIVE study. EHA 2023; abstract LBA2710. [Leggi](#)





Prof. Francesco Passamonti

Mielofibrosi, le novità in terapia dal congresso EHA 2023

 **GUARDA IL VIDEO**

VARIE

Al Professor Robin Foà il prestigioso premio José Carreras per il contributo alla ricerca ematologica

Al Professor Gianluca Gaidano il prestigioso premio dell'EHA per la formazione dei giovani ematologi

Sindromi mielodisplastiche, luspatercept riduce la dipendenza da trasfusioni nei pazienti a rischio basso e naïve agli ESA

Beta-talassemia e anemia falciforme, conferme per exa-cel, la prima terapia CRISPR

Trombocitopenia immune persistente o cronica, robuste risposte piastriniche con cevidoplenib

Emoglobinuria parossistica notturna, promettente l'inibitore di MASP-3 OMS906

Al Professor Robin Foà il prestigioso premio José Carreras per il contributo alla ricerca ematologica

Per «l'impareggiabile competenza e dedizione nel progresso della conoscenza sulle malattie linfoproliferative croniche e acute» Robin Foà si è aggiudicato il José Carreras Award, uno dei premi alla carriera più prestigiosi per lo studio delle malattie del sangue. La cerimonia di premiazione si è tenuta a Francoforte, in occasione del congresso della European Hematology Association (EHA).

Attualmente, Foà è Professore di ematologia e responsabile della Divisione di ematologia presso la Sapienza Università di Roma.

Dopo aver conseguito la laurea in medicina a Torino, Foà si è specializzato in pediatria ed ematologia. È cresciuto professionalmente maturando esperienze preziose presso istituzioni prestigiose come l'MRC Leukaemia Unit, la Royal Postgraduate Medical School e l'Ospedale di Hammersmith di Londra. Il professore ha anche effettuato un periodo di studio presso il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York, ampliando ulteriormente la sua competenza e arricchendo i suoi sforzi nella ricerca.

I contributi dell'esperto italiano nell'ambito dell'ematologia sono innumerevoli. Le sue aree di interesse comprendono la caratterizzazione biologica delle patologie ematologiche maligne, il ruolo della biologia molecolare nella diagnosi e nel monitoraggio, l'impatto delle citochine sulle patologie linfoidi e la progettazione di strategie terapeutiche innovative per le neoplasie ematologiche.



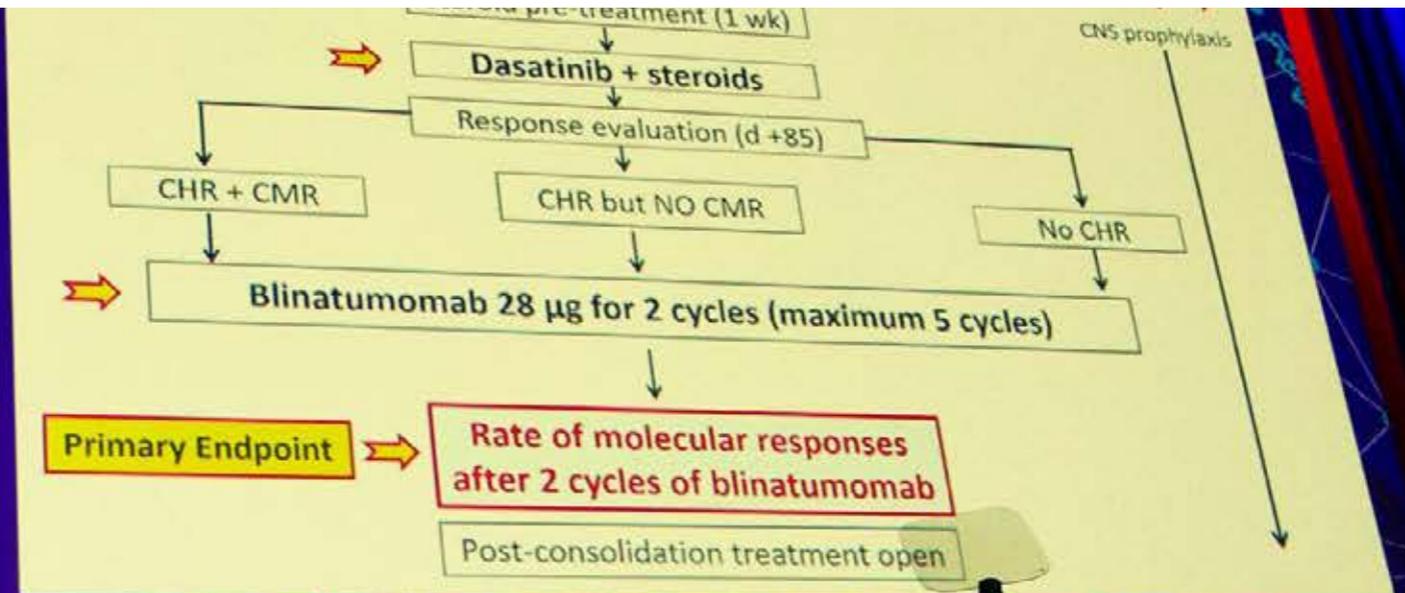
Le sue innovazioni hanno portato alla pubblicazione di oltre 850 articoli, recensioni e libri, consolidando la sua reputazione come autorevole figura nel campo.

Il contributo di Foà va oltre il suo impegno nella ricerca. Il professore ha infatti ricoperto ruoli di co-editore in riviste influenti come *Leukemia and Lymphoma* e ha ricoperto posizioni editoriali nel *British Journal of Hematology* e nel *The Hematology Journal*, dove ha svolto il ruolo di *Editor-in-Chief*.

Il suo impegno nello sviluppo dell'ematologia e nella diffusione della conoscenza in questo ambito ha lasciato un segno in-

delebile nella comunità ematologica e le sue ricerche hanno aperto la strada a miglioramenti nella diagnosi e a strategie di trattamento innovative per le patologie ematologiche.

In quanto destinatario di questo prestigioso premio, il Professore è stato invitato a tenere una coinvolgente presentazione durante la cerimonia di premiazione dal titolo "Ph+ ALL, from the worst malignancy to a chemo/transplant-free management?". La sua presentazione ha offerto spunti illuminanti sugli approcci terapeutici per affrontare questa difficile patologia ematologica.



