

22° congresso EHA

# European Hematology Association

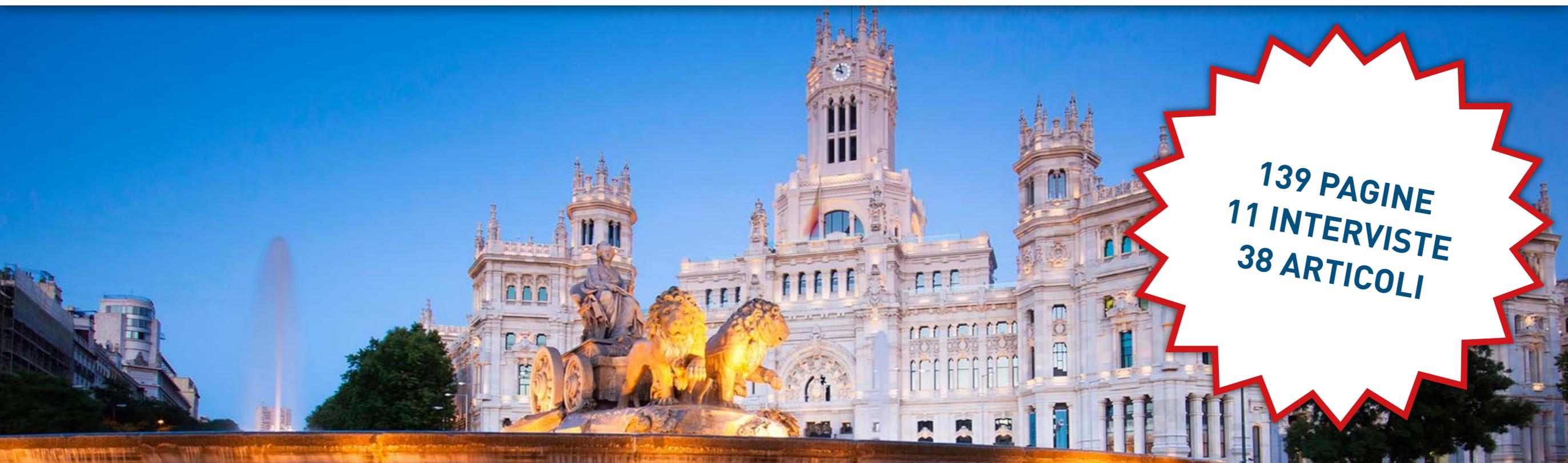
Madrid, 22-25 giugno 2017

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

PDF INTERATTIVO



**139 PAGINE  
11 INTERVISTE  
38 ARTICOLI**





# 22nd Congress of EHA

June 22-25, 2017

Madrid, Spain

[ehaweb.org](http://ehaweb.org)

# Una nuova testata scientifica per l'EHA: HemaSphere

In occasione del congresso annuale dell'EHA a Madrid, è stata presentata **HemaSphere**, la nuova testata scientifica dell'Associazione europea di ematologia, una pubblicazione realizzata in collaborazione con l'editore Wolters Kluwer.

HemaSphere è una rivista open access dedicata a sostenere la cura dell'emiatologia, la ricerca e l'istruzione in tutto il mondo. La nuova rivista di EHA intende pubblicare risultati di ricerca di base, traslazione e clinica di alta rilevanza in ematologia. Oltre alla ricerca originale, pubblicherà anche articoli di revisione e orientamento, così come discussioni sulle ricerche e sulle notizie dell'ematologia.

HemaSphere sarà sotto la guida redazionale di due Co-Editors-in-Chief, il **Dott. Andreas Engert** dell'Università di Colonia e il **Dott. Jan Cools** di KU Leuven.

"HemaSphere sarà un nuovo forum per pubblicare le migliori ricerche e ottenere aggiornamenti sui nuovi sviluppi nel campo dell'ematologia", ha di-



chiarato Cools. "Non sarà solo un'altra rivista di ematologia, ma un nuovo e diverso giornale open access, con un processo innovativo di revisione dei lavori sottoposti al giornale che porterà alla loro rapida pubblicazione e con discussioni approfondite e sintesi di nuovi sviluppi nel campo dell'ematologia", ha aggiunto il clinico.

Oltre alla pubblicazione dei nuovi studi, HemaSphere mira a diventare la principale risorsa di informazioni in ematologia, un'area che sarà visibile nella sezione HemaTopics della rivista. Questa sezione presenterà discussioni approfondite su tutti gli aspetti legati all'ematologia, tra cui riassunti di articoli importanti, relazioni su nuove terapie, dibattiti sulla politica dell'UE e altre notizie di ematologia.

# HemaSphere

POWERED BY THE EUROPEAN  
HEMATOLOGY ASSOCIATION

Be part of our  
new journal!

Submit your manuscript at  
[www.editorialmanager.com/hemasphere](http://www.editorialmanager.com/hemasphere)



Wolters Kluwer



# Eritropoietina compie 30 anni in Italia

Spegne 30 candeline l'eritropoietina, uno dei primi farmaci biotecnologici a essere introdotti in clinica. Sviluppato inizialmente per la cura dell'anemia da insufficienza renale, il farmaco ha poi trovato impiego in diverse condizioni cliniche, fino all'ultimo traguardo: il trattamento dell'anemia associata alle sindromi mielodisplastiche. Quest'ultima indicazione è prerogativa del farmaco originator, l'epoietina alfa sviluppata da Janssen. Se ne è parlato a Madrid in occasione del 22esimo congresso della European Hematology Association (Eha).

L'epoietina alfa originator, che mima l'azione dell'eritropoietina umana, è un vero e proprio "highlander" che viene prodotto ininterrottamente da tre decenni a partire dalla stessa coltura cellulare iniziale.

"Possiamo immaginare una sorta di brodo primordiale che da trent'anni viene monitorato ed equilibrato in modo che gli innumerevoli parametri per la produzione restino sostanzialmente invariati. Questo consente di avere da un lungo periodo gli stessi standard di produzione e un farmaco con garanzia della stessa composizione", spiega **Agostino Cortelezzi**, professore di Ematologia dell'Università degli Studi di Milano e direttore dell'Unità Operativa Complessa di Ematologia del Policlinico di Milano.

## L'eritropoietina ha segnato una svolta epocale nel trattamento dei pazienti anemici con insufficienza renale

L'eritropoietina arriva in Italia trent'anni fa per la terapia dei pazienti con anemia associata a insufficienza renale. Soffrire di questa condizione clinica è un problema sia in termini di cura, che di qualità di vita, perché la strada terapeutica è una sola: dialisi, spesso associata a trasfusioni frequenti.



Dott. Francesco Locatelli

Eritropoietina, 30 anni di storia

## GUARDA IL VIDEO

Una terapia, quella trasfusionale, non priva di complicanze severe come il sovraccarico di ferro, il cui smaltimento deve essere aiutato con farmaci chelanti a loro volta potenziale causa di sviluppo di serie problematiche oculari. Ma i limiti terapeutici non si fermano qui perché le trasfusioni non sempre sono in grado di garantire un recupero dei livelli di emoglobina.

L'arrivo dell'eritropoietina ha permesso di superare questi limiti, segnando una svolta nel trattamento dell'insufficienza renale e delle sue complicanze.

"I primi clinici che hanno utilizzato l'eritropoietina sono stati i nefrologi, in quanto il farmaco è stato approvato inizialmente per il trattamento dei pazienti con insufficienza renale in dialisi", spiega **Francesco Locatelli**, direttore Emerito del Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale dell'Ospedale Manzoni di Lecco. "Nella maggior parte dei casi, i soggetti in dialisi che presentavano un'anemia severa erano dipendenti dalle trasfu-

sioni. L'arrivo del farmaco ha permesso di ridurre drasticamente il numero di queste ultime fino ad arrivare a una normalizzazione dei livelli di emoglobina, oggi fino a 10-12 grammi nelle 24 ore. Appurata la possibilità di trattare con eritropoietina i pazienti in dialisi, abbiamo iniziato a somministrare il farmaco anche nei pazienti con insufficienza renale nelle fasi più precoci di malattia, non ancora dipendenti dalla dialisi. Abbiamo osservato l'efficacia del farmaco anche in questi soggetti, i quali hanno avuto la possibilità di prevenire tutte quelle complicanze associate all'anemia, che interessano tutti gli organi", continua l'esperto.

## **L'eritropoietina approda in onco-ematologia e oncologia**

Lo sbarco dell'eritropoietina in ambito oncologico e emato-oncologico è avvenuto circa 15 anni fa, segnando una svolta anche nel trattamento di queste patologie, in particolare dei tumori solidi.

L'utilizzo di questa cura per l'anemia in ambito oncologico si può inquadrare come un approccio "di emergenza", perché limitato nel tempo ma a dosaggi molto alti, fino a 10 volte più alti di quelli usati nelle aree precedenti.

In questo ambito, l'eritropoietina può rappresentare il mezzo per controllare l'anemia, la quale può essere dipendente da un trattamento chemioterapico o dalle stesse forme tumorali alle quali l'anemia si associa e che dipende dall'infiammazione correlata al tumore stesso. Quest'ultima è la forma di anemia più difficile da trattare poiché maggiormente resistente al farmaco.

L'uso dell'eritropoietina in oncologia deve anche fare i conti con un altro aspetto: ovvero la potenzialità del farmaco di risvegliare, stimolare o peggiorare alcune forme tumorali, sollecitate dalle alte dosi impiegate per correggere l'anemizzazione. Così

alte che, a parità di consumo, il numero di pazienti nefrologici che si possono trattare è 10 volte maggiore; altra differenza è che in oncologia si tratta l'anemia per un periodo limitato di tempo, che di norma corrisponde al tempo della chemioterapia, mentre in nefrologia sono cure a vita.

"Le evidenze riguardanti l'efficacia del farmaco nel trattamento delle anemie associate a insufficienza renale severa hanno portato a utilizzare l'eritropoietina anche in altri tipi di anemia. Ematologi e oncologi avevano osservato che nei pazienti già anemici per la malattia e sottoposti a chemioterapia che ne peggiorava la situazione, l'utilizzo del farmaco a dosaggi elevati contribuiva a risolvere la situazione con successo. Questo ha portato, nel 1995, all'approvazione di una nuova indicazione per l'eritropoietina, ovvero il trattamento dei pazienti anemici sottoposti a chemioterapia a base di platino", spiega Locatelli.

## **Epoietina alfa originator approvata per il trattamento dell'anemia associata a sindromi mielodisplastiche**

Di recente, epoietina alfa originator è stata approvata per il trattamento dei pazienti con anemia associata a sindrome mielodisplastica. Si tratta del primo e unico farmaco approvato per questa indicazione. La molecola permetterà a una parte consistente dei circa 3mila nuovi pazienti italiani che ogni anno presentano una anemia associata a queste patologie, di ridurre o addirittura abolire le continue trasfusioni con una sola iniezione sottocute a settimana.

"Nelle sindromi mielodisplastiche, spiega Cortelezzi, il midollo osseo non funziona più a dovere. Di conseguenza il sangue è povero di cellule, soprattutto di globuli rossi. Una forte anemia è perciò fra le principali conseguenze di queste sindromi e può essere pericolosa, perché riduce la funzionalità di organi come cuore e cervello e le prestazioni fisiche più semplici, come cam-



minare o salire le scale, aumentando per esempio il rischio di cadute e fratture. Per curarla finora avevamo soltanto le trasfusioni regolari. Con l'approvazione di epoetina alfa originator per i pazienti a rischio basso o intermedio-1 di progressione verso la leucemia, pari a circa il 75% della popolazione di malati, abbiamo un'arma potente che consente, con una semplice iniezione sottocute a settimana che il paziente può fare anche da solo a casa propria, di ripristinare in circa la metà dei pazienti un livello corretto e stabile di emoglobina: si tratta di un vero 'farmaco-mago' che cambia drasticamente la qualità di vita dei pazienti, eliminando bene e a lungo i sintomi dell'anemia. Senza contare la facilità di gestione terapeutica, che elimina la necessità di andare in ospedale, fare gli esami clinici preparatori per la trasfusione e sottoporvisi poi per almeno due o tre ore consecutive”.

### **Altri possibili impieghi dell'eritropoietina: neonatologia, neurologia, reumatologia, diabete**

Neonati, protezione contro eventi cerebrovascolari, dell'ictus in particolare, trattamento di pazienti reumatologici e diabetici sono i nuovi possibili ambiti di applicazione dell'eritropoietina. Ipotesi che hanno indotto alla creazione e sviluppo di una variante dell'eritropoietina con effetti pleiotropici, dove cioè il principale meccanismo di azione non è associato al farmaco stesso, ma ad altre attività con effetto protettivo.

Alcuni studi sono già stati avviati per testare l'efficacia del farmaco nel prevenire il rischio di ischemia o di altri danni cerebrali, successivi al trapianto ma in funzione dei risultati talvolta contraddittori, le iniziali aspettative si sono affievolite.

Sussistono ancora perplessità sull'uso dell'eritropoietina in reumatologia per ridurre l'anemia da stato infiammatorio. Infatti, in funzione della farmaco-resistenza associata allo stato infiammatorio, occorrerebbe aumentare le dosi di eritropoietina per rispondere al bisogno di efficacia contro l'anemia aprendo tuttavia la via allo sviluppo di possibili effetti collaterali associati, come precedentemente accennato a un sovradosaggio, farmacologico.

Certi sono invece i benefici dell'eritropoietina nel trattamento dei pazienti diabetici con insufficienza renale i quali manifestano una anemia molto più precoce rispetto alla popolazione generale richiedendo l'inizio di un trattamento già a partire da livelli di gravità inferiori della malattia renale. Non è infatti un caso che pazienti in fase III e IIIB di malattia, che sono i più gravi, vengono sottoposti a un trattamento a più alte dosi farmacologiche, comunque sempre 'misurate' in funzione del livello di infiammazione e delle condizioni/necessità del paziente.

“Il paziente con diabete ha un livello di anemizzazione superiore rispetto alla popolazione generale, spiega Locatelli. Questo perché il diabete si associa a infiammazione e quest’ultima è correlata a sua volta all’anemia. In questi pazienti, si è visto che è possibile correggere l’anemia con l’eritropoietina migliorando di molto la loro qualità di vita e la sintomatologia correlata”.

Un ambito ancora oggetto di studio, ma che potrebbe risultare promettente, è la prevenzione del danno ischemico da riperfusione d’organo nei pazienti trapiantati.

“In generale si è visto che l’eritropoietina ha un effetto nel migliorare l’ossigenazione degli organi”, spiega Locatelli. “Nei casi di insufficienza renale acuta in cui il rene diventa ischemico o nel trapianto d’organo si è osservato che l’eritropoietina migliora l’ossigenazione dell’organo o previene l’insufficienza renale acuta e riduce i tempi di riparazione del rene. In questo ambito gli studi sono ancora in corso per definire meglio il ruolo del farmaco in questo contesto”.

**Elisa Spelta**

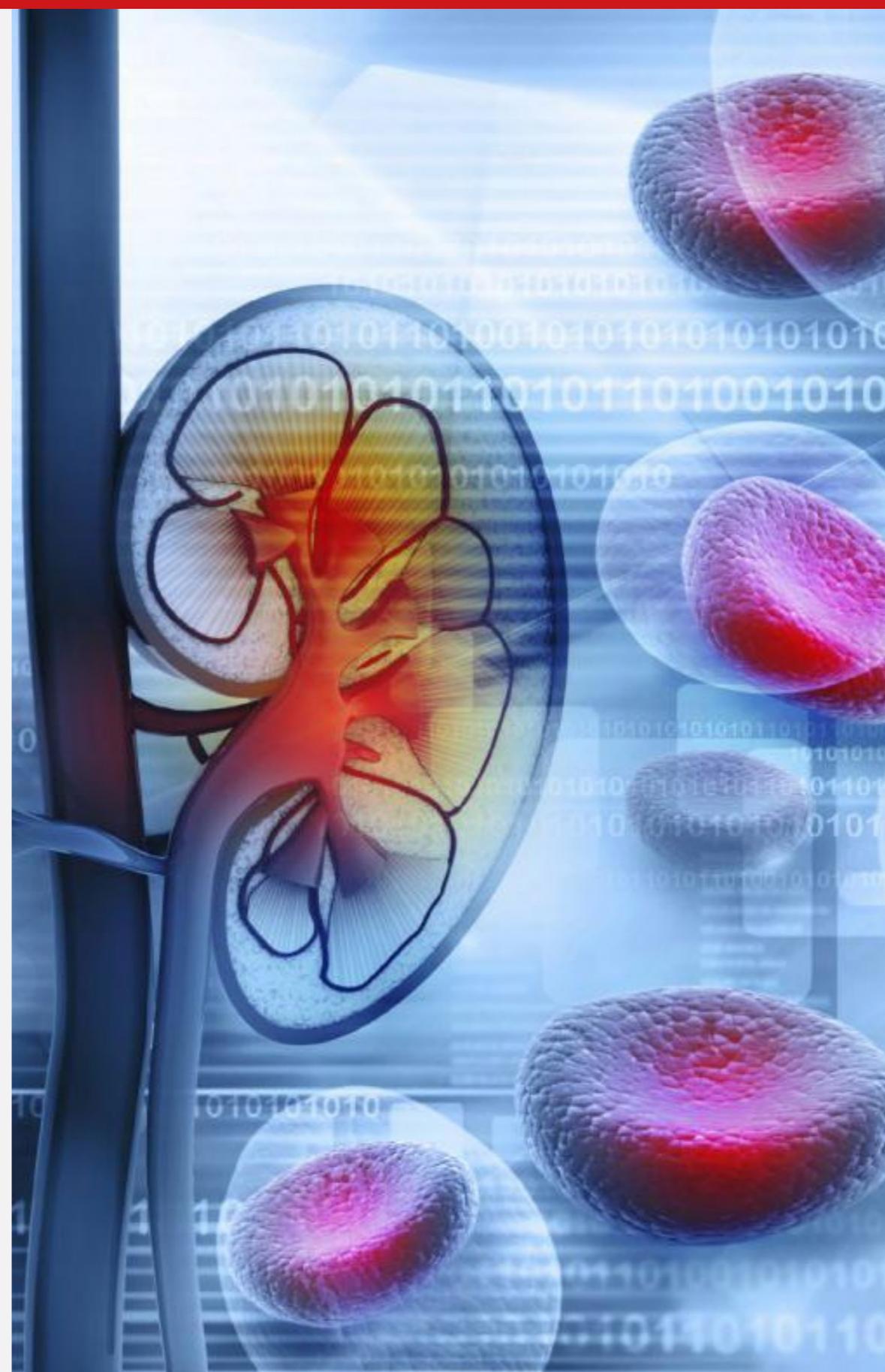


## Il compito dell'eritropoietina

I reni sono gli organi deputati alla produzione dell'eritropoietina, una sostanza che stimola la formazione di globuli rossi. Capacità che viene progressivamente meno quando la loro funzionalità è inferiore al 60% del normale, associandosi di conseguenza ad anemia, la quale – escluse altre cause come ad esempio la carenza di ferro o di alcune vitamine, dalla B12 all'acido folico – può essere imputata ad insufficienza renale.

Quando i reni sono incapaci di adempiere al meglio questa loro funzione, l'eritropoietina farmacologica ne supplisce efficacemente il ruolo. Ovvero: indipendentemente dall'ambito di applicazione clinica, l'eritropoietina agisce mandando un segnale a specifici recettori, i quali si mettono in attività per produrre il globulo rosso, gli eritroblasti e diverse altre cellule della stessa famiglia, ma con ulteriori sensibili benefici. Infatti oltre a rappresentare il trattamento d'élite, in alternativa alle trasfusioni per la correzione dell'anemia, l'eritropoietina ha avuto il merito di contribuire a modificare anche il decorso o l'eventuale sviluppo di cardiopatie legate alla presenza di severa anemia.

Ma non solo: in tutta la popolazione in lista di attesa per il trapianto, l'eritropoietina ha consentito di ridurre il rischio di sensibilizzazione dovuta alle trasfusioni, le quali alla lunga stimolano una produzione di anticorpi che rendono poi difficile sia il reperimento di sacche di sangue compatibili (che non facciano cioè 'reazione' nel momento dell'infusione) sia la ricerca di un rene compatibile e la sua stessa durata. Si tratta di benefici significativi per il paziente in attesa di trapianto di rene, oggi meno esposto al rischio di una inadeguata produzione anticorpale tale da compromettere l'esito dell'intervento e la 'qualità' dell'organo stesso.



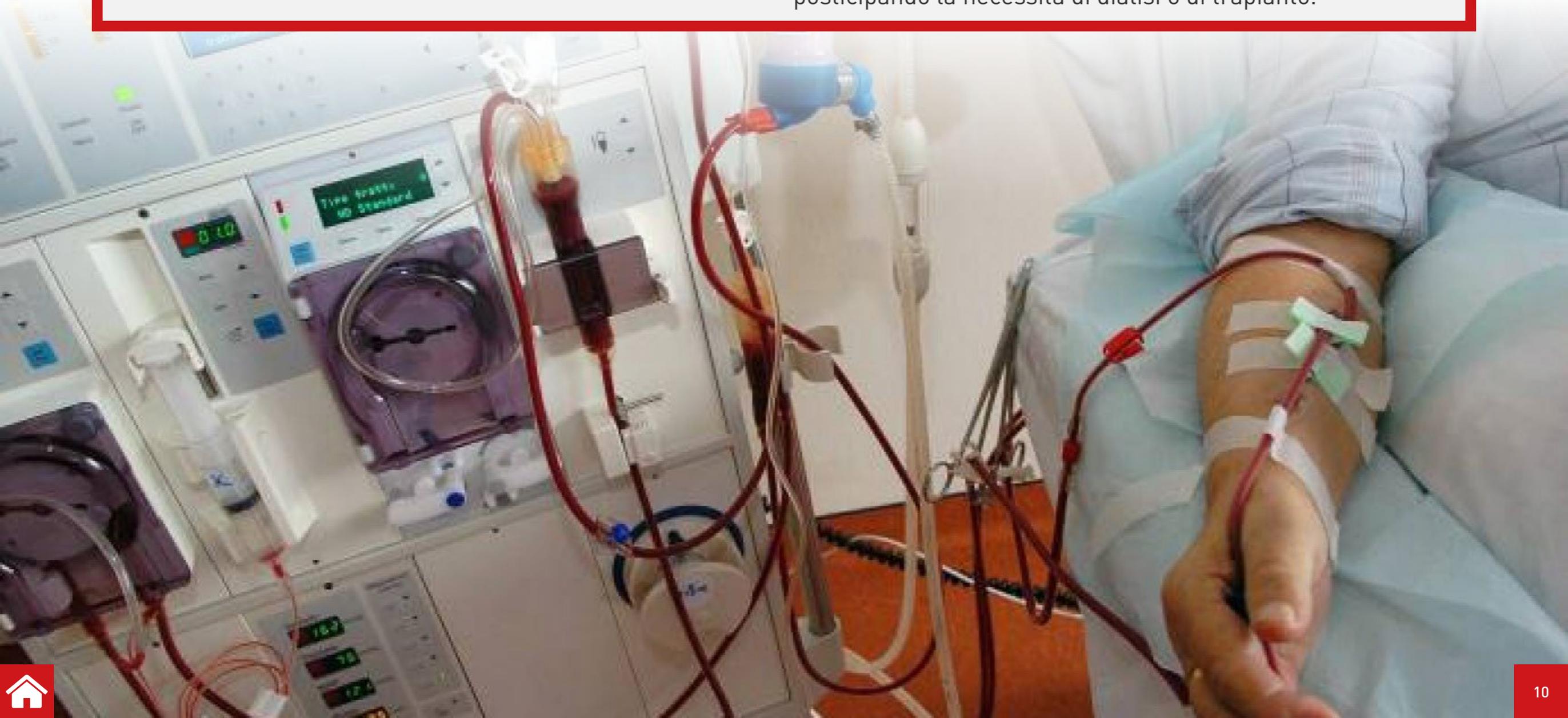
## L'eritropoietina ha cambiato la vita ai medici e ai pazienti con insufficienza renale

L'eritropoietina ha segnato una svolta epocale nel trattamento dell'insufficienza renale e delle sue complicazioni, consentendo:

**al medico** di capire i segni e i sintomi tipici dell'insufficienza renale che sono attribuibili sia all'accumulo di sostanze tossiche, normalmente smaltite dal rene, ma anche ad altri fattori quali appunto l'anemia, dato che il rene è responsabile della produzione dell'eritropoietina che regola la produzione di globuli rossi

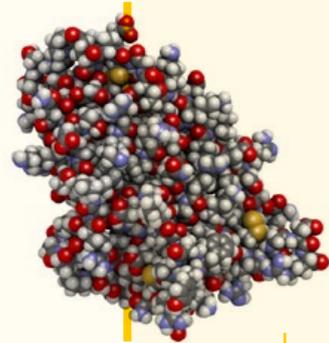
**al paziente in dialisi** con anemia di risparmiare il numero di trasfusioni, migliorare stabilità e continuità nel mantenimento dei livelli di emoglobina, di guadagnare nettamente in qualità della vita.

**al paziente non ancora dializzato** di controllare efficacemente la progressione dell'anemia, direttamente proporzionale alla riduzione della funzione renale, permettendo così di allontanare il rischio di implicazioni cardiovascolari e consentendo di prolungare la fase 'terapeutica conservativa'. Ovvero posticipando la necessità di dialisi o di trapianto.



## EPO

➤ Ha segnato una svolta epocale nel trattamento dell'insufficienza renale



Molecola di Epoetina

**5 milioni** di pazienti trattati nel mondo



NEL 1987  
3 ANNI

## SOPRAVVIVENZA IN DIALISI

NEL 2017  
20 ANNI  
FINO AL 2037

1987

1997

2007

2017

1990

Indicazione per i pazienti anemici con insufficienza renale non ancora in dialisi

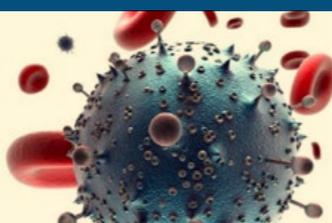
1997

Indicazione per i pazienti HIV-positivi in trattamento con zidovudina

1995

Indicazione per i pazienti anemici sottoposti a chemioterapia a base di platino

L'Eritropoietina arriva in Italia



HIV virus



### AREE TERAPEUTICHE A OGGI IN FASE DI STUDIO

NEONATOLOGIA  
NEUROLOGIA  
REUMATOLOGIA  
DIABETE

OGGI

Indicazione per sindromi mielodisplastiche

LEUCEMIE ACUTE

LEUCEMIE CRONICHE

LINFOMI

MIELOMA MULTIPLIO

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

CAR T-CELLS

VARIE



# LEUCEMIE ACUTE

- Leucemia mieloide acuta, combinazione venetoclax-ipometilante sicura e con attività promettente nell'anziano non ancora trattato
- Venetoclax, cos'è e come funziona
- Leucemia mieloide acuta, enasidenib promettente nel paziente anziano ricaduto/refrattario con mutazioni di IDH2
- Leucemia mieloide acuta, midostaurina aggiunta alla chemio migliora la sopravvivenza nei pazienti con FLT3 mutato
- Leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria, diversità dei recettori delle cellule T predittiva della risposta a blinatumomab



# Leucemia mieloide acuta, combinazione venetoclax-ipometilante sicura e con attività promettente nell'anziano non ancora trattato

La combinazione dell'inibitore della proteina antiapoptotica BCL-2 venetoclax con un agente ipometilante – azacitidina o decitabina – ha mostrato un'attività antitumorale molto promettente in pazienti con leucemia mieloide acuta anziani e non trattati in precedenza, in uno studio di fase Ib presentato al congresso della European Hematology Association (EHA) in una sessione orale da **Keith W. Pratz**, del Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center di Baltimora.

La combinazione, inoltre, ha mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità complessivamente favorevole.

La percentuale di risposta complessiva (ORR) nell'insieme dei 100 pazienti studiati è risultata del 68% e si è trattato in tutti i casi di remissioni complete o remissioni complete con recupero ematologico incompleto.

“Seppure preliminari, i risultati di questo studio sono estremamente interessanti e, se confermati, potrebbero portare a un cambiamento della pratica clinica” ha detto ai nostri microfoni **Esther Natalie Oliva**, della Divisione di Ematologia dell'Azienda Ospedaliera “Bianchi-Melacrino-Morelli” di Reggio Calabria.

## Poche opzioni disponibili per i pazienti anziani

Nella leucemia mieloide acuta, il trattamento dei pazienti anziani rappresenta una sfida per l'oncoematologo in quanto si tratta di pazienti spesso fragili e con comorbidità, nei quali non

si possono usare approcci troppo aggressivi e le risposte ai trattamenti sono scarse. I soggetti non candidabili alla terapia di induzione standard, peraltro, hanno poche opzioni a disposizione e una sopravvivenza globale (OS) limitata, per cui è di estrema importanza trovare terapie efficaci e tollerate per questa popolazione di pazienti.

La combinazione di venetoclax con un agente ipometilante orale come azacitidina o decitabina potrebbe rappresentare un nuovo approccio a bassa intensità per il trattamento di questi soggetti, approccio che è stato appunto messo alla prova nel trial presentato da Pratz.

Lo studio, non randomizzato e in aperto, ha coinvolto pazienti anziani (di età non inferiore a 65 anni) con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi, non idonei alla terapia standard di induzione, nei quali gli autori hanno valutato efficacia e sicurezza di due diversi dosaggi di venetoclax - 400 mg oppure 800 mg una volta al giorno – in combinazione con azacitidina o decitabina a dosaggi standard, per un totale di quattro bracci.

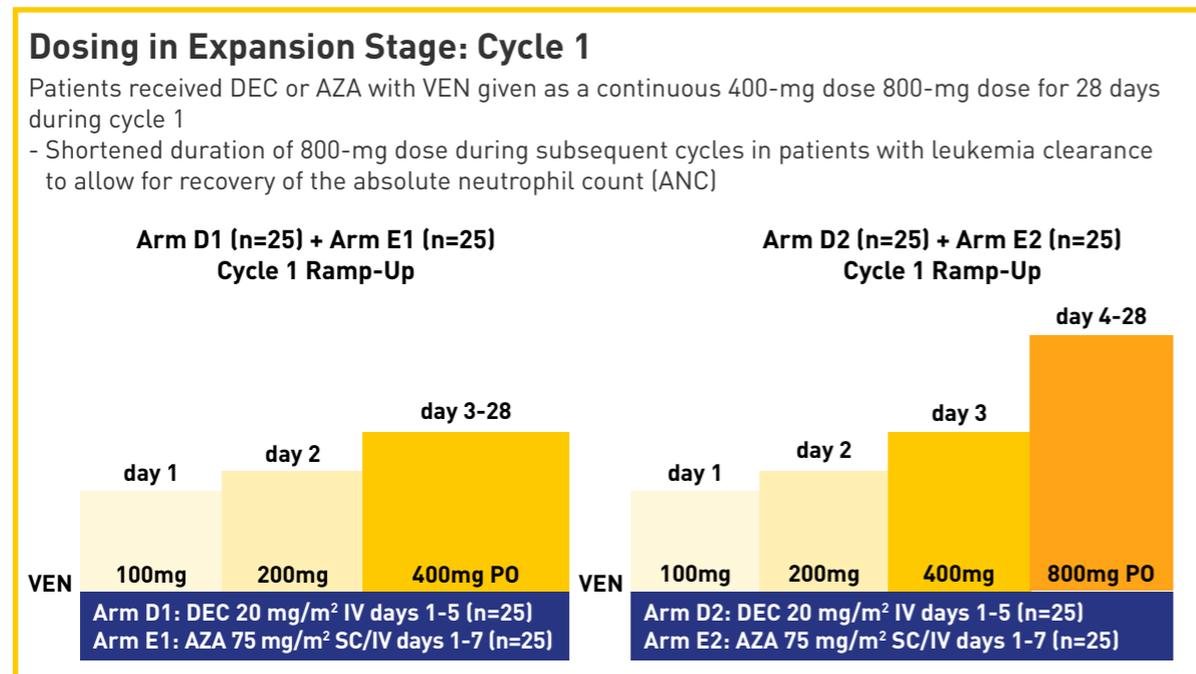
Il 61% dei partecipanti erano maschi; il 59% aveva un ECOG performance status pari a 1 e il 15% un ECOG performance status pari a 2; l'età media era di 73,9 anni (range: 65-86), il 53% aveva un cariotipo sfavorevole e il 22% una leucemia mieloide acuta secondaria.

## Risposte promettenti e più alte con venetoclax 400 mg

Le risposte ottenute sono risultate superiori con il dosaggio più basso di venetoclax rispetto a quello più alto e, nei bracci trattati con i 400 mg, simili con decitabina e azacitidina. Infatti, l'ORR è risultata del 76% nel braccio trattato con decitabina e venetoclax 400 mg, 68% in quello trattato con decitabina + venetoclax 800 mg, 72% in quello trattato con azacitidina e venetoclax 400 mg e 56% in quello trattato con azacitidina e venetoclax 800 mg.

“Le risposte si sono viste sia nel gruppo a rischio intermedio in base alla citogenetica sia in quello ad alto rischio, ma sono state più alte nel primo caso” ha specificato Pratz.

Inoltre, ha riferito l'autore, l'OS a 6 mesi stimata è del 79% e quella a un anno del 70%, mentre l'OS mediana non era ancora stata raggiunta al momento dell'ultima valutazione.



## Buona tollerabilità

“La combinazione venetoclax-agente ipometilante è risultata tollerabile, e gli effetti avversi sono stati quelli tipici dei pazienti in trattamento per una leucemia mieloide acuta, per lo più complicanze ematologiche come citopenia e neutropenia” ha detto l'ematologo, aggiungendo che l'incidenza degli effetti avversi correlati al trattamento è risultata generalmente comparabile nei quattro bracci.

Nel complesso, gli effetti avversi più comuni (verificatisi in non meno del 30% dei pazienti) sono risultati la nausea (59%), la diarrea (42%), la neutropenia febbrile (41%), la stitichezza (39%), la stanchezza e la riduzione della conta dei globuli bianchi (31% ciascuno).

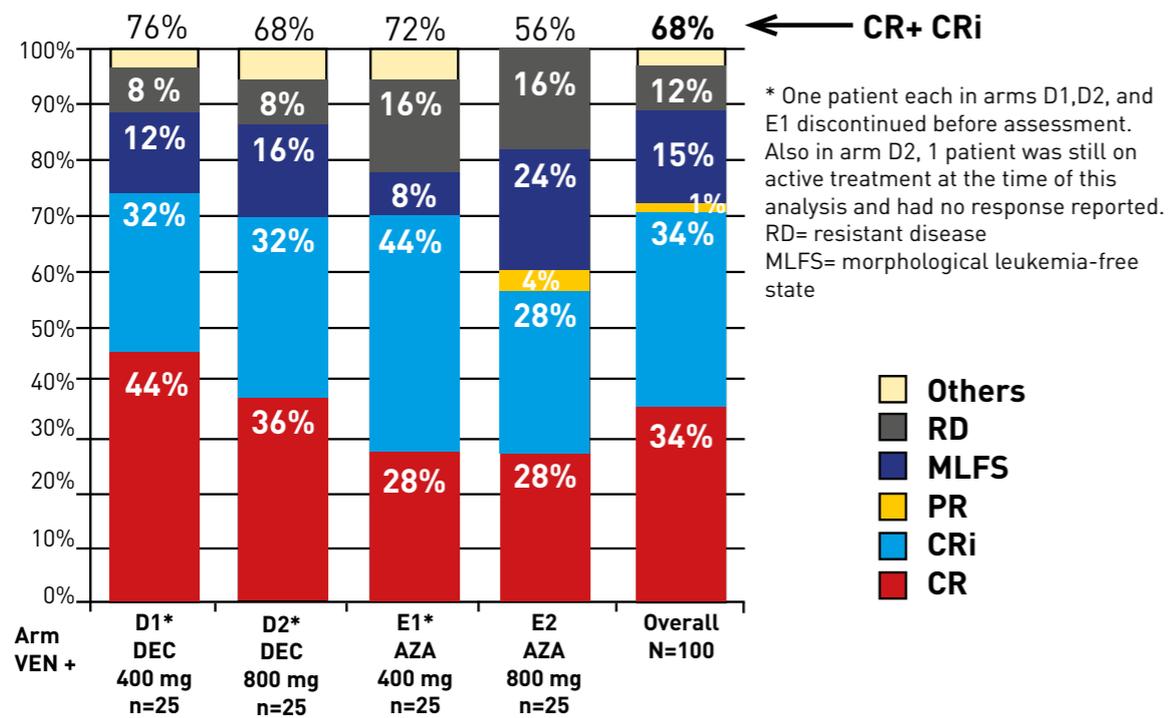
L'effetto avverso correlato al trattamento più frequente di grado 3/4 è stato la neutropenia febbrile (41%) e non ci sono stati casi di sindrome da lisi tumorale. Da segnalare che tutti i pazienti erano stati sottoposti a profilassi per quest'ultimo effetto avverso durante la fase iniziale di aumento progressivo del dosaggio di venetoclax, fino al raggiungimento della dose finale.

Nel complesso, 29 pazienti hanno interrotto lo studio per varie ragioni, di cui 10 a causa della progressione della malattia, e si sono verificati in totale 16 decessi, di cui 12 entro 30 giorni dall'inizio del trattamento a causa di eventi avversi o della progressione della malattia.

## Prospettive future

Sulla base di questi risultati definiti dagli esperti “eclatanti” è già stato avviato uno studio internazionale di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, cui si confronteranno la combinazione venetoclax 400 mg più azacitidina con la sola azacitidina. in pazienti con leucemia mieloide acuta non trattati in precedenza e inadatti alla terapia standard di induzione.

### Response Rates by IWG Criteria with 2 Dosing Schedules of VEN in Combination with HMAs



Gli endpoint primari di questo studio, ha anticipato Pratz, saranno la percentuale di remissione completa e l'OS.

Il trial è partito nel febbraio scorso e dovrebbe concludersi nel gennaio 2021. Coinvolgerà circa 400 pazienti, arruolati presso 31 centri di diversi Paesi di America, Europa e Africa, fra cui anche quattro centri italiani (l'AO Papa Giovanni XXIII di Bergamo, l'AOU San Martino di Genova, il Cardarelli di Napoli e l'AO "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria).

**Alessandra Terzaghi**

#### Bibliografia

K. Pratz, et al. Safety and efficacy of venetoclax (ven) in combination with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients (≥65 years) with acute myeloid leukemia (AML). EHA 2017; abstract S472.  
<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181759/keith.pratz.safety.and.efficacy.of.venetoclax.28ven29.in.combination.with.html?f=m3e1181>



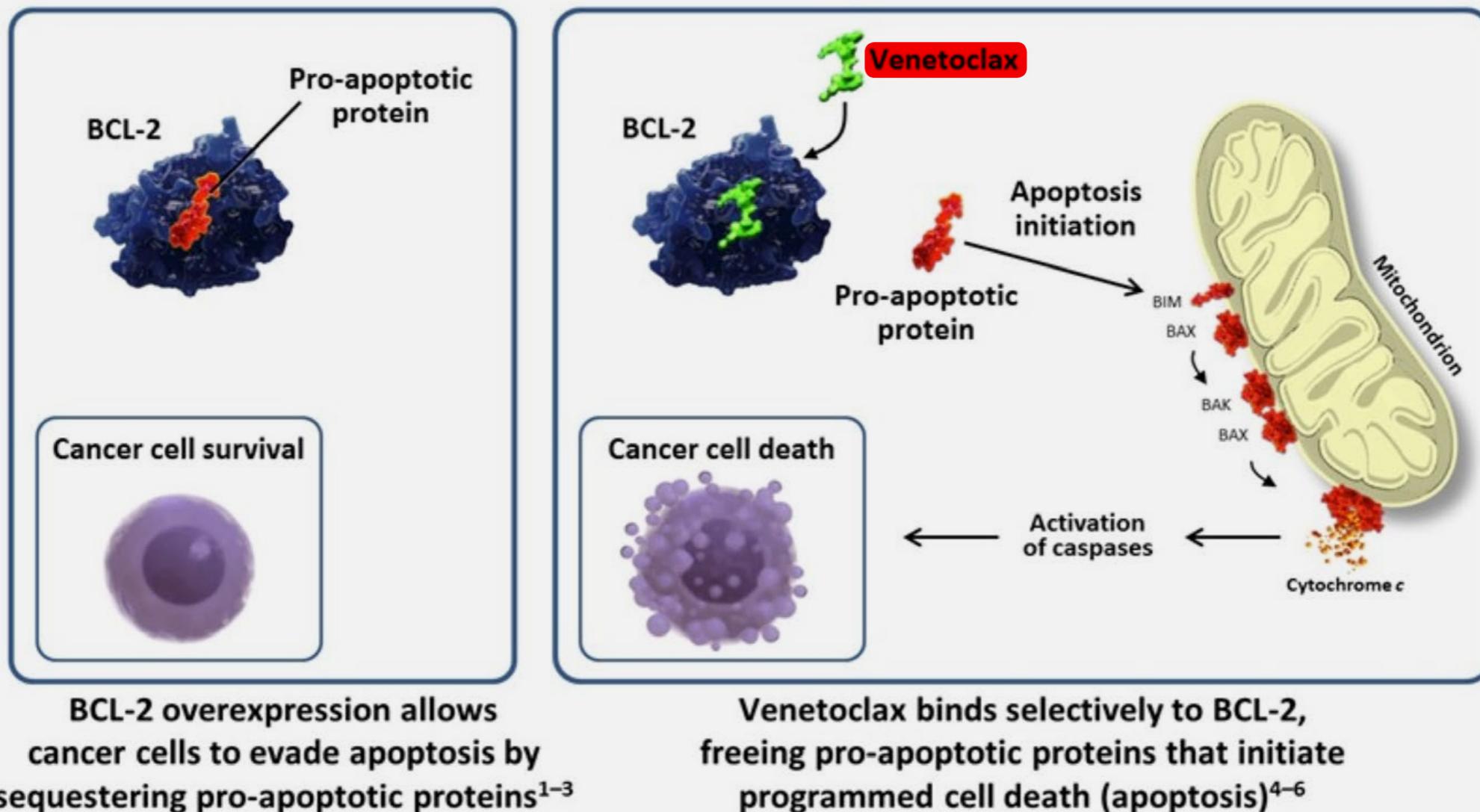
## Venetoclax, cos'è e come funziona

Venetoclax è un inibitore orale e altamente selettivo della proteina anti-apoptotica BCL-2, in grado di ripristinare l'apoptosi indipendentemente dalla proteina P53.

L'apoptosi è un processo evolutivamente conservato di morte cellulare che svolge un ruolo fondamentale nell'omeostasi tissutale e prevede due distinti pathway: uno "estrinseco" e uno intrinseco (mitocondriale). Nel pathway intrinseco, un punto chiave di "non ritorno" è la permeabilizzazione delle

membrane esterne mitocondriali, che viene regolata dalle proteine della famiglia di BCL-2. Questa famiglia di proteine conta più di 20 membri, suddivisi in tre gruppi a seconda della funzione: proteine anti-apoptotiche, tra cui appunto BCL-2, proteine pro-apoptotiche e mediatori della morte cellulare.

In condizioni fisiologiche, BCL-2 sequestra i mediatori della morte cellulare (per esempio, BAX e BAK), spostando l'equilibrio apoptotico della cellula verso la sopravvivenza.



1. Levenson JD, et al. *Sci Transl Med* 2015; 7:279ra40; 2. Czabotar PE, et al. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15:49-63; 3. Plati J, et al. *Integr Biol (Camb)* 2011; 3:279-296; 4. Certo M, et al. *Cancer Cell* 2006; 9:351-365; 5. Souers AJ, et al. *Nat Med* 2013; 19:202-208; 6. Del Gaizo Moore V, et al. *J Clin Invest* 2007; 117:112-121.

Questa proteina è altamente sovraespressa nella leucemia linfatica cronica e in altre ematologiche a cellule B, tra cui il linfoma a cellule mantellari e il linfoma follicolare. Per questo motivo, colpire BCL-2 in modo da indurre l'apoptosi è ritenuto un approccio terapeutico promettente nelle neoplasie linfoidi a cellule B.

Dal punto di vista strutturale, venetoclax è progettato in modo da legarsi a BCL-2 in modo analogo alle ai mediatori della morte cellulare; inoltre, ha elevata affinità per BCL-2 (costante inibitoria [Ki] <0,01 nM) e affinità oltre 100 volte inferiore per altre proteine anti-apoptotiche della famiglia, per esempio BCL-xL e BCL-W, riducendo così i potenziali effetti off-target.

L'inibizione di BCL-2 da parte di venetoclax determina il rilascio da BCL-2 dei mediatori della morte cellulare, che hanno funzione pro-apoptotica, e, di conseguenza, l'avvio dell'apoptosi all'interno delle cellule neoplastiche.

Quest'interazione determina la morte rapida delle cellule leucemiche in vitro a un EC50 (50% della concentrazione massima efficace) di venetoclax pari a 3 nM e un'attività antitumorale in vivo in modelli di leucemia linfatica cronica, sia come agente singolo sia in combinazione.

Dal momento che è disegnato in modo da agire da agire a valle della proteina P53, il suo meccanismo d'azione fornisce un razionale per colpire BCL-2 anche nei pazienti con una delezione o una mutazione di TP53 (per esempio, la delezione 17p).

**Alessandra Terzaghi**

# Leucemia mieloide acuta, enasidenib promettente nel paziente anziano ricaduto/refrattario con mutazioni di IDH2

L'inibitore dell'enzima isocitrato deidrogenasi 2 mutato (IDH2) enasidenib è risultato ben tollerato, ha indotto remissioni complete di durata incoraggiante e si è associato a una sopravvivenza globale (OS) promettente in pazienti anziani con leucemia mieloide acuta già trattati in precedenza, in uno studio di fase I/II, tuttora in corso, di cui sono stati presentati gli ultimi dati aggiornati di efficacia e sicurezza al congresso della European Hematology Association (EHA), tenutosi di recente a Madrid.

Nel trial, che è stato presentato da Eytan M. Stein, del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, nei pazienti trattati con enasidenib 100 mg die si è osservata una percentuale di risposta complessiva (ORR) del 37%, con una percentuale di risposta completa del 20,1%.

Inoltre, l'efficacia clinica dell'inibitore, potenziale capostipite di una nuova classe di farmaci, sviluppato da Celgene in collaborazione con Agios, è apparsa correlata alla differenziazione dei mieloblasti.

Mutazioni ricorrenti nel gene dell'isocitrato deidrogenasi 2 (IDH2) sono presenti in circa il 12% dei pazienti con leucemia mieloide acuta.

Gli enzimi della famiglia dell'isocitrato deidrogenasi catalizzano la conversione dell'isocitrato in  $\alpha$ -chetoglutarato ( $\alpha$ KG). Tuttavia, le mutazioni di IDH1/2 portano a una reazione inversa nella quale  $\alpha$ KG è convertito nell'oncometabolita 2-idrossiglutarato

(2HG), che porta a ipermetilazione del DNA e degli istoni e a un blocco della differenziazione mieloide.

“Un inibitore dell'enzima mutato, quale enasidenib, è quindi un farmaco promettente perché potrebbe promuovere la differenziazione mieloide, senza indurre apoptosi” ha detto a noi di Pharmastar Esther Natalie Oliva, della Divisione di Ematologia dell'Azienda Ospedaliera “Bianchi-Melacrino-Morelli” di Reggio Calabria.

“Se i risultati di questo studio saranno confermati e il farmaco sarà approvato, si farà un passo avanti importante nella direzione di una terapia sempre più personalizzata della leucemia mieloide acuta, basata sulla ricerca delle mutazioni geniche di cui il paziente è portatore” ha commentato l'esperta.

## Lo studio AG221-C-001

I dati presentati da Stein, si riferiscono a uno studio in cui si sono valutati sicurezza, attività clinica, dose massima tollerata e profilo farmacodinamico di enasidenib in pazienti con neoplasie ematologiche in stadio avanzato e con IDH2 mutato, tra cui pazienti con leucemia mieloide acuta recidivata/refrattaria.

Il trial, chiamato AG221-C-001, è articolato in tre parti: una di dose escalation di fase I, una di espansione di fase I e una di espansione di fase II. Al 14 ottobre 2016 risultavano arruolati 345 pazienti, di cui 281 con leucemia mieloide acuta recidivata/

refrattaria; fra questi ultimi, 214 sono stati trattati con 100 mg/die, che è la dose iniziale raccomandata identificata per l'espansione dello studio.

A Madrid sono stati presentati per la prima volta i dati dell'espansione di fase II. I numeri riportati si riferiscono a pazienti trattati con enasidenib a dosi giornaliere totali che andavano da 50 mg a 650 mg nella parte di dose-escalation dello studio e 100 mg/die nelle parti di espansione di fase I e fase II.

I partecipanti con leucemia mieloide acuta recidivata/refrattaria hanno un'età mediana di 68 anni (range: 19-100) e avevano già fatto una mediana di due linee di terapia (range: 1-14).

La dose massima tollerata non è stata raggiunta.

Il profilo di sicurezza complessivo è risultato coerente con quanto già riportato in precedenza e gli eventi avversi più comuni correlati al trattamento sono stati nausea (48%), diarrea (41%), stanchezza (41%), calo dell'appetito (34%) e aumento della bilirubina (33%). Nell'intera popolazione studiata, gli eventi avversi gravi hanno avuto un'incidenza del 26,1%, e tra questi rientrano la sindrome da differenziazione associata all'inibizione dell'DH (7%), leucocitosi (4%), sindrome da lisi tumorale (3%) e iperbilirubinemia (2%).

### **Risposte elevate e durature**

Nei 214 pazienti con leucemia mieloide acuta e IDH2 mutato trattati con la dose raccomandata iniziale di 100 mg/die, 79 (il 37%) hanno risposto al trattamento e 43 (il 20,1%) hanno ottenuto una risposta completa.

La durata mediana della risposta è stata di 5,6 mesi (IC al 95% 4,6, 7,4) per tutti i pazienti che hanno risposto e 8,8 mesi (IC al 95% 5,6, NR) per quelli che hanno ottenuto una risposta completa. Il tempo mediano necessario per la prima risposta è stato



di 1,9 mesi (0,5-11,1) e il tempo mediano di raggiungimento della risposta completa di 3,7 mesi (0,7-11,2).

