

ASH Annual Meeting

58° AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY

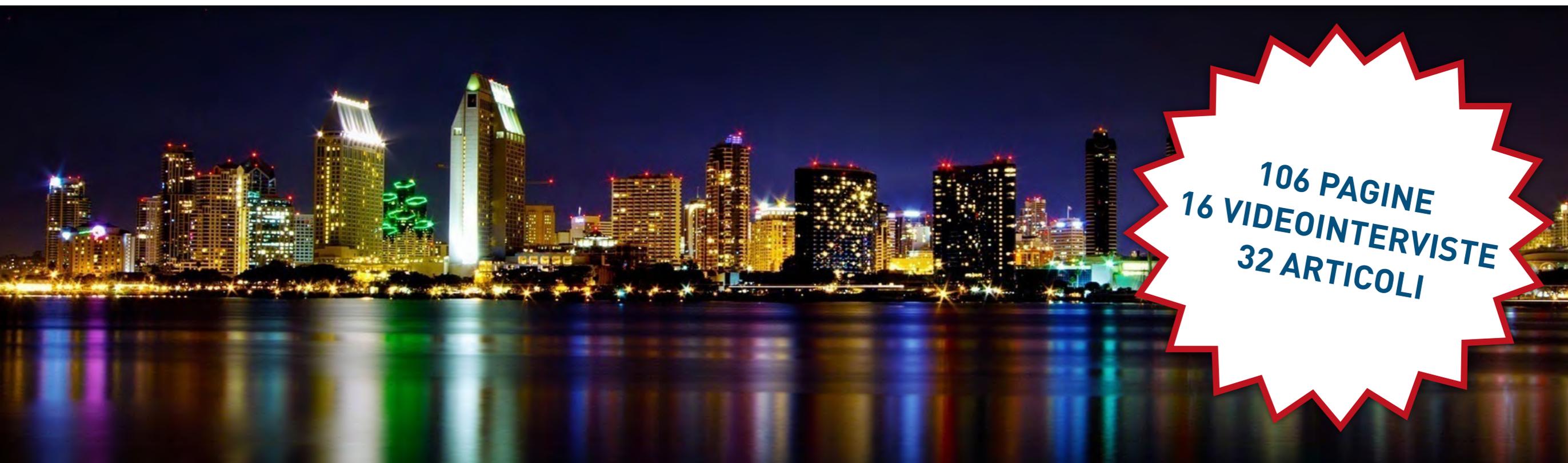
San Diego, 3-6 dicembre 2016

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**106 PAGINE
16 VIDEOINTERVISTE
32 ARTICOLI**



INDICE

→ Gli studi sotto i riflettori al congresso americano di ematologia	3
→ LINFOMI	9
→ MIELOMA MULTIPLO	33
→ LEUCEMIE ACUTE	48
→ LEUCEMIA LINFATICA CRONICA	66
→ LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	74
→ MIELOFIBROSI	79
→ SINDROME MIELODISPLASTICA	89
→ ALTRE NEWS	92

GLI STUDI SOTTO I RIFLETTORI AL CONGRESSO AMERICANO DI EMATOLOGIA

Si è tenuto quest'anno a San Diego il congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), l'appuntamento più importante per gli ematologi di tutto il mondo. Tra i moltissimi lavori presentati, quelli più importanti e destinati, probabilmente, ad avere un impatto sulla pratica clinica sono stati oggetto di un webinar per la stampa prima dell'avvio ufficiale del meeting. Vediamo di che cosa si è parlato.

Linfomi

Stephanie Lee, segretario dell'ASH e docente di medicina alla Washington University di Seattle, ha citato tre studi di fase III i cui risultati porteranno a un cambiamento della pratica clinica per quanto riguarda il trattamento di alcuni pazienti affetti da linfoma.

Il primo è lo studio **GALLIUM** in cui l'anticorpo anti-CD20 di nuova generazione obinutuzumab ha mostrato di essere superiore all'anti-CD20 rituximab, entrambi in combinazione con la che-

mioterapia, come trattamento di induzione e mantenimento in pazienti adulti con linfoma follicolare non trattati in precedenza (abstract 6). Il nuovo farmaco, approvato nel 2016 sia dall'FDA sia dal CHMP dell'EMA per il trattamento dei pazienti con linfoma follicolare già trattati con rituximab, ha portato a un miglioramento clinicamente significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS), con una riduzione del 34% del rischio di progressione o morte rispetto alla terapia a base di rituximab.

Secondo gli autori, guidati da Robert Marcus, del King's College Hospital di Londra, i risultati rafforzano la possibilità che obinutuzumab in combinazione con la chemioterapia diventi un nuovo standard di cura per i pazienti con linfoma follicolare non trattati in precedenza.

Tuttavia, lo studio non ha mostrato ad oggi alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (OS) e obinutuzumab è risultato gravato da più effetti collaterali se paragonato a rituximab.

“Questo studio è importante perché ci dimostra che obinutuzumab è più efficace di rituximab nel prolungare il tempo senza ricaduta, ma ci sono alcuni caveat perché sembra che abbia una tossicità più alta” ha commentato la Lee.

Lo secondo trial importante per cui c’era attesa all’ASH è lo studio **ALCANZA**, che mostra come brentuximab vedotin dia risultati clinici significativamente superiori rispetto alla terapia scelta dallo sperimentatore (metotressato o bexarotene) nel raro linfoma cutaneo a cellule T che esprime l’antigene CD30 (abstract 182).

Gli autori, guidati da Youn Kim, della Stanford University, riferiscono che gli outcome clinici ottenuti con brentuximab sono stati “di gran lunga superiori”, con miglioramenti statisticamente significativi sia della percentuale di risposta complessiva (ORR) sia della PFS mediana (13,2 mesi contro 3 mesi con la terapia scelta dallo sperimentatore).

“Questo studio mostra che brentuximab vedotin ha vantaggi significativi rispetto a due trattamenti comunemente utilizzati per questa malattia” ha osservato la Lee, aggiungendo che è difficile condurre studi randomizzati su malattie rare, ma Kim e i colleghi sono riusciti a farlo e a giungere a una conclusione abbastanza definitiva.

Infine, lo studio **LyMa** su pazienti giovani con linfoma a cellule mantellari mostra che una terapia di mantenimento con rituximab dopo il trapianto autologo di cellule staminali prolunga la sopravvivenza (abstract 145).

Il trial, condotto su pazienti che avevano risposto bene dopo il trapianto, ha evidenziato che la PFS e l’OS a 4 anni sono state superiori nei pazienti assegnati al trattamento con rituximab rispetto ai controlli, trattati con un placebo.

Gli autori, guidati da Steven Le Gouill, dell’Università di Nantes, concludono che il mantenimento con rituximab (un’infusione ogni 2 mesi per 3 anni) rappresenta un nuovo standard di cura per pazienti giovani con linfoma mantellare.

“Questo trial fornisce una buona prova che il mantenimento con rituximab migliora i risultati dei pazienti dopo il trapianto” ha detto la Lee, aggiungendo che alcuni clinici già lo fanno, ma per gli altri questo studio fornisce buoni dati che mostrano un vantaggio di sopravvivenza.

Leucemia linfatica cronica

Un altro studio che potrebbe cambiare la pratica clinica nel trattamento di alcuni pazienti con leucemia linfatica cronica è lo studio tedesco **CLL M1** (abstract 229). I risultati finali del



trial mostrano che la terapia di mantenimento con lenalidomide dopo una chemioimmunoterapia di prima linea prolunga in modo sostanziale la PFS in pazienti con leucemia linfatica cronica ad alto rischio.

I partecipanti erano stati sottoposti a quattro cicli di chemioimmunoterapia di prima linea e avevano ottenuto almeno una risposta parziale; inoltre, erano stati giudicati ad alto rischio a causa del loro profilo citogenetico o della quantità di malattia residua presente, ha spiegato la Lee. Gli autori li hanno quindi assegnati in modo casuale e in rapporto 2:1 al mantenimento con lenalidomide o un placebo e solo 89 pazienti sono stati analizzati.

L'obiettivo era di 200 pazienti, ma lo studio è stato interrotto prima del previsto grazie ai risultati positivi di un'analisi ad interim. Dopo un tempo di osservazione mediano di 17,7 mesi, ha commentato l'esperta, l'hazard ratio per la PFS è risultato impressionante: 0,198. La PFS mediana non è stata raggiunta nel gruppo trattato con lenalidomide ed è risultata di 14,6 mesi nel gruppo placebo.

I risultati, ha detto la Lee, suggeriscono che il mantenimento con lenalidomide offre un beneficio ai pazienti con leucemia linfatica cronica ad alto rischio che hanno ancora una malattia residua dopo la chemioimmunoterapia iniziale.

Immunoterapia cellulare con CAR T-cells

Charles Abrahms, presidente dell'ASH e professore di medicina presso l'Università della Pennsylvania e il Children's Hospital di Philadelphia, ha anticipato i risultati di nuovi studi sull'immunoterapia cellulare con linfociti T modificati geneticamente in modo da esprimere un recettore chimerico in grado di riconoscere un antigene tumorale (CAR), le cosiddette CAR T-cells.

Questo nuovo approccio terapeutico consiste nel prelevare le cellule T da un paziente, modificarle con tecniche di ingegneria genetica in modo di renderle capaci di colpire gli antigeni presenti sulle cellule tumorali, e poi infonderle nuovamente nel paziente. Questa tecnica ha già dato alcuni risultati spettacolari nell'eradicare leucemie e linfomi, ma ha mostrato di poter provocare reazioni avverse gravi.

“Con questa terapia possono verificarsi una sindrome da rilascio di citochine e sintomi neurologici” ha spiegato Abrahms, aggiungendo che per questo motivo, al momento, viene praticata solo in centri universitari, con personale appositamente addestrato e che abbia esperienza con la tecnica e i suoi effetti avversi.

Tuttavia, ha detto l'ematologo, un nuovo studio dimostra che quest'approccio può essere praticato anche in un contesto più ampio, al di fuori dell'accademia.

Si tratta dello studio multicentrico chiave di fase II **ZUMA-1** sull'immunoterapia cellulare anti-CD19 prodotta da Kite Pharmaceuticals, che ha coinvolto 111 pazienti arruolati in 22 centri (abstract LBA-6).

Lo studio mostra che questa terapia con CAR T-cells è in grado di indurre remissioni complete nei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario. I risultati sono stati abbastanza impressionanti, ha commentato Abrahms, con una percentuale di risposta complessiva del 76% e una PFS stimata a 3 mesi del 56%.



Da segnalare che questo studio è stato condotto in centri diversi, alcuni dei quali non avevano esperienza con l'immunoterapia con CAR T-cells.

Un altro lavoro segnalato da Abrahms riguarda una terapia con CAR T-cells in grado di colpire un bersaglio nuovo. Fino ad oggi, gran parte del successo di questo approccio sperimentale è stato raggiunto con le CAR T-cells anti-CD19 nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta recidivata/refrattaria. Tuttavia, non tutti i pazienti rispondono, e in alcuni casi si è osservata una negativizzazione al CD19.

Per ovviare a questo problema e per testare un obiettivo alternativo, i ricercatori del National Cancer Institute, guidati da Nirali N. Shah, hanno sviluppato CAR T-cells in grado di colpire l'antigene CD22. Al congresso sono stati presentati i risultati dei primi pazienti trattati con questa nuova immunoterapia cellulare, soggetti che avevano una leucemia linfoblastica acuta CD22+ e avevano già subito almeno un trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (abstract 650).

Nei quattro pazienti in cui si è potuta valutare la risposta (su 9 trattati), i dati mostrano una remissione completa del midollo con malattia minima residua negativa. Questo risultato è stato ottenuto in pazienti che non erano stati sottoposti in precedenza all'immunoterapia cellulare con CAR T-cells e anche in pazienti che erano stati precedentemente trattati con CAR T-cells anti-CD19 ed erano CD19-negativi.

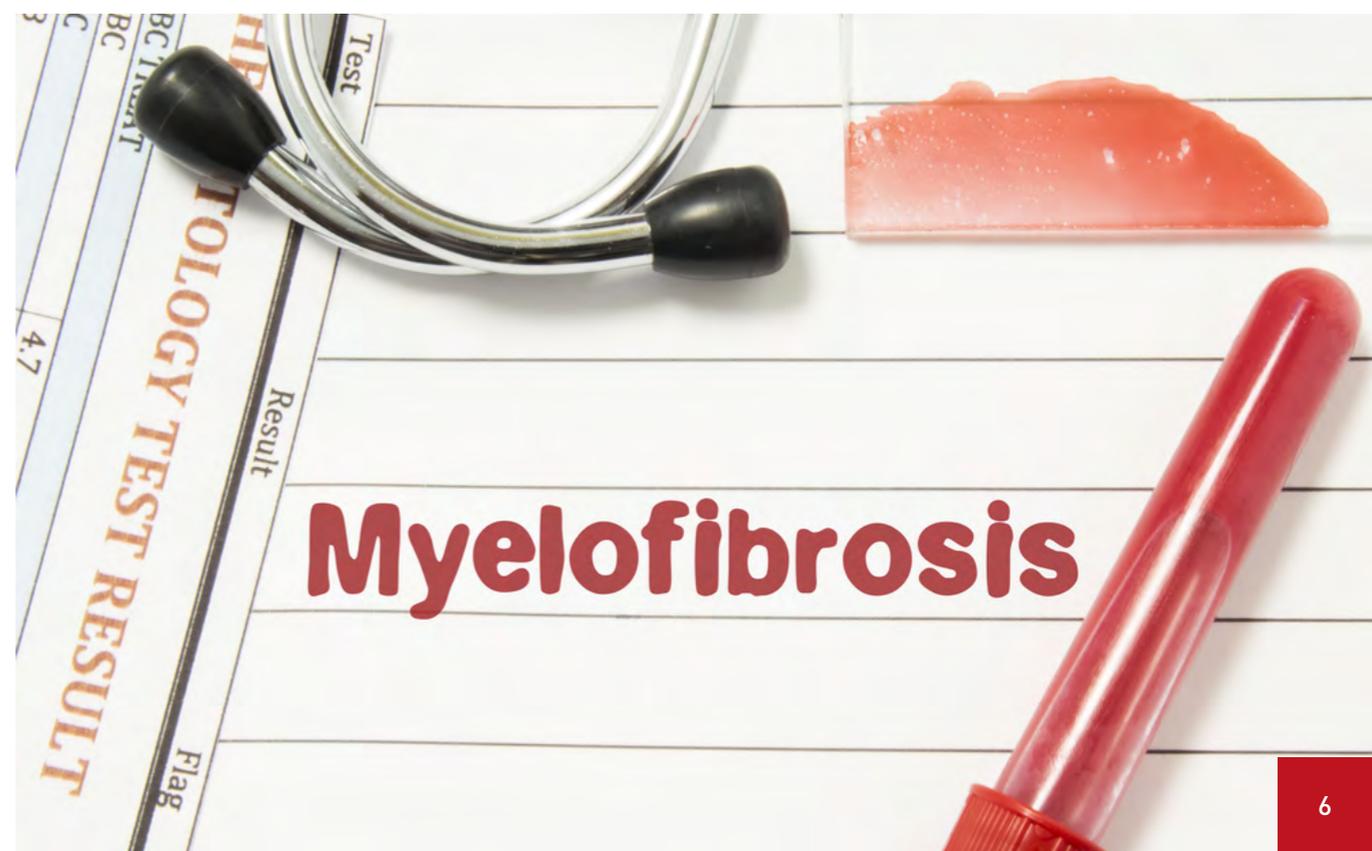
Mielofibrosi

Interessante anche l'abstract sui risultati dello studio di fase III **PERSIST-2**, in cui è stato testato l'inibitore delle tirosin-chinasi (TKI) sperimentale pacritinib per il trattamento della mielofibrosi. Il farmaco è sviluppato da CTI Biopharma, ma la sua valutazione da parte dell'FDA è attualmente in stand-by.

Pacritinib è un TKI orale attivo contro la chinasi JAK 2 e la tirosin-chinasi FMS-simile 3. CTI Biopharma spera che quest'agente possa offrire un vantaggio rispetto a quelli attualmente disponibili attraverso un trattamento efficace dei sintomi e un'incidenza minore di trombocitopenia e anemia, che sono eventi avversi osservati con gli inibitori di JAK attualmente approvati e in fase di sviluppo.

Nello studio PERSIST-2 pacritinib si è dimostrato superiore rispetto alla migliore terapia disponibile, tra cui l'inibitore di JAK ruxolitinib, in termini di raggiungimento di una riduzione sostenuta del volume della milza in pazienti con mielofibrosi e conta piastrinica inferiore a 100.000/ml (abstract LBA-5). I risultati migliori si sono ottenuti con una schedula che prevede la somministrazione due volte al giorno, dimostratasi significativamente migliore rispetto alla migliore terapia disponibile nel ridurre sia il volume della milza sia il punteggio totale dei sintomi.

Durante lo studio si sono manifestate alcune tossicità, tra cui tossicità ematologiche, gastrointestinali e, soprattutto, cardiovascolari, e l'incidenza dei sanguinamenti non ha mostrato dif-



ferenze fra pacritinib e la migliore terapia disponibile, che è il motivo per cui il farmaco è in stand-by, ha spiegato la Lee.

L’Fda ha messo in stand-by l’ulteriore sviluppo di pacritinib per le preoccupazioni emerse dopo la segnalazione di morti ed eventi cardiaci ed emorragici in eccesso nei pazienti trattati col farmaco. In una lettera all’azienda inviata nel febbraio 2016, l’agenzia ha osservato che i risultati ad interim dello studio PERSIST-2 sull’OS mostrano un effetto negativo sulla sopravvivenza, in linea con i risultati dello studio precedente PERSIST-1. I decessi avvenuti nello studio PERSIST-2 nei pazienti trattati con pacritinib sono stati dovuti a emorragia intracranica, insufficienza cardiaca e arresto cardiaco.

“Credo che questo studio sia interessante” ha detto, tuttavia, la Lee. “Pacritinib ha migliorato i sintomi rispetto alla migliore terapia disponibile, ma resta da vedere cosa accadrà a questo farmaco, quando queste informazioni sono presentate all’Fda”.

Mieloma multiplo

Al congresso americano sono stati presentati anche i risultati dello studio **StaMINA**, che è il più ampio trial statunitense in cui si sia valutato il trapianto autologo di cellule staminali per il mieloma multiplo (abstract LBA-1).

Lo studio ha coinvolto 750 pazienti e confrontato tre differenti approcci. In un braccio, i pazienti sono stati sottoposti a un trapianto singolo con la tripletta bortezomib, lenalidomide e desametasone come terapia di consolidamento, seguito da un mantenimento con lenalidomide; negli altri due bracci, invece, i pazienti sono stati sottoposti a un trapianto singolo o doppio, seguito da un mantenimento con lenalidomide, che è ora lo standard negli Stati Uniti.

Dopo un follow-up mediano di 38 mesi, i risultati non mostrano alcuna differenza né in PFS né in OS fra i tre bracci.



“Ognuno dei tre approcci sembra essere ragionevole e nessuno appare superiore agli altri” ha commentato la Lee, aggiungendo che i criteri di inclusione erano piuttosto ampi, per cui i risultati dovrebbero essere generalizzabili.

Anemia falciforme

Molto attesi erano anche i risultati dello studio internazionale **SUSTAIN** sul nuovo agente SeiGI per il trattamento dell’anemia falciforme (abstract 1).

“Anche se la causa dell’anemia falciforme è nota da più di 50 anni, finora vi è un solo trattamento approvato dall’Fda per questa patologia, l’idrossiurea” ha commentato Abrahms.

Crizanlizumab (SelG1) è un anticorpo umanizzato sviluppato da Selexys Pharmaceuticals, che è stata acquisita da Novartis. Il farmaco è il capostipite della classe degli anticorpi diretti contro la P-selectina, una molecola di adesione espressa sulle cellule endoteliali vascolari attivate e sulle piastrine. La sovraregolazione della P-selectina sulle cellule endoteliali e sulle piastrine contribuisce alle interazioni cellula-cellula coinvolte nella patogenesi degli episodi dolorosi acuti caratteristici di questa malattia, spesso chiamate crisi dolorose legate all’anemia falciforme (SCPC).

L’idrossiurea riduce la frequenza delle SCPC, ma molti pazienti continuano ad andare incontro a episodi dolorosi acuti nonostante questa terapia.

Nello studio SUSTAIN SeiGI ha quasi dimezzato il numero delle crisi dolorose manifestate dai pazienti nel corso di un anno: con la dose più alta utilizzata la riduzione è stata del 47% rispetto al placebo. Inoltre, l’anticorpo ha ritardato il tempo di comparsa della crisi dolorosa e la riduzione delle crisi dolorose si è osservata sia nei pazienti che stavano già assumendo idrossiurea sia in quelli che non erano trattati con alcun farmaco, ha sottolineato Abrahms, il quale ha definito lo studio “incredibilmente entusiasmante”.

L’ultimo giorno del congresso, infine, si è tenuta una sessione presidenziale sull’anemia falciforme, nella quale si è parlato anche dei progressi compiuti con tre approcci potenzialmente curativi. “Si spera che entro i prossimi 10 anni potremo essere in grado di curare questa malattia” ha auspicato Abrahms.

Gerd Blobel, del Children’s Hospital di Philadelphia, ha spiegato in che modo il rimodellamento dell’architettura della cromatina del locus della beta-globina potrebbe migliorare la produzione di emoglobina, Daniel Bauer, del Boston Children’s Hospital ha parlato di come l’editing genetico può regolare selettivamente l’espressione di BCL11A e dell’emoglobina F, mentre Giuliana Ferrari, dell’Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica TIGET di Milano, ha descritto i recenti progressi nella terapia genica per l’anemia falciforme.

LINFOMI

- Linfoma cutaneo a cellule T, brentuximab impressiona, possibile cambiamento della pratica clinica 10
- Linfoma follicolare, obinutuzumab in prima linea ritarda la progressione rispetto a rituximab 13
- Linfoma a cellule mantellari, mantenimento con rituximab dopo trapianto autologo migliora la sopravvivenza nel giovane 16
- Linfoma mantellare, remissioni durature con regime a base di bortezomib 18
- Linfoma mantellare, risposte durature e bassa tossicità con nuovo regime d'induzione 20
- Studio ZUMA-1: risposte molto promettenti con le CAR T-cells KTE-C19 nel linfoma non-Hodgkin refrattario 23
- Acalabrutinib in monoterapia promettente contro la sindrome di Richter 26
- Linfoma di Hodgkin classico, dall'ASH conferme per pembrolizumab nelle forme recidivanti o refrattarie 28



LINFOMA CUTANEO A CELLULE T, BRENTUXIMAB IMPRESSIONA, POSSIBILE CAMBIAMENTO DELLA PRATICA CLINICA

Nei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T che esprimono l'antigene CD30, il trattamento con il coniugato anticorpo-farmaco anti-CD30 brentuximab vedotin dà risultati clinici significativamente superiori rispetto alla terapia scelta dallo sperimentatore (metotressato o bexarotene), migliorando in modo significativo sia la percentuale di risposta complessiva (ORR) sia la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana, e non solo.

Questo il risultato dello studio internazionale di fase III ALCANZA, uno dei più attesi al congresso dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego. Secondo gli autori, l'esito del trial potrebbe portare a un cambiamento della pratica clinica.

In questo studio, brentuximab vedotin ha indotto risposte della durata di almeno 4 mesi nel 56% dei pazienti contro il 13% nei pazienti trattati con la terapia standard scelta dal medico ($P < 0,0001$).

“Questi risultati convincenti hanno potenziali implicazioni in termini di cambiamento della pratica clinica riguardo all'uso di brentuximab vedotin nella gestione dei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T esprimenti l'antigene CD30 che necessitano di una terapia sistemica” ha detto la prima autrice dello studio Youn H. Kim, della Stanford University, presentando i risultati al congresso.

Il linfoma cutaneo a cellule T è una malattia cronica 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 metotressato o bexarotene.

In due studi a singolo braccio di fase II, tuttavia, brentuximab vedotin si è dimostrato fortemente attivo sul linfoma cutaneo a cellule T, portando a un'ORR di circa il 70%. Su questa base, ha detto la Kim, si è passati alla fase III, con lo studio ALCANZA.

Lo studio ALCANZA

Il trial, in aperto, ha coinvolto 131 pazienti con i due sottotipi più comuni di linfoma cutaneo a cellule T esprimenti CD30 ($\geq 10\%$ di infiltrato secondo i revisori centrali), di cui 128 hanno costituito la popolazione intent-to-treat, 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/m² per via orale una volta al giorno per un massimo di 16 cicli di 3 settimane. I trattamenti sono stati somministrati fino a progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario era la percentuale di risposta obiettiva della durata di almeno 4 mesi (ORR4), "che è una misura di efficacia clinicamente significativa e combina la percentuale di risposta e la durata della risposta in un singolo endpoint" ha spiegato la Kim. Gli endpoint secondari comprendevano, invece, la percentuale di risposta completa, PFS e la riduzione del burden dei sintomi durante il trattamento (misurato con l'indice Skindex-29 QoL, uno strumento consolidato e validato per misurare la qualità di vita nelle malattie dermatologiche).

Le caratteristiche dei pazienti erano generalmente ben bilanciate al basale. L'età media 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 bracci i pazienti avevano già fatto una mediana di due terapie sistemiche. Inoltre, almeno il 95 % dei pazienti in entrambi i bracci aveva un performance status ECOG di 0 o 1.