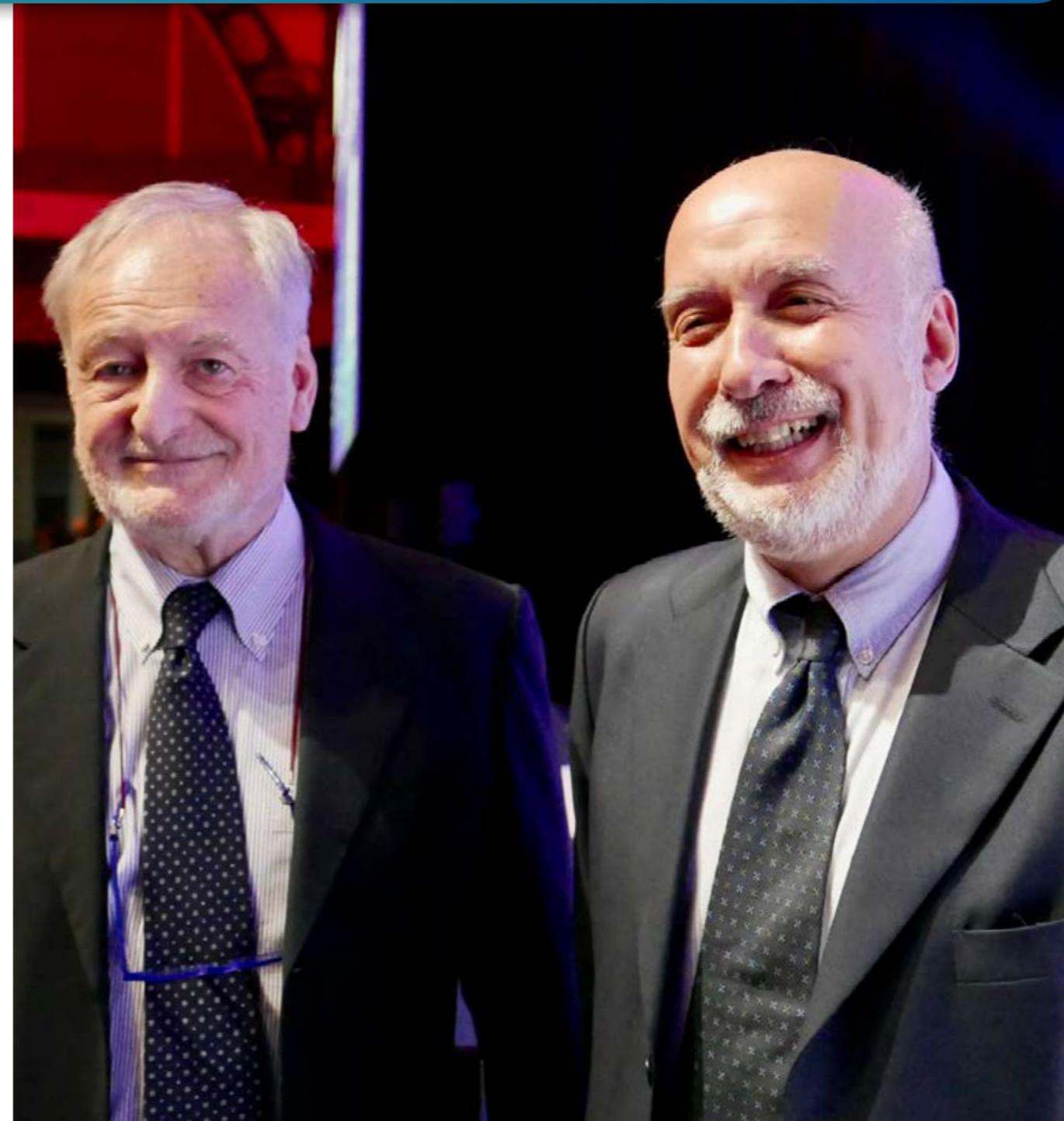
Al Professor Gianluca Gaidano il prestigioso premio dell'EHA per la formazione dei giovani ematologi

Per il suo impegno nel favorire la conoscenza e la crescita professionale degli specialisti ematologi più giovani, Gianluca Gaidano è stato insignito dell'Education & Mentoring Award, un premio importante che riconosce l'eccellenza nell'insegnamento nel campo dell'ematologia. La cerimonia di premiazione è ha avuto luogo a Francoforte, in occasione del congresso della European Hematology Association (EHA).

Gaidano è Professore di ematologia presso la Facoltà di Medicina dell'Università del Piemonte Orientale a Novara ed è Direttore della Divisione di Ematologia presso l'Ospedale Universitario Maggiore della Carità della stessa città.

Il percorso di Gaidano nell'ematologia ha avuto inizio presso l'Università di Torino, dove ha conseguito la laurea in Medicina nel 1987 e il dottorato di ricerca nel 1991. Successivamente, si è specializzato in medicina interna ed ematologia. Per arricchire ulteriormente la sua competenza, si è formato in ematologia molecolare presso l'Università della Columbia a New York, lavorando nel laboratorio di Dalla-Favera dal 1990 al 1994.

I suoi interessi di ricerca vertono principalmente sulle implicazioni cliniche della genetica molecolare nelle patologie linfoidi. In particolare, i suoi studi si concentrano su nuovi marcatori diagnostici e prognostici, oltre che su trattamenti mirati per le neoplasie delle cellule B. Inoltre, l'esperto è impegnato



nello studio delle neoplasie ematologiche che si sviluppano in pazienti immunodeficienti.

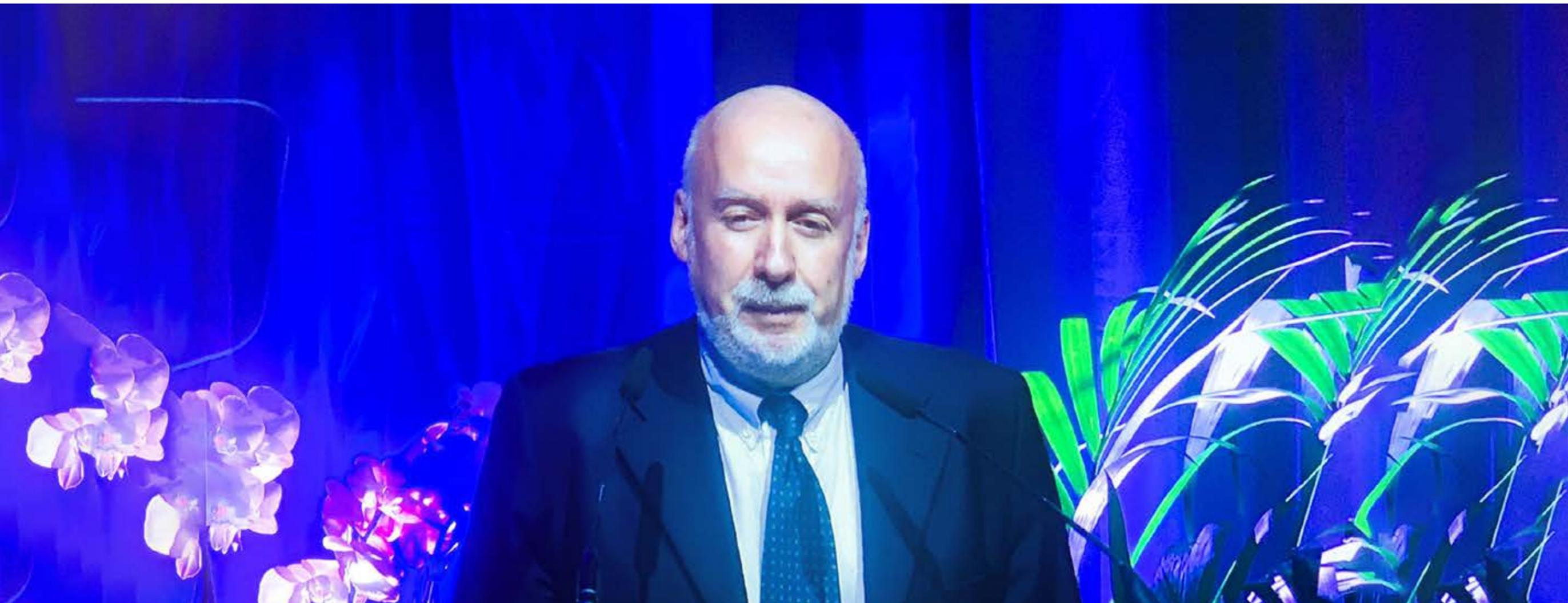
Le ricerche di Gaidano hanno portato alla pubblicazione di oltre 600 articoli scientifici e alla partecipazione alla stesura di diversi libri di ematologia e oncologia.

Come clinico e ricercatore di altissimo livello nell'ematologia, la carriera di Gaidano è riconosciuta a livello internazionale. Il professore è membro di diverse società scientifiche ematologiche e oncoematologiche, tra cui l'EHA, l'American Society of Hematology (ASH), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), l'American Association for Cancer Research (AACR), l'Henry Kunkel Society, la Società Italiana di Ematologia (SIE) e la Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES). Ha ricoperto

la carica di Presidente della SIES ed è stato membro del board dell'EHA, dove attualmente presiede il Global Outreach Program.