Al momento del cutoff dei dati, l'OS mediana osservata era di 8,3 mesi (IC al 95% 7,5,9,4), anche se lo studio non ha dimensioni e potenza statistica adeguata per trarre conclusioni definitive su questo endpoint.

Al congresso sono stati riportati anche risultati aggiuntivi, tra cui un miglioramento qualitativo della risposta nel tempo, un miglioramento dei parametri ematologici nel tempo, un'OS più lunga nei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa e l'indipendenza delle trasfusioni in alcuni pazienti, anche in soggetti che non hanno risposto completamente all'inibitore.

Inoltre, ha riferito Stein, l'analisi degli aspirati del midollo osseo dei pazienti responder a enasidenib ha mostrato una riduzione dei mieloblasti e un aumento delle forme mieloidi mature con un immunofenotipo normale.

Amir Fathi, della Harvard University di Boston, ha osservato che la sindrome da differenziazione osservata in una minoranza di pazienti trattati con l'inibitore potrebbe essere fatale, se non riconosciuta tempestivamente e gestita in modo appropriato. Tuttavia, l'esperto ha anche sottolineato che non è necessario sospenderlo definitivamente se la sindrome viene riconosciuta rapidamente e gestita nel modo corretto.

### **Fase III ed esame Fda già avviati**

Dati i risultati promettenti di questo studio, Celgene e Agios hanno già avviato uno studio di fase III, IDHENTIFY, nel quale si stanno valutando efficacia e sicurezza di enasidenib rispetto ai regimi standard in pazienti anziani con leucemia mieloide acuta recidivata/refrattaria e con IDH2 mutato.

Inoltre, l'inibitore è oggetto di trial di fase Ib e I/II, in combinazione rispettivamente con la chemioterapia standard di induzione e consolidamento o con azacitina, in pazienti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi.



Enasidenib è anche già al vaglio della Food and Drug Administration come terapia per i pazienti con leucemia mieloide acuta recidivata/refrattaria e con IDH2 mutato. L'agenzia gli ha concesso la revisione prioritaria e dovrebbe decidere se dare o meno il via libera a quest'indicazione il prossimo 30 agosto.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

E. M. Stein, et al. Enasidenib (AG-221) in mutant-IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia (r/r AML): results of a phase 1 dose-escalation and expansion study. EHA 2017; abstract S471

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181758/eytan.m.stein.enasidenib.28ag-22129.in.mutant-idh2.relapsed.or.refractory.acute.html?f=m3e1181>



Dott.ssa Esther Natalie Oliva

**Novità dall'EHA 2017 sulla terapia del paziente anziano con leucemia mieloide acuta**

 **GUARDA IL VIDEO**



# Leucemia mieloide acuta, midostaurina aggiunta alla chemio migliora la sopravvivenza nei pazienti con FLT3 mutato

L'aggiunta di midostaurina alla chemioterapia standard permette di migliorare sia la sopravvivenza globale (OS) sia la sopravvivenza libera da eventi (EFS) nei pazienti con leucemia mieloide acuta portatori di una mutazione del gene FLT3. Lo dimostrano i risultati dello studio multicentrico internazionale di fase III RATIFY, presentati a Madrid in occasione del congresso annuale della European Hematology Association e pubblicato in contemporanea sul **New England Journal of Medicine**.

Proprio sulla base di questi risultati, lo scorso aprile la Food and Drug Administration ha dato il suo via libera a midostaurina (sviluppata da Novartis) come componente della terapia combinata per i pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi FLT3-positivi.

"Abbiamo visto che midostaurina, un inibitore delle chinasi multitarget, ha portato a un miglioramento degli outcome nei giovani adulti affetti da leucemia mieloide acuta e portatori di una mutazione di FLT3, una popolazione che ha una prognosi sfavorevole e rappresenta circa un quarto di tutti i pazienti con leucemia mieloide acuta" ha affermato il primo autore dello studio, **Richard M. Stone**, del Dana-Farber Cancer Institute e professore di medicina presso la Harvard University di Boston.

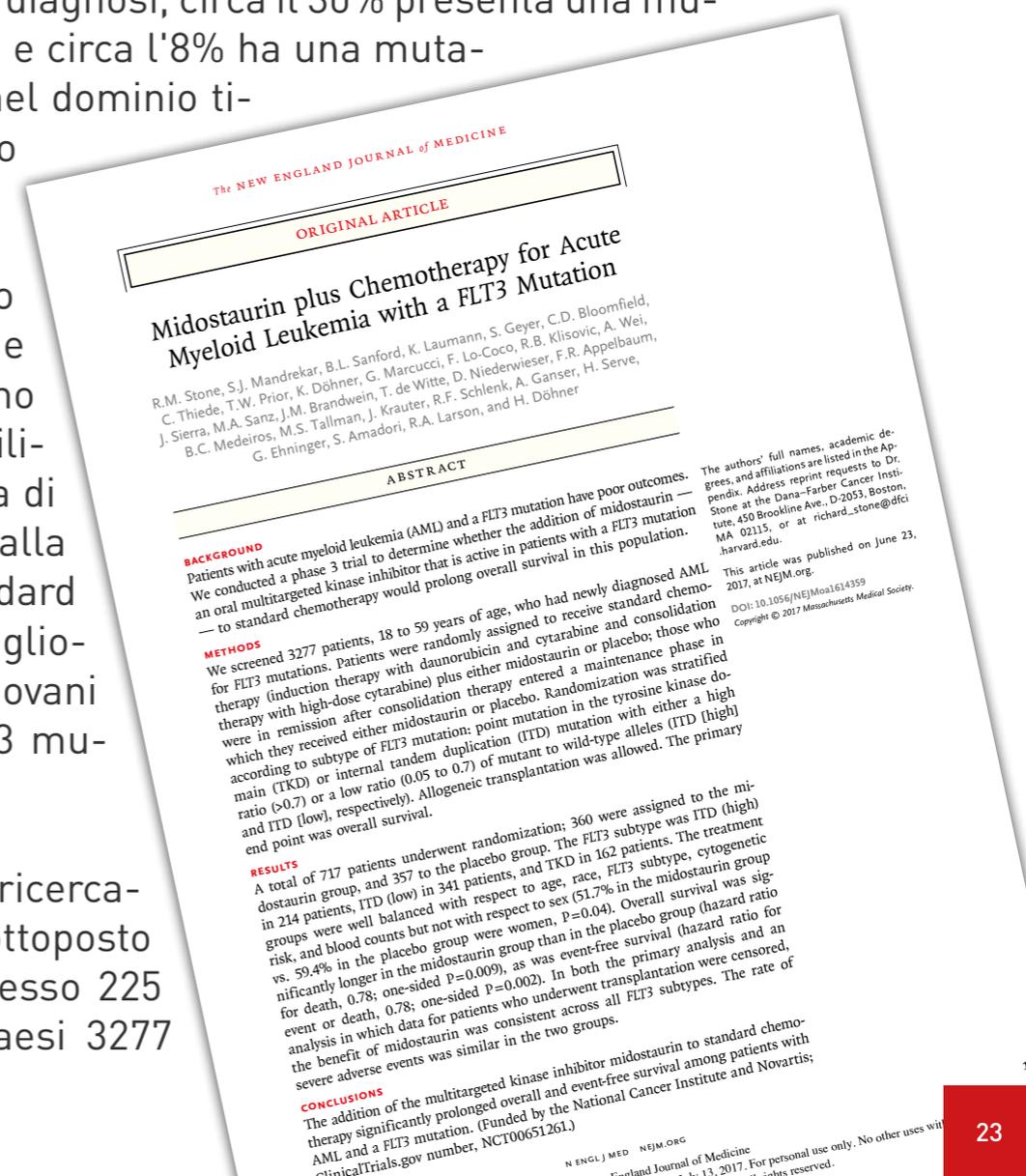
Midostaurina, un inibitore di FLT3 sviluppato originariamente come inibitore della protein chinasi C per il trattamento dei tumori solidi, si è dimostrata efficace in fase I quando aggiunta

alla chemioterapia durante i cicli di induzione e di consolidamento, specialmente nei pazienti che presentavano una mutazione di FLT3.

Molti pazienti con leucemia mieloide acuta sono portatori di mutazioni. Alla diagnosi, circa il 30% presenta una mutazione di FLT3 e circa l'8% ha una mutazione di FLT3 nel dominio tirosin chinasi dell'enzima.

Nello studio RATIFY, Stone e i colleghi hanno cercato di stabilire se l'aggiunta di midostaurina alla terapia standard consenta di migliorare l'OS nei giovani adulti con FLT3 mutato.

A tale scopo, i ricercatori hanno sottoposto a screening presso 225 centri di 17 Paesi 3277



pazienti con leucemia mieloide acuta di età compresa tra 18 e 59 anni, non ancora sottoposti ad alcun trattamento, per verificare se erano portatori di mutazioni di FLT3. Di questi, 896 erano FLT3-positivi e 717 (con un'età media di 47,9 anni) sono stati arruolati e randomizzati.

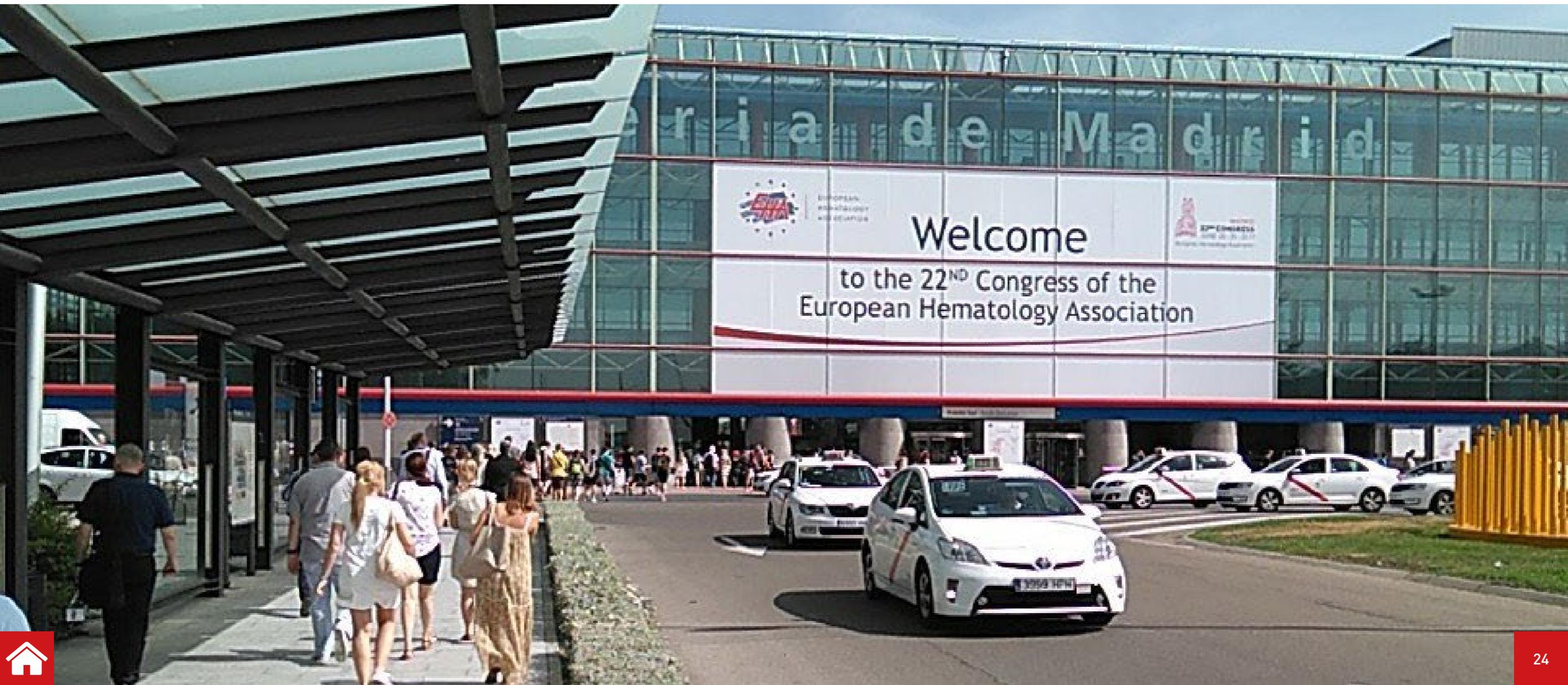
I pazienti sono stati stratificati in base al sottotipo di mutazione di FLT3: una mutazione puntiforme nel dominio tirosin chinasi (FLT3 TKD) o una duplicazione tandem interna (ITD) con rapporto alto ( $> 0,7$ ; FLT3 ITD-high) o basso (da 0,05 a 0,7; FLT3 ITD-low) tra alleli mutati e wild type. Il primo gruppo era formato da 162 pazienti, il secondo da 341 e il terzo da 214.

L'endpoint primario dello studio era l'OS.

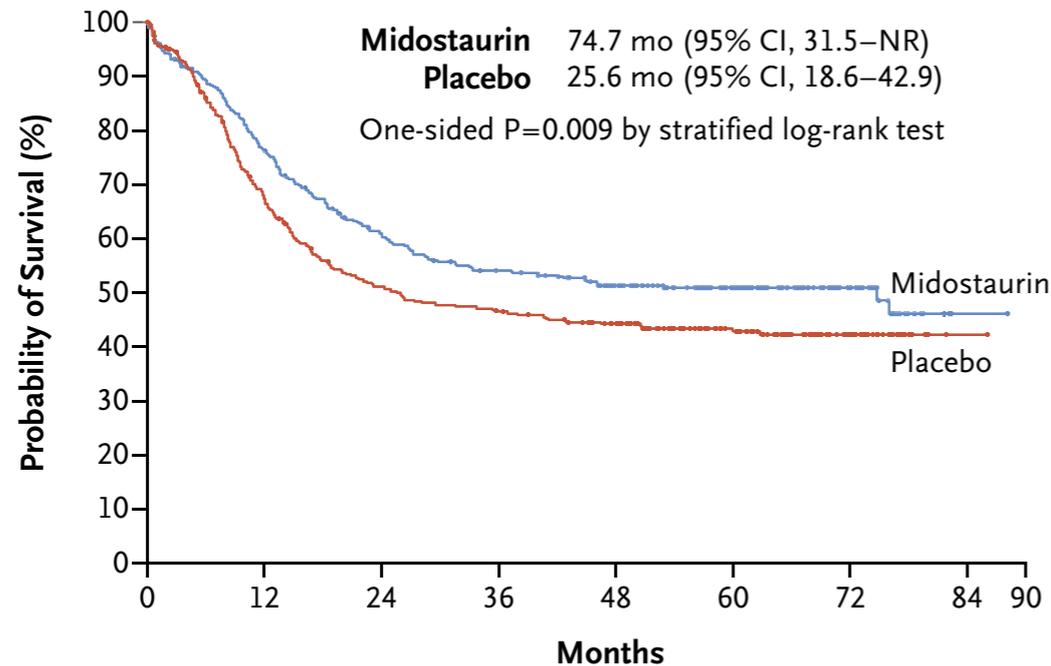
I partecipanti sono stati sottoposti alla chemioterapia standard (induzione con daunorubicina  $60 \text{ mg/m}^2$  nei giorni 1-3 e citarabina  $200 \text{ mg/m}^2$  nei giorni 1-7) più midostaurina  $50 \text{ mg}$  (360 pazienti) o un placebo (357 pazienti) due volte al giorno nei giorni dall'8 al 22.

I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati per quanto riguarda età, razza e sottotipo di mutazione di FLT3, ma quello assegnato a midostaurina conteneva meno donne (51,7% contro 59,4%;  $P = 0,04$ ).

I pazienti che hanno fatto un secondo ciclo di terapia di induzione sono risultati più numerosi nel gruppo placebo che non nel gruppo trattato con il farmaco sperimentale (101 contro 81).



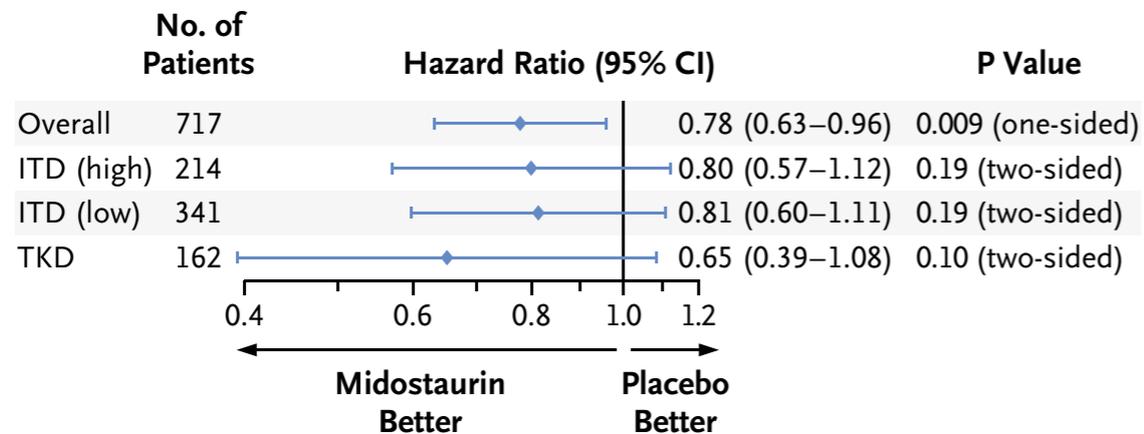
### A Median Overall Survival



#### No. at Risk

Midostaurin	360	269	208	181	151	97	37	1
Placebo	357	221	163	147	129	80	30	1

### B Subgroup Analysis



Il follow-up mediano per i pazienti sopravvissuti è stato di 59 mesi.

I pazienti trattati con midostaurina hanno mostrato un'OS significativamente più lunga rispetto ai controlli trattati con il placebo (74,7 mesi contro 25,6 mesi; HR 0,78, IC al 95% 0,63-0,96; P = 0,009). Inoltre, l'OS a 4 anni è risultata del 51,4% nel gruppo trattato con l'inibitore e 44,3% nel gruppo di controllo.

In totale si sono verificati 536 eventi, di cui 298 fallimenti nell'ottenere la remissione completa, 181 ricadute e 57 decessi senza recidiva.

Anche l'EFS mediana è risultata significativamente superiore nel gruppo in trattamento attivo (8,2 mesi contro 3 mesi; (HR = 0,78; IC al 95% 0,66-0,93; P = 0,002).

Il beneficio di OS ed EFS offerto da midostaurina si è visto in tutti e tre i sottogruppi di pazienti con i diversi tipi di mutazioni di FLT3, sia nell'analisi primaria sia in un'analisi in cui sono stati esclusi i dati dei pazienti sottoposti a trapianto.

L'incidenza degli eventi avversi è risultata simile nei diversi gruppi. Più pazienti nel gruppo midostaurina hanno sviluppato anemia di grado 3-5 (92,7% contro 87,8%; P = 0,03) e rash cutaneo (14,1% contro 7,6%; P = 0,008), mentre la nausea è risultata più frequente nel gruppo placebo (9,6% vs 5,6%, P = 0,05).

Nella discussione, Stone e i colleghi ipotizzano che "poiché l'esposizione all'inibitore di FLT3 è stata relativamente breve (durata mediana del trattamento: 3 mesi), è probabile che l'effetto principale dell'inibitore sia stata la riduzione precoce del burden della malattia, sebbene siano possibili altre potenziali spiegazioni".

**Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

R.M. Stone, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *New Engl J Med* 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1614359. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1614359#t=article>

# Leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria, diversità dei recettori delle cellule T predittiva della risposta a blinatumomab

Nei pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta recidivata o refrattaria, la risposta all'anticorpo bispecifico blinatumomab può essere prevista in base alla diversità del repertorio dei recettori delle cellule T? A questa domanda ha cercato di rispondere uno studio presentato a Madrid al congresso della European Hematology Association (EHA) e la risposta sembra essere affermativa, anche se, dicono gli autori, i risultati andrebbero confermati da studi più ampi.

I pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta recidivata o refrattaria presentano una prognosi infausta anche se vengono sottoposti a terapie di salvataggio intensive. In studi recenti, il trattamento con blinatumomab in questi pazienti si è associato a percentuali di remissione elevate; tuttavia, circa la metà non raggiunge la negatività della malattia minima residua (MRD), per cui sarebbe importante identificare dei biomarker di risposta al farmaco.

Blinatumomab è un anticorpo bispecifico (BiTE®) progettato in modo da attivare le cellule T citotossiche e ridirigerle sulle cellule B tumorali che esprimono l'antigene CD19. Per il riconoscimento dei patogeni sono necessari i recettori delle cellule T (TCR) presenti sulla superficie di tali cellule. La diversità estremamente elevata dei TCR (nei soggetti giovani ci sono fino a 120 milioni di riarrangiamenti diversi del gene TRβ) consente la protezione contro una grande varietà di agenti patogeni.

Nello studio presentato al congresso europeo, Michaela Kotrova, dello University Hospital Schleswig-Holstein di Kiel, e gli altri ricercatori hanno analizzato il repertorio della diversità del gene TRβ in campioni di midollo osseo di pazienti in trattamento con blinatumomab utilizzando la tecnica del sequenziamento di ultima generazione (NGS), una tecnica innovativa che consente la valutazione delle caratteristiche del gene TR con una risoluzione molto elevata.

In particolare, gli autori hanno confrontato la diversità del repertorio del gene TRβ in pazienti con leucemia linfoblastica acuta recidivata o refrattaria che nello studio di fase II MT103 211 avevano risposto o non avevano risposto a una terapia di salvataggio con blinatumomab raggiungendo la negatività della MRD entro il giorno 29 del ciclo 1 di trattamento con blinatumomab.

Grazie al sequenziamento di ultima generazione, hanno scoperto che la diversità dei TCR prima del trattamento con blinatumomab era significativamente maggiore tra coloro che hanno poi risposto al farmaco rispetto a coloro che non hanno risposto.

Inoltre, l'aumento della diversità durante il trattamento con blinatumomab è risultato più marcato e significativo nei pazienti responder, mentre nei non responder non è stato significativo.

Servono ora ulteriori studi su coorti di pazienti più ampie per confermare questa osservazione, concludono gli autori, e per



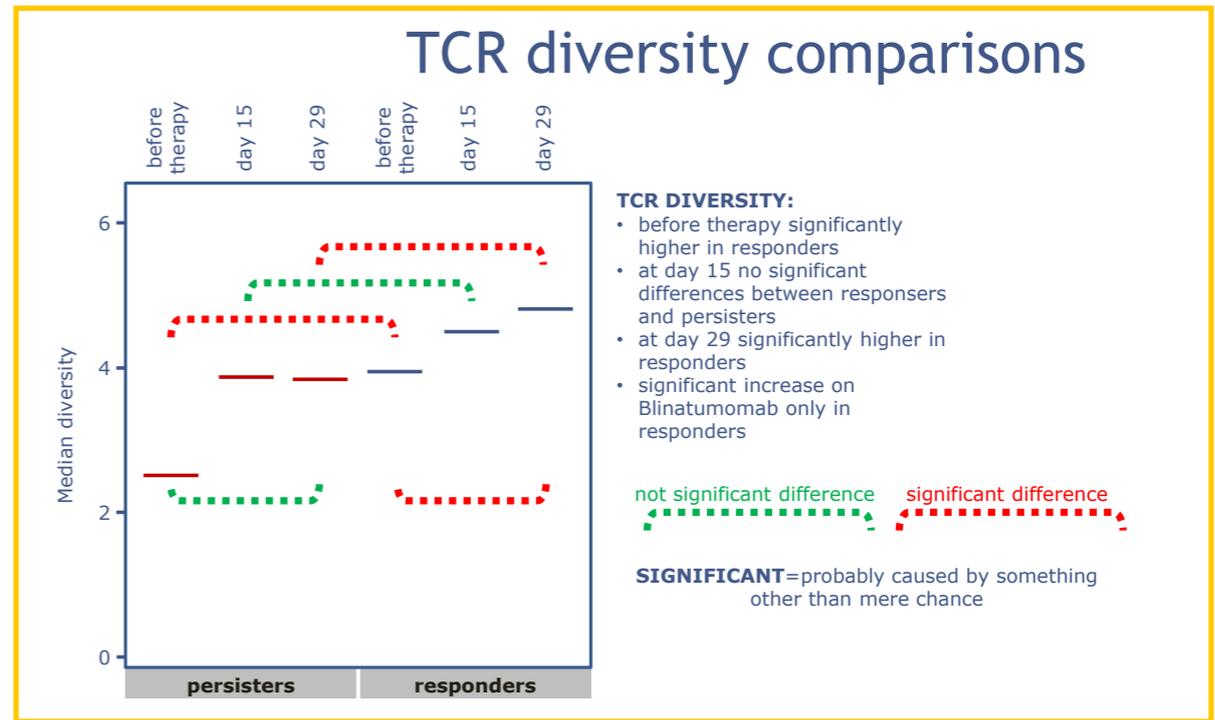
capire se davvero si possa prevedere se il paziente risponderà o meno a blinatumomab sulla base della diversità del repertorio del gene TR $\beta$  al momento dello screening, prima di iniziare il trattamento.

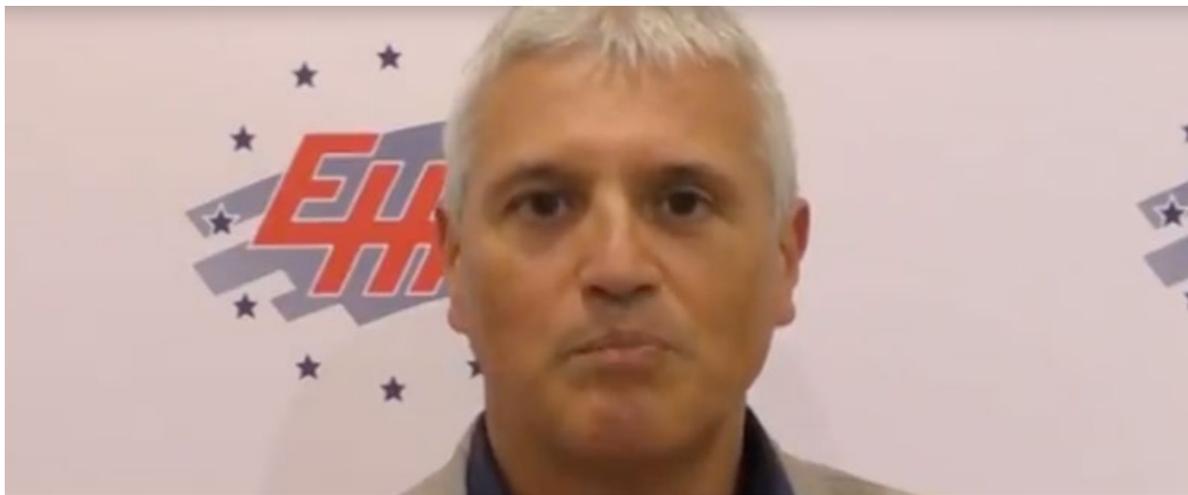
**Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

H. Knecht, et al. T-cell receptor  $\beta$  (TRB) repertoire characteristics in relapsed/refractory (r/r) B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) on blinatumomab treatment. EHA 2017; Abstract S803.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182090/henrik.knecht.t-cell.receptor.28trb29.repertoire.characteristics.in.relapsed.html?f=m3e1181>





Prof. Adriano Venditti

Leucemia mieloide acuta, trapianto sì o no post remissione?  
Dipende da rischio ed MRD

 **GUARDA IL VIDEO**



# LEUCEMIE CRONICHE

- Leucemia mieloide cronica, a 2 anni dallo stop a nilotinib oltre metà dei pazienti ancora in remissione senza trattamento
- Leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria, risposte elevate e MRD negativa con il solo venetoclax nei casi con delezione 17p
- Leucemia linfatica cronica recidivante/refrattaria, venetoclax migliora la qualità della vita
- Leucemia linfatica cronica, risposta ematica promettente con la combinazione ibrutinib/venetoclax nei pazienti ricaduti/refrattari
- Leucemia linfatica cronica, risultati incoraggianti con l'associazione obinutuzumab-bendamustina



# Leucemia mieloide cronica, a 2 anni dallo stop a nilotinib oltre metà dei pazienti ancora in remissione senza trattamento

Circa la metà dei pazienti adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+) in fase cronica che hanno interrotto nilotinib, un inibitore delle tirosin chinasi (TKI) di seconda generazione, sono ancora in remissione senza trattamento (Treatment-Free Remission, TFR) a quasi 2 anni dalla sospensione della terapia, a prescindere dal fatto che nilotinib sia stato utilizzato come primo farmaco o dopo un primo trattamento con imatinib. Le evidenziano le ultime analisi degli studi di fase II ENESTfreedom ed ENESTop, presentate a Madrid, al 22° congresso della European Hematology Association (EHA).

Il raggiungimento della TFR, cioè la possibilità di interrompere il trattamento con TKI dopo aver ottenuto una risposta molecolare profonda, senza perdere tale risposta, è diventato un obiettivo fondamentale nei pazienti con leucemia mieloide cronica trattati con questi farmaci.

A Madrid, in particolare, sono stati presentati i risultati a 96 settimane dei due studi sopra citati, in cui si è valutata appunto la possibilità di sospendere il trattamento, una volta raggiunta la risposta molecolare profonda, in pazienti con LMC Ph+ in fase cronica trattati con nilotinib rispettivamente in prima linea e dopo il trattamento con imatinib, mantenendo la risposta molecolare maggiore. Questi nuovi dati vanno ad aggiungersi alla crescente quantità di prove relative alla capacità di rimanere in TFR da parte dei pazienti che hanno ottenuto una risposta mole-



Prof. Giuseppe Saglio

LMC, a 2 anni dallo stop a nilotinib oltre metà dei pazienti ancora in remissione senza trattamento

 **GUARDA IL VIDEO**

colare profonda con nilotinib e che soddisfacevano ulteriori criteri di idoneità prima di interrompere il trattamento con il TKI.

“Questi studi dimostrano che circa la metà dei pazienti con LMC Ph+ che soddisfacevano rigorosi criteri di idoneità e hanno sospeso nilotinib sono ancora in TFR a 96 settimane dalla sospensione, e che oltre il 90% dei pazienti che erano in TFR a 48 settimane lo è ancora a un anno di distanza” ha dichiarato uno degli autori dello studio ENESTop, **Timothy P. Hughes**, del South Australian Health and Medical Research Institute e della University of Adelaide.

## Lo studio ENESTfreedom

“Lo studio ENESTfreedom (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – Following REsponse in De novo CML-CP Patients) è stato progettato proprio per ‘guarire’ i pazienti con leucemia mieloide cronica, cioè, dopo un certo periodo di trattamento con nilotinib e aver raggiunto il traguardo della risposta molecolare profonda, liberarli dalla necessità di continuare il farmaco per il resto della loro vita” ha spiegato a Pharmastar **Giuseppe Saglio**, dell’Università di Torino, coautore dello studio.

Lo studio, in aperto, a braccio singolo e tuttora in corso, ha coinvolto circa 200 pazienti (arruolati presso 132 centri di 19 Paesi) che erano stati trattati per almeno 2 anni con nilotinib 300 mg due volte al giorno, rispondendo estremamente bene al TKI, rag-

giungendo, cioè, una risposta molecolare profonda MR4.5 (cioè un numero di copie del trascritto BCR-ABL1  $\leq 0,0032\%$ ) prima dell’arruolamento. “Si tratta di una risposta estremamente profonda, perché la malattia praticamente non è più rilevabile dal punto di vista quantitativo” ha rimarcato il professore.

Dopo l’arruolamento, i partecipanti hanno fatto ancora un altro anno di terapia con nilotinib come consolidamento. In questo lasso di tempo, gli sperimentatori hanno misurato la risposta molecolare ogni 12 settimane; 190 pazienti hanno mostrato di aver mantenuto la risposta molecolare profonda e hanno quindi provato a sospendere il trattamento con il TKI, come da protocollo, entrando così nella fase di TFR. “Si tratta di una quota estremamente elevata : quasi 9 pazienti su 10. Peraltro, alcuni degli altri pazienti non hanno perso tale risposta, ma hanno semplicemente abbandonato lo studio per motivi vari” ha precisato Saglio.

Inoltre, durante la sospensione, coloro che mostravano di perdere la risposta molecolare maggiore (MMR, cioè un numero di copie di BCR-ABL1  $\leq 0,1\%$ ) riiniziavano il trattamento con nilotinib (figura 1).

Al congresso EHA dello scorso anno erano stati presentati i risultati relativi agli outcome dei pazienti dopo 48 settimane di sospensione del farmaco. Si era visto che il 51,6% dei partecipanti (98 su 190) che avevano raggiunto la TFR continuavano a non assumere la terapia ed erano ancora in MMR.

Circa un anno dopo, e cioè a 96 settimane dallo stop a nilotinib, continuava a non prendere il farmaco e ad essere in MMR il

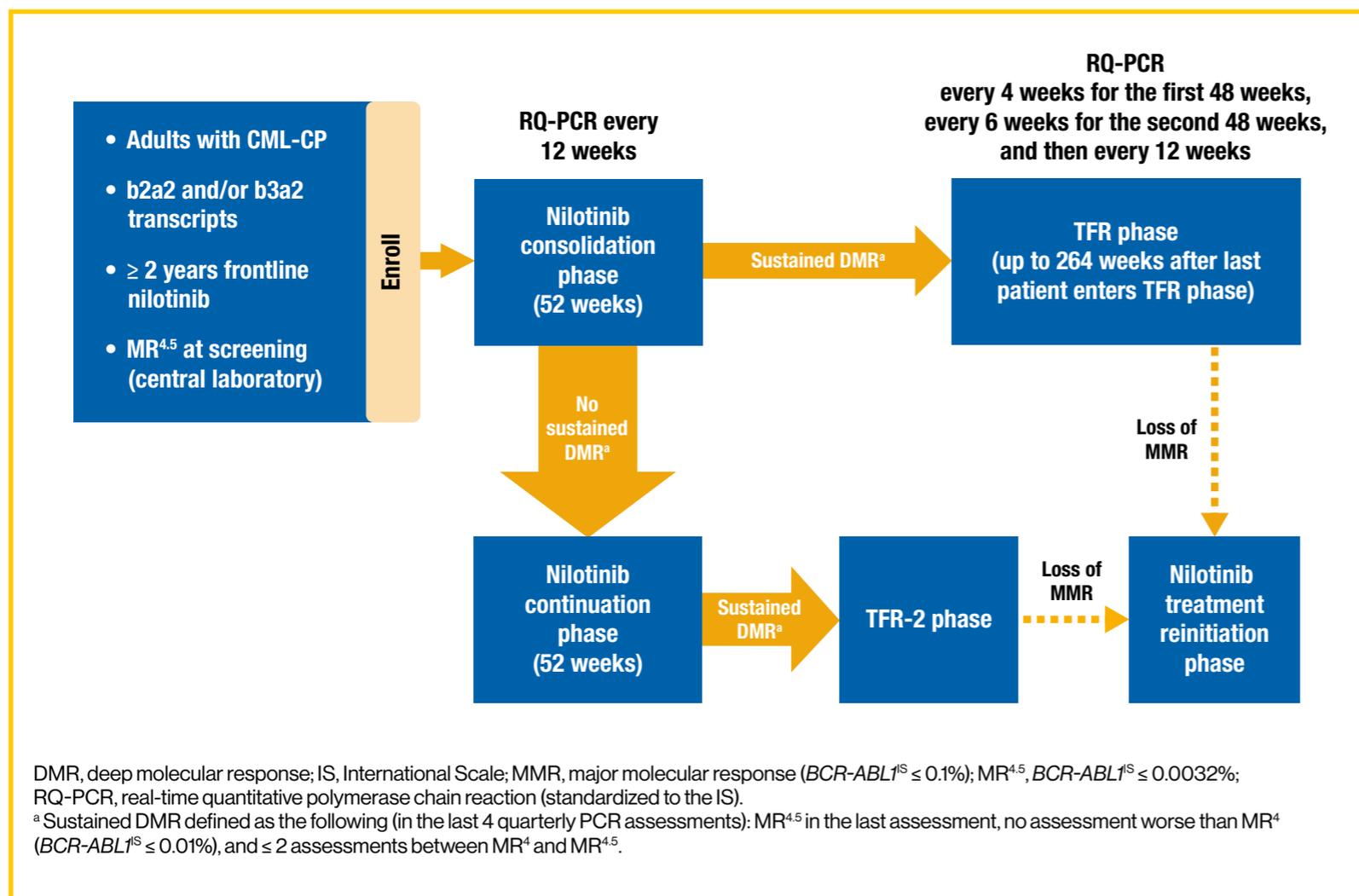


Figura 1. Disegno dello studio ENESTfreedom.

48,9% dei pazienti (93 su 190) e il 46,3% (88 pazienti) era in risposta molecolare profonda MR4.5.

“I risultati a un anno ci hanno mostrato che circa la metà dei pazienti che avevano sospeso nilotinib dopo aver raggiunto la remissione molecolare profonda era sostanzialmente guarita dalla malattia. I risultati del secondo anno confermano sostanzialmente questo dato, dimostrando che la TFR nel nostro campione è duratura” ha commentato Saglio.

“Inoltre, la stragrande maggioranza di questi pazienti era in remissione molecolare ancora molto profonda (MR4.5), per cui è molto improbabile che in futuro perdano la MMR. Questi risultati non possono ancora essere considerati definitivi, ma, di fatto, lo sono quasi” ha sottolineato il professore.

Da notare che queste percentuali di TFR simili a quelle riportate in studi in cui si è provato a sospendere imatinib, con la differenza che nel secondo caso i pazienti avevano dovuto essere trattati prima per un tempo molto più lungo (mediana si 3,6 anni nello studio ENESTfreedom contro 5,7 anni negli studi precedenti).

Solo tre pazienti che erano in TFR a 48 settimane hanno perso la MMR nelle successive 48 settimane e due hanno lasciato lo studio, ma senza aver perso tale risposta.

La percentuale di sopravvivenza libera da trattamento (TFS) stimata a 96 settimane è risultata del 50,9% (figura 2).

Complessivamente, degli 88 pazienti che hanno riavviato il trattamento con nilotinib perché avevano perso la MMR prima della data di cutoff, quasi tutti, il 98,9% (87 pazienti), sono riusciti a recuperare la MMR e il paziente rimanente ha interrotto lo studio 7,1 settimane dopo aver ripreso il trattamento con il TKI, senza recuperare la MMR. Inoltre, il 92% di questi pazienti (81

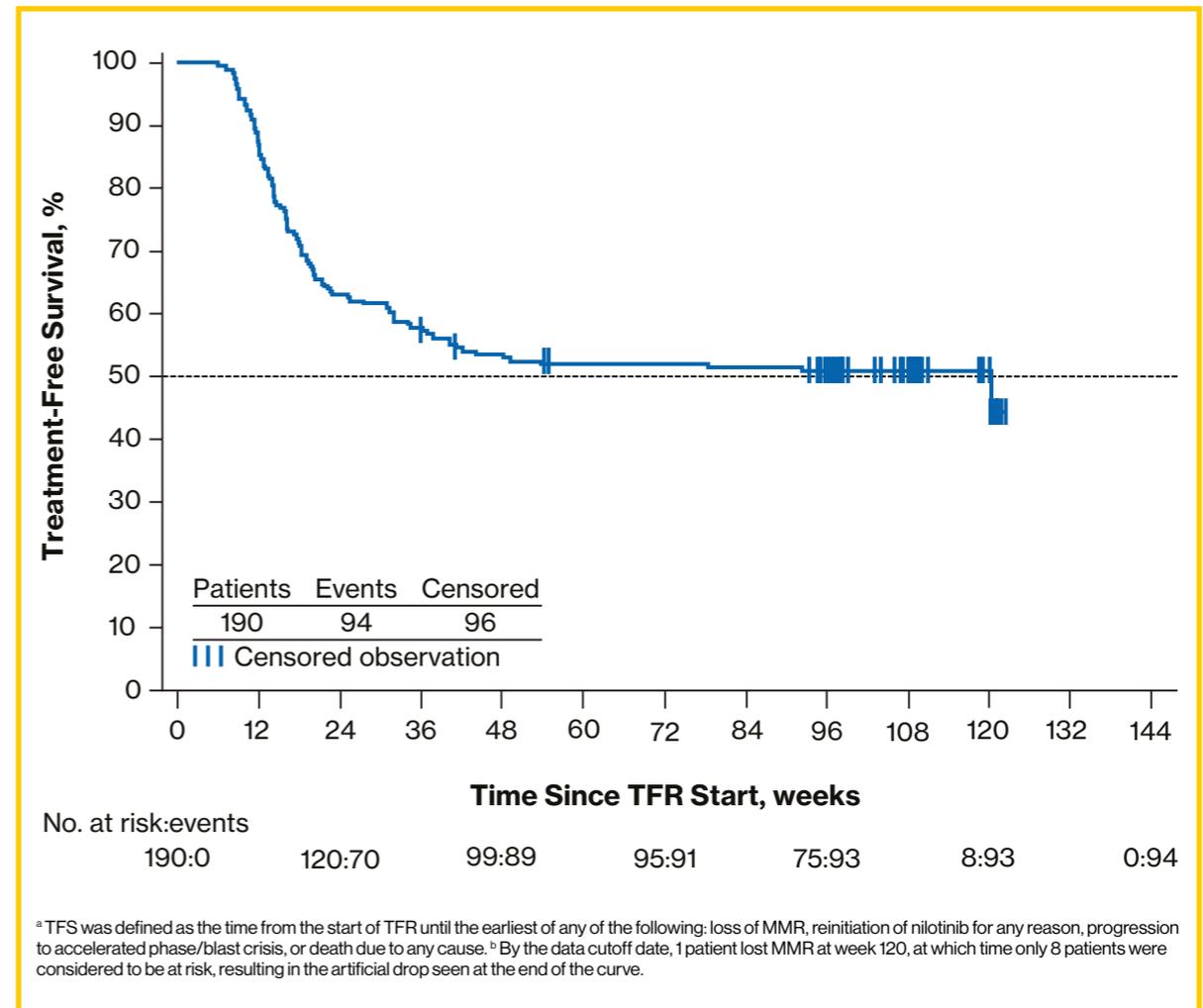


Figura 2. Stima di Kaplan-Meier della TFS nello studio ENESTfreedom.

su 88) aveva riottenuto una risposta molecolare profonda MR4.5 al momento del cutoff dei dati.

Nell’analisi presentata a Madrid, gli autori hanno cercato anche di identificare i possibili fattori predittivi di persistenza in TFR, suddividendo i pazienti in sottogruppi in base allo score di rischio Sokal al momento della diagnosi, alla profondità della risposta durante il consolidamento, prima di tentare la sospensione del trattamento, e alle percentuali di pazienti in TFR dopo 48 settimane nei diversi sottogruppi.

In realtà non sono stati identificati forti fattori predittivi di mantenimento della TFR. Si è visto che il gruppo con rischio Sokal basso alla diagnosi e quello che ha mantenuto continuativa-

mente una risposta molecolare profonda MR4.5 durante l'anno di consolidamento tendevano ad avere percentuali di pazienti in TFR più alte rispetto agli altri; tuttavia, avvertono i ricercatori, "questi risultati vanno interpretati con cautela per via del numero limitato di pazienti in ogni sottogruppo e degli ampi intervalli di confidenza".

Sul fronte della sicurezza, nei pazienti in TFR dopo 96 settimane di sospensione di nilotinib, la frequenza degli eventi avversi è stata inferiore nel secondo anno di stop rispetto al primo anno. L'incidenza degli eventi avversi legati al dolore muscoloscheletrico è diminuita, passando dal 34% al termine delle prime 48 settimane al 9,0% nelle successive 48, mentre quella degli eventi avversi cardiovascolari si è dimezzata, passando dal 2% all'1%.

## Lo studio ENESTop

ENESTop (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety Trial) è uno studio di fase II in aperto, attualmente in corso, con disegno diverso dall'ENESTfreedom, che ha coinvolto 163 pazienti con LMC Ph+ in fase cronica, arruolati presso 63 centri di 18 Paesi.

"In questo caso nilotinib è stato utilizzato come terapia di seconda linea dopo un periodo in cui i pazienti erano stati trattati con imatinib senza ottenere quella remissione molecolare profonda che è necessaria per provare a sospendere la terapia. I partecipanti, quindi, in prima battuta avevano assunto imatinib, sono poi passati a nilotinib e con quest'ultimo TKI hanno raggiunto quella risposta molecolare profonda che ha permesso loro di provare a interrompere il farmaco" ha spiegato Saglio.

"Dopo aver raggiunto la risposta molecolare profonda MR4.5, come nell'ENESTfreedom, questi pazienti sono stati ulteriormente trattati per un altro anno con nilotinib e monitorati intensamente; al termine di quest'anno, se avevano mantenuto una risposta molecolare profonda stabile, provavano a sospendere il TKI. Quelli che dopo la sospensione perdevano la MMR, riprendevano il trattamento con nilotinib" ha proseguito il professore (figura 3).

Dopo le prime 48 settimane di sospensione (dato presentato anche in questo caso al congresso EHA dello scorso anno), il 57,9% dei pazienti che avevano interrotto nilotinib (73 su 126) era ancora in TFR e non aveva perso né la MMR, né la risposta molecolare profonda MR4 (cioè un numero di copie di BCR-ABL1  $\leq 0,01\%$ ).

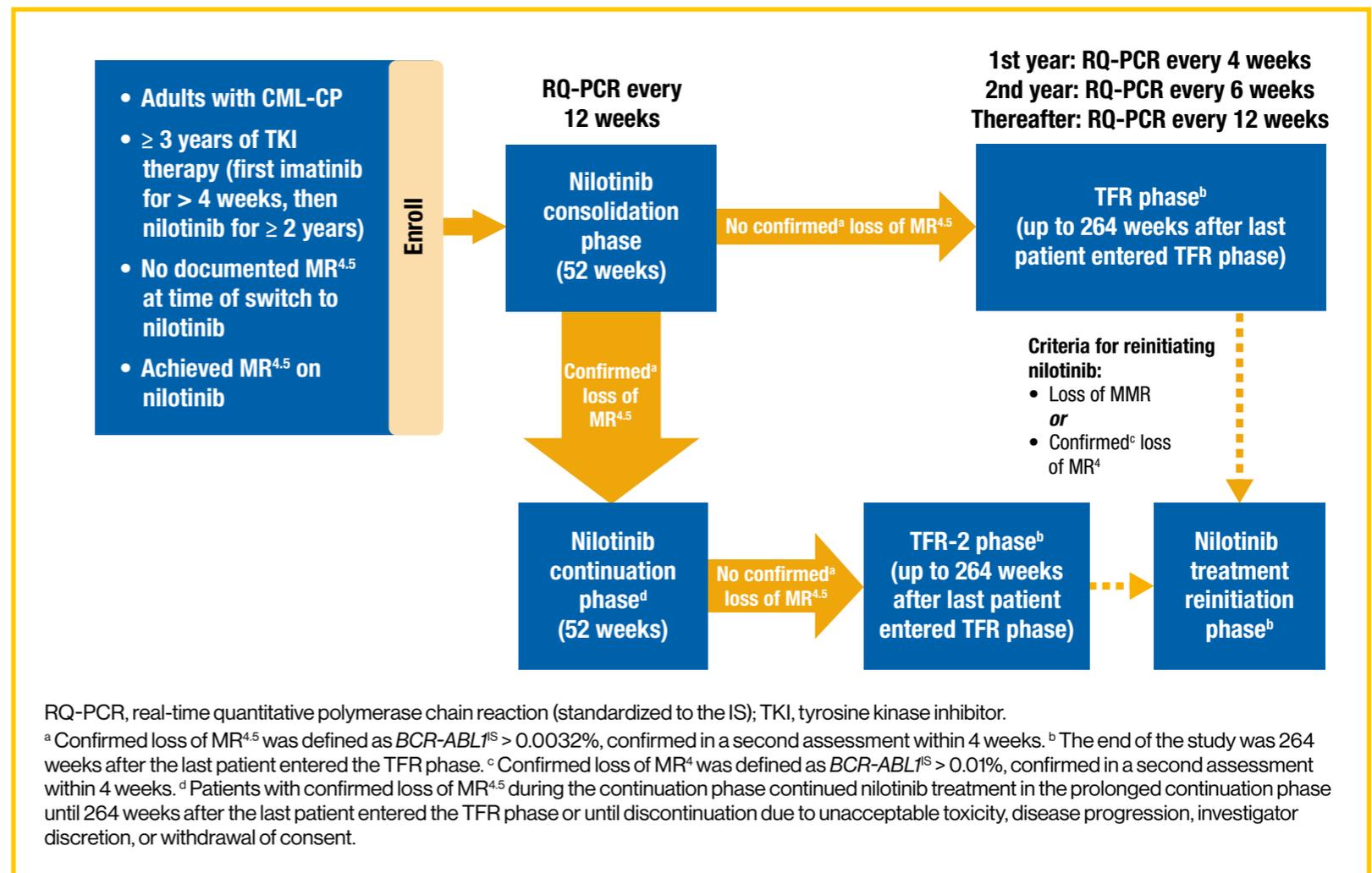


Figura 3. Disegno dello studio ENESTop.

“Questo dato, di nuovo, è estremamente importante perché implica la possibilità per tutti i pazienti con LMC che non hanno ancora raggiunto una remissione molecolare profonda con imatinib di cambiare la terapia e provare successivamente a sospenderla” ha commentato Saglio.