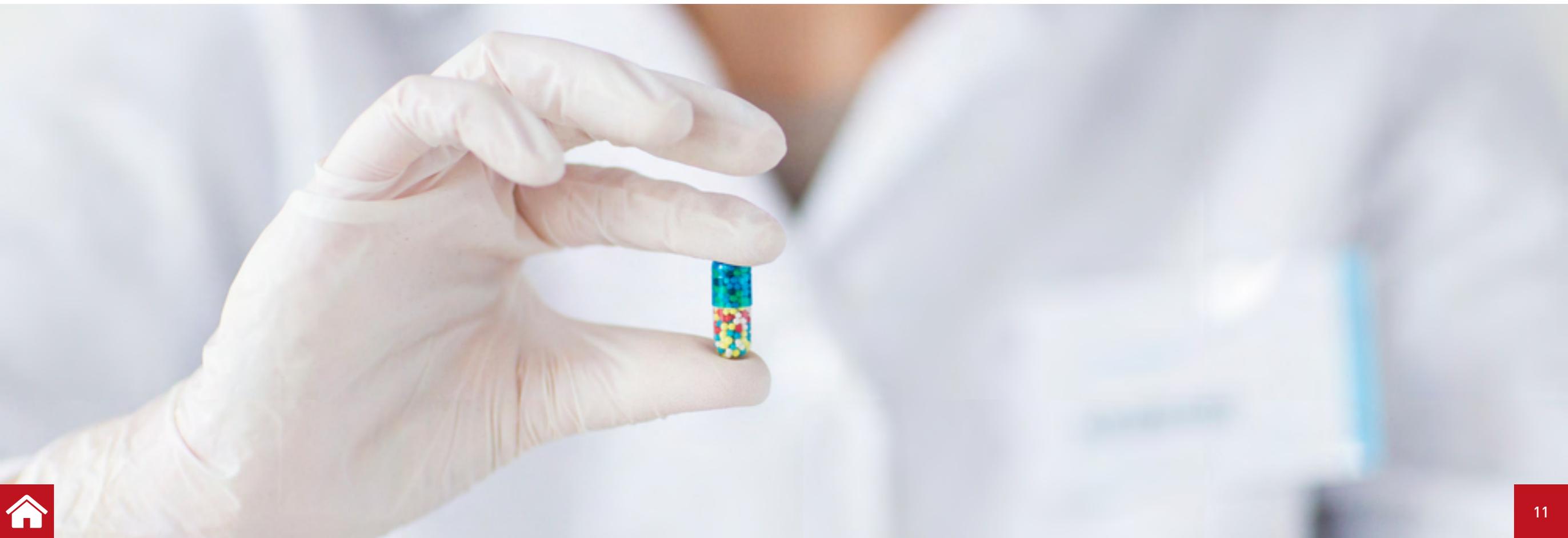
Miglioramento di tutti gli endpoint e profilo di sicurezza confermato

Dopo un follow-up mediano di 17,5 mesi, l'ORR4 è risultata significativamente superiore, del 44%, con brentuximab vedotin rispetto alla terapia standard ($P < 0,0001$).

Anche la PFS mediana è risultata significativamente migliore nel gruppo trattato con brentuximab vedotin rispetto al gruppo di controllo: 16,7 mesi contro 3,5 mesi (HR 0,270; IC al 95% 0,169-0,430; $P < 0,0001$).

L'ORR è stata rispettivamente del 67% contro 20% ($P < 0,0001$), con un percentuale di risposta completa rispettivamente del 16% contro 2% ($P = 0,0046$), e pure la riduzione dei sintomi è risultata significativamente migliore con brentuximab vedotin contro la terapia scelta del medico (-27,96 contro -8,62; $P < 0,0001$).

I dati relativi alla sicurezza sono stati coerenti con il profilo di tollerabilità già definito per brentuximab vedotin.



L'incidenza degli eventi avversi è stata del 95% nel braccio trattato con brentuximab vedotin e 90% nel braccio di controllo, mentre quella degli eventi avversi di grado ≥ 3 è stata rispettivamente del 41% contro 47% e quella degli eventi avversi gravi del 29% in ciascun braccio.

Tuttavia, la neuropatia periferica di qualsiasi grado è stata molto più frequente con brentuximab vedotin che non con la terapia standard (67% contro 6%), ma all'ultimo follow-up il 28% dei pazienti ha mostrato un miglioramento o una risoluzione dei sintomi.

Gli altri eventi avversi comuni di qualunque grado sono stati nausea (36% contro 13%), diarrea (29% contro 6%), affaticamento (29% contro 27%), vomito (17% contro 5%), alopecia (15% contro 3%), prurito (17% contro 13%), piressia (17% contro 18%), diminuzione dell'appetito (15% contro 5%) e ipertrigliceridemia (2% contro 18%).

I pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi sono stati il 24% nel braccio brentuximab vedotin contro l'8% nel braccio trattato con la terapia standard e ci sono stati quattro decessi nel braccio trattato con il farmaco sperimentale, tre dei quali considerati estranei al trattamento, mentre non è morto alcun paziente nel braccio di controllo.

Sulla base di questi risultati, 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.

Vantaggi significativi, ma attenti alla neuropatia periferica

“Questo studio dimostra che brentuximab vedotin offre vantaggi significativi rispetto ai due trattamenti comunemente utilizzati per questa malattia” ha commentato Stephanie Lee, segretario dell'ASH e docente di medicina alla Washington University di Seattle, aggiungendo che è difficile condurre studi randomizzati su malattie rare, ma la Kim e i suoi colleghi sono riusciti a farlo e a giungere a una conclusione abbastanza definitiva.

Brad S. Kahl, professore di medicina della Washington University School of Medicine di St. Louis, nel Missouri, ha osservato che questi linfomi sono difficili da trattare perché, sebbene diversi trattamenti siano in grado di indurre una risposta, di solito le risposte non sono di lunga durata, mentre in questo studio brentuximab vedotin non solo ha migliorato la risposta, ma questa si è dimostrata anche durevole.

L'esperto, tuttavia, ha anche sottolineato la tossicità del farmaco, che “è stata particolarmente evidente nel caso della neuropatia periferica, e che potrebbe limitare la possibilità di somministrarlo nel tempo”.

“La neuropatia periferica può compromettere la qualità della vita, quindi il medico curante deve monitorare attentamente questi pazienti per cogliere eventuali segni di questa tossicità” ha avvertito il professore, aggiungendo che potrebbe esserci bisogno di una riduzione della dose o di sospendere il trattamento, ma questo potrà poi essere riavviato in un secondo tempo a seconda delle esigenze.

Bibliografia

Y.H. Kim, et al. Brentuximab vedotin demonstrates significantly superior clinical outcomes in patients with CD30-expressing cutaneous T cell lymphoma versus physician's choice (methotrexate or bexarotene): the phase 3 ALCANZA study. ASH 2016; abstract 182. [Leggi](#)

LINFOMA FOLLICOLARE, OBINUTUZUMAB IN PRIMA LINEA RITARDA LA PROGRESSIONE RISPETTO A RITUXIMAB

In prima linea, l'anticorpo monoclonale obinutuzumab aggiunto alla chemioterapia ha ridotto il rischio di progressione della malattia o di morte del 34% rispetto alla combinazione rituximab più chemioterapia in pazienti affetti da linfoma follicolare. Questo il risultato dello studio di fase III GALLIUM, presentato in sessione plenaria al 58° congresso annuale della Società americana di ematologia (ASH).

“La terapia a base di obinutuzumab migliora i risultati rispetto a quella a base di rituximab e dovrebbe ora essere considerata come una delle opzioni per i pazienti per il trattamento di prima linea per il linfoma follicolare” ha detto Robert E. Marcus, del Kings College Hospital, Regno Unito, presentando i risultati al congresso.

Lo studio GALLIUM è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, controllato e inizialmente in doppio cieco che ha coinvolto 1401 pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin indolente, naïve al trattamento, di cui 1202 avevano un linfoma follicolare. I pazienti con linfoma follicolare avevano un'età superiore ai 18 anni, una malattia di grado da I a IIIa e un performance status ECOG ≤ 2 .

I pazienti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con obinutuzumab più chemioterapia, seguito dal solo obinutuzumab oppure al trattamento con rituximab più chemioterapia, seguito dal solo rituximab. I regimi chemioterapici utilizzati erano CHOP, CVP o bendamustina, a discrezione degli sperimentatori di ogni centro.

In particolare, i pazienti sono stati trattati con rituximab 375 mg/m² il giorno 1 di ogni ciclo oppure con obinutuzumab 1000 mg nei giorni 1, 8, e 15 del ciclo 1 e il giorno 1 dei cicli successivi, per otto cicli di 21 giorni (nel caso dei regimi CHOP e CVP) o sei cicli di 28 giorni (nel caso di bendamustina). Come chemioterapia, il 57,1% dei partecipanti è stato trattato con bendamustina, il 33,1% con il regime CHOP e il 9,8% con il regime CVP.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), mentre gli endpoint secondari comprendevano la percentuale di risposta, la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sicurezza. Nel gennaio 2016, un comitato di monitoraggio dei dati indipendente ha raccomandato di togliere il cieco dopo un'analisi ad interim dell'efficacia effettuata quando si era verificato il 67% dei 370 eventi (progressioni o decessi) previsti dal protocollo.

Dopo un follow-up mediano di 34,5 mesi, l'hazard ratio (HR) per la PFS valutato dagli sperimentatori è risultato pari a 0,66 (IC al 95% 0,51-0,85; P = 0,0012) e la PFS a 3 anni è risultata dell'80% nel braccio trattato con obinutuzumab contro 73,3% nel braccio trattato con rituximab.

L'HR per la PFS valutato dai revisori indipendenti è risultato, invece, pari a 0,71 (IC al 95% 0,54-0,93; P = 0,0138), mentre la PFS a 3 anni è risultata pari all'81,9% nel braccio trattato con obinutuzumab contro 77,9% in quello trattato con rituximab.

L'HR per l'OS è risultato pari a 0,75 (IC al 95% 0,49-1,17; P = 0,21), mentre l'OS a 3 anni è risultata rispettivamente del 94% contro 92,1%.

Nel braccio obinutuzumab, la percentuale di risposta complessiva è stata dell'88,5% contro 86,9% nel braccio trattato con rituximab, con percentuali di remissione completa rispettivamente del 19,5% contro 23,8% e di remissione parziale rispettivamente del 69,1% contro 63,1%. Inoltre, i pazienti che hanno raggiunto uno stato di negatività della malattia minima residua (MRD) nel sangue e/o nel midollo osseo sono stati il 90% nel gruppo trattato con obinutuzumab contro 84,9% nel gruppo di controllo (P = 0,0041).

L'analisi sulla sicurezza ha riguardato 595 pazienti trattati con obinutuzumab e 597 trattati con rituximab. L'incidenza degli eventi avversi di qualsiasi grado è stata rispettivamente del 99,5% e 98,3% e quella degli eventi avversi di grado ≥ 3 rispettivamente del 74,6% contro 67,8%.

Gli eventi avversi più comuni di grado ≥ 3 risultati più frequenti con obinutuzumab che non con rituximab sono stati la neutropenia (43,9% contro 37,9%), la leucopenia (8,6% contro 8,4%), la neutropenia febbrile (6,9% contro 4,9%), le reazioni correlate all'infusione (6,7% contro 3,7%) e la trombocitopenia (6,1% contro 2,7%).



L'incidenza degli eventi avversi gravi è stata del 46,1% nel braccio obinutuzumab contro 39,9% nel braccio rituximab, mentre quella delle interruzioni dovute agli eventi avversi è stata rispettivamente del 16,3% contro 14,2% e quella dei decessi correlati a eventi avversi rispettivamente del 4% contro 3,4%.

“Il linfoma follicolare, la forma più comune di linfoma non-Hodgkin a crescita lenta, è un tumore del sangue incurabile caratterizzato da cicli di remissione e la progressione della malattia, e diventa più difficile da trattare con ogni ricaduta” ha dichiarato in un comunicato Sandra Horning, a capo del Global Product Development di Genentech, il produttore di obinutuzumab e rituximab. “Questo studio sul trattamento a base di obinutuzumab è ad oggi il primo e unico trial di fase III ad aver mostrato una sopravvivenza libera da progressione superiore rispetto al trattamento a base di rituximab, l'attuale standard di cura, in pazienti con linfoma follicolare non trattati in precedenza”.

“Lo studio GALLIUM rappresenta un importante passo avanti nella terapia dei pazienti affetti da linfoma follicolare. Tali pazienti hanno un'ottima probabilità di risposta alla terapia, ma purtroppo le ricadute sono frequenti e si manifestano anche dopo parecchio tempo dalla fine della terapia” ha commentato Umberto Vitolo, direttore della Struttura Complessa di Ematologia dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

“Alcuni ampi studi hanno dimostrato che una recidiva entro i primi 2 anni dalla fine della terapia riduce significativamente la sopravvivenza di questi pazienti. È importante, quindi, ridurre il rischio di recidiva. Nello studio GALLIUM, la sostituzione di rituximab con il nuovo anticorpo monoclonale anti-CD20 obinutuzumab ha dimostrato, sempre in associazione a vari tipi di chemioterapia, di ridurre il rischio di recidiva del 34%. Tale riduzione è dovuta, probabilmente, al raggiungimento di una remissione di miglior qualità. Questa associazione rappresenta quindi una nuova opportunità per i pazienti affetti da linfoma

follicolare, in particolare per quelli considerati a rischio più elevato per le caratteristiche della malattia” ha aggiunto l'opinion leader italiano.

Lo studio GALLIUM rappresenta il terzo studio positivo di fase III condotto con obinutuzumab, dopo lo studio CLL11, su pazienti affetti da leucemia linfatica cronica non trattati in precedenza, e lo studio GADOLIN, su pazienti con linfoma non-Hodgkin indolente (a crescita lenta) andati incontro a progressione della malattia durante la terapia precedente a base di rituximab o entro 6 mesi.

Nel linfoma follicolare, la Food and Drug Administration ha approvato obinutuzumab nel febbraio 2016 in combinazione con bendamustina, seguita dal solo obinutuzumab, per il trattamento dei pazienti refrattari o recidivati dopo un regime contenente rituximab, e lo scorso aprile il farmaco ha avuto l'approvazione del Chmp dell'Ema per la stessa indicazione. Genentech ha fatto sapere di essere ora intenzionata a presentare i risultati dello studio GALLIUM alle autorità regolatorie di tutto il mondo per chiedere l'ok all'ampliamento dell'indicazione, in modo da comprendere anche la terapia di prima linea.

Bibliografia

R. E. Marcus, et al. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study. ASH 2016; abstract 6.

LINFOMA A CELLULE MANTELLARI, MANTENIMENTO CON RITUXIMAB DOPO TRAPIANTO AUTOLOGO MIGLIORA LA SOPRAVVIVENZA NEL GIOVANE

I pazienti giovani con linfoma a cellule del mantello vivono significativamente più a lungo senza dare segno di progressione della malattia o andare incontro a eventi clinici se dopo il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche vengono sottoposti a una terapia di mantenimento con l'anticorpo anti-CD20 rituximab, e non semplicemente seguiti.

È quanto emerge dai risultati dello studio multicentrico francese di fase III LyMa, fra i più importati presentati al congresso della Società americana di ematologia (ASH), a San Diego.

Infatti, i pazienti assegnati al mantenimento con rituximab hanno mostrato una sopravvivenza libera da eventi (EFS, endpoint primario del trial) a 4 anni del 78,9% contro il 61,4% osservato nel gruppo non sottoposto al mantenimento ($P = 0,0012$). Inoltre, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 4 anni è risultata dell'82,2% nel gruppo che ha fatto la terapia di mantenimento con l'anticorpo e 64,6% in quello di confronto ($P = 0,0005$), mentre la sopravvivenza globale (OS) a 4 anni è risultata rispettivamente dell'88,7% contro 81,4% ($P = 0,0413$).

Questi ultimi dati confermano e migliorano ulteriormente i risultati preliminari di una precedente analisi, che aveva mostrato una tendenza verso un miglioramento dell'EFS e della PFS nei pazienti sottoposti al mantenimento con rituximab.

“L'analisi finale di questo studio dimostra che il mantenimento con rituximab dopo il trapianto autologo di cellule staminali prolunga la sopravvivenza libera da eventi, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale” ha detto il primo autore dello studio Steven Le Gouill, direttore del dipartimento di Ematologia dell'Università di Nantes. “Il mantenimento con rituximab, somministrato ogni 2 mesi per 3 anni, dovrebbe essere raccomandato a tutti i pazienti trapiantati con linfoma a cellule del mantello” ha affermato il professore.

I pazienti con linfoma a cellule mantellari di solito rispondono alla terapia iniziale, ma poi finiscono per ricadere. La terapia di mantenimento con rituximab, dopo l'induzione con il regime R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza nei pazienti anziani con linfoma a cellule del mantello rispetto al mantenimento con interferone. Il trattamento standard per i pazienti più giovani comprende citarabina ad alte dosi seguita da un consolidamento con il trapianto autologo di cellule staminali. Tuttavia, ha spiegato Le Gouill, finora era poco chiaro se il mantenimento con rituximab potesse migliorare la sopravvivenza anche nei pazienti giovani, dopo il trapianto autologo.

Le Gouill e gli altri ricercatori, tutti facenti parte dei due gruppi cooperativi LYSA e GOELAMS, hanno ipotizzato che il controllo e

l'eradicazione delle cellule del linfoma mantellare residue sia fondamentale per controllare la malattia e la riduzione delle ricadute.

Per testare la loro ipotesi e valutare i possibili benefici di un mantenimento con rituximab in pazienti giovani con linfoma a cellule del mantello ne hanno arruolati 299 (età media: 57 anni; per il 79% uomini), di cui 277 hanno completato quattro cicli di terapia di induzione costituita da rituximab, desametasone, citarabina ad alte dosi e cisplatino (R-DHAP) ogni 21 giorni. Coloro che non hanno mostrato almeno una remissione parziale con la terapia di induzione iniziale (14 pazienti) sono stati sottoposti ad altri quattro cicli con il regime R-CHOP-14 prima del trapianto autologo. I pazienti sono stati poi sottoposti al condizionamento per il trapianto autologo con R-BEAM.

I 240 pazienti che hanno risposto in modo completo o parziale dopo il trapianto sono stati quindi assegnati in parti uguali al mantenimento con rituximab o alla semplice osservazione. Il gruppo assegnato al mantenimento è stato sottoposto a un'infusione di 375 mg/m² del farmaco ogni 2 mesi per 3 anni.

Il follow-up dal momento della randomizzazione è stato di 50,2 mesi e l'analisi ha mostrato che l'EFS, la PFS e l'OS mediane devono ancora essere raggiunte in entrambi i gruppi.

L'analisi degli outcome a 4 anni ha mostrato un vantaggio significativo per tutti gli endpoint di sopravvivenza a favore del mantenimento con rituximab. Nell'analisi intention-to-treat, il mantenimento con l'anticorpo si è associato a una riduzione del 54% del

rischio di eventi (HR 0,457, P = 0,0016), una riduzione del 60% del rischio di progressione o morte (HR 0,40, P = 0,0007) e una riduzione del 50% del rischio di decesso (HR 0,50, P = 0,0454).

“Nel gruppo rituximab ci sono stati 16 casi di progressione, 14 decessi e quattro infezioni gravi, e 83 pazienti hanno completato il mantenimento, mentre nel gruppo sottoposto alla sola osservazione, ci sono stati 37 progressioni, 25 decessi e quattro infezioni gravi. Come si può vedere, i pazienti nel braccio rituximab stanno andando molto meglio rispetto quelli non sottoposti al mantenimento” ha fatto notare Le Gouill.

“Per quanto riguarda la questione chiave, siamo stati in grado di dimostrare che il mantenimento con rituximab può migliorare l'EFS, la PFS e l'OS” ha concluso Le Gouill, aggiungendo che “quattro cicli di induzione con rituximab più il trapianto di cellule staminali, senza la radioterapia total body, seguiti da un mantenimento con un'infusione di rituximab ogni 2 mesi per 3 anni potrebbero essere considerati un nuovo standard di trattamento per i pazienti giovani con linfoma a cellule mantellari”.

Bibliografia

S. Le Gouill, et al. Rituximab maintenance versus wait and watch after four courses of R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation in previously untreated young patients with mantle cell lymphoma: first interim analysis of the phase III prospective LyMa trial, a LYSA study. ASH 2016; abstract 145. Leggi

LINFOMA MANTELLARE, REMISSIONI DURATURE CON REGIME A BASE DI BORTEZOMIB

In pazienti adulti con linfoma a cellule del mantello, l'aggiunta di bortezomib a un regime Hyper-CVAD (modificato VcR-CVAD), seguito da un mantenimento con rituximab ha portato a remissioni durature, con percentuali simili a quelle osservate con una chemioterapia più intensiva seguita dal trapianto autologo di cellule staminali. È quanto emerge dai risultati a lungo termine di uno studio multicentrico di fase II del Wisconsin Oncology Network (WON), presentato a San Diego in occasione del convegno annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

Dopo un follow-up mediano di 7,8 anni, due terzi dei pazienti erano vivi e il 50% era ancora in remissione, ha riferito la prima firmataria del lavoro, Julie E. Chang, dell'Università del Wisconsin di Madison.

“VcR-CVAD è un regime chemioterapico di moderata intensità che è tollerabile per molti pazienti anziani e adulti meno in forma affetti da linfoma a cellule del mantello come terapia di prima linea” ha sottolineato l'autrice.

La Chang ha ricordato alla platea che al momento non esiste una chiara terapia di prima linea standard per il linfoma a cellule del mantello. “Abbiamo ipotizzato che l'aggiunta di bortezomib avrebbe potuto migliorare la percentuale di risposta completa e il mantenimento con rituximab migliorare la durata della remissione.

Per testare quest'ipotesi, i ricercatori del WON hanno arruolato 30 pazienti adulti con linfoma a cellule del mantello confermato istologicamente non ancora sottoposti ad alcun trattamento o solo a un ciclo di CHOP o di chemioterapia CHOP-like.

I partecipanti sono stati sottoposti a sei cicli di 21 giorni di chemioterapia di induzione con il regime VcR-CVAD, costituito da rituximab (375 mg/m² ev) il giorno 1; bortezomib (1,3 mg/m²) nei giorni 1 e 4, ciclofosfamide (300 mg/m² ev ogni 12 ore) nei giorni da 1 a 3, doxorubicina (50 mg/m² ev somministrato in infusione continua) nei giorni 1 e 2; vincristina (1 mg ev) il giorno 3 e desametasone (40 mg per via orale) nei giorni da 1 a 4.

Il protocollo permetteva di adottare tutte le misure di supporto, tra cui la profilassi per la sindrome da lisi tumorale, trasfusioni e antibiotici. I pazienti che ottenevano almeno una risposta parziale venivano sottoposti a un consolidamento con rituximab (375 mg/m² ev a settimana per 4 settimane) seguita da un mantenimento con rituximab (375 mg/m² ev ogni 12 settimane per 5 anni).

L'età media dei partecipanti era di 61 anni (range: 48-74 anni), l'80% era di sesso maschile, tutti una malattia in stadio avanzato, il 60% era a medio o elevato dell'indice prognostico MIPI e sei avevano una morfologia blastica.

Le percentuali stimate di sopravvivenza libera da progressione a 6 anni e a sopravvivenza globale a 6 anni sono risultate rispettivamente del 53% (IC al 95% 38%-75%) e 70% (IC al 95% 55%-84%).

Né l'età né il punteggio MIPI hanno influenzato in modo significativo le possibilità di sopravvivenza libera da progressione o sopravvivenza globale, ma si è vista una tendenza verso una sopravvivenza inferiore tra pazienti ad alto rischio secondo l'indice MIPI.

Durante lo studio ci sono stati 10 decessi, di cui cinque dovuti alla progressione della malattia, tre a complicazioni dopo trapianto allogenico e due a cause non correlate. Nessun paziente che non era in progressione dopo 5 anni ha avuto successivamente una recidiva e non si sono manifestate tossicità tardive correlate al trattamento.

Un recente studio di fase III, pubblicato nel 2015 sul New England Journal of Medicine, ha confermato i vantaggi derivanti dall'aggiunta di bortezomib all'immunochemioterapia standard per il linfoma a cellule del mantello, ha osservato la Chang.

“VcR-CVAD rimane una scelta terapeutica efficace per il trattamento iniziale del linfoma mantellare, sia nei pazienti giovani sia in quelli più anziani” ha concluso l'autrice.

Bibliografia

J.E. Chang, et al. Durable Remissions with the VcR-CVAD Regimen for Mantle Cell Lymphoma (MCL), Regardless of Age: Long-Term Follow-up of a Wisconsin Oncology Network (WON) Study. ASH 2016; abstract 149. [Leggi](#)



LINFOMA MANTELLARE, RISPOSTE DURATURE E BASSA TOSSICITÀ CON NUOVO REGIME D'INDUZIONE

Un nuovo regime di induzione contenente bendamustina, rituximab e citarabina a doseaggio più basso più è apparso molto efficace e sicuro in pazienti anziani con linfoma a cellule del mantello in uno studio della Fondazione Italiana Linfomi (FIL), presentato all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Carlo Visco, del dipartimento di ematologia e terapia cellulare dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza, ha spiegato che una terapia di induzione a base di rituximab, bendamustina e citarabina (R-BAC) si è dimostrata molto attiva nel linfoma a cellule mantellari in un precedente studio di fase II pubblicato sul Journal of Clinical Oncology; questo regime è apparso ben tollerato, ma le tossicità ematologiche sono state abbastanza rilevanti, specialmente in termini di trombocitopenia di grado 3-4, e ciò ne ha limitato l'impiego.

Visco e i colleghi della FIL hanno quindi provato a valutare se abbassando la dose di citarabina a 500 mg/m² (anziché 800 mg/m² come negli studi precedenti) sia possibile ridurre l'incidenza delle tossicità ematologiche, pur mantenendo l'efficacia del trattamento.

“Il razionale alla base della combinazione di bendamustina e citarabina risiede nel fatto che entrambi i farmaci sono molto attivi come agenti singoli in questa popolazione di pazienti” ha detto l'autore. “Si è visto che citarabina è estremamente utile

nei pazienti più giovani con linfoma mantellare e quando i due farmaci vengono somministrati consecutivamente hanno un effetto fortemente sinergico”.

Per lo studio presentato all'ASH, i ricercatori italiani hanno arruolato presso 29 centri 57 pazienti di età superiore a 60 anni (età media: 71 anni; range: 61-79; il 75% uomini), tutti non idonei per il trapianto autologo.

Il Mantle Cell International Prognostic Index (MIPI) era basso nel 15% dei partecipanti, intermedio nel 40% e alto nel 45%.

I pazienti sono stati trattati con rituximab 375 mg/m² ev il giorno 1, bendamustina 70 mg/m² ev nei giorni 2 e 3, e citarabina 500 mg/m² ev nei giorni da 2 a 4 (regime R-BAC500).

L'endpoint primario era la percentuale di remissione completa, mentre la risposta molecolare in base a obiettivi specifici di IGH o BCL1, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) erano endpoint secondari.

Lo studio era articolato in due fasi. La prima comprendeva 19 pazienti e sarebbe stata interrotta se meno di otto pazienti avessero avuto una risposta completa o più di sette pazienti avessero manifestato tossicità. La seconda ha coinvolto 38 pazienti e sarebbe stata interrotta se meno di 28 pazienti avessero avuto una risposta completa o più di 18 pazienti avessero manifestato tossicità.

Il follow-up è stato di 34 mesi (range: 28-52).

Tutti i 57 pazienti hanno fatto almeno due cicli del regime studiato, di cui 54 ne hanno fatti almeno quattro e 38 almeno sei (mediana: 5,3 cicli).