Il suo ampio coinvolgimento comprende anche contributi al Comitato del Programma Scientifico dell'EHA e al Comitato di Borse di Studio e Assegni, oltre al suo attuale ruolo all'interno del Comitato Educazione dell'EHA.

La sua influenza come educatore va oltre i confini geografici. In particolare, la sua partecipazione attiva ai programmi educativi dell'EHA, unita alla sua leadership come presidente del Global Outreach Program della stessa associazione, dimostra il suo impegno nel favorire la conoscenza e la crescita professionale, impegno che ha formato le vite e le carriere di tanti ematologi, lasciando un'eredità duratura nel campo dell'ematologia.



Sindromi mielodisplastiche, luspatercept riduce la dipendenza da trasfusioni nei pazienti a rischio basso e naïve agli ESA

Nei pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche a rischio da molto basso a intermedio, dipendenti dalle trasfusioni di globuli rossi e non trattati in precedenza con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il trattamento con luspatercept ha aumentato la quota di coloro che raggiungono l'indipendenza dalle trasfusioni rispetto all'epoetina alfa, un attuale trattamento standard. Lo evidenziano i risultati di un'analisi *ad interim* dello studio di fase 3 **COMMANDS**, presentati al recente convegno della European Hematology Association (EHA), a Francoforte.

Inoltre, i benefici clinici del trattamento con luspatercept rispetto all'epoetina alfa sono stati osservati anche nei pazienti portatori delle mutazioni comuni nelle sindromi mielodisplastiche (SF3B1, SF3B1a, ASXL1 e TET2) e indipendentemente dal carico mutazionale iniziale.

«Luspatercept è il primo e solo trattamento ad aver dimostrato la superiorità, in uno studio testa a testa, contro gli ESA e potrebbe portare a un cambio di paradigma nel trattamento dell'anemia associata alle sindromi mielodisplastiche a rischio più basso», ha dichiarato l'autore che ha presentato i dati, **Matteo Della Porta**, direttore della Leukemia Unit dell'Humanitas Cancer Center di Milano.

Risposte agli ESA limitate e transitorie

I pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche a basso rischio

dipendenti da trasfusioni di globuli rossi, con il tempo, sviluppano anemia cronica, sovraccarico di ferro e presentano in generale un maggior rischio di mortalità.

L'attuale terapia standard consiste nel trattamento con gli ESA. Tuttavia, questa terapia non è ottimale poiché molti pazienti presentano risposte limitate e/o transitorie, mentre altri non sono idonei al trattamento.

«Esiste pertanto un bisogno insoddisfatto di una terapia efficace per l'anemia associata alle sindromi mielodisplastiche a basso rischio», ha sottolineato Della Porta.

Luspatercept

Luspatercept, capostipite della classe degli agenti stimolanti la maturazione eritroide (EMA), è una proteina di fusione ricombinante che produce la maturazione eritroide attraverso la differenziazione dei precursori eritroidi tardivi (normoblasti) in globuli rossi funzionali e maturi nel midollo osseo.

Attualmente il farmaco è indicato per il trattamento di pazienti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindrome mielodisplastica a rischio molto basso, basso e intermedio, con sideroblasti ad anello, che hanno risposto in modo insoddisfacente all'eritropoietina o non sono idonei a questa terapia.

Al congresso europeo sono stati presentati i risultati di un'analisi *ad interim* pre-specificata su efficacia e sicurezza dello studio COMMANDS, nel quale si è confrontato luspatercept con epoetina alfa nei pazienti con sindromi mielodisplastiche per lo più a basso rischio che necessitavano di trasfusioni di globuli rossi per il trattamento dell'anemia e non erano mai stati trattati in precedenza con un ESA.

Lo studio COMMANDS

Lo studio COMMANDS (NCT03682536) è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in aperto, nel quale sono stati arruolati pazienti adulti (di almeno 18 anni) per i quali doveva essere noto il risultato dell'analisi dei sideroblasti ad anello.

Allo studio hanno partecipato 356 pazienti che sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con luspatercept (178) o epoetina alfa (178). Luspatercept è stato somministrato sottocute alla dose di 1 mg/kg ogni 3 settimane (titolazione fino a 1,75 mg/kg) e l'epoetina alfa è stata somministrata sottocute alla dose di 450 UI/kg settimanalmente (titolazione fino a 1050 UI/kg). Il trattamento è proseguito fino alla perdita dell'efficacia clinica o la progressione della malattia secondo i criteri dell'International Working Group (IWG).

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti indipendenti da trasfusioni di globuli rossi per 12 o più settimane con un aumento medio concomitante dell'emoglobina di almeno 1,5 g/dl entro le prime 24 settimane di trattamento. Gli endpoint secondari includevano, invece, il miglioramento ematologico della linea eritroide (HI-E) per almeno 8 settimane (durante le settimane dalla 1 alla 24), un'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per 24 settimane e un'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 12 settimane nelle settimane 1-24. Altri endpoint secondari ed esplorativi erano la durata dell'indipendenza dalle trasfusioni per almeno 12 settimane

(dalla settimana 1 alla fine del trattamento [EOT]), le analisi di sottogruppo, l'impatto delle mutazioni geniche associate alle sindromi mielodisplastiche sulla risposta e la sicurezza.

La risposta è stata valutata il giorno 169 e successivamente ogni 24 settimane.

Caratteristiche dei pazienti ben bilanciate nei due bracci

Le caratteristiche dei partecipanti al basale erano ben bilanciate nei due bracci.

L'età mediana era di 74 anni (range:46-93) nel braccio assegnato al trattamento con luspatercept e 75 anni (range: 33-91) nel braccio trattato con l'epoietina, i pazienti erano per lo più maschi (rispettivamente 60% e 51%), il numero mediano di trasfusioni di globuli rossi concentrati era pari a 3 per entrambi i bracci.

Inoltre, la maggior parte dei pazienti aveva un rischio basso (70,8% e 73,6%), e in misura minore un rischio intermedio (19,1% e 15,7%) e molto basso (9% e 9,6%).

Infine, i partecipanti erano per la maggior parte con sideroblasti ad anello (73% e 71,9%) e portatori di una mutazione del gene SF3B1 (62,4% e 55,6%).

Centrato l'endpoint primario

La durata mediana del trattamento è stata rispettivamente di 41,6 e 27,0 settimane nei due bracci.

Al momento della prevista analisi *ad interim* dei dati, l'endpoint primario era stato raggiunto dal 58,5% dei pazienti (86 su 147) trattati con luspatercept e dal 31,2% di quelli trattati con epoetina alfa (48 su 154) ($P < 0,0001$).

Inoltre, il risultato relativo all'endpoint primario è stato a favore di luspatercept o simile a quello dell'epoetina alfa per tutti i sottogruppi di pazienti valutati.

Luspatercept più efficace anche sugli endpoint secondari

Luspatercept è risultato più efficace dell'epoetina alfa anche sugli endpoint secondari.

Infatti, per quanto riguarda la risposta HI-E, i pazienti che hanno raggiunto questo obiettivo sono stati il 74,1% nel braccio trattato con luspatercept contro 51,3% nel braccio trattato con l'ESA ($P < 0,0001$), mentre quelli che hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni a 24 settimane sono risultati rispettivamente il 47,6% contro 29,2% ($P = 0,0006$) e quelli che hanno raggiunto l'indipendenza trasfusionale per almeno 12 settimane rispettivamente il 66,7% contro 46,1%.

Durata raddoppiata dell'indipendenza trasfusionale con luspatercept

Complessivamente, la durata mediana dell'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 12 settimane (dalla prima settimana alla fine del trattamento) è stata quasi raddoppiata con luspatercept rispetto all'epoetina alfa: rispettivamente 126,6 e 77 settimane (HR 0,45; IC al 95% 0,260-0,798).