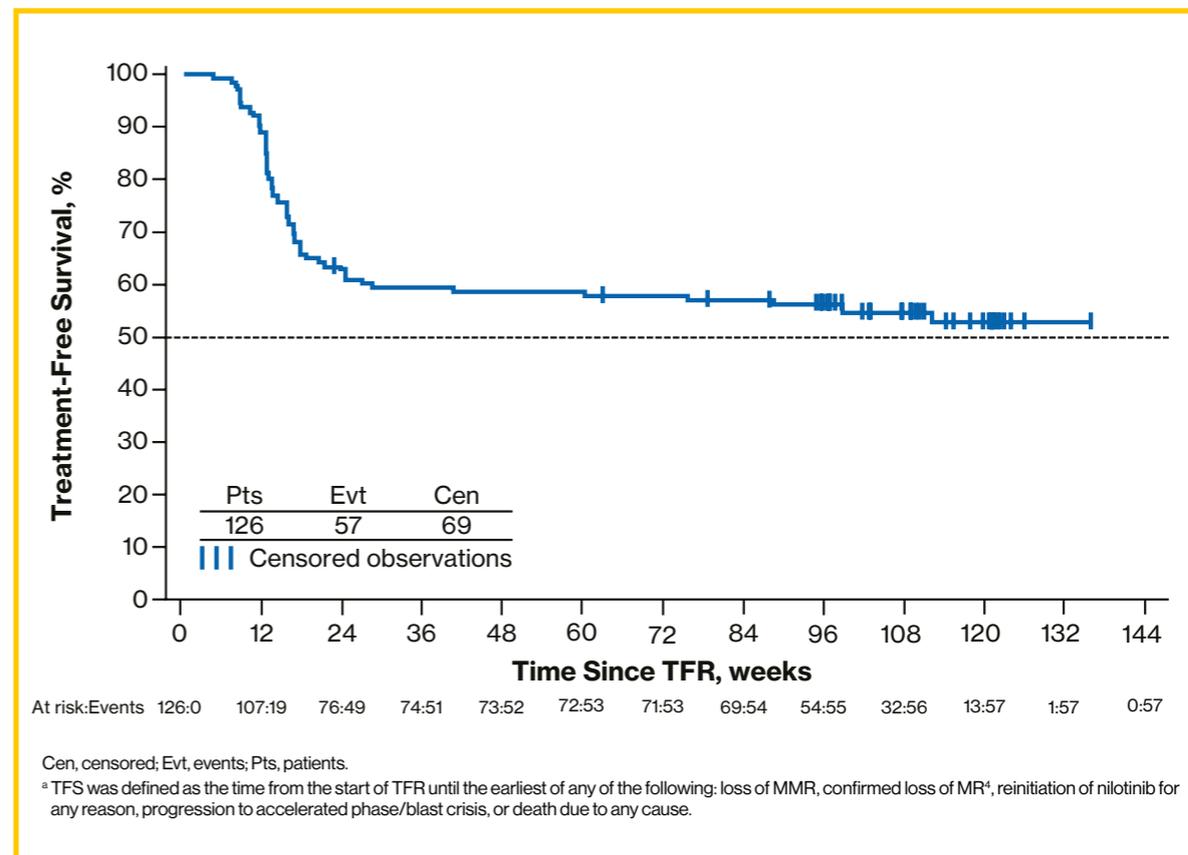
Inoltre, “i dati a 2 anni, analogamente all’ENESTfreedom, mostrano sostanzialmente una stabilità della risposta rispetto a quanto osservato dopo il primo anno. Ci sono pochissimi pazienti che hanno perso la MMR e hanno dovuto riiniziare il trattamento, ma tutti hanno poi raggiunto nuovamente la risposta molecolare profonda che avevano prima” ha riferito Saglio.

Infatti, dopo 96 settimane di sospensione oltre la metà dei pazienti (il 53,2%, 67 su 126) è riuscita a restare in TFR. Solo quattro partecipanti che erano in TFR dopo 48 settimane hanno perso la risposta molecolare profonda MR4 nelle successive 48 (rispettivamente dopo 60, 72, 90 e 96 settimane) e hanno quindi ripreso il trattamento con nilotinib, mentre altri due hanno abbandonato lo studio per altri motivi.

In base all’analisi di Kaplan-Meier, la durata mediana della sopravvivenza libera da trattamento non è stata raggiunta e la curva sembra aver raggiunto un plateau (figura 4).

Nel corso dello studio, 56 pazienti hanno perso la MR4 o la MMR e hanno ripreso il trattamento con nilotinib prima del cutoff dei dati; di questi, il 92,9% (52 pazienti) ha riottenuto una risposta molecolare profonda MR4 e una risposta molecolare profonda MR4.5. Il 50% dei pazienti ha riottenuto una MR4 e una MR4.5 rispettivamente entro 12 e 13,1 settimane dalla ripresa del trattamento con nilotinib.

Anche nell’ENESTop, come nell’ENESTfreedom, l’incidenza degli eventi avversi è diminuita nel secondo anno di sospensione di nilotinib. Tra i pazienti rimasti in remissione senza trattamento



**Figura 4.** Stima di Kaplan-Meier della TFS nello studio ENESTop.

per più di 48 settimane (73), gli eventi avversi di qualsiasi grado hanno avuto una frequenza rispettivamente dell’82,2% nelle prime 48 settimane e 63% nelle successive 48 contro 79,5% durante il consolidamento. Inoltre, l’incidenza degli eventi avversi correlati a dolore muscolo-scheletrico è scesa dal 47,9%, durante le prime 48 settimane, al 15,1%, nelle successive 48, contro 13,7% durante il consolidamento. Ciò suggerisce che questi eventi avversi, peraltro osservati anche dopo la cessazione di imatinib, sono transitori e gestibili.

### ENESTfreedom ed ENESTop a confronto

Se si mettono a confronto i risultati dei due studi, si nota che non sono molto diversi in termini di durata e persistenza della risposta molecolare profonda, oltre che durata del trattamento con nilotinib, ma lo sono radicalmente in termini di durata totale del trattamento con un TKI, che è stata ovviamente maggiore nell’ENESTop, visto il disegno dello studio (3,6 anni contro 7).

Tuttavia, ha osservato Saglio, “il farmaco che in realtà ha determinato la possibilità di entrare in remissione molecolare profonda e stabile, necessaria per provare a sospendere la terapia, è stato in entrambi i casi nilotinib, che nell’ENESTop è riuscito nell’impresa in cui imatinib aveva fallito”.

Perciò, ha aggiunto l’ematologo, “se vogliamo raggiungere la TFR, conviene decisamente iniziare subito la terapia con il TKI di seconda generazione piuttosto che rimandarlo alla seconda linea dopo aver provato a ottenerla con imatinib”.

### Pronti per la pratica clinica

La possibilità di sospendere nilotinib e rimanere in TFR, finora sperimentata solo nei trial clinici, è ormai pronta per diventare realtà anche nella pratica quotidiana.

“Le linee guida americane ormai contemplano questa possibilità e la European Medicines Agency ha approvato un cambio di labeling del farmaco, così da includere la possibilità di sospendere la terapia nei pazienti che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda stabile e questo è un importante riconoscimento” ha sottolineato Saglio.

Il 24 maggio scorso, infatti, la Commissione europea ha dato il suo ok un aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di nilotinib, che prevede l’inclusione dei dati relativi alla TFR osservata negli studi ENESTfreedom ed ENESTop. Grazie a questa approvazione, nilotinib è ad oggi il primo e unico TKI la cui RCP contiene informazioni relative alla cessazione della terapia nei pazienti con LMC Ph+ in fase cronica idonei, sia in un setting di prima linea sia dopo il passaggio da imatinib a nilotinib.

Inoltre, ha anticipato il professore, entro la fine dell’anno o al massimo nei primi mesi del 2018, la remissione senza trattamento entrerà a far parte anche delle raccomandazioni della European LeukemiaNet.

Per introdurre la TFR anche nella pratica clinica di tutti i giorni, ha sottolineato infine Saglio, sarà necessario soddisfare due condizioni: un’adeguata comunicazione con il paziente e un monitoraggio appropriato della remissione molecolare profonda.

**Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

*D.M. Ross, et al. Durable Treatment-Free Remission Following Frontline Nilotinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: ENESTfreedom 96-Week Update. EHA; abstract P601.*

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181888/david.ross.durable.treatment-free.remission.28tfr29.following.frontline.html?f=m3e1181>

*T.P. Hughes, et al. Durable Treatment-Free Remission After Stopping Second-Line Nilotinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: ENESTop 96-Week Update. EHA; abstract P257.*

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181544/timothy.hughes.durable.treatment-free.remission.28tfr29.after.stopping.html?f=m3e1181>

# Leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria, risposte elevate e MRD negativa con il solo venetoclax nei casi con delezione 17p

In pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria portatori della delezione 17p, l'inibitore della proteina antiapoptotica BCL-2 venetoclax, utilizzato in monoterapia, continua a dimostrarsi molto efficace, anche tra i soggetti già trattati con un inibitore del pathway del recettore delle cellule B (BCR) come ibrutinib o idelalisib. La conferma arriva dagli ultimi risultati dello studio registrativo di fase II M13-982, appena presentati a Madrid in una sessione orale al 22° congresso della European Hematology Association (EHA).

In quest'ultima analisi su questa popolazione di pazienti ad alto rischio di progressione si sono osservate percentuali di risposta elevate e durature. La percentuale di risposta complessiva (ORR, endpoint primario dello studio) è risultata, infatti, del 77% e quella di risposta completa (uno degli endpoint secondari) del 18%.

Inoltre, la negatività della malattia minima residua (MRD, uno degli endpoint esplorativi del trial) si è confermata un importante fattore prognostico e correlata a risultati definiti "eccezionali".

"Queste percentuali di risposta associate al trattamento con venetoclax nei pazienti con leucemia linfatica cronica portatori della delezione 17p che sono ricaduti o sono risultati refrattari ai trattamenti precedenti sono state osservate in uno dei due studi principali presentati all'Ema per ottenere l'approvazione

del farmaco in questa popolazione di pazienti" ha affermato il primo autore del trial, **Stephan Stilgenbauer**, del Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Ulm in Germania. Inoltre, ha aggiunto il professore, "i risultati degli endpoint secondari ed esplorativi inclusi in questo studio sono molto incoraggiati".

Grazie a questi risultati, nel gennaio scorso, l'Ema ha dato il suo ok definitivo a venetoclax in monoterapia come trattamento per i pazienti con delezione del cromosoma 17p o mutazione del gene TP53 non idonei a essere trattati con un inibitore del BCR o nei quali tale terapia non ha avuto successo. A brevissimo è attesa nel nostro Paese la rimborsabilità da parte di Aifa, grazie alla quale anche i pazienti italiani potranno finalmente disporre di questo farmaco molto potente.

## Disponibili i risultati finali, anche sulla MRD

Nella prima analisi dello studio M13-982, relativa a 107 pazienti, la monoterapia con venetoclax si era associata a un ORR del 79%, con una percentuale di CR del 7%. In seguito, sono stati arruolati altri 51 pazienti in una coorte ampliata per valutare la sicurezza.

Al congresso europeo, Stilgenbauer ha presentato i risultati finali e completi del trial, compresi quelli sulla MRD, misurata mediante la citometria a flusso o il sequenziamento di ultima generazione (NGS).



L'analisi finale si riferisce, dunque, a 158 pazienti, trattati con venetoclax 400 mg/die fino a progressione della malattia o alla sospensione del trattamento per altri motivi. Dopo 36 settimane i pazienti venivano sottoposti a una Tac, dopodiché la valutazione della malattia veniva effettuata mediante l'esame clinico. L'MRD è stata valutata al momento del primo riscontro clinico di remissione completa o remissione parziale con linfonodi di dimensioni inferiori a 2 cm e poi ogni 12 settimane fino al riscontro di negatività della MRD.

I partecipanti avevano un'età mediana di 67 anni (range: 29-85 anni), avevano fatto una mediana di due terapie precedenti, il 32% era refrattario a fludarabina, l'11% era già stato trattato con un inibitore del BCR, il 48% aveva linfonodi di dimensioni  $\geq 5$  cm e il 78% aveva IGHV mutate. La durata mediana della terapia con venetoclax è risultata di 16,7 mesi (range: 0-34,4).

### Percentuali di risposta molto elevate

“Lo studio ha dato risultati estremamente interessanti. Quasi l'80% dei pazienti ha risposto alla terapia e una buona percentuale ha ottenuto una risposta completa” ha commentato ai nostri microfoni **Paolo Ghia**, dell'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano.

Inoltre, il 53% dei pazienti ha raggiunto una remissione parziale, il 6% una remissione parziale nodulare.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 24 mesi stimata è risultata del 52% e la sopravvivenza globale (OS) del 72%.

Nei 18 pazienti trattati in precedenza con un inibitore del BCR, l'ORR è risultata del 61% e la percentuale di remissione completa dell'11%, mentre la PFS e l'OS stimate a 12 mesi sono risultate rispettivamente del 50% e 72%.



## GUARDA IL VIDEO

Nella coorte di 51 pazienti aggiunta in un secondo tempo ce n'erano cinque non trattati in precedenza. In questi pazienti, ha riferito Stilgenbauer, l'ORR è stata dell'80%, la percentuale di remissione completa del 40% e tutti e cinque i pazienti erano ancora vivi e non in progressione un anno dopo l'inizio della terapia con venetoclax.

### Nuovi dati interessanti sulla MRD

Tuttavia, ha sottolineato Ghia, “il dato sicuramente più nuovo e interessante dello studio è che una certa quota di pazienti ha raggiunto, oltre a una remissione completa, anche la negatività della malattia minima residua nel sangue periferico. Questi sono i pazienti che hanno le maggiori probabilità di non ricadere nei successivi 24 mesi”.

Inoltre ha aggiunto il professore, “il fatto di raggiungere una risposta molto profonda, indicata dalla negatività, potrebbe essere predittivo di una risposta a lungo termine”.

Nella coorte dei 158 pazienti, 42 (il 27%) hanno raggiunto l'MRD-negatività nel sangue periferico, misurata mediante la citometria a flusso, e in 28 di essi l'MRD è stata misurata anche con l'NGS, che ha confermato l'MRD negatività in 20 casi (il 71%).

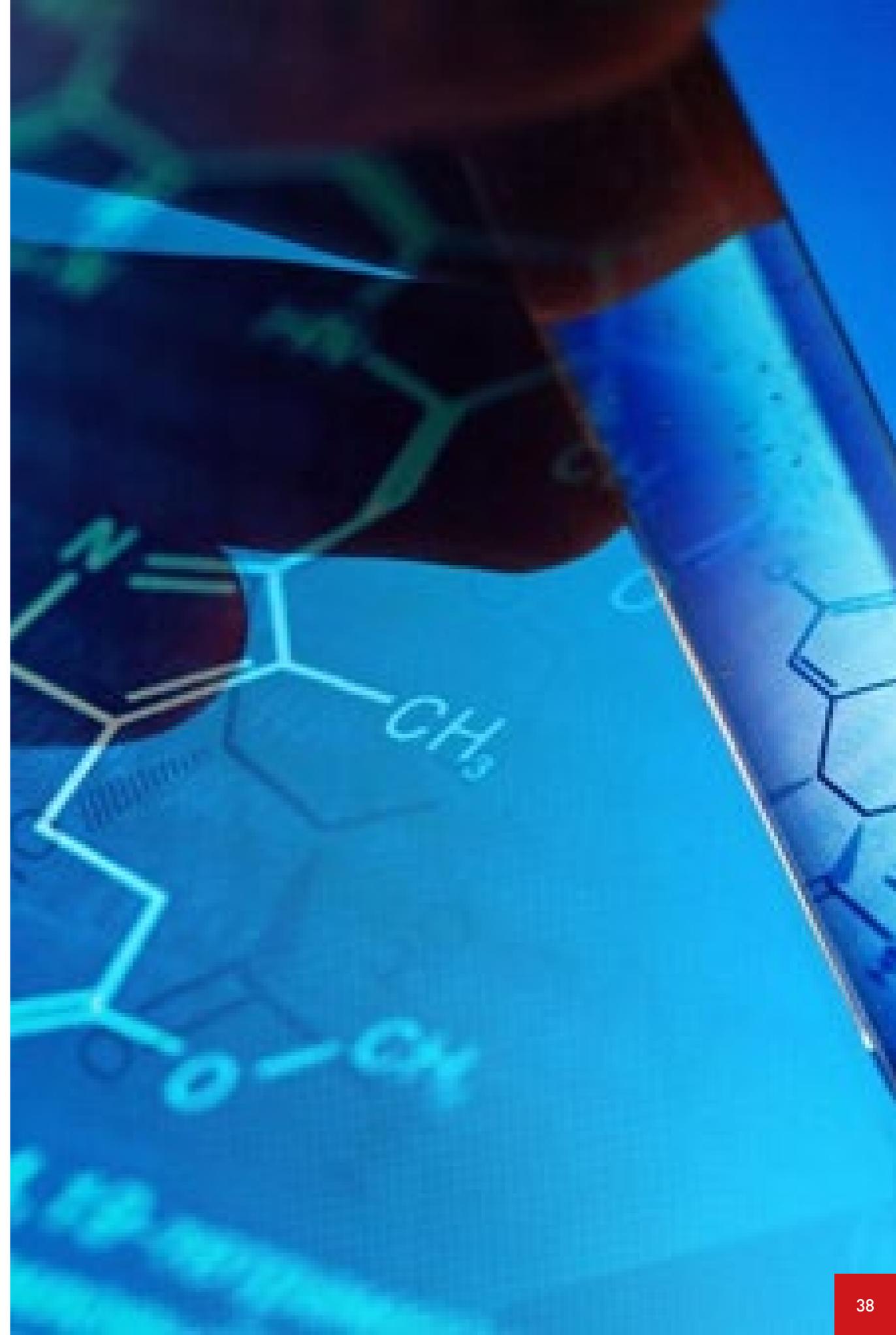
Nei 19 pazienti in remissione completa MRD-negativi secondo la citometria a flusso, la PFS a 24 mesi stimata è risultata del 100% e in quelli in remissione parziale MRD-negativi del 78,5%. Risultati simili si sono ottenuti quando l'MRD è stata misurata mediante NGS.

Gli eventi avversi più comuni sono stati la neutropenia (42%), la nausea (37%), la diarrea (37%), l'anemia (24%) e l'affaticamento (22%). Gli eventi sono stati la neutropenia (39%), la trombocitopenia (15%) e l'anemia (14%). Lo spettro e l'incidenza delle infezioni (77% di qualsiasi grado, 22% di grado 3-4) sono risultati coerenti con la malattia di base. Inoltre, la sindrome da lisi tumorale (TLS) ha avuto un'incidenza bassa, solo del 5%, senza alcun caso di TLS clinica.

### **In combinazione con l'anti- CD20 rituximab, possibile stop al trattamento in alcuni pazienti**

Nello studio M13-982 venetoclax è stato valutato in monoterapia. Tuttavia, al congresso europeo sono stati presentati anche studi che lo vedono protagonista in combinazione con altri farmaci. Tra questi uno studio multicentrico di fase Ib di un gruppo australiano, tuttora in corso, in cui si è valutato venetoclax in combinazione con l'anticorpo anti-CD-20 in pazienti con leucemia linfatica cronica/piccola leucemia linfatica.

Lo studio è di estremo interesse perché lascia intravedere la possibilità di sospendere il trattamento in alcuni pazienti, rimanendo in remissione



Gli obiettivi primari del trial erano valutare il profilo di sicurezza, determinare la dose massima tollerata e stabilire la dose raccomandata di venetoclax per la fase II, quando somministrato in associazione con rituximab. Ma non solo. Sono state valutate anche le percentuali di risposta e di MRD-negatività, assieme ad altri outcome di efficacia.

“Anche in questo caso, come per lo studio M13-98, al congresso è stato presentato un aggiornamento dei risultati e il focus dell’abstract, in particolare, è sugli outcome di un gruppo di pazienti che hanno provato a sospendere il trattamento perché avevano raggiunto una remissione completa o una remissione parziale, ma con MRD-negativa” ha spiegato Ghia.

Lo studio ha coinvolto 49 pazienti già trattati in precedenza, trattati nel trial con venetoclax e rituximab. I primi risultati sono stati pubblicati quest’anno su *The Lancet Oncology*.

Al momento dell’ultima analisi dei dati (5 aprile 2017), l’ORR risultava dell’86%, la percentuale di remissione completa del 51%, quella di remissione parziale e remissione parziale nodulare del 35% e il 59% dei pazienti risultava MRD-negativo.

Il protocollo prevedeva che i pazienti in cui si raggiungeva una remissione completa o l’MRD-negatività potessero interrompere la terapia e rimanere nello studio.

In totale, 16 pazienti hanno interrotto venetoclax come consentito dal protocollo dopo aver raggiunto una una risposta profonda (di cui 12 in remissione completa ed MRD-negativi, due in remissione parziale, ma MRD-negativi, e due in remissione completa, ma MRD-positivi). Il tempo mediano di trattamento con venetoclax in questo gruppo è stato di 16,3 mesi (range: 5-38).

“I due pazienti che avevano raggiunto la remissione completa, ma erano MRD positivi, sono anche gli unici che sono ricaduti. Dopo rispettivamente 2 e 6 mesi dalla ricaduta, questi pazienti sono stati ritrattati con venetoclax, rispondendo alla reintroduzione del farmaco e raggiungendo una remissione parziale” ha osservato Ghia.

Invece, ha aggiunto il professore, “dei pazienti MRD-negativi (in remissione completa o parziale) che sono ancora ancora in follow-up, nessuno è ancora ricaduto, dopo una sospensione del trattamento che inizia ad essere di durata estremamente interessante e lunga: il range va da 3 a 34 mesi”.

Perciò, ha concluso Ghia, “ci sono pazienti che hanno interrotto la terapia da quasi 3 anni senza ricadere. Questo ci fa sperare di potere, a un certo punto del trattamento, sospenderlo e quindi offrire una ‘vacanza dalla terapia’, realizzando così quello che è il sogno di tutti, medici e pazienti, cioè poter fare trattamenti limitati nel tempo”.

### **Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

*S. Stilgenbauer, et al. Venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 17p deletion: outcome and minimal residual disease from the full population of the pivotal M13-982 trial. EHA 2017; abstract S771.*

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182058/stephan.stilgenbauer.venetoclax.in.relapsed.refractory.chronic.lymphocytic.html?f=m3e1181>

# Leucemia linfatica cronica recidivante/refrattaria, venetoclax migliora la qualità della vita

I pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante/refrattaria, in trattamento monoterapico con venetoclax, mostrano un miglioramento precoce e sostenuto della qualità della vita legata allo stato di salute (HRQoL) fino a 96 settimane.

Questo il risultato principale di uno studio presentato nel corso dell'edizione annuale del congresso della European Hematology Association (EHA) tenutosi a Madrid. Se confermato, potrebbe essere importante tenere presente tale risultato quando si effettuano scelte terapeutiche nella leucemia linfatica cronica recidivante/refrattaria successive al riscontro di recidive o di progressione di malattia nonostante il trattamento con inibitori della via del recettore delle cellule B (BCRi) come ibrutinib o idelalisib.

## Qual è stato il razionale dello studio?

La leucemia linfatica cronica è un tumore che colpisce il midollo osseo ed il sangue, generalmente a lenta progressione. Nei pazienti che presentano la delezione del cromosoma 17p oppure una mutazione di TP53 la prognosi è spesso particolarmente sfavorevole con una aspettativa di vita mediana inferiore a 2-3 anni con i regimi di trattamento standard.

Nonostante l'efficacia dimostrata da alcune terapie mirate in questa popolazione di pazienti (per esempio i BCRi), in alcuni casi si manifesta una recidiva o intolleranza al trattamento, rendendo necessaria l'interruzione della terapia.

La delezione del cromosoma 17p – un'alterazione genomica in cui parte del cromosoma 17 è assente – si osserva nel 3-10% dei pazienti con leucemia linfatica cronica che non hanno mai

ricevuto un trattamento pregresso e nel 30-50% dei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria, mentre una mutazione di TP53 è presente nell'8-15% dei pazienti durante il trattamento di prima linea e nel 35-50% dei pazienti con leucemia linfatica cronica refrattaria.

La proteina BCL-2 impedisce l'apoptosi (la morte cellulare programmata) delle cellule, fra cui alcune cellule tumorali, e può essere sovraespressa nelle cellule leucemiche.

## Che cosa è venetoclax?

Venetoclax è un inibitore sperimentale orale della proteina BCL-2 (B-cell lymphoma-2) attualmente in fase di studio per il trattamento di diverse tipologie di malattie tumorali.

Il farmaco, attualmente sviluppato da Abbvie e Genentech, è stato disegnato per inibire in maniera selettiva la funzione della proteina BCL-2 ed è attualmente in fase III come trattamento della leucemia linfatica cronica recidivante/refrattaria, oltre ad essere oggetto di sperimentazione per altre malattie tumorali.

Alla fine dello scorso anno, La Commissione europea ha concesso l'autorizzazione al commercio (condizionata) di venetoclax per il trattamento della leucemia linfatica cronica in presenza della delezione 17p o di mutazioni di TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

L'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata è concessa per i farmaci in cui il beneficio di una immediata di-



sponibilità è superiore al rischio di approvare il farmaco con dati meno completi rispetto a quanto normalmente richiesto.

Venetoclax in monoterapia è indicato anche per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica in assenza della delezione 17p o di mutazioni di TP53 che abbiano fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

### **Qual è stato il disegno dello studio?**

Lo studio presentato al congresso, che si proponeva di valutare se venetoclax avesse un impatto sulla HRQoL in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante/refrattaria al trattamento con BCRi e in trattamento monoterapico con l'inibitore di BCL-2, prevedeva il monitoraggio delle misure di HRQoL riferite dai pazienti in momenti diversi di valutazione fino a 96 settimane.

Nel trial in questione i pazienti erano stati sottoposti a trattamento monoterapico con venetoclax fino alla manifestazione di

assenza di efficacia (progressione di malattia), all'insorgenza di eventi collaterali non tollerabili dai pazienti o alla sospensione dal trattamento assegnato per altre ragioni.

Tra le misure monitorate di HRQoL riferite dai pazienti vi erano il punteggio ripottenuto nel questionario EORTC QLQ-C30, articolato in 30 quesiti, e quello riferito al QLQ-CLL16, più specifico per i pazienti con leucemia linfatica cronica, entrambi ottenuti all'inizio dello studio, dopo un mese e, successivamente, a cadenza trimestrale.

### **Quali sono stati i risultati principali?**

I ricercatori hanno documentato un miglioramento precoce e mantenuto fino a 96 settimane dei punteggi dell'EORTC QLQ-30 relativi allo stato di salute complessivo e ad altri domini (astenia, ruolo, interazione sociale e condizione emotiva). I miglioramenti ottenuti grazie al trattamento sono risultati statisticamente significativi e clinicamente rilevanti.

## The BCL-2-regulated apoptotic pathway



Entrando nei dettagli, lo stato di salute globale è passato da 58,2 punti al basale a 68,8 punti dopo 96 settimane. Il punteggio relativo al dominio “funzionamento di ruolo” è passato da 66 punti al basale a 77,1 a 96 settimane. Quanto al punteggio relativo al dominio della “funzione emotiva”, si è passati da 72,5 punti al basale a 80 punti a 96 settimane, mentre il punteggio relativo al dominio della “interattività sociale” è cresciuto da 65,7 punti a 82,4 punti.

Il punteggio relativo all’astenia, al contrario, è migliorato riducendosi, ovvero passando da un valore iniziale di 35,3 punti a 26,5 punti dopo 96 settimane.

Anche i punteggi relativi al dominio della “funzionalità fisica”, della dispnea, dell’insonnia, della perdita di appetito e delle difficoltà economiche sono migliorati dalla prima visita.

Al contrario, non sono state documentate variazioni significative relativamente alla funzione cognitiva, alla nausea e al vomito, al dolore o alla stipsi, mentre in alcuni casi si è avuto un peggioramento della diarrea.

Passando ai risultati ottenuti nell'EORTC QLQ-CLL16, i pazienti trattati con venetoclax hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi per quanto riguarda gli effetti della malattia, i problemi sociali e le preoccupazioni sul proprio stato di salute nel futuro. I punteggi ottenuti hanno superato la differenza minima clinicamente importante in tutti i momenti di valutazione.

Anche i punteggi relativi agli eventi avversi legati al trattamento e alle infezioni sono migliorati a partire dalla prima visita di controllo.

Di rilievo è l’osservazione che i miglioramenti precoci e sostenuti dell’astenia, statisticamente significativi e clinicamente rilevanti, sono stati documentati sia dal punteggio EORTC QLQ-30 sia dal punteggio EORTC QLQ-CLL16.

**Table 1. Change from Baseline Results in Key Domains on EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-CLL16**

EORTC QLQ-C30 parameter (n)	BL Mean	Visit Mean	Mean Change from BL (95% CI)
<b>Global Health Status<sup>a</sup></b>			
Week 12 (111)	60.4	68.5	8.1 (3.6, 12.6)
Week 48 (92)	62.5	73.2	10.7 (6.3, 15.0)
Week 96 (50)	58.2	68.8	10.7 (4.7, 16.7)
<b>Fatigue<sup>b</sup></b>			
Week 12 (118)	35.8	27.4	-8.3 (-12.5, -4.2)
Week 48 (99)	33.3	25.3	-8.0 (-12.7, -3.3)
Week 96 (52)	35.3	26.5	-8.8 (-16.0, -1.5)
<b>EORTC QLQ-CLL16 parameter (n)</b>	<b>BL Mean</b>	<b>Visit Mean</b>	<b>Mean Change from BL (95% CI)</b>
<b>Fatigue<sup>b</sup></b>			
Week 12 (117)	29.6	19.2	-10.4 (-15.1, -5.7)
Week 48 (97)	29.0	20.1	-8.9 (-14.2, -3.6)
Week 96 (53)	30.5	21.4	-9.1 (-16.8, -1.4)

<sup>a</sup> A positive change in score represents improvement.  
<sup>b</sup> A negative change in score represents improvement.

Quanto ai punteggi dell'EORTC QLQ16 relativi alla percezione del proprio stato di salute nel futuro, questi sono aumentati di 19,7 punti a 96 settimane, e sono risultati superiori a 20 punti a 12, 20 e a 24 settimane, a suggerire un’ampia fiducia nel trattamento.

## Riassumendo

I risultati di questa analisi ad interim forniscono evidenze preliminari (da confermare) che dimostrano come i pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante/refrattaria ai BCRi, in monoterapia con venetoclax, ottengano un miglioramento di alcuni aspetti chiave della HRQoL.

Ciò premesso, i ricercatori invitano a considerare con prudenza i dati ottenuti in quanto derivanti da uno studio che prevedeva un solo braccio di trattamento.

## Nicola Casella

### Bibliografia

W. Wierda, et al. *Impact of Venetoclax on the Quality of Life of Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia: Results of a Phase 2, Open-Label Study of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) Monotherapy.* EHA; abstract E1466.  
<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181242/william.wierda.impact.of.venetoclax.on.the.quality.of.life.of.patients.with.html?f=m3e1181>



# Leucemia linfatica cronica, risposta ematica promettente con la combinazione ibrutinib/venetoclax nei pazienti ricaduti/refrattari

La combinazione di ibrutinib e venetoclax alza l'asticella della risposta e punta a ottenere l'eradicazione della malattia residua minima (MRD) entro un anno dall'inizio del trattamento nei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria. Questo è quanto emerge dai risultati dello studio CLARITY TAP, presentati al congresso EHA di Madrid.

Fino ad oggi, la combinazione ibrutinib/venetoclax si è rivelata essere ben tollerata, con un solo caso - peraltro gestibile - di sindrome da lisi di tumore (TLS). La risposta iniziale a livello del midollo osseo era attesa già dopo 6 mesi di terapia di combinazione e, sebbene i dati di sopravvivenza non siano ancora corposi, la combinazione di ibrutinib e venetoclax ha già prodotto una risposta a livello ematico traducibile in una rapida riduzione della leucemia linfatica cronica.

I dati ricavati da un'analisi preliminare condotta su 35 pazienti sottoposti a terapia di induzione con un ibrutinib seguita da 12 settimane di ibrutinib e venetoclax hanno rivelato che il 47% dei pazienti presentava livelli di linfociti circolanti  $< 0,02 \times 10^9$  cellule/l.

"Dopo 8 settimane di terapia combinata a base di ibrutinib e venetoclax, i pazienti hanno dimostrato una riduzione esponenziale" - ha affermato **Peter Hillman**, professore di ematologia sperimentale e consulente ematologo onorario presso il Leeds Teaching Hospital. "Questa riduzione è stata osservata anche durante la fase di dose escalation e indica un potenziale effetto sinergico tra i farmaci".

Al momento attuale, la riduzione della leucemia linfatica cronica osservabile dal conteggio delle cellule nel sangue periferico è stata riportata in 18 pazienti che all'inizio presentavano livelli di linfociti  $> 10 \times 10^{10}$  cellule/l. Nel corso delle 8 settimane di induzione con la terapia a base del solo ibrutinib, i livelli di linfociti circolanti sono passati da  $50 \times 10^9$  cellule/l (0,002-330) a  $60 \times 10^9$  cellule/l (0,3-510). Invece, durante le prime 8 settimane di terapia combinata ibrutinib/venetoclax, il livello dei linfociti è diminuito passando da una media di  $60 \times 10^9$  cellule/l a  $0,042 \times 10^9$  cellule/l (0,0-7,4).

Questa riduzione si è mantenuta fino a 20 settimane dopo l'inizio del trattamento combinato.

"Ibrutinib ha prodotto un miglioramento nella sopravvivenza libera dalla progressione [PFS] impattando direttamente sulla storia naturale della malattia, ma senza giungere alla completa eradicazione della malattia, pertanto, si è resa necessaria una terapia a lungo termine" - ha spiegato Hillman. Questo ha indotto gli investigatori a prendere in considerazione l'aggiunta di venetoclax per ottimizzare la risposta dei pazienti.

La fisiopatologia della leucemia linfatica cronica, ha spiegato l'autore, determina una proliferazione cellulare non arginabile dai meccanismi di apoptosi proprio per l'espressione nei linfonodi della proteina BCL-2 che interferisce con i processi di morte cellulare. Venetoclax ha come bersaglio BCL-2 e ha dato dimostrazione di poter ripristinare il processo apoptotico nelle cellule tumorali.



Nel 2016 l'Agenzia europea per i medicinali (Ema) ha concesso l'approvazione per venetoclax per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica con delezione a carico di 7p o mutazione di TP53.

"Venetoclax ha prodotto un effetto stupefacente con eliminazione della MRD rilevabile in una quota di pazienti con leucemia linfatica cronica" – ha spiegato ancora Hillman.

Lo studio CLARITY, attualmente in corso, ha arruolato 50 pazienti affetti da leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria allo scopo di verificare la sicurezza e il livello di efficacia della combinazione ibrutinib/venetoclax. L'endpoint primario era l'eradicazione della MRD, definita come un livello inferiore allo 0,01% di linfociti nel midollo osseo a 12 mesi dall'inizio del trattamento combinato. Gli endpoint secondari chiave comprendevano l'eradicazione della MRD a 6 mesi, il tasso di risposta, la PFS e la sopravvivenza globale (OS).

Il 71% dei pazienti arruolati era di sesso maschile e l'età media era di 64 anni (range: 31-83). Il performance status ECOG era pari a 0 nel 60% dei pazienti che avevano precedentemente ricevuto almeno due terapie (1-6) e nel 44% dei soggetti sono state riscontrate delezioni a livello del cromosoma 17p o 11q.

I soggetti arruolati sono stati sottoposti ad 8 settimane di sola terapia a base di ibrutinib (420 mg) seguita dalla terapia combinata a base di ibrutinib e venetoclax a dosi che, inizialmente, sono state di 20 mg a settimana e che arriveranno, entro il termine dello studio, a 400 mg per 5 settimane. La negatività della MRD sarà valutata a 3, 6, 12 e 24 mesi; i pazienti nei quali si riscontrerà negatività della MRD usciranno dal trattamento e gli altri pazienti continueranno, come da indicazione clinica, con ibrutinib più venetoclax fino ad un massimo di 24 mesi.

Dal momento che nei pazienti con leucemia linfatica cronica venetoclax è risultato associato a TLS, i ricercatori hanno scelto di scalarne in maniera lenta ma progressiva la somministrazione, per produrre una graduale riduzione del carico tumorale. Altri misure profilattiche nei confronti della TLS comprendevano il ricorso a terapie di supporto con allopurinolo, urato ossidasi ricombinante e idratazione, quando necessaria, unitamente alla verifica dei parametri ematologici e biochimici.

Un caso di TLS è stato registrato dopo 8 settimane di trattamento; in pretrattamento, il linfonodo di notevoli dimensioni (7,4 x 3,5 cm) e il conteggio dei globuli bianchi (74 x 10<sup>9</sup>/l), stavano a indicare che il paziente era ad alto rischio di TLS, sebbene avesse tollerato venetoclax alla dose 20, 50 e 100 mg e avesse mostrato

una riduzione della concentrazione linfocitaria. Nell'intervallo di dose escalation compreso tra 100 mg e 200 mg, il paziente ha sviluppato una TLS di grado 3, con aumento del fosfato e diminuzione dell'EGFR. La situazione è stata risolta entro 12 ore grazie al ricorso a trattamento con urato ossidasi ricombinante, insulina e destrosio; il paziente ha ripreso il trattamento con venetoclax 400 mg e attualmente sta ben tollerando la combinazione ibrutinib/venetoclax.

Gli eventi avversi di grado 3 hanno incluso cinque infezioni, due reazioni locali alla somministrazione, due disturbi del metabolismo e della nutrizione e rispettivamente, un disturbo del sangue e linfatico, uno del comparto cardiaco, uno dell'occhio, uno gastrointestinale, uno respiratorio e uno vascolare.

Gli eventi avversi di grado 3 di maggior interesse sono stati 13 casi di riduzione del conteggio dei neutrofili, un caso di ematoma, e quattro casi di riduzione del conteggio dei neutrofili di grado 4.

Sulla base di questi risultati incoraggianti, è stato avviato presso l'Università di Leeds è stato avviato lo studio randomizzato NCRi FLAIR, in cui inizialmente si confrontava l'impiego di ibrutinib più rituximab (IR) con fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (FCR) in pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria. Il protocollo dello studio è stato modificato in modo da includere ibrutinib in monoterapia e la combinazione di ibrutinib e venetoclax; inoltre, casistica di pazienti arruolabili è stata aumentata a circa 1576 soggetti. L'arruolamento, se le previsioni saranno rispettate, dovrebbe concludersi all'inizio del 2018.

**Enrico Orzes**

### **Bibliografia**

*P. Hillmen, et al. The initial report of the bloodwise tap CLARITY study combining ibrutinib and venetoclax in relapsed, refractory CLL shows acceptable safety and promising early indications of efficacy. EHA 2017; abstract S770.*

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182057/peter.hillmen.the.initial.report.of.the.bloodwise.tap.clarity.study.combining.html?f=m3e1181>



# Leucemia linfatica cronica, risultati incoraggianti con associazione obinutuzumab-bendamustina

L'associazione bendamustina-obinutuzumab (un anticorpo monoclonale anti-CD20 in fase di sviluppo clinico) sembra essere efficace come trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica, stando ai risultati di uno studio di fase II presentato a Madrid nel corso dell'edizione annuale del congresso della European Hematology Association (EHA), che potrebbe aprire nuove opportunità nel trattamento di questa condizione.

## Razionale dello studio

L'associazione bendamustina-rituximab rappresenta un'opzione di trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica di comune utilizzo nella pratica clinica, si legge nell'introduzione del poster presentato al congresso.

Lo studio CLL10, a tal riguardo, aveva documentato un tasso di risposta complessiva (ORR) pari al 96% e un tasso di risposta completa del 31% a seguito dell'impiego di questa combinazione farmacologica.

Obinutuzumab, è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD20 di nuova generazione messo a punto da Genentech (società specializzata in attività biotecnologiche del gruppo Roche) come trattamento anti-cancro. Il farmaco è stato approvato sia negli Stati Uniti sia in Europa per il trattamento della leucemia linfatica cronica in combinazione con la chemioterapia nei pazienti naive al trattamento e come seconda linea di trattamento del linfoma follicolare.

Un trial clinico randomizzato di fase III in pazienti con leucemia linfatica cronica ha dimostrato come il suo impiego come

trattamento di prima linea, in associazione a clorambucile, sia stato in grado di migliorare in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) e il tasso di risposta completa (CR) rispetto al trattamento con rituximab.

Obiettivo del nuovo studio, condotto in un sottogruppo di pazienti con leucemia linfatica cronica reclutati nel trial GREEN, è stato quello di valutare l'efficacia della combinazione obinutuzumab più bendamustina come opzione terapeutica di prima linea.

## Disegno dello studio

Lo studio di fase II ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'associazione farmacologica sopra indicata in 102 pazienti di nuova diagnosi di leucemia linfatica cronica, sottoposti a 6 cicli di trattamento, ciascuno della durata di 28 giorni.

Nello specifico, i ricercatori hanno somministrato un'infusione endovena di obinutuzumab al dosaggio di 100 mg il primo giorno del primo ciclo, 900 mg il secondo giorno 1000 mg dal giorno 8 al giorno 15 e 1000 mg a partire dal primo giorno del secondo ciclo fino al sesto.

Quanto alla bendamustina, questa è stata somministrata endovena al dosaggio di 90 mg/m<sup>2</sup> nel corso del secondo e del terzo giorno del ciclo 1 e nel corso dei primi 2 giorni dei cicli 2-6 di trattamento.

Outcome primario dello studio era rappresentato dal tasso di risposta completa (CR – definito come CR o come CR con recupero incompleto della conta ematica). Per la sua determinazione,

i ricercatori si sono avvalsi delle linee guida dell'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia National Cancer Institute.

I pazienti avevano un'età mediana di 61 anni (range 35-90) e la maggioranza di questi era di sesso maschile.

## Risultati principali

Dopo 6 cicli di terapia, il tasso di CR valutato dai ricercatori è stato pari al 49% (IC al 95% 39,0-59,1) mentre il tasso di risposta complessiva (ORR), un endpoint secondario, è stato pari all'89,2% (IC al 95% 81,5-94,5.).

Dopo una mediana di 11 mesi di follow-up, i dati di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale (entrambi endpoint secondari) erano ancora relativamente immaturi.

Dopo 6 cicli di terapia, inoltre, il 42,7% dei pazienti valutabili aveva raggiunto la condizione di negatività della malattia minima residua (MRD) nel sangue periferico mentre il 60,8% aveva raggiunto questa condizione a livello del midollo osseo.

Nei 50 pazienti che avevano raggiunto una condizione di CR/CRi, la negatività della MRD è stata raggiunta da 43 pazienti nel sangue periferico (86%), da 23 pazienti a livello del midollo osseo (46%) e da 21 pazienti (42%) sia a livello del sangue periferico sia del midollo osseo in qualsiasi momento dall'induzione.

Quanto alla sicurezza, gli eventi avversi registrati sono risultati sovrapponibili con il profilo di sicurezza già noto di obinutuzumab nei pazienti con leucemia linfatica cronica, in assenza di nuovi segnali. Il tasso relativamente ridotto di neutropenia di grado 3/4 potrebbe essere il risultato di un monitoraggio efficace dei pazienti, di un trattamento tempestivo delle infezioni e dell'impiego di fattori stimolanti le colonie di granulociti ad opera dei ricercatori.

## Bibliografia

A. Danilov, et al. Results of a Phase II Multicenter Study of Obinutuzumab Plus Bendamustine in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). EHA; abstract P249.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181536/alexey.danilov.results.of.a.phase.ii.multicenter.study.of.obinutuzumab.plus.html?f=m3e1181>



# LINFOMI

- Linfoma di Hodgkin, nuovo protocollo con brentuximab offre vantaggi rispetto alla terapia standard
- Linfoma cutaneo a cellule T, brentuximab batte lo standard of care su tutti i fronti, con NNT molto vantaggioso
- Linfoma di Hodgkin avanzato, misura precoce della risposta metabolica con la PET consente riduzione sostanziale della chemio
- Con terapia a tre farmaci senza chemioterapia risposta del 100% in tre sottotipi di linfoma
- Con polatuzumab vedotin risposte durature contro linfoma follicolare e linfoma diffuso a grandi cellule B
- Linfoma non-Hodgkin recidivato/refrattario, risposta promettente con la combinazione obinutuzumab più CC-122



# Linfoma di Hodgkin, nuovo protocollo con brentuximab offre vantaggi rispetto alla terapia standard

Il linfoma di Hodgkin rappresenta una delle più note patologie del sistema linfatico, con tassi di incidenza e sopravvivenza che, in generale, negli ultimi anni si sono stabilizzati. Infatti, grazie all'avvento della chemioterapia di combinazione, si è osservato un progressivo incremento della sopravvivenza a 1 e 5 anni, nonostante questa sia una forma tumorale piuttosto eterogenea, con una classificazione istopatologica sancita da criteri stabiliti sulla base di una morfologia e di un quadro clinico estremamente variabili. Di conseguenza, anche la stadiazione è articolata e si rifà al sistema di Ann Arbor/Cotswolds e, per gli stadi avanzati, a uno score prognostico internazionale (IPS) a 7 fattori in grado di stimare la libertà da progressione (FFP) e la sopravvivenza globale (OS), che offre un robusto indice di stima della prognosi, condiviso dalle principali società di oncoematologia a livello mondiale.

Il trattamento degli stadi avanzati ha previsto, inizialmente, il ricorso al protocollo MOPP (mecloretamina, procarbazine, prednisone e vincristina), sostituito a partire dagli anni 2000 dal protocollo ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) che presenta un minor impatto sul piano della tossicità. Più di recente, il regime BEACOPP, composto da bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazine e prednisone, ha prodotto risultati più entusiasmanti in termini di sopravvivenza libera da malattia (PFS) e OS in un sottogruppo di pazienti affetti da linfoma di Hodgkin in fase avanzata, specialmente in quelli con coinvolgimento linfonodale e interessamen-



to di organi attigui (stadi III e IV sulla scala di Ann Arbor) o in coloro che presentano fattori di rischio legati all'estensione della massa tumorale a strutture extra-linfonodali (stadio II). Tuttavia, se da una parte si sono osservate una riduzione del rischio di recidive e un miglioramento della sopravvivenza, dall'altra si sono manifestati effetti avversi di tipo acuto che, sul lungo termine, hanno spinto i ricercatori a prendere in considerazione una modifica del protocollo per ridurre i rischi di tossicità correlati al trattamento.

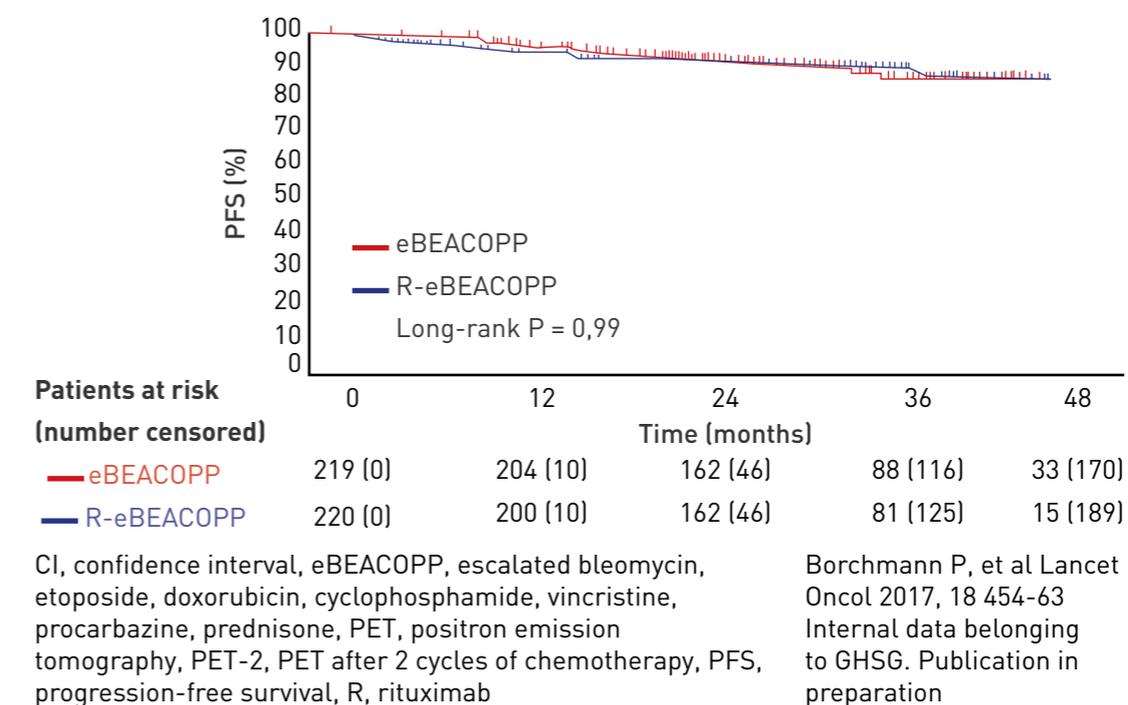
Il lavoro del German Hodgkin Study Group (GHSg) si è concentrato sull'aggiunta di rituximab al regime BEACOPP *escalated* (eBEACOPP) al fine di mantenere i livelli di efficacia ottenuti dal nuovo protocollo terapeutico, eliminando gli eventi avversi a carico dei comparti cardiovascolare e polmonare. Purtroppo, i risultati non sono stati quelli sperati: lo studio HD18, pubblicato nel febbraio scorso sulla rivista *The Lancet Oncology*, ha arruolato tra il 2008 e il 2011 circa 1100 pazienti di età compresa tra 18 e 60 anni affetti da linfoma di Hodgkin in stadio avanzato. Dopo aver eseguito una PET iniziale, i partecipanti sono stati sottoposti a due cicli del regime eBEACOPP e poi, di nuovo, sottoposti a PET (PET-2), prima di essere rivalutati e assegnati casualmente al braccio con rituximab (R-eBEACOPP) o a quello senza l'anticorpo (eBEACOPP).

Complessivamente, 440 sono risultati positivi alla seconda PET e quindi assegnati in rapporto 1:1 al regime eBEACOPP o al regime R-eBEACOPP. Dopo un follow-up mediano di 33 mesi, la PFS stimata a 3 anni è risultata del 91,4% (IC al 95% 87,0-95,7) nel braccio trattato con il solo regime eBEACOPP contro 93% (IC al 95% 89,4-96,6) in quello trattato con rituximab in aggiunta alla chemioterapia.