La percentuale di risposta complessiva - tutte risposte complete - è risultata del 91%, mentre nel 4% della coorte si è osservata una progressione della malattia.

In 28 pazienti dopo il ciclo 2 si è rilevata la presenza di malattia residua minima, in 45 pazienti alla fine della terapia e in 28 pazienti 12 mesi dopo la fine dello studio. La percentuale di risposta molecolare alla fine del trattamento è risultata del 76% sul sangue periferico e 55% sui campioni di midollo osseo.

L'OS a 2 anni è risultata dell'86% (IC al 95% 74-93), la PFS a 2 anni è stata dell'81% (IC al 95% 74-93) e la durata della risposta è stata del 90% (IC al 95% 85-94).

Un'analisi post-hoc ha evidenziato una correlazione tra punteggio del MIPI e PFS. Un indice di proliferazione Ki-67 elevato ($\geq 30\%$) e la variante blastoide sono risultati i fattori i predittivi indipendenti più forti di la PFS a 2 anni è risultata significativamente inferiore rispetto ai pazienti con varianti classiche e un indice di proliferazione basso (41% contro 97%; $P < 0,0001$).

Tossicità ematologiche di grado 4 si sono manifestate nel 27% dei partecipanti. La neutropenia ha avuto un'incidenza del 35% e la trombocitopenia un'incidenza del 36%. Le tossicità extra-ematologiche, ha riferito Visco, sono state per lo più cardiache (5%).

Inoltre, il 72% della coorte ha richiesto almeno una riduzione della dose e il 40% ha avuto almeno un episodio di tossicità rilevante. Tuttavia, ha detto l'ematologo, "il regime è stato molto ben tollerato e gli eventi di grado 3 o 4 sono stati pochi".



“I nostri risultati supportano l’impiego del regime R-BAC500 come terapia di prima linea per i pazienti anziani con linfoma a cellule mantellari” ha concluso Visco. A proposito delle tossicità ematologiche, l’autore ha detto che la loro incidenza ha superato i limiti specificati dal protocollo, ma sono risultate gestibili riducendo la dose e utilizzando una dose ridotta di citarabina rispetto alla precedente esperienza.

Visco ha anche sottolineato come si siano ottenute risposte durature senza fare una terapia di mantenimento e come la PFS sia risultata superiore in confronto a quella ottenuta con i regimi riportati in precedenza.

Stefan K. Barta, del Fox Chase Cancer Center di Philadelphia, ha osservato che lo studio della FIL è uno studio importante per i pazienti con linfoma a cellule del mantello perché ad oggi non esiste realmente nessun trattamento standard per questi pazienti.

“Anche riducendo la dose di citarabina rispetto al loro studio precedente, i ricercatori hanno ottenuto ottimi risultati, con una percentuale di risposta molto elevata e, soprattutto, un altissima percentuale di risposta molecolare. Sappiamo che la remissione molecolare profonda può essere un marker surrogato per la sopravvivenza a lungo termine, quindi sappiamo quanto sia importante raggiungerla per i pazienti con linfoma a cellule del mantello” ha commentato l’esperto.

“Anche se questo regime è apparso meno tossico del precedente, un quarto dei pazienti non è stato in grado di fare tutti i sei cicli di trattamento” ha rimarcato, tuttavia, l’ematologo. “Anche se questo studio conferma che bendamustina e rituximab più

citarabina possono portare a risposte profonde, non sappiamo ancora esattamente come usare questi farmaci. Per esempio, somministrare citarabina insieme con bendamustina e rituximab potrebbe non essere il modo migliore di utilizzarli. Potrebbe essere meglio somministrarli in modo alternato o consecutivo. Queste sono questioni che andranno affrontate”.

Barta ha anche detto che sarebbe interessante capire se sia possibile aggiungere nuovi agenti biologici, come gli inibitori del proteasoma o inibitori del BCR o di Bcl2 a bendamustina e rituximab, invece di citarabina, soprattutto nei pazienti con Ki67 elevato e con la variante blastoide. Ciò potrebbe rendere un po’ meno tossico il trattamento per i pazienti più anziani, preservando l’efficacia o addirittura migliorando i risultati nei pazienti ad alto rischio.

Da vedere anche se si possa utilizzare questo regime, e con quali risultati, nei pazienti più giovani, che tradizionalmente sono trattati con regimi intensivi seguiti da un trapianto autologo di cellule staminali.

Bibliografia

C. Visco, et al. *Rituximab, Bendamustine and Cytarabine (RBAC500) As Induction Therapy in Elderly Patients with Mantle Cell Lymphoma: Final Results of a Phase 2 Study from the Fondazione Italiana Linfomi*. ASH 2016; abstract 472. [Leggi](#)

STUDIO ZUMA-1: RISPOSTE MOLTO PROMETTENTI CON LE CAR T-CELLS KTE-C19 NEL LINFOMA NON-HODGKIN REFRATTARIO

Quasi l'80% dei pazienti con linfoma non-Hodgkin refrattario al trattamento ha ottenuto una risposta obiettiva dopo essere stato trattato con KTE-C19, l'immunoterapia con CAR T-cells anti-CD19 di Kite Pharmaceuticals, nello studio pivotal di fase II ZUMA-1, presentato a San Diego al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

Quasi la metà dei pazienti, il 52%, ha ottenuto una risposta completa, che si è osservata rapidamente, di solito già alla prima valutazione. In un sottogruppo di 62 pazienti seguiti per 3 mesi, il 39% aveva ancora una risposta completa. Inoltre, l'immunoterapia con CAR T-cells KTE-C19 si è dimostrata molto attiva contro il linfoma diffuso a cellule B, il linfoma a cellule B primitivo del mediastino e il linfoma follicolare trasformato.

Le risposte, comprese quelle complete, sono state osservate in pazienti che erano in progressione dopo un trapianto autologo di cellule staminali e in pazienti in cui la malattia si era dimostrata refrattaria a due o più linee di terapia precedenti.

“Lo studio ZUMA-1 è il primo studio multicentrico cardine sulle CAR T-cells anti-CD19 nel linfoma non-Hodgkin refrattario e aggressivo. La percentuale di successo nel processo di produzione è stata del 99%” ha spiegato il primo firmatario dello studio Sattva S. Neelapu, dell'MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas.

Gli eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati prevalentemente di tipo ematologico, tra cui la neutropenia in due terzi dei pazienti. La sindrome da rilascio di citochine - l'effetto avverso forse più temuto del trattamento con CAR T-cells - e gli eventi neurologici di grado ≥ 3 si sono verificati nel 13% e 29% dei pazienti, rispettivamente, ma generalmente sono stati reversibili e non ci sono stati casi di edema cerebrale. Tre pazienti sono morti durante il trattamento, ma due decessi non sono risultati correlati al trattamento stesso.

“La gestione degli eventi avversi è stata implementata in 22 centri, molti dei quali non avevano un'esperienza pregressa nell'immunoterapia con CAR T-cells” ha sottolineato Neelapu.

Prima di questo studio e dello studio ELIANA - un altro trial multicentrico su un'immunoterapia con CAR T-cells (l'immunoterapia CTL019 anti-CD19 di Novartis) anch'esso presentato all'ASH - questa terapia era stata sperimentata solo in singoli centri universitari, con personale appositamente addestrato ed esperto nel trattamento degli effetti avversi di questa tecnica.

Gli studi ZUMA-1 ed ELIANA, ha sottolineato in apertura del congresso Charles Abrahms, presidente dell'ASH e professore di medicina presso l'Università della Pennsylvania e il Children's Hospital di Philadelphia, sono importanti anche perché dimostrano, al di là dei risultati di efficacia, come quest'approccio possa essere praticato in sicurezza anche in un contesto più ampio, al di fuori dell'accademia.

Quanto alle percentuali di risposta, Neelapu ha ricordato alla platea che una recente metanalisi presentata all'ultimo congresso dell'ASCO e relativa a 635 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario ha evidenziato una percentuale di risposta obiettiva del 26%, una percentuale di risposta completa dell'8% e una sopravvivenza globale (OS) mediana di 6,6 mesi, suggerendo una prognosi infausta e definendo i valori di riferimento per i confronti storici.

Nello studio ZUMA-1 "abbiamo osservato una percentuale di risposta completa sei volte superiore rispetto ai risultati storici, altamente significativa ($P < 0,0001$) e il 39% delle risposte era ancora presente a 3 mesi" ha rimarcato Neelapu.

La necessità di approcci innovativi e più efficaci per il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B aggressivo e refrattario ha dato impulso allo sviluppo e alla valutazione dell'immunoterapia con le CAR T-cells. Il costrutto KTE-C19 è costituito da un dominio extracellulare contenente il frammento a catena singola variabile FMC63, che riconosce e lega l'antigene CD19 sulla superficie delle cellule tumorali e i domini intracellulari CD28 e C3-zeta per evitare l'attivazione di segnali nascosti alle cellule T.

KTE-C19 è stato valutato nello studio multicentrico di fase I/II ZUMA-1, che ha coinvolto pazienti con linfoma non-Hodgkin refrattario al trattamento, tra cui pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma a cellule B primitivo del mediastino e linfoma follicolare trasformato.



Nella fase I dello studio, la percentuale di risposta completa a 12 mesi è stata del 43%.

La fase II dello studio ha coinvolto 93 pazienti, di cui 73 con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario e 21 con linfoma a cellule B primitivo del mediastino o linfoma follicolare trasformato refrattario. Tutti i partecipanti avevano una malattia refrattaria alla chemioterapia, con la refrattarietà intesa come assenza di risposta all'ultima chemioterapia o lo sviluppo di una recidiva entro 12 mesi dal trapianto autologo di cellule staminali. Inoltre, erano stati sottoposti a una mediana di tre linee di terapia precedenti e alcuni erano stati trattati con ben 12 regimi.

Dopo un mese di follow-up, il 71% dei pazienti aveva raggiunto una risposta obiettiva, che nel 38% dei casi era una risposta completa. Nel sottogruppo con linfoma diffuso a grandi cellule B, la percentuale di risposta complessiva è risultata del 68% e quella di risposta completa del 33%, mentre nel sottogruppo con linfoma a cellule B primitivo del mediastino o linfoma follicolare trasformato le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente dell'80% e 52%.

Fra i 62 pazienti seguiti per almeno 3 mesi, la percentuale di risposta obiettiva è risultata del 76% e quella di risposta completa del 52%. Questo gruppo comprendeva 51 pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B, nei quali la risposta complessiva è stata del 47% e quella completa del 47%, e 11 con linfoma a cellule B primitivo del mediastino o linfoma follicolare trasformato, nei quali la risposta complessiva è stata del 91% e quella completa del 73%.

L'effetto del trattamento è rimasto coerente nei diversi gruppi di covariate chiave: lo stadio della malattia, il punteggio di rischio, lo score CD19 H, il rapporto CD4/CD8, l'uso di steroidi e l'esposizione a tocilizumab.

L'incidenza complessiva degli eventi avversi di grado ≥ 3 è stata del 92% e i più frequenti manifestati durante il trattamento sono stati neutropenia (63%), anemia (42%), leucopenia (40%), neutropenia febbrile (29%), trombocitopenia (26%), encefalopatia (19%), ipofosfatemia (17%) e diminuzione della conta linfocitaria (17%).

Sulla base dei risultati dello studio ZUMA-1, Kite Pharmaceuticals ha da poco presentato alla Food and Drug Administration la domanda di approvazione di KTE-C19 come trattamento per i pazienti con linfoma non Hodgkin a cellule B aggressivo recidivato/refrattario che non possono essere sottoposti al trapianto autologo di cellule staminali. Nel dicembre 2015 l'immunoterapia cellulare di Kite aveva ricevuto la designazione di 'breakthrough therapy', che consentirà all'azienda di sottoporre nuovi risultati all'agenzia fino alla fine del primo trimestre del 2017.

Bibliografia

S.S. Neelapu, et al. *KTE-C19 (anti-CD19 CAR T Cells) Induces Complete Remissions in Patients with Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results from the Pivotal Phase 2 ZUMA-1*. ASH 2016; abstract LBA6. [Leggi](#)

ACALABRUTINIB IN MONOTERAPIA PROMETTENTE CONTRO LA SINDROME DI RICHTER

Il trattamento con l'inibitore di BTK di nuova generazione acalabrutinib, utilizzato in monoterapia, ha portato a una percentuale di risposta obiettiva (ORR) del 38,1% nei pazienti con trasformazione di Richter (o sindrome di Richter, la trasformazione di una leucemia linfatica cronica o un linfoma a piccoli linfociti in un linfoma aggressivo diffuso a grandi cellule B) nello studio di fase I/II ACE-CL-001 presentato a San Diego al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

Nello studio, che è tuttora in corso, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 2,1 mesi, la durata mediana della risposta di 5,2 mesi (range: 0,3-6,5+) e il tempo mediano di trattamento di 3,4 mesi (range: 1,7-12,0). Due pazienti che hanno risposto all'inibitore sono stati poi sottoposti al trapianto di cellule staminali.

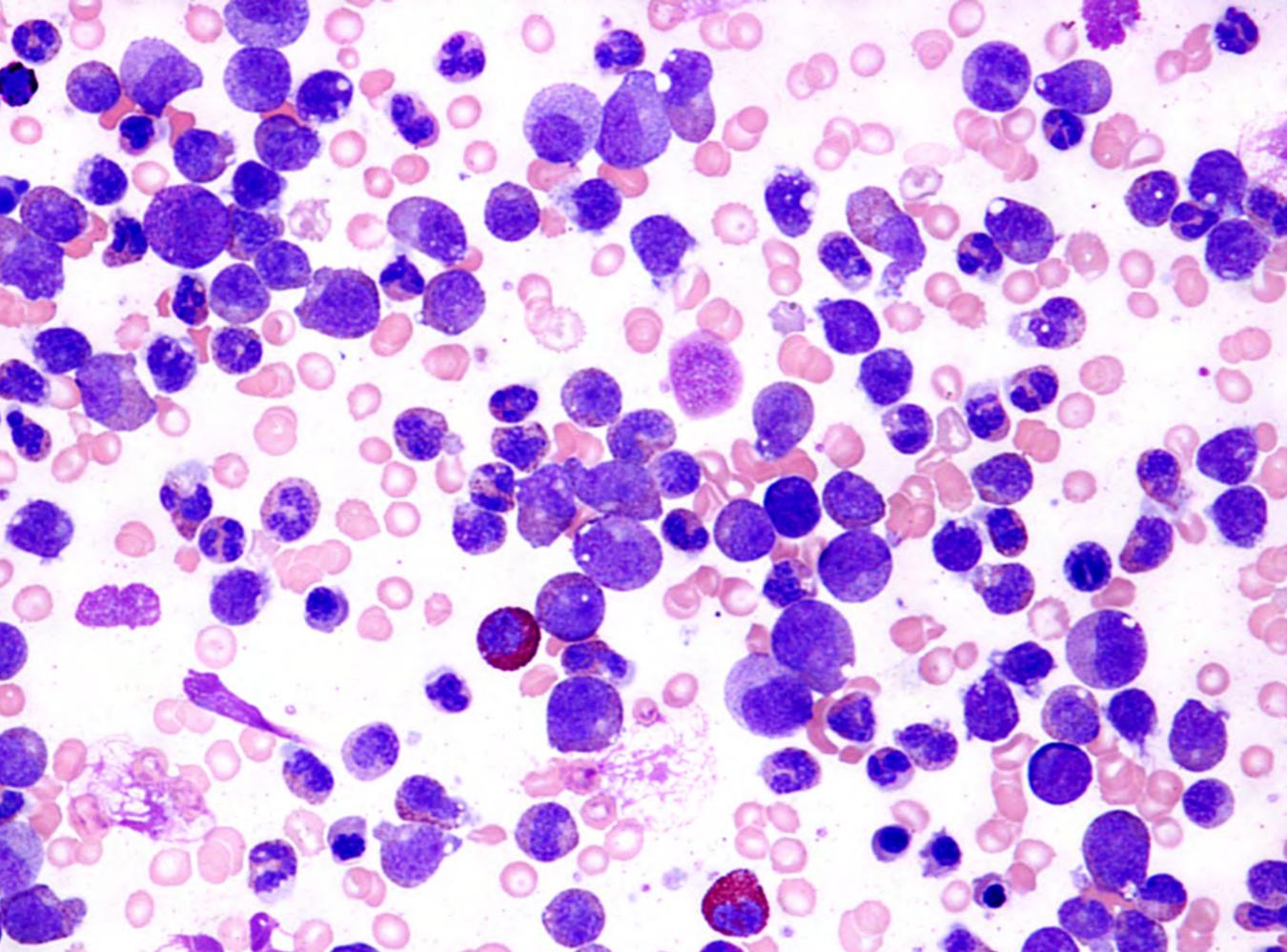
“Acalabrutinib ha indotto una risposta completa e risposte parziali in un gruppo di pazienti fortemente pretrattati con sindrome di Richter, che è un sottogruppo con prognosi molto sfavorevole” ha detto il primo firmatario dello studio Peter Hillmen, del Dipartimento di Ematologia del Churchill Hospital Cancer Centre di Oxford. “I dati iniziali sull'impiego di acalabrutinib in monoterapia nei pazienti con trasformazione di Richter suggeriscono che vale la pena fare ulteriori studi sul farmaco in combinazione con la chemioimmunoterapia o con altre terapie mirate” ha aggiunto l'autore.

Lo studio ACE-CL-001 ha arruolato 29 pazienti con sindrome di Richter, con istologie primarie di linfoma diffuso a grandi cellule B con sottostante leucemia linfatica cronica (25 pazienti), leucemia linfatica cronica trasformata in leucemia prolinfatica (3 pazienti) e linfoma follicolare trasformato in linfoma diffuso a grandi cellule B (un paziente).

Acalabrutinib è stato somministrato alla dose di 200 mg due volte al giorno, il doppio rispetto alla dose standard utilizzata in altri studi. Hillmen ha spiegato che si è utilizzato un dosaggio più elevato per contrastare l'aggressività della sindrome di Richter.

I partecipanti erano già stati sottoposti a una mediana di quattro terapie precedenti (range: 0-13) e quasi la metà era già stata trattata in precedenza con ibrutinib (48%). Il tempo mediano trascorso dalla diagnosi iniziale di leucemia linfatica cronica era di 5 anni (range: 1-21). Il performance status ECOG era ≤ 1 nel 79% dei pazienti e gli autori hanno escluso i soggetti con un coinvolgimento del SNC e affetti da malattie cardiovascolari.

La percentuale di risposta completa è stata del 9,5% e quella di risposta parziale del 28,6%. Un ulteriore 23,8% dei pazienti ha mostrato una stabilizzazione della malattia. Nei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B correlato alla leucemia linfatica cronica, l'ORR è stata del 32%. Entrambe le risposte complete si sono ottenute in pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B, uno dei quali ha fatto un trapianto di cellule staminali; anche



un secondo paziente che aveva ottenuto una risposta parziale è stato poi sottoposto al trapianto di cellule staminali.

Nei pazienti non trattati in precedenza con ibrutinib (12), l'ORR è stata del 42% (IC al 95% 15-72), mentre in quelli pretrattati con ibrutinib del 33% (IC al 95% 8-70). Hillmen ha sottolineato che dei nove pazienti che avevano sviluppato una trasformazione di Richter nonostante il trattamento con ibrutinib, tre hanno poi mostrato una risposta ad acalabrutinib.

Al momento dell'analisi effettuata nel settembre 2016, il 17,2% dei pazienti era ancora nello studio. La principale dell'eventuale interruzione è stata la progressione della malattia nel 48,3% dei casi, seguita dal decesso, nel 17,2%, mentre non ci sono state interruzioni a causa di eventi avversi.

Gli eventi avversi di qualsiasi grado osservati con maggiore frequenza sono stati cefalea (41%), diarrea (35%), anemia (31%),

affaticamento (24%), artralgia (17%) e mal di schiena (17%). L'incidenza degli eventi avversi di grado ≥ 3 è stata del 62% e i più comuni sono stati anemia (14%), neutropenia (14%), ipercalcemia (10%) e mal di schiena (10%).

Eventi avversi gravi si sono verificati nel 55% dei pazienti e i più frequenti sono stati l'ipercalcemia (10%), l'affaticamento (7%) e il danno renale acuto (7%). Due pazienti hanno manifestato un evento avverso di grado 5 (ascesso cerebellare e sepsi) ed entrambi gli eventi di grado 5 sono stati considerati estranei al farmaco in studio.

“Il dosaggio di acalabrutinib pari a 200 mg di due volte al giorno ha dimostrato di essere tollerabile, senza eventi avversi inattesi” ha detto Hillmen, aggiungendo che molti degli eventi avversi manifestati erano correlati alla malattia di base.

Oltre che nella sindrome di Richter, acalabrutinib ha già mostrato risultati promettenti anche come trattamento per la leucemia linfatica cronica. In uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine, acalabrutinib in monoterapia alla dose di 100 mg due volte al giorno ha portato a un'ORR del 95% nei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria/linfoma a piccoli linfociti. Inoltre, in uno studio presentato all'ultimo congresso dell'ASCO, acalabrutinib utilizzato come terapia di prima linea ha portato a un'ORR del 97%.

Il nuovo inibitore di BTK è attualmente messo a confronto col suo predecessore, ibrutinib, in uno studio di fase III su pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata ad alto rischio; inoltre, è in fase di studio, da solo o in combinazione con obinutuzumab, contro clorambucile e obinutuzumab.

Bibliografia

P. Hillmen, et al. Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Richter Transformation from the Phase 1/2 ACE-CL-001 Clinical Study. ASH 2016; abstract 60. [Leggi](#)

LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO, DALL'ASH CONFERME PER PEMBROLIZUMAB NELLE FORME RECIDIVANTI O REFRATTARIE

Al congresso dell'American Society of Hematology (ASH) sono stati presentati i dati relativi agli studi KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013, sull'anti-PD-1 pembrolizumab in pazienti con linfoma di Hodgkin classico refrattario o in recidiva, che hanno mostrato un tasso di risposta complessiva rispettivamente del 69% e del 58%.

Lo studio KEYNOTE-013, con un follow-up mediano di 29 mesi, ha evidenziato risposte della durata di oltre 12 mesi nel 70% dei pazienti che hanno risposto alla terapia. Questi dati hanno supportato la domanda di approvazione sottoposta di recente alla Food and Drug Administration.

“Al congresso dell'American Society of Hematology è stato presentato l'update dello studio di fase Ib KEYNOTE-013, relativo all'utilizzo di pembrolizumab nel setting dei pazienti con linfoma di Hodgkin in recidiva o refrattario; i risultati hanno confermato l'efficacia di pembrolizumab e, soprattutto, la durata della risposta ottenuta. Sono stati presentati anche i dati relativi allo studio di fase II KEYNOTE-087 in pazienti con linfoma di Hodgkin in recidivato o refrattario trattati con pembrolizumab e stratificati in funzione del timing del pregresso utilizzo di bentruximab vedotin (pre- o post-trapianto autologo) e nel setting di pazienti ineleggibili al trapianto autologo; i risultati dello studio hanno dimostrato la medesima efficacia in termini di risposta globale e risposta completa nei tre diversi sottogruppi ed in particolare la percentuale di risposta completa nello studio di fase II è leggermente superiore a quello dello studio di fase Ib” ha afferma-

to Pier Luigi Zinzani, professore associato di ematologia all'Istituto di Ematologia 'L. e A. Seràgnoli' dell'Università di Bologna.

Risultati dello studio KEYNOTE-087

KEYNOTE-087 è uno studio multicentrico, di fase II, in aperto, di coorte, in cui si è stimata l'attività di pembrolizumab (200 mg in dose fissa ogni 3 settimane) in monoterapia in pazienti con linfoma di Hodgkin classico in recidiva o refrattario, suddivisi in tre coorti. Endpoint primari erano la sicurezza complessiva, la tollerabilità e la percentuale di risposta complessiva (ORR) valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR), mentre gli endpoint secondari erano l'ORR (con revisione valutata dallo sperimentatore), la durata della risposta, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS).

Le tre coorti servivano a valutare le misure di outcome in pazienti con malattia in progressione dopo un trapianto autologo di cellule staminali e successivo trattamento con brentuximab vedotin (coorte 1), pazienti nei quali la chemioterapia di salvataggio aveva fallito e non erano eleggibili al trapianto e avevano malattia in progressione dopo trattamento con brentuximab vedotin (coorte 2) e pazienti con malattia in progressione dopo trapianto e che non avevano ricevuto brentuximab vedotin dopo questo (coorte 3).

Nei 210 pazienti arruolati, l'ORR è risultata del 69,0% (n = 145; IC 95% 62,3-75,2) con BIRC e il tasso di remissione completa

era del 22,4% (n = 47; IC 95% 16,9-28,6). In tutte le coorti, il 93% dei pazienti ha manifestato una riduzione della massa tumorale (n = 192).

Per ciascuna coorte, i dati hanno indicato:

- Nella coorte 1 (n = 69), l'ORR è risultata del 73,9% (n = 51; IC 95% 61,9-83,7), con remissioni complete nel 21,7% dei pazienti (n = 15; IC 95% 12,7-33,3) e remissioni parziali nel 52,2% (n = 36; IC 95% 39,8-64,4). Un ulteriore 15,9% dei pazienti ha mostrato una stabilizzazione della malattia (n = 11; IC 95% 8,2-26,7) e il 7,2% una progressione del tumore (n = 5; IC 95% 2,4-16,1). Inoltre, l'82,2% dei pazienti responder ha avuto una risposta della durata di almeno 6 mesi.
- Nella coorte 2 (n = 81), l'ORR è risultata del 64,2% (n = 52; IC 95% 52,8-74,6), con remissioni complete nel 24,7% dei pazienti (n = 20; IC 95% 15,8-35,5) e remissioni parziali nel 39,5% (n = 32; IC 95% 28,8-51,0). Un ulteriore 12,3% dei pazienti ha mostrato una stabilizzazione della malattia (n = 10; IC 95% 6,1-21,5) e il 21,0% una progressione del tumore (n = 17; IC 95% 12,7-31,5). Inoltre, il 70% dei pazienti responder ha avuto una risposta della durata di almeno 6 mesi.
- Nella coorte 3 (n = 60), l'ORR è risultata del 70,0% (n = 42; IC 95% 56,8-81,2), con remissioni complete nel 20,0% dei pazienti (n = 12; IC 95% 10,8-32,3) e remissioni parziali nel 50,0% (n = 30; IC 95% 36,8-63,2). Un ulteriore 16,7% dei pazienti ha mostrato una stabilizzazione della malattia (n = 10; IC 95% 8,3-28,5) e il 13,3% una progressione del tumore (n = 8; IC 95% 5,9-24,6). Inoltre, il 75,6% dei pazienti responder ha avuto una risposta della durata di almeno 6 mesi.