Inoltre, I benefici del trattamento con luspatercept sono stati osservati anche nei sottogruppi clinicamente rilevanti, compreso quello dei pazienti con sidero-

blasti ad anello (durata dell'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi per almeno 12 settimane: 120,9 giorni contro 47,0 giorni) e quello dei pazienti senza sideroblasti ad anello (non raggiunto [NE] contro 95,1 giorni).

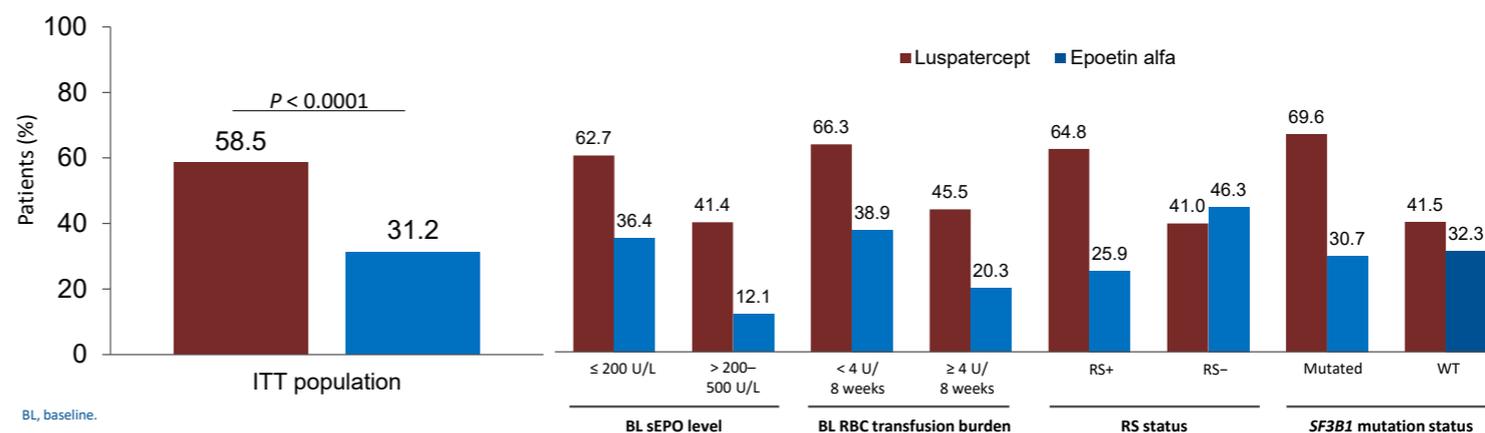
Benefici anche per carichi mutazionali alti

Anche i portatori di mutazioni di SF3B1, SF3B1, ASXL1 e TET2, hanno ottenuto una risposta clinica più favorevole con luspatercept rispetto all'epoetina alfa.

Nei pazienti con queste mutazioni specifiche delle sindromi mielodisplastiche, quelli trattati con luspatercept hanno ottenuto risposte migliori e mostrato una maggiore probabilità di ottenere un beneficio clinico, indipendentemente dal carico mutazionale complessivo.

RESULT OF RESEARCH

- Patients receiving luspatercept, regardless of subgroup, achieved transfusion independence with hemoglobin increase (primary endpoint)
- Luspatercept ~2x more likely to result in transfusion independence with hemoglobin increase than epoetin alfa



BL, baseline.



EHA2023

Profilo di sicurezza confermato

Il profilo di sicurezza di luspatercept nello studio COMMANDS è risultato in linea con quello già noto sulla base dei precedenti studi sul farmaco e non sono stati identificati nuovi segnali.

Il 92,1% dei pazienti trattati con luspatercept e l'85,2% di quelli trattati con epoetina alfa hanno sviluppato eventi avversi di qualsiasi grado durante il trattamento e rispettivamente il 4,5% e il 2,3% hanno interrotto la terapia a causa degli eventi avversi.

Gli eventi avversi emersi durante il trattamento di qualsiasi grado più comuni con luspatercept sono stati affaticamento (14,6%), diarrea (14,6%) ed edema periferico (12,9%), mentre con epoetina alfa sono stati astenia (14,2%), diarrea (11,4%) e anemia (9,7%).

In ogni caso, gli eventi avversi più comuni manifestati durante il trattamento con luspatercept sono stati da lievi a moderati, non seri e generalmente non hanno causato l'interruzione del trattamento stesso.

Il 2,8% dei pazienti trattati con luspatercept e il 4% di quelli trattati con epoetina alfa hanno manifestato progressione verso una sindrome mielodisplastica ad alto rischio e rispettivamente il 2,2% e il 2,8% un'evoluzione in leucemia mieloide acuta.

Infine, complessivamente i tassi di mortalità sono stati simili nei due bracci (18,0% contro 18,2%).

Silvana Giaretto

Bibliografia

M. G. Della Porta, et al. Luspatercept versus epoetin alfa for treatment (tx) of anemia in ESA-naïve lower risk myelodysplastic syndromes (LR-MDS) patients (pts) requiring RBC transfusions: data from the phase 3 COMMANDS study. EHA 2023; abstract S102. [Leggi](#)



Beta-talassemia e anemia falciforme, conferme per exa-cel, la prima terapia CRISPR

Entrambi gli studi registrativi su exagamglogene autotemcel (exa-cel) condotti in pazienti affetti da beta-talassemia trasfusione-dipendente (TDT) e da anemia falciforme (SCD) hanno raggiunto gli endpoint primari e secondari chiave. I risultati sono stati presentati al congresso annuale dell'Associazione Europea di Ematologia (EHA), a Francoforte.

«Questi dati confermano il potenziale di exa-cel nel rendere i pazienti con talassemia indipendenti dalle trasfusioni e quelli con anemia falciforme liberi da crisi vaso-occlusive, con un significativo miglioramento della qualità della vita», ha dichiarato **Franco Locatelli**, Professore di Pediatria all'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Direttore del Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. «Questa terapia offre una potenziale cura per i pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendente o da anemia a cellule falciformi, oltre a mostrare un profilo di sicurezza favorevole».

Nuovi dati dagli studi clinici su exa-cel

Sia CLIMB-111 che CLIMB-121 hanno raggiunto l'endpoint primario e l'endpoint secondario chiave nell'analisi *ad interim* pre-specificata per entrambi studi. Queste analisi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di exa-cel in pazienti con TDT e SCD negli studi di fase 3 in corso e nello studio di follow-up a lungo termine CLIMB-131. I dati condivisi riguardano 83 pazienti (48 con TDT e 35 con SCD) a cui è stato somministrato exa-cel con un follow-up fino a 43,7 mesi. Tutti i pazienti trattati con exa-cel hanno dimostrato un beneficio clinico e questi dati continuano a dimostrare il profilo potenzialmente trasformativo di exa-cel.

Efficacia di exa-cel nei pazienti con beta-talassemia trasfusione-dipendente

Dei 48 pazienti con TDT che erano stati trattati con exa-cel al momento dell'analisi, più della metà (58,3%) presentava genotipi associati a malattia grave, beta-zero/beta-zero o altri genotipi gravi simili a beta-zero. Al momento del cut-off dei dati, 27 pazienti con TDT erano valutabili per l'endpoint primario e per quello secondario chiave.