Gli effetti collaterali più comuni di grado 3/4 sono stati la leucopenia (osservata in 207 pazienti del gruppo eBEACOPP e in 211

del gruppo R-eBEACOPP) e le infezioni gravi (rispettivamente in 51 [23%] e 43 [20%] dei pazienti trattati). Sei pazienti (3%) nel gruppo eBEACOPP e 10 (5%) nel gruppo R-eBEACOPP sono deceduti e sono stati segnalati effetti tossici fatali correlati al trattamento in un paziente (<1%) del gruppo eBEACOPP e in tre (1%) del gruppo R-eBEACOPP, tutti dovuti a infezioni. Il comitato Indipendente di monitoraggio dei dati ha raccomandato la pubblicazione dei dati di questa analisi *ad interim*, quali risultati finali dello studio e questo ha spinto i ricercatori a studiare un metodo per ridurre il trattamento nei pazienti a basso rischio, con PET-2 negativa, diminuendo gli effetti tossici della chemioterapia, senza rinunciare all'efficacia del trattamento: infatti, pur riducendo la chemioterapia a soli 4 cicli in questi pazienti, la loro PFS è risultata superiore al previsto, con esiti anche superiori a quelli ottenuti nel precedente trial HD15 del GHSg (Figura 1).

**Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group**



## Brentuximab vedotin nel regime eBEACOPP per il trattamento di prima linea di pazienti con linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario

Nell'ottica di migliorare la tollerabilità del regime eBEACOPP, i ricercatori del GHSG si sono soffermati su alcuni aspetti chiave tra cui il fatto che la mortalità precoce e le infezioni siano correlate all'intensità della dose e non a uno specifico farmaco. Inoltre, la comparsa di leucemia mieloide acuta secondaria e di sindromi mielodisplastiche si è associata a ciclofosfamide, etoposide e procarbazine, mentre le disfunzioni di tipo gonadico erano legate alla ciclofosfamide e alla procarbazine. Infine, la neuropatia periferica sembrava legata molto spesso all'uso della vincristina. Questo ha indotto a valutare in uno studio di fase II un rimodellamento del regime eBEACOPP inserendo brentuximab vedotin, nella speranza di evidenziare una differenza sia nei tassi di risposta sia nei livelli di tossicità (tabella 1).

Brentuximab vedotin appartiene al gruppo dei coniugati anticorpo-farmaco ed è composto dall'anticorpo anti-CD30 cAC10 legato covalentemente all'agente antimicrotubulare monometilauristatina E (MMAE) particolarmente utilizzato nel trattamento dei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin CD30-positivo (CD30+) recidivante o refrattario, dopo il trapianto di cellule staminali o quando questo non sia proponibile. Questa classe di farmaci biologici si differenzia dai chemioterapici perché va ad agire su recettori specifici della cellula tumorale, limitando i danni per le cellule sane e mantenendo un buon profilo di sicurezza. L'azione di agenti come brentuximab vedotin si traduce in una diminuzione dell'angiogenesi e in una conseguente riduzione della crescita tumorale.

Modification of eBEACOPP with brentuximab vedotin

Drug	Day	BEACOPP Dose (mg/m <sup>2</sup> )	BrECADD Dose (mg/m <sup>2</sup> )
Bleomycin	8	10	
Etoposide	1-3	200	150
Doxorubicin	1	35	40
Cyclophosphamide	1	1250	1250
Vincristine	8	1,4	
<b>Brentuximab vedotin</b>	1		<b>1.8</b>
Procarbazine	1-7	100	
Prednisone	1-14	40	
<b>Dacarbazine</b>	<b>2-3</b>		<b>250</b>
<b>Dexamethasone</b>	<b>1-4</b>		<b>40</b>

BEACOPP: bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; BrECADD: brentuximab vedotin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, dacarbazine, dexamethasone; eBEACOPP: escalated BEACOPP

I primi dati dello studio, presentati all'Congresso della European Hematology Association di Madrid da Peter Borchmann, dell'Università di Colonia, evidenziano l'efficacia del nuovo protocollo BrECADD (brentuximab vedotin, etoposide, ciclofosfamide, adriamicina, dacarbazine, desametasone), con il quale si è ottenuto un tasso di risposta completa o risposta parziale (lesioni <2,5 cm) o di risposta parziale con PET negativa (lesioni ≥ 2,5 cm) dell'88%. Anche la tossicità di questo nuovo schema è risultata inferiore rispetto al regime standard, soprattutto quella



a carico degli organi (gli eventi avversi di grado III e IV hanno avuto un'incidenza solo del 2%) (tabella 2). Nel 33% dei pazienti è stata riportata l'insorgenza di neuropatie periferiche di grado I o II, tutte risoltesi completamente.

Le conclusioni a cui Borchmnn e il GHSG sono giunti lasciano ampi margini di speranza, dal momento che lo sviluppo di un regime eBEACOPP intensificato del quale faccia parte brentuximab vedotin si è rivelato uno dei maggiori successi degli ultimi anni, grazie anche all'introduzione in clinica dei fattori di crescita. I livelli di tossicità legati al farmaco rappresentano un nodo importante dei più moderni studi farmacologici, perciò il gruppo tedesco da anni lavora al miglioramento dei protocolli terapeutici, progettando e sviluppando trial clinici nei quali le dosi dei farmaci in combinazione possano esser gradualmente ridotte senza rinunciare all'efficacia delle nuove formulazioni. In questo senso è possibile notare un trend di crescita sostanziale a

### Safety: Summary of acute toxicities

Regimen	Type of toxicity	NCI-CTCAE grade					
		None	I	II	III	IV	III/IV
<b>BrECADD</b>	Haem	3 (6%)	2 (4%)	2 (4%)	4 (8%)	41 (79%)	<b>83%</b>
<b>6 x BEACOPP*</b>	Haem						<b>93%</b>
<b>BrECADD</b>	Organ	23 (44%)	20 (38%)	8 (15%)	1 (2%)		<b>2%</b>
<b>6 x BEACOPP*</b>	Organ						<b>14,7%</b>

- PNP was reported in 34/102 (33%) patients (all grade I or II)

- ALL PNP cases that occurred during chemotherapy resolved completely

\*HD 18, N=675, patients scheduled to receive 6 cycles of eBEACOPP, weighted estimate BrECADD, brentuximab vedotin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, dacarbazine, dexamethasone

BEACOPP, bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone,

haem, haematologic, NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, PNP, polyneuropathy

Internal data belonging to GHSG Publication in preparation

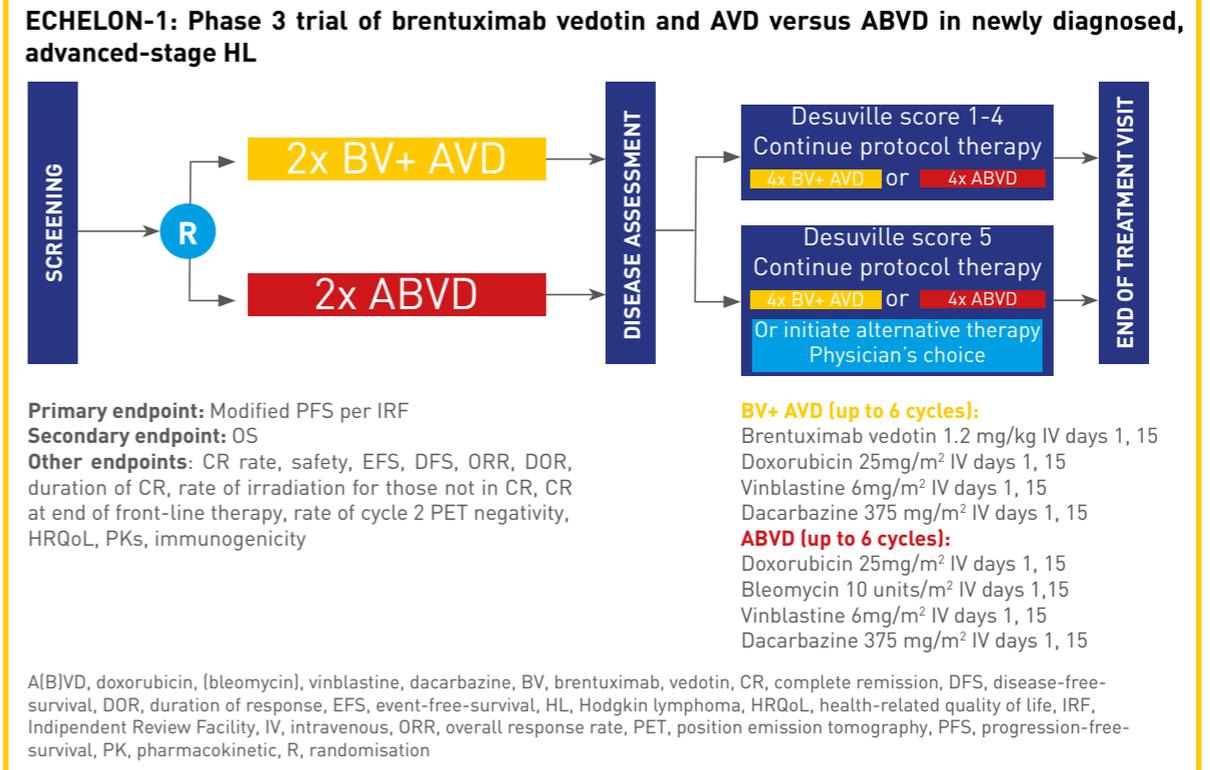


partire dal trial HD15 (nel quale il numero di cicli è stato ridotto da 8 a 6) all'HD18 (nel quale tollerabilità ed efficacia hanno raggiunto livelli decisamente più alti) fino all'HD21.

## Brentuximab vedotin in combinazione con il regime AVD per il trattamento di prima linea di pazienti con nuova diagnosi di linfoma di Hodgkin in stadio avanzato

Brentuximab vedotin ha fornito prove di efficacia anche all'interno di un altro trial di fase III, lo studio ECHELON-1, ancora in corso, nel quale il farmaco è stato somministrato in combinazione con il regime AVD (dacarbazina, vinblastina e doxorubicina) e confrontato con il regime ABVD. Le premesse si sono rivelate di notevole peso dal momento che l'efficacia del regime ABVD è ancora oggetto di discussione (circa il 5-10% dei pazienti risulta refrattario al trattamento iniziale) e, inoltre, il dibattito sul grado di tossicità di questa combinazione di farmaci rimane piuttosto acceso (sono stati registrati diversi casi di tossicità a lungo termine a carico del sistema cardiovascolare e, soprattutto, di quello polmonare). L'endpoint primario dello studio, che ha arruolato 1334 pazienti, è la PFS modificata, definita come il tempo trascorso dalla data della randomizzazione al verificarsi di uno dei seguenti eventi: definizione della patologia polmonare, decesso per qualsiasi causa, somministrazione di chemioterapia o radioterapia a pazienti non in remissione completa dopo la terapia di prima linea (figura 2).

In concomitanza con il congresso dell'EHA, Takeda e Seattle Genetics, che stanno sviluppando brentuximab vedotin in collaborazione, hanno annunciato che lo studio ha centrato il suo endpoint primario. Infatti, i risultati preliminari del trial evidenziano che la combinazione contenente brentuximab vedotin ha portato a un miglioramento significativo della PFS a 2 anni, che è risultata dell'81,2% nel gruppo trattato con il regime sperimentale contro 77,2% nel gruppo trattato con il regime ABVD



(HR 0,770; P = 0,035). Inoltre, l'analisi ad interim dell'OS, che è l'endpoint secondario chiave del trial, ha mostrato un trend a favore del braccio trattato con la combinazione brentixumab vedotin più AVD. Ulteriori risultati dello studio saranno presentati al prossimo congresso dell'American Society of Hematology, che inizierà il 9 dicembre ad Atlanta.

Naturalmente, ha osservato Pauline Brice, dell'Hospital Saint-Louis di Parigi, si tratta di risultati ancora incompleti, ma che, messi assieme ai dati derivanti dalla PET-2 (per identificare i pazienti che non rispondono correttamente alla terapia), a quelli sul volume dei tumori metabolici e a quelli sull'espressione della proteina PD-L1 espressa dalle cellule tumorali, sono in grado di fornire preziose indicazioni su un eventuale cambiamento di rotta che potrebbe portare a ottimizzare la terapia di prima linea, eliminando i farmaci come la bleomicina, più difficili da tollerare, per sostituirli con regimi che minimizzino le conseguenze negative del trattamento, mantenendo alta l'efficacia terapeutica.

# Linfoma cutaneo a cellule T, brentuximab batte lo standard of care su tutti i fronti, con NNT molto vantaggioso

Nei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T, è sufficiente trattarne da due a quattro con il coniugato anticorpo-farmaco anti-CD30 brentuximab vedotin perché uno possa beneficiare del farmaco, evitando il decesso o la progressione della malattia. A suggerirlo sono i risultati di un'analisi del Number-Needed-to-Treat (NNT) nei pazienti trattati col farmaco nello studio multicentrico di fase III ALCANZA, analisi presentata a Madrid in occasione del congresso della European Hematology Association (EHA).

La presentazione di questi dati, peraltro, segue a stretto giro la pubblicazione dei risultati principali dello studio sulla rivista The Lancet, dimostrando ulteriormente il beneficio clinico offerto da brentuximab vedotin nei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T CD30+ che necessitano di una terapia sistemica.

Nello studio ALCANZA, il trattamento con questo agente ha mostrato di migliorare in modo significativo sia la percentuale di risposta complessiva (ORR) sia la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana rispetto alla terapia standard scelta dallo sperimentatore (metotressato o bexarotene) in questi pazienti.

Dopo un follow-up mediano di 22,9 mesi, brentuximab vedotin ha indotto una risposta obiettiva della durata di almeno 4 mesi (endpoint primario del trial) nel 56,3% dei pazienti contro il 12,5% con la terapia standard scelta del medico, con una differenza fra i due gruppi del 43,8% ( $P < 0,0001$ ).

Questo e altri dati erano stati anticipati nel dicembre scorso al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), dove avevano destato grande interesse fra gli esperti presenti, lasciando intravedere un possibile cambiamento della pratica clinica nella gestione dei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T CD30+ richiedenti una terapia sistemica.

Il linfoma cutaneo a cellule T è una neoplasia cronica rara e incurabile che impatta negativamente sulla qualità della vita e in fase avanzata ha una prognosi infausta. Le terapie sistemiche attualmente utilizzate raramente forniscono risposte affidabili e durevoli e, fino ad oggi, nessuna terapia si era dimostrata superiore al trattamento standard, che comprende appunto metotressa-



to o bexarotene. Con questi due farmaci si ottengono percentuali di risposta che possono arrivare al 30% e la risposta dura circa 4-6 mesi.

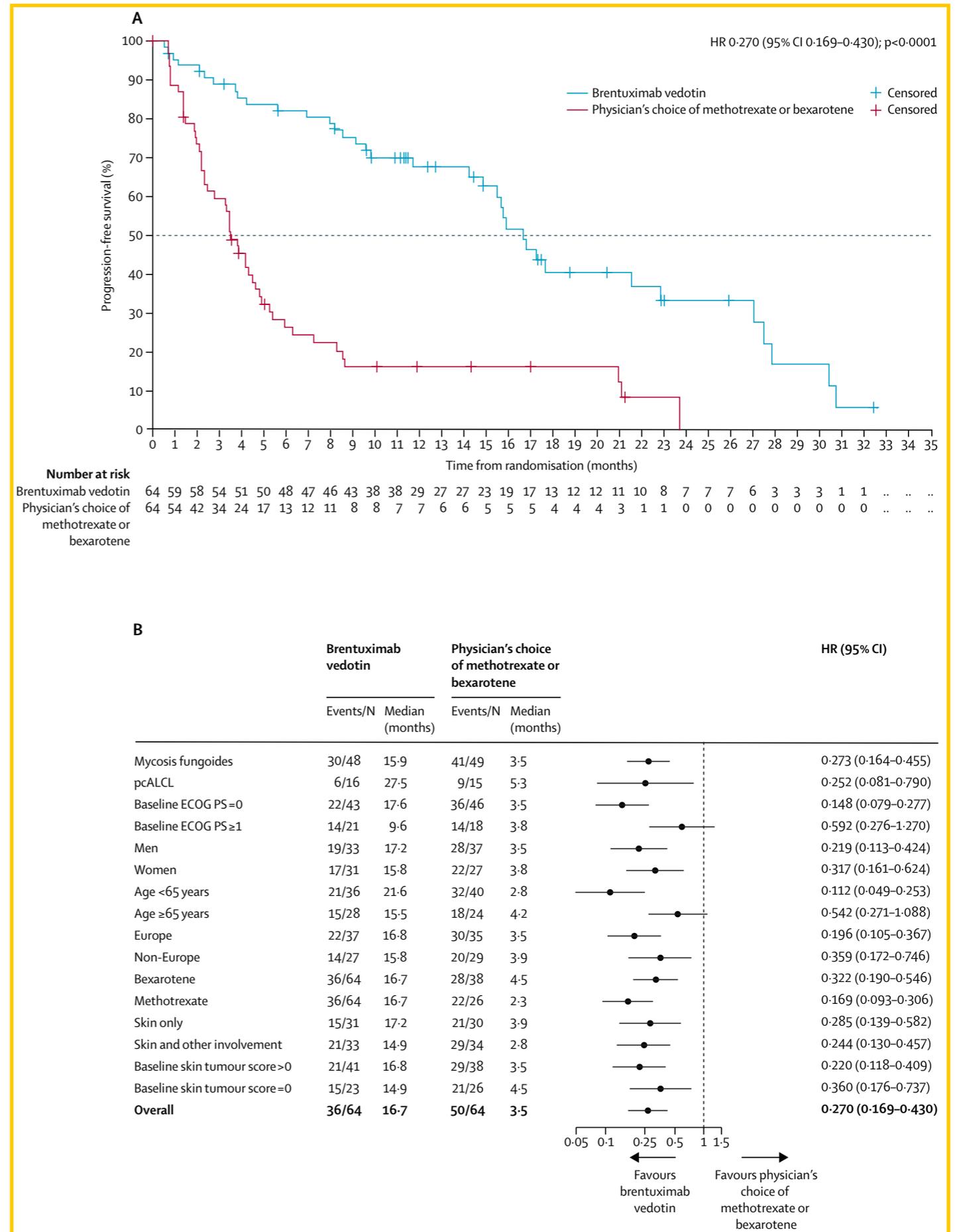
In due studi a singolo braccio di fase II, tuttavia, brentuximab vedotin (attualmente approvato per il linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico e il linfoma Hodgkin recidivato/refrattario) si è dimostrato fortemente attivo su questo tumore, mostrando un'ORR di circa il 70%. Su questa base molto promettente, si è passati alla fase III, con lo studio ALCANZA.

## Lo studio ALCANZA

Il trial è uno studio multicentrico internazionale, randomizzato e in aperto, che ha coinvolto 131 pazienti adulti affetti dai due sottotipi più comuni di linfoma cutaneo a cellule T esprimenti l'antigene CD30, già trattati in precedenza; di questi, 128 hanno costituito la popolazione intent-to-treat (ITT), mentre tre sono stati esclusi perché il loro livello di espressione di CD30 era troppo basso.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale e in rapporto 1:1 al trattamento con brentuximab vedotin 1,8 mg/kg per via endovenosa una volta ogni 3 settimane e per un massimo di 48 settimane (16 cicli) o una terapia scelta dal medico fra metotressato da 5 a 50 mg una volta alla settimana oppure bexarotene 300 mg/m<sup>2</sup> per via orale una volta al giorno per un massimo di 16 cicli di 3 settimane. I trattamenti sono stati somministrati fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità non tollerabile dal paziente.

L'età media dei partecipanti era di 62 anni (range: 22-83) nel braccio trattato con brentuximab vedotin



e 59 anni (range: 22-83) nel braccio di controllo, e in entrambi i pazienti avevano già fatto una mediana di due terapie sistemiche. Almeno il 95% dei pazienti in entrambi i bracci aveva un performance status ECOG di 0 o 1.

Inoltre, il livello mediano di espressione dell'antigene CD30 al basale era del 31,3% (range: 12,5 - 60,0) e il 76% pazienti era affetto da micosi fungoide, mentre il restante 24% da linfoma cutaneo anaplastico a grandi cellule.

### **Miglioramento di tutti gli endpoint**

Oltre a migliorare l'ORR4, brentuximab vedotin ha prolungato in modo significativo rispetto alla terapia di confronto la PFS mediana, che nel gruppo trattato con il farmaco è stata di 16,7 mesi contro 3,5 mesi nel gruppo trattato con la terapia scelta dal medico ( $P < 0,0001$ ), e ridotto significativamente il burden della malattia secondo l'indice Skindex-29 (27,96 contro -8,62;  $P < 0,0001$ ).

Inoltre, la durata mediana della risposta è stata di 15,1 mesi (IC al 95% 9,7-25,5 mesi) tra i pazienti trattati con il coniugato anticorpo-farmaco contro 18,3 mesi (IC al 95% 3,5-18,4 mesi) nel gruppo di confronto.

I dati di safety di brentuximab vedotin sono risultati coerenti con il profilo già noto sulla base degli studi già effettuati sul farmaco.

L'incidenza degli eventi avversi di grado 3/4 è stata del 41% nel gruppo trattato con brentuximab vedotin contro 47% nel gruppo trattato con la terapia scelta dal medico, mentre quella degli eventi avversi gravi del 29% in ciascun braccio.

Tuttavia, la neuropatia periferica, un noto effetto collaterale di brentuximab vedotin, è stata molto più frequente con il coniugato anticorpo-farmaco che non con la terapia standard (67% contro 6%), anche se all'ultimo follow-up l'82% dei partecipanti

trattati col farmaco sperimentale ha mostrato un miglioramento o una risoluzione dei sintomi.

### **NTT molto basso e quindi vantaggioso**

Sulla base di questi risultati, gli sperimentatori hanno effettuato un'analisi dell'NNT associato a brentuximab vedotin nello studio ALCANZA come trattamento per i pazienti con linfoma cutaneo a cellule T CD30+ per ottenere un beneficio rispetto alla terapia standard. È noto che più è basso il valore dell'NNT, più il trattamento risulta efficace, perché con un NNT basso basta trattare pochi pazienti perché uno ottenga un beneficio clinico.

In precedenti trial clinici condotti su diverse patologie ematologiche, come il mieloma multiplo o il linfoma non-Hodgkin a cellule B – la cui prognosi appare infausta –, è stato riportato un range di NTT compreso tra 3 e 28, misurato in diversi momenti temporali, per prevenire un caso di progressione di malattia o di decesso: numeri piuttosto alti se solo si considera che il valore ideale è pari a 1.

Un'analisi dello studio di fase III AETHERA ha evidenziato, in diversi momenti temporali e a seconda del gruppo di rischio, un NNT compreso fra 3 e 8 per i pazienti affetti da linfoma Hodgkin trattati con una terapia di consolidamento a base di brentuximab vedotin dopo il trapianto autologo di cellule staminali rispetto al placebo.

Sulla scorta di questo dato incoraggiante, i ricercatori hanno voluto valutare la performance di brentuximab vedotin in termini di NNT anche in pazienti con un'altra patologia, il linfoma cutaneo a cellule T ppunto, come quelli dello studio ALCANZA.

L'NNT è stato calcolato come il reciproco della riduzione del rischio assoluto (ARR), corrispondente al tasso di eventi di PFS calcolato da revisori indipendenti nel braccio trattato con la terapia standard meno il tasso nel braccio trattato con brentuximab vedotin. La PFS è stata definita come il tempo trascorso

dal momento della randomizzazione fino alla progressione della malattia o al decesso dovuto a qualsiasi causa e ha compreso tutti gli eventi tranne due o più visite mancate o l'inizio di due terapie anticancro consecutive.

Il numero di eventi di PFS nel braccio trattato con brentuximab vedotin è risultato sempre inferiore rispetto a quello registrato nel braccio di confronto in tutte le valutazioni.

L'NTT associato a brentuximab vedotin è risultato compreso fra da 2 e 3,76 in un intervallo di 24 mesi e all'ultima valutazione (24 mesi, appunto) il numero di pazienti da trattare con il coniugato anticorpo-farmaco per prevenire un caso di progressione della malattia o un decesso si è rivelato pari a 3,37 pazienti.

Mesi	Numero di eventi di PFS		NNT	IC al 95%
	BV (n=64)	PC (n=64)		
3	7	24	3,76	2,5-8,44
6	11	42	2,06	1,63-3,13
9	15	47	2,00	1,59-3
12	19	47	2,29	1,75-3,73
15	21	47	2,46	1,84-4,24
18	29	47	3,56	2,33-8,99
21	29	48	3,37	2,25-7,83
24	31	50	3,37	2,26-7,67

Tabella: Analisi dell'NTT nella popolazione dello studio ALCANZA in diversi momenti di valutazione. BV: brentuximab vedotin; PC: terapia scelta dal medico.

Secondo gli autori, la ricerca da loro presentata al congresso europea è la prima analisi ad oggi effettuata dell'NTT di un trattamento per i pazienti affetti dal linfoma cutaneo a cellule T.

Proprio sulla base dei risultati dello studio ALCANZA, la Food and Drug Administration americana ha concesso a brentuximab vedotin la designazione di 'breakthrough therapy' per i pazienti con linfoma cutaneo a cellule T e Seattle Genetics, l'azienda che sta sviluppando il farmaco in collaborazione con Takeda, ha reso noto di essere intenzionata a presentare all'agenzia americana la richiesta di via libera per quest'indicazione nella prima metà del 2017.

**Enrico Orzes e Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

E. Zagadailov, et al. Phase 3 ALCANZA Study Of Brentuximab Vedotin (BV) Or Physician's Choice (PC) Of Methotrexate (MTX) Or Bexarotene (BEX) In CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL):Number Needed To Treat Analysis. EHA 2017; abstract P637.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181924/mehul.r.dalal.phase.3.alcanza.study.of.brentuximab.vedotin.28bv29.or.physician.s.html?f=m3e1181>

H.M. Prince, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *The Lancet* 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31266-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7).

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31266-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31266-7/fulltext)

# Linfoma di Hodgkin avanzato, misura precoce della risposta metabolica con la PET consente riduzione sostanziale della chemio

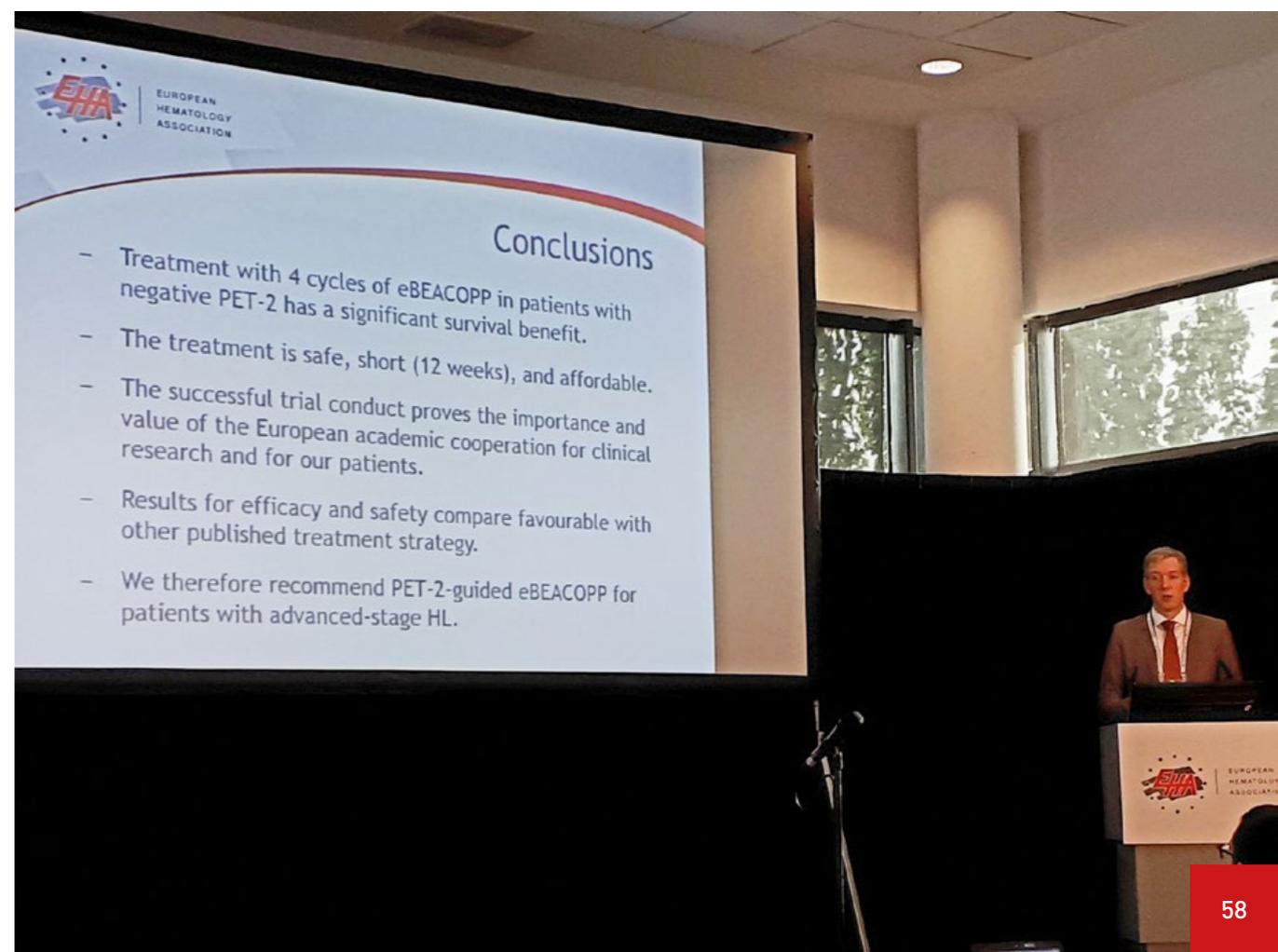
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato, il trattamento con soli 4 cicli del regime eBEACOPP (anziché i “classici” 6/8) nei pazienti che hanno una PET negativa dopo i primi 2 cicli è una strategia estremamente efficace, molto sicura, breve (solo 12 settimane), conveniente e che permette di risparmiare ai pazienti una tossicità significativa. È questa la conclusione a cui sono giunti i ricercatori del German Hodgkin Study Group (GHSg) nello studio HD18, oggetto di una presentazione orale al congresso della European Hematology Association (EHA) a Madrid.

Il GHSg, ha spiegato il primo autore dello studio, **Peter Borchmann**, della Uniklinik Koeln di Colonia, utilizza il regime intensivo eBEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazine e prednisone dose-escalated) per tutti i pazienti con linfoma di Hodgkin di nuova diagnosi in stadio avanzato, indipendentemente dal loro profilo di rischio individuale. Questo regime è molto efficace, ma al prezzo di una notevole tossicità.

Alcuni pazienti potrebbero non avere bisogno di un trattamento così intensivo per raggiungere il risultato, ma i fattori di rischio di base, così come definiti nello score prognostico internazionale, non consentono di identificare in modo affidabile chi siano questi soggetti.

Studi recenti hanno suggerito che una valutazione precoce della risposta metabolica dopo 2 cicli di chemio utilizzando l'FDG-PET (PET-2) possa predire meglio l'outcome di ogni singolo paziente. In particolare, una risposta rapida evidenziata dalla negatività PET-2 potrebbe consentire di ridurre l'intensità complessiva del trattamento.

Per confermare queste indicazioni e allo scopo di migliorare la tollerabilità del trattamento, il gruppo tedesco ha provato a valu-



tare se la determinazione della risposta metabolica dopo 2 cicli di eBEACOPP consenta effettivamente di selezionare i pazienti in cui si potrebbe ridurre a 4 il numero di cicli di chemioterapia, senza perdere in efficacia, misurata sulla base della sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Lo studio GHSg HD18 è stato condotto in cinque Paesi europei (Germania, Svizzera, Austria, Repubblica Ceca e Paesi Bassi) e ha coinvolto 2101 pazienti di età compresa tra i 18 e i 60 anni con linfoma di Hodgkin di nuova diagnosi in stadio avanzato, arruolati fra il maggio 2008 e il luglio 2014, di cui 1005 hanno mostrato una PET-2 negativa.

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale e in rapporto 1:1 al trattamento con 8/6 cicli oppure 4 cicli del regime eBEACOPP.

L'età mediana era di 32 anni in entrambi i gruppi. Inoltre, la stadiazione tumorale era sovrapponibile per ciascun gruppo considerato (stadio IIIA/B: 57% nel gruppo sottoposto a regime di trattamento standard e 55% nel gruppo sottoposto a regime di trattamento ridotto a 4 cicli; stadio IVA/B: rispettivamente 35% e 36%).

Dopo un follow up mediano di 55 mesi, la PFS a 5 anni nel gruppo sottoposto a 4 cicli di eBEACOPP è risultata non solo non inferiore, ma anche lievemente superiore a quella del gruppo trattato con 6/8 cicli: 92,2% contro 90,8% (IC al 95% 2,7-5,4).

I pazienti che sono andati incontro a una progressione della malattia sono stati tre nel gruppo trattato con il regime di intensità ridotta contro uno nel gruppo trattato con il regime standard (0,6% contro 0,2% rispettivamente); quelli che hanno avuto una

ricaduta precoce sono stati rispettivamente 12 (2,4%) contro sette (1,4%) e quelli che hanno avuto una ricaduta tardiva rispettivamente 20 (4%) contro 17 (3,4%).

Nel gruppo sottoposto al trattamento sperimentale non ci sono stati decessi dovuti a tossicità correlate al trattamento e si sono registrate meno infezioni e meno tossicità d'organo rispetto al gruppo trattato con il regime standard (rispettivamente 8% contro 15% e 8% contro 18%), nonché un'incidenza molto bassa di seconda leucemia mieloide acuta (solo lo 0,4%, due pazienti su 501).

Nel complesso, ciò si è tradotto in una sopravvivenza globale (OS) a 5 anni significativamente superiore nel braccio trattato con il regime di intensità ridotta: 97,7% contro 95,4% (P = 0,004).

“Questi risultati di efficacia e sicurezza si confrontano favorevolmente con quelli di qualsiasi altra strategia di trattamento pubblicata” ha osservato Borchmann in conferenza stampa, aggiungendo che nei pazienti con PET2 negativa la terapia con eBEACOPP di intensità ridotta permette di combinare “un'efficacia notevole con una sicurezza elevata”.

Pertanto, ha concluso l'autore, “nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato raccomandiamo una terapia con eBEACOPP la cui durata sia scelta sulla base dei risultati della PET-2 e ridotta a 4 cicli se questa PET è negativa”.

**Alessandra Terzaghi e Nicola Casella**

### **Bibliografia**

*P. Borchmann, et al. Treatment reduction in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma and negative interim PET: final results of the international, randomized phase 3 trial HD18 by the German Hodgkin Study Group. EHA 2017; abstract S150.*

**PHARMASTAR** 

il Giornale on-line sui Farmaci



# Con terapia a tre farmaci senza chemioterapia risposta del 100% in tre sottotipi di linfoma

All'EHA di Madrid è stato presentato il primo studio clinico mai realizzato prima in cui si sia ricorsi alla combinazione di ublituximab (TG-1101), ibrutinib (Imbruvica) e umbralisib (TGR-1202) con ottimi riscontri in termini di attività e tollerabilità da parte di pazienti già sottoposti a terapia affetti da tumori delle cellule B del sangue ad alto rischio.

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato del 100% nei 3 sottotipi di malattia: leucemia linfatica cronica/piccolo linfoma linfocitico (CLL/SLL), linfoma a cellule mantellari (MCL) e linfoma della zona marginale (MZL). Diciannove pazienti affetti da CLL/SLL hanno mostrato una ORR del 100%, che comprende 6 pazienti con risposta completa (CR) e 13 con risposte parziali (PR). Quattro pazienti con MCL hanno avuto una ORR del 100%, 2 dei quali con CR e 2 con PR. Una ORR del 100% è stata ottenuta anche in 2 pazienti con MZL, 1 dei quali ha ottenuto una CR e 1 una PR.

L'ORR è stata dell'80% in 5 pazienti affetti da linfoma follicolare (1 CR e 4 PR). Nel caso del linfoma diffuso di grandi cellule B (DLBCL), solo uno dei 6 pazienti del gruppo ha ottenuto una PR, per una ORR del 17%. L'ORR è stata dell'83% in 36 su un totale di 38 pazienti arruolati nei quali è stato possibile eseguire uno studio di efficacia.

La miglior percentuale di cambiamento rispetto ai livelli di base è coincisa con una riduzione del 100% del carico di malattia in 10 pazienti e in una riduzione del 75% o più in tutti gli altri nove. Le risposte si sono rivelate durature, con l'81% dei pazienti che hanno risposto alla terapia rimasti all'interno dello studio per più di 6 mesi. La durata media del protocollo di studio è stata di 11,1 mesi (0,4-30 + mesi).

"Molti pazienti hanno continuato la terapia, e quasi la metà di essi ha proseguito per oltre un anno" – dichiara **Loretta J. Nastoupil**, professore associato del Department of Lymphoma/Myeloma presso l'Anderson Cancer center dell'Università del Texas.

La fase I di questo trial clinico ha valutato la possibilità di prendere a bersaglio percorsi cellulari diversi nei pazienti con CLL avanzata o linfoma non-Hodgkin a cellule B (NHL), ricorrendo a ublituximab, un nuovo anticorpo monoclonale glicoingegnerizzato anti-CD20, ibrutinib, l'inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK) e umbralisib, l'inibitore PI3K delta di nuovissima generazione.

"Sappiamo da questo studio che la tripletta di farmaci presa in esame appare sicura, ma il meccanismo d'azione e la possibilità che si instauri una sinergia d'azione sono ancora sotto indagine." – spiega Nastoupil. "L'attività del singolo agente farmaceutico è stata studiata con ublituximab nei pazienti refrattari alla terapia con rituximab [Rituxan]." L'età media dei soggetti coinvolti è stata di 65 anni (2-85). I 29 maschi e le 9 femmine arruolati erano stati sottoposti in precedenza ad una media di 3 regimi di trattamento (0-6). Tutti, fatta eccezione per 3 pazienti con CLL, si erano rivelati refrattari ai trattamenti, con il 39% dei pazienti refrattari al rituximab. Nel complesso, il 55% dei pazienti ha ricevuto un numero  $\geq 3$  precedenti regimi terapeutici.

Una sezione dello studio ha previsto la valutazione della dose escalation per umbralisib; sia ibrutinib (420 mg in pazienti con CLL o 560 mg in quelli con NHL) che umbralisib (400 mg, 600 mg e 800 mg) sono stati somministrati ai soggetti in valutazione una volta al giorno e ublituximab è stato somministrato alla

dose di 900 mg. La risposta al trattamento è stata valutata alla settimana 8 e successivamente ogni 12 settimane.

Nella coorte di pazienti colpiti da CLL, la metà ha riportato delezioni dei cromosomi 17p e/o 11q e 3 pazienti si sono rivelati refrattari alla terapia con inibitori di BTK o di PI3K delta, tra i quali uno che non ha risposto al trattamento con idelalisib (Zydelig) e ibrutinib. Dei soggetti con linfoma follicolare, 2 erano stati precedentemente sottoposti a trapianto di cellule staminali autologhe, 1 si è rivelato refrattario a ibrutinib e 1 paziente è stato sottoposto a 5 precedenti cicli di rituximab. I pazienti con DLBCL che hanno mostrato il tasso di risposta più basso, erano già stati sottoposti ad almeno 4 precedenti terapie: il solo paziente che ha risposto era affetto da un sottotipo di tumore della linea germinale delle cellule B.

"Il profilo di sicurezza di questa nuova combinazione si è dimostrato favorevole, confermando che umbralisib possa essere usato in sicurezza in combinazione con agenti mirati per vincere i meccanismi di resistenza tumorale" - osserva Nastoupil. "La maggioranza dei pazienti in questo studio fa parte di una categoria ad alto rischio, aveva già sperimentato un trattamento molto forte, o entrambe le situazioni".

Al momento del primo confronto sui dati, tutti i 38 pazienti hanno potuto eseguire una valutazione di sicurezza. La maggior parte degli eventi avversi ri-

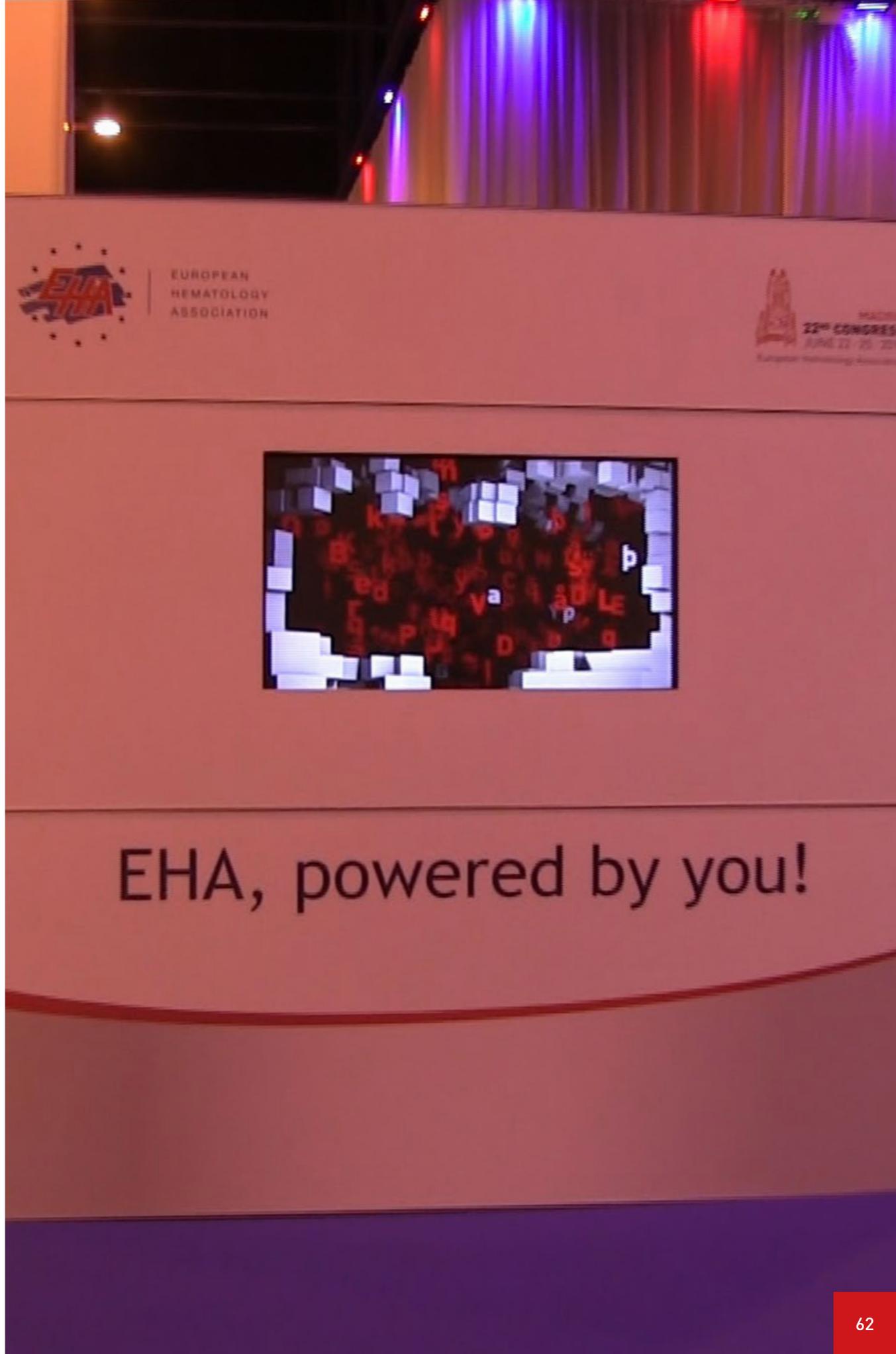


portati sono stati di grado 1/2, compresa l'insorgenza di diarrea nel 45% dei soggetti. Gli eventi avversi di grado 3/4 sono stati: neutropenia (18% dei pazienti), polmonite (11%), trombocitopenia (8%), eruzioni cutanee, stato febbrile, dispnea, stomatite, diarrea e vertigini (ciascuna insorta nel 3% dei pazienti). Due pazienti hanno interrotto lo studio a causa del manifestarsi di sepsi e polmonite.

Solo un caso di di tossicità legata al dosaggio si è verificato all'interno del gruppo di studio con CLL in cui è stato somministrato umbralisib a 400 mg ma la cosa non è stata ritenuta in correlazione al trattamento.

"Questo genere di trial clinici è progettato per comprendere a fondo i rapporti di sinergia derivanti da questa combinazione di farmaci e per identificare il sottotipo tumorale ottimale da prendere a bersaglio in ulteriori studi" - conclude Nastoupil. Inoltre, la combinazione di ublituximab e umbralisib è attualmente in fase di valutazione per pazienti affetti da CLL e NHL negli studi UNITY-CLL e UNITY NHL.

**Enrico Orzes**



# Con polatuzumab vedotin risposte durature contro linfoma follicolare e linfoma diffuso a grandi cellule B

All'ultimo congresso EHA di Madrid sono stati presentati anche i risultati aggiornati di uno studio di fase Ib/II sull'uso di polatuzumab vedotin in combinazione con bendamustina e rituximab o obinutuzumab in pazienti affetti da linfoma follicolare refrattario e/o recidivante o da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL).

Generalmente, la prognosi in pazienti non candidabili a trapianto affetti da linfoma follicolare refrattario e/o recidivante o linfoma diffuso a grandi cellule B è infausta, ma in un'intervista rilasciata a OncLive durante il congresso, il principal investigator dello studio, **dott. Matthew J. Matasar** del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, ha spiegato le potenzialità di polatuzumab vedotin per questa popolazione di pazienti.

## **Dott. Matasar, può spiegarci, innanzitutto, che cos'è polatuzumab vedotin?**

La famiglia dei farmaci antitumorali noti con l'acronimo ADC (*Antibody-Drug Conjugates*) è stata sviluppata contro una vasta gamma di malattie ematologiche. Di questo gruppo di farmaci, quello che ha avuto maggiore successo è il brentuximab vedotin, approvato dalla FDA per il trattamento del linfoma classico di Hodgkin e di una forma di linfoma a cellule T chiamata linfoma anaplastico delle cellule T. Si tratta di un anticorpo, a cui sono legati degli agenti citotossici, il quale a sua volta si lega alle proteine di superficie delle cellule bersaglio. Questo anticorpo così coniugato viene interiorizzato dalle cellule di destinazione e, in tal modo, le tossine vengono rilasciate all'interno della cellula

e svolgono la loro azione contro le cellule neoplastiche. Questo coniugato agisce come un "*cavallo di Troia*" sfruttando la cellula tumorale per rilasciare le tossine che la combattono. In genere, gli ADC hanno diversi antigeni bersaglio.

Polatuzumab vedotin agisce in questa maniera ed è diretto contro l'antigene CD79b, espresso da tutto lo spettro di patologie delle cellule B.

## **Può riassumere la presentazione che ha portato al congresso?**

Abbiamo presentato le prime due fasi di uno studio in 3 parti che prevede uno studio di sicurezza e uno di espansione di fase II. Stiamo valutando la combinazione di polatuzumab vedotin con bendamustina e un anticorpo anti-CD20 a scelta tra rituximab o obinutuzumab in pazienti con linfoma follicolare o con DLBCL.

Lo studio di sicurezza ha il compito di valutare se questa tripletta sia sicura. Inizialmente abbiamo trattato 6 pazienti con ciascuno degli anticorpi anti-CD20 e poi abbiamo ampliato la sperimentazione arrivando a trattare altri 20 pazienti con la tripletta di farmaci ma utilizzando solo l' anticorpo obinutuzumab.

## **Quali sono stati i risultati fino ad oggi ottenuti?**

Abbiamo osservato che questa combinazione è relativamente ben tollerata e produce un'attività clinica di notevole interesse. Le principali tossicità sono legate all'immunosoppressione, che

ci aspettavamo come conseguenza della terapia a base di bendamustina. Abbiamo osservato alcuni casi di neuropatia, che hanno destato qualche preoccupazione, ma che trovano spiegazione nel carico utile di monometil auristatina E (MMAE) di polatuzumab vedotin. Tuttavia, si sono rivelati molti meno di quanto ci attendevamo. Solo 1 paziente su 3 ha manifestato neuropatia di grado 1 o maggiore. Ci sono stati solo alcuni casi di grado 2 o superiore ma la maggioranza dei casi di neuropatia è stata autolimitata.

Nei pazienti con linfoma follicolare - molti dei quali erano stati precedentemente trattati - abbiamo osservato un tasso di risposta totale superiore al 90%. In particolare, nella fascia più anziana della popolazione affetta dalla forma recidivante o refrattaria del linfoma a grandi cellule che non era stata sottoposta a trapianto, abbiamo avuto un tasso di risposta globale del 60% e una percentuale di risposta completa del 40%. Questo non è quello che ci saremmo aspettati dalla sola bendamustina, ed è piuttosto evidente, almeno per me come ricercatore, che polatuzumab stia producendo un effetto importante. E non solamente per i tassi di risposta, ma anche per la durata della stessa. Di tutti i soggetti che hanno risposto al trattamento per il linfoma follicolare, solo 3 non hanno continuato a rispondere alla terapia al momento della chiusura dei dati. Di quelli affetti da DLBCL, la stragrande maggioranza ha fornito una risposta continuativa, la più prolungata delle quali è giunta a più di 2 anni. È un risultato impressionante e sottolinea come questa sia una combinazione di farmaci il cui studio dovrebbe essere ulteriormente approfondito.

### **Qual è l'impatto potenziale di questo regime terapeutico su questo gruppo di pazienti?**

Ciò che fa la differenza in questo contesto non è l'anticorpo anti-CD20, ma l'aggiunta di polatuzumab vedotin. Penso che il risultato sia significativo, sia in pazienti con DLBCL che in quelli con linfoma follicolare.

Rimane da capire quale sarà il futuro di questo farmaco. C'è ancora molto da fare per esaminare il suo ruolo nella popolazione recidivante e stiamo attualmente lavorando alla progettazione di uno studio clinico che confronti il regime di terapia RCHOP rispetto a RCHP più polatuzumab vedotin.