I risultati comprendono anche un'analisi dei pazienti con malattia primaria refrattaria (n = 73), definita come un fallimento dell'ottenimento di una risposta completa o parziale al trattamento di prima linea. In questa popolazione di pazienti, l'ORR



(valutata mediante BIRC) è risultata del 79,5% (n = 58; IC 95% 68,4-88,0). Inoltre, un'ORR del 67,8% (IC 95% 59,6-75,3) è stata riportata in pazienti in recidiva dopo tre o più linee di terapia (n = 99/146).

Il profilo di sicurezza di pembrolizumab è risultato in linea con quanto osservato in precedenti studi. Gli eventi avversi più comuni correlati al trattamento sono stati ipotiroidismo (12,4%), febbre (10,5%), fatigue (9,0%), rash (7,6%), diarrea (7,1%), cefalea (6,2%), nausea (5,7%), tosse (5,7%) e neutropenia (5,2%). Gli eventi avversi di grado 3 o 4 più comuni correlati al trattamento sono stati neutropenia (2,4%), diarrea (1,0%) e dispnea (1,0%). Tra gli eventi avversi immuno-mediati si sono manifestati polmonite (2,9%), ipertiroidismo (2,9%), colite (1,0%) e miosite (1,0%). Inoltre, sono state registrate nove interruzioni della terapia per eventi avversi correlati al trattamento, ma nessun decesso legato alla terapia.

Risultati dello studio KEYNOTE-013

KEYNOTE-013 è uno studio di fase 1b, multicentrico, non randomizzato, tuttora in corso, che sta valutando in circa 200 pazienti la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di pembrolizumab in monoterapia in pazienti con tumori ematologici, tra cui sindromi mielodisplastiche, mieloma multiplo, linfoma di Hodgkin classico, linfoma mediastinico a grandi cellule B e alcuni tipi di linfoma non Hodgkin. Endpoint primari dello studio erano la sicurezza complessiva, la tollerabilità e il tasso di remissione completa (misurato con i criteri di risposta dell'International Harmonization Project), mentre erano endpoint secondari l'ORR, la durata della risposta, la PFS e l'OS.

In una coorte dello studio si è valutato pembrolizumab in monoterapia (10 mg/kg ogni 2 settimane) in pazienti con linfoma di Hodgkin classico in recidiva o refrattario, in progressione durante o dopo trattamento con brentuximab vedotin successivo al fallimento del trapianto autologo di cellule staminali o che

non erano eleggibili al trapianto. La risposta è stata determinata alla settimana 12 e successivamente ogni 8 settimane in base ai criteri 2007 dell'International Harmonization Project.

In tutti i 31 pazienti arruolati nella coorte con linfoma di Hodgkin classico l'ORR è risultata del 58% (n = 18; IC 95% 39-76), valutata mediante BIRC, e il tasso di remissione completa è risultato del 19% (n = 6; IC 95% 8-38). Il 39% dei pazienti ha ottenuto una remissione parziale (n = 12; IC 95% 22-58) e il 23% una stabilizzazione della malattia (n = 7; IC 95% 10-41). La durata mediana della risposta non è stata ancora raggiunta (range: da 0,0+ a 26,1+ mesi) e il 70% dei pazienti responder ha mostrato una risposta della durata di almeno 12 mesi. La durata mediana del follow-up è stata di 29 mesi.

La PFS mediana misurata mediante BIRC è risultata di 11,4 mesi (range: 4,9-27,8). La PFS a 6 mesi è risultata del 66% e quella a 12 mesi del 48%. L'OS mediana non è stata raggiunta, mentre l'OS a 6 e a 12 mesi sono risultate rispettivamente del 100% e 87%.

Il profilo di sicurezza di pembrolizumab è apparso in linea con quanto osservato in precedenti studi. Gli eventi avversi più comuni correlati al trattamento sono stati diarrea (19%), ipotiroidismo (13%), polmonite (13%), nausea (13%), fatigue (10%) e dispnea (10%). Gli eventi avversi di grado 3 o 4 più comuni correlati al trattamento sono stati colite (3%), dolore all'ascella (3%), aumento dell'AST (3%), gonfiore alle articolazioni (3%), dolore dorsale da sindrome nefrosica (3%) e dispnea (3%). Eventi avversi che hanno portato all'interruzione della terapia sono stati la sindrome nefrosica (di grado 3), la malattia interstiziale polmonare (di grado 2) e la polmonite (di grado 2), mentre non è stato registrato nessun decesso correlato alla terapia.



Dott. Carlo Visco

Novità dall'ASH 2016 sulla terapia del linfoma mantellare

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Francesco Zaja

Linfomi di derivazione T linfocitaria, novità in terapia dall'ASH 2016

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott.ssa Simonetta Viviani

Novità dall'ASH 2016 sulla terapia del linfoma di Hodgkin

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Luigi Rigacci

Novità dall'ASH 2016 sul trattamento dei linfomi indolenti

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Maurizio Martelli

Linfomi aggressivi di derivazione B linfocitaria, il punto sulla terapia dall'ASH 2016

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott.ssa Annalisa Chiappella

Terapie di salvataggio nei linfomi follicolari e a grandi cellule: novità dal congresso ASH 2016

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott. Umberto Vitolo

Linfoma follicolare, obinutuzumab in prima linea ritarda la progressione

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott. Umberto Vitolo

Linfoma diffuso a grandi cellule B, risultati dello studio GOYA presentati all'ASH 2016

 **GUARDA IL VIDEO**

MIELOMA MULTIPLO

- Mieloma multiplo, dopo il trapianto autologo sufficiente il mantenimento con lenalidomide 34
- Mieloma multiplo recidivato/refrattario, molto efficace la combinazione pembrolizumab-pomalidomide-desametasone 38
- Mieloma multiplo, benefici di daratumumab si mantengono nel tempo 41
- Mieloma multiplo di nuova diagnosi, doppio trapianto pare meglio del singolo, specie con citogenetica ad alto rischio e prognosi sfavorevole 45



MIELOMA MULTIPLA, DOPO IL TRAPIANTO AUTOLOGO SUFFICIENTE IL MANTENIMENTO CON LENALIDOMIDE

Di fronte a un paziente con mieloma multiplo sottoposto al trapianto autologo di cellule staminali, un approccio post-trapianto più intensivo non offre necessariamente un beneficio maggiore rispetto a quello standard. Lo si evince dai risultati dello studio di fase III StaMINA, uno dei lavori più importanti presentati a San Diego durante il congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Lo standard of care dopo l'autotrapianto è attualmente considerato il trattamento di mantenimento con lenalidomide, che ha dimostrato di migliorare sia la sopravvivenza libera da progressione (PFS) sia la sopravvivenza globale (OS). I risultati del nuovo trial suggeriscono che nella maggior parte dei pazienti questa strategia è sufficiente ed è quindi quella preferibile.

Nello studio, infatti, sono stati confrontati tre diversi approcci post-trapianto, di cui uno era il mantenimento con lenalidomide, e tutti e tre hanno dato risultati simili. In particolare, si è visto che trattamenti aggiuntivi come un secondo autotrapianto o l'utilizzo della tripletta lenalidomide-bortezomib-desametasone (RVD) come consolidamento non hanno dato risultati significativamente migliori in termini di PFS od OS rispetto allo standard.

“La PFS stimata a 38 mesi nei tre bracci variava dal 52% al 56%. Ancora più evidenti i risultati relativi all'OS, stimata tra l'82%

e l'85% nei tre bracci, senza differenze significative tra l'uno e l'altro” ha riferito il primo firmatario dello studio, Edward A. Stadtmauer, dell'Abramson Cancer Center dell'Università della Pennsylvania di Philadelphia

“Questi dati suggeriscono che le aggiunte alla terapia standard per il mieloma multiplo non migliorano il beneficio per i pazienti” ha detto Stadtmauer. “Sulla base di questi risultati, credo che sarebbe ragionevole confrontare eventuali nuovi trattamenti con la terapia standard a base di melfalan seguita da un singolo trapianto autologo di cellule staminali, seguito a sua volta da un mantenimento con lenalidomide.

Stadtmauer ha ricordato alla platea che, nonostante i progressi notevoli nella terapia del mieloma multiplo compiuti negli ultimi 10 anni, in molti pazienti la malattia finisce per progredire. Anche se il mantenimento con lenalidomide dopo il trapianto autologo ha dimostrato di migliorare gli outcome, il ruolo di interventi ulteriori dopo l'autotrapianto, come un secondo trapianto o il consolidamento con una tripletta, era ancora da capire. Da qui il rationale dello studio StaMINA.

“C'è sempre spazio per migliorare. Bisogna studiare attivamente nuove terapie e nuovi interventi per vedere quanto beneficio possono aggiungere al trattamento iniziale dei pazienti con mieloma” ha detto Stadtmauer.

Più trattamento non aggiunge un beneficio

Nello studio StaMINA, i ricercatori hanno arruolato dal giugno 2010 al novembre 2013 presso 54 centri 758 pazienti con mieloma multiplo sintomatico candidabili al trapianto, di cui il 24% considerati ad alto rischio. I partecipanti dovevano avere non più di 70 anni e l'età mediana era di 57 anni (range: 20-70).

Tutti sono stati sottoposti all'induzione con melfalan 200 mg/m² e all'autotrapianto seguito dal trattamento di mantenimento con lenalidomide, ma un gruppo è stato sottoposto anche a un secondo autotrapianto e un altro gruppo a quattro cicli di con-

solidamento con la tripletta RVD (lenalidomide 15 mg/die nei giorni 1-14, bortezomib 1,3 mg/m² nei giorni 1, 4, 8 e 11 e desametasone 40 mg nei giorni 1, 8 e 15 ogni 21 giorni).

Tutti i bracci comprendevano il mantenimento con lenalidomide (alla massima dose tollerata, fino a 15 mg al giorno per via orale) fino alla progressione della malattia ed erano consentite modifiche della dose in caso di tossicità.

Il follow-up mediano disponibile dal momento della randomizzazione era di 38 mesi e Stadtmauer ha spiegato che il follow-up continuerà fino alla fine del trattamento.



Gli interventi post-trapianto aggiuntivi rispetto al solo mantenimento con lenalidomide non hanno mostrato di migliorare in modo significativo la PFS a 38 mesi (endpont primario dello studio), che è risultata del 57% nel braccio sottoposto al consolidamento aggiuntivo con la tripletta RVD e 56% nel braccio sottoposto al trapianto tandem contro 52% nel braccio trattato solo con lenalidomide (P = 0,37).

I risultati sono stati simili per quanto riguarda l'OS a 38 mesi, che è risultata rispettivamente dell'86%, 82% e 83%.

Le incidenze cumulative della progressione della malattia a 38 mesi sono state rispettivamente del 42%, 42% e 47%.

Nei pazienti ad alto rischio, la PFS a 38 mesi è risultata compresa tra il 40% e il 48% e non si è osservata alcuna differenza in termini di OS. Riguardo alla percentuale di sopravvivenza, Stadtmauer ha detto che è "impressionante che all'incirca il 77-79% dei pazienti ad alto rischio sia ancora vivo dopo 38 mesi.

"Non si è trovata alcuna differenza fra i tre bracci nemmeno in termini di mortalità correlata al trattamento, che fortunatamente è stata molto, molto bassa" ha aggiunto il ricercatore.

In totale, sono stati registrati 39 casi di secondi tumori (il 5,1%) in 36 pazienti, di cui 15 nel braccio sottoposto al consolidamento, 14 nel braccio sottoposto al trapianto tandem e 10 in quello sottoposto al solo mantenimento con lenalidomide. I tumori secondari più frequenti sono stati la leucemia nel braccio sottoposto al doppio trapianto tandem e in quello sottoposto al consolidamento e tumori solidi nel braccio sottoposto al solo mantenimento con lenalidomide.

Per capire pienamente l'impatto di questi risultati è ora necessario fare molte valutazioni importanti di questo studio, ha concluso Stadtmauer, e i ricercatori continueranno a monitorare

le tendenze di sopravvivenza e gli outcome dei pazienti a lungo termine in uno studio di follow-up già avviato.

Meno è meglio

Joseph Mikhael, della Mayo Clinic di Phoenix, ha detto che lo studio StaMINA è ben disegnato e molto importante, perché ha dato risposta a una domanda cruciale dal punto di vista clinico: se lenalidomide come terapia di mantenimento sia sufficiente o sia necessario aggiungere un secondo trapianto oppure più consolidamento con la chemioterapia.

"Non importa più di tanto quello che i pazienti hanno ricevuto per l'induzione, fino a che non ricadono" ha detto l'esperto, aggiungendo che le implicazioni cliniche di questo studio sono molto significative. "Anche se un secondo trapianto non è così comune negli Stati Uniti come in Europa, finora c'erano prove contrastanti per quanto riguarda il vantaggio di un secondo trapianto e credo che come conseguenza di questo studio si avrà probabilmente un calo del numero di trapianti tandem" ha prefigurato l'ematologo. "Questo è molto importante per i pazienti perché i trapianti sono sfiancanti e in più sono costosi".

Stando ai risultati di questo studio, ha osservato Mikhael, non dovrebbe essere necessario utilizzare più consolidamento, visto che i risultati non cambiano. Tuttavia, l'opinion leader non si è detto convinto che questa strategia sarà completamente abbandonata, perché "uno studio europeo ha dimostrato che potrebbero esserci alcuni benefici".

Brian G. M. Drurie, presidente della International Myeloma Foundation, ha invece osservato che con un follow-up più lungo potrebbe emergere un beneficio del doppio trapianto in un sottogruppo di pazienti. "Ma la morale della storia è che il beneficio del doppio trapianto è, nella migliore delle ipotesi, marginale, e con tutte le nuove terapie disponibili credo che i clinici si allontaneranno progressivamente da quest'approccio" ha commentato l'esperto.

“Forse quello che si dovrebbe studiare ulteriormente è un singolo autotrapianto seguito da un consolidamento con combinazioni innovative, che ha già dato risultati impressionanti, con risposte molto profonde” ha concluso Drurie.

Bibliografia

E.A. Stadtmauer, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (RVD) consolidation with lenalidomide maintenance (ACM), tandem autoHCT with lenalidomide maintenance (TAM), and autoHCT with lenalidomide maintenance (AM) for upfront treatment of patients with multiple myeloma (MM): Primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial). ASH 2016; abstract LBA-1. [Leggi](#)



MIELOMA MULTIPOLO RECIDIVATO/REFRATTARIO, MOLTO EFFICACE LA COMBINAZIONE PEMBROLIZUMAB-POMALIDOMIDE-DESAMETASONE

Il trattamento con la combinazione dell'inibitore di PD-1 pembrolizumab, pomalidomide e desametasone ha dimostrato un'efficacia promettente e durevole e un profilo di sicurezza tollerabile in pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario in uno studio monocentrico di fase II presentato al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego.

L'immunoterapia sta emergendo come modalità terapeutica efficace per il mieloma multiplo. Il checkpoint immunitario rappresentato dal recettore PD-1 e dal suo ligando PD-L1 costituisce uno dei meccanismi con cui il mieloma multiplo realizza un'evasione immunitaria sopprimendo la funzione delle cellule T.

Gli autori dello studio presentato al congresso, guidati da Ashraf Z. Badros, del Greenebaum Cancer Center della University of Maryland di Baltimora, hanno provato a valutare se l'anti-PD-1 pembrolizumab sia in grado di aumentare le proprietà immunomodulanti di pomalidomide.

La percentuale di risposta complessiva (ORR) ottenuta trattando i pazienti con la tripletta contenente pembrolizumab è stata del 65% e il 29% dei pazienti ha mostrato una remissione parziale molto buona (VGPR) o superiore. La percentuale di remissione completa stringente (sCR) è stata del 7% e quella di remissione completa del 2%. Le risposte sono rimaste coerenti nei pazienti con malattia doppiamente refrattaria e in quelli con citogenetica ad alto rischio.

“In questa popolazione di pazienti pesantemente pretrattati, penso che queste risposte siano abbastanza impressionanti. Non credo che qualsiasi altro agente abbia dato questi risultati” ha detto Badros, aggiungendo che anche “la durevolezza delle risposte è impressionante”.

Lo studio ha coinvolto 48 pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario trattati con pembrolizumab nella maggior parte dei casi somministrato alla dose flat di 200 mg per via endovenosa ogni 2 settimane. I primi sei pazienti sono stati trattati con una dose di run-in pari a 200 mg ogni 4 settimane, per stabilire la tollerabilità del farmaco. Pomalidomide è stata somministrata alla dose di 4 mg al giorno per 21 giorni e desametasone alla dose di 40 mg a settimana.

L'età media dei pazienti era di 64 anni e nella maggior parte dei casi (92%) il performance status ECOG era pari a 0 o 1. Inoltre, il 38% dei pazienti aveva un rischio citogenetico standard e il restante 62% un rischio elevato. Il numero mediano di terapie effettuate in precedenza dai pazienti era pari a 3 (range: 2-5) e il 27% era già stato sottoposto a più di tre regimi. Tutti i pazienti erano già stati trattati con un inibitore del proteasoma e un agente immunomodulante, il 79% era refrattario all'inibitore del proteasoma e il 90% era refrattario a lenalidomide e il 73% era doppiamente refrattario all'inibitore del proteasoma e all'agente immunomodulante.



Al momento del cutoff dei dati, il 15 ottobre 2016, il follow-up mediano era di 9,6 mesi, la durata mediana della risposta era 16,3 mesi (IC al 95% 9,8-19,1) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana pari a 17,4 mesi (IC al 95% 11,7-18,8). Al momento dell'analisi, la sopravvivenza globale (OS) mediana non era ancora stata raggiunta (IC al 95% 18,8-non raggiunto).

Nel sottogruppo con malattia doppiamente refrattaria (32 pazienti), l'ORR è risultata del 68% e la percentuale di remissione parziale molto buona o superiore del 24%, mentre nel sottogruppo con citogenetica ad alto rischio (27 pazienti), l'ORR è risultata del 56% e la percentuale di remissione parziale molto buona o superiore del 15%.

L'espressione del ligando di PD-1, PD-L1, si è potuta valutare in 29 pazienti, definendo la positività a PD-L1 come un'espressione $\geq 50\%$ sulle cellule tumorali. In quelli PD-L1-positivi (13 pazienti), l'ORR è stata del 77%, con una percentuale di remissione parziale molto buona o migliore del 54% ($P = 0,05$ rispetto ai pazienti PD-L1-negativi), mentre in quelli PD-L1-negativi (10 pazienti) l'ORR è risultata del 60% con una percentuale di remissione parziale molto buona del 20%. La PFS è risultata di 17,4 mesi nel sottogruppo di PD-L1-negativi (IC al 95% 10,6-18,4), mentre non è stata ancora raggiunta in quelli PD-L1-positivi.

“Come già riportato per i tumori solidi, un'espressione elevata di PD-L1 è risultata associata a risposte più profonde e si è osservata anche una tendenza verso una maggiore sopravvivenza libera da progressione nel sottogruppo PD-L1 positivo” ha detto Badros.



I più comuni eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati la neutropenia (40%), l'iperglicemia (25%), l'anemia (21%), le infezioni del tratto respiratorio superiore (21%), la linfopenia (15%), l'affaticamento (15%), il rash (10%) e la trombocitopenia (8%). Gli eventi avversi immuno-correlati sono stati la polmonite interstiziale (13%), l'ipotiroidismo (10%), la transaminite (6%), l'insufficienza surrenalica (4%) e la vitiligine (2%).

Nel complesso, cinque pazienti (l'11%) hanno interrotto la terapia a causa di eventi avversi (tre a causa di una polmonite, uno per una dispnea e uno a causa della stanchezza), mentre il 49% dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose di pembrolizumab.

“Gli effetti collaterali sono stati gestibili ma numerosi” ha osservato Badros. “In sei pazienti si è osservata polmonite; questi pazienti hanno risposto molto bene al trattamento e hanno ripreso il trattamento con pembrolizumab allo stesso dosaggio iniziale. Due hanno richiesto riduzioni del dosaggio, ma hanno avuto episodi ricorrenti e sono stati tolti dallo studio”.

L'efficacia continuativa della tripletta è stata dimostrata in un secondo studio su pazienti con mieloma multiplo refrattario a pomalidomide. Questo studio di fase I ha coinvolto 9 pazienti con un'età media di 65 anni che erano già stati trattati in precedenza con una mediana di otto terapie (range, 5-14) e tutti erano già stati sottoposti al trapianto di cellule staminali; inoltre, in tutti tranne uno il mieloma aveva progredito nonostante il trattamento con pomalidomide.

La percentuale di risposta parziale è stata del 33% e quella di risposta minore del 22%, mentre la percentuale di stabilizzazione della malattia è risultata del 33%, portando a una percentuale di beneficio clinico complessiva dell'89%. La PFS mediana è stata di 57 giorni (range: 0-85) e circa il 55% dei pazienti era ancora vivo dopo 6 mesi.

Nello studio di fase III KEYNOTE-183 si sta ora valutando la combinazione pomalidomide e desametasone a basso dosaggio, con o senza pembrolizumab in pazienti con mieloma multiplo refrattario o recidivato e refrattario. Gli endpoint primari del trial, che sta ancora arruolando pazienti, sono la PFS e l'OS.

Bibliografia

A. Z. Badros, et al. *Pembrolizumab in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)*. ASH 2016; abstract 490. [Leggi](#)

L. Wilson, et al. *Pembrolizumab in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone (PEMBRO/POM/DEX) for Pomalidomide Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. ASH 2016; abstract 2119. [Leggi](#)

MIELOMA MULTIPLA, BENEFICI DI DARATUMUMAB SI MANTENGONO NEL TEMPO

I benefici delle due triplete a base dell'anticorpo monoclonale anti-CD38 daratumumab - daratumumab in combinazione con bortezomib e desametasone oppure con lenalidomide e desametasone - si mantengono nel lungo termine. Lo evidenziano i dati degli aggiornamenti dei due studi pivotal di fase III CASTOR e POLLUX, presentati all'ultima edizione del meeting annuale dell'ASH rispettivamente da Maria-Victoria Mateos, dell'Hospital Universitario de Salamanca, e Saad Z. Usmani, del Levine Cancer Institute/Carolinas HealthCare System di Charlotte, in North Carolina.

Proprio sulla base dei risultati di questi due trial, nel novembre 2016, la Food and Drug Administration ha dato il suo via libera a entrambe le triplete per il trattamento di pazienti con mieloma multiplo recidivato dopo almeno una precedente terapia.

Lo studio CASTOR

Lo studio CASTOR ha coinvolto 498 pazienti con mieloma multiplo recidivante o refrattario, di cui 247 assegnati al trattamento con la sola doppietta bortezomib e desametasone e 251 al trattamento con daratumumab più la doppietta fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità inaccettabile. L'età media del campione era di 64 anni (range 30-88).

I partecipanti avevano già fatto una mediana di due linee di terapia e il 66% era già stato trattato con bortezomib, il 76% con farmaci immunomodulatori e il 48% con inibitori del proteasoma e immunomodulatori. Il 33% era risultato refrattario agli immunomodulatori e il 32% all'ultima linea di terapia effettuata.

Nella prima analisi dei dati, già pubblicata sul New England Journal of Medicine, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 12 mesi è risultata del 60,7% con la tripla daratumumab, bortezomib e desametasone contro 26,9% con solo bortezomib e desametasone. Dopo un follow-up mediano di 7,4 mesi, la PFS mediana non era stata raggiunta nel braccio trattato con daratumumab ed è risultata di 7,2 mesi nel braccio di controllo, trattato solo con la doppietta standard (HR 0,39; IC al 95% 0,28-0,53; $P < 0,0001$).

L'aggiunta dell'anticorpo alla doppietta ha mostrato di migliorare in modo significativo anche la percentuale di risposta, che nel caso della risposta completa e della risposta parziale molto buona è risultata praticamente raddoppiata. Infatti, l'ORR è risultata dell'83% nel braccio trattato con daratumumab contro 63% nel braccio di controllo ($P < 0,001$), mentre la risposta completa o superiore è stata rispettivamente del 19% contro 9% ($P = 0,0012$) e la risposta parziale molto buona del 59% contro 29% ($P < 0,0001$).

All'ASH la Mateos ha presentato dati relativi a un follow-up mediano di 13 mesi (range, 0-21,3). In questa seconda analisi, la PFS a 12 mesi è risultata del 60% nel braccio daratumumab contro 22% nel braccio di controllo.

“Il beneficio di sopravvivenza libera da progressione offerto da daratumumab in combinazione con bortezomib e desametasone continua ad essere mantenuto nel corso del tempo. Inoltre, aumentando il follow-up, nel braccio daratumumab è aumentata la percentuale di pazienti che ottengono risposte più profonde” ha detto la Mateos.

Infatti, nel braccio trattato con daratumumab l'ORR è risultata dell'84%, con una percentuale di risposta completa stringente del 7%, una percentuale di risposta completa del 19%, una percentuale di risposta parziale molto buona del 35% e una percentuale di risposta parziale del 22%. Nel braccio trattato con la sola doppietta, invece, le percentuali di risposta corrispondenti sono risultate rispettivamente del 63%, 2%, 8%, 19% e 34%.

Beneficio a prescindere dalle linee precedenti e dal rischio citogenetico

Il vantaggio di PFS si è mantenuto indipendentemente dal numero di linee di trattamento già effettuate. Infatti, tra i pazienti che ne avevano fatta una sola, la PFS a 12 mesi è risultata del 77% nel braccio daratumumab contro 25% nel braccio di controllo (HR 0,22; IC al 95% 0,14-0,34; $P < 0,0001$), mentre l'ORR è risultata rispettivamente del 91% contro 74% ($P = 0,0014$).

Nel gruppo di pazienti già trattati con da due a tre linee precedenti di terapia, la PFS a 12 mesi è risultata del 44% nel brac-

cio daratumumab contro 22% nel braccio di controllo (HR 0,51; IC al 95% 0,36-0,73; $P = 0,0002$), mentre l'ORR rispettivamente del 79% contro 58% ($P = 0,0022$).

Inoltre, ha detto la Mateos, "le percentuali di MRD-negatività nel gruppo trattato con la tripletta sono risultate più di tre volte superiori rispetto al gruppo trattato con i soli bortezomib e desametasone".

Daratumumab combinato con bortezomib e desametasone ha mostrato di migliorare gli outcome anche a prescindere dal rischio citogenetico.

Tra i pazienti ad alto rischio, la PFS mediana è risultata di 11,2 mesi nel braccio trattato con l'anticorpo contro 7,2 mesi nel braccio di controllo (HR 0,49; IC al 95% 0,27-0,89; $P = 0,0167$), mentre l'ORR è risultata rispettivamente dell'82% contro 62% ($P = 0,039$).