- In totale 24 pazienti su 27 (88,9%) hanno raggiunto l'endpoint primario, ovvero l'indipendenza dalle trasfusioni per almeno 12 mesi consecutivi (TI12) e l'endpoint secondario, ovvero l'indipendenza dalle trasfusioni per almeno 6 mesi consecutivi (TI6) con un'emoglobina media di almeno 9 g/dl (IC al 95% 70,8%-97,6%; $P < 0,0001$). La durata media dell'indipendenza dalle trasfusioni è stata di 20,5 mesi, con un massimo di 40,7 mesi.
- Dei tre pazienti che non hanno raggiunto la TI12, uno ha interrotto le trasfusioni ed è libero da trasfusioni da 2,9 mesi; gli altri due pazienti hanno avuto riduzioni sostanziali (80% e 96%) del volume trasfuso rispetto al basale.
- Gli aumenti dell'emoglobina totale si sono verificati già nei primi mesi e si sono mantenuti nel tempo. Nell'analisi di tutti i pazienti trattati con exa-cel, l'emoglobina totale media era ≥ 11 g/dl al mese 3 e ≥ 12 g/dl dal mese 6 in poi, con una distribuzione pancellulare dell'emoglobina fetale.
- La proporzione media di alleli BCL11A modificati è rimasta stabile nel tempo nel midollo osseo e nel sangue periferico, indicando il successo dell'editing permanente nelle cellule staminali ematopoietiche a lungo termine.

- I pazienti hanno anche registrato miglioramenti clinicamente significativi negli esiti riferiti dai pazienti (PROs).

Efficacia di exa-cel in pazienti affetti da anemia falciforme

Dei 35 pazienti con SCD trattati con exa-cel, 17 pazienti erano valutabili per l'endpoint primario e per l'endpoint secondario al momento del cut-off dei dati.

- Complessivamente 16 pazienti su 17 (94,1%) hanno raggiunto l'endpoint primario, ovvero l'assenza di crisi vaso-occlusive (VOC) per almeno 12 mesi consecutivi (VF12) (IC al 95% 71,3%-99,9%; $P=0,0001$). La durata media di assenza di VOC è stata di 18,7 mesi, con un massimo di 36,5 mesi. Inoltre, 17 pazienti su 17 (100%) hanno raggiunto l'endpoint secondario, ovvero l'assenza di ricoveri ospedalieri correlati alle VOC per almeno 12 mesi consecutivi (HF12) (IC al 95% 80,5%-100,0%; $P < 0,0001$).
- L'unico paziente che non ha raggiunto la VF12 ha raggiunto

la HF12 e presenta una serie di comorbidità complesse, tra cui una storia di dolore cronico.

- Un paziente che ha raggiunto la VF12 ha avuto una VOC 22,8 mesi dopo l'infusione di exa-cel in seguito a un'infezione da parvovirus. Da allora questo paziente si è completamente ripreso dall'infezione ed è rimasto libero da VOC.
- Gli aumenti dell'emoglobina fetale e dell'emoglobina totale si sono verificati precocemente, nei primi mesi, e si sono mantenuti nel tempo. Nell'analisi di tutti i pazienti che hanno ricevuto exa-cel, l'emoglobina fetale media era superiore al 30% dell'emoglobina totale al mese 3 e si è poi mantenuta a circa il 40,0% durante il follow-up, con una distribuzione pancellulare.
- La proporzione media di alleli BCL11A modificati è rimasta stabile nel tempo nel midollo osseo e nel sangue periferico, indicando il successo dell'editing permanente nelle cellule staminali ematopoietiche a lungo termine.
- I pazienti hanno anche registrato miglioramenti clinicamente significativi negli esiti.



Sicurezza di exa-cel in tutti i pazienti

Il profilo di sicurezza di exa-cel è stato generalmente coerente con quello del condizionamento mieloablativo con busulfano e il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche. Tutti i pazienti hanno mostrato l'attecchimento dei neutrofili e delle piastrine dopo l'infusione di exa-cel.

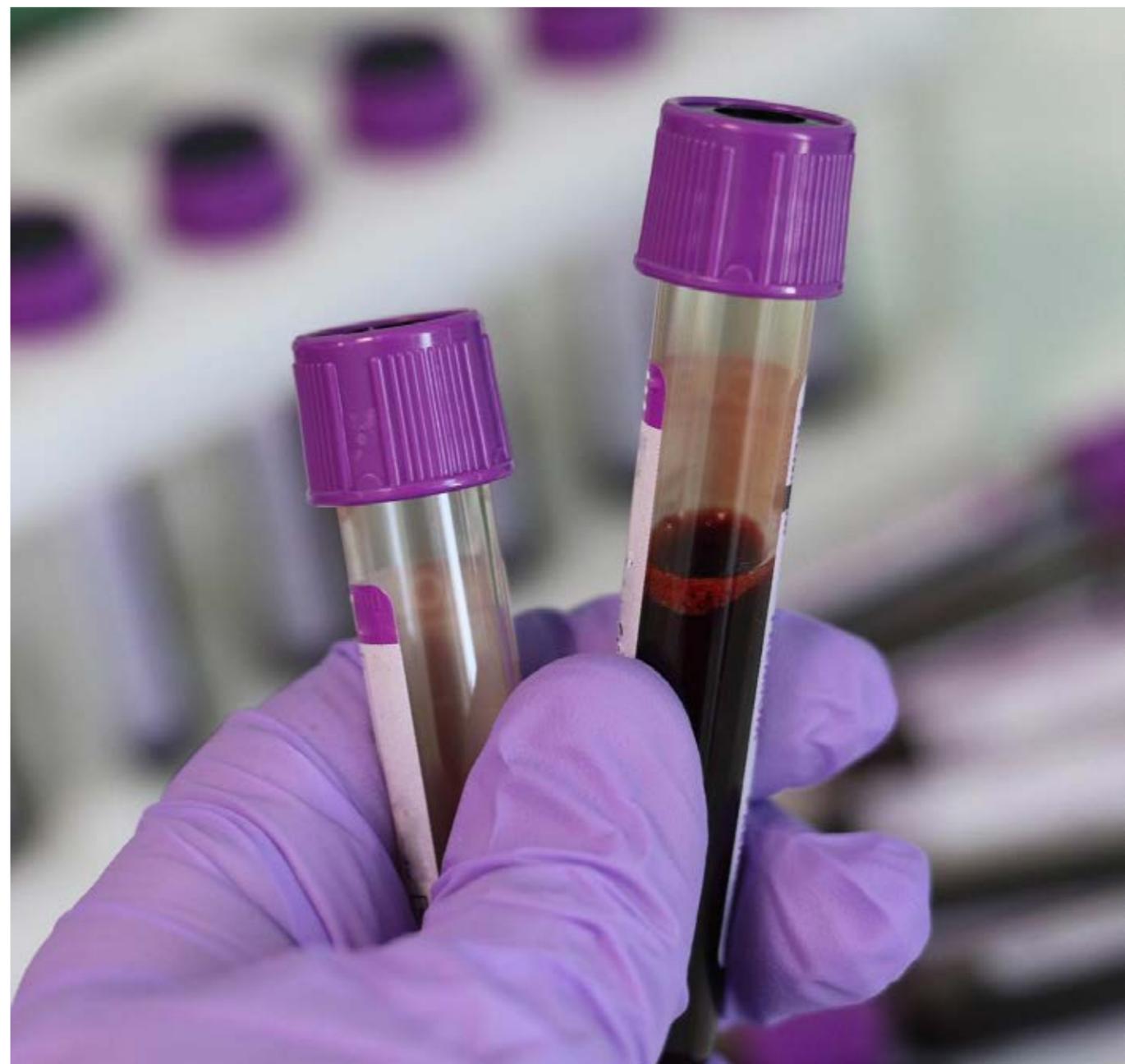
Come precedentemente riportato, due pazienti con TDT hanno manifestato eventi avversi seri considerati correlati al prodotto. Un paziente ha sviluppato tre eventi avversi seri considerati correlati (linfoistocitosi emofagocitica, o HLH, sindrome da distress respiratorio acuto e cefalea) e un evento avverso serio (sindrome da polmonite idiopatica), che è stato considerato correlato sia ad exa-cel sia al busulfano. Tutte e quattro gli eventi avversi seri si sono verificati nel contesto della HLH nel periodo peri-trapianto e si sono risolti. Un paziente ha avuto eventi avversi seri di ritardato attecchimento dei neutrofili e trombocitopenia, entrambi considerati correlati ad exa-cel e busulfano, ed entrambi risolti. Tra i 35 pazienti con SCD, non ci sono stati eventi avversi seri considerati correlati ad exa-cel.