### **C'è qualche altro studio in questo ambito che ha trovato particolarmente interessante?**

C'è un'intensa attività in corso intorno ai casi di DLBCL in recidiva e di linfoma follicolare. Sono malattie comuni per le quali abbiamo bisogno e desideriamo elaborare un ampio ventaglio di opzioni terapeutiche.

Ritengo che il settore dell'immunoterapia sia molto fervido e abbiamo osservato molti risultati interessanti da diversi studi clinici presentati all'EHA e alla Conferenza Internazionale sul Linfoma Maligno (ICML) di Lugano.

Il futuro dell'immunoterapia, degli ADC e di tutte queste nuove terapie e, soprattutto, il modo in cui li combiniamo e li integriamo nei percorsi di cura approvati per i linfomi è l'interrogativo che ognuno di noi si pone, ma il percorso è stato tracciato le promesse per il futuro non mancano.

**Enrico Orzes**

# Linfoma non-Hodgkin recidivato/refrattario, risposta promettente con la combinazione obinutuzumab più CC-122

Secondo uno studio di fase Ib presentato all'EHA di Madrid, la combinazione di obinutuzumab in pazienti con linfoma follicolare (FL), linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) refrattario e/o recidivante e linfoma della zona marginale (MZL) e CC-122 è stata ben tollerata e ha prodotto tassi di risposta promettenti e remissioni durature.

Il tasso di risposta generale (ORR) nei pazienti valutabili affetti dai 3 sottotipi di linfoma non-Hodgkin (NHL) a cellule B è stato del 66% (n = 38), includendo 12 pazienti (32%) con risposta completa (CR) e 13 pazienti (34%) con risposta parziale (PR). La presenza di malattia stabile è stata osservata in 4 pazienti (11%) mentre la progressione di malattia è stata osservata complessivamente in 6 pazienti (16%).

In media il tempo necessario per la miglior risposta è stato di 57 giorni (IC al 95%, 56-114) ma la durata media della risposta non è ancora stata raggiunta. Il tasso di sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi è arrivato al 63%.

L'analisi della risposta a seconda del sottotipo di linfoma ha rivelato un ORR del 47% in 19 pazienti con DLBCL e dell'84% in 19 pazienti con FL o MZL.

La CR e la PR sono state ottenute rispettivamente con 3 (16%) e 6 (32%) pazienti affetti da DLBCL e con 9 (47%) e 7 (37%) pazienti affetti da FL e MZL.

Obinutuzumab (Gazyva) è un anticorpo monoclonale anti-CD20 e CC-122, un farmaco prodotto da Celgene, è un agente modulatore della proteina cereblon che produce effetti immunomodulatori sulla funzionalità dei linfociti T e delle cellule natural killer. "Ciò comporta una forte attività immunomodulatoria e contro il linfoma" – afferma **Réda Bouabdallah**, dell'Istituto Paoli-Calmettes di Marsiglia – "CC-122 ha dimostrato un'attività clinica promettente nei confronti del FL e del DLBCL in un precedente studio di fase I. È stato possibile osservare una sinergia di effetti tra CC-122 e obinutuzumab contro il FL e gli effetti sinergici aggiunti dei due agenti sono stati osservati con chiarezza nel trattamento del DLBCL rispetto all'impiego dei singoli farmaci."

Lo studio di fase Ib è un trial multicentrico in aperto, di dose escalation e cohort expansion. CC-122 è stato somministrato per via orale in dosi crescenti su 5 dei 7 giorni per cicli di 28 giorni, insieme ad una dose fissa di obinutuzumab per via endovenosa alla dose di 1000 mg nei giorni 2, 8 e 15 del ciclo 1 e il giorno 1 dei cicli da 2 a 8 fino a che non si è osservata una progressione di malattia o è subentrato un livello di tossicità considerato inaccettabile.

"Ad oggi, i 30 pazienti che hanno ricevuto CC-122 ad una dose di 3 mg o superiore hanno prodotto la migliore e più duratura risposta" – dichiara Bouabdallah, che ha aggiunto che la fase di dose escalation dello studio è stata completata e lo studio di fase

Il tutt'ora in corso sta arruolando soggetti ai quali somministrare una dose raccomandata di 3 mg di CC-122 più obinutuzumab.

Per poter essere arruolati nello studio di fase Ib, i pazienti devono essere stati sottoposti ad almeno un precedente trattamento per NHL a cellule B recidivante o refrattario CD20-positivo, FL o MZL e ad almeno due precedenti trattamenti e/o a trapianto di cellule staminali autologhe per DLBCL.

L'età media dei pazienti – il 68% dei quali era di sesso maschile – è stata di 60 anni (26-81) e, secondo la scala di classificazione di Ann Arbor, il 74% era in stadio III / IV. Nel 21% dei pazienti è stato osservato un coinvolgimento a livello midollare e il numero medio di trattamenti precedenti è stato di 4 (1-12) mentre 14 (37%) pazienti erano stati precedentemente sottoposti a trapianto.

La risposta alla terapia è stata valutata seguendo i criteri di Cheson 2007. Gli endpoint primari dello studio hanno incluso oltre alla sicurezza e alla tollerabilità del farmaco, la valutazione del-

la dose non tollerata (NTD) e della massima dose tollerata. Fino ad oggi non è stato registrato alcun soggetto con NTD.

Tutti i 38 pazienti sono stati inclusi nell'analisi della sicurezza. Nel 65% dei soggetti coinvolti sono stati osservati eventi avversi di tutti i gradi. I più comuni eventi avversi di grado 3/4 (presente in più del 10% dei pazienti) correlabili al trattamento sono stati: neutropenia (50% dei pazienti) e trombocitopenia (21% dei pazienti). Due pazienti (5%) sono incorsi in neutropenia di grado 4. Due pazienti (5%) hanno interrotto la sperimentazione in conseguenza dell'instaurarsi di eventi avversi e due (5%) hanno sviluppato tossicità alla dose. In un paziente a cui è stato somministrato CC-122 alla dose di 3 mg è stata segnalata l'insorgenza di una neutropenia di grado 4 e in un paziente che ha ricevuto una dose di 4 mg è stato segnalata una recrudescenza tumorale di grado 5.

La riduzione della dose di CC-122 è stata operata in 10 pazienti (29%) e si è verificata un'interruzione temporanea in 26 soggetti (76%), principalmente a causa dell'insorgenza di eventi avversi.



Nel corso dello studio si sono verificati tre decessi: 2 a causa della progressione della malattia e 1 correlabile ad eventi avversi.

"Questo è il primo studio di fase Ib su CC-122 più obinutuzumab volto a evidenziare un'attività clinicamente significativa in pazienti già fortemente trattati con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario e/o recidivante e NHL" – conclude Bouabdallah.

**Enrico Orzes**



# MIELOMA MULTIPLA

- Mieloma multiplo, studio Myeloma XI: risposte più profonde e outcome migliori facendo induzione e mantenimento con lenalidomide
- Mieloma multiplo, mantenimento con ixazomib efficace come il trapianto e aumenta la profondità della risposta
- Mieloma multiplo, conferme long term per elotuzumab
- Mieloma multiplo, mantenimento con lenalidomide aumenta la profondità della risposta
- Malattia ossea associata a mieloma multiplo, risultati positivi con denosumab
- Mieloma multiplo recidivato/refrattario, le ultime novità da Madrid su pomalidomide



# Mieloma multiplo, studio MYELOMA XI: risposte più profonde e outcome migliori facendo induzione e mantenimento con lenalidomide

In pazienti con mieloma multiplo candidabili al trapianto, un'induzione con lenalidomide aggiunta a ciclofosfamide e desametasone (regime CRD) è associata a risposte più profonde rispetto a un'induzione con talidomide più ciclofosfamide e desametasone (regime CTD) e migliora sia la sopravvivenza libera da progressione (PFS) sia la sopravvivenza globale (OS).

Lo evidenziano nuovi risultati dello studio multicentrico inglese di fase III Myeloma XI, presentati a Madrid in occasione dell'ultimo congresso della European Hematology Association (EHA)

Dall'analisi emerge anche che i risultati migliori si sono ottenuti facendo sia l'induzione sia il mantenimento con lenalidomide.

Inoltre, i dati di un registro statunitense, sempre presentati al congresso europeo, forniscono un'importante conferma del fatto che il mantenimento con lenalidomide porta ad outcome migliori rispetto alla sola osservazione anche nella pratica clinica quotidiana, e non solo nel setting 'ideale' di un trial clinica.

## **Obiettivo: cronicizzare la malattia**

Negli ultimi anni sono stati fatti notevoli progressi nel trattamento del mieloma multiplo, che rimane però una malattia a prognosi sfavorevole. Per questo motivo, è essenziale adottare una strategia terapeutica in grado di controllare e cronicizzare la malattia. A questo proposito, numerose evidenze scientifiche dimostrano che nei pazienti con mieloma multiplo la terapia di mantenimento con un farmaco immunomodulatore mostra notevoli vantaggi sul piano clinico.



Prof. Michele Cavo

Mieloma multiplo, l'importanza del mantenimento con l'immunomodulatore

 **GUARDA IL VIDEO**

Lenalidomide è un immunomodulante in grado di interferire con l'attività del sistema immunitario, che blocca lo sviluppo delle cellule tumorali, inibisce l'angiogenesi e possiede proprietà pro-eritropoietiche e immunomodulatorie. In particolare, il farmaco inibisce la proliferazione di cellule tumorali ematopoietiche specifiche (comprese le plasmacellule tumorali del mieloma multiplo e quelle con delezione del cromosoma 5), potenzia l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e aumenta l'attività e il numero delle cellule natural killer (NK) e inibisce l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali e la formazione di microvasi, aumenta la produzione di emoglobina fetale da parte delle cellule staminali ematopoietiche CD34+ e inibisce la produzione di citochine infiammatorie da parte dei monociti.

La molecola si lega direttamente a cereblon, un componente di un complesso enzimatico cullina-RING E3 ubiquitina ligasi. In presenza di lenalidomide, cereblon si lega alle proteine substrato Aiolos e Ikaros, che sono fattori di trascrizione linfoidi, provocandone l'ubiquitinazione e la successiva degradazione, con conseguenti effetti citotossici e immunomodulatori.

Il farmaco è un derivato dalla talidomide, ma è meglio tollerato e mantiene il vantaggio della somministrazione orale, permettendo e agevolando in questo modo il trattamento a lungo termine, che consente di ottenere un miglior controllo della malattia.

## Lo studio Myeloma XI

Nello studio Myeloma XI gli autori hanno confrontato schemi di induzione con triplette a base di lenalidomide oppure talidomide e hanno valutato il ruolo della terapia di mantenimento con lenalidomide rispetto alla sola osservazione dopo il trapianto autologo di cellule staminali, analizzando anche l'interazione tra la terapia di induzione con lenalidomide e quella di mantenimento con lo stesso immunomodulatore.

Il trial è uno studio randomizzato e controllato in aperto, a gruppi paralleli, condotto nel Regno Unito su pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi di tutte le età, nel quale in realtà si sono adottati percorsi diversi per i soggetti candidabili al trapianto autologo di cellule staminali e per quelli non in grado di affrontare questa procedura.

I pazienti che potevano fare il trapianto sono stati sottoposti a una terapia di induzione con lenalidomide o talidomide associate entrambe a ciclofosfamide e desametasone (CRD contro CTD) proseguita per un periodo minimo di 4 cicli fino alla massima risposta possibile. I pazienti con una risposta subottimale sono stati nuovamente randomizzati, assegnandoli a una tripletta contenente un inibitore del proteasoma o alla sola osservazione, prima di essere sottoposti a un trattamento ad alte dosi con melfalan e al trapianto autologo di cellule staminali. I pazienti sono stati quindi sottoposti ad una nuova randomizzazione 3 mesi dopo il trapianto e assegnati alla terapia di mantenimento con lenalidomide oppure alla sola osservazione (più un placebo) fino alla progressione della malattia (figura 1).

I partecipanti erano considerati alto rischio se presentavano almeno una di queste alterazioni genetiche: traslocazione (4;14), traslocazione (14;16), delezione (17p) o gain (1q).

Sono stati sottoposti all'induzione 2042 pazienti, assegnati in parti uguali al trattamento con CRD oppure CTD.

Dopo un follow up mediano di 36,3 mesi, si sono registrati 965 eventi correlati alla PFS e 415 correlati all'OS, entrambi endpoint primari dello studio.

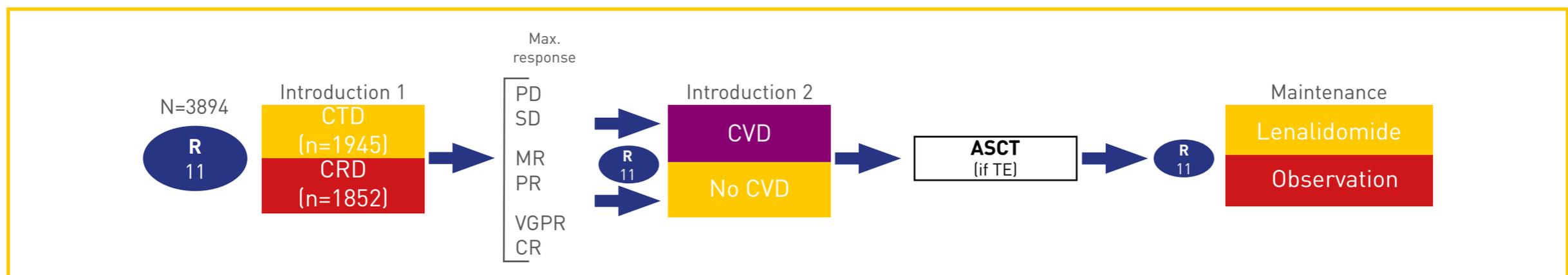


Figura 1. Disegno dello studio Myeloma XI

“I dati dello studio Myeloma XI presentati a Madrid confermano quelli già disponibili sulla terapia di mantenimento con lenalidomide (tre studi registrati, tra cui lo studio ALLIANCE, e una meta-analisi) nel setting di pazienti sottoposti a un trapianto autologo, che hanno portato all’approvazione del farmaco da parte dell’Ema in questa indicazione. Questi dati hanno mostrato un vantaggio significativo in termini di prolungamento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale rispetto al gruppo di controllo” ha commentato ai microfoni di Pharmastar **Michele Cavo** del Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale dell’Università di Bologna.

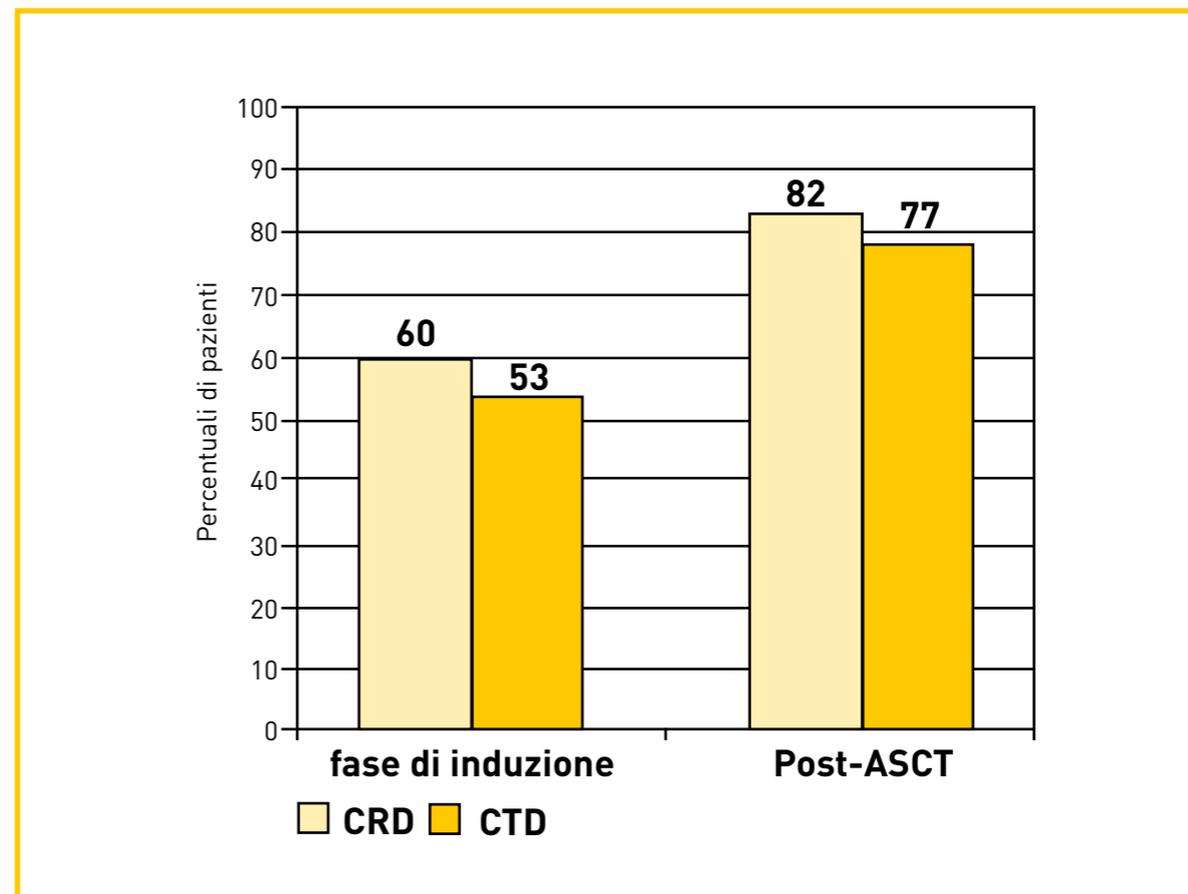
### **Nell’induzione, lenalidomide batte talidomide in termini di risposta, PFS e OS**

Nei pazienti candidabili al trapianto, il trattamento di induzione con il regime CRD ha permesso di ottenere una migliore risposta clinica (definita come l’insieme delle risposte complete e delle risposte parziali molto buone) rispetto al regime CTD (rispettivamente 60% contro 53%); il vantaggio del regime CRD si è mantenuto anche nella fase post-trapianto (rispettivamente 82% contro CTD 77%) (figura 2).

Lo schema a base di lenalidomide si è associato anche a un aumento significativo della PFS mediana, che è risultata, infatti, di 35,9 mesi con lo schema CRD contro 32,9 mesi con lo schema CTD (HR 0,85; IC al 95% 0,75-0,96; P = 0.0116).

Questo risultato si è tradotto in un vantaggio significativo in termini di OS a 3 anni, che è risultata rispettivamente dell’82,9% contro 77,0% (HR 0,77; IC al 95% 0,63, 0,93; P = 0,0072).

Per quanto riguarda la tossicità, i pazienti trattati con lo schema CRD hanno mostrato una maggiore tossicità ematologica, mentre in quelli trattati con lo schema CTD si è osservata una maggiore incidenza di neuropatia periferica e di stipsi.

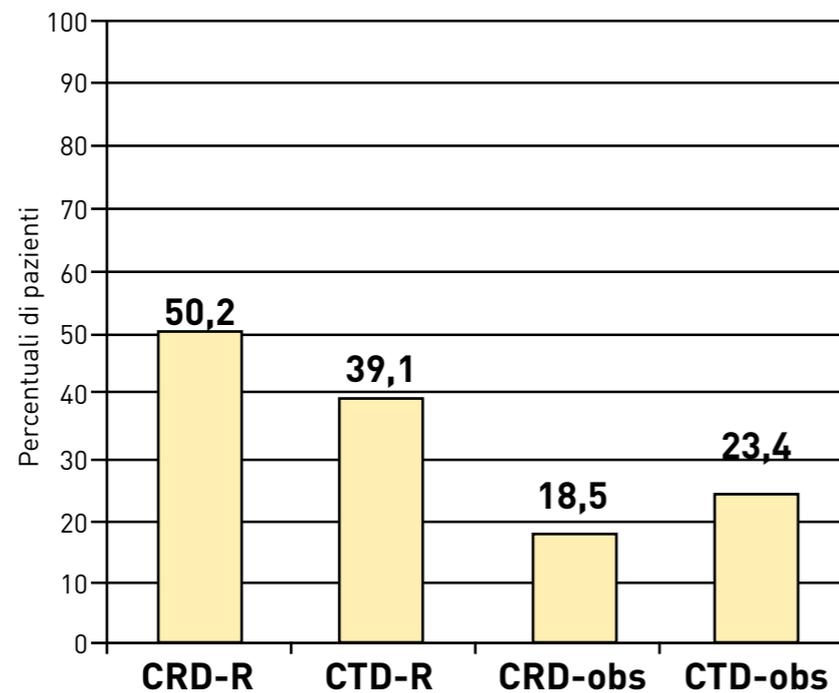


**Figura 2.** Migliore risposta clinica (risposta completa e risposta parziale molto buona) con CTD e CRD dopo la fase di induzione e dopo il trapianto

Inoltre, la terapia di mantenimento con lenalidomide ha permesso di prolungare in modo significativo la PFS mediana rispetto alla sola osservazione nei pazienti che sono stati sottoposti al trapianto autologo (HR 0,47; IC al 95% 0,38-0,60) e questo risultato si è ottenuto in tutti i sottogruppi di pazienti.

### **Mantenimento con lenalidomide meglio della sola osservazione, durata ottimale ancora da definire**

Le analisi esplorative eseguite sui pazienti sottoposti a trapianto hanno dimostrato che la sequenza ottimale era la terapia di induzione con CRD seguita dalla terapia di mantenimento con lenalidomide (CRD-R) dopo il trapianto. Infatti, la PFS a 60 mesi è risultata del 50,2% nei pazienti trattati con questa sequenza contro 39,1% con la sequenza CTD-lenalidomide (CTD-R), 18,5%



**Figura 3.** PFS a 60 mesi con le varie sequenze di trattamento nei pazienti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali

con la sequenza CRD-osservazione (CRD-obs) e 23,4% con la sequenza CTD-osservazione (CTD-obs) (figura 3).

Ma quanto deve durare la terapia di mantenimento con lenalidomide? “Non lo si sa ancora con certezza” ha risposto Cavo. “Negli studi registrativi la terapia è stata portata avanti fino alla progressione della malattia o alla comparsa di eventi avversi inaccettabili oppure continuata per 2 anni circa dal suo inizio. Siamo ancora in attesa di studi prospettici che consentano di stabilire se sia possibile trattare il paziente con un mantenimento di durata fissa e determinata o si debba continuare fino alla progressione, per un periodo di tempo indefinito”.

Il professore ha poi sottolineato che i pazienti che traggono minor maggior vantaggio dall'utilizzo di lenalidomide in mantenimento dopo il trapianto autologo sono quelli con alto rischio citogene-

tico, cioè portatori di una traslocazione (4;14) o (14;16) o di una delezione (17p): “per questi soggetti è possibile che lenalidomide come agenti singolo abbia un performance non ottimale e in questo caso la strategia terapeutica migliore per il mantenimento potrebbe essere la combinazione dell'immunomodulante con un inibitore del proteasoma. L'associazione di più farmaci, infatti, induce remissioni più profonde e prolungate perché inibisce diverse popolazioni clonali; tuttavia, non sono ancora noti gli schemi ottimali di induzione e di mantenimento a base di immunomodulatori” ha detto l'esperto.

### Conferme dalla *real life*

Al congresso EHA sono presentati anche i dati di un registro statunitense su pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, chiamato Connect MM, in cui si è valutato l'impatto della terapia di mantenimento post-trapianto con lenalidomide o bortezomib o la combinazione bortezomib-lenalidomide sugli outcome rispetto al non fare alcun mantenimento.

“I registri forniscono dati che si applicano alla pratica clinica quotidiana, mentre gli studi clinici randomizzati si discostano perché nei trial è inclusa una popolazione diversa da quella incontrata nella pratica clinica. La coorte più ampia dei pazienti del registro Connect MM è quella che è stata trattata con lenalidomide in mantenimento. I risultati confermano ancora una volta quelli dei trial clinici randomizzati ma in un contesto di real life: pertanto, l'efficacia di lenalidomide come terapia di mantenimento dopo il trapianto autologo nei pazienti con mieloma multiplo è ben dimostrata sia da numerosi studi clinici sia dai dati ottenuti nella pratica clinica ed è fuori discussione” ha commentato Cavo.

Il professore ha, infine, lanciato un messaggio molto rassicurante sulle prospettive dei pazienti con mieloma multiplo: “Grazie alle ultime innovazioni scientifiche e alla possibilità di raggiungere la negativizzazione prolungata della malattia minima residua ed evidenziarla con tecniche in grado di riconoscere le singole cel-

lule neoplastiche, c'è la concreta possibilità di parlare in futuro di possibile guarigione dei pazienti, senza la necessità di ulteriori trattamenti di mantenimento. Questa è la sfida che ci attende nei prossimi anni”.

**Pietro Zucchi e Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

C. Pawlyn, et al. Lenalidomide induction and maintenance therapy for transplant eligible myeloma patients: results of the Myeloma XI study. EHA 2017; abstract S781.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182068/charlotte.pawlyn.lenalidomide.induction.and.maintenance.therapy.for.transplant.html?f=m3>

S. Jagannath, et al. Impact Of Post-Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) Maintenance Therapy On Outcomes In Patients (Pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Using The Large Prospective Community-Based Connect® MM Registry. EHA 2017; abstract E1239.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181015/sundar.jagannath.impact.of.post-autologous.stem.cell.transplant.28asct29.html?f=m3e1181>



# Mieloma multiplo, mantenimento con ixazomib efficace come il trapianto e aumenta la profondità della risposta

I pazienti affetti da mieloma multiplo di nuova diagnosi non idonei al trapianto di cellule staminali, ma che restano in terapia di mantenimento con il nuovo inibitore orale del proteasoma ixazomib dopo un'induzione con una tripletta costituita da ixazomib aggiunto a lenalidomide e desametasone, ottengono risultati confrontabili con quelli dei pazienti sottoposti al trapianto dopo l'induzione con la stessa tripletta. Lo evidenziano i risultati di uno studio di fase I/II presentati al recente congresso della European Hematology Association (EHA), a Madrid.

Ma non solo. I dati dimostrano che il mantenimento con ixazomib permette di aumentare la profondità della risposta.

Inoltre, risultati simili si sono ottenuti in un secondo studio di fase I/II, sempre presentato al convegno europeo, nel quale ixazomib è stato somministrato due volte alla settimana, anziché una volta alla settimana, come nel primo trial.

## **Ixazomib una volta alla settimana**

Nella prima analisi presentata, relativa a un follow-up mediano di 56 mesi, la percentuale di risposta obiettiva (ORR) nel gruppo sottoposto al trapianto è risultata dell'88% contro 80% nel gruppo rimasto in terapia di mantenimento con ixazomib, mentre la percentuale di risposta completa (CR) è stata rispettivamente del 23% contro 32%, quella di risposta parziale molto buona (VGPR) rispettivamente del 34% contro 32% e quella di risposta parziale (PR) rispettivamente del 30% contro 17%.

"Il follow-up a lungo termine ha confermato che l'induzione con un regime a tre farmaci interamente orale contenente ixazomib è praticabile nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi ed è in grado di suscitare risposte efficaci e durature, che in più migliorano durante la terapia di mantenimento con il solo ixazomib" ha affermato il primo autore dello studio, **Shaji Kumar**, della Mayo Clinic del Minnesota.

Pertanto, ha aggiunto l'ematologo, "questi risultati forniscono una solida base per un programma di sviluppo di fase III su ixazomib in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi".

A Madrid Kumar ha presentato e discusso i dati aggiornati di efficacia e sicurezza a lungo termine relativi a tutta la popolazione studiata (pazienti trapiantati e non) confrontata con i soggetti che non hanno lasciato lo studio per essere sottoposti al trapianto, e dati di confronto fra i pazienti che hanno fatto il trapianto e quelli che non sono stati trapiantati.

Nello studio, i partecipanti sono stati sottoposti a una terapia di induzione con ixazomib (da 1,68 a 3,95 mg/m<sup>2</sup>, nei giorni 1, 8 e 15) somministrato una volta alla settimana, più lenalidomide (25 mg, nei giorni 1-21) e desametasone (40 mg, nei giorni 1, 8, 15 e 22), per un massimo di 12 cicli di 28 giorni.

Una volta completata l'induzione con la tripletta contenente ixazomib, un gruppo di pazienti è stato sottoposto al trapianto di

cellule staminali e un altro è rimasto in terapia solo con ixazomib, somministrato all'ultima dose tollerata durante l'induzione, fino a che non è stata osservata una progressione della malattia o non è stata raggiunta una soglia di tossicità non sopportabile dal paziente.

Dei 65 pazienti arruolati, 23 (il 35%) hanno interrotto il trattamento per sottoporsi al trapianto e 42 (il 65%) hanno evitato il trapianto e sono rimasti in trattamento con ixazomib come mantenimento. Nella coorte dei non trapiantati, 37 pazienti (l'88%) hanno interrotto il trattamento: la metà a causa della progressione della malattia, il 21% per l'insorgenza di eventi avversi e il 16% per altri motivi.

## **Risultati simili nell'intera popolazione e nel gruppo che ha fatto il mantenimento con ixazomib**

Dal confronto fra la popolazione complessiva dei 65 pazienti e il gruppo di 42 pazienti non sottoposti al trapianto sono emersi risultati del tutto confrontabili e le caratteristiche di base dei pazienti delle due coorti non presentavano differenze significative: in entrambe il 55% dei pazienti era di sesso maschile, l'età mediana era, rispettivamente, di 66 e 68 anni e il 95% e il 93%, rispettivamente, aveva un performance status ECOG pari a 0 o 1.

Dei pazienti che non hanno fatto il trapianto, hanno ottenuto una risposta completa e sono stati sottoposti alla valutazione della malattia minima residua (MRD), l'86% è risultato MRD-negativo contro l'89% nella popolazione complessiva dello studio.



# Welcome to the 22<sup>nd</sup> Congress

Dopo 55 mesi di follow-up, non è stato possibile calcolare la sopravvivenza globale (OS) in nessuna coorte, ma l'OS stimata a un anno è risultata del 94% nella popolazione complessiva dello studio contro 90% nel gruppo dei pazienti non trapiantati e rimasti in terapia con ixazomib, mentre l'OS stimata a 2 anni è risultata rispettivamente dell'89% contro 87% e l'OS a 4 anni rispettivamente dell'84% e 82%.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è risultata rispettivamente di 35,4 mesi contro 29,4 mesi, mentre il tempo mediano necessario per ottenere la miglior VGPR è stato rispettivamente di 4,9 mesi contro 6,6 mesi e quello di raggiungimento della miglior CR di 5,6 mesi in entrambi i gruppi.

"Nei pazienti che hanno fatto la terapia di mantenimento con ixazomib si sono osservate risposte più marcate" ha osservato Kumar.

Dopo aver completato i 12 cicli di induzione con la tripletta, 25 hanno continuato a fare una terapia di mantenimento con il solo ixazomib. In questo sottogruppo, alla fine del periodo di induzione l'ORR è risultata del 100%, con un 28% di CR, 44% di VGPR e 28% di PR.

L'ORR del 100% è stata mantenuta durante il regime di mantenimento, ma si è osservato miglioramento in 8 pazienti (il 32%), nei quali la risposta è diventata più profonda durante il mantenimento; infatti, sette che alla fine dell'induzione erano in VGPR hanno raggiunto una CR, portando la percentuale finale di CR al 52%, e uno che era in PR ha raggiunto la VGPR, portando la percentuale finale di VGPR al 20%.

La PFS mediana nel gruppo che ha fatto il mantenimento con ixazomib è risultata di 24 mesi.

## **Sicurezza e tollerabilità migliorate durante il mantenimento**

Il profilo di sicurezza complessivo relativo all'induzione con la tripletta e il mantenimento con il solo ixazomib indica che la maggior parte degli eventi avversi si è verificata molto precocemente. I più comuni eventi avversi ematologici di grado  $\geq 3$  correlati al trattamento sono stati la neutropenia (31%) e la trombocitopenia (35%), che si sono manifestate quasi esclusivamente durante il periodo di induzione. L'86% dei pazienti è andato incontro a eventi avversi di grado  $\geq 3$ , e il 52% di questi è stato classificato di tipo grave. I più comuni eventi avversi di

grado  $\geq 3$  sono stati: neutropenia, trombocitopenia, diarrea, dolore alla schiena, vomito, eruzioni cutanee, eruzioni ed esantemi, neuropatia periferica e nausea.

Dopo il trattamento, il 74% dei pazienti è incorso in almeno un evento avverso di grado  $\geq 3$  correlato al trattamento e nel 26% dei casi si è trattato di un evento grave. Inoltre, è stato registrato un decesso correlabile al trattamento, dovuto a polmonite provocata da un virus respiratorio sinciziale. Nel complesso, l'incidenza della neuropatia periferica e del rash di grado  $\geq 3$  è stata rispettivamente del 10% e 5%; tuttavia, durante il regime di mantenimento non sono stati segnalati ulteriori nuovi casi di neuropatia periferica o di esantema.

Nel complesso, durante il mantenimento si è registrata una tossicità inferiore rispetto a quella osservata durante il mantenimento.

Anche la qualità della vita, sulla base dei punteggi della scala EORTC, non è peggiorata durante il trattamento ed è addirittura migliorata durante la terapia di mantenimento con ixazomib, ha riferito Kumar.

### **Ixazomib due volte alla settimana**

Nel secondo studio presentato a Madrid, coordinato da **Paul Richardson**, del Dana-Farber Cancer Institute di Boston, i ricercatori hanno trattato i partecipanti con ixazomib orale (3 o 3,7 mg) due volte alla settimana, più lenalidomide e desametasone per un massimo di 16 cicli di 21 giorni per la terapia di induzione, seguiti da un mantenimento con ixazomib in monoterapia due volte al giorno (all'ultima dose tollerata durante l'induzione).

Al congresso sono stati presentati i risultati di efficacia e sicurezza a lungo termine dei pazienti che non hanno abbandonato lo studio per fare il trapianto, ma hanno continuato il mantenimento con ixazomib: 41 dei 64 arruolati.

In questo gruppo, il trattamento iniziale di induzione con ixazomib due volte al giorno più lenalidomide e desametasone è risultato associato a risposte profonde. Dopo un follow-up mediano di 47 mesi, l'ORR è risultata del 92%, l'insieme di CR più VGPR del 69% e la CR del 31%.

Dei pazienti che hanno ottenuto una risposta completa e in cui si è valutata l'MRD, l'89% è risultato MRD-negativo.

La PFS mediana è risultata di 24,9 mesi e l'OS mediana non era stimabile, mentre l'OS mediana a 3 anni è risultata dell'86%.

Durante l'induzione, l'85% dei pazienti ha sviluppato effetti avversi di grado  $\geq 3$  e il 54% effetti avversi gravi. Gli effetti avversi più comuni di grado  $\geq 3$  sono stati rash, eruzioni ed esantemi, iperglicemia, neuropatia periferica, edema periferico, trombocitopenia e neutropenia. Inoltre, si è registrato un decesso correlato al trattamento e provocato da un arresto cardiorespiratorio.

Dopo aver completato la terapia di induzione, 18 pazienti hanno continuato ad assumere il solo ixazomib come terapia di mantenimento due volte alla settimana, per una mediana di 31,5 cicli di trattamento.

Il 22% dei pazienti, riferiscono gli autori, ha mostrato un miglioramento della profondità della risposta durante il mantenimento.

Durante il mantenimento, il 44% dei partecipanti ha manifestato un effetto avverso o una reazione avversa correlata al farmaco di grado  $\geq 3$  nel ciclo 17 o più avanti. I più comuni effetti avversi di grado  $\geq 3$  sono stati iperglicemia, rash, eruzioni ed esantemi, diarrea, vomito, neuropatia periferica, nausea e neutropenia.

"In questo studio di fase I/II su pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, il trattamento con ixazomib più lenalidomide

e desametasone si è tradotto non solo in un'alta qualità delle risposte utilizzando uno schema bisettimanale, ma anche in un incoraggiante approfondimento delle risposte nel tempo nei pazienti non sottoposti al trapianto di cellule staminali” ha dichiarato Richardson.

Inoltre, ha concluso l'ematologo, “nei pazienti che hanno continuato a fare un mantenimento con ixazomib in monoterapia dopo una terapia di induzione coronata da successo e dal raggiungimento della remissione, si è osservato un beneficio clinico duraturo e impressionante”.

Ixazomib è stato il primo inibitore orale del proteasoma ad arrivare in fase III e il primo ad essere approvato dalle autorità regolatorie. Il farmaco ha avuto il via libera dalla Food and Drug Administration nel novembre 2015 e dalla European Medicines Agency circa un anno dopo. Sia negli Stati Uniti sia in Europa è attualmente indicato in combinazione con lenalidomide e desametasone per il trattamento dei pazienti con mieloma multiplo già trattati con almeno una terapia.

Il nuovo inibitore del proteasoma è tuttora in fase di studio nell'ambito del programma TOURMALINE, costituito da cinque sperimentazioni ad oggi in corso, di cui quattro sul mieloma multiplo e una sulle amiloidosi da catene leggere.

**Enrico Orzes e Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

S. Kumar, et al. *Deep and Durable Responses with Weekly Ixazomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up of Patients who did not Undergo SCT. EHA 2017; abstract S408.*

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181695/shaji.k.kumar.deep.and.durable.responses.with.weekly.ixazomib.lenalidomide.and.html?f=m3e1181>

P. Richardson, et al. *Twice Weekly Ixazomib Plus Lenalidomide-Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Data for Patients who did not Undergo Stem Cell Transplant (SCT). EHA; abstract S780.*

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/182067/paul.richardson.twice-weekly.ixazomib.plus.lenalidomide-dexamethasone.in.html?f=m3e1181>

# Mieloma multiplo, conferme *long term* per elotuzumab

Ogni anno in Italia sono registrate più di 4.400 nuove diagnosi di mieloma multiplo, un tumore del sangue che ha origine nel midollo osseo. Nonostante i recenti progressi nel trattamento della malattia, soltanto il 51% dei pazienti sopravvive 5 anni dopo la diagnosi.

Ogni anno in Italia sono registrate più di 4.400 nuove diagnosi di mieloma multiplo, un tumore del sangue che ha origine nel midollo osseo. Nonostante i recenti progressi nel trattamento della malattia, soltanto il 51% dei pazienti sopravvive 5 anni dopo la diagnosi.

Oggi nuove prospettive sono offerte dall'immuno-oncologia, protagonista al 22° congresso della Società Europea di Ematologia (European Hematology Association, EHA) in corso a Madrid fino al 25 giugno.

In particolare elotuzumab, una nuova molecola immuno-oncologica, ha dimostrato un beneficio clinico duraturo garantendo una buona qualità di vita.

“Fino ai due terzi dei malati presenta dolore osseo, in particolare alla schiena, al momento della diagnosi e circa il 75% mostra fratture ai raggi X – spiega il **prof. Mario Boccardo**, Direttore del Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Città della Salute e della Scienza di Torino -. Sono sintomi debilitanti con un impatto significativo sulla qualità di vita: spesso per queste persone diventa difficile camminare, fare le scale e talvolta non possono più guidare l'automobile. Altro sintomo è l'insufficienza renale che si manifesta alla diagnosi nel 20% dei casi e com-

pare durante l'evoluzione della malattia in almeno il 50% dei pazienti. Molti malati evidenziano cicliche remissioni e recidive, durante le quali sospendono il trattamento per un breve periodo per eventualmente riprenderlo. L'immuno-oncologia, che rinforza il sistema immunitario contro il cancro, ha già dimostrato di essere efficace nel trattamento dei tumori solidi, a partire dal melanoma fino a neoplasie più frequenti come quelle del polmone e del rene in fase avanzata. E oggi sta mostrando risultati importanti anche nei tumori del sangue, in particolare nel mieloma multiplo. Il del beneficio a lungo termine di quest'arma innovativa potrebbe portarci all'obiettivo della cronicizzazione, come già avviene ad esempio in patologie come il diabete”.

Elotuzumab ha ricevuto nel maggio 2016 l'approvazione dall'agenzia regolatoria europea (EMA) in base ai risultati dello studio di fase III (ELOQUENT-2) che ha coinvolto 646 pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia ed è disponibile in Italia da aprile 2017.

Al congresso di Madrid sono presentati i dati aggiornati a 4 anni di questo studio.

“L'Italia ha offerto un contributo importante allo studio ELOQUENT-2 – afferma il **prof. Michele Cavo**, Direttore Istituto di Ematologia e Oncologia Medica 'L. A. Seràgnoli' Università degli Studi-Policlinico S. Orsola-Malpighi Bologna -. Il follow up a 4 anni conferma l'efficacia di elotuzumab nel mantenere la risposta a lungo termine con un buon profilo di tollerabilità. Il 21% dei pazienti trattati con questo nuovo farmaco immuno-oncologico in combinazione con lenalidomide e desametasone (brac-

cio sperimentale) era libero da progressione di malattia o morte rispetto al 14% dei pazienti nel braccio di controllo (trattati con lenalidomide e desametasone), con un incremento relativo del 50% della sopravvivenza libera da progressione”.

Per i pazienti trattati nel braccio con elotuzumab si è mantenuta la riduzione del 29% del rischio di progressione o morte rispetto al braccio di controllo (in linea con i dati presentati a 2 e 3 anni di follow up).

“Questo beneficio è costante in tutti i sottogruppi di pazienti, compresi quelli a prognosi sfavorevole – sottolinea il prof. Cavo -. Inoltre a quattro anni circa il doppio dei pazienti nel braccio sperimentale (17%) è rimasto in trattamento rispetto al braccio di controllo (9%). E la durata mediana della risposta è stata di 21 mesi con la molecola immuno-oncologica rispetto a 16,8 nel braccio di controllo”.

Il mieloma multiplo origina dalle plasmacellule, cellule localizzate prevalentemente nel midollo osseo e specializzate nella produzione delle immunoglobuline (anticorpi che ci permettono di difenderci dalle infezioni). L'incidenza della malattia aumenta con l'età: è più frequente negli over 65 (il 38% è over 70), solo il 2% dei pazienti è under 40. “In un terzo dei casi – continua il prof. Boccadoro - la diagnosi è ‘casuale’, dopo esami del sangue di routine che possono fornire una prima indicazione della presenza del tumore, attraverso l'osservazione di elevati livelli di immunoglobuline”.

“La terapia si è basata per molti decenni sulla somministrazione di farmaci chemioterapici, con l'eventuale aggiunta della radioterapia – conclude il prof. Cavo -. I risultati ottenuti però sono stati modesti, per l'elevata resistenza delle cellule tumorali ai trattamenti utilizzati. In seguito, l'applicazione del trapianto di cellule staminali ha migliorato i risultati, ma ancora più rilevante è stato l'impatto derivante dall'uso dei ‘nuovi farmaci’, non



chemioterapici. In particolare le molecole immuno-oncologiche aprono nuove vie sia per il loro meccanismo d'azione che permette di controllare con più efficacia la malattia che per l'ottimo profilo di tossicità che le rende 'partner' ideali di altre terapie target. Nell'immediato futuro si stanno aprendo importanti prospettive anche grazie alla combinazione delle molecole immuno-oncologiche”.



# Mieloma multiplo, mantenimento con lenalidomide aumenta la profondità della risposta

Fare una terapia di mantenimento per un anno con lenalidomide permette di migliorare ulteriormente la profondità della risposta nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, candidabili al trapianto autologo. Lo dimostrano nuovi dati del trial multicentrico internazionale di fase III EMN02/H095, presentati a Madrid durante il congresso annuale della European Hematology Association (EHA) da **Stefania Oliva**, dell'Università di Torino.

Un altro dato importante emergente dallo studio è che lo stato della malattia minima residua (MRD), monitorata dagli autori mediante la citometria di flusso multiparametrica (MFC), è risultato predittivo degli outcome del paziente.

Inoltre, nei pazienti MRD-positivi il fattore prognostico più importante di positività si è dimostrato l'aver un profilo citogenetico di alto rischio, definito come la presenza della delezione 17, della traslocazione (4;14) o della traslocazione (14;16).

Nonostante gli incredibili progressi degli ultimi anni sul fronte terapeutico, ha spiegato l'ematologa, il mieloma multiplo è ancora una malattia inguaribile e i pazienti possono avere ricadute anche dopo aver raggiunto una remissione completa.

Negli studi clinici, quindi, raggiungere la negatività della MRD sta diventando un endpoint sempre più importante e ci sono dati che suggeriscono come la valutazione di questo parametro sia una strategia valida per misurare in modo appropriato la risposta nei pazienti affetti da questa neoplasia.



 **GUARDA IL VIDEO**

Per approfondire la questione, la Oliva e i suoi colleghi hanno misurato mediante MFC la MRD nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi arruolati nello studio EMN02/H095, partito nel 2011.

I partecipanti erano di età inferiore 65 anni e il trattamento consisteva in un'induzione con bortezomib-ciclofosfamide-desametasone (VCD), mobilizzazione e raccolta delle cellule staminali, intensificazione con bortezomib-melfalan-prednisone (VMP) oppure melfalan ad alto dosaggio, seguita dal trapianto di cellule staminali e, successivamente, una terapia di consolidamento con bortezomib-lenalidomide-desametasone (VRD) o nessuna terapia di consolidamento, seguita in tutti i pazienti da una terapia di mantenimento con lenalidomide fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità intollerabile.

Nell'analisi presentata a Madrid i ricercatori hanno quindi valutato la MRD nel midollo osseo dei pazienti che avevano raggiunto una remissione completa sospetta prima di iniziare il mantenimento e poi durante il mantenimento, ogni 6-12 mesi, per verificare se questo endpoint poteva effettivamente predire il rischio di progressione o decesso in questi soggetti.

Prima della terapia di mantenimento gli autori hanno potuto valutare 316 pazienti, con un'età mediana di 57 anni; di questi, il 18% aveva una malattia in stadio III dell'International Staging System (livelli di beta-2 microglobulina pari ai 5,5 mg/l o superiore) e il 22% presentava un profilo citogenetico di alto rischio.

Per la terapia di intensificazione, il 63% era stato trattato con melfalan ad alto dosaggio e il 37% con il regime VMP; successivamente, il 51% era stato trattato con la tripletta VRD. Dopo un follow-up mediano di 30 mesi dall'inizio della valutazione dell'MRD, quasi due terzi dei pazienti, il 76%, erano MRD-negativi (il 64% nel gruppo trattato con melfalan ad alto dosaggio e il restante 36% con il regime VMP).

“I nostri risultati hanno confermato il ruolo prognostico della MRD, In particolare abbiamo visto che i pazienti che ottenevano un'MRD-negatività prima di iniziare il mantenimento, cioè al primo momento di valutazione della MRD, avevano un rischio di progressione e di decesso nettamente e significativamente inferiore rispetto ai pazienti che rimanevano MRD-positivi” ha spiegato Oliva ai nostri microfoni.

Infatti, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 3 anni è risultata del 77% nel gruppo di pazienti MRD-negativi contro 50% in quello degli MRD-positivi (HR 2,87;  $P < 0,001$ ).

I ricercatori hanno quindi effettuato un'analisi sui sottogruppi per valutare i fattori di rischio di MRD-positività a seconda di varie caratteristiche di base quali l'età, il sesso, lo stadio ISS, la citogenetica e le terapie effettuate. Dai risultati, sembra che il più importante sia avere un profilo citogenetico ad alto rischio (HR 9,87;  $P = 0,001$ ).



Ma non solo. La Oliva e i colleghi hanno anche valutato nei pazienti MRD-negativi se vi erano differenze nel rischio di progressione o decesso in questi stessi sottogruppi. “In questo modo abbiamo scoperto che l'MRD negatività riduceva il rischio in tutti i sottogruppi, ma in particolare - e questo è un dato importante - nel sottogruppo ad alto rischio, cioè con ISS III e un profilo citogenetico ad alto rischio, quasi a voler indicare che l'ottenimento di una MRD negativa può superare l'effetto di aumento del rischio conferito da queste caratteristiche” ha spiegato l'autrice.

Infine, i ricercatori sono andati a vedere quanti dei pazienti che erano MRD-positivi prima della terapia di mantenimento si sono negativizzati e, in particolare, in quanti la negatività diventava persistente durante il mantenimento con lenalidomide. “Nei primi 6-12 mesi si è negativizzato il 44% dei pazienti e c'è poi una piccola frazione, il 4%, che è diventato MRD-negativo anche dopo 18-24 mesi” ha riferito Oliva.

Di conseguenza, ha concluso l'ematologa, “nei pazienti MRD-positivi prima del mantenimento, lenalidomide ha sicuramente un ruolo importante nel migliorare la profondità della risposta”.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

S. Oliva, et al. Minimal residual disease (MRD) by multiparameter flow cytometry (mfc) in transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM): results from the EMN02/HO95 phase 3 trial. EHA 2017; abstract S102.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181389/stefania.oliva.minimal.residual.disease.28mrd29.by.multiparameter.flow.cytometry.html?f=m3s444443e1181>

# Malattia ossea associata a mieloma multiplo, risultati positivi con denosumab

I risultati di uno studio presentato nel corso dell'ultimo congresso dell'Associazione Europea di Ematologia (EHA), svoltosi a Madrid, hanno documentato la non inferiorità di denosumab, un inibitore di RANKL, verso zoledronato, un bisfosfonato (BSF), nel ritardare il tempo al primo evento di malattia ossea scheletrica.

Inoltre, lo studio ha mostrato un vantaggio derivante dal trattamento con denosumab nel ridurre in modo significativo il rischio di eventi avversi renali, suffragando, in questo modo, il razionale d'impiego di questo farmaco in alternativa ai BSF in questa categoria di pazienti.

## Qual è stato il razionale dello studio?

La malattia ossea osteolitica associata a mieloma multiplo è una complicanza di frequente riscontro in questi pazienti oncologici, con una percentuale di pazienti con lesioni ben identificabili che si attesta intorno all'80%.

Anche la malattia renale è una complicanza molto frequente, che colpisce quasi il 60% dei pazienti affetti da mieloma multiplo.