Tra i pazienti a rischio standard, la PFS mediana non è ancora stata raggiunta nel braccio daratumumab ed è risultata di 7 mesi nel braccio di controllo (HR 0,29; IC al 95% 0,20-0,43; $P < 0,0001$), mentre l'ORR è risultata rispettivamente dell'85% contro 64% ($P = 0,0003$).

La Mateos ha anche riferito che i dati di sopravvivenza globale (OS) non sono ancora maturi, ma le curve stanno cominciando a separarsi.

Aumentando la durata del follow-up non sono emerse nuove problematiche di sicurezza. Gli eventi avversi di grado 3/4 comparsi durante il trattamento hanno avuto un'incidenza del 79% nel braccio daratumumab contro 63% nel braccio di controllo e in ognuno dei due bracci il 9% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Il tasso di reazioni correlate all'infusione è rimasto stabile con più di follow-up a 45%.

“Questi dati giustificano ulteriormente l'impiego della tripletta daratumumab più bortezomib/desametasone, di recente approvazione, nel mieloma multiplo recidivato/refrattario” ha concluso la Mateos.

Lo studio POLLUX

Lo studio POLLUX è un trial internazionale randomizzato, in aperto, che ha coinvolto 569 pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, di cui 286 assegnati al trattamento con daratumumab combinato con lenalidomide più desametasone e 283 al trattamento con la sola doppietta lenalidomide più desametasone fino alla progressione della malattia o alla comparsa di una tossicità inaccettabile. L'età media del campione era di 65 anni e in entrambi i bracci il numero mediano di linee di trattamento precedenti era pari a uno.

Nella prima analisi dei dati, già pubblicata sul New England Journal of Medicine, dopo un follow-up mediano di 13,5 mesi, la PFS

mediana non era stata ancora raggiunta nel braccio daratumumab ed è risultata di 18,4 mesi con la sola doppietta lenalidomide più desametasone (HR 0,37; IC al 95% 0,27-0,52; $P < 0,001$).

L'ORR è risultata rispettivamente del 93% contro 76% ($P < 0,001$), mentre la percentuale di risposta parziale molto buona o superiore rispettivamente del 76% contro 44% ($P < 0,0001$) e quella di risposta completa rispettivamente del 43% e 19% ($P < 0,001$).

All'ASH, Usmani ha presentato un aggiornamento dei dati di efficacia osservati dopo un follow-up mediano di 17,3 mesi (range 0-24,5 mesi). La PFS mediana non è ancora stata raggiunta nel braccio daratumumab ed è risultata di 17,5 mesi nel braccio di controllo (HR, 0,37; IC al 95% 0,28-0,50; $P < 0,0001$).

“Daratumumab più lenalidomide e desametasone migliora significativamente i risultati per i pazienti affetti da mieloma in questo setting di recidive precoci” ha detto Usmani.

Nel braccio daratumumab l'ORR è risultata del 93%, con una percentuale di risposta completa stringente del 23%, una percentuale di risposta completa del 23%, una percentuale di risposta parziale molto buona del 25% e una percentuale di risposta parziale del 32%. Nel braccio di controllo, invece, le percentuali corrispondenti sono risultate rispettivamente del 76%, 8%, 12%, 25% e 32%.

Risposte più profonde prolungando il follow-up

“Prolungando il follow-up, nel braccio trattato con daratumumab più lenalidomide e desametasone le risposte hanno continuato ad approfondirsi” ha dichiarato Usmani.

Inoltre, ha aggiunto l'autore, il braccio daratumumab ha mostrato una maggiore profondità di risposta quando si è misurata l'MRD negatività e uno stato di MRD-negatività è risultato associato a un miglioramento dei risultati.

E ancora, la tripletta contenente daratumumab si è dimostrata più efficace della sola doppietta lenalidomide/desametasone indipendentemente dal tempo trascorso dall'ultima linea di terapia all'inizio del trattamento sperimentale. I pazienti trattati con l'ultima terapia entro i 12 mesi precedenti hanno mostrato una PFS a 18 mesi del 70% nel braccio daratumumab contro 37% nel braccio di controllo (HR 0,38; IC al 95% 0,26-0,55; $P < 0,0001$). Nei pazienti in cui l'ultima terapia risaliva a oltre 12 mesi prima, la PFS a 18 mesi è risultata rispettivamente dell'83% contro 60% (HR 0,37; IC al 95% 0,23-0,61; $P < 0,0001$).

I pazienti risultati refrattari all'ultima linea di terapia effettuata prima dello studio hanno mostrato una PFS a 18 mesi rispettivamente del 65% con la tripletta contenente daratumumab contro 36% con la sola doppietta lenalidomide/desametasone (HR 0,47; IC al 95% 0,29-0,76; $P = 0,0015$). L'ORR in questi pazienti è risultata dell'87% contro 64% ($P = 0,0011$).

Come nello studio CASTOR, anche nel POLLUX i risultati ottenuti con l'aggiunta di daratumumab alla doppietta standard sono risultati migliori indipendentemente dal rischio citogenetico.

Tra i pazienti a rischio standard, la PFS mediana non è ancora stata raggiunta nel braccio daratumumab ed è risultata di 17,1 mesi nel braccio di controllo (HR 0,30; IC al 95% 0,18-0,49; $P < 0,0001$), mentre l'ORR è risultata rispettivamente del 95% contro 82% ($P = 0,0020$).

Nel gruppo ad alto rischio, la PFS mediana non ancora stata raggiunta nel braccio daratumumab ed è risultata di 10,2 mesi nel braccio di controllo (HR 0,44; IC al 95% 0,19-1,03; $P = 0,0475$), mentre l'ORR è risultata rispettivamente dell'85% contro 67%.

Il fatto che nel sottogruppo ad alto rischio la PFS mediana nel braccio trattato con daratumumab non sia ancora stata raggiunta - ha suggerito Usmani - potrebbe differenziare il regime

utilizzato nello studio POLLUX da quello testato nello studio CASTOR. "Sembra che daratumumab più lenalidomide e desametasone migliori la prognosi sfavorevole conferita da una citogenetica ad alto rischio".

I dati di OS, ha osservato l'ematologo, non sono ancora maturi, anche se, come nello studio CASTOR, le curve stanno cominciando a separarsi.

Per quanto riguarda la sicurezza, Usmani ha detto che non sono emersi segnali nuovi e i dati aggiornati sono molto coerenti con quelli già pubblicati.

Bibliografia

M-V Mateos, et al. Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: updated analysis of CASTOR. ASH 2016; abstract 1150. [Leggi](#)

S.Z. Usmani, et al. Efficacy of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with 1 to 3 prior lines of therapy: updated analysis of POLLUX. ASH 2016; abstract 1151. [Leggi](#)



MIELOMA MULTIPLA DI NUOVA DIAGNOSI, DOPPIO TRAPIANTO PARE MEGLIO DEL SINGOLO, SPECIE CON CITOGENETICA AD ALTO RISCHIO E PROGNOSI SFAVOREVOLE

Un gruppo di pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi ha mostrato un miglioramento significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) se sottoposto a un doppio trapianto autologo di cellule staminali rispetto al trapianto singolo nello studio randomizzato di fase III EMN02/H095 MM. Alcuni risultati preliminari del trial sono stati presentati al meeting annuale della Società Americana di Ematologia (ASH) da un opinion leader italiano, Michele Cavo, direttore dell'Istituto di Ematologia "Luigi Seragnoli" dell'Università degli Studi di Bologna.

Dopo un follow-up mediano di 32 mesi, ha riferito il professore, nei pazienti assegnati al doppio trapianto la PFS a 3 anni è risultata del 74%, mentre in quelli assegnati al trapianto singolo è stata del 62%. Al momento dell'analisi dei dati, la PFS mediana doveva ancora essere raggiunta in entrambi i gruppi.

I pazienti che sembrano trarre il massimo beneficio dal doppio trapianto, ha spiegato Cavo, sono quelli con citogenetica ad alto rischio e altre caratteristiche associate a una prognosi sfavorevole.

"Questi risultati vanno interpretati con cautela per via del follow-up ancora immaturo e di un possibile limite per quanto riguarda la potenza dello studio. Tuttavia, i dati preliminari presentati qui al congresso sono a favore di un beneficio del doppio trapianto autologo nei pazienti che hanno una cattiva prognosi

e, in particolare, nel sottogruppo portatore di anomalie citogenetiche associate a un alto rischio" ha sottolineato il professore, aggiungendo che "prima di poter trarre conclusioni formali è necessaria un'analisi matura dello studio".

Il ruolo del doppio trapianto nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi più giovani e in buone condizioni generali ('fit') rimane controverso. Gli studi di fase III condotti negli anni '90 su questo tema hanno prodotto risultati contrastanti; tuttavia, ha osservato Cavo, nessuno di questi trial è stato fatto nell'era dei nuovi agenti per il trattamento del mieloma multiplo.

Una recente analisi integrata di quattro studi europei ha utilizzato dati a livello di paziente provenienti da confronti tra pazienti sottoposti al trapianto autologo e trattati con bortezomib e pazienti sottoposti al trapianto, ma non trattati con bortezomib. L'analisi limitata ai pazienti trattati con bortezomib ha mostrato che il doppio trapianto ha fornito il maggior beneficio rispetto al trapianto singolo tra i pazienti portatori della traslocazione 4;14 o 4;16 e della delezione (17p) e i pazienti che non avevano ottenuto una remissione completa con la terapia di induzione a base di bortezomib.

Le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) indicano il doppio trapianto come opzione praticabile

per i pazienti che non raggiungono almeno una risposta parziale molto buona al primo trapianto, ha ricordato Cavo, mentre l'International Myeloma Working Group raccomanda il doppio trapianto per i pazienti con citogenetica associata a un alto rischio.

I ricercatori dello European Myeloma Network hanno proseguito la valutazione del doppio trapianto nello studio randomizzato su pazienti con mieloma di nuova diagnosi, di cui sono stati presentati i risultati al congresso americano. I partecipanti sono stati inizialmente assegnati a una terapia di intensificazione a base di bortezomib (bortezomib, melfalan e prednisone, cioè il regime VMP) o all'induzione con melfalan ad alte dosi, seguite da un trapianto singolo o doppio. I pazienti sono stati poi ulteriormente assegnati a fare una terapia di mantenimento a base di bortezomib o a non fare alcun mantenimento.

A San Diego, Cavo ha riportato risultati del confronto fra trapianto doppio e trapianto singolo, relativo a 695 pazienti sottoposti a uno o due cicli di melfalan ad alte dosi prima del trapianto e poi a una terapia di mantenimento con lenalidomide fino alla progressione della malattia. I pazienti assegnati al doppio trapianto sono stati sottoposti alla seconda procedura entro 60 giorni dalla prima.

Il confronto di PFS tra i pazienti assegnati al trapianto doppio e quelli assegnati al trapianto singolo era un obiettivo secondario dello studio complessivo. Dopo un follow-up mediano di 31,6 mesi nello studio complessivo e un follow-up mediano di 27 mesi nel confronto fra il trapianto doppio e quello singolo (a partire dall'1 luglio 2016) è stata eseguita un'analisi ad interim prevista dal protocollo.

L'analisi ha riguardato 415 dei 695 pazienti randomizzati. Questo campione aveva un'età media di circa 58 anni e i due gruppi non differivano in modo significativo per quanti riguarda le variabili cliniche o demografiche chiave.

La PFS mediana non era ancora stata raggiunta, ma l'analisi della PFS a 3 anni ha mostrato un vantaggio significativo per il doppio trapianto (72,7% contro 60,1%).

Cavo ha riportato i risultati aggiornati di un follow-up mediano di 32 mesi. Anche in quest'analisi aggiornata la PFS mediana non è ancora stata raggiunta, ma la PFS a 3 anni ha continuato ed essere superiore nel gruppo sottoposto al doppio trapianto: 73,6% contro 62,2%. La differenza assoluta dell'11,4% tra i due gruppi corrisponde a una riduzione del 30% del pericolo di progressione o morte (IC al 95% 0,49-1,01; P = 0,05).

Anche l'analisi dei sottogruppi ha mostrato un vantaggio consistente a favore del doppio trapianto, con differenze statisticamente significative per i pazienti con citogenetica ad alto rischio (HR 0,487; P = 0,46), livelli basali di lattato deidrogenasi superiori alla norma (HR 0,509; P = 0,030), stadio II dell'International Staging System (HR 0,539; P = 0,007) e un'età superiore ai 55 anni (HR 0,630; P = 0,048).

Tra i pazienti con citogenetica ad alto rischio, quelli assegnati al doppio trapianto hanno mostrato una PFS mediana di 46,8 mesi mentre quelli assegnati al trapianto singolo una mediana di 26,5 mesi. Inoltre, la PFS a 3 anni è risultata rispettivamente del 64,9% e 41,4% (HR 0,49; P = 0,046).

L'analisi di regressione di Cox ha identificato come l'unico fattore predittivo significativo della PFS l'essere stati sottoposti al doppio trapianto (HR 0,646; P = 0,032).

Bibliografia

M. Cavo, et al. Intensification therapy with bortezomib-melphalan-prednisone versus autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: an intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/H095 MM Trial). ASH 2016; abstract 673. [Leggi](#)



 **GUARDA IL VIDEO**



 **GUARDA IL VIDEO**



 **GUARDA IL VIDEO**



LEUCEMIE ACUTE

- Leucemia linfoblastica acuta, inotuzumab ozogamicin più chemio a bassa intensità promettente in prima linea nell'anziano 49
- Leucemia linfoblastica acuta, CAR T-cells anti-CD22 efficaci come terapia di salvataggio 51
- Leucemia linfoblastica acuta, 55 anni potrebbe essere il limite per l'impiego dei regimi pediatrici 53
- Leucemia linfoblastica acuta, remissione stimabile meglio con l'MRD rispetto alla morfologia 56
- Leucemia linfoblastica acuta, calaspargasi pegol prolunga l'efficacia del trattamento senza aumento di tossicità 58
- Leucemia mieloide acuta, vadastuximab talirine, nuovo anti-CD33, aggiunto alla chemio può migliorare gli outcome 60
- Leucemia mieloide acuta, CPX-351 efficace come ponte per il trapianto negli anziani ad alto rischio 63

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA, INOTUZUMAB OZOGAMICIN PIÙ CHEMIO A BASSA INTENSITÀ PROMETTENTE IN PRIMA LINEA NELL'ANZIANO

Una combinazione di inotuzumab ozogamicin e la chemioterapia a bassa intensità mini-hyper-CVD appare sicura e promettente come terapia di prima linea in pazienti anziani con leucemia linfoblastica acuta. A indicarlo sono i risultati ad interim di uno studio di fase II presentato all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego.

La combinazione è sembrata dare risultati migliori rispetto a quelli ottenuti con l'impiego del regime hyper-CVAD con o senza rituximab.

I pazienti anziani con leucemia linfoblastica acuta tendono ad avere outcome peggiori rispetto ai pazienti giovani perché tollerano poco una terapia intensiva, spiegano nell'introduzione gli autori del lavoro, guidati da Koji Sasaki, dell'MD Anderson Cancer Center di Houston.

Inotuzumab ozogamicin in monoterapia si è dimostrato attivo e più efficace della chemioterapia standard nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta recidivati/refrattari in uno studio randomizzato di fase III, lo studio INO-VATE ALL, presentato nel giugno scorso al Congresso della European Hematology Association e pubblicato contemporaneamente sul New England Journal of Medicine.

Sasaki e gli altri ricercatori hanno quindi ipotizzato che l'aggiunta di inotuzumab ozogamicin, un anticorpo monoclonale

umanizzato anti-CD22 coniugato con la tossina caliceamicina, a una chemio efficace a bassa intensità potesse migliorare gli outcome e per verificarlo hanno analizzato 42 pazienti anziani valutabili, con un'età media di 68 anni.

Quattro pazienti hanno iniziato lo studio in remissione completa e il follow-up mediano è stato di 24 mesi.

I partecipanti erano pazienti non al di sotto dei 60 anni con leucemia linfoblastica acuta a cellule B di nuova diagnosi candidabili alla chemioterapia con mini-iper-CVD (ciclofosfamide e desametasone a una dose ridotta del 50%, niente antracicline, metotressato a un dosaggio ridotto del 75%, citarabina 0,5 g/m² per quattro somministrazioni) in combinazione con inotuzumab ozogamicin somministrato il giorno 3 di ciascuno dei primi quattro cicli.

I pazienti con cellule CD20-positivo sono stati anche trattati con rituximab e la chemioterapia intratecale per i primi quattro cicli. I primi sei pazienti sono stati trattati con inotuzumab ozogamicin 1,3 mg/m² nel primo ciclo e poi con 0,8 mg/m² nei cicli successivi; dopo questi primi sei pazienti, gli altri sono stati trattati con 1,8 mg/m² nel primo ciclo e poi con 1,3 mg/m² nei cicli successivi. Tuttavia, dopo la comparsa di malattia veno-occlusiva epatica in quattro pazienti, i ricercatori hanno modificato il dosaggio portandolo a 1,3 mg/m² nel primo ciclo e 1,0 mg/m² nei cicli successivi.



Trentacinque pazienti hanno raggiunto una risposta completa e cinque hanno ottenuto una risposta completa con recupero piastrinico incompleto.

Nei 44 pazienti in cui si è valutata la malattia minima residua, il 93% ha raggiunto lo stato di MRD-negatività (il 71% di questi con una risposta completa).

Le tossicità più frequenti di grado 3 o 4 riportate sono state trombocitopenia prolungata (in 34 pazienti), infezioni durante il consolidamento (in 34), infezioni durante l'induzione (in 25), iperglicemia (in 24), ipopotassiemia (in 16) e iperbilirubinemia (in 8).

Al momento dell'ultima valutazione di follow-up, il 65% dei pazienti era vivo e il 61% era in remissione completa

La sopravvivenza globale (OS) a 3 anni è risultata del 52% e la percentuale di remissione completa a 3 anni del 76%.

Sasaki ha fatto notare che i risultati ottenuti con inotuzumab ozogamicin più il regime mini-hyper-CVD, con o senza rituximab, sono apparsi superiori ai dati storici ottenuti con il regime HCVAD, con o senza rituximab, in una popolazione di pazienti simile, nella quale l'OS a 3 anni era risultata del 36%.

“Questi risultati sembrano essere migliori di quelli ottenuti con il regime hyper-CVAD, con o senza rituximab, per cui la combinazione di inotuzumab ozogamicin più il regime mini-hyper-CVD, con o senza rituximab, potrebbe diventare il nuovo standard di cura per il trattamento di prima linea dei pazienti anziani con leucemia linfoblastica acuta” ha concluso Sasaki.

Bibliografia

K. Sasaki, et al. *Inotuzumab Ozogamicin in Combination with Low-Intensity Chemotherapy (mini-hyper-CVD) As Frontline Therapy for Older Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Interim Result of a Phase II Clinical Trial*. ASH 2016; abstract 588. [Leggi](#)



LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA, CAR T-CELLS ANTI-CD22 EFFICACI COME TERAPIA DI SALVATAGGIO

In uno studio presentato al recente congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego, un'immunoterapia con CAR-T cells dirette contro l'antigene CD22 ha portato a una percentuale di risposta completa dell'80% in un gruppo di bambini e giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B recidivata/refrattaria, molti dei quali - fatto degno di nota - erano già stati trattati con un'immunoterapia con CAR-T cells anti-CD19.

L'alta percentuale di remissione si è ottenuta in pazienti trattati con dosi biologicamente attive del trattamento. Le remissioni sono apparse durature, con tre pazienti ancora in remissione dopo 3 mesi, 6 mesi e oltre un anno.

“Questa è la prima immunoterapia con CAR T-cells di salvataggio efficace per i pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B CD19-negativa. Esperienze preliminari suggeriscono che quello che abbiamo visto è almeno paragonabile ai risultati ottenuti in fase I con CD19 allo stesso livello di dose” ha detto il primo autore dello studio, Terry J. Fry, del National Cancer Institute presso i National Institutes of Health di Bethesda.

Fry ha spiegato che, nonostante l'enorme successo della terapia con CAR T-cells anti-CD19 nella leucemia linfoblastica acuta a cellule B, ci sono ancora diversi problemi da risolvere.

“Stiamo imparando ora che uno dei limiti di quest'approccio è la perdita dell'espressione di CD19, che può verificarsi in un numero significativo di pazienti, anche se non è ancora stata analizzata sistematicamente. L'antigene CD22 rappresenta un obiettivo alternativo ben definito nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B” ha detto Fry.

Nel loro studio di dose-escalation, Fry e i colleghi hanno valutato la terapia con CAR T-cells anti-CD22 in pazienti con diverse neoplasie ematologiche CD22-positivo recidivate/refrattarie. I risultati da lui presentati all'ASH riguardano 16 pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule B. L'età media del campione era di 19,5 anni (range: 7-30) e il 56% dei pazienti (9) era di sesso maschile.

Tutti erano stati sottoposti in precedenza al trapianto di cellule staminali emopoietiche, il 69% (11 pazienti) aveva già provato una terapia con CAR T-cells anti-CD19 e il 31% (5 pazienti) era già stato trattato prima con blinatumomab. Il 50% dei pazienti (9) era CD19-negativo o aveva un'espressione ridotta dell'antigene sulla superficie delle cellule leucemiche, il 75% (12 pazienti) aveva un midollo \geq M2 al momento dell'arruolamento e il 19% (3 pazienti) aveva una malattia extramidollare.

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a un trattamento iniziale con fludarabina 25 mg/m² al giorno per 3 giorni e ciclofosfamide 900 mg/m² al giorno di per un giorno nei giorni da -4 a -2.

Fry e i colleghi hanno provato tre livelli di dose di CAR T-cells trasdotte/kg: 3×10^5 (6 pazienti), 1×10^6 (8 pazienti) e 3×10^6 (2 pazienti).

“Il dosaggio intermedio è quello che è stato utilizzato nella maggior parte degli studi su CAR T-cells anti-CD19; noi abbiamo iniziato con una dose inferiore di mezzo log, come previsto dal protocollo di sicurezza del nostro studio” ha detto Fry.

Otto dei 10 pazienti trattati con i due dosaggi più alti hanno raggiunto una remissione completa, di cui sette con la dose intermedia e uno con il dosaggio più alto. Solo un paziente ha raggiunto una remissione completa con il dosaggio più basso. “C’è un segnale che la risposta tende a essere correlata con la dose” ha detto Fry.

Cinque pazienti hanno avuto una recidiva, di cui uno ha perso le CAR T-cells e quattro hanno mostrato un cambiamento del livello di espressione di CD22; in quest’ultimo caso, tre hanno mostrato una diminuzione della densità e il rimanente una perdita dell’antigene.

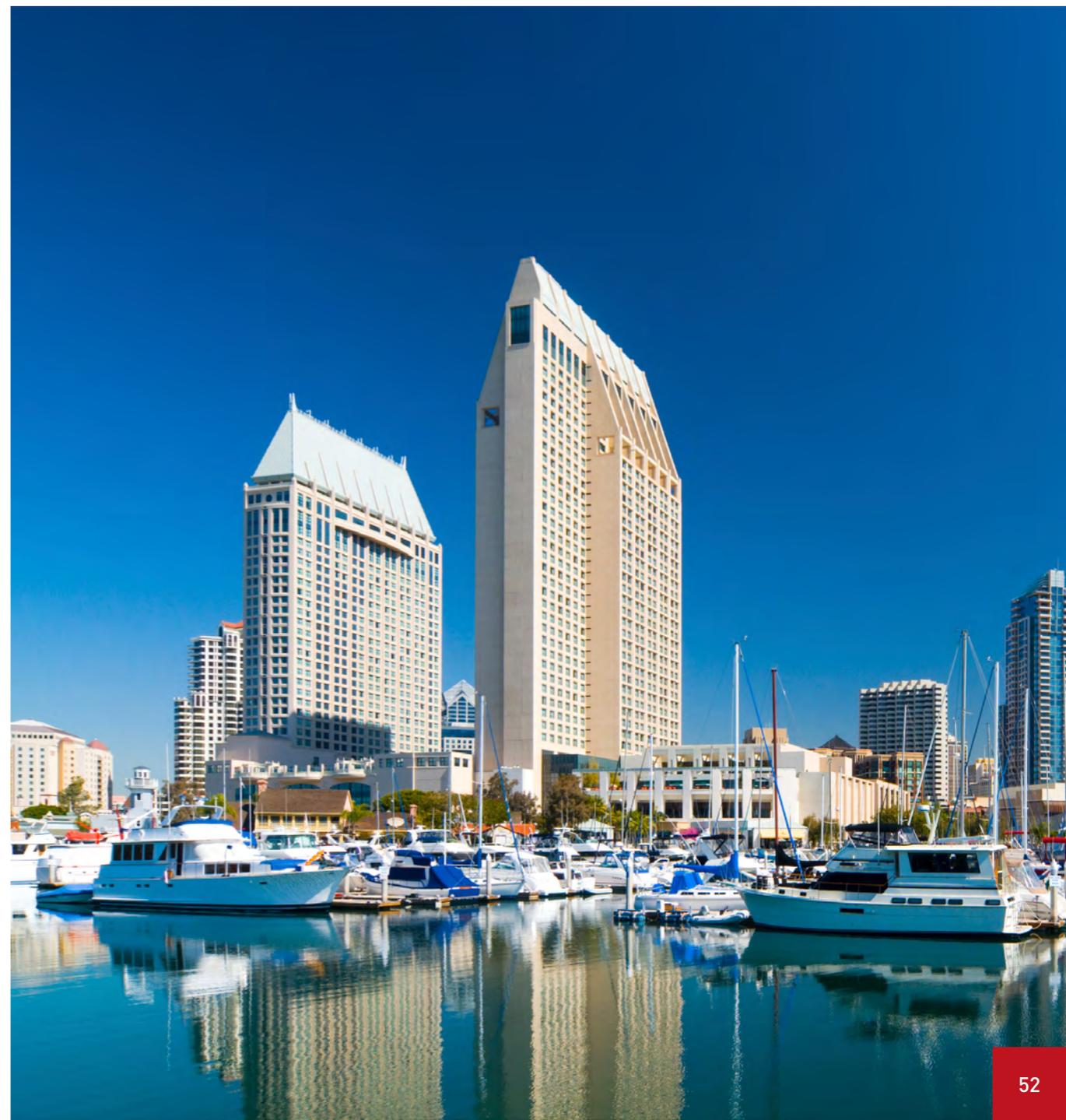
Sul fronte della sicurezza, si è vista una tossicità dose-limitante nel gruppo trattato con il dosaggio più basso: diarrea di grado 3, che è stata auto-limitante. Si è osservata una tossicità dose-limitante anche tra i pazienti trattati con la dose più alta: un’ipossia di grado 4 che ha richiesto un trattamento tempestivo con steroidi.