Come precedentemente riportato, un paziente adulto con SCD ha sviluppato polmonite e insufficienza respiratoria in seguito all'infezione da SARS-CoV-2, ed è di conseguenza deceduto. Questi eventi sono stati ritenuti non correlati ad exa-cel dagli sperimentatori. Non ci sono stati altri decessi o interruzioni e non si sono verificate neoplasie in nessuno dei due studi.

La tecnica di editing genico in questi studi

Le cellule staminali e progenitrici ematopoietiche dei pazienti arruolati in questi studi vengono raccolte dal loro sangue periferico e modificate utilizzando la tecnica CRISPR/Cas9. Le cellule modificate, exa-cel, vengono quindi reinfuse nel paziente nell'ambito di un trapianto di cellule staminali, un processo che prevede, tra le altre cose, un trattamento con un

condizionamento mieloablativo con il busulfano. Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche potrebbero anche manifestarsi effetti indesiderati (da lievi a gravi) non correlati alla somministrazione di exa-cel. I pazienti vengono inizialmente monitorati per determinare quando le cellule modificate iniziano a produrre cellule ematiche mature, un processo noto come attecchimento (*engraftment*). Dopo l'attecchimento, i pazienti continuano a essere monitorati per osservare l'impatto di exa-cel su diversi parametri di valutazione della malattia e sulla sicurezza.



Trombocitopenia immune persistente o cronica, robuste risposte piastriniche con cevidoplenib

Il nuovo inibitore di SYK cevidoplenib, somministrato a una dose di 400 mg due volte al giorno, produce robuste risposte piastriniche nei pazienti con trombocitopenia immune primaria (ITP) persistente o cronica che non hanno risposto o hanno avuto una ricaduta dopo almeno una terapia precedente. È quanto emerge dai risultati di uno studio di fase 2 presentato al congresso della European Hematology Association (EHA), che si è tenuto di recente a Francoforte.

I risultati hanno mostrato che tra i pazienti trattati con cevidoplenib 400 mg due volte al giorno (22), il 64% ha avuto una risposta piastrinica, definita come un conteggio di almeno 30.000/ μ l e il raddoppio del valore di base in qualsiasi momento durante il periodo di trattamento senza l'uso di farmaci di salvataggio, rispetto al 33% dei pazienti (12); trattati con un placebo (P = 0,151). Inoltre, il 46% dei pazienti trattati con cevidoplenib 200 mg due volte al giorno (26) ha ottenuto una risposta piastrinica (P = 0,504) e il 54% di tutti i pazienti trattati con il farmaco (48) ha avuto una risposta piastrinica (P = 0,333).

«I risultati di questo studio giustificano ulteriori studi clinici su un numero maggiore di pazienti per un periodo prolungato, al fine di confermare la durabilità dei benefici clinici di cevidoplenib», ha dichiarato l'autore principale del trial, **Jun-Ho Jang**, della Divisione di Ematologia Oncologica presso il Samsung Medical Center di Seoul (Corea del Sud), durante la presentazione dei dati.

La trombocitopenia immune cronica è una malattia orfana che si manifesta in circa 9,5 adulti su ogni 100.000, ed è ca-

ratterizzata da una diminuzione delle conte ematiche, nonché da ematomi e sanguinamenti eccessivi, affaticamento e un rischio aumentato di tromboembolia.

Le attuali opzioni terapeutiche di prima linea comprendono i corticosteroidi e infusioni di immunoglobuline, mentre la terapia di seconda linea si basa essenzialmente sugli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-RA), rituximab, fostamatinib o la splenectomia. Tuttavia, un terzo circa dei pazienti non risponde ai TPO-RA. Da qui il razionale per lo sviluppo di nuovi farmaci, fra cui, appunto, cevidoplenib.

Cevidoplenib è un inibitore altamente selettivo di SYK progettato per inibire il segnale a valle dei recettori delle cellule B e i recettori Fc, risparmiando i segnali infiammatori mediati dalle cellule T e altri segnali infiammatori mediati dalle citochine. La sicurezza del farmaco nell'uomo è già stata dimostrata in diversi trial clinici.

Il disegno dello studio

Lo studio presentato al congresso europeo (NCT04056195) è un trial multicentrico di fase 2, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo che ha coinvolto 60 pazienti con una diagnosi di ITP primaria persistente o cronica. I pazienti dovevano non aver risposto o aver avuto una ricaduta a seguito di almeno una terapia precedente e dovevano avere un conteggio piastrinico inferiore a 30.000/ μ l in almeno due valutazioni a distanza di almeno 7 giorni.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale in rapporto 1:2:2 al trattamento con un placebo, cevidoplenib 200 mg due volte al giorno o cevidoplenib 400 mg due volte al giorno per 12 settimane. Le terapie di base includevano azatioprina, ciclosporina, mofetil micofenolato e corticosteroidi.

L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che ottenevano risposta piastrinica (definita come il riscontro di una conta piastrinica $\geq 30.000/\mu\text{l}$ e di un raddoppio rispetto al basale (media di due valutazioni precedenti) in qualunque visita del periodo di trattamento e senza farmaci di salvataggio, mentre gli endpoint secondari includevano la percentuale di pazienti che hanno raggiungevano alcuno valori prefissati di conte piastriniche.

Le caratteristiche dei pazienti

Tra tutti i pazienti arruolati, l'età mediana era di 60 anni (range: 23-86), e la maggior parte era di sesso femminile (56,7%). La mediana del valore basale della conta piastrinica era pari a $8,5 \times 10^9/l$ (range: 2-27).

La maggior parte dei pazienti (68,3%) aveva già effettuato almeno tre linee di terapia e aveva un conteggio piastrinico di base inferiore a $15.000/ml$ (68,3%). Inoltre, il 63,3% non aveva risposto al trattamento precedente e l'81,7% aveva avuto una ricaduta dopo il trattamento precedente.

Altri risultati

Ulteriori dati hanno mostrato che il 50% dei pazienti nel braccio trattato con 400 mg BID ha ottenuto almeno due conteggi piastrinici consecutivi di almeno $30.000/\mu\text{l}$ contro l'8% dei controlli, trattati con il placebo ($P = 0,015$). Questa percentuale è risultata del 38% nel braccio trattato con 200 mg ($P = 0,049$).

Inoltre, il 41% dei pazienti nel braccio trattato con la dose più alta del farmaco ha raggiunto almeno due conteggi piastrini-

ci di almeno $50.000/\mu\text{l}$ rispetto all'8% dei controlli ($P = 0,055$), mentre nel braccio trattato con la dose più bassa di cevidoplenib la percentuale corrispondente è risultata del 19% ($P = 0,371$).

Infine, il 27% dei pazienti nel braccio trattato con cevidoplenib 400 mg BID ha mostrato un conteggio piastrinico di almeno $50.000/\mu\text{l}$ in almeno quattro delle sei visite finali, secondo i dati di un'analisi *post-hoc*. La percentuale corrispondente è risultata del 19% fra i pazienti trattati con 200 mg BID e dello 0% per i controlli.

Risultati di sicurezza

Per quanto riguarda la sicurezza, cevidoplenib è risultato ben tollerato e la maggior parte degli eventi avversi è stata grado 1 o 2. Inoltre, non sono emerse problematiche nuove inerenti la sicurezza rispetto ai dati già noti.