In letteratura sono state fatte ipotesi su un possibile utilizzo del denosumab, un anticorpo monoclonale umano avente come bersaglio e sito di attacco RANKL, nel trattamento della malattia ossea associata a mieloma multiplo, in forza anche di osservazioni secondo le quali alcuni fattori di attivazione degli osteoclasti, come RANKL, sono implicati nell'innalzamento del rischio di malattia ossea scheletrica associata a mieloma multiplo.

A differenza dei BSF, come l'acido zoledronico – che rappresenta l'opzione di trattamento più comune per la condizione sopra indicata, denosumab può essere somministrato sottocute. Inoltre, l'acido zoledronico necessita di aggiustamenti della posologia in relazione alla clearance di creatinina dei pazienti e non può essere utilizzato in quelli con valori di questo parametro < 30 mL/min, mentre la posologia di denosumab non ha bisogno di aggiustamenti della posologia atti a prevenire possibili complicanze renali.

Obiettivo di questo studio, pertanto, è stato quello di valutare efficacia e sicurezza di denosumab rispetto a zoledronato in pazienti con mieloma di nuova diagnosi.

## Qual è stato il disegno dello studio?

Nel mettere a confronto i due trattamenti, i ricercatori hanno randomizzato, secondo uno schema 1:1, 1.718 pazienti adulti con nuova diagnosi di mieloma multiplo al trattamento mensile con denosumab 120 mg sottocute o con acido zoledronico endovena, in aggiunta alla terapia prevista per il trattamento del mieloma.

I pazienti con insufficienza renale erano esclusi dallo studio se presentavano livelli basali di clearance di creatinina < 30 mL/min.

La maggior parte delle caratteristiche iniziali dei pazienti appartenenti ai 2 gruppi di trattamento erano sovrapponibili: il 66% dei pazienti randomizzati a trattamento con denosumab e il 67,2% di quelli allocati a trattamento con zoledronato presentavano, all'a-

namnesi, una storia di evento scheletrico mentre il 26,7% dei pazienti aveva livelli di clearance di creatinina  $<60$  mL/min.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla dimostrazione della non-inferiorità del denosumab rispetto ad acido zoledronico con riferimento al tempo al primo evento scheletrico durante lo svolgimento del trial. Tra gli endpoint secondari di efficacia, invece, vi erano la superiorità di denosumab nel procrastinare il tempo al primo evento scheletrico e nel dilatare il tempo tra il primo evento scheletrico e quello successivo durante lo svolgimento del trial, nonché la stima del dato di sopravvivenza complessivo.

Lo studio, infine, prevedeva la valutazione, come endpoint esplorativo, della sopravvivenza libera da progressione di malattia.

### **Quali sono stati i risultati di efficacia?**

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, documentando la non-inferiorità del denosumab rispetto ad acido zoledronico con riferimento al tempo al primo evento scheletrico durante il periodo di svolgimento del trial. Nello specifico, il 43,8% di pazienti del gruppo denosumab e il 44,6% di quelli del gruppo zoledronato sono andati incontro ad un evento scheletrico durante lo svolgimento della sperimentazione clinica (follow-up mediano di 17,4 mesi).

Non sono state rilevate differenze significative tra i 2 gruppi in termini di mediana del tempo al primo evento scheletrico (22,38 mesi per il gruppo denosumab vs. 23,98 mesi per il gruppo zoledronato).

Molti degli eventi di malattia ossea associata a mieloma (60%) si sono manifestati precocemente, a 3 mesi dall'inizio del trattamento assegnato dalla randomizzazione, a suggerire l'ipotesi che ciò dipenda dalla necessità dei farmaci testati di avere più tempo per esplicare il loro effetto.



Passando agli endpoint secondari, lo studio non ha potuto documentare la superiorità del trattamento con l'inibitore di RANKL rispetto al BSF nel procrastinare il tempo al primo evento scheletrico.

Per le ragioni sopra indicate, tuttavia, è stata condotta un'analisi post-hoc al riguardo a 15 mesi che, al contrario, ha mostrato la superiorità del denosumab rispetto al zoledronato in riferimento all'endpoint sopra menzionato (HR=0,66; P = 0,39).

Lo studio ha documentato, tra gli eventi scheletrici, la presenza di frattura in 31 pazienti trattati con denosumab e in 43 pazienti trattati con acido zoledronico; su 9 pazienti del primo gruppo e su 13 del secondo si è dovuto ricorrere a chirurgia ossea.

Quanto alla sopravvivenza, non sono state documentate differenze significative tra i 2 gruppi, con un numero di decessi più ridotto nel gruppo trattato con denosumab (n=121; 14%) rispetto al gruppo zoledronato (n=129; 15%).

Infine, con riferimento all'endpoint esplorativo della mediana della sopravvivenza libera da progressione di malattia, è stata rilevata una differenza superiore a 10 mesi tra i pazienti trattati con l'inibitore di RANKL (46,09 mesi) e il BSF (35,98 mesi) (HR=0,82; P = 0,036).

### **Quali sono stati i dati di safety?**

Gli eventi avversi associati a trattamento (TEAE) si sono manifestati in maniera pressochè sovrapponibile tra i 2 gruppi in stu-



dio. Diarrea e nausea sono stati quelli più comuni, interessando entrambi una proporzione di pazienti superiore al 25%.

Quanto all'incidenza di AE seri, le percentuali sono state in linea con quanto osservato in precedenza per ciascuno dei due farmaci in studio con riferimento all'ipocalcemia (16,9% nel gruppo trattato con denosumab e 12,4% nel gruppo trattato con zoledronato) e all'osteonecrosi della mandibola (4,1% e 2,8%, rispettivamente).

Di rilievo è stata l'osservazione secondo la quale, un numero significativamente ridotto di pazienti trattati con denosumab ha manifestato AE potenzialmente legati a tossicità renale (10% vs. 17,1%;  $p < 0,001$ ). Gli eventi si sono manifestati, in modo particolare, nei pazienti con clearance di creatinina uguale o inferiore a 60 mL/min (12,9% vs. 26,4%, rispettivamente).

Gli AE che hanno portato alla interruzione della terapia sono stati documentati nel 12,9% dei pazienti in trattamento con denosumab e nell'11,5% di quelli in trattamento con zoledronato.

## Riassumendo

I pazienti con mieloma multiplo sono generalmente trattati con BSF per proteggere le ossa dalle lesioni litiche. Lo studio presentato al congresso sembra indicare in denosumab una possibile alternativa terapeutica in questo contesto.

I risultati dell'analisi post-hoc presentata insieme ai risultati principali suggeriscono un beneficio significativo del denosumab nel procrastinare il tempo al primo evento di malattia scheletrica, e altrettanto promettenti sono risultati che documentano un possibile prolungamento della sopravvivenza libera da progressione di malattia a seguito del trattamento.

Sono necessari, ora, nuovi studi in grado di confermare quanto osservato perché il razionale di un'alternativa terapeutica ai BSF nel trattamento di questa condizione possa diventare un'opportunità concreta.

## Nicola Casella

## Bibliografia

Terpos E et al. Comparison of denosumab (DMB) with zoledronic acid (ZA) for the treatment of bone disease in patients (PTS) with newly diagnosed multiple myeloma; an international, randomized, double blind trial; EHA 2017; Abstract S782

# Mieloma multiplo recidivato/refrattario, le ultime novità da Madrid su pomalidomide

All'ultimo congresso della European Hematology Association (EHA), a Madrid, sono stati presentati diversi abstract che vedono protagonista l'immunomodulatore di terza generazione pomalidomide, sviluppato da Celgene come trattamento per il mieloma multiplo recidivato/refrattario.

Tra questi, vi è un'analisi aggiornata dello studio multicentrico di fase II MM-014, in cui pomalidomide, somministrata in combinazione con desametasone a basso dosaggio dopo un trattamento di seconda linea a base di lenalidomide in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, si è confermata efficace e sicura nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

In un secondo abstract si riportano i dati aggiornati di efficacia e sicurezza dello studio multicentrico di fase II MM-013, nel quale si è testata ancora la combinazione di pomalidomide e desametasone a basso dosaggio, ma in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario e danno renale moderato o severo, tra cui anche pazienti che necessitavano della dialisi.

Infine, pomalidomide è stata valutata all'interno di una tripletta, in aggiunta a carfilzomib e desametasone, in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario in gran parte refrattari a lenalidomide, nei quali la combinazione è apparsa dotata di una promettente attività antitumorale e ben tollerata.

## **Pomalidomide più desametasone a basso dosaggio in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario provenienti da una terapia di seconda linea con lenalidomide**

Gli studi pivotal più recenti in cui si è valutato l'impiego di triplette a base di lenalidomide in seconda e terza linea hanno escluso dall'arruolamento i pazienti con mieloma multiplo refrattari alla lenalidomide stessa: ciò tuttavia non rappresenta lo scenario della pratica clinica corrente, dove lenalidomide viene somministrata fino alla progressione della malattia.

Per affrontare la questione, lo studio MM-014 ha arruolato pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario trattati in seconda linea con una terapia a base di lenalidomide. In una prima coorte (A) sono stati arruolati pazienti trattati con pomalidomide più desametasone a basso dosaggio immediatamente dopo essere ricaduti o essersi dimostrati refrattari alla seconda linea con lenalidomide; il protocollo è stato poi modificato in modo da includere una seconda coorte (B) di pazienti trattati con pomalidomide e desametasone a basso dosaggio più daratumumab, ma a Madrid sono stati presentati solo i risultati aggiornati relativi alla coorte A.

La durata mediana dei trattamenti precedenti a base di lenalidomide è stata di 24,6 mesi. A un follow-up mediano di 13,6 mesi, la percentuale di risposta complessiva (ORR, endpoint primario dello studio) è risultata del 29,4%, con una risposta completa (2%), cinque risposte parziali molto buone (9,8%) e 9 risposte parziali (17,6%); una risposta minima si è osservata nel 15,7% dei pazienti.

Il tempo mediano di risposta è risultato di 1,9 mesi e dopo un anno il 66% dei pazienti stava ancora rispondendo al trattamento.

La PFS mediana è risultata di 13,8 mesi, mentre la PFS a 2 anni è risultata del 48,6% nella popolazione intent to treat, 69,4% nei pazienti che hanno ottenuto almeno una risposta minima e 69,1% in quelli che hanno ottenuto almeno una risposta parziale.

Questa PFS mediana in terza linea, osservano gli autori nelle conclusioni, è superiore a quella ottenuta con pomalidomide e desametasone a basso dosaggio utilizzati in linee di trattamento avanzate in altri studi.

Inoltre, raggiungere un controllo della malattia pari almeno a una risposta minima si è tradotto in percentuali di PFS simili a quelle dei pazienti che hanno ottenuto almeno una risposta parziale.

E ancora, la durata del trattamento nei pazienti che hanno ottenuto almeno una risposta minima è risultata simile a quella dei pazienti in cui si è avuta almeno una risposta parziale (10,5 mesi contro 11.5 mesi).

Response Type	POM Treatment Duration, month
≥ PR (n=15)	11,5
≥ MR (n=23)	10,5
MR (n=8)	7,7
Stable disease (n=21)	3,7

Gli eventi avversi comuni di grado 3/4 sono stati l'anemia (25,5%), la neutropenia (11,8%) e le infezioni (19,6%, compresa la polmonite, con un'incidenza del 9,8%), e rispetto all'analisi precedente si è osservata una riduzione dell'incidenza degli eventi avversi ematologici.

Da notare che nessun paziente ha sviluppato secondi tumori primari (uno degli endpoint secondari dello studio).

## **Pomalidomide più desametasone a basso dosaggio in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario e danno renale**

L'insufficienza renale è una comorbidity comune nei pazienti con mieloma multiplo, che aumenta di incidenza via via che la malattia progredisce ed è associata a una prognosi sfavorevole.

Alla diagnosi, spiegano gli autori, è presente un danno renale in circa il 20-30% dei pazienti con mieloma multiplo e, di questi, dal 2 al 13% circa ha bisogno della dialisi.

La combinazione pomalidomide più desametasone a basso dosaggio ha mostrato una buona efficacia e tollerabilità in studi pivotal su pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario e danno renale moderato, ma finora non era stata studiata pienamente nei pazienti con danno renale severo o richiedenti la dialisi. Questa lacuna è stata colmata dallo studio MM-013, di cui all'EHA di Madrid è stata presentata un'analisi aggiornata.

La popolazione studiata era stata suddivisa in tre gruppi: uno (A) con danno renale moderato (eGFR da 30 a < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), uno (B) con danno renale severo, ma non richiedente dialisi (eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e uno (C) con danno renale severo e richiedente dialisi. Tutti i partecipanti dovevano aver fatto almeno un trattamento precedente con lenalidomide e aver mostrato una progressione della malattia durante o dopo l'ultimo trattamento anti-mieloma prima dell'ingresso nello studio.

Gli autori hanno arruolato in totale 81 pazienti, di cui 33 nel gruppo A, 34 nel gruppo B e 14 nel gruppo C; 13 (il 16%) erano ancora in trattamento il 28 gennaio 2017.

L'età mediana dei partecipanti era di 72 anni (range: 52-86), e il tempo mediano trascorso dalla diagnosi era di 3,8 anni (range: 0.03-19.44). I pazienti avevano fatto una mediana di quattro terapie precedenti anti-mieloma (range: 1-10). Tutti erano stati trattati in precedenza con lenalidomide e quasi tutti (il 97,5%) con l'inibitore del proteasoma bortezomib.

L'ORR è risultata del 39,4% nel gruppo A, 29,4% nel gruppo B e 14,3% nel gruppo C, mentre la PFS mediana è risultata rispettivamente di 6,5, 4,2 e 2,4 mesi, e l'OS mediana rispettivamente di 17,7, 11,8 e 5,2 mesi.

L'incidenza degli eventi avversi ematologici e non è riportata nella tabella. L'anemia e la trombocitopenia di grado 3/4 sono risultate più frequenti nel gruppo C, probabilmente a causa del danno renale severo, che richiedeva la dialisi. Inoltre, gli eventi avversi che hanno richiesto una riduzione del dosaggio di pomalidomide hanno avuto rispettivamente un'incidenza del 18,2%, 14,7% e 14,3%.

Lo studio, concludono i ricercatori, dimostra che la combinazione pomalidomide-desametasone a basso dosaggio è efficace nei pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario e danno renale moderato o severo, compresi quelli in dialisi, e può essere somministrata in sicurezza in questa popolazione.

## Combinazione carfilzomib, pomalidomide e desametasone in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario

In un terzo lavoro presentato a Madrid, uno studio multicentrico di fase I/II, si è testata la combinazione pomalidomide carfilzomib e desametasone (KPd), che si è dimostrata ben tollerata e molto attiva in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, per lo più refrattari a lenalidomide, ma sensibili/naïve agli inibitori del proteasoma.

	Cohort A (n=33)	Cohort B (n=34)	Cohort C (n=14)
<b>Grade 3/4 TEAEs, n (%)</b>			
Hematologic			
Neutropenia	20 (60,6)	15 (44,1)	8 (57,1)
Anemia	9 (27,3)	12 (35,3)	8 (57,1)
Thrombocytopenia	9 (27,3)	6 (17,6)	6 (42,9)
Febrile neutropenia	1 (3,0)	1 (2,9)	0
Non-hematologic			
Infection	12 (36,4)	9 (26,5)	4 (28,6)
Pneumonia	4 (12,1)	2 (5,9)	1 (7,1)
<b>Efficacy</b>			
ORR (≥PR), n (%)	13 (39,4)	10 (29,4)	2 (14,3)
CBR (≥MR), n (%)	16 (48,5)	13 (38,2)	3 (21,4)
PFS, median (IC al 95%), mos	6,5 (4,6, 10,6)	4,2 (2,8, 6,5)	2,4 (1,0, 6,4)
OS, median (IC al 95%), mos	17,7 (7,8, NE)	11,8 (6,4, 14,3)	5,2 (1,8, 9,7)
Renal response, n (%)	7 (21,2)	12 (35,3)	1 (7,1)

CBR, clinical benefit rate; MR, minimal response; NE, not estimable; PR, partial response; TEAE, treatment-emergent adverse event.

La percentuale di risposta (parziale) è risultata dell'84% e la PFS ha mostrato un'incoraggiante mediana di 16,8 mesi.

Alla luce dell'affermazione sempre maggiore di lenalidomide come terapia di prima linea e di mantenimento, spiegano gli autori nel loro abstract, c'è un bisogno crescente di terapie efficaci di seconda linea per i pazienti recidivati e/o refrattari a questo immunomodulatore.

La combinazione KPd ha mostrato un'attività promettente in uno studio precedente su pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, compresi pazienti refrattari a lenalidomide. Da qui la decisione di proseguirne la sperimentazione nel trial presentato al congresso europeo.

Il 12 gennaio 2016 risultavano arruolati 65 pazienti e di 64 erano disponibili i dati di efficacia e sicurezza. L'età mediana dei partecipanti era di 63 anni, il tempo mediano trascorso dalla diagnosi era di 5,1 anni, i pazienti avevano fatto una mediana di due linee precedenti di terapia e il 94% aveva una malattia refrattaria. I dati citogenetici erano disponibili per 59 pazienti e il 33% era ad alto rischio.

Le tossicità più frequenti di grado 3/4 sono risultate la neutropenia (25%) e la linfopenia (14%), mentre quelle non ematologiche (di qualsiasi grado) la fatigue (51%), la dispnea (42%) e le tossicità gastrointestinali (45%).

Le risposte parziali al trattamento sono state rapide: il 63% dei pazienti aveva già risposto dopo il primo ciclo e il 77% dopo quattro cicli. Dopo una mediana di 20,9 cicli (range: 1-49), la percentuale di risposta minima o superiore è stata del 95%, quella di risposta almeno parziale dell'84%, quella di risposta parziale molto buona o superiore del 52% e quella di risposta quasi completa o superiore del 20%.

Dopo un follow-up mediano di 21 mesi (1-49), la PFS nei 64 pazienti arruolati è risultata di 16,8 mesi e l'OS a 2 anni del 76,8% con 20 pazienti rimasti in trattamento.

Nei 38 pazienti a rischio standard, la percentuale di risposta parziale o superiore è risultata dell'89% mentre nei 21 ad alto rischio dell'81%, la percentuale di risposta quasi completa o superiore è risultata rispettivamente del 24% contro 10%, la PFS mediana rispettivamente di 22,3 mesi contro 10,6 mesi e l'OS a 2 anni del 90,8% contro 56%.

I risultati, concludono i ricercatori, giustificano la valutazione, già pianificata, della tripletta KPd in combinazione con daratumumab in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, in particolare quelli ad alto rischio.

**Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

D.S. Siegel, et al. Pomalidomide (POM) + low-dose dexamethasone (LoDEX) after second-line lenalidomide (LEN)-based treatment of relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated progression-free survival analysis. EHA 2017; abstract E1248.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181024/david.s.siegel.pomalidomide.28pom29.2B.low-dose.dexamethasone.28lodex29.after.html?f=m3e1181>

P. Sonneveld, et al. MM-013 phase 2 multicenter study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LODEX) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) and renal impairment (RI). EHA 2017; abstract P343.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181630/pieter.sonneveld.mm-013.phase.2.multicenter.study.of.pomalidomide.28pom29.plus.html?f=m3e1181>

A.J. Jakubowiak, et al. Final results of phase (ph) 1/2 study of carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (KPd) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): a multi-center MMRC study. EHA 2017; abstract P680.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181967/andrzej.j.jakubowiak.final.results.of.phase.28ph29.1.2.study.of.carfilzomib.html?f=m3e1181>

# SINDROMI MIELODISPLASTICHE

- Epoietina alfa originator, primo farmaco approvato per l'anemia da sindromi mielodisplastiche
- Sindromi mielodisplastiche, con luspatercept sale l'emoglobina e servono meno trasfusioni nei pazienti a basso rischio
- Luspatercept, cos'è e come funziona
- Sindrome mielodisplastica in pazienti con rischio basso-intermedio, darbepoetina alfa efficace in fase III

# Epoietina alfa originator, primo farmaco approvato per l'anemia da sindromi mielodisplastiche

È il primo e unico farmaco approvato in Europa per l'anemia da sindromi mielodisplastiche e presto sarà disponibile anche in Italia per la terapia di questi pazienti. Non è una nuova molecola, ma ha una storia lunga più di trent'anni. Stiamo parlando dell'epoietina alfa originator, nata dalla ricerca Janssen, che mima l'azione dell'eritropoietina umana.

La nuova indicazione è un traguardo importante per un farmaco in produzione ininterrotta da tre decenni a partire dalla stessa coltura cellulare iniziale. Epoietina alfa originator continua a dimostrarsi un alleato per la salute. Ora è l'unico farmaco indicato per il trattamento dei pazienti con anemia da sindromi mielodisplastiche primarie a rischio basso o intermedio-1 e con bassa eritropoietina sierica (<200 mU/mL).

Questi malati, circa 3 mila nuovi pazienti italiani all'anno con un'età media attorno ai 65 anni, venivano fino ad ora trattati con ripetute trasfusioni per mantenere l'emoglobina a livelli accettabili. Adesso, con una singola iniezione sottocute sono in grado di mantenere a livelli più stabili l'emoglobina, risolvendo così l'anemia e riducendo pericolosi sovraccarichi di ferro negli organi connessi alle trasfusioni, evitando inoltre la necessità del trattamento ferro-chelante che le trasfusioni stesse impongono.

## Il problema dell'anemia

“L'anemia è un elemento fondamentale nella diagnosi delle sindromi mielodisplastiche – spiega **Agostino Cortelezzi**, Professore di Ematologia dell'Università degli Studi di Milano



Prof. Agostino Cortelezzi

Sindromi mielodisplastiche, in arrivo in Italia epoietina alfa originator per il trattamento dell'anemia

 **GUARDA IL VIDEO**

e Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Ematologia del Policlinico di Milano – Circa il 50% dei pazienti con sindromi mielodisplastiche presenta anemia al momento della diagnosi e di questi, circa l'80% diventa dipendente dalle trasfusioni nel corso della malattia. Questo perché il midollo osseo dei pazienti non funziona a dovere. Anche se molto ricco di cellule, gli elementi progenitori delle cellule del sangue in esso contenuti non arrivano alla giusta maturazione e il paziente presenta una citopenia periferica, di cui l'anemia è uno degli elementi fondamentali. L'anemia nei pazienti con sindromi mielodisplastiche, che hanno un'età media intorno ai 65 anni, impatta sulle condizioni cardiache, sull'ossigenazione cerebrale, sulle performance, è associata a episodi ischemici, cadute e quindi fratture, sofferenza miocardica: tutti elementi molto importanti nella gestione di questi pazienti, di cui bisogna necessariamente tenere conto.

Per curare l'anemia nei pazienti con sindromi mielodisplastiche finora avevamo soltanto le trasfusioni regolari, che tuttavia non consentono di mantenere l'emoglobina a livelli stabili. Inoltre, le trasfusioni inducono un sovraccarico di ferro che può essere pericoloso per molti organi e viene scongiurato con una terapia ferro-chelante, non priva di effetti collaterali. Con l'approvazione di epoetina alfa originator per i pazienti a rischio basso o intermedio-1 di progressione verso la leucemia, pari a circa il 75% della popolazione di malati, abbiamo un'arma potente che consente, con una semplice iniezione sottocute a settimana che il paziente può fare anche da solo a casa propria, di ripristinare in circa la metà dei pazienti un livello corretto e stabile di emoglobina: si tratta di un vero 'farmaco-mago' che cambia drasticamente la qualità di vita dei pazienti, eliminando bene e a lungo i sintomi dell'anemia. Senza contare la facilità di gestione terapeutica, che elimina la necessità di andare in ospedale, fare gli esami clinici preparatori per la trasfusione e sottoporvisi poi per almeno due o tre ore consecutive".

I dati che hanno portato all'approvazione di epoetina alfa originator per la nuova indicazione grazie alla Procedura di Mutuo Riconoscimento e che ne consentiranno a breve l'ingresso anche in Italia, arrivano da studi clinici internazionali coordinati da ricercatori italiani.

## Lo studio EPOANE 3021

I dati che hanno portato all'approvazione di epoetina alfa originator per la nuova indicazione grazie alla Procedura di Mutuo Riconoscimento e che ne consentiranno a breve l'ingresso anche in Italia, arrivano da studi clinici internazionali coordinati da ricercatori italiani.

Lo studio di fase III EPOANE 3021, al centro di molte attività scientifiche al congresso della European Hematology Association di Madrid, ha dimostrato efficacia e sicurezza di epoetina alfa come terapia dell'anemia in pazienti adulti con sindromi

## Qualche dato sulle sindromi mielodisplastiche

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono un gruppo di malattie diverse, che interessano il midollo osseo, in cui quest'ultimo non è in grado di produrre cellule del sangue funzionali in quantità sufficiente. Il numero ridotto di cellule 'normali' del sangue (citopenie) causa sintomi tra cui infezioni, anemia, sanguinamento spontaneo o facile formazione di ecchimosi. Il decorso delle SMD è altamente variabile, con sopravvivenza complessiva che può andare da alcune settimane a diversi anni. Le SMD colpiscono prevalentemente gli anziani, l'età mediana alla diagnosi è infatti di 70 anni, ma possono colpire anche pazienti più giovani. In Europa, l'incidenza è di circa quattro casi ogni 100.000 annui, ma arriva a 40-50 casi ogni 100.000 nei pazienti di età pari o superiore a 70 anni.

Circa il 60-80% dei pazienti con SMD soffre di anemia sintomatica, che ne riduce significativamente la qualità di vita e spesso comporta la necessità di ricorrere a ripetute trasfusioni di sangue. Nei pazienti con SMD a più basso rischio i principali obiettivi terapeutici sono il controllo dell'anemia e il miglioramento della qualità di vita. Al momento attuale, le trasfusioni di sangue costituiscono l'unica opzione terapeutica approvata, ma possono comportare un sovraccarico di ferro, associato a significativa morbidità e mortalità.

mielodisplastiche (SMD), con rischio basso o intermedio-1, secondo la classificazione del sistema prognostico internazionale International Prognostic Scoring System (IPSS).

Lo studio EPOANE 3021 è stato concepito per valutare se epoetina alfa migliorasse l'anemia in pazienti con SMD in 24 settimane di trattamento rispetto a placebo. Lo studio ha compreso 130 pazienti randomizzati, di cui 85 trattati con epoetina alfa. I risultati dimostrano una percentuale superiore, statisticamente significativa, di risposta eritroide - endpoint primario dello studio, secondo i criteri IWG 2006 - nei pazienti nel braccio epoetina alfa, rispetto a placebo (31,8% vs 4,4%,  $p < 0,001$ ) nelle prime 24 settimane.

Un numero significativamente inferiore di pazienti in terapia con epoetina alfa ha avuto necessità di trasfusioni (24,7% vs 54,1%). Anche un'ulteriore analisi, che ha considerato gli aggiustamenti di dosaggio nell'ambito del protocollo, ha confermato una risposta eritroide statisticamente significativa con epoetina alfa (45,9%), rispetto a placebo (4,4%) ( $p < 0,001$ ).

La qualità di vita dei pazienti nel braccio epoetina alfa che hanno risposto alla terapia è migliorata in maniera significativa rispetto ai non-responder (FACT-An  $P = 0,025$ , EQ-5D index score  $P = 0,007$ , EQ-5D VAS  $P = 0,037$ ). Nello studio non sono emersi nuovi aspetti da segnalare in merito alla sicurezza di epoetina alfa, i cui risultati sono stati in linea con quelli del profilo di sicurezza noto del farmaco.

Dallo studio non sono emersi nuovi aspetti da segnalare in merito alla sicurezza di epoetina alfa, i cui risultati sono stati in linea con quelli del profilo di sicurezza noto del farmaco. Nel gruppo a placebo si sono avuti più pazienti con almeno un evento avverso emergente durante il trattamento (TEAE), rispetto al gruppo epoetina alfa (88,9% contro 77,6%). L'interruzione della terapia per eventi avversi è stata del 10,6% nel gruppo epoetina alfa, contro il 13,3% del gruppo a placebo.

Eventi trombotici vascolari (TVE) sono stati riferiti in quattro pazienti nel braccio epoetina alfa (4,7%) e in nessun paziente nel braccio a placebo. Gli esiti fatali sono stati quattro nel braccio epoetina alfa e uno nel braccio a placebo, nessuno correlato alla

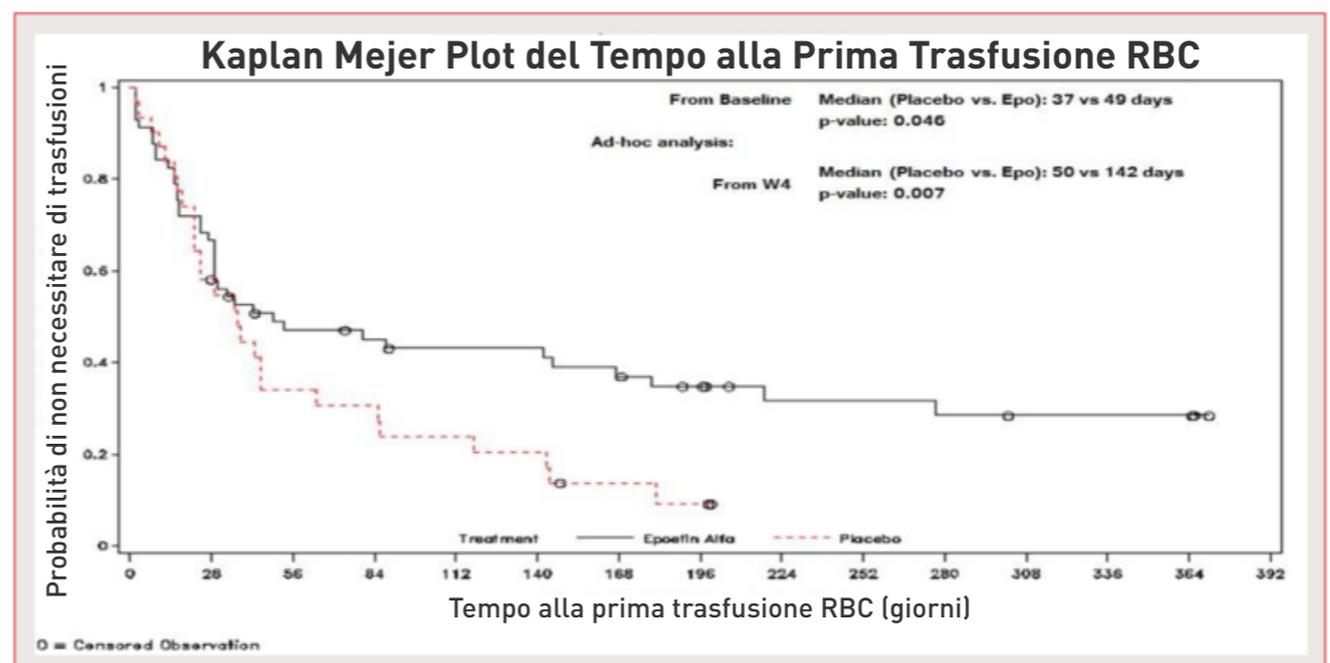
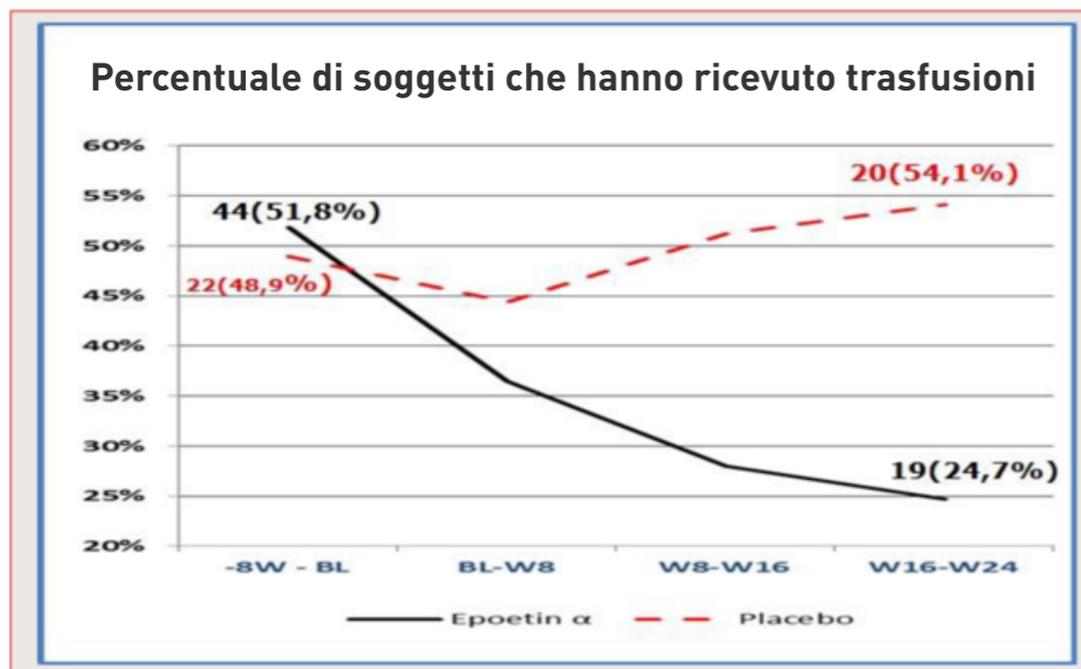


Figura 1: Trasfusioni a 24 settimane

Figura 2: Tempo alla prima transfusione

terapia allo studio. Nello studio, la progressione in leucemia mieloide acuta (LMA) è stata simile fra i due gruppi (3,5% per epoetina alfa; 4,4% per placebo).

“EPOANE 3021 è uno studio rigoroso, costruito secondo le good clinical practice. È uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, in cui pazienti con anemia da sindromi mielodisplastiche sono stati suddivisi in due gruppi: il primo ha ricevuto dosi elevate di epoetina alfa originator, il secondo il placebo. L’obiettivo principale dello studio era il raggiungimento dei criteri di risposta eritroide, ovvero un aumento dei livelli di emoglobina. Gli endpoint secondari erano la sicurezza e la dipendenza dalle trasfusioni, spiega Cortellezzi.

“Eritropoietina alfa originator viene somministrata per via sottocutanea, con una dose iniziale di 40mila unità alla settimana. Lo studio ha dimostrato che epoetina alfa originator è statisticamente superiore al placebo nel correggere l’anemia in pazienti con mielodisplasia con rischio basso o intermedio-1, soprattutto con valori di eritropoietina endogena ridotti. Inoltre, il farmaco ha ridotto la dipendenza dalle trasfusioni in molti pazienti”, continua l’esperto.

“L’eritropoietina, che stimola la produzione di globuli rossi e riduce perciò l’anemia – interviene **Francesco Locatelli**, Direttore Emerito del Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale dell’Ospedale Manzoni di Lecco – è stata introdotta in terapia tre decenni fa per la cura dei pazienti con insufficienza renale, per i quali l’unica terapia allora era la dialisi associata a frequenti trasfusioni, il che permetteva di mantenere appena i minimi livelli di emoglobina. Questo prodotto biotecnologico ha cambiato radicalmente la vita ai pazienti, oltre che in un certo senso anche ai loro medici. Nel corso degli anni non ha smesso di riservarci sorprese positive: circa 15 anni fa l’eritropoietina è sbarcata in ambito oncologico e onco-ematologico come farmaco per controllare le anemie da chemioterapia o indotte dal

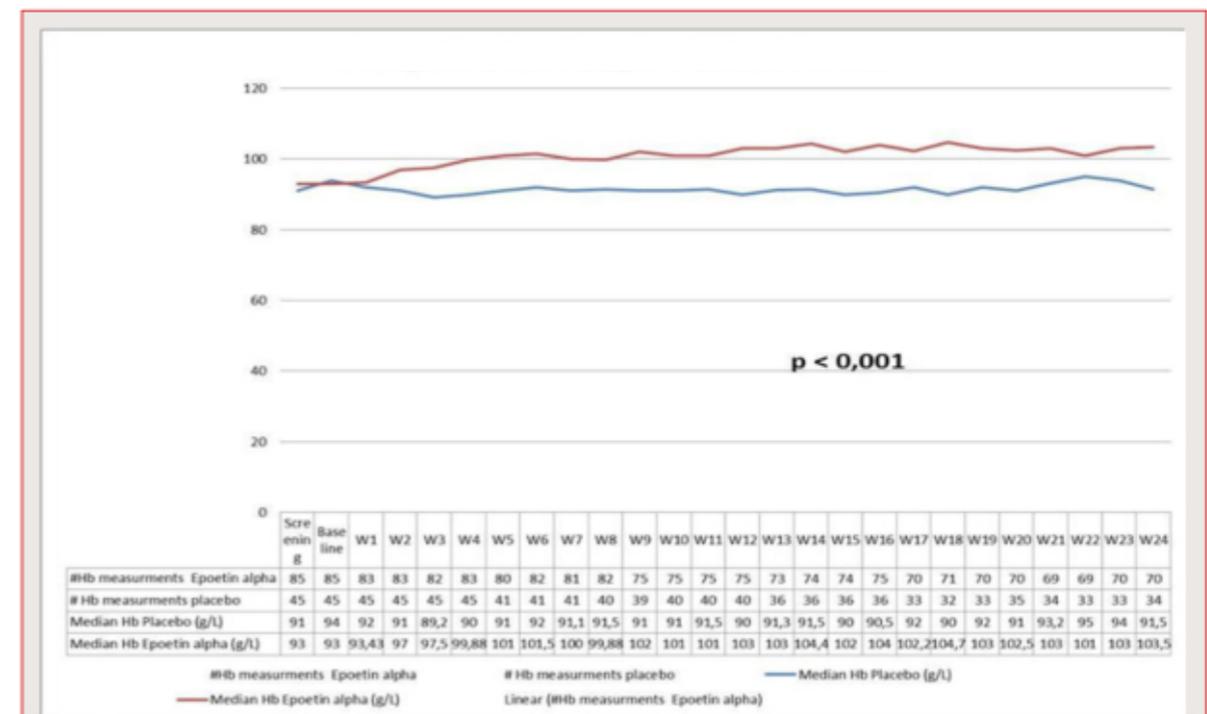


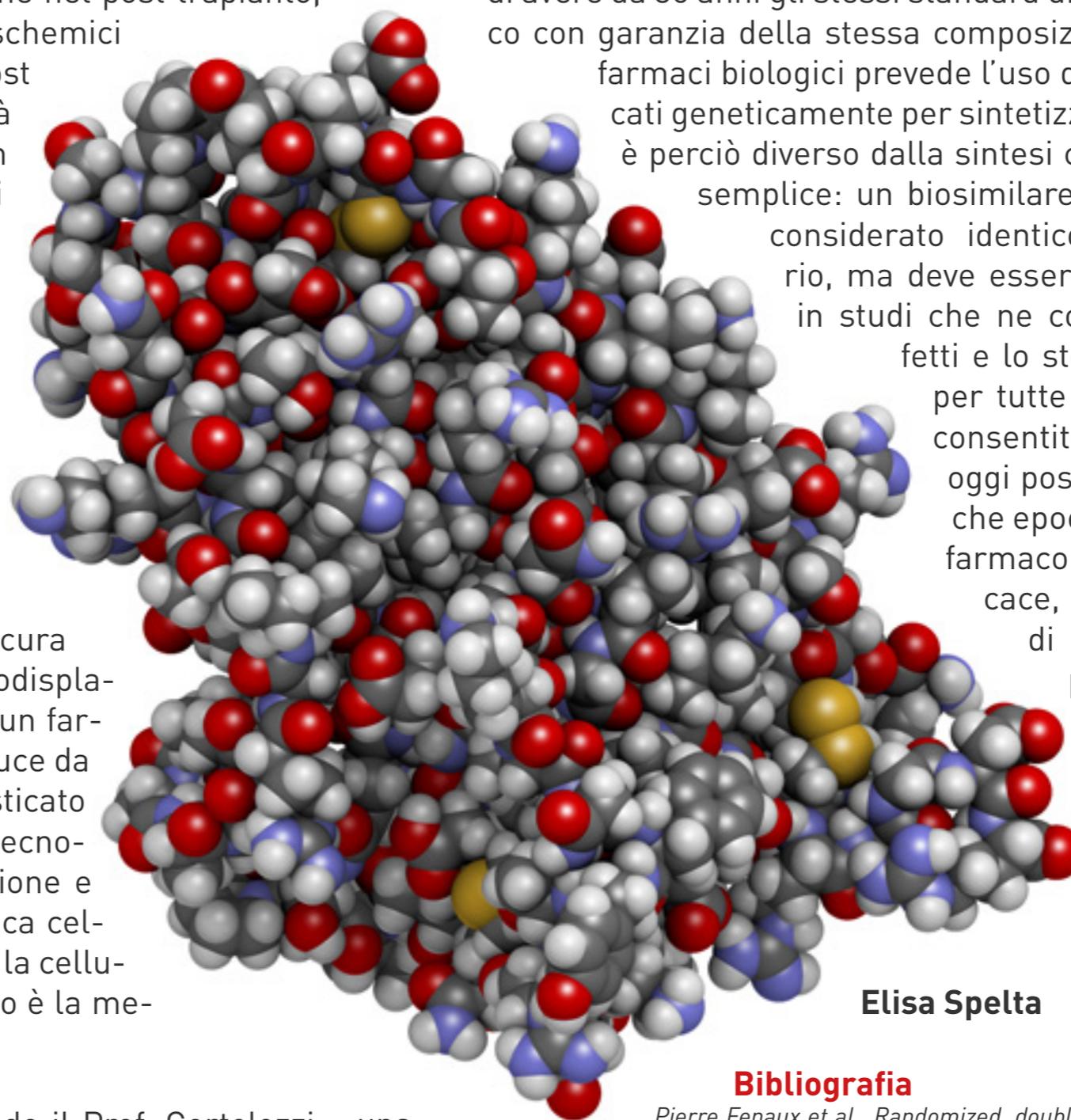
Figura 3: cambiamento dei livelli di emoglobina a 24 settimane.

tumore stesso. È stata studiata nella prevenzione della riperfusione d'organo nel caso di insufficienza renale acuta, per facilitare la ripresa funzionale del rene nel post trapianto, per cercare di limitare i danni ischemici dopo un ictus ischemico e, nel post infarto, per valutare la possibilità di limitare la zona ischemica con il suo danno. Si è poi visto che nei diabetici che soffrono di insufficienza renale, l'anemia rispetto alla popolazione generale con lo stesso livello di insufficienza renale si manifesta prima, pertanto il trattamento deve essere iniziato precocemente rispetto al livello di riduzione della loro funzione renale”.

L'arrivo in ematologia, per la cura dell'anemia nelle sindromi mielodisplastiche, è un'ulteriore svolta per un farmaco biotech, che Janssen produce da ormai 30 anni attraverso il sofisticato processo tipico dei farmaci biotecnologici che prevede la conservazione e la riproduzione della stessa banca cellulare originale: ciò significa che la cellula “madre” che origina il farmaco è la medesima di 30 anni fa.

“Possiamo immaginare – riprende il Prof. Cortelezzi – una sorta di brodo primordiale che da tre decenni viene monitora-

to e equilibrato in modo che gli innumerevoli parametri per la produzione restino sostanzialmente invariati. Questo consente di avere da 30 anni gli stessi standard di produzione e un farmaco con garanzia della stessa composizione. La produzione dei farmaci biologici prevede l'uso di microrganismi modificati geneticamente per sintetizzare specifiche proteine, è perciò diverso dalla sintesi chimica di una molecola semplice: un biosimilare non può quindi essere considerato identico al biologico originario, ma deve essere sottoposto a verifiche in studi che ne confermino gli stessi effetti e lo stesso grado di sicurezza per tutte le indicazioni per cui è consentito l'impiego. Per questo oggi possiamo dire con certezza che epoetina alfa originator è un farmaco biologico sicuro ed efficace, come risulta dagli studi di approvazione; l'estrapolazione dello stesso dato con i biosimilari non è immediata, ma necessita di prove che devono derivare da studi scientifici rigorosi”.



**Elisa Spelta**

### **Bibliografia**

*Pierre Fenaux et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study evaluating epoetin alfa versus placebo in anemic patients with ipss low- int1 risk MDS, EHA June 10, 2016; 133235*

**PHARMASTAR**★

il Giornale on-line sui Farmaci

In figura: Molecola di epoietina alfa.

# Sindromi mielodisplastiche, con luspatercept sale l'emoglobina e servono meno trasfusioni nei pazienti a basso rischio

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio, il trattamento con luspatercept, una forma modificata del recettore dell'activina di tipo IIB, proteina che gioca un ruolo chiave nell'eritropoiesi, permette di aumentare i valori di emoglobina e nel contempo ridurre la necessità di trasfusioni di globuli rossi, migliorando la qualità della vita. A evidenziarlo sono gli ultimi risultati dello studio PACE-MDS, un trial multicentrico di fase II, tuttora in corso, presentato a Madrid al 22° congresso della European Hematology Association (EHA).

Le sindromi mielodisplastiche sono un gruppo eterogeneo di patologie ematologiche del midollo osseo caratterizzate da un'eritropoiesi inefficace, compresa un'eritropoiesi inefficace che porta a iperplasia eritroide e anemia grave.

Il trattamento di questa condizione nei pazienti con sindrome mielodisplastica rappresenta per l'ematologo una sfida che è stata vinta solo parzialmente con gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA). Infatti, le sindromi mielodisplastiche caratterizzate da un'eritropoiesi difettosa nella fase terminale possono non rispondere a un trattamento con eritropoietina (EPO) somministrata per correggere l'anemia né a quello con ESA e necessitano, perciò, di trasfusioni di sangue, che possono incrementare il rischio di infezioni e di sovraccarico di tossicità correlato all'accumulo di ferro.

Luspatercept, invece, promuove la differenziazione terminale degli eritroblasti nella fase finale dell'eritropoiesi e negli studi preclinici ha dato risultati promettenti.



Prof.ssa Valeria Santini

Anemia da sindrome mielodisplastica, con luspatercept meno trasfusioni e aumento dell'emoglobina

 **GUARDA IL VIDEO**

## Il disegno dello studio PACE-MDS

Su questa base, **Aristoteles Giagounidis**, del Marien Hospital di Düsseldorf, e altri ricercatori stanno testando il farmaco come trattamento per i pazienti anemici con sindrome mielodisplastica a basso rischio nello studio PACE-MDS, di cui al congresso europeo è stato presentato un aggiornamento dei risultati.

Lo studio, in aperto, è articolato in una prima fase, durata 3 mesi, in cui si è valutato il dosaggio ottimale, seguita da un'estensione che durerà 5 anni. I principali endpoint dello studio sono la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine, la risposta eritroide (IWG HI-E), la percentuale di pazienti diventati indipendenti dalle trasfusioni di globuli rossi (RBC-TI,  $\geq 8$  settimane), la durata della

risposta eritroide, aspetti di farmacodinamica e biomarker del metabolismo del ferro, e la qualità di vita riferita dal paziente.

Nello studio sono stati arruolati pazienti con un basso punteggio MDS IPSS, di età  $\geq 18$  anni, con valori di emoglobina  $< 10$  g/dl (se  $< 4$  unità di globuli rossi/8 settimane), non trattati in precedenza con un agente ipometilante e non in trattamento con lenalidomide o con ESA.

La fase di dose-escalation dello studio è stata completata. Una coorte aggiuntiva di 56 pazienti è stata aggiunta allo studio di fase II per valutare la risposta a luspatercept nei pazienti che non potevano essere arruolati nello studio di fase III MEDALIST, già avviato: pazienti con basso carico trasfusionale ( $< 4$  unità di globuli rossi/8 settimane) e positivi per i sideroblasti ad anello (RS(+), cioè con non meno del 15% di RS nel midollo osseo) con un valore basale di EPO  $\leq 200$  U/l oppure RS(-) e qualsiasi livello basale di EPO. I pazienti RS(-) potevano ricevere fino a 6 unità di globuli rossi/8 settimane.

I pazienti sono stati trattati ogni 3 settimane per via sottocutanea con un massimo di cinque dosi (dose aumentata progressivamente fino a 1,75 mg/kg) nello studio base di fase II e hanno potuto quindi essere candidati al trattamento a lungo termine per un massimo di 5 anni.

L'analisi presentata a Madrid si riferisce ai pazienti arruolati fino al 9 settembre 2016, di cui 73 dello studio base e 42 inseriti nella fase di estensione a lungo termine. Complessivamente, 32 pazienti dello studio base e 22 della fase di estensione avevano un basso carico trasfusionale, mentre 41 e 20 un alto carico trasfusionale ( $\geq 4$  unità di globuli rossi/8 settimane). L'età mediana era di 72 anni (range: 27-90); il 53% dei pazienti era stato pretrattato con ESA; il 51% aveva un livello basale di eritropoietina  $< 200$  U/l. Il valore mediano di emoglobina era pari a 8,6 g/dl (range: 6,4-10,1) nei pazienti con basso carico trasfusionale,

mentre in quelli con alto carico trasfusionale il numero mediano di trasfusioni di globuli rossi era pari a 6 U/8 settimane (range: 4 - 18). Il 71% dei pazienti arruolati nello studio base e l'86% di quelli arruolati nella fase di estensione erano RS(+).

A Madrid Giagounidis e i colleghi hanno presentato i risultati relativi ai pazienti trattati con non meno di 0,75 mg/kg, suddivisi in sottogruppi a seconda del livello basale di EPO, dello status degli eritroblasti ad anello (RS(+) o RS(-), e se erano già stati trattati o meno con ESA.