Tra i primi pazienti trattati con la dose intermedia non si sono manifestate tossicità dose-limitanti; tuttavia, nella coorte di espansione dei pazienti trattati con questa dose si è verificato un decesso causato da una sepsi verificatasi dopo la risoluzione di una sindrome da rilascio di citochine. Fry ha detto che fino ad ora, tutti i casi di sindrome da rilascio di citochine verificatisi durante lo studio sono stati al massimo di grado 2.

Guardando al futuro, Frey si è detto ottimista sulla possibilità di utilizzare la terapia con CAR T-cells anti-CD22 in una fase precedente della terapia, anche in combinazione con una terapia anti-CD19, anziché solo come terapia di salvataggio dopo il fallimento di quest’ultima.

Bibliografia

N.N. Shah, et al. *Minimal residual disease negative complete remissions following anti-CD22 chimeric antigen receptor (CAR) in children and young adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL)*. ASH 2016; abstract 650. [Leggi](#)



LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA, 55 ANNI POTREBBE ESSERE IL LIMITE PER L'IMPIEGO DEI REGIMI PEDIATRICI

I pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta Philadelphia-negativa (Ph-) di età uguale o superiore a 55 anni hanno ottenuto risultati di sopravvivenza peggiori rispetto ai pazienti più giovani, anche se trattati con una dose aggiustata di ciclofosfamide. È questo il risultato dell'analisi dello studio GRAALL-2005, presentato a San Diego in occasione del congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Perciò, ha detto Françoise Huguet, dell'Institut Universitaire du Cancerologie di Tolosa, i 55 anni potrebbero essere il limite massimo di età per poter utilizzare di una strategia terapeutica simil-pediatrica negli adulti con leucemia linfoblastica acuta.

“Gli adolescenti hanno risultati migliori se trattati con i protocolli pediatrici rispetto a quelli per i pazienti adulti” ha detto la Huguet. “I protocolli pediatrici o simil-pediatrici sono stati proposti anche per il trattamento di pazienti adulti di età compresa tra i 35 e i 59 anni. Nel nostro studio ci siamo chiesti quale fosse il limite di età appropriato per l'utilizzo di questi regimi” ha aggiunto l'autrice.

Nello studio GRAALL-2005 la Huguet e colleghi volevano affrontare la questione del limite di età per l'utilizzo dei regimi pediatrici e confrontare con uno studio randomizzato una dose iper-frazionata rinforzata di ciclofosfamide rispetto alla dose standard durante l'induzione e la fine dell'intensificazione.

La dose standard consisteva in 750 mg/m² somministrati il giorno 1 seguiti da 750 mg/m² il giorno 15, mentre la dose iper-frazionata consisteva in 300 mg/m² ogni 12 ore nei giorni da 15 a 17.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da eventi (EFS) e lo studio era progettato in modo da rilevare un aumento del 10% dell'EFS; tra gli endpoint secondari vi erano, invece, la sopravvivenza globale (OS), la compliance e la sicurezza.

Il follow-up mediano è stato di 5,25 anni.

L'analisi ha riguardato 813 pazienti, dei quali 787 (con un'età media di 37 anni) valutabili e 200 di età compresa tra i 18 e i 24 anni, 172 tra i 25 e i 34 anni, 171 tra i 35 e i 44 anni, 151 tra i 45 e i 54 anni e 93 di 55 anni e oltre.

Nel complesso, la percentuale di risposta completa è stata del 92%, con un tasso di mortalità durante l'induzione del 5,5%. L'EFS a 5 anni è risultata del 52% e l'OS a 5 anni del 58%, con risultati simili tra i due bracci.

La percentuale di risposta completa è risultata del 90,2% nel braccio trattato con il dosaggio standard di ciclofosfamide e 93,6% in quello trattato con la dose iperfrazionata. Dopo un ciclo, la risposta completa è risultata rispettivamente dell'87,5% e 91,8%.

Nei pazienti di 55 anni e oltre, l'EFS a 5 anni è risultata del 26%, una percentuale significativamente inferiore rispetto a quella riscontrata negli altri gruppi: 60% nella fascia 18-24 anni, 58% in quella 25-34 anni, 54% in quella 35-44 anni e 50% in quella 45-54 anni (HR 2,2; IC al 95% 1,7-2,8).

La maggior parte di questa disparità è stata dovuta a una maggiore incidenza cumulativa a 5 anni dei decessi non dovuti a recidiva o a refrattarietà, tra cui decessi dovuti a tossicità durante l'induzione e decessi durante la prima remissione completa, nei pazienti di 55 anni o più rispetto a quelli di età inferiore ai 55 anni (40% contro 14 %; HR 3,4; IC al 95% 2,3-5).

“Nei pazienti di 55 anni o più si è osservata una scarsa tolleranza della terapia, che non è stata riscontrata in quelli al di sotto di quest'età” ha detto la Huguet.

Nel complesso, il trattamento con la dose iper-frazionata non ha avuto impatto sull'EFS (HR 0,89; IC al 95% 0,7-1,1). Tuttavia, un'analisi post-hoc sui sottogruppi ha rivelato che i pazienti al di sopra dei 55 anni hanno beneficiato significativamente del trattamento con il regime iperfrazionato (EFS a 5 anni 38% contro 12% con il dosaggio standard; HR 0,51; IC al 95% 0,3-0,8), mentre quelli sotto i 55 anni no (EFS a 5 anni 57% contro 55%; HR 0,95; IC al 95% 0,8-1,2).



Nei pazienti al di sopra dei 55 anni, l'incidenza cumulativa di fallimento a 5 anni è risultata del 40% nel braccio trattato con la dose standard contro 27% nel braccio trattato con la dose iperfrazionata, una percentuale paragonabile a quelle osservate nei pazienti più giovani (31% nel braccio trattato con dose standard e 30% in quello trattato con la dose iperfrazionata).

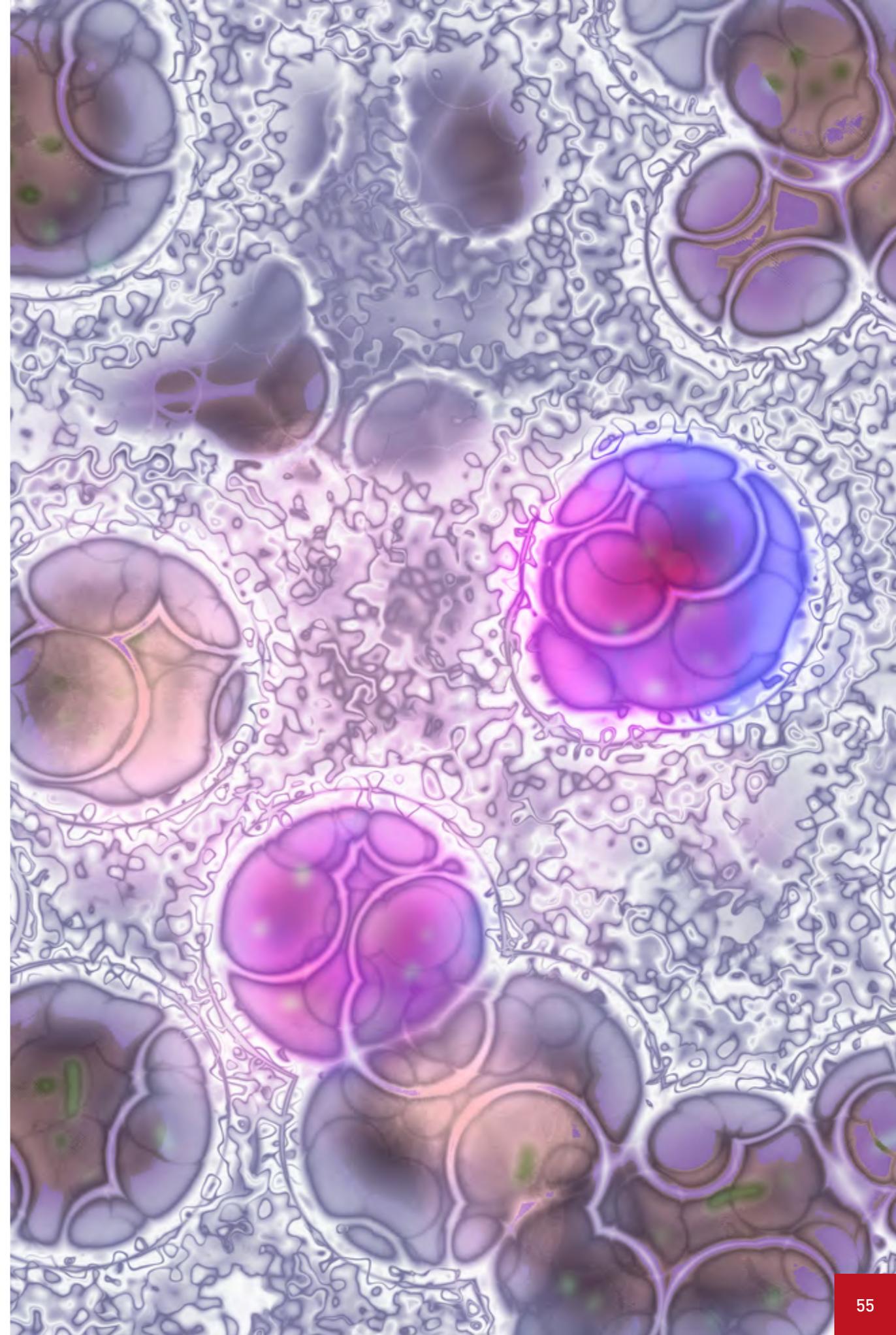
“Questo dato potrebbe essere correlato alla minore compliance al trattamento inferiore osservata nei pazienti sopra i 55 anni in ogni fase di trattamento, il che suggerisce che il beneficio associato con il dosaggio iperfrazionato è diventato evidente perché questi pazienti non riuscivano a tollerare la terapia di ispirazione pediatrica prevista” scrivono i ricercatori.

Il sottogruppo dei pazienti più anziani aveva ricevuto meno asparaginasi durante l'induzione, oltre che meno citarabina, meno vincristina, doxorubicina e ciclofosfamide durante l'intensificazione, ha riferito la Huguet. “Nei pazienti più anziani la tollerabilità del trattamento e la sopravvivenza sono risultati peggiori nonostante la riduzione della dose” ha detto l'ematologa.

Questi risultati suggeriscono che i 55 anni “sono probabilmente il limite massimo di età per poter tollerare la terapia simil-pediatrica per i pazienti con leucemia linfoblastica acuta Ph-”. ha concluso la Huguet, aggiungendo che i pazienti al di sopra di quest'età probabilmente traggono beneficio da strategie di prima linea alternative come il trattamento con blinatumomab o con inotuzumab ozogamicin.

Bibliografia

F. Huguet, et al. *The Upper Age Limit for a Pediatric-Inspired Therapy in Younger Adults with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)? Analysis of the Graall-2005 Study.* ASH 2016; abstract 762. [Leggi](#)



LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA, REMISSIONE STIMABILE MEGLIO CON L'MRD RISPETTO ALLA MORFOLOGIA

La discordanza tra le misure morfologiche tradizionali della remissione e la valutazione della malattia minima residua (MRD) è risultata associata a risultati peggiori nei bambini con leucemia linfoblastica acuta in uno studio presentato all'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego.

Sulla base di questi risultati, ha detto il primo firmatario del lavoro, Sumit Gupta, dell'Università di Toronto, la valutazione della MRD dovrebbe sostituire la morfologia nella definizione della remissione nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta.

Anche se nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta l'MRD viene utilizzata per determinare la profondità della remissione, sia nella pratica clinica sia negli studi clinici la remissione è ancora definita in base alla valutazione morfologica.

Gupta e colleghi hanno provato quindi a valutare gli outcome di bambini, adolescenti e giovani adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta che mostravano risultati discordanti tra la remissione valutata mediante la morfologia e quella valutata mediante l'MRD. L'obiettivo era definire in che misura la valutazione morfologica della remissione possa aiutare nella valutazione del rischio in questi pazienti.

L'analisi ha riguardato 9350 pazienti arruolati negli studi sulla prima linea del Children's Oncology Group. Questa coorte comprendeva 7857 pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta a

cellule B, di cui 5049 a rischio intermedio e 2808 ad alto rischio, e 1493 con leucemia linfoblastica acuta a cellule T.

I ricercatori hanno utilizzato i criteri tradizionali per determinare la morfologia M1 (< 5% di blasti leucemici; remissione), M2 (dal 5% al 25% di blasti leucemici) e M3 (> 25% di blasti leucemici) e hanno misurato lo stato della MRD mediante la citometria a flusso. L'end point primario era la sopravvivenza libera da eventi (EFS) nei pazienti con valutazioni della remissione mediante la morfologia o l'MRD discordanti e in quelli in cui le due valutazioni erano concordi.

Nel complesso, il tasso di discordanza è risultato basso. Pochi pazienti con morfologia M2 o M3 hanno mostrato valori di MRD discordanti. Ad esempio, solo due (il 2,4%) degli 84 pazienti con morfologia M3 avevano una MRD inferiore al 5%. Dei 202 pazienti con morfologia M2 o M3, 23 (l'11,4%) avevano una MRD inferiore all'1% e 9 (il 4,5%) una MRD inferiore allo 0,1%.

“Abbiamo riscontrato che nel 97% dei bambini è la morfologia e l'MRD sono concordi. Le analisi di discordanza sono state limitate a pazienti con morfologia M1, ma con valori della citometria a flusso coerenti con un fallimento nel raggiungere la remissione (MRD \geq 5%)” ha detto Gupta.

All'interno di questa categoria, la percentuale di discordanza è risultata dello 0,9% tra i pazienti con leucemia linfoblastica acu-

ta a cellule B, mentre in quelli con leucemia linfoblastica acuta a cellule T la discordanza è risultata del 6,9% ($P < 0,0001$).

L'analisi multivariata ha evidenziato come fattori predittivi di discordanza un'età non inferiore a 10 anni (OR 1,7; IC al 95% 1,1-2,8), un conta dei globuli bianchi non inferiore a 50.000/microlitro (OR 2,1; IC al 95% 1,3-3,6) e una citogenetica sfavorevole (OR 31; IC al 95% 8,9-109). "Le variabili che sono tradizionalmente associate a una scarsa risposta sono risultate anche predittive della discordanza" ha osservato Gupta.

Tra i bambini con leucemia linfoblastica acuta a cellule B, quelli con morfologia M1, ma valori di MRD discordanti, hanno mostrato un'EFS a 5 anni leggermente superiore rispetto a quelli con morfologia M2 e valori di MRD discordanti ($59,1\% \pm 6,5\%$ contro $39,1\% \pm 7,9\%$; $P = 0,03$).

Tuttavia, i bambini con morfologia M1 e valori di MRD concordi (MRD $< 5\%$) hanno mostrato una EFS a 5 anni significativamente superiore rispetto a quelli con morfologia M1 ma con valori di MRD discordanti ($87,1\% \pm 0,4\%$ contro $59,1\% \pm 6,5\%$; $P < 0,0001$).

Tra i pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule T, invece, l'EFS a 5 anni è risultata simile nei pazienti con morfologia M1 e valori di MRD discordanti e in quelli con morfologia M2 e valori di MRD $\geq 5\%$.

"Questi risultati suggeriscono che, al di là del suo impiego per misurare la profondità della remissione, l'MRD dovrebbe sostituire la morfologia nella definizione della remissione nei soggetti con leucemia linfoblastica acuta, con conseguenti implicazioni per la stratificazione del rischio, l'assegnazione del trattamento e l'eleggibilità al trattamento con agenti sperimentali" ha concluso Gupta.

Bibliografia

S. Gupta, et al. *Minimal Residual Disease Assessment of Remission after Induction Therapy Is Superior to Morphologic Assessment for Risk Stratification in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group (COG)*. ASH 2016; abstract 758. [Leggi](#)



LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA, CALASPARGASI PEGOL PROLUNGA L'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO SENZA AUMENTO DI TOSSICITÀ

L'uso di calaspargasi pegol durante l'induzione della remissione nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta si è associato a livelli di attività dell'asparaginasi nel siero più sostenuti senza un aumento di tossicità o una differenza significativa nella percentuale di pazienti con bassa malattia minima residua (MRD) al termine di induzione, in uno studio presentato al recente congresso dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego.

“Abbiamo scoperto che una singola dose di calaspargasi pegol durante l'induzione si è associata a un'attività dell'asparaginasi del siero più sostenuta senza tossicità in eccesso rispetto alla pegaspargasi” ha detto Lewis B. Silverman, direttore della clinica pediatrica del Pediatric Hematologic Malignancies Center del Dana-Farber Cancer Institute, presentando i risultati dello studio.

L'-asparaginasi (L-ASP) di E. coli è una componente importante del trattamento della leucemia linfoblastica acuta, ma la preparazione e il dosaggio ottimale non sono ancora stati bene definiti, ha spiegato l'autore.

La pegaspargasi (SS-PEG) è una formulazione pegilata dell'L-ASP comunemente utilizzata nella terapia di prima linea della leucemia linfoblastica acuta. La calaspargasi pegol (SC-PEG) è una nuova formulazione che utilizza lo stesso enzima e la stessa porzione pegilata dell'SS-PEG, ma una molecola diversa come

linker, che è più stabile nei confronti dell'idrolisi e porta, quindi, a una emivita più prolungata.

Nei protocolli del Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) ALL Consortium, i pazienti in genere vengono trattati con una dose singola di SS-PEG durante l'induzione e poi con 15 dosi ogni 2 settimane durante la post-induzione, al fine di mantenere un'attività terapeutica dell'asparaginasi nel siero (SAA), definita come un'attività $\geq 0,1$ UI/ml per 30 settimane consecutive.

Silverman e colleghi hanno ipotizzato che, data la sua emivita più prolungata, l'SC-PEG possa essere somministrata con minore frequenza rispetto all'SS-PEG durante la terapia post-induzione, mantenendo un'SSA e un profilo di tossicità simili. Per verificarlo, hanno effettuato uno studio randomizzato su 239 pazienti di età compresa tra 12 mesi e 21 anni con leucemia linfoblastica acuta di nuova diagnosi (230) o linfoma linfoblastico, arruolati tra il 2012-e il 2015.

All'inizio dello studio, i pazienti sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con 2500 UI/m² di SC-PEG o SS-PEG somministrate per via endovenosa ed entrambi i gruppi hanno ricevuto una singola dose durante l'induzione della remissione. Dopo l'induzione, ai pazienti assegnati a SS-PEG sono state somministrate 15 dosi ogni 2 settimane mentre a quelli trattati con SC-

PEG 10 dosi ogni 3 settimane insieme a un'altra chemioterapia stratificata in base al rischio.

Si è visto che non c'erano differenze significative nelle caratteristiche di presentazione tra i due bracci. I livelli di SAA sono risultati simili per entrambi i gruppi di trattamento 4, 11 e 18 giorni dopo la dose di induzione, con un'SAA maggiore di 0,1 UI/ml in più del 95% dei pazienti.

Venticinque giorni dopo la dose di induzione, i livelli di SAA sono risultati più alti nei pazienti trattati con SC-PEG che non in quelli trattati con SS-PEG (mediana 0,298 IU/ml contro 0,056) e un numero significativamente maggiore di pazienti nel braccio SC-PEG aveva un livello di SAA superiore a 0,1 IU/ml ($P < 0,0001$).

Il nadir di SAA post-induzione è risultato simile tra i due bracci, con una mediana superiore a 1 IU/ml - un valore 10 volte superiore all'obiettivo prefissato - a 7, 13, 19 e 25 settimane dopo l'inizio del trattamento post-induzione di 30 settimane

Il 90% per cento dei pazienti ha raggiunto la remissione completa e non si è osservata alcuna differenza tra i due gruppi nella percentuale di pazienti con MRD negativa al termine dell'induzione (91% nel braccio SC-PEG contro 90% con SS-PEG; $P = 1,00$).

“Durante la terapia di post-induzione, l'SC-PEG può essere somministrata con frequenza minore rispetto all'SS-PEG raggiungendo gli stessi livelli di attività enzimatica nel siero e senza essere più tossica” ha detto Silverman. Inoltre, ha aggiunto l'autore, “i nadir elevati di SAA osservati durante la post-induzione con ognuna delle due formulazioni suggeriscono che si potrebbe prolungare l'intervallo tra le somministrazioni e/o ridurre la dose, mantenendo nel contempo un nadir $\geq 0,1$ UI/ml”.

Silverman ha riferito, infine, che occorre un follow-up più lungo per determinare la sopravvivenza libera da eventi nei due bracci.

Bibliografia

L.B. Silverman, et al. Randomized Study of Pegaspargase (SS-PEG) and Calaspargase Pegol (SC-PEG) in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma: Results of DFCI ALL Consortium Protocol 11-001. ASH 2016; abstract 175. [Leggi](#)



LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA, VADASTUXIMAB TALIRINE, NUOVO ANTI-CD33, AGGIUNTO ALLA CHEMIO PUÒ MIGLIORARE GLI OUTCOME

Il coniugato anticorpo-farmaco anti-CD33 vadastuximab talirine (noto anche con la sigla 33A) aggiunto alla chemioterapia 7 + 3 si è dimostrato sicuro e ben tollerato come trattamento di induzione per i pazienti con leucemia mieloide acuta in uno studio preliminare, ma interessante, presentato a San Diego in occasione del congresso annuale della Società americana di ematologia (ASH).

Anche i primi risultati di efficacia sono incoraggianti, ha riferito Harry Erba, professore di medicina e direttore del programma sulle neoplasie ematologiche della University of Alabama di Birmingham: 30 pazienti dei 32 che hanno raggiunto la remissione completa, l'hanno raggiunta dopo il primo ciclo di induzione e nella maggior parte dei casi avevano una malattia minima residua (MRD) negativa.

“Non è ancora un dato che può portare all'approvazione delle autorità regolatorie, ma è davvero importante per un paziente, per il quale stare in ospedale per 4 settimane per un solo ciclo di induzione, anziché 6-8 per farne due, fa la differenza” ha detto Erba in conferenza stampa.

Il trattamento di induzione standard per i pazienti con leucemia mieloide acuta non al di sopra dei 65 anni comprende un'infusione continua di citarabina per 7 giorni con un'antraciclina per 3 giorni, una chemioterapia nota anche come regime 7 + 3.

Questo regime si utilizza da circa 40 anni, ma nei pazienti al di sotto dei 60 anni si associa a percentuali di remissione di circa il 40-50% e alcuni pazienti richiedono un secondo ciclo di induzione, perché si rivelano da subito resistenti al trattamento o perché ottengono una risposta completa morfologica, ma mostrano un'evidenza molecolare o alla citometria a flusso di MRD.

Tuttavia, ha spiegato Erba, “finora nulla si era dimostrato superiore alla chemioterapia 7 + 3, nonostante quattro decenni di ricerca. Quello che abbiamo imparato più di recente è che la profondità della remissione dopo il trattamento iniziale, dimostrata utilizzando test molto sensibili, può essere predittiva di un outcome migliore.

“Questo ha portato ad ipotizzare che, se si riesce a cambiare in qualche modo la terapia di induzione in modo da ottenere una remissione più profonda o uno stato di MRD-negatività, questo potrebbe in ultima analisi portare a un miglioramento dei risultati” ha aggiunto il professore.

Vadastuximab talirine (sviluppato da Seattle Genetics) è un anticorpo-farmaco diretto contro la proteina CD33, che è un antigene di superficie espresso in quasi il 90% dei pazienti con leucemia mieloide acuta.

Erba e i colleghi hanno provato a valutare se l'aggiunta di vadastuximab talirine alla chemioterapia 7 + 3 permetta di miglio-

rare e approfondire la remissione ottenuta con il trattamento di induzione, portando così a una riduzione delle recidive e a un miglioramento della sopravvivenza globale (OS).

La loro analisi ha riguardato 42 pazienti (età media: 45,5 anni; per il 36% uomini) ai quali è stato somministrato vadastuximab talirine a dosaggi crescenti (10 + 10 mcg/kg in quattro pazienti e 20 + 10 mcg/kg in 38) nei giorni 1 e 4 di un ciclo di 28 giorni in concomitanza con la terapia di induzione 7 + 3 (citarabina 100 mg/m² più daunorubicina 60 mg/m²).

Il 50% dei pazienti aveva un rischio citogenetico intermedio e il 36% un rischio citogenetico sfavorevole secondo i criteri del Medical Research Council; inoltre, il 17% dei pazienti aveva una leucemia mieloide acuta secondaria.

La risposta è stata valutata nei giorni 15 e 28, analizzando lo stato della MRD nel midollo osseo mediante la citometria a flusso multiparametrica.

Complessivamente, la percentuale di remissione completa è risultata del 76%, di cui il 60% erano remissioni complete e il

17% remissioni complete con recupero ematologico incompleto. Quando i dati sono stati stratificati in base al rischio citogenetico, nel gruppo dei pazienti con rischio sfavorevole si è trovata una risposta complessiva più bassa: 60%. Tuttavia, ha rimarcato Erba, “questo dato è migliore se confrontato con quanti potremmo aspettarci per i controlli storici per questo gruppo citogenetico”.

Nel complesso, il 94% delle remissioni complete si è ottenuto dopo un solo ciclo di terapia di induzione e utilizzando la citometria a flusso multiparametrica si è visto che 25 pazienti su 32 (il 78%) erano MRD-negativi.

Tra i pazienti che hanno ottenuto una risposta completa o una risposta completa con recupero ematologico incompleto, il tempo mediano stimato di recupero dei neutrofili è risultato di 33 giorni e quello di recupero delle piastrine di 35 giorni.

Sul fronte della sicurezza, non sono emersi segnali di aumento della tossicità o della mortalità e l'incidenza degli eventi avversi registrata nello studio è risultata simile a quella attesa per la chemioterapia standard da sola, ha riferito Erba.



I ricercatori hanno osservato tre tossicità dose-limitanti - tra cui l'assenza di recupero della conta piastrinica e di quella assoluta dei neutrofili entro il giorno 42 - con il dosaggio 20 + 10 mcg/kg, individuato come la dose massima tollerata.

Tutti i pazienti hanno manifestato mielosoppressione di grado 4, mentre gli eventi avversi non ematologici di grado 1 o 2 verificatisi in più del 15% dei pazienti sono stati nausea (55%), diarrea (33%), stipsi (31%) diminuzione dell'appetito (19%), affaticamento (19%) e vomito (17%).