Complessivamente, il 66,7% di tutti i pazienti trattati con cevidoplenib ha manifestato almeno un effetto avverso di qualsiasi grado (AE), percentuale identica a quella riscontrata nel braccio placebo. L'incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento è risultata rispettivamente del 35,4% contro 8,3% e quella degli eventi avversi severi rispettivamente del 4,2% contro 25%, mentre l'incidenza degli eventi avversi di grado 3/4 è risultata rispettivamente del 14,6% contro 16,7% e quella degli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3/4 rispettivamente del 6,3% contro 0%.

I pazienti in cui si sono manifestati eventi avversi che hanno richiesto una riduzione del dosaggio o una sospensione della somministrazione sono stati il 12,5% fra tutti i pazienti trattati con cevidoplenib e il 16,7% fra i controlli, mentre quelli che hanno dovuto interrompere il trattamento in via definitiva sono risultati rispettivamente il 4,2% contro 8,3%. In nessuno dei due bracci, invece, sono stati segnalati eventi avversi fatali.

In conclusione

Cevidoplenib, somministrato alla dose da 400 mg due volte al giorno, è stato generalmente ben tollerato e ha mostrato una robusta risposta piastrinica in una significativa proporzione di partecipanti che avevano fallito molteplici terapie precedenti.

Come spiegano gli autori, è necessario condurre ulteriori studi clinici su un numero maggiore di partecipanti per un periodo prolungato al fine di confermare la durata dei benefici clinici.

Elisa Spelta

Bibliografia

J.H. Jang, et al. Cevidoplenib, a selective inhibitor of spleen tyrosine kinase (SYK), in persistent and chronic immune thrombocytopenia (ITP): efficacy and safety in a multicenter, placebo controlled phase 2 study. EHA 2023; abstract LBA2712. [Leggi](#)



Emoglobinuria parossistica notturna, promettente l'inibitore di MASP-3 OMS906

Un farmaco sperimentale inibitore di MASP-3, conosciuto per ora con la sigla OMS906, sembra essere in grado di normalizzare i livelli di emoglobina (Hb), lattato deidrogenasi (LDH) e reticolociti nei pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna. Lo evidenziano i risultati dell'analisi intermedia di uno studio di *proof-of-concept* presentato al congresso della European Hematology Association (EHA), a Francoforte.

Nello studio in questione, il trattamento con OMS906 ha portato all'indipendenza dalle trasfusioni la maggior parte dei 10 pazienti finora arruolati.

L'emoglobinuria parossistica notturna

La emoglobinuria parossistica notturna è una rara e pericolosa patologia ematologica caratterizzata dall'assenza delle proteine di superficie CD55 e CD59, che causa anemia emolitica. Se non trattata, la malattia può provocare un'emicrania debilitante, un aumento della mortalità, affaticamento e trombosi.

Gli inibitori del fattore 5 del complemento (C5) inibiscono l'emolisi intravascolare ma inevitabilmente portano a un'emolisi extravascolare che si realizza attraverso un pathway alternativo nel quale sono coinvolti il fattore 3 del complemento (C3), il fattore B (CFB) e il fattore D (CFD).

L'inibizione del pathway alternativo mediante inibitori di C3, CFB e CFD ha dimostrato di bloccare l'emolisi intravascolare e prevenire l'emolisi extravascolare. Il precursore di CFD, il pro-CFD, viene attivato esclusivamente da MASP-3, che a sua volta

genera continuamente CFD maturo. L'inibizione di MASP-3 blocca il pathway alternativo nel quale sono coinvolti CFD, CFB e C3.

MASP-3 nuovo bersaglio terapeutico

«MASP-3 è un attivatore chiave della via alternativa del complemento ed è un nuovo bersaglio per il trattamento dell'emoglobinuria parossistica notturna», ha spiegato durante la sua presentazione **Jens Panse**, dello University Hospital RWTH Aachen di Aachen, in Germania.

OMS906, un anticorpo monoclonale umanizzato IgG4 altamente selettivo, viene studiato nei pazienti con emoglobinuria parossistica notturna perché in grado di legarsi a MASP-3 e inibirla, come osservato in uno studio di fase 1 condotto su soggetti sani trattati con la dose da 5 mg/kg del farmaco per via sottocutanea. Nello studio, il farmaco è stato ben tollerato e ha mostrato di produrre un'inibizione significativa di MASP-3 per 42 giorni. OMS906 può essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa.

Studio *proof-of-concept*

Lo studio su OMS906 presentato a Francoforte è un trial di fase 1b (NCT05889299), nel quale, dopo il periodo di screening, l'anticorpo viene somministrato sottocute in 13 dosi da 5 mg/kg ogni 4 settimane. Il periodo di trattamento previsto è di 48 settimane e il periodo di follow-up e la visita di fine studio previsti sono di 8 settimane dopo l'ultima dose di OMS906. La raccolta dei dati intermedia è stata effettuata il 29 maggio 2023.

L'endpoint primario dello studio è rappresentato dalla sicurezza e tollerabilità, mentre l'endpoint secondario chiave è l'efficacia preliminare, valutata sulla base dell'effetto sull'emolisi e sull'anemia.

I 10 partecipanti, arruolati fra il 20 dicembre 2022 e il 3 aprile 2023, dovevano avere almeno 18 anni con una diagnosi di emoglobinuria parossistica notturna confermata attraverso la citometria a flusso, con una dimensione del clone eritrocitario superiore al 10%, essere naïve al trattamento con inibitori del complemento, avere un valore di Hb inferiore a 10,5 g/dl, un valore di LDH oltre 1,5 volte il limite superiore di normalità e aver effettuato la vaccinazione per *Neisseria meningitidis*.

Dei 10 pazienti trattati con OMS906, tutti hanno ricevuto almeno una dose, 9 due o più dosi, otto tre o più dosi, quattro quattro o più dosi e tre sei dosi.

«È importante sottolineare che questo studio ha consentito l'accesso a un trattamento a pazienti con emoglobinuria parossistica notturna per i quali non vi erano altre opzioni disponibili», ha detto Panse.