## Risposta eritroide incoraggiante in tutti i sottogruppi

Innanzitutto, si sono ottenute percentuali di risposta eritroide simili nei pazienti già trattati con ESA e in quelli naïve a questi agenti. Inoltre, si sono osservate percentuali di risposta inco-

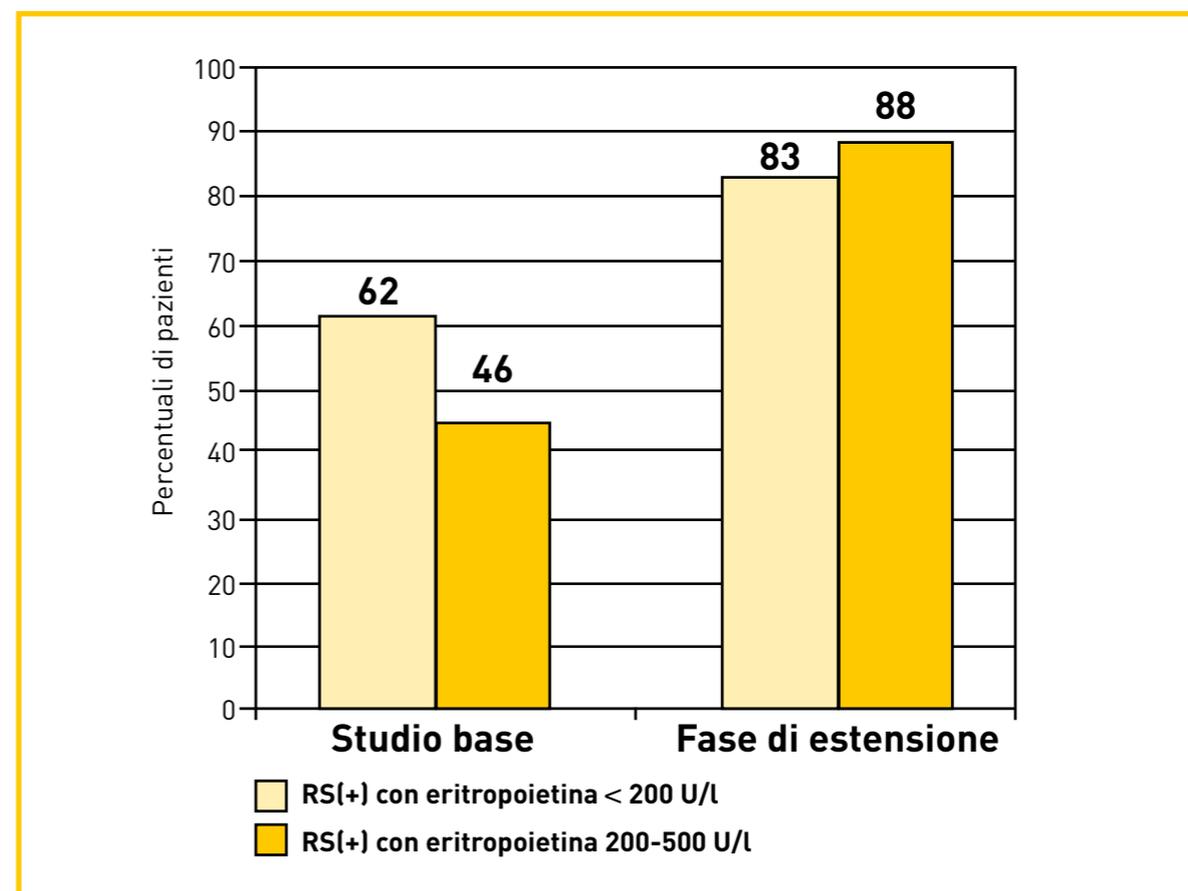


Figura 1. Percentuali di risposta eritroide

raggianti in tutti i sottogruppi suddivisi sulla base del valore basale di EPO.

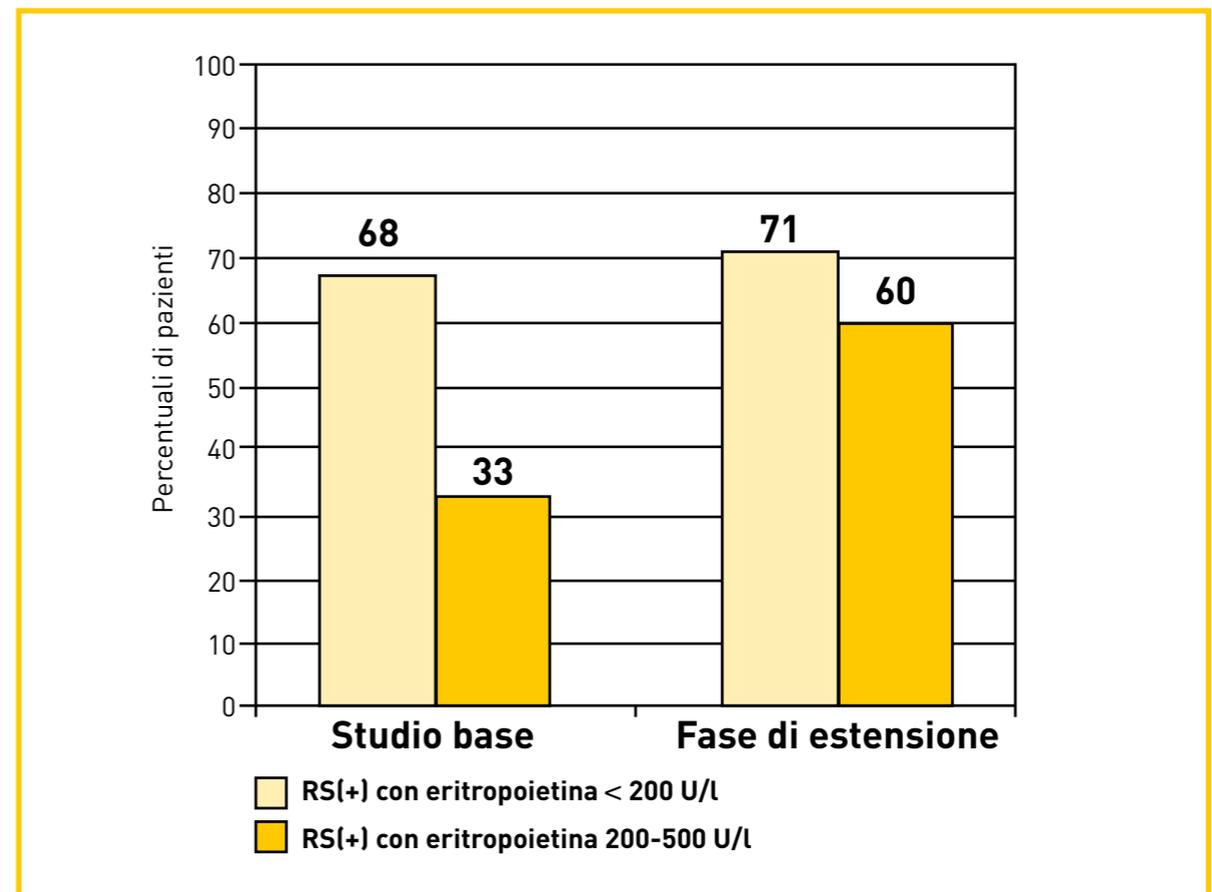
Tuttavia, ha precisato ai nostri microfoni **Valeria Santini**, Professore associato di Ematologia all'Università di Firenze, "si è visto che i pazienti con livelli di EPO endogena al momento dell'inizio della terapia inferiori a 200 U/l avevano una possibilità di rispondere, ottenendo un miglioramento ematologico, superiore a quella dei pazienti con livelli di EPO più elevati".

Nei pazienti trattati con una dose di farmaco  $\geq 0,75$  mg/kg, le percentuali di **risposta eritroide** sono risultate rispettivamente del 62% (18 su 29) nello studio base e 83% (19 su 23) nella fase di estensione nei casi RS(+) con valore di EPO < 200 U/l e rispettivamente 46% (5 su 11) e 88% (7 su 8) nei casi RS(+) con valore di EPO compreso tra 200 a 500 U/l (figura 1).

Inoltre, ha osservato l'ematologa, "una buona percentuale di pazienti è diventata trasfusione indipendente, e quindi ha smesso completamente di fare trasfusioni, anche abbastanza rapidamente".

Le percentuali di pazienti diventati **indipendenti dalle trasfusioni di globuli rossi** trattati con una dose di farmaco  $\geq 0,75$  mg/kg sono risultate rispettivamente del 68% (13 su 19) e 71% (10 su 14) nei casi RS(+) con valore di EPO < 200 U/l e 33% (3 su 9) e 60% (3 su 5) nei casi RS(+) con valore di EPO compreso tra 200 a 500 U/l (figura 2).

"Se si analizza a fondo chi sono i pazienti più responsivi si vede che quelli RS(+) rispondono particolarmente bene al trattamento, soprattutto quelli che hanno la mutazione DSF3B1, che è associata strettamente alla presenza di sideroblasti ad anello, rispondono nel 77% dei casi con un miglioramento ematologico" ha spiegato la specialista.



**Figura 2.** Percentuali di pazienti che sono diventati indipendenti dalle trasfusioni di globuli rossi

"Quindi, è possibile selezionare un sottogruppo di pazienti molto responsivi, ma bisogna tener presente che anche quelli senza queste caratteristiche hanno una buona probabilità di risposta, anche dopo essere stati trattati con ESA, e questo è importante perché il nostro interesse è quello di poter trattare pazienti che hanno perso la risposta a questi agenti e sono quindi tornati ad essere molto anemici e dipendenti dalle trasfusioni" ha aggiunto Santini.

Nello studio PACE-MDS, il farmaco è apparso in genere ben tollerato: eventi avversi di grado 3/gravi correlati al trattamento sono stati osservati in tre pazienti (aumento delle cellule blastiche, mialgia e peggioramento delle condizioni generali).

Gli eventi avversi più comuni correlati al trattamento, osservati in almeno due pazienti, sono risultati la diarrea, la fatigue, la cefalea, l'ipertensione, l'artralgia, il dolore osseo, l'eritema nel sito di iniezione, la mialgia e l'edema periferico.

“Si tratta di un farmaco ‘tranquillo’ dal punto di vista della sicurezza, non dà effetti collaterali importanti e quelli che si manifestano sono facilmente trattabili; inoltre, non dà mielosoppressione, come invece accade con molti altri trattamenti per le sindromi mielodisplastiche” ha sottolineato Santini.

### **I prossimi passi: lo studio MEDALIST**

Visti gli ottimi risultati ottenuti in fase II, è stato avviato e si è concluso nel maggio scorso lo studio di fase III MEDALIST, un trial randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo, in cui si è valutata l'efficacia di luspatercept 1 mg/kg per via sottocutanea ogni 3 settimane (con la possibilità di aumentare la dose fino a 1,75 mg/Kg), in 210 pazienti RS(+) che avevano già fatto un trattamento con ESA e avevano perso la risposta, per cui avevano bisogno di trasfusioni regolari, ed erano, tuttavia, ancora soggetti con mielodisplasia a basso rischio.

L'obiettivo del trial era valutare la quota di pazienti che diventano indipendenti dalle trasfusioni di globuli rossi (per almeno 8 settimane) durante le prime 24 settimane.

“Il trial ha arruolato i pazienti con estrema velocità, ma non abbiamo ancora idea dei risultati. Siamo in attesa di sapere quanto sarà efficace il farmaco in un gruppo di pazienti molto selezionati, quello indicato come più responsivo nello studio PACE-MDS” ha detto la professoressa.

I dati della prima analisi ad interim di questo studio potrebbero essere presentati al prossimo congresso dell'American Society of Hematology

**Pietro Zucchi e Alessandra Terzaghi**

### **Bibliografia**

A. Giagounidis, et al. Luspatercept increases hemoglobin and reduces transfusion burden in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS): long-term results from phase 2 PACE-MDS study. EHA 2017; abstract P666.  
<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181953/aristoteles.giagounidis.luspatercept.increases.hemoglobin.and.reduces.html?f=m3e1181>



## Luspatercept, cos'è e come funziona

Luspatercept fa parte di una nuova classe di farmaci, gli inibitori della trasduzione del segnale di attivina/TGFβ, attualmente allo studio come trattamento per l'anemia cronica associata a diverse malattie ematologiche.

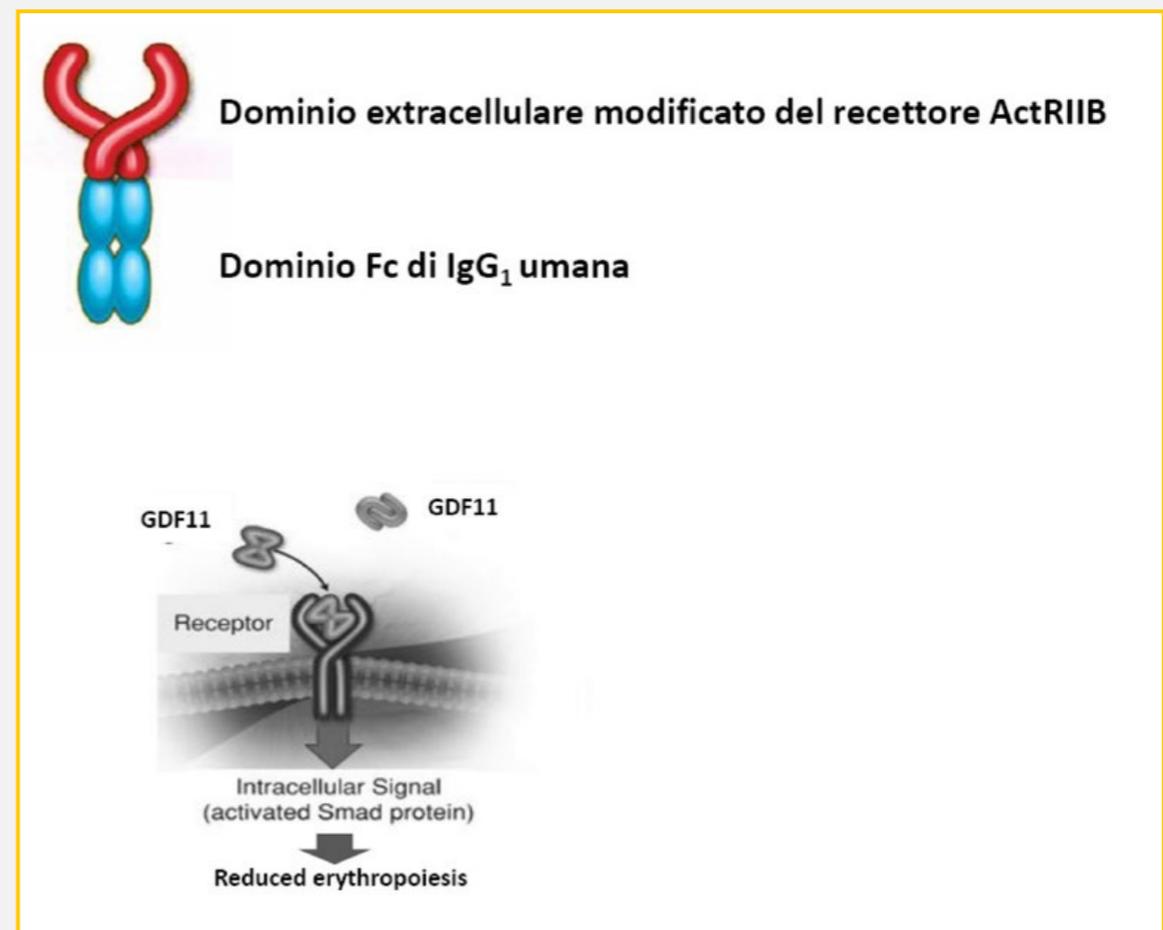
La molecola era stata sviluppata inizialmente per il trattamento di altre patologie, in particolare per l'osteoporosi nelle donne in menopausa; casualmente, tuttavia, si è scoperto che sotatercept, un analogo di luspatercept, quando utilizzato come osteoprotettore, determinava un aumento dell'ematocrito e stimolava l'eritropoiesi. Da qui a pensare a un possibile sviluppo come trattamento per i pazienti con anemia in corso di sindromi talassemiche o sindromi mielodisplastiche il passo è stato breve, dal momento che queste condizioni sono entrambe contraddistinte da un'eritropoiesi inefficace.

Dal punto di vista strutturale, luspatercept è anticorpo monoclonale che riproduce una versione modificata del recettore dell'attivina di tipo IIB (ActRIIB), una proteina che ha un ruolo fondamentale nel processo eritropoietico. La molecola è costituita dall'unione del dominio extracellulare modificato del recettore ActRIIB e da un dominio Fc di immunoglobulina G1 umana.

Il farmaco agisce come una 'trappola' per i ligandi dei recettori dell'attivina e del recettore del Transforming Growth Factor-Beta (TGF-β), in particolare agisce da trappola per il Growth Differentiation Factor 11 (GDF11), coinvolti negli ultimi stadi del processo di eritropoiesi, in particolare la differenziazione e la maturazione dei precursori degli eritrociti.

Intrappolando questi ligandi, luspatercept blocca la trasduzione del segnale mediata dall'attivina o dal TGF-β. Il farmaco ottiene questo risultato, in particolare intrappolando il GDF11, che è iperespresso nelle sindromi mielodisplastiche e talassemiche e stimola l'attivazione della trasduzione di TGF-β, attraverso un gruppo di molecole chiamate Smad, aventi la funzione di inibire la fase terminale dell'eritropoiesi.

Questa via di segnalazione è attivata in modo aberrante nelle mielodisplasie e nelle sindromi talassemiche, impedendo la maturazione completa delle cellule eritropoietiche fino allo stadio di eritroblasto.



Inibendo la via canonica di Smad, luspatercept, riattiva la trascrizione dei geni essenziali per la maturazione terminale degli eritroblasti.

Il risultato finale è una stimolazione del processo di eritropoiesi e un aumento dei livelli di emoglobina. Da notare che questo meccanismo d'azione è diverso da quello degli ESA, i quali stimolano la proliferazione degli stessi precursori, ma in una fase più precoce.

All' congresso della European Hematology Association (EHA), a Madrid sono stati presentati gli ultimi risultati di due studi di fase II in cui si è valutato luspatercept rispettivamente come trattamento per i pazienti con sindromi mielodisplastiche a basso rischio trasfusione-dipendenti e per i pazienti con  $\beta$ -talassemia sia trasfusione-dipendenti sia non trasfusione-dipendenti.

Nel frattempo sono già partiti due studi di fase III: lo studio MEDALIST, su pazienti con sindrome mielodisplastica a basso rischio e sideroblasti ad anello(+), e lo studio BELIEVE, su pazienti con  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendenti.

Inoltre, Celgene e Acceleron Pharma, che stanno sviluppando il farmaco in collaborazione, stanno pianificando uno studio di fase II su pazienti con mielofibrosi e all'inizio dell'anno prossimo contano di iniziare un nuovo studio di fase III in cui si confronterà luspatercept con la terapia standard come trattamento di prima linea per le sindromi mielodisplastiche.

**Alessandra Terzaghi**

# Sindrome mielodisplastica in pazienti con rischio basso-intermedio, darbepoetina alfa efficace in fase III

Il ricorso alla darbepoetina alfa affranca i pazienti anemici con sindrome mielodisplastica (MDS) a rischio basso o intermedio dalla necessità di essere sottoposti a trasfusione e aumenta i tassi di risposte eritroidi. Questi i risultati di un trial di fase III, presentati nel corso del congresso annuale EHA (European Hematology Association) che si è tenuto a Madrid.

## Razionale dello studio

Gli agenti che stimolano l'eritropoiesi (ESA), come l'epoetina alfa o la darbepoetina alfa, sono notoriamente raccomandati nelle linee guida cliniche per il trattamento dell'anemia nei pazienti con MDS a rischio basso- intermedio.

Ciò detto, per quanto tali raccomandazioni si basino sul alcuni trial clinici di fase II e fase III, gli ESA non sono ampiamente approvati per l'impiego nelle MDS.

Di qui il nuovo studio, che si è proposto di valutare l'impiego di darbepoetina alfa in questi pazienti.

## Disegno dello studio e risultati principali

I ricercatori hanno reclutato 147 pazienti anemici con MDS a rischio ridotto/intermedio sulla base del sistema prognostico IPSS (the International Prognostic Scoring System). Questi sono stati randomizzati, secondo uno schema 2:1, al trattamento per 24 settimane con darbepoetina alfa sottocute al dosaggio di 500 µg o a placebo a cadenza trisettimanale.

Successivamente, i pazienti sono stati stratificati in funzione del rischio secondo l'IPSS, dopo di che sono stati sottoposti a una fase di trattamento in aperto con l'ESA.

Per essere ammessi nel trial, i pazienti non dovevano essere stati sottoposti a trattamento pregresso con ESA o un farmaco modificante la risposta biologica.

Il protocollo di questo studio multicentrico, condotto in 9 Paesi europei, prevedeva che il trattamento con darbepoetina alfa venisse sospeso quando i livelli di emoglobina erano >12 g/dl e ridotto per incrementi di Hb >1,5 g/dl in 3 settimane senza trasfusione.

Passando ai risultati, l'incidenza di trasfusioni dalla quinta alla 24esima settimana si è ridotta in modo significativo (36,1% pazienti con darbepoetina alfa contro 59,2% con placebo) (P = 0,008).

Nella fase in aperto dello studio, il 50,8% di tutti i pazienti trattati con darbepoetina alfa ha dovuto ricorrere alle trasfusioni.

Una percentuale significativamente più elevata di pazienti in trattamento con darbepoetina alfa rispetto ai pazienti assegnati al placebo ha raggiunto una risposta eritroide durante la fase in doppio cieco (14,7% contro 0%; P = 0,016).

Nella fase in aperto dello studio, invece, il 34,7% dei pazienti trattati con darbepoetina ha raggiunto una risposta eritroide.

Durante la fase in aperto del trial, quasi l'80% dei pazienti è passato da una posologia trisettimanale a una posologia quindicinale, a indicare il mancato raggiungimento della dose ottimale durante la fase in doppio cieco del trial (24 settimane).

Nel commentare i risultati, gli autori dello studio hanno osservato che il beneficio clinico del trattamento con darbepoetina potrebbe essere stato sottostimato in ragione dei criteri adottati per la risposta eritroide, quelli dell'International Working Group (2006) e in ragione del disegno dello studio (Hb misurata ogni 3 settimane, dose sospesa quando Hb >12 g/dl e ridotta per incrementi di Hb > 1,5 g/dl).

### **Bibliografia**

U. Platzbecker, et al. Phase 3 Randomised Placebo-Controlled Double-Blind Trial of Darbepoetin Alfa in Low or Intermediate-1 (INT-1) Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS). EHA; abstract E1180.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/180956/uwe.platzbecker.a.phase.3.randomized.placebo.28pbo29-controlled.double-blind.html?f=m3e1181>



# CAR T-CELLS

- Linfoma diffuso a grandi cellule B, studio JULIET: risposte promettenti e durature in fase II con le CAR T-cells CTL019
- Studio ELIANA: risposte durature con CTL019 in bambini e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta ricaduti/refrattari
- Primo ok dell'Fda alle CAR T-cells CTL019 per bambini e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria
- Studio ZUMA-1: confermata efficacia di KTE-C19 (axi-cel) nel linfoma non-Hodgkin aggressivo e/o refrattario
- Mieloma multiplo, tassi di risposta del 100% con le CAR T-cells bb2121
- CAR-T cells 19-28z: identificati primi biomarker di rischio di neurotossicità grave in pazienti con leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria
- Aggiornamenti sul profilo di sicurezza di CAR-CD44v6



# Linfoma diffuso a grandi cellule B, studio JULIET: risposte promettenti e durature in fase II con le CAR T-cells CTL019

Il trattamento con l'immunoterapia a base di CAR T-cells anti-CD19 CTL019, ha mostrato percentuali di risposta davvero incoraggianti e remissioni complete durature nella prima analisi ad interim dello studio multicentrico internazionale di fase II JULIET su pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) ricaduti o refrattari alla terapia di prima linea o alla terapia di salvataggio dopo la ricaduta, con eventi avversi che destano qualche preoccupazione, ma finora appaiono gestibili.

I risultati dell'analisi sono stati presentati a Madrid, al 22° congresso della European Hematology Association (EHA), da **Gilles Salles**, direttore del Dipartimento di Ematologia presso gli Hospices Civils de Lyon, Università Claude Bernard, di Lione.

“L'analisi di questo studio multicentrico conferma le alte percentuali di risposta e le remissioni durature osservate in un precedente studio monocentrico su una coorte di pazienti altamente pretrattati” ha dichiarato Salles.

Il linfoma diffuso a grandi cellule B, il tipo più comune di linfoma, rappresenta circa il 30% dei casi di linfoma non-Hodgkin. Nei pazienti ricaduti o refrattari la malattia è particolarmente aggressiva e la prognosi è molto infausta. La sopravvivenza globale (OS) mediana nei pazienti in cui la terapia di salvataggio di seconda linea non ha successo è solo di circa 4,4 mesi, con una percentuale di OS a un anno solo del 23%.



Prof. Gilles Salles

Linfoma diffuso a grandi cellule B, studio JULIET: risposta elevata e duratura con le CAR T-cells CTL019

 **GUARDA IL VIDEO**

CTL019, l'immunoterapia con CAR T-cells sviluppata da Novartis, aveva già dato risultati molto promettenti in uno studio proof-of-concept condotto presso la University of Pennsylvania di Philadelphia, in cui si erano ottenute remissioni durature con una singola infusione della terapia in 15 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B ricaduti o refrattari.

La percentuale di risposta complessiva era risultata del 47% dopo 3 e anche dopo 6 mesi, mentre quella di risposta completa rispettivamente del 20% e 40%; invece, rispettivamente il 27% e il 7% dei pazienti aveva mostrato una risposta parziale.

Sulla base di questi risultati, la Food and Drug Administration (Fda) ha concesso a CTL019 lo status di breakthrough therapy per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato e refrattario in cui due o più terapie precedenti non hanno funzionato.

## Studio multicentrico globale

Il nuovo studio presentato al congresso madrileno è uno studio multicentrico di fase II studio a più bracci, in aperto, che ha coinvolto 27 centri situati in America, Europa, Asia e Australia. In totale sono stati arruolati 141 pazienti e 85 sono stati sottoposti a una singola infusione di CTL019, con una dose mediana di  $3,1 \times 10^8$  cellule (range:  $0,1-6,0 \times 10^8$ ). Salles ha riportato i risultati di 51 pazienti in cui si è valutata la risposta e 85 pazienti in cui si è valutata sicurezza e il tempo mediano trascorso dall'infusione al momento del cutoff è, ad oggi, di 3,7 mesi.

I partecipanti avevano un'età mediana di 56 anni (range da 24 a 75 anni), erano ricaduti o erano in progressione dopo almeno due linee di terapia o non erano candidabili al trapianto autologo di cellule staminali.

Le cellule T autologhe sono state trasdotte con un vettore lentivirale codificante per un CAR chimerico anti-CD19, espanse, criopreservate, spedite e infuse nei singoli centri che partecipavano allo studio.

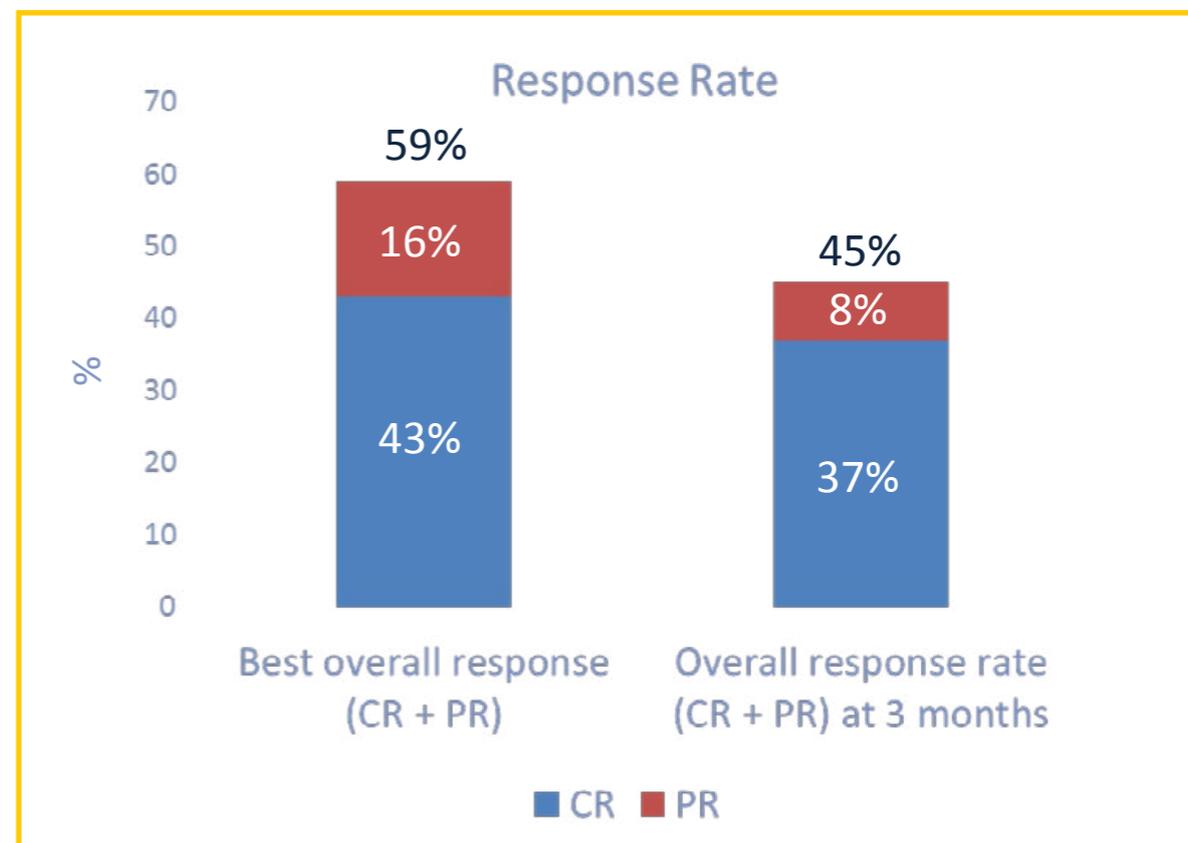
“I pazienti potevano essere trattati con una terapia ponte durante la produzione delle CAR T-cells, dopodiché venivano ristadiati e quindi sottoposti all'infusione” ha spiegato Salles ai nostri microfoni.

## Risposte incoraggianti e durature

Nei pazienti con un follow-up di 3 o più mesi, la migliore percentuale di risposta complessiva (ORR) è risultata del 59% (IC al 95% 44%-72%;  $P < 0,0001$ ), quella di risposta completa del 43% e quella di risposta parziale del 16%.

“Questa percentuale di risposta complessiva va paragonata con i dati storici ottenuti nella stessa categoria di pazienti in trial precedenti o nella ‘real life’, che si aggirano intorno al 20% soltanto, per cui il nostro risultato rappresenta un passo avanti davvero importante e altamente significativo, e lo studio ha centrato il suo endpoint primario” ha sottolineato Salles.

Inoltre, per i pazienti che avevano un follow-up di 3 mesi, l'ORR è risultata del 45%, il 37% dei pazienti ha raggiunto una remissione completa e l'8% una remissione parziale. “Sulla base dell'esperienza precedente della University of Pennsylvania, sappiamo che nei pazienti che sono in remissione completa a 3 mesi la remissione completa è duratura e potrebbero essere guariti; è ancora un po' presto per considerarlo conclusivo, ma questo dato, di nuovo, è estremamente incoraggiante, tanto più che è stato ottenuto in una popolazione difficile da trattare” ha commentato l'ematologo.



La percentuale di sopravvivenza libera da recidiva (RFS) a 6 mesi è risultata del 79% e tutti i pazienti che avevano raggiunto una risposta completa a 3 mesi erano ancora in questa condizione al momento del cutoff dei dati.

Inoltre, ha riferito l'autore, l'efficacia non è ha mostrato differenze significative nei diversi sottogruppi prognostici e la durata mediana della risposta non è stata raggiunta.

Gli sperimentatori hanno anche misurato la persistenza delle CAR T-cells nei pazienti, ottenendo risultati rassicuranti. "Abbiamo visto che nei partecipanti che sono ancora nello studio le cellule modificate sono rimaste per almeno 3 mesi e sono risultate ancora rilevabili nel sangue periferico anche in quelli che sono nello studio da quasi un anno: di nuovo, questo è un segnale favorevole del fatto che le CAR T-cells siano ancora attive e in grado di eliminare tutte le cellule tumorali residue e guarire i pazienti" ha riferito Salles.

## Sicurezza migliorata

Sul fronte della sicurezza, la sindrome da rilascio di citochina (CRS), uno degli effetti avversi più temuti delle CAR T cells, che in altri studi su quest'immunoterapia cellulare ha rappresentato un problema e in alcuni ha causato diversi decessi, si è verificata nel 57% dei pazienti, ed è stata di grado 3 nel 17% dei casi e di grado 4 nel 9%.

Tuttavia, ha detto Salles, la CRS è stata gestita con un algoritmo specifico del protocollo dello studio e in meno del 20% dei casi è stata trattata con l'antagonista dell'interleuchina-6 tocilizumab o con corticosteroidi; inoltre, non ci sono stati decessi associati a quest'effetto avverso.

"E mentre il 24% dei pazienti è stato ricoverato in terapia intensiva, solo l'8% è stato intubato" ha sottolineato l'autore.

	Patients (N = 85)		
	All grade %	Grade 3 %	Grade 4 %
Adverse events of special interest <sup>a</sup>			
Cytokine release syndrome <sup>b</sup>	57	17	9
Infections	27	12	1
Cytopenias not resolved by day 28	26	13	8
Neurologic events	21	9	4
Febrile neutropenia	14	13	1
Tumor lysis syndrome	1	1	0

<sup>a</sup> Occurring within 8 weeks of CTL019 infusion.  
<sup>b</sup> Cytokine release syndrome was graded using the Penn scale and managed by a protocol-specific algorithm.

Oltretutto, ha riferito Salles, la scala di classificazione utilizzata nello studio JULIET era più severa di quella utilizzata in altri trial, per cui i pazienti classificati come aventi una CRS di grado 3 o 4 in questo studio, in altri sarebbero stati classificati con una CRS di grado 2 o 3.

Effetti avversi neurologici di grado 3 e 4 si sono verificati nel 13% dei pazienti e tutti i casi sono stati gestiti con una terapia di supporto. "Gli eventi avversi neurologici, tra cui confusione e afasia, sono risultati in genere reversibili nel giro di pochi giorni con steroidi ad alto dosaggio" ha precisato il professore. Inoltre, il dato incoraggiante è che non si sono verificati casi di edema cerebrale, un altro effetto avverso che ha destato preoccupazione in trial precedenti sulle CAR T cells e ha causato alcuni decessi, come accaduto in uno studio sulle CAR T-cells di Juno.

Oltre a questo, nel 21% dei pazienti si sono verificate citopenie di grado 3-4 durate più di 28 giorni e nel 14% dei pazienti si è manifestata una neutropenia febbrile di grado 3-4.

Tre pazienti sono morti a causa della progressione della malattia entro 30 giorni dall'infusione, ma non ci sono stati decessi attribuiti a CTL019.

"Gli eventi avversi sono stati reversibili e gestiti in modo efficace da personale adeguatamente addestrato nei diversi centri partecipanti" ha detto Salles.

L'ematologo ha anche sottolineato che un aspetto importante del processo è l'aver incluso pazienti anziani: il 20% del campione studiato aveva più di 65 anni e quelli più anziani trattati ne avevano 75".

"Anche se ai pazienti di questa fascia di età si può offrire il trapianto autologo, purché siano 'fit', soprattutto in Europa questa pratica rimane infrequente e questi pazienti sono solitamente più esposti a tossicità a breve e lungo termine" ha spiegato lo specialista. Inoltre, ha detto l'ematologo, se il salvataggio standard del trapianto autologo di cellule staminali fallisce, i pazienti hanno ancora meno opzioni a disposizione.

"Quindi, essere in grado di sviluppare una terapia attiva in pazienti che hanno più di 65 anni e che non possono essere considerati candidati standard per il trapianto autologo o che l'hanno fatto, ma senza successo, rappresenta un progresso significativo per questo sottogruppo, specie perché l'età mediana dei

pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B, alla diagnosi, si aggira sui 62 anni" ha sottolineato Salles.

## **Problemi di produzione in via di miglioramento e nuovi studi all'orizzonte**

Lo studio JULIET è il primo studio globale su un'immunoterapia a CAR T-cells in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B ricaduto o refrattario, nel quale le CAR T-cells sono state prodotte mediante una procedura centralizzata.

Quando Novartis ha anticipato i risultati del trial con un comunicato stampa, agli inizi di giugno, le reazioni degli analisti sono state miste, perché alcuni hanno osservato che un certo numero di pazienti non sono arrivati a fare l'infusione a causa di problemi di produzione. Su quest'aspetto, tuttavia, Salles si è detto ottimista.

"Il disegno dello studio permetteva di criopreservare le cellule T autologhe, arruolare successivamente i pazienti nello studio e sottoporli a una terapia ponte, mentre venivano prodotte le CAR T-cells" ha spiegato l'autore.



“Nel corso del tempo l’iter produttivo è migliorato continuamente, tanto che alla fine del trial oltre il 90% dei pazienti ha potuto essere sottoposto in tempo all’infusione e, in parallelo, la percentuale di coloro che non hanno potuto aspettare il trattamento e hanno lasciato lo studio si è ridotta progressivamente, fino ad arrivare al 7%” ha aggiunto l’ematologo.

“Quello delle CAR T-cells è, chiaramente, un campo in grande espansione, sia in termini di gestione della produzione delle cellule - e su questo fronte Novartis ha aperto di recente un impianto produttivo in Europa, e più precisamente in Germania, il che permetterà di ampliare il numero dei centri che potranno partecipare agli studi - sia in termini di nuove sperimentazioni” ha osservato Salles, che vede rosa nel futuro di quest’immunoterapia cellulare.

Per esempio, ha anticipato il professore, è già stato pianificato uno studio randomizzato di fase III su pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B in cui la terapia di prima linea ha fallito, candidabili al trapianto, che saranno trattati con la terapia standard di salvataggio seguita dal trapianto autologo oppure con CTL019. Inoltre, si faranno altri studi, volti a migliorare l’efficacia e la sicurezza del trattamento combinando le CAR T-cells con altri agenti immunomodulanti.

“Dobbiamo certamente imparare di più sull’efficacia e migliorare la sicurezza e la produzione, ma credo che le CAR T-cells, e CTL019 in particolare, abbiano davvero le potenzialità per rappresentare un ‘game changer’ nel trattamento dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B nel prossimo futuro” ha concluso Salles.

**Alessandra Terzaghi**

## Bibliografia

S.J. Schuster, et al. Global pivotal phase 2 trial of the CD19-targeted therapy CTL019 in adult patients with relapsed or refractory (r/r) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)—an interim analysis. EHA 2017; abstract LB2604.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/183934/gilles.salles.global.pivotal.phase.2.trial.of.the.cd19-targeted.therapy.ctl019.html?f=m3e1181>



# Studio ELIANA: risposte durature con CTL019 in bambini e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta ricaduti/refrattari

I risultati aggiornati dell'analisi ad interim dello studio registrativo ELIANA, presentati a Madrid durante il congresso della European Hematology Association (EHA), dimostrano che le percentuali di remissione ottenute in pazienti pediatrici o giovani adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta ricadivante e/o refrattaria sottoposte a una singola infusione delle CAR T-cells anti-CD19 CTL019 sono durature e si mantengono per almeno 6 mesi.

I dati di questo studio multicentrico internazionale, grazie al quale le CAR T-cells CTL019 hanno ricevuto poco dopo il con-

gresso un primo ok all'approvazione dalla Food and Drug Administration (v. box), indicano che l'83% (IC al 95% 71%-91%) dei 63 pazienti valutabili ha raggiunto la remissione completa o la remissione completa con recupero ematologico incompleto entro 3 mesi dall'infusione (endpoint primario dello studio).

Inoltre, nei pazienti che hanno risposto alla terapia, tutti si sono rivelati negativi per la malattia minima residua (MRD), e questo è un punto di determinante importanza perché l'eliminazione della MRD nel sangue e del midollo osseo dopo il trattamento riduce esponenzialmente il rischio di recidive.



## Primo trial registrativo globale su immunoterapia cellulare con CAR T-cells

"Lo studio ELIANA è il primo trial multicentrico internazionale registrativo su una terapia con CAR T-cells per una popolazione pediatrica" ha spiegato uno degli autori del trial, **Stephan A. Grupp**, professore di Pediatria presso la Perelman School of Medicine dell'Università della Pennsylvania e direttore del Dipartimento di Ricerca Traslazionale del Center for Childhood Cancer Research presso il Children's Hospital di Philadelphia.

Il trial, al quale hanno partecipato 25 centri situati in Canada, Stati Uniti, Unione europea, Australia e Giappone è a singolo braccio, in aperto, e ha arruolato pazienti di età compresa tra i 3 e i 23 anni che si erano dimostrati refrattari alla terapia di prima linea, refrattari alla chemioterapia dopo la prima ricaduta, ricaduti dopo la terapia di seconda linea o non erano idonei per il trapianto allogenico di cellule staminali. I partecipanti avevano fatto una mediana di tre linee di terapia precedenti e il 59% era già stato sottoposto a un trapianto di cellule staminali.

Da segnalare che, per la prima volta, le CAR T-cells sono state preparate in modo centralizzato in un unico sito produttivo per tutti i centri partecipanti, in ciascuno dei quali, ha riferito l'ematologo, il personale ha svolto un programma di formazione specifico per l'impiego del prodotto e per la gestione del paziente.

Degli 88 pazienti arruolati, che avevano un'età mediana di 12 anni (range: 3-23), 16 hanno lasciato lo studio prima dell'infusione, nella maggior parte dei casi (9) a causa della rapida progressione della malattia o del deterioramento del loro stato clinico, a testimonianza della natura acuta e progressiva di questa malattia, che rappresenta circa il 25% di tutte le diagnosi di tumore negli adolescenti sotto i 15 anni; sette pazienti non hanno potuto fare l'infusione a causa di una produzione insufficiente di CAR-T cells e quattro erano in attesa dell'infusione al momento del cutoff dei dati.

I partecipanti sottoposti all'infusione (con una singola dose media di  $3,0 \times 10^6$  CAR T-cells CTL019 trasfuse/kg) sono stati dunque 68, nella maggior parte dei casi dopo una chemioterapia ponte linfo-depletante con fludarabina/ciclofosfamida (in 64 pazienti) o un altro regime (in un paziente).

Cinque dei soggetti trattati con CTL019 non hanno raggiunto i 3 mesi follow-up, per cui l'analisi presentata a Madrid si riferisce ai 63 pazienti valutabili, con un follow-up mediano di 6,4 mesi.

### Percentuali di risposta incoraggianti e persistenti

In questo gruppo, la percentuale di remissione completa entro 3 mesi dall'infusione è risultata del 63% e quella di remissione completa con recupero ematologico incompleto del 19%. Il tempo mediano trascorso dall'infusione al momento del cutoff dei dati è stato di 8,8 mesi.

Nei pazienti responder, la probabilità di assenza di recidiva a 6 mesi dal raggiungimento della remissione è risultata del 75% (IC al 95% 57%-87%) e quella a 12 mesi dal raggiungimento della remissione del 64% (IC al 95% 42%-79%).

Inoltre, la probabilità di sopravvivenza è risultata dell'89% (IC al 95% 77%-94%) a 6 mesi e 79% (IC al 95% 63%-89%; durata mediana della risposta non raggiunta) a 12 mesi.

L'analisi del profilo di sicurezza ha riguardato tutti i 68 pazienti sottoposti all'infusione e ha evidenziato come la maggior parte degli eventi avversi si sia manifestata nelle prime 8 settimane dopo l'infusione di CTL019. Infatti, eventi avversi di grado 3/4 si sono verificati durante le prime 8 settimane nell'82% dei pazienti e successivamente nel 39%.

Complessivamente, l'incidenza degli eventi avversi di grado 3/4 è stata dell'85% e nel 72% dei casi tali eventi avversi sono stati ritenuti correlabili al trattamento.



I più comuni eventi avversi di grado 3/4 (osservabili in più del 15% dei pazienti) sono stati neutropenia febbrile (34/3%), ipotensione (12%/10%), aumento dell'AST (12%/4%), ipokalemia (12%/3%) e ipossia (12%/6%). Inoltre, nel 37% dei pazienti si è manifestata una citopenia di qualsiasi grado non risoltasi entro 28 giorni (nel 15% dei casi di grado 3 e nel 18% di grado 4), e quattro pazienti hanno sviluppato una sindrome da lisi tumorale di grado 3.

### **Sindrome da rilascio di citochine gestibile e nessun caso di edema cerebrale**

La sindrome da rilascio di citochine (CRS), un temuto effetto collaterale della terapia con CAR T-cells, si è manifestata nel 78% dei soggetti ed è stata di grado 3 nel 21% e di grado 4 nel 27% di essi. La durata media di questo effetto avverso è stata di 8 giorni (range: 1-36) e il tempo di insorgenza di 3 giorni (range: 1-22). Il 46% dei pazienti che hanno sviluppato questa complicanza ha richiesto un ricovero in terapia intensiva, il 38% è stato

sottoposto a terapia anti-citochine, il 25% è stato trattato con vasocostrittori, il 15% ha dovuto essere intubato e il 10% sottoposto a dialisi, mentre nel 51% è stato necessario un intervento per l'ipotensione. Tuttavia, non si è verificato alcun decesso riconducibile alla CRS.

“La CRS si è rivelata gestibile in tutti i centri coinvolti grazie all'intervento di personale opportunamente addestrato e di un algoritmo terapeutico ad hoc” ha detto Grupp.

Il 15% dei pazienti è andato incontro a eventi avversi neurologici di grado 3, ma non ne sono stati registrati di grado 4 e non è stato riportato alcun caso di edema cerebrale. Gli eventi neurologici più comuni di qualsiasi grado sono stati encefalopatia (12%), stato confusionale (10%) e delirio (10%).

La maggior parte degli eventi avversi di tipo neurologico è insorta in concomitanza con la CRS, o poco dopo la sua risoluzione.



Un paziente è deceduto in seguito alla progressione della malattia e un altro a causa di un'emorragia cerebrale sopraggiunta entro 30 giorni dall'infusione, mentre 9 sono deceduti successivamente, sei a causa di una recidiva o progressione della malattia, uno per un'encefalite provocata da Herpesvirus-6, uno a causa di una polmonite e l'ultimo per via di una micosi sistemica.

Nonostante gli effetti avversi, il trattamento con le CAR T-cells ha avuto riflessi positivi sulla qualità della vita. Infatti, l'82% dei pazienti ha ottenuto un miglioramento della qualità della vita dopo 28 giorni dall'infusione rispetto al valore basale secondo i punteggi del questionario EQ VAS e l'86% dopo 3 mesi.

"Rispetto ai pazienti che non hanno risposto alla terapia, in quelli che hanno raggiunto una remissione completa o una remissione completa con recupero ematologico incompleto è stato possibile osservare una rapida espansione e una buona persistenza delle CAR T-cells CTL109 nel sangue periferico e nel midollo osseo, che sono comparse precocemente e si sono mantenute a una concentrazione massima consistente" ha sottolineato Grupp.

"Questi dati aggiornati dello studio ELIANA, che mostrano come le percentuali di risposta ottenute precocemente si siano mantenute stabili per 6 mesi, sono davvero entusiasmanti. La persistenza della risposta è un parametro importante per i bambi-

ni e i giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria e siamo davvero incoraggiati dai risultati di questo studio" ha concluso il professore.

Forte del primo via libera ottenuto dagli esperti dell'Fda, Novartis - ha fatto sapere - presenterà nel corso dell'anno la domanda di approvazione di CTL019 come trattamento per i pazienti pediatrici e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria anche alla European Medicines Agency (EMA), che lo ha inserito nel programma PRIME (PRiority MEDicines), un'iniziativa volta a sostenere lo sviluppo di terapie innovative che rispondono a bisogni clinici ancora non soddisfatti. Nel frattempo, l'agenzia Usa gli ha concesso lo status di Breakthrough Therapy anche per il trattamento dei pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria nei quali la malattia ha progredito dopo due o più linee di terapia.

## Enrico Orzes e Alessandra Terzaghi

### Bibliografia

J. Buechner, et al. Global Registration Trial Of Efficacy And Safety Of CTL019 In Pediatric And Young Adult Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Update To The Interim Analysis. EHA 2017; abstract <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181763/stephan.a.grupp.global.registration.trial.of.efficacy.and.safety.of.ctl019.in.html?f=m3s621644e1181>



## Primo ok dell'Fda alle CAR T-cells CTL019 per bambini e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria

Nella corsa verso l'approvazione di un'immunoterapia cellulare a base di CAR T-cells è Novartis a raggiungere per prima un traguardo importante. Il 12 luglio, infatti, l'Oncologic Drugs Advisory Committee della Food and Drug Administration (Fda) ha dato un primo ok, votando all'unanimità (10-0) a favore del semaforo verde per CTL019 (tisagenlecleucel), il prodotto a base di CAR T-cells anti CD-19 sviluppato dal colosso svizzero, come trattamento per i bambini e i giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B recidivata/refrattaria.

Il voto del comitato ha solo valore consultivo, ma di norma l'agenzia lo avalla e in questo caso dovrebbe annunciare la sua decisione definitiva in tempi rapidi, dal momento che ha concesso a CTL019 l'iter di revisione prioritaria, oltre a quello di breakthrough therapy.

Se, com'è prevedibile, l'approvazione sarà confermata, CTL019 potrebbe essere la prima terapia a base di CAR T-cells ad arrivare sul mercato, battendo sul tempo altri prodotti a base di CAR T-cells sviluppati dalle rivali Kite e Juno.

"Sappiamo per esperienza che i bambini e i giovani adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule B recidivate/refrattarie hanno un bisogno disperato di farmaci innovativi che consentano un nuovo approccio alla gestione di questa malattia aggressiva" ha dichiarato Stephan Grupp, professore di Pediatria presso la Perelman School of Medicine della University of Pennsylvania e direttore del Cancer Immunotherapy Frontier Program, nonché della Section of Cellular Therapy and Transplant presso il Children's Hospital of Philadelphia (CHOP). "Il voto di oggi a favore di CTL019 è un importante passo avanti per i pazienti pediatrici" ha aggiunto il professore.

Il parere favorevole degli esperti Fda si basa sulla revisione del programma di sviluppo del prodotto come trattamento per la leucemia linfoblastica acuta a cellule B recidivata/refrattaria, che comprende lo studio di fase II ELIANA, il primo studio multicentrico registrativo globale su una terapia con CAR T-cells per una popolazione pediatrica, oltre a uno studio multicentrico condotto negli Stati Uniti e uno studio monocentrico condotto presso il CHOP in cui si sono valutate la sicurezza e l'efficacia di CTL019 in pazienti pediatrici e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B recidivata/refrattaria.