Inoltre, non ci sono state reazioni correlate all'infusione, malattia veno-occlusiva o epatotossicità significativa e la mortalità è stata dello 0% a 30 giorni e 7% a 60 giorni.

L'OS mediana non era ancora stata raggiunta al momento dell'analisi; 36 pazienti erano vivi e sei (il 14%) erano ancora in trattamento.

“Speriamo che queste remissioni profonde si tradurranno in un reale beneficio per i pazienti, beneficio che ovviamente saremo in grado di evidenziare solo in uno studio randomizzato, che si prevede di iniziare nel primo trimestre del 2017” ha concluso Erba.

Bibliografia

H. P. Erba, et al. A Phase 1b Study of Vadastuximab Talirine in Combination with 7+3 Induction Therapy for Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML). ASH 2016; abstract 211. [Leggi](#)



LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA, CPX-351 EFFICACE COME PONTE PER IL TRAPIANTO NEGLI ANZIANI AD ALTO RISCHIO

Pazienti anziani con leucemia mieloide acuta ad alto rischio trattati con CPX-351 prima del trapianto allogenico di cellule staminali mostrano outcome migliori rispetto a quelli trattati con la combinazione standard di citarabina e daunorubicina, il cosiddetto regime 7 + 3. Lo evidenziano i risultati di un'analisi esplorativa di un trial di fase III, presentata al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH) da Jeffrey E. Lancet, direttore del Leukemia/Myelodysplasia Program presso il Moffitt Cancer Center di Tampa, in Florida.

I risultati suggeriscono che il nuovo agente - una formulazione liposomiale di citarabina e daunorubicina incapsulate in rapporto di 5: 1 - potrebbe essere un ponte efficace per il trapianto in una popolazione che ha poche opzioni terapeutiche a disposizione e nella quale le percentuali di sopravvivenza sono basse.

Dati precedenti dello studio presentati all'ultimo congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), hanno evidenziato che CPX-351 migliora la sopravvivenza, sia quella globale (OS) sia quella libera da eventi (EFS), rispetto alla chemioterapia 7 + 3 nei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta secondaria.

Lancet e i suoi colleghi hanno eseguito un'analisi esplorativa di questo trial per valutare gli outcome tra i pazienti sottoposti al trapianto allogenico dopo il trattamento di induzione.

Sopravvivenza maggiore con CPX-351 nei pazienti che arrivano al trapianto

“Il trapianto allogenico fa parte del continuum di trattamento per la leucemia mieloide acuta, e nel corso degli anni si è visto un aumento della percentuale di pazienti che possono accedere al trapianto stesso grazie alla maggiore disponibilità di donatori, quindi è possibile che il trapianto diventerà un'altra importante opzione terapeutica per questi pazienti. È per questo che è fondamentale studiare questo insieme di pazienti” ha spiegato Lancet in conferenza stampa.

Lo studio da cui sono originati i risultati presentati all'ASH è un trial multicentrico condotto in Canada e negli Stati Uniti, al quale hanno partecipato 309 pazienti di età compresa tra i 60 e i 75 anni con leucemia mieloide acuta secondaria di nuova diagnosi. I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1 a una chemioterapia di induzione con CPX-351 (100 unità/m², o citarabina 100 mg/m² più daunorubicina 44 mg/m², nei giorni 1, 3 e 5) o con il regime 7 + 3 (citarabina 100 mg/m²/die per 7 giorni, seguita da daunorubicina 60 mg/m² nei giorni 1, 2 e 3).

Complessivamente, 125 pazienti hanno raggiunto una risposta completa o una risposta completa con recupero incompleto delle piastrine o dei neutrofili all'induzione e 91, di cui 52 (il 34%) nel braccio trattato con CPX-351 e 39 (il 25%) in quello trattato con la chemio 7 + 3 - sono stati sottoposti al trapianto. La sottoanalisi presentata all'ASH si è focalizzata, appunto, sul sottogruppo di 91 pazienti che hanno potuto fare il trapianto.

Le caratteristiche cliniche e demografiche erano comparabili nei due gruppi di trattamento, tranne per la presenza di una percentuale maggiore di pazienti trattati con CPX-351 rispetto al regime 7 + 3 nella fascia di età oltre i 70 anni (31% contro 15%).

Gli autori dello studio hanno confrontato l'OS mediana nei due gruppi al momento del trapianto e hanno visto che i pazienti trattati con CPX-351 erano sopravvissuti più a lungo di quelli trattati con il regime 7 + 3; infatti, l'OS mediana non era ancora stata raggiunta nel braccio sperimentale mentre è risultata di 10,25 mesi nel braccio di confronto (HR 0,46; P = 0,0046).

Inoltre, nel braccio trattato con CPX-351 la mortalità 100 giorni dopo il trapianto è risultata inferiore del 53% rispetto a quella osservata nel braccio sottoposto alla chemio 7 + 3 (9,6% contro 20,5%).

Le cause di decesso entro 100 giorni dal trapianto nei pazienti trattati con CPX-351 e in quelli trattati con il regime 7 + 3 sono state la leucemia mieloide cronica refrattaria (3,8% contro 7,7%); la graft-versus-host disease (3,8% contro 2,6%), l'insufficienza

renale, respiratoria o multi-organo o lo shock settico (0% contro 2,6% per ciascun evento avverso) e una causa ignota (1,9% contro 0%).

Al vaglio delle agenzie del farmaco, da esplorare possibile impiego anche nei giovani

Anche se vanno interpretati con cautela e devono essere confermati, ha detto Lancet, "questi risultati indicano che CPX-351 potrebbe costituire un trattamento valido per una vasta gamma di pazienti affetti da leucemia mieloide acuta, oltre che un'opportunità migliore per raggiungere il controllo della malattia prima di arrivare al trapianto".

"Abbiamo capito che c'è un bisogno crescente di trattare i pazienti e oggi abbiamo più agenti tra cui scegliere. Ma sappiamo anche che nella leucemia mieloide acuta, in particolare, i sottogruppi ad alto rischio o con una neoplasia secondaria rappresentano una quota significativa dei pazienti affetti da questa leucemia: fino al 40% degli anziani con leucemia mieloide acuta ha un tumore secondario. Questa popolazione rappresenterà il



target principale del farmaco quando sarà approvato, ma certamente c'è ragione di credere che CPX-351 potrebbe essere utilizzato anche in altri setting, visto il suo nuovo meccanismo di veicolazione” ha detto Lancet.

Nel gennaio 2015, la Food and Drug Administration ha concesso a CPX-351 l'iter di approvazione accelerata per il trattamento dei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta secondaria sulla base di dati di fase II e nel maggio 2016 gli ha concesso lo status di breakthrough therapy sulla base dei risultati complessivi della fase III. “Guardando al futuro, credo che CPX-351 riceverà l'indicazione come terapia di prima linea per i pazienti in cui si è osservato un vantaggio” ha ipotizzato Lancet.

L'ematologo ha aggiunto che vi è interesse a sviluppare CPX-351 anche nei pazienti più giovani con caratteristiche biologiche simili, come un cariotipo o un profilo mutazionale sfavorevoli, e nei pazienti non ad alto rischio, nei quali finora non si è osservato un beneficio evidente del farmaco.

“C'è grande attesa fra gli ematologi per l'approvazione di CPX-351 e il suo ingresso nella pratica clinica” ha commentato Mark Levis, della Johns Hopkins University di Baltimora. “Assumendo che avrà il via libera delle agenzie regolatorie, penso che prenderà piede rapidamente, di sicuro nella popolazione anziana” ha aggiunto l'esperto.

Riguardo alla possibilità di usarlo anche in pazienti più giovani, ha detto Levis, “non c'è dubbio che in questa popolazione finora non sono emerse differenze di OS tra CPX-351 e il regime 7 + 3; tuttavia, se io fossi un paziente affetto da leucemia mieloide acuta e avessi a disposizione due trattamenti ugualmente efficaci in termini di sopravvivenza, ma diversi dal punto di vista della tossicità, vorrei quello meno tossico”.

Bibliografia

J.E. Lancet, et al. Survival following allogeneic hematopoietic cell transplantation in older high-risk acute myeloid leukemia patients initially treated with CPX-351 liposome injection versus standard cytarabine and daunorubicin: subgroup analysis of a large phase III trial. ASH 2016; abstract 906. [Leggi](#)

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

- Leucemia linfatica cronica, efficacia di ibrutinib confermata a 5 anni 67
- Leucemia linfatica cronica, buone risposte con venetoclax dopo fallimento di ibrutinib o idelalisib 69
- Leucemia linfatica cronica, mantenimento con lenalidomide allontana la progressione 71



LEUCEMIA LINFATICA CRONICA, EFFICACIA DI IBRUTINIB CONFERMATA A 5 ANNI

L'inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) ibrutinib continua a dimostrarsi efficace nei pazienti con leucemia linfatica cronica, sia quelli pretrattati sia quelli naïve, anche a lungo termine. La dimostrazione arriva dai dati del follow-up più prolungato ad oggi disponibile - 5 anni - sull'utilizzo del farmaco nei pazienti con leucemia linfatica cronica/piccolo linfoma linfocitico.

I risultati presentati a San Diego in occasione del congresso della Società americana di ematologia (ASH) dimostrano che quest'agente è sicuro ed efficace, e che il 89% dei pazienti (naïve e pretrattati) sta rispondendo in modo completo o parziale alla terapia.

“Questi risultati a 5 anni suggeriscono che sia i pazienti trattati in precedenza sia quelli trattati con leucemia linfatica cronica/piccolo linfoma linfocitico possono ottenere risposte robuste e duraturi con ibrutinib in monoterapia, e che nel corso del tempo aumenta il numero di pazienti che raggiungono una risposta completa” ha affermato Susan O'Brien, del Chao Family Comprehensive Cancer Center della University of California di Irvine.

Inoltre, i pazienti hanno mostrato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) più lunga quando ibrutinib è stato somministrato prima della terza linea o delle linee successive. “I nostri dati suggeriscono che iniziare il trattamento con ibrutinib il più presto possibile nella leucemia linfatica cronica ha un potenziale clinico promettente ai fini di una sopravvivenza libera da progressione e una sopravvivenza globale a lungo termine” ha aggiunto la O'Brien.

Al congresso dell'ASH, la O'Brien ha presentato i dati di follow-up dello studio di fase Ib/II PCYC-1102, in cui si sono valutate sicurezza ed efficacia di ibrutinib in monoterapia in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica/piccolo linfoma linfocitico sia naïve sia recidivati/refrattari.

Nella sua presentazione, l'autrice ha riportato i risultati a lungo termine di questo studio relativi a 132 pazienti, di cui 31 naïve e 101 recidivati/refrattari. I partecipanti sono stati trattati con 420 mg o 840 mg una volta al giorno fino alla progressione della malattia o al manifestarsi di una tossicità inaccettabile. Tra i pazienti recidivati/refrattari, il 34% aveva la delezione 17p, il 35% la delezione 11q, il 47% la delezione 13q e il 78% aveva IgVH non mutate.

L'età media dei partecipanti era di 68 anni (range 37-84 anni) e il 43% aveva un'età non superiore ai 70 anni. Per tutti i pazienti trattati, il tempo mediano di studio è stato di 46 mesi; per quelli naïve di 60 mesi e per quelli recidivati/refrattari (che avevano fatto una mediana di quattro terapie precedenti) 39 mesi.

L'endpoint primario era la percentuale di risposta complessiva (ORR). Gli endpoint secondari comprendevano la durata della risposta, la PFS e la sicurezza. I dati a lungo termine mostrano che le risposte a ibrutinib sono durevoli, ha riferito la O'Brien, con un'ORR dell'86% e una percentuale di risposta completa del 14%. Nel sottogruppo dei pazienti naïve, l'ORR è stata dell'84% e in quello dei recidivati/refrattari dell'86%.

La durata mediana della risposta non è stata raggiunta nel sottogruppo dei pazienti naïve ed è risultata di 45 mesi in quello dei pazienti recidivati/refrattari.

“Il 90% dei pazienti naïve è libero da progressione a 5 anni,” ha riferito la O’Brien, aggiungendo che le percentuali di risposta completa sono aumentate nel corso del tempo arrivando al 29% nei pazienti naïve e 10% in quelli recidivati/refrattari.

La PFS mediana non è stata raggiunta nel sottogruppo dei naïve, mentre è risultata di 52 mesi in quello dei pazienti recidivati/refrattari. I ricercatori hanno stimato una PFS a 60 mesi del 92% nella popolazione dei pazienti naïve e del 43% in quella dei recidivati/refrattari.

La O’Brien ha anche commentato i risultati per i gruppi a rischio più alto e, in generale, i pazienti senza cariotipo complesso hanno mostrato PFS e OS più favorevoli rispetto a quelli con cariotipo complesso. “I risultati di sopravvivenza per i pazienti con il cariotipo complesso della delezione 17p sono risultati meno robusti rispetto a quelli dei gruppi con rischio genetico più basso” ha osservato l’oncoematologa. “Inoltre, nell’analisi multivariata, la delezione 17p è risultata un fattore predittivo significativo di PFS e OS”.

I dati di safety sugli eventi avversi di grado ≥ 3 , sugli eventi avversi gravi e sugli eventi avversi che hanno richiesto una ridu-

zione del dosaggio o un’interruzione sono stati raccolti in un’estensione a lungo termine dello studio (PCYC-1103).

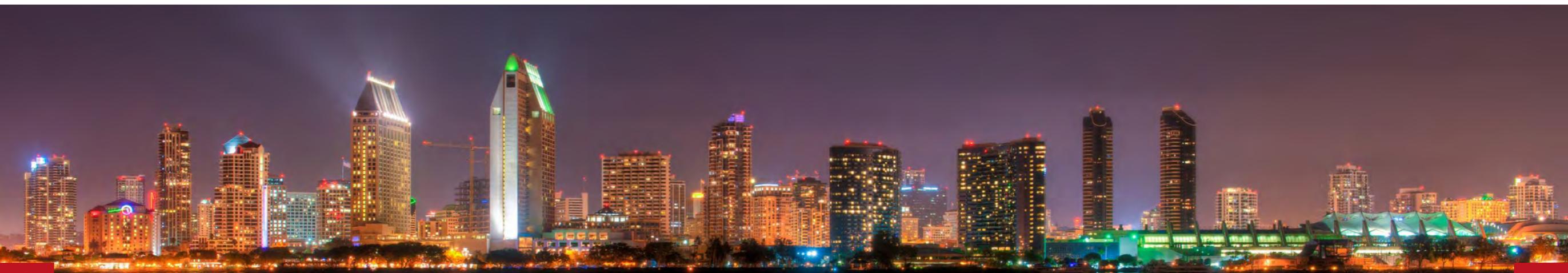
“Ibrutinib è ben tollerato” ha detto la O’Brien “e l’insorgenza della maggior parte dei nuovi eventi avversi di grado ≥ 3 è diminuita nel tempo”. L’insorgenza della maggior parte degli eventi avversi di grado 3 o superiore emergenti durante il trattamento è stata più alta nel primo anno e poi è calata col tempo. Complessivamente, 27 pazienti (il 20%) hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi e 34 pazienti a causa della progressione della malattia.

Nei circa 5 anni di follow-up, gli eventi avversi più frequenti di grado 3 o superiore sono stati l’ipertensione (26%), la polmonite (22%), la neutropenia (17%), la trombocitopenia (9%) e la fibrillazione atriale (9%).

“Il profilo di sicurezza gestibile di ibrutinib ne consente una somministrazione prolungata e dopo 5 anni di follow-up il 65% dei pazienti naïve anziani e il 30% di quelli recidivati/refrattari continua il trattamento” ha concluso la O’Brien.

Bibliografia

S.M. O’Brien, et al. Five-year experience with single-agent ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. ASH 2016; abstract 233. [Leggi](#)



LEUCEMIA LINFATICA CRONICA, BUONE RISPOSTE CON VENETOCLAX DOPO FALLIMENTO DI IBRUTINIB O IDELALISIB

Due terzi dei pazienti con leucemia linfatica cronica refrattaria o recidivata dopo il trattamento con gli inibitori del pathway del recettore delle cellule B, ibrutinib e idelalisib, hanno ottenuto una risposta obiettiva dopo essere stati trattati con l'inibitore della proteina anti-apoptotica BCL-2 venetoclax in uno studio di fase II presentato a San Diego durante l'ultimo congresso dell'American Society of Hematology (ASH).

Nel complesso, i pazienti che hanno risposto a venetoclax sono stati il 67%, di cui il 70% trattati in precedenza con ibrutinib e il 62% con idelalisib. Inoltre, le analisi sul sangue periferico effettuate in un sottogruppo di pazienti hanno mostrato che il trattamento con venetoclax ha portato alla negatività della malattia minima residua (MRD) nel 45% dei casi.

“Le risposte finora sono durature e la mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) non sono ancora state raggiunte dopo almeno 12 mesi di follow-up” ha spiegato il primo firmatario dello studio, Jeffrey Jones, della Ohio State University di Columbus.

Il professore ha poi riferito che venetoclax è stato ben tollerato e le citopenie sono state gestite mediante un aggiustamento della dose e una terapia di supporto, e che non ci sono stati casi di sindrome da lisi tumorale clinica.

Jones ha anche sottolineato che il lavoro da lui presentato è il primo studio prospettico a evidenziare alte percentuali di risposte durature e di MRD-negatività nei pazienti in progressione dopo il trattamento con inibitori del pathway del recettore delle cellule B.

Il trattamento con ibrutinib e idelalisib ha dimostrato di poter portare ad alte percentuali di risposta e di sopravvivenza nei pazienti con leucemia linfatica cronica. Tuttavia, i pazienti in cui la malattia progredisce, recidiva o si dimostra refrattaria a ibrutinib o idelalisib hanno una prognosi sfavorevole.

Venetoclax, che ha un target differente, la proteina anti-apoptotica BCL-2, ha dimostrato di portare a percentuali di risposta di circa il 80% nei pazienti con leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria.

Continuando la valutazione di venetoclax nella leucemia linfatica cronica recidivata/refrattaria, Jones e i colleghi hanno effettuato uno studio di fase II al quale hanno preso parte 64 pazienti con leucemia linfatica cronica progredito, recidivato o dimostratisi refrattaria a ibrutinib (43 pazienti), idelalisib (21 pazienti) o a entrambi i farmaci (4 pazienti).

I partecipanti avevano un'età media di circa 66 anni. Circa la metà di quelli precedentemente trattati in precedenza con ibrutinib aveva la delezione 17p, notoriamente associata a una prognosi sfavo-

revole, così come due dei pazienti trattati con idelalisib. Inoltre, la maggior parte dei pazienti (il 59%) aveva una malattia linfonodale bulky. Nel sottogruppo trattato in precedenza con ibrutinib i pazienti avevano fatto una mediana di quattro terapie, mentre nel sottogruppo trattato con idelalisib ne avevano fatte tre.

Un terzo dei pazienti ha interrotto la terapia con venetoclax, nella maggior parte dei casi (15) a causa della progressione della malattia, mentre tre pazienti l'hanno interrotta a causa di eventi avversi; inoltre, 26 pazienti hanno richiesto due o più sospensioni della somministrazione e 9 hanno richiesto una riduzione della dose.

Il trattamento con venetoclax ha portato a ottenere risposte obiettive (valutate da revisori indipendenti) in 30 pazienti su 43 nel gruppo ibrutinib e 13 su 21 nel gruppo idelalisib. Inoltre, un paziente ha raggiunto una risposta completa.

Nel gruppo trattato con ibrutinib la mediana della permanenza in studio è stata di 13 mesi contro 9 mesi nel gruppo trattato con idelalisib. Dopo un follow-up mediano di 11,8 mesi, ha riferito Jones, la durata mediana della risposta, la PFS o l'OS dovevano ancora essere raggiunte, mentre la PFS stimata a 12 mesi per tutti i 64 pazienti è risultata dell'80% (IC al 95% 67%-89%).

I più comuni eventi avversi di qualsiasi grado sono stati la neutropenia (58%), la trombocitopenia (44%), la diarrea (42%), la nausea (41%), l'anemia (36%), l'affaticamento (31%), la riduzione della conta leucocitaria (22%) e l'iperfosfatemia (22%). Gli eventi avversi più frequenti di grado 3/4 sono stati la neutropenia (45%), la trombocitopenia (28%) e l'anemia (22%).

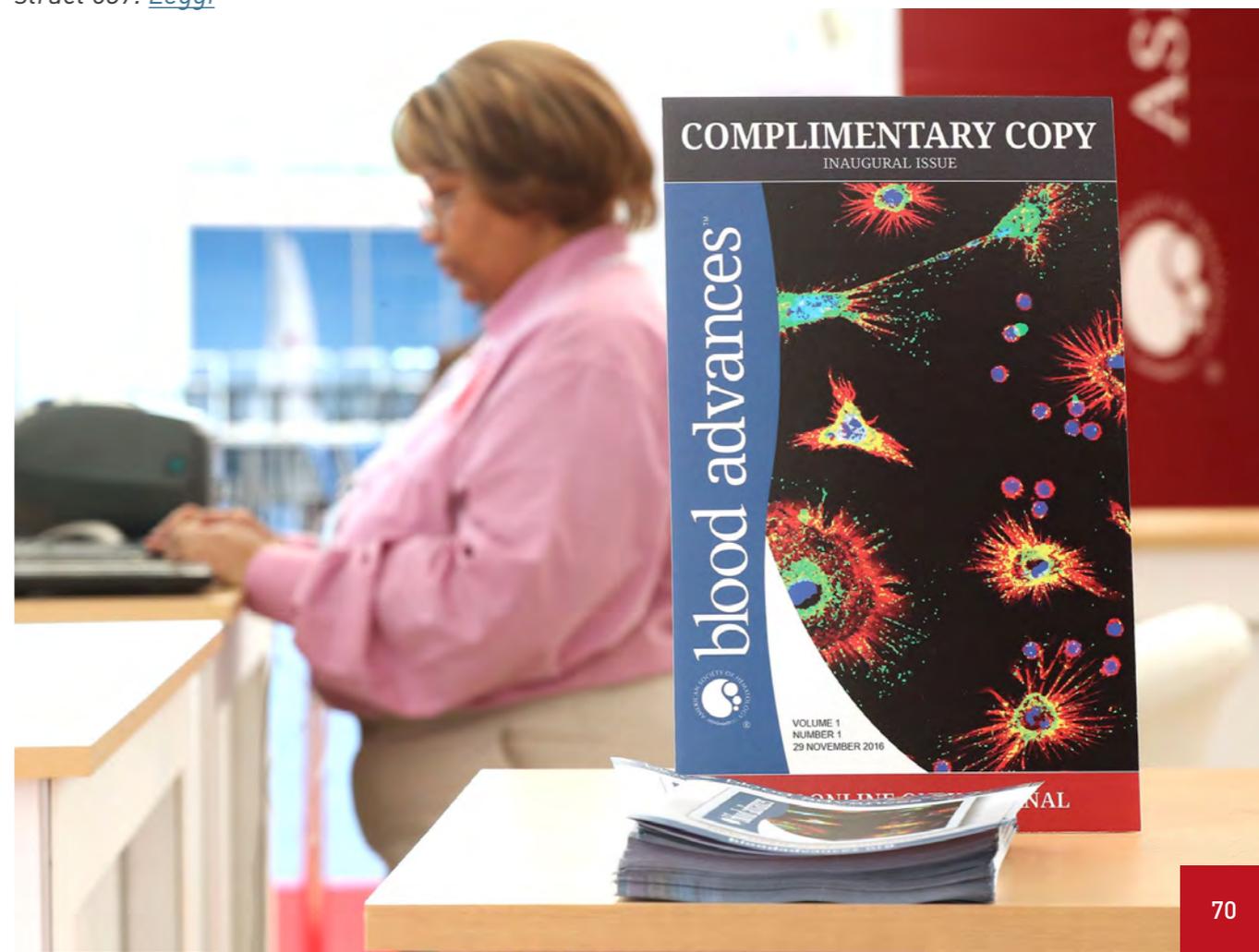
La metà dei pazienti ha manifestato eventi avversi gravi, i più comuni dei quali sono stati la neutropenia febbrile (9%) e la polmonite (8%), mentre due pazienti hanno sviluppato insufficienza multi-organo nel corso dello studio.

“Venetoclax è il primo agente a dimostrare un'attività robusta, associata a una buona tollerabilità nei pazienti con leucemia linfatica cronica in progressione durante o dopo il trattamento con ibrutinib o idelalisib, tra cui anche il sottogruppo dimostratosi refrattario a queste terapie” concludono i ricercatori.

Jones ha anche osservato che finora nelle valutazioni iniziali si sono ottenute percentuali di risposta completa non molto alte; tuttavia, i pazienti saranno monitorati per verificare se si ottengono risposte più profonde col tempo, come già visto negli studi precedenti su venetoclax nella leucemia linfatica cronica. Inoltre, ha aggiunto il professore, servirà un follow-up prolungato per valutare la durevolezza delle risposte a venetoclax in questa popolazione.

Bibliografia

J. Jones, et al. Venetoclax (VEN) Monotherapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Relapsed after or Were Refractory to Ibrutinib or Idelalisib. ASH 2016; abstract 637. [Leggi](#)



LEUCEMIA LINFATICA CRONICA, MANTENIMENTO CON LENALIDOMIDE ALLONTANA LA PROGRESSIONE

Una terapia di mantenimento con lenalidomide dopo la chemioimmunoterapia di prima linea migliora in modo sostanziale la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti con leucemia linfatica cronica ad alto rischio. Lo dimostrano i risultati di un'analisi ad interim dello studio di fase III CLLM1, presentata al congresso dell'American Society of Hematology (ASH), in corso a San Diego, in California.

I dati relativi alla sopravvivenza globale (OS), invece, non sono ancora maturi. "Finora ci sono stati troppo pochi decessi per determinare l'effetto del mantenimento con lenalidomide sull'OS in questa popolazione di pazienti" ha detto Anna Maria Fink, del Dipartimento di Medicina Interna dell'Ospedale Universitario di Colonia, presentando i risultati a nome del German CLL Study Group, un gruppo cooperativo di ricercatrici che si occupano di leucemia linfatica cronica.

Dopo un follow-up mediano di 17,5 mesi, il mantenimento con lenalidomide si è associato a una riduzione del rischio di progressione o decesso superiore all'80%. "Il Data Safety Monitoring Board (DSMB) ha ritenuto i risultati di quest'analisi ad interim statisticamente significativi, robusti e affidabili, a favore di lenalidomide e ha raccomandato di togliere il cieco e di continuare il trattamento col farmaco" ha riferito la Fink.

Lo studio CLLM1 è un trial multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, in cui si

sono confrontate l'efficacia e la sicurezza della terapia di mantenimento con lenalidomide con quelle di un mantenimento con placebo in pazienti con leucemia linfatica cronica ad alto rischio di progressione.