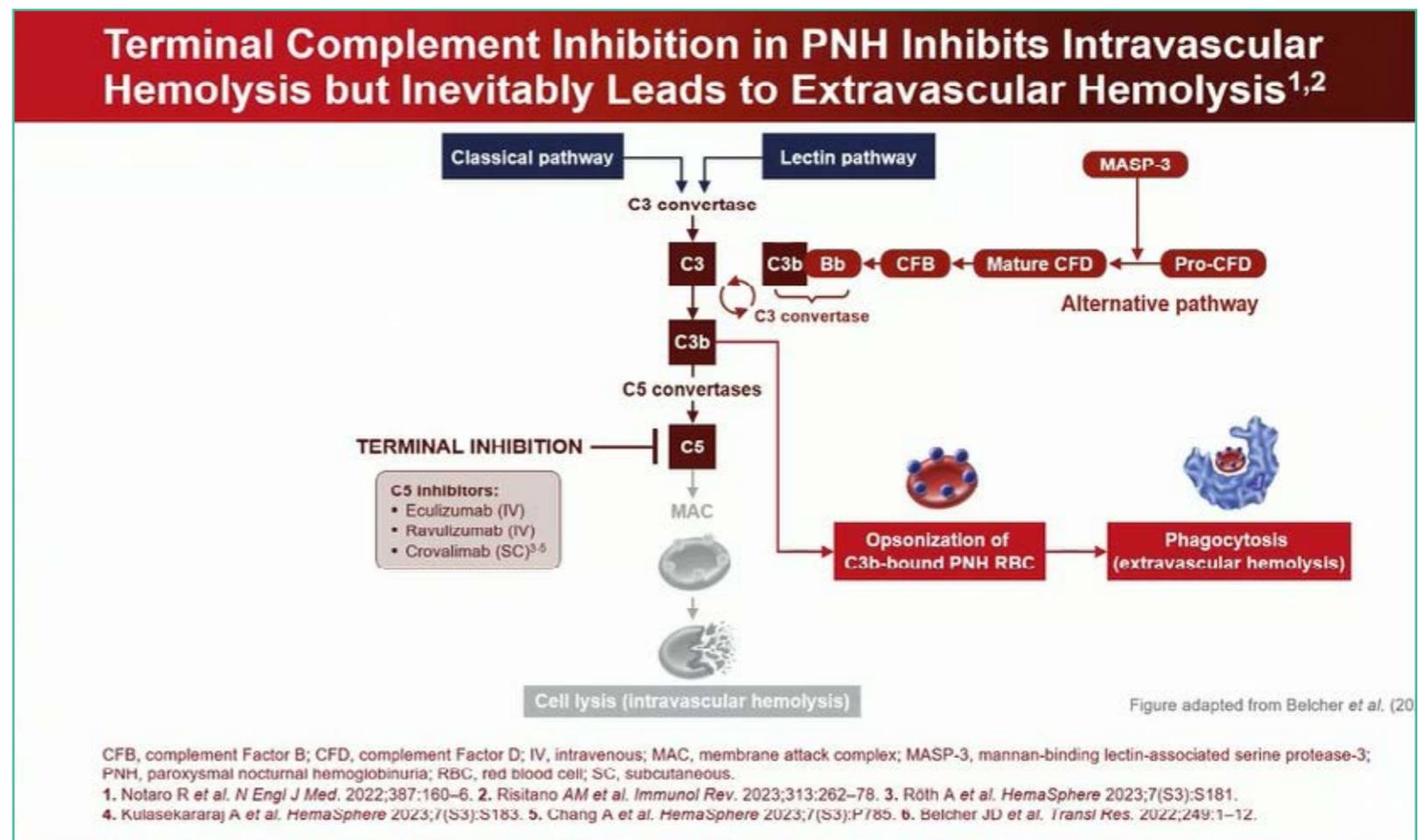
Efficacia promettente

Il trattamento con OMS906 ha migliorato rapidamente i livelli di Hb. Al momento dell'analisi ad interim, gli otto pazienti arruolati che non avevano una sindrome mielodisplastica avevano raggiunto livelli di Hgb normali. Tutti i 10 pazienti avevano ottenuto un aumento dell'Hb di almeno 2 g/dl e gli otto pazienti senza sindrome mielodisplastica avevano raggiunto un valore di Hb di almeno 12 g/dl.

Nessun paziente ha avuto necessità di trasfusioni dopo l'inizio del trattamento con OMS906.

In 7 dei 10 pazienti, inoltre, si è osservata una riduzione e normalizzazione dei livelli di LDH. Due pazienti hanno avuto un aumento dell'LDH, di cui uno a causa di un'infezione da COVID-19 all'inizio dell'arruolamento, ma il loro livello di LDH è tornato nuovamente sotto controllo in seguito. Questi aumenti di LDH per i due pazienti potrebbero suggerire un inizio di emolisi alla fine di un periodo di somministrazione, ma i livelli di Hb non sono scesi in nessuno dei due soggetti.

I dati di farmacocinetica e farmacodinamica dei pazienti finora investigati, ha spiegato Panse, aiuteranno a determinare l'aumento della dose necessario per poter passare a una somministrazione trimestrale del farmaco.



Anche il conteggio assoluto dei reticolociti è diminuito grazie al trattamento con OMS906. Infatti, i conteggi sono scesi in media di 90-133 x 10⁹/l rispetto al basale in tutte le misurazioni e 9 pazienti hanno raggiunto la normalizzazione di tali conteggi.

OMS906 ben tollerato

Panse ha riferito che il trattamento con OMS906 nello studio è stato ben tollerato, senza segnalazioni preoccupanti relativamente alla sicurezza.

Tutti i pazienti nei quali è stata segnalata una citopenia presentavano segni di insufficienza midollare sottostante, ha specificato l'autore.

Sono stati segnalati due eventi di trombocitopenia aumentata, uno di grado 1 e uno di grado 4. Due pazienti hanno manifestato una neutropenia transitoria di grado 3 e uno una riduzione dei neutrofili di grado 3. Tutti gli altri eventi sono stati di grado 1 o 2.

Panse ha sottolineato che non sono stati segnalati casi di emolisi clinica non controllata, eventi avversi vascolari maggiori

o eventi avversi gravi. Inoltre, non sono state necessarie interruzioni del trattamento e non si sono registrati decessi.

Passi futuri

Nelle sue conclusioni, Panse ha spiegato che la sperimentazione di OMS906 nei pazienti con emoglobinuria parossistica notturna continuerà valutando il trattamento per coloro che presentano una forma con deficit di GPI che hanno una risposta subottimale agli inibitori di C5 o che non sono mai stati trattati con un inibitore del complemento.

Inoltre, sono in corso di valutazione ulteriori possibili indicazioni del farmaco sperimentale.

Elisa Spelta

Bibliografia

O. Kamabeda et al. OMS906, a mannan-binding lectin-associated serine protease-3 (MASP-3) inhibitor, normalizes hemoglobin levels in treatment-naïve PNH patients: interim data from a proof-of-concept clinical trial. EHA 2023; abstract LBA2714.

[Leggi](#)





People. Passion. Possibilities.®

Facciamo la differenza
nella vita delle persone.
Sviluppiamo terapie e
soluzioni supportando
i pazienti e le comunità
in cui viviamo.
Il nostro obiettivo
è migliorare la qualità
di vita delle persone.

abbvie

abbvie.it





SOLVE
ON.



MIELOMA MULTIPLA

LEUCEMIE ACUTE

LEUCEMIE CRONICHE

LINFOMI

NEOPLASIE
MIELOPROLIFERATIVE

VARIE



MENARINI **Stemline**

#TRADUCIAMOLASCIENZAINVITA

NOI DICIAMO SCIENZA. TU DICI VIVERE.

SALTARE TIFARE TORNARE CORRERE INDOSSARE PROMETTERE IMPARARE



INNOVAZIONI CHE CAMBIANO LA VITA DEI PAZIENTI



WWW.PFIZER.IT



MIELOMA MULTIPLA

LEUCEMIE ACUTE

LEUCEMIE CRONICHE

LINFOMI

NEOPLASIE
MIELOPROLIFERATIVE

VARIE

Sei interessato all'ematologia?

Consulta gli speciali EHA di PharmaStar già pubblicati



EHA 2022



EHA 2021



EHA 2020



EHA 2017

Sei interessato all'ematologia?

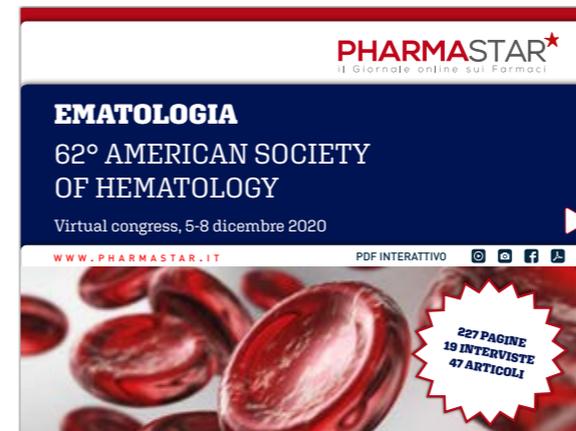
Consulta gli speciali ASH di PharmaStar già pubblicati



ASH 2022



ASH 2021



ASH 2020



ASH 2019



ASH 2018



ASH 2017



ASH 2016

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 REALIZZATO LO SPECIALE



Alessandra Terzaghi

Coordinamento editoriale, testi, videointerviste



Silvana Giaretto

Testi



Elisa Spelta

Testi

SEGUICI SU



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale online sui Farmaci