CTL019 è stato sviluppato inizialmente nei laboratori della University of Pennsylvania (UPenn) e prevede l'impiego nel suo recettore antigenico chimerico del dominio costimolatorio 4-1BB al fine di migliorare le risposte cellulari e la persistenza di CTL019 dopo l'infusione nel paziente, che potrebbero essere associate a una remissione duratura.

Nel 2012, la UPenn ha iniziato a collaborare con Novartis per sviluppare e commercializzare terapie a base di CAR-T cells, tra cui CTL019, e il CHOP è stato il primo centro a sperimentare CTL019 nel trattamento dei pazienti pediatrici.

Forte del primo ok appena ricevuto, la multinazionale presenterà più avanti nel corso dell'anno anche la domanda di registrazione di CTL019 sia all'Fda sia alla European Medicines Agency come trattamento per i pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B, sulla base dell'esito positivo dello studio multicentrico di fase II JULIET, di cui all'ultimo congresso della European Hematology Association sono stati presentati i risultati della prima analisi ad interim.

**Alessandra Terzaghi**

# Studio ZUMA-1: confermata efficacia di KTE-C19 (axi-cel) nel linfoma non-Hodgkin aggressivo e/o refrattario

Il trattamento con le CAR T cells KTE-C19, sviluppate da Kite e ora denominate axicabtagene ciloleucel (axi-cel), ha migliorato in modo significativo la percentuale di risposta complessiva (ORR) rispetto ai controlli storici nei pazienti con linfoma non-Hodgkin partecipanti allo studio multicentrico di fase II ZUMA-1. I risultati più aggiornati del trial sono stati presentati in una sessione orale e in conferenza stampa da **Yi Lin**, della Mayo Clinic di Rochester, durante i lavori dell'ultimo congresso della European Hematology Association (EHA), a Madrid.

La percentuale di risposta completa (CR) è risultata sette volte più alta rispetto a quella dei controlli storici (dati 2016) e quasi la metà dei pazienti, ha riferito l'autrice, sta tuttora rispondendo al trattamento.

## Results of Research

-ZUMA-1 met primary endpoint of objective response rate (P < 0,001)<sup>a</sup> with durable responses and a median overall survival not yet reached

	ZUMA-1 Phase 2 <sup>b</sup> (N=101)
Objective response rate	82%
Complete response	54%
Duration of response, median (IC al 95%)	8.2 months (3,3 months-not reached) Not reached (8,2 months-not reached)
Patients with complete response	
Overall survival, median (IC al 95%)	Not reached (10,5 months-not reached)
Grade ≥ 3 CRS	13%
Grade ≥ 3 NE	28%

Median follow-up 8.7 months

<sup>a</sup>Inferential testing when 92 axi-cel-dosed patients had 6 months of follow-up compared to hypothesized rate of 20%, ORR 82%, P < 0,001. Modified intention to treat set of all patients dosed with axi-cel

Il linfoma non-Hodgkin rappresenta uno dei più comuni tumori ematologici e, in particolare, la forma refrattaria al trattamento presenta un alto tasso di aggressività e ha poche opzioni terapeutiche a disposizione. Allo stato attuale, la prognosi dei pazienti con linfoma non-Hodgkin aggressivo refrattario è molto infausta, con una sopravvivenza media che si aggira intorno ai 6 mesi.

Axi-cel è un'immunoterapia a base di cellule T geneticamente modificate in modo da far loro esprimere un recettore chimerico antigenico (CAR) avente come bersaglio l'antigene CD19.

ZUMA-1 è il primo studio multicentrico di fase II su axi-cel in pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin aggressivo e/o refrattario alla terapia. Il trial ha coinvolto pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato refrattario, linfoma a cellule B primitivo del mediastino (PMBCL) refrattario o linfoma follicolare trasformato (TFL).

Al 27 gennaio 2107 erano stati trattati 101 pazienti, sottoposti a una singola infusione di axi-cel a una dose di 2x10<sup>6</sup> cellule/kg.

## Risposta sette volte maggiore rispetto ai controlli storici

In una prima analisi ad interim dei risultati, relativa a 62 pazienti e pubblicata su Blood nel 2016, l'ORR è risultata del 79%, con una CR del 52%. A Madrid sono stati ora presentati i risultati aggiornati, che si riferiscono a una casistica più ampia, di 92 pazienti.

Nella nuova analisi, l'ORR nei primi 92 pazienti trattati è risultata dell'82% ( $P \leftarrow 0,0001$ ) e la CR del 54%, per cui il trial, ha detto la Lin, ha centrato il suo endpoint primario.

"Questa percentuale di risposta completa è circa sette volte superiore a quella dei controlli storici, che è dell'8%" ha dichiarato la Lin.

L'ORR è risultata dell'82% e la CR del 54% anche nell'analisi sulla popolazione intent-to-treat, di 101 pazienti, ed è risultata coerente nei diversi sottogruppi, che tenevano conto del sottotipo della malattia, dello status di refrattarietà, dello stadio tumorale e del punteggio dell'International Prognostic Index.

A un follow-up mediano di 8,7 mesi, il 44% dei pazienti stava ancora rispondendo e il 39% era ancora in CR, ha aggiunto la ricercatrice.

La durata mediana della risposta è risultata complessivamente di 8,2 mesi e non è stata raggiunta nel gruppo dei pazienti che ha ottenuto una CR.

Anche la sopravvivenza globale (OS) mediana non è stata raggiunta e l'80% dei pazienti era ancora vivo a 6 mesi dall'infusione di axi-cel.

### **Profilo di sicurezza gestibile**

Quanto alla sicurezza, gli effetti avversi più comuni di grado 3 o superiore sono stati neutropenia (66%), leucopenia (44%), anemia (43%), neutropenia febbrile (31%) ed encefalopatia (21%).

La Lin ha riferito che il 13% dei pazienti ha sviluppato una sindrome da rilascio di citochine (CRS) di grado 3 o superiore e il 28% eventi neurologici, che, tuttavia, si sono rivelati in genere reversibili, confermando il buon profilo di sicurezza della terapia.



Inoltre, ha aggiunto l'ematologa, "l'incidenza della CRS grave e degli eventi neurologici è diminuita nel tempo, indice del fatto che gli sperimentatori dei centri partecipanti hanno via via acquisito maggiore dimestichezza nella gestione di questi effetti collaterali" ha osservato l'autrice.

Inoltre, ha sottolineato la Lin, "l'uso di tocilizumab e degli steroidi, farmaci somministrati comunemente per la gestione di questi effetti indesiderati, non si è associato a una diminuzione della risposta clinica".

L'ematologa e i colleghi concludono, quindi, che la terapia con axi-cel è in grado di offrire un miglioramento significativo dell'ORR e un beneficio clinico significativo, con un profilo di sicurezza gestibile, in pazienti con linfoma non-Hodgkin refrattario altrimenti privi di opzioni terapeutiche curative.

## Iter produttivo migliorato

Fino a poco tempo fa, la produzione delle CAR-T cells rappresentava un po' un tallone d'Achille di questo approccio terapeutico innovativo, ma su questo fronte si stanno facendo grandi passi avanti. La Lin ha riferito, infatti, che nello studio ZUMA-1 la percentuale di successo nel processo di produzione delle cellule ingegnerizzate è stata del 99% e i ricercatori sono riusciti a preparare con successo le CAR-T cells axi-cel per 110 pazienti dei 111 arruolati.

"Possiamo dire con tranquillità che, data la percentuale di successo nella produzione delle cellule ingegnerizzate osservata nello studio, siamo in grado di preparare quasi sempre axi-cel per il paziente una volta che abbiamo raccolto le sue cellule del sangue" ha affermato la Lin.

Anche il tempo di preparazione di axi-cel è stato piuttosto breve, e notevolmente ridotto rispetto a quello necessario negli studi precedenti sulle CAR T cells, che esponeva i pazienti al rischio di una progressione della malattia, mentre aspettavano che fossero pronte le cellule modificate da infondere.

"Nello studio ZUMA-1, il tempo medio trascorso dalla raccolta delle cellule ematiche del paziente alla spedizione delle CAR T-cells al centro sperimentatore è stato solo di 17 giorni" ha osservato la Lin, mentre negli altri studi è stato nel range delle 4 settimane e "questo può fare una grossa differenza nei pazienti affetti da un linfoma che sta progredendo attivamente".

Nel caso di CTL019, un'altra immunoterapia con CAR T-cells anti-CD19, nello studio JULIET (anch'esso presentato al congresso) il tempo medio di produzione è stato di 29 giorni, dal momento in cui l'impianto produttivo ha ricevuto le cellule T del paziente congelate fino alla consegna del prodotto al centro sperimentatore.

**Enrico Orzes e Alessandra Terzaghi**

### Bibliografia

Y Lin, et al. *Clinical And Biologic Covariates Of Outcomes In Zuma-1: A Pivotal Trial Of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel; KTE-C19) In Patients With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)*. EHA 2017; abstract S466.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181753/yi.lin.clinical.and.biologic.covariates.of.outcomes.in.zuma-1.a.pivotal.trial.html?f=m3e1181>

# Mieloma multiplo, tassi di risposta del 100% con le CAR T-cells bb2121

Secondo i risultati di uno studio multicentrico di fase I presentati durante il congresso della European Hematology Association (EHA) a Madrid, tutti i pazienti affetti da mieloma multiplo arruolati nella sperimentazione hanno ottenuto una risposta al trattamento con una dose attiva del composto bb2121, un costrutto sperimentale a base di CAR T-cells aventi come bersaglio l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA), sviluppato dalla biotech Bluebird Bio, in collaborazione con Celgene.

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) è stato del 100% (IC al 95%, 78,2-100) nei 9 pazienti valutabili ai quali è stato infuso bb2121 alla dose di  $5,0 \times 10^7$  o più CAR T-cells; il 27% dei pazienti ha ottenuto una CR, mentre il 75% una risposta parziale molto buona (VGPR) o anche migliore. I pazienti che sono stati valutati a questo dosaggio erano MRD-negativi.

"Tutti i pazienti nella coorte in trattamento hanno ottenuto una risposta oggettiva in grado di durare fino a 54 settimane" – ha commentato **Yi Lin**, oncologa e ricercatrice presso la Mayo Clinic di Rochester.

Il costrutto bb2121 è composto da linfociti T autologhi trasdotti con un vettore lentivirale che codifica per un recettore chimerico (CAR) contenente un frammento di lunghezza variabile a catena singola anti-BCMA, un motivo costimolatorio 4-1BB e un dominio di attivazione delle cellule T CD3-zeta. Il suo bersaglio è un componente della superfamiglia del recettore del TNF chiamato BCMA, espresso in maniera quasi universale sulle cellule del mieloma multiplo, e che riconosce le plasmacellule e alcune cellule B mature. Una caratteristica del costrutto è che

la sua potente attività è accompagnata da un rischio inferiore di sindrome da rilascio di citochine rispetto a quello osservato con altre terapie che prendono come bersaglio il BCMA.

Al congresso europeo, la ricercatrice ha presentato i risultati dello studio di fase I CRB-401, attualmente in corso, su pazienti con mieloma multiplo altamente pretrattati. Lo studio sta arruolando pazienti in sette centri, con l'obiettivo di arrivare a un totale previsto di 50. L'endpoint primario del trial è l'incidenza di eventi avversi e di anomalie dei test di laboratorio, comprendenti le tossicità dose-limitanti (DLT).

Per essere inclusi nello studio, i candidati dovevano essere stati precedentemente sottoposti ad almeno tre trattamenti, tra cui quello con un inibitore del proteasoma e quello con un agente immunomodulatore, oppure essere doppi refrattari e con un'espressione di BCMA  $\geq 50\%$ .

Dei 21 pazienti trattati fino ad oggi, tutti erano stati sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali e avevano già fatto una mediana di 7 (range: 3-14) precedenti terapie; il 71% dei pazienti era stato trattato con daratumumab, il 100% con lenalidomide, il 91% con pomalidomide, il 100% con bortezomib e, infine il 91% anche con carfilzomib. L'età mediana dei pazienti era di 58 anni, il 62% era di sesso maschile e il 67% al basale presentava anomalie citogenetiche indice di alto rischio di progressione.

I pazienti sono stati sottoposti a leucaferesi e a una chemioterapia linfodepletante, costituito da ciclofosfamide e fludarabina per 3 giorni, seguiti da 2 giorni di recupero prima dell'infusione

delle CAR T-cells. Le cellule di ciascun paziente sono state poi inviate a un singolo centro di produzione delle CAR T-cells. Lo studio, ha spiegato la ricercatrice, è il primo trial multicentrico sull'impiego di CAR T-cells in pazienti con mieloma multiplo in cui si è adottata una procedura di produzione delle cellule ingenerizzate centralizzata. "In parte stiamo anche testando la possibilità di rendere disponibili le CAR T-cells ad altri pazienti" – ha sottolineato la Lin.

Il costrutto bb2121 è stato prodotto con successo in tutti i pazienti e in ognuno di essi è stato possibile osservare l'espansione delle cellule T modificate esprimenti il CAR anti-BCMA. Le CAR T-cells sono rimaste in circolo nel sangue per almeno 24 settimane e il 68% è stato anche rilevato nel midollo osseo mediante la citometria a flusso.

Sono stati testati complessivamente 21 pazienti in cinque gruppi di dosaggio:  $5,0 \times 10^7$  (coorte 1),  $15,0 \times 10^7$  (coorte 2),  $45,0 \times 10^7$  (coorte 3),  $80 \times 10^7$  (coorte 4) e  $120 \times 10^7$  CAR T-cells (coorte 5), che però non ha proseguito il trattamento. La prima valutazione della risposta è stata eseguita a un mese dall'inizio del trattamento. "Questi dati sono incredibili" – ha osservato **Tobias Haas**, professore di medicina presso la Medizinische Klinik Klinikum di Monaco di Baviera.

L'ORR registrata a tutti i livelli di dosaggio è stata dell'89% (IC al 95%, 65-99). Il tempo mediano di raggiungimento della prima risposta è stato di 31 giorni e il tempo mediano di raggiungimento della migliore risposta di 50,5 giorni. La durata della risposta è stata di 134 giorni e più (IC al 95%, 7-361). "Al momento, non abbiamo ancora osservato alcuna tossicità dose-limitante e il profilo di sicurezza di bb2121 si è rivelato gestibile fino a dosi di  $800 \times 10^6$  cellule, il che contribuisce a rendere questa immunoterapia sperimentale per il mieloma un'opzione molto promettente" – ha aggiunto la Lin.

Quindici pazienti (il 71%) hanno sviluppato una sindrome da rilascio di citochine in due dei quali è risultata di grado 3 e si è risolta entro le 24 ore e in quattro è stata di grado 1/2; quattro pazienti sono stati trattati con tocilizumab e uno con sindrome da rilascio di citochine di grado 1 è stato trattato con steroidi. In due pazienti è stata segnalata l'insorgenza di uno stato febbrile.

Di notevole importanza è il fatto che non sia stato riportato alcun caso di neurotossicità di grado 3/4.

Inoltre, la componente monoclonale è stata rapidamente eliminata dal siero della maggior parte dei pazienti già a partire da 4 settimane dopo l'infusione, come pure le catene libere leggere, ridotte del 100% al momento dell'elaborazione dei dati in tutti i pazienti tranne due. La variazione rispetto al basale nel siero dei livelli dell'antigene BCMA a 4 settimane dall'infusione è risultata dell'80-100%.

"Bb2121 ha indotto risposte durature e profonde in una popolazione di pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario altamente pretrattati" – ha concluso la Lin, aggiungendo anche che nessun paziente, al momento attuale, ha avuto recidive e che un soggetto è sopravvissuto anche per più di un anno. Le risposte a livello del midollo osseo sono state registrate in due pazienti come miglioramento delle lesioni extracellulari del midollo osseo.

## Enrico Orzes

### Bibliografia

Y. Lin , et al. First-in-human multicenter study of bb2121 anti-BCMA CAR T cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: updated results. EHA 2017; abstract S142.  
<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181429/yi.lin.first-in-human.multicenter.study.of.bb2121.anti-bcma.car.t.cell.therapy.html?f=m3e1181>

# CAR-T cells 19-28z: identificati primi biomarker di rischio di neurotossicità grave in pazienti con leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria

Tra i molti studi sulle CAR T-cells presentati a Madrid in occasione del congresso della European Hematology Association (EHA), ve n'è uno in cui è stata effettuata una caratterizzazione dei biomarcatori precoci clinici e sierologici di neurotossicità nei pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta trattati con le CAR T-cells R esprimenti il recettore chimerico antigenico c19-28z (specifico per l'antigene CD19). Tale caratterizzazione dovrebbe aiutare a indentificare i pazienti che necessitano di un intervento precoce per mitigare la neurotossicità.

"I test clinici di base, i primi esami di laboratorio e quelli eseguiti su campioni biologici possono costituire degli utilissimi biomarcatori di neurotossicità associata alla terapia con CAR T-cells" ha spiegato **Eric Smith**, oncologo medico del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) di New York, presentando i risultati al convegno.

Questa analisi della sicurezza è stata effettuata su 53 pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta CD19-positiva recidivante o refrattaria che avevano partecipato a un trial di fase I nel quale, dopo un ciclo di chemioterapia di condizionamento, erano stati trattati con le CAR T-cells 19-28z presso il MSKCC. In questo gruppo, i ricercatori hanno individuato i biomarcatori clinici e sierici associati a neurotossicità severa valutando attentamente una serie di parametri demografici, clinici e terapeutici oltre all'espansione in vivo delle CAR T-cells e delle citochine sieriche.

L'età media dei soggetti arruolati era di 44 anni (range: 23-74). Il 68% dei pazienti era stato sottoposto a tre o più precedenti trattamenti di salvataggio e il 19% ne aveva fatti non meno di cinque. Smith e i colleghi hanno escluso dall'analisi i soggetti con una patologia del sistema nervoso centrale in atto o con malattie cardiache importanti.

I risultati di efficacia ottenuti nello studio, e già presentati in precedenza, hanno evidenziato una percentuale di remissione completa (CR) dell'85% e una percentuale di CR con malattia minima residua negativa (MRD) del 67%, mentre la sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 12,9 mesi (IC al 95% 8,7-23,4).

"Le CAR T-cells modificate esercitano un'intensa attività antitumorale in pazienti con leucemia linfoblastica acuta recidivante o refrattaria, ma possono essere associate anche a sindrome da rilascio di citochine (CRS) e a casi di neurotossicità" ha spiegato l'oncologo.

L'analisi presentata ora a Madrid ha preso in considerazione episodi di tossicità neurologica, tra cui afasia, encefalopatia, le crisi simil-epiletiche e delirio, che possono anche essere una componente della CRS, nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta trattati con le CAR T-cells.

Una neurotossicità grave è stata osservata in 22 pazienti su 53; 20, 8, 2, 18 e 3 pazienti sono incorsi, rispettivamente, in eventi di neurotossicità di grado 0, 1, 2, 3 e 4, ma non si è verificato alcun caso di neurotossicità di grado 5 o di edema cerebrale.

Quanto al tempo di sviluppo dei sintomi correlabili a neurotossicità, la febbre è comparsa per la prima volta a partire dal secondo giorno dopo l'infusione e i primi segni neurologici mediamente intorno al nono giorno.

Secondo protocollo, i pazienti che hanno sviluppato CRS sono stati trattati con tocilizumab che, sebbene efficace nella riduzione dei sintomi della CRS grave, non ha prodotto alcun effetto positivo sul decorso naturale della neuropatia grave nella coorte studiata.

"In 13 dei 15 casi di neurotossicità di grado 3 e 4, il picco di neurotossicità e i sintomi più gravi sono stati osservati dopo che i pazienti hanno assunto tocilizumab" ha spiegato Smith. L'impiego di questo anticorpo monoclonale anti IL-6 è risultato correlato a un aumento del rischio di neurotossicità severa (OR 5,3; P = 0,012), ma questo risultato potrebbe essere distorto dalla presenza della CRS quale fattore di rischio di neurotossicità grave.

"Nella stragrande maggioranza dei casi tocilizumab non ha impedito la progressione verso la neuropatia grave" ha dichiarato a tal proposito Smith.

Nell'analisi multivariata, l'incidenza della neurotossicità severa è risultata associata a un carico di malattia elevato, definito come una presenza di blasti  $\geq 50\%$  al momento dell'infusione delle cellule T ingegnerizzate (P = 0,0045), e a una CRS post-trattamento di grado  $\geq 3$  (P = 0,0010), mentre non è stata osservata alcuna associazione tra il grado di severità della reazione neurotossica e fattori come età, peso, scelta della chemioterapia di condizionamento o numero delle linee di trattamento precedenti.

Inoltre, lo sviluppo di neurotossicità di tipo grave non correlato alla dose di CAR T-cells, ma sia la CRS sia la neurotossicità hanno mostrato un'associazione con il picco di espansione delle CAR T-cells; il picco di espansione in vivo delle CAR T-cells il giorno 7 è risultato significativamente correlato con il manifestarsi di una neurotossicità grave (P < 0,01).

Episodi di neurotossicità di tipo severo sono risultati associati anche al picco di citochine nel siero misurato il giorno 3; in particolare sono risultati significativamente associati a neurotossicità severa livelli aumentati sia del fattore stimolante le colonie granulocitarie-macrofagiche (GM-CSF) sia dell'interferone-gamma e di diverse interleuchine (IL-15, IL-5, IL-10, IL-2) il giorno 3 dopo l'infusione delle CAR T-cells (P < 0,01 per tutti). Molte di queste citochine sono risultate aumentate anche in casi gravi di CRS; tuttavia, livelli elevati di IL-5 e IL-2 il giorno 3 si sono rivelati associati specificamente all'insorgenza di una grave neurotossicità.

Infine, ha riferito Smith, dai risultati dell'analisi multivariata è emerso che una conta piastrinica  $< 60$  o una concentrazione corpuscolare media dell'emoglobina  $> 33,2\%$  e la presenza di malattia morfologica, definita come una presenza di blasti  $> 5\%$  al basale potrebbero identificare i pazienti a rischio di sviluppare neurotossicità severa con una sensibilità del 95% e una specificità del 70%.

## Enrico Orzes

### Bibliografia

J. Park, et al. Baseline and early post-treatment clinical and laboratory factors associated with severe neurotoxicity following 19-28z CAR T cells in adult patients with relapsed B-ALL. EHA 2017; abstract S143.

<https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181430/eric.smith.baseline.and.early.post-treatment.clinical.and.laboratory.factors.html?f=m3>

# Aggiornamenti sul profilo di sicurezza di CAR-CD44v6

In occasione del 22° congresso annuale dell'EHA (Madrid, 22-25 giugno 2017) sono stati presentati nuovi dati *in vitro* sul profilo di sicurezza di CAR-CD44v6, un progetto di "immuno gene therapy" sviluppato dall'italiana MolMed S.p.A.

**Attilio Bondanza**, Responsabile dell'Unità di Immunoterapie Innovative presso la Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive dell'Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele (Milano), ha fornito questi aggiornamenti nel corso di una presentazione orale dal titolo "*Hematology-in-Focus: New strategies in cellular therapy to prevent relapse of acute leukemia*", avente come oggetto l'affacciarsi della terapia basata su linfociti T-CAR nel trattamento della leucemia mieloide acuta.

CAR-CD44v6 fa parte della famiglia di linfociti T-CAR (*Chimeric antigen-receptor*): linfociti T armati con recettori chimerici che hanno dimostrato un elevato potenziale antitumorale contro tumori particolarmente aggressivi e resistenti alle terapie tradizionali; in particolare, è stato dimostrato un grande potenziale dei linfociti T-CAR nella cura delle leucemie croniche ed acute refrattarie ai trattamenti standard.

Ciò nonostante, i linfociti T-CAR possono indurre effetti collaterali potenzialmente letali tra cui la sindrome da citochine, la tossicità neurologica e una possibile reazione autoimmune rispetto all'antigene target. Per questo motivo, avere il controllo dei linfociti T-CAR ed essere in grado di abrogarne i possibili effetti tossici è diventato un passaggio critico per poter applicare con successo questa tecnologia e poterla sviluppare nella pratica clinica.

I dati presentati durante il congresso di EHA si combinano con quelli presentati in occasione del 58° convegno annuale della *American Society of Haematology* (San Diego, CA, 3-6 dicembre 2016), relativi all'origine dell'efficacia dei linfociti T-CAR e della tossicità ad essi associata, che confermavano, in merito alla leucemia, un profilo di efficacia e di sicurezza superiore nel caso di linfociti T trasdotti ex vivo con il recettore chimerico di MolMed CAR-CD44v6 rispetto ai linfociti T-CAR CD19, e ne dimostravano il potenziale nei tumori epiteliali.

In particolare, i dati presentati dal Dr. Bondanza a Madrid riguardano essenzialmente il profilo di sicurezza del CAR-CD44v6 e mettono in evidenza come i cheratinociti, sebbene esprimano l'antigene target CD44v6 in maniera rilevabile, siano molto resistenti ai linfociti T-CAR attivati. Questi dati suggeriscono uno spettro terapeutico sufficientemente ampio per sfruttare l'attività antitumorale del CAR-CD44v6 senza incorrere in una intollerabile tossicità a livello epiteliale.

**Riccardo Palmisano**, amministratore delegato di MolMed, ha dichiarato: "I possibili effetti collaterali legati ai T-CAR rappresentano oggi una delle maggiori criticità rispetto alla loro applicazione concreta, ecco perché i dati presentati a Madrid, fornendo rassicurazioni sul profilo di sicurezza del nostro CAR-CD44v6, rappresentano un avanzamento molto importante. Gli studi pre-clinici stanno producendo risultati davvero interessanti che, confermandone il profilo di efficacia e sicurezza, tanto nelle leucemie quanto nei tumori solidi, stanno contribuendo a differenziare il nostro progetto T-CAR rispetto a quelli attualmente in sviluppo. Sulla base di questi dati saremo in grado di delineare correttamente il potenziale del progetto e così ricoprire un ruolo rilevante in uno dei più promettenti campi nel trattamento dei tumori."

# VARIE

- Ibrutinib promettente come trattamento della malattia del trapianto contro l'ospite
- Luspatercept aumenta l'emoglobina e riduce il fabbisogno trasfusionale nei pazienti con  $\beta$ -talassemia
- Sanguinamento o coagulazione nei pazienti anziani con tromboembolia venosa associata a cancro: cos'è peggio?

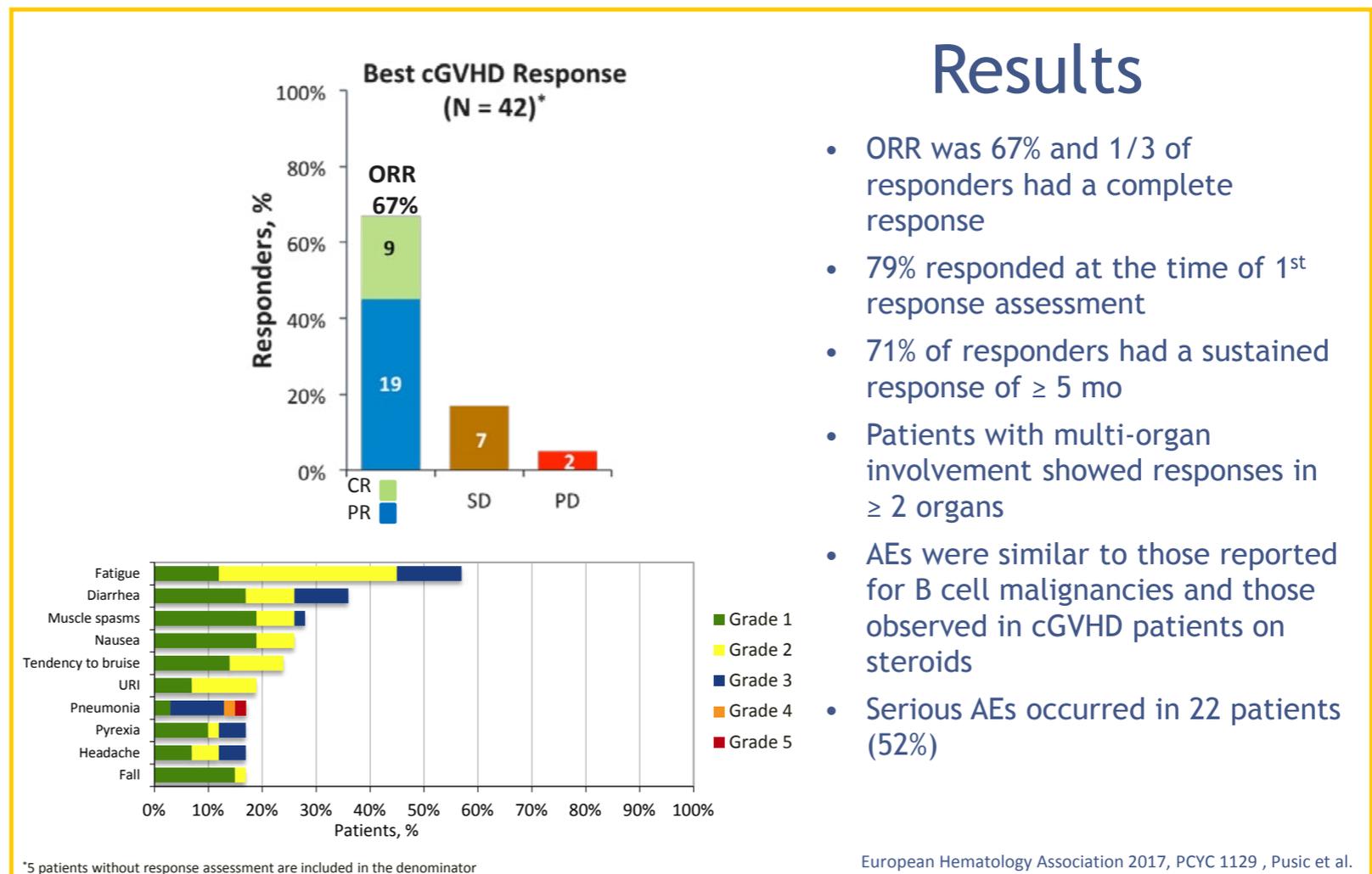
# Ibrutinib promettente come trattamento della malattia del trapianto contro l'ospite

La malattia da trapianto contro ospite cronica (cGVHD, chronic Graft Versus Host Disease) si configura come una complicazione immunomediata multisistemica di tipo grave osservata nella maggior parte dei soggetti sottoposti a trapianti di cellule staminali allogeniche, nei quali le cellule del donatore attaccano gli organi o i tessuti dell'ospite. I linfociti B e T sono tra le cellule più diffusamente coinvolte nella fisiopatologia della cGVHD, che si traduce in processi di immuno-disregolazione, aumento del rischio di infezioni, malfunzionamento degli organi coinvolti ed un drastico calo della qualità di vita di pazienti già, per altro, sottoposti a stressanti cicli di terapia contro il tumore che li affligge. L'opzione di trattamento più nota per questa situazione è rappresentata dai corticosteroidi e, purtroppo, non esiste una terapia di seconda linea che produca benefici concreti, pertanto, è uso comune suggerire ai pazienti di prendere parte a studi come quello descritto di seguito nei quali il ricorso a terapie sperimentali possa produrre effetti positivi.

È noto che ibrutinib, un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton, ha la proprietà di contrastare le patologie delle cellule della linea B ma studi più recenti, hanno dimostrato che la sua azione si allarga anche a specifici sottogruppi delle cellule T, agendo sugli enzimi cellulari interleuchina-2-inducibile T chinasi. In modelli mu-

rini, ibrutinib ha ritardato la progressione della cGVHD e ne ha sensibilmente ridotto la gravità.

Questo nuovissimo trial multicentrico, è stato condotto in aperto per valutare la sicurezza e l'efficacia di ibrutinib in pazienti con cGVHD attiva refrattaria al trattamento con steroidi che siano stati precedentemente sottoposti a un numero di cicli compreso tra 1 e 3 senza ottenere beneficio; ai 42 soggetti arruolati è stata somministrata una dose di ibrutinib giornaliera (420 mg)



fino ad osservare una progressione della cGVHD o a registrare un effetto di tossicità limitante legato alla dose. Ad un follow-up mediano di 13,9 mesi, un totale di 28 pazienti (67%) ha prodotto una risposta misurabile in base ai criteri del National Institutes of Health (NIH) stabiliti nel 2005: 9 hanno ottenuto una risposta completa e 19 una risposta parziale. Il 71% dei pazienti ha prodotto una risposta soddisfacente per un periodo superiore o uguale a 20 settimane. I pazienti hanno ottenuto tassi di risposta simili a livello di tutti gli organi e la maggior parte di quelli con malattia a carico di più organi ha risposto in più sedi. Le dosi di corticosteroidi sono state ridotte nella maggior parte di coloro che hanno risposto al trattamento e 5 pazienti ne hanno addirittura interrotto completamente la somministrazione. Il profilo di sicurezza ha messo in luce eventi in gran parte di basso livello

coerenti con quelli riportati da pazienti affetti da patologie delle cellule B trattati con ibrutinib e quelli osservati nei pazienti con cGVHD in terapia con corticosteroidi. Eventi avversi di tipo grave si sono verificati in 22 pazienti (52%) e quelli di grado 3 o superiore hanno incluso stanchezza, diarrea, spasmi muscolari, polmonite, stato febbrile e mal di testa. Nel corso dello studio sono stati registrati due decessi, uno provocato da polmonite multilobolare e uno da aspergilloso broncopolmonare.

Nel complesso, i dati fanno di ibrutinib un'opzione terapeutica promettente per tutti i pazienti affetti da cGVHD nei quali la malattia non ha risposto al trattamento iniziale.

**Enrico Orzes**



# Luspatercept aumenta l'emoglobina e riduce il fabbisogno trasfusionale nei pazienti con $\beta$ -talassemia

In pazienti con  $\beta$ -talassemia, un trattamento con il farmaco sperimentale luspatercept ha mostrato un'efficacia clinicamente rilevante sia in quelli trasfusione-dipendenti, nei quali ha portato a una riduzione della necessità di trasfusioni, sia in quelli non trasfusione-dipendenti, nei quali ha determinato un aumento dei livelli di emoglobina e, in parallelo, un miglioramento della qualità di vita. Sono questi i risultati principali di uno studio multicentrico internazionale di fase II che è stato oggetto di un'interessante comunicazione orale all'Congresso della European Hematology Association (EHA), terminato di recente a Madrid.

Nel trial, che è stato presentato da Antonio Piga, dell'Università di Torino, il nuovo agente si è dimostrato anche generalmente sicuro e ben tollerato.

Luspatercept, una proteina di fusione contenente un recettore dell'activina di tipo IIB modificato, è attualmente in fase di sviluppo per il trattamento della  $\beta$ -talassemia e dell'anemia da sindrome mielodisplastica.

La molecola, potenziale capostipite di una nuova classe di farmaci, quella degli inibitori del recettore dell'activina, ha mostrato di essere in grado di correggere gli effetti di un'eritropoiesi inefficace in un modello murino di talassemia e ha aumentato l'emoglobina, risultando ben tollerato, in uno studio di fase I su volontari sani.

## Il disegno dello studio

Sulla base di questi presupposti, Piga e gli altri autori (per la maggior parte italiani) ne hanno testato ulteriormente gli effetti nello studio presentato a Madrid: un trial di fase II, in aperto, che ha coinvolto sia pazienti trasfusione-dipendenti (soggetti con talassemia severa per i quali la trasfusione è al momento la terapia cardine) sia pazienti non trasfusione-dipendenti, ma comunque con malattia clinicamente rilevante.

La prima parte dello studio, durata 3 mesi, ha coinvolto in totale 64 pazienti (di cui 31 trasfusione-dipendenti e 33 non trasfusione-dipendenti), si è già conclusa e ha portato a identificare il dosaggio ottimale; la seconda è un'estensione nella quale sono entrati 51 dei 64 pazienti (24 trasfusione-dipendenti e 27 non trasfusione-dipendenti), durerà 5 anni ed è ancora in corso.

I partecipanti sono stati trattati col farmaco somministrato sottocute ogni 3 settimane per un massimo di 5 somministrazioni, nella prima parte a un dosaggio che andava da 0,2 a 1,25 mg/kg di peso corporeo e nella seconda con un dosaggio iniziale di 0,8 mg/kg, aumentato progressivamente fino a 1,25 mg/kg.

Gli obiettivi chiave di efficacia nei pazienti trasfusione-dipendenti erano raggiungere una significativa riduzione del fabbisogno trasfusionale e in quelli non trasfusione-dipendenti ottenere un aumento dell'emoglobina di almeno 1 g/dl e di almeno 1,5 g/dl in un intervallo di 12 settimane rispetto al basale. Altri endpoint

importanti erano la concentrazione del ferro nel fegato, la qualità di vita riferita dal paziente e la sicurezza del farmaco.

L'età mediana dei partecipanti era di 38,5 anni (range: 20-62) e il 67% era stato sottoposto in precedenza a una splenectomia. Nel gruppo dei trasfusione-dipendenti, il carico trasfusionale mediano, al basale, era pari a 8 U nell'arco di 12 settimane (range: 4-18 U) e la concentrazione epatica media (DS) del ferro nel fegato era di 5,0 mg/g di peso secco ( $\pm$  5,3). Nel gruppo dei non trasfusione-dipendenti, invece, la concentrazione mediana dell'emoglobina al basale era pari a 8,5 g/dl (range: 6,5-9,8), mentre la concentrazione epatica media (DS) del ferro era pari a 5,4 g/dl ( $\pm$  3,8).

## Efficace sia nei trasfusione-dipendenti sia nei non trasfusione-dipendenti

I risultati riportati da Piga al congresso si riferiscono a pazienti trattati con almeno 0,6 mg/kg di luspatercept.

Nei pazienti trasfusione-dipendenti, il 71% nello studio base e l'83% nell'estensione ha ottenuto una riduzione almeno del 33% del fabbisogno trasfusionale in un arco di 12 settimane rispetto alle 12 settimane pre-trattamento. Inoltre, rispettivamente, il 55% e il 71% ha ottenuto una riduzione almeno del 50%.

“Quattro pazienti sono diventati addirittura trasfusione-indipendenti e questo, se sarà confermato, è un risultato straordinario visto l'impatto delle trasfusioni sulla storia naturale della malattia e sulla qualità di vita del paziente” ha commentato ai nostri microfoni **Maria Dominica Cappellini**, della Fondazione Ca' Granda Policlinico IRCCS, dell'Università di Milano.

La durata mediana della riduzione del carico trasfusionale almeno del 33% è risultata di 6,3 mesi (il trattamento è in corso).



## GUARDA IL VIDEO

La riduzione sostenuta del carico trasfusionale in questi pazienti, ha riferito Piga, si è anche associata a una riduzione della concentrazione epatica del ferro in coloro che al basale presentavano valori elevati.

“Nei pazienti non trasfusione-dipendenti, quelli, cioè talassemici, ma in grado di mantenere da soli livelli di emoglobina pari a 6-8 mg/dl, l'obiettivo era di farla aumentare di almeno 1, 1,g g/dl e almeno nel 50% dei pazienti questo risultato si è ottenuto, in tempi, tra l'altro, relativamente rapidi” ha spiegato la professoressa.

In particolare, il 62% dei pazienti nello studio base e il 78% nell'estensione ha ottenuto un aumento dell'emoglobina di almeno 1 g/dl e rispettivamente il 33% e il 52% un aumento di almeno 1,5 g/dl in un intervallo di 12 settimane rispetto al basale.

La durata mediana dell'aumento dell'emoglobina di almeno 1 g/dl in 12 settimane nei pazienti responder è risultata di 13,5 mesi (il trattamento è ancora in corso).

In questo gruppo di pazienti, inoltre, l'aumento dai valori di emoglobina è risultato correlato a un miglioramento della qualità di vita nei pazienti sintomatici, misurata con il questionario FACIT-F. Infatti, il 56% dei pazienti che al basale mostravano un deficit da questo punto di vista (avevano, cioè, un punteggio del questionario inferiore a 44) ha mostrato un miglioramento di almeno 3 punti a 48 settimane e l'86% di quelli pazienti che ha ottenuto un aumento di almeno 3 punti nel FACIT-F ha mostrato anche un aumento di almeno 1 g/dl del livello medio di emoglobina nell'arco di 12 settimane.

### **Buon profilo di sicurezza e tollerabilità**

Sul fronte della sicurezza e tollerabilità i dati paiono rassicuranti. "Considerando che i pazienti sono in trattamento da più di 2 anni, possiamo affermare che il farmaco è assolutamente sicuro" ha osservato Cappellini. Infatti, il trattamento con luspatercept è stato generalmente ben tollerato e la maggior parte degli effetti collaterali è stata di grado lieve.

Il profilo di sicurezza favorevole si è mantenuto anche nel lungo termine, non ci sono stati effetti collaterali gravi e se ne sono registrati pochi di grado 3: dolore osseo (in tre pazienti), astenia (in due) e mal di testa (in uno solo).

"Inoltre, non ci sono stati effetti collaterali che hanno portato a dover sospendere il farmaco" ha aggiunto l'ematologa.

Gli eventi avversi più frequenti (quelli verificatisi in non meno del 10% dei pazienti) sono stati dolore osseo, mialgia, mal di testa, dolore muscoloscheletrico, artralgia e dolore nella sede di iniezione.

### **Lo sviluppo continua in fase III con lo studio BELIEVE**

Quanto alle prospettive future di luspatercept, questi risultati, ha detto la professoressa, hanno permesso di disegnare e avviare uno studio multicentrico internazionale di fase III su pazienti adulti con  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendenti, attualmente in corso, che è coordinato proprio dal Policlinico di Milano.

Lo studio si chiama BELIEVE ed è un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, che coinvolge 300 pazienti assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con luspatercept 1 mg/kg sottocute ogni 3 settimane, aumentabile fino a 1,25 mg/kg.

Ai partecipanti erano state trasfuse da 6 a 20 unità di globuli rossi nelle 24 settimane precedenti l'arruolamento non dovevano essere stati per 35 giorni o più senza fare trasfusioni.

L'endpoint primario dello studio è la percentuale di pazienti che ottengono una riduzione del carico trasfusionale di almeno il 33% nelle settimane dalla 13 alla 24 rispetto alle 12 settimane precedenti il trattamento.

Proprio nei giorni del congresso, Acceleron e Celgene, che stanno sviluppando il farmaco in collaborazione, hanno annunciato di aver concluso l'arruolamento dei pazienti e hanno anticipato che i risultati top line dovrebbero essere disponibili a metà dell'anno prossimo.

**Alessandra Terzaghi**

# Sanguinamento o coagulazione nei pazienti anziani con tromboembolia venosa associata a cancro: cos'è peggio?

Il rischio di coaguli nelle vene degli arti inferiori - conosciuto come trombosi venosa (VTE) - o di embolia polmonare, così come il rischio di sanguinamenti è superiore in pazienti affetti da tumore rispetto ad una casistica sana. Mentre la terapia con anticoagulante riduce il rischio di recidiva della trombosi, sembra che aumenti ulteriormente le probabilità di sanguinamento. Studi sull'argomento condotti negli anni scorsi sono giunti alla conclusione che i rischi di decesso in seguito ad evento trombotico sono confrontabili a quelli dovuti ad un decesso per emorragia, ma tali risultati potrebbero non essere applicabili anche ai pazienti affetti da tumore.

Lo scopo di questo lavoro è stato di determinare il rischio di decesso in seguito ad un evento trombotico o a sanguinamento nei pazienti anziani affetti da cancro e a rischio di trombosi. Per la raccolta dei dati i ricercatori sono ricorsi ad una serie di database amministrativi così da poter stendere il progetto di un trial clinico retrospettivo basato sui dati di pazienti dello stato dell'Ontario con età uguale o superiore a 65 anni affetti da cancro e con una VTE accertata entro 6 mesi dalla diagnosi del tumore. È stato eseguito un calcolo della ricorrenza della VTE e dell'emorragia classificata come gastrointestinale o intracranica ed è stata eseguita una stima della mortalità a 7 giorni dalla manifestazione di VTE o di un evento emorragico, nonché del rapporto tra la mortalità per emorragia e quella in seguito a VTE.

Tra il 2004 e il 2014 sono stati descritti 6967 casi di VTE (i pazienti avevano un'età media di 75 anni e il 52% era di sesso maschile)

trattati principalmente con eparina a basso peso molecolare o warfarina, da soli o in combinazione. A 6 mesi dalla VTE iniziale sono stati registrati 235 (3%) casi di emorragia e 1184 (17%) di recidive di VTE. Il tasso di mortalità a 7 giorni è stato dello 0,5% per la VTE e dell'11% per l'emorragia, esprimibile con un rapporto di 21,8 (ICal 95%, 9-53). Non sono state osservate differenze tra i diversi anticoagulanti usati.

Questo studio indica con chiarezza che l'uso di anticoagulanti in pazienti a partire da 65 anni affetti da trombosi correlata a cancro produce una mortalità di almeno 9 volte superiore nel caso in cui il paziente incorra in un evento di sanguinamento, rispetto a una recidiva di VTE. Naturalmente, queste conclusioni necessitano di ulteriori conferme ma devono essere tenute in forte considerazione al momento della progettazione di nuovi protocolli clinici su questa stessa popolazione di pazienti.

## Enrico Orzes

- Between 2004 and 2014 we included 6967 VTE events in cancer patients (mean age 75 years, 52% male)
- Anticoagulant use was:
  - Low molecular weight heparin - 60%; Low molecular weight heparin/warfarin - 15%; Warfarin - 22%; Rivaroxaban 3%
- At 6 months of index VTE there were 235 (3%) MB and 1184 (17%) VTE recurrences.
- The 7-day mortality rate was 0.5% for VTE and 11% for MB
- **The 7-day mortality rate ratio was 21.8 (95% CI 9-53)**

# abbvie

L'INNOVAZIONE  
GUIDA LA NOSTRA  
SCIENZA.  
LA VITA DELLE  
PERSONE GUIDA  
IL NOSTRO IMPEGNO.

**Per rispondere alla domanda di salute nel mondo, AbbVie unisce lo spirito di un'impresa biotecnologica alla solidità di un'azienda di successo.**

Il risultato è un'azienda biofarmaceutica che coniuga scienza, passione e competenze per migliorare la salute e la cura delle persone attraverso terapie innovative.

Avere un impatto significativo sulla vita delle persone è, per noi, più di una promessa. È il nostro obiettivo.

[abbvie.it](http://abbvie.it)



# QUANTO INVESTONO LE AZIENDE IN RICERCA?



Se la media del settore farmaceutico è del 14,4%\*, Celgene ogni anno investe circa il doppio. Perché crede nelle nuove cure, nel rapporto tra scienza e uomo, nel cambiamento positivo. Per questo siamo tra i leader mondiali nelle cure ematologiche e oncologiche. Perché non stiamo cercando numeri, stiamo cercando vita.





## Contro il cancro ogni vittoria conta

In Janssen ricerchiamo nuove terapie affinché, in futuro, la parola "cancro" possa essere meno terribile da sentire per i pazienti e da pronunciare per i medici. **Abbiamo l'obiettivo di far progredire la scienza in modo che il cancro diventi una condizione gestibile e con prospettive di cura.**

Il nostro impegno nella ricerca di farmaci per il trattamento del cancro ha cominciato a dare i primi risultati fin dal 1988 e i nostri sforzi continueranno finché questo futuro non

sarà realtà. Ogni paziente malato di cancro intraprende un percorso unico nel suo genere con grandi e piccole battaglie da vincere lungo il cammino. Aiutarli e aiutare le persone che li sostengono nell'affrontare queste sfide dando loro speranza, rappresenta per noi di Janssen una missione e un privilegio.

Ci concentriamo sullo sviluppo di soluzioni terapeutiche innovative per bisogni clinici attualmente senza una risposta e su forme di tumore per le quali oggi le opzioni di

trattamento sono limitate. La nostra ricerca, però, si spinge oltre: stiamo lavorando su processi di intercettazione precoce del cancro, in collaborazione con partner scientifici di eccellenza e attraverso forme di collaborazioni innovative.

**Per Janssen i pazienti sono al centro e per loro ci dedichiamo a nuove prospettive di cura che possano offrire una migliore qualità della vita, perché contro il cancro ogni vittoria conta.**

Ematologia



# Innovazione e responsabilità, al servizio del paziente

Leader mondiale nell'area della salute, Novartis è fortemente impegnata nella ricerca e nello sviluppo di farmaci e soluzioni d'avanguardia per curare le malattie ematologiche, ridurre il carico delle sofferenze e migliorare la qualità di vita delle persone. Con l'obiettivo prioritario di soddisfare i bisogni dei pazienti, rispettando le attese e i diritti di tutti i suoi interlocutori, Novartis si adopera per gestire le proprie attività in modo sostenibile dal punto di vista sociale, ambientale ed economico. Attraverso il suo costante orientamento all'innovazione e il suo approccio responsabile alle esigenze della salute, Novartis è un punto di riferimento affidabile per milioni di persone, in Italia e nel mondo.





## Better Health, Brighter Future

C'è molto altro che possiamo fare per migliorare la vita delle persone. Guidati dalla passione nel realizzare questo obiettivo, noi di Takeda abbiamo reso disponibili farmaci innovativi sin dalla nostra nascita nel 1781.

Oggi affrontiamo ovunque nel mondo differenti questioni che riguardano la salute, dalla prevenzione all'attenzione verso la cura, ma la nostra ambizione rimane la stessa: trovare nuove soluzioni capaci di fare una positiva differenza e fornire farmaci migliori per aiutare quante più persone possibile, il prima possibile.

Con la nostra ampia esperienza e il nostro patrimonio di conoscenze, noi di Takeda saremo sempre impegnati a migliorare il futuro della salute.

## PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

## EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



## DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



## PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

## AVVERTENZE PER I LETTORI

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

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

## HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE EHA 2017



Nicola Casella



Enrico Orzes



Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

**PHARMASTAR**<sup>★</sup>  
il Giornale on-line sui Farmaci  
[WWW.PHARMASTAR.IT](http://WWW.PHARMASTAR.IT)