I partecipanti sono stati classificati come aventi un alto rischio di progressione se avevano raggiunto almeno una risposta parziale e avevano livelli di malattia minima residua (MRD) $\geq 10^{-2}$ o se avevano livelli di MRD da $\geq 10^{-4}$ a $< 10^{-2}$ e IGHV non mutate, la delezione 17p o una mutazione di TP53 dopo la terapia di prima linea. È noto che i pazienti con queste caratteristiche hanno una PFS molto più breve rispetto agli altri.

Dei 468 pazienti esaminati, 379 sono stati esclusi, di cui 347 perché risultati a basso rischio (MRD-negativi). I restanti 89 pazienti sono stati assegnati in rapporto 2: 1 al mantenimento con lenalidomide o con un placebo.

Lenalidomide è stata somministrata secondo la seguente scheda: 5 mg al giorno nei giorni 1-28 del primo ciclo di 28 giorni. Se i 5 mg erano ben tollerati, la dose veniva aumentata a 10 mg/die nei giorni 1-28 dei successivi cinque cicli; erano poi consentiti ulteriori incrementi fino al 15 mg/die a partire dal settimo ciclo fino al dodicesimo. Se i pazienti avevano ancora livelli di MRD $\geq 10^{-4}$ nel sangue periferico dopo 12 cicli, e se il dosaggio precedente era stato ben tollerato, si poteva salire fino a 20 mg/die a partire dal ciclo 13 e se, dopo 18 cicli di trattamento,

i livelli di MRD erano ancora $\geq 10^{-4}$, era consentito salire fino a un massimo di 25 mg/die a partire dal ciclo 19.

L'età media dei partecipanti era di 64 anni e il loro punteggio mediano della Cumulative Illness Rating Scale era pari a 2 (range 0-6). Il 17,9% dei pazienti del gruppo lenalidomide e il 25,9% di quelli del gruppo placebo, aveva la delezione 17p, il 13,5% e il 7,7%, rispettivamente, aveva una mutazione di TP53 e circa il 90% in ciascun gruppo aveva IGHV non mutate al basale. Al momento della randomizzazione, il 37% dei pazienti aveva un livello di MRD elevato ($\geq 10^{-2}$) e il 63% un livello intermedio (da $\geq 10^{-4}$ a $< 10^{-2}$).

La chemioimmunoterapia di prima linea, fatta prima dello studio, poteva essere costituita dalla combinazione fludarabina, ciclofosfamide e rituximab (FCR), da bendamustina e rituximab (BR) o da fludarabina e ciclofosfamide, a discrezione del medico curante. Circa il 60% dei pazienti in ogni braccio era stato trattato con il regime BR come trattamento di prima linea e circa il 40% con il regime FCR.

Al momento del cut-off dei dati, il numero mediano di cicli a cui erano stati sottoposti i pazienti è risultato pari a 11 nel braccio trattato con lenalidomide e 8 nel braccio placebo. Circa il 78,6% dei pazienti nel braccio lenalidomide ha potuto essere trattato almeno per un giorno con 10 mg di lenalidomide.

Il trattamento è stato sospeso dal 42,9% dei pazienti trattati con lenalidomide e il 72,4% dei controlli. Gli eventi avversi sono stati la ragione principale alla base della sospensione nel gruppo lenalidomide (32,1%), mentre nel gruppo placebo la ragione principale della sospensione è stata la progressione della malattia (44,8%). La tossicità associata a lenalidomide è stata modesta, ha detto la Fink. Gli eventi avversi più comuni nei pazienti trattati con il farmaco attivo sono stati le infezioni e i disturbi gastrointestinali, cutanei, ematologici e linfatici, ciascuno manifestatosi in più del 60% dei pazienti.

L'hazard ratio (HR) per la PFS è risultato pari a 0,148 (IC al 95% 0,063-0,347) a favore di lenalidomide, corrispondente a una riduzione del rischio di progressione o decesso di oltre l'80% nel gruppo trattato col farmaco. La PFS mediana non è stata ancora raggiunta nel braccio lenalidomide ed è risultata di 13,3 mesi nel braccio placebo.

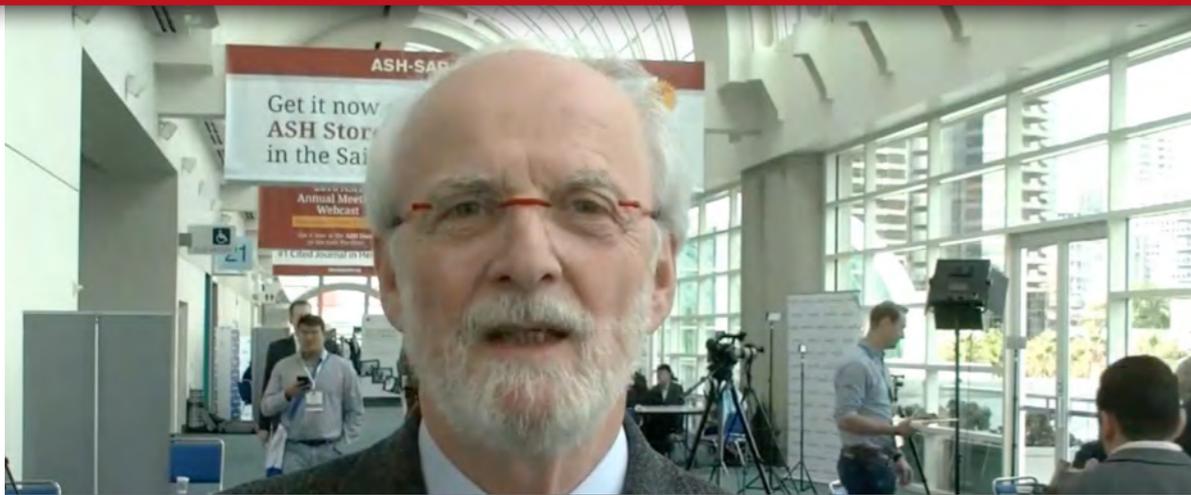
Quando si è analizzata la PFS in base al livello della MRD al momento della randomizzazione, i pazienti con un livello medio di MRD hanno mostrato una PFS superiore rispetto a quelli con in livello alto, "ma lenalidomide è risultata efficace in tutti e due i sottogruppi, con un HR inferiore a 0,2 in entrambi" ha sottolineato la Fink.

Inoltre, nel braccio trattato con lenalidomide circa l'8% dei pazienti ha mostrato una conversione a uno stato di MRD-negatività, mentre nel braccio placebo nessun paziente si è negativizzato.

L'autrice ha anche riferito che finora ci sono stati soltanto tre decessi durante lo studio (di cui uno nel gruppo trattato con lenalidomide), per cui non si è potuta rilevare alcuna tendenza per quanto riguarda l'OS. L'analisi finale su questo endpoint secondario sarà condotta al termine del trial, nel 2021.

Bibliografia

A.M. Fink, et al. *Lenalidomide maintenance after frontline therapy substantially prolongs progression free survival in high risk CLL: Interim results of a phase 3 study (CLL M1 study of the German CLL Study Group)*. ASH 2016; abstract 229. [Leggi](#)



Prof. Giovanni Pizzolo

Leucemia linfatica cronica, novità in terapia dall'ASH 2016

 **GUARDA IL VIDEO**



Dott.ssa Francesca Romana Mauro

Leucemia linfatica cronica, novità dall'ASH 2016 sulla terapia di prima linea

 **GUARDA IL VIDEO**



Prof. Paolo Ghia

Leucemia linfatica cronica, novità dall'ASH 2016 sulla terapia di salvataggio

 **GUARDA IL VIDEO**



LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

- Leucemia mieloide cronica, a 2 anni dallo stop al TKI metà dei pazienti non è in recidiva molecolare 75
- Leucemia mieloide cronica, possibile dimezzare la dose di TKI in alcuni pazienti 77



LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA, A 2 ANNI DALLO STOP AL TKI METÀ DEI PAZIENTI NON È IN RECIDIVA MOLECOLARE

Interrompere la terapia con l'inibitore della tirosin-chinasi (TKI) sembra essere possibile senza compromettere gli outcome a lungo termine in alcuni pazienti con leucemia mieloide cronica, quelli che hanno raggiunto una risposta molecolare profonda. A suggerirlo sono i risultati dello studio EURO-SKI, presentati al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego.

Infatti, tra i pazienti in remissione profonda che hanno sospeso il TKI durante lo studio si sono osservate percentuali elevate di sopravvivenza libera da recidiva molecolare (MRFS): il 61% non ha mostrava segni di recidiva della malattia a 6 mesi e il 52% non era in recidiva molecolare dopo 18 mesi. Inoltre, la durata del trattamento con il TKI si è dimostrata un fattore predittivo efficace di recidiva e la probabilità di MRFS è risultata maggiore in caso di terapia di durata non inferiore ai 5,8 anni.

“Utilizzando criteri di inclusione e di ricaduta meno rigorosi che in molti studi precedenti e un monitoraggio con la PCR decentrato, ma standardizzato, sospendere la terapia con il TKI in un'ampia coorte di pazienti con leucemia mieloide cronica è apparso fattibile e sicuro” ha detto il coordinatore dello studio, François-Xavier Mahon, del Institut Bergonié, Centre de lutte contre le cancer dell'Università di Bordeaux, presentando i dati in conferenza stampa.

Molti pazienti con leucemia mieloide cronica trattati con TKI quali imatinib, nilotinib e dasatinib riescono a tenere sotto controllo in modo efficace la loro malattia e sono incoraggiati a continuare la terapia indefinitamente; tuttavia, i costi e gli effetti collaterali di questi trattamenti hanno portato i ricercatori a cercare di capire se sia o meno fattibile interrompere l'assunzione del TKI nei pazienti con test costantemente negativi.

“L'interruzione del trattamento è un obiettivo emergente nella gestione dei pazienti con leucemia mieloide cronica, perché diversi studi hanno già evidenziato questa possibilità. Avere una risposta molecolare profonda sostenuta dopo una terapia prolungata con un TKI sembra essere necessario per sospendere il farmaco, ma in realtà non si è ancora ben chiarito con esattezza quale sia la condizione necessaria per farlo” ha spiegato Mahon, illustrando il razionale dello studio.

Per saperne di più, Mahon e i colleghi hanno arruolato tra il maggio 2012 e il dicembre 2014 821 pazienti con leucemia mieloide cronica in fase cronica provenienti da 11 Paesi europei, che erano stati trattati con imatinib, nilotinib o dasatinib, non avevano avuto fallimenti terapeutici e avevano sospeso il TKI. Per poter interrompere il farmaco dovevano essere in remissione molecolare profonda da almeno un anno ed essere stati trattati con il TKI per almeno 3 anni.

I ricercatori hanno stimato la MRFS su 755 pazienti di cui erano disponibili i dati molecolari; di questi, 373 hanno perso la risposta molecolare maggiore (MMR), il 78,3% entro i primi 6 mesi, e ci sono stati quattro decessi in remissione.

Il follow-up mediano per tutti i pazienti è stato di 14,9 mesi e la MRFS è risultata del 61% a 6 mesi (IC al 95% 58%-65%), il 55% a 12 mesi (IC al 95% 51%-58%), il 50% a 24 mesi (IC al 95% 47%-54%) e il 47% a 36 mesi (IC al 95% 43%-51%).

Mahon ha spiegato che una durata più lunga della terapia con imatinib prima della sospensione del TKI è risultata correlata a una probabilità maggiore di sopravvivenza libera da recidive.

L'analisi univariata sui 448 pazienti trattati con imatinib ha mostrato che lo stato della risposta molecolare maggiore a 6 mesi non è risultato associato all'età, al sesso, alla profondità della risposta (MR4 vs MR4,5) e a nessuna delle variabili degli score Sokal, EURO, EUTOS o ELTS.

Tuttavia, la durata del trattamento con imatinib e la durata della risposta molecolare prima della sospen-

sione sono risultate associate in modo significativo con lo stato della MMR a 6 mesi ($P < 0,001$). Ogni anno in più di trattamento con imatinib ha mostrato di aumentare le probabilità di rimanere in MMR a 6 mesi del 16% (OR 1,16; IC al 95% 1,08-1,25).

La MRFS a 6 mesi è risultata del 65,5% per i pazienti che erano stati in terapia con imatinib per più di 5,8 anni contro il 42,6% in quelli trattati con imatinib per meno di 5,8 anni, tempo che i ricercatori hanno definito come cutoff ottimale per la durata della terapia con il TKI prima della sospensione.

Mahon ha concluso dicendosi fiducioso del fatto che sulla base dei risultati di questo studio, l'interruzione del TKI sarà presto inserita in varie linee guida sul trattamento della leucemia mieloide cronica e ha aggiunto di voler proporre tale aggiunta alle raccomandazioni della European Leukemia Net all'inizio del prossimo anno.

Bibliografia

F-X. Mahon, et al. Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitors Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients with Deep Molecular Response: Results of the Euro-Ski Trial. ASH 2016; abstract 787. [Leggi](#)



LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA, POSSIBILE DIMEZZARE LA DOSE DI TKI IN ALCUNI PAZIENTI

I pazienti affetti da leucemia mieloide cronica che hanno raggiunto un certo livello di risposta molecolare stabile potrebbero ridurre della metà in modo sicuro la dose di inibitore della tirosin-chinasi (TKI). A suggerirlo sono i risultati di uno studio multicentrico inglese, lo studio DESTINY, presentati a San Diego all'ultimo convegno dell'American Society of Hematology (ASH).

Secondo gli autori, la capacità di ridurre in modo sicuro la dose del TKI, che nello studio ha portato anche a una riduzione degli eventi avversi correlati al trattamento, suggerisce che molti pazienti con risposte stabili vengono attualmente sovratrattati.

“In questo momento ci sono tre questioni critiche per quanto riguarda la leucemia mieloide cronica: come prevedere in quali pazienti la malattia si trasformerà in una leucemia acuta e come curarli, come gestire i pazienti che manifestano effetti collaterali in seguito al trattamento con i nuovi agenti e come identificare i pazienti con una buona risposta duratura al trattamento con i TKI in cui si può interrompere la terapia” ha ricordato Mhairi Copland, docente ematologia traslazionale presso l'Università di Glasgow, durante una conferenza stampa.

Diversi studi, tra cui anche lo studio EURO-SKI presentato anch'esso all'ASH, hanno evidenziato che alcuni pazienti con risposte molecolari profonde durature ai TKI possono interrompere il trattamento. Tuttavia, questi studi si sono concentrati sui pazienti con risposta molecolare profonda 4 (MR4) stabile, definita come un rapporto BCR-ABL/ABL costantemente inferiore allo 0,01%. Ci sono anche segnalazioni aneddotiche di sospensioni sicure del trattamento nei pazienti con MR3 (cioè un rapporto

BCR-ABL/ABL inferiore allo 0,1%); tuttavia, questi pazienti finora non erano mai stati inseriti in studi sull'interruzione del trattamento o la riduzione della dose. La rilevazione dei pazienti con MR3 è stata resa possibile dall'introduzione di nuovi test altamente sensibili.

Nello studio DESTINY (De-Escalation and Stopping Therapy with Imatinib, Nilotinib or sprYcel) la Copland e i colleghi hanno valutato i dati di 174 pazienti (98 uomini) nella prima fase cronica della leucemia mieloide cronica arruolati presso 20 centri del Regno Unito e trattati con lo stesso TKI dal momento della diagnosi e per almeno 3 anni (durata mediana del trattamento: 7 anni). Tutti i pazienti avevano risultati della PCR negli ultimi 12 mesi indicanti che erano almeno in MR3 (49 erano in MR3 e 125 in MR4).

I TKI utilizzati al momento dell'ingresso nello studio erano imatinib (148 pazienti), nilotinib (16 pazienti) e dasatinib (10 pazienti).

Gli sperimentatori hanno quindi ridotto la dose del TKI della metà ai pazienti per i successivi 12 mesi.

Dopo 12 mesi di terapia con la dose dimezzata, solo tre pazienti (il 2,4%), con MR4 al momento dell'ingresso nello studio e 9 (il 18,4%) con MR3 hanno avuto una recidiva molecolare ($P < 0,001$). Il tempo mediano alla recidiva è stato di 4,4 mesi nel gruppo con MR3 e 8,7 mesi in quello con MR4.

Tutti i 12 pazienti che hanno avuto la recidiva molecolare hanno poi raggiunto nuovamente l'MR3 entro 4 mesi dalla ripresa della terapia con il TKI a dosaggio pieno.

La probabilità di recidiva molecolare in seguito alla riduzione del dosaggio non è risultata correlata all'età, al sesso, al performance status, al TKI utilizzato in precedenza (imatinib o un TKI di seconda generazione) o alla durata della terapia con il TKI.

Inoltre, nessun paziente ha mostrato segni di progressione verso la malattia avanzata fase o ha perso la risposta citogenetica.

Durante lo studio sono stati segnalati un decesso e 15 eventi avversi gravi, nessuno dei quali ritenuto correlato alla leucemia mieloide cronica o alla terapia con il TKI.

Durante i primi 3 mesi del trattamento con la dose dimezzata si è registrata una diminuzione degli eventi avversi riferiti dai pazienti, tra cui letargia, diarrea, eruzioni cutanee, nausea, edema periorbitale e diradamento dei capelli, ma successivamente non si è più osservata alcuna diminuzione significativa di tali eventi. Inoltre, riferiscono la Copland e i colleghi, 36 pazienti (il 21%) hanno manifestato 53 nuovi sintomi muscoloscheletrici, generalmente dimostratisi lievi e transitori.

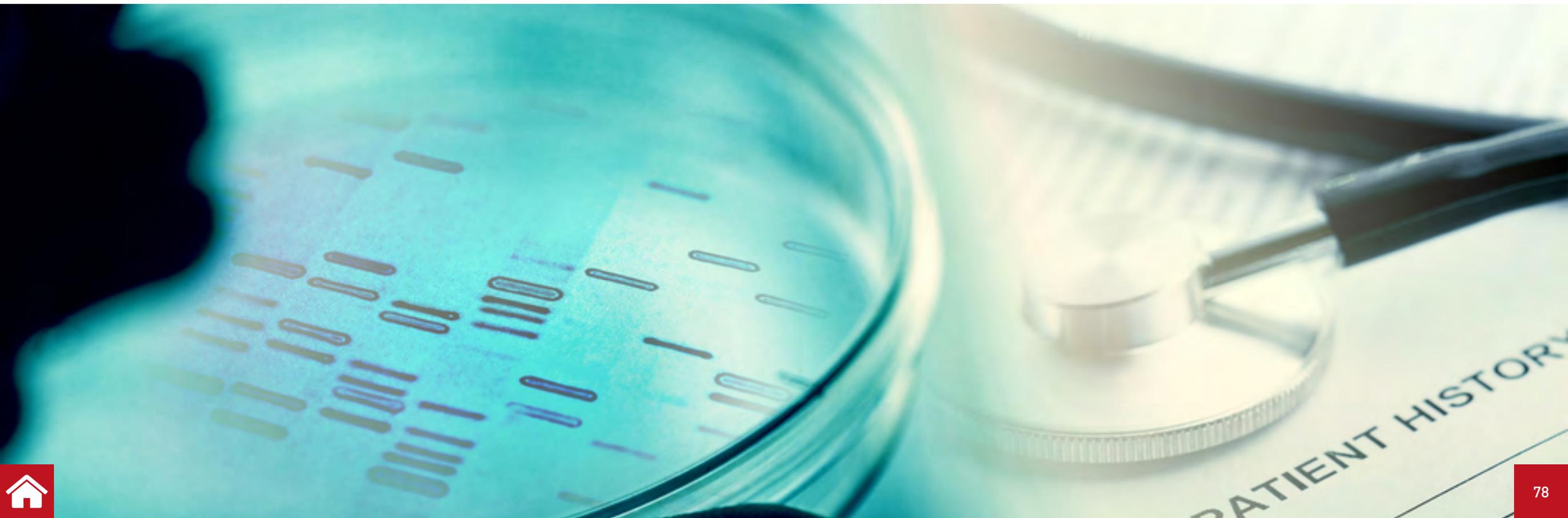
I ricercatori hanno anche calcolato che dimezzare la dose del trattamento si tradurrebbe in un 46,7% di risparmio complessivo dei costi.

“Presi nel loro insieme, questi risultati potrebbero indicare che al momento alcuni pazienti sono inutilmente sottoposti a un trattamento eccessivo” ha detto la Copland in un comunicato stampa. “L'altra importante implicazione del nostro studio è che i pazienti non devono avere per forza livelli estremamente bassi di leucemia in test molto sensibili per poter provare a ridurre la dose del TKI in tutta sicurezza” ha aggiunto la professoressa.

Infine, l'autrice ha sottolineato che varrebbe la pena fare studi con riduzioni del dosaggio ancora più ambiziose di quella provata nello studio DESTINY.

Bibliografia

R.E.Clark, et al. Chronic Myeloid Leukaemia Patients with Stable Molecular Responses (at least MR3) May Safely Decrease the Dose of Their Tyrosine Kinase Inhibitor: Data from the British Destiny Study. ASH 2016; abstract 938. [Leggi](#)



MIELOFIBROSI

- Mielofibrosi, pacritinib vince sulla migliore terapia disponibile nei pazienti con bassa conta piastrinica 80
- Mielofibrosi, ruxolitinib si conferma sicuro ed efficace in un programma di accesso allargato 84
- Confermati benefici consistenti di ruxolitinib, anche a lungo termine, nella mielofibrosi 86



MIELOFIBROSI, PACRITINIB VINCE SULLA MIGLIORE TERAPIA DISPONIBILE NEI PAZIENTI CON BASSA CONTA PIASTRINICA

Pacritinib ha portato alla riduzione del volume della milza in modo più efficace rispetto alla migliore terapia disponibile in pazienti con mielofibrosi e conta piastrinica inferiore a 100.000/ml, compresi quelli trattati in precedenza con un inibitore di JAK2, nello studio di fase III PERSIST-2. Il trial è stato presentato nella sessione dedicata ai late-breaking abstracts al congresso della Società americana di ematologia (ASH), a San Diego.

I risultati migliori si sono ottenuti con una posologia che prevede la somministrazione due volte al giorno, dimostratasi significativamente migliore rispetto alla migliore terapia disponibile nel ridurre sia il volume della milza sia il punteggio totale dei sintomi rispetto alla migliore terapia disponibile.

“Un quarto dei pazienti con mielofibrosi presenta trombocitopenia e avere una conta piastrinica inferiore a 50.000/ml è un fattore prognostico negativo riconosciuto, associato a una ridotta qualità della vita, un impatto significativo dei sintomi e una sopravvivenza più breve” ha spiegato John Mascarenhas, del The Tisch Cancer Institute presso il Mount Sinai Hospital di New York, durante la sua presentazione.

“L’inibitore approvato di JAK1/2, ruxolitinib, riduce i sintomi e la splenomegalia, ma è associato a una citopenia dose-limitante e non è indicato per i pazienti con una conta piastrinica inferiore a 50.000/ml” ha aggiunto Mascarenhas.

Lo studio randomizzato di fase III PERSIST-1 aveva già dimostrato che pacritinib è in grado di indurre riduzioni sostenute del volume della milza e un migliore controllo dei sintomi rispetto alla migliore terapia disponibile nei pazienti con mielofibrosi, indipendentemente dalla loro conta piastrinica.

Tuttavia, nel febbraio 2016, la Food and Drug Administration ha messo in stand-by l’ulteriore sviluppo dell’inibitore dopo la segnalazione di decessi e ed eventi cardiaci ed emorragici in eccesso nei pazienti trattati col farmaco.

“Questo nuovo studio aggiunge ulteriori dati di sicurezza allo studio PERSIST-1 e agli studi precedenti” ha commentato Aaron T. Gerds, ematologo della Cleveland Clinic. “Mettendo insieme tutti questi dati potremo avere una visione più precisa del rapporto rischio-beneficio e capire se questo farmaco debba essere ulteriormente sviluppato e messo a disposizione dei pazienti, che hanno un disperato bisogno di questo trattamento”.

I risultati di PERSIST-2

Lo studio PERSIST-2 ha coinvolto 311 pazienti assegnati al trattamento con pacritinib due volte al giorno (107 pazienti, trattati con 200 mg BID), pacritinib una volta al giorno (104 pazienti, trattati con 400 mg) o alla migliore terapia disponibile (100 pazienti). Tutti i partecipanti avevano una conta piastrinica inferiore a 100.000/ml.



Gli endpoint primari erano la percentuale di pazienti che raggiungevano una riduzione di almeno il 35% del volume della milza e una riduzione almeno del 50% del punteggio totale dei sintomi dal basale alla settimana 24. L'obiettivo primario era il confronto dei dati aggregati dei due bracci trattati con pacritinib con quelli del braccio trattato con la migliore terapia disponibile; mentre era un obiettivo secondario confrontare i risultati dei due bracci trattati con pacritinib presi singolarmente con quelli del braccio trattato con la migliore terapia disponibile.

Complessivamente, sono stati inclusi nell'analisi di efficacia intent-to-treat 221 pazienti, di cui 74 (con un'età media di 67 anni e per il 64,9% uomini) appartenenti al braccio trattato con pacritinib due volte al giorno, 75 (con un'età media di 69 anni, per il 50,7% uomini) al braccio trattato con pacritinib una volta al giorno e 72 (con un'età media di 69 anni, per il 54,2% uomini) assegnati alla migliore terapia disponibile, perché questi pazienti erano stati randomizzati in una data tale da permettere un'analisi dopo 24 settimane di trattamento, prima che il farmaco fosse messo in stand by.

La percentuale di pazienti con una conta piastrinica inferiore a 50.000/ml era del 51% nel braccio trattato con il farmaco una volta al giorno, 42% in quello trattato due volte al giorno e 44% in quello trattato con la migliore terapia disponibile. Dal 41% al 46% dei pazienti era stato trattato in precedenza con ruxolitinib.

Nel braccio trattato con la migliore terapia disponibile, il 45% dei pazienti era stato trattato con ruxolitinib, il 19% con l'idrossiurea e il 19% con un approccio watch-and-watch. "Questi dati evidenziano il fatto che questo è un ambito in cui davvero non c'è nessuna altra opzione terapeutica valida per questi pazienti" ha osservato Mascarenhas.

Dopo 24 settimane, la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione del volume della milza di almeno il 35% è stata superiore sia nell'insieme dei due bracci trattati con pacritinib (18,1%; $P = 0,001$) sia in quello trattato con il farmaco una volta al giorno (14,7%; $P = 0,017$) sia in quello trattato con il farmaco due volte al giorno (21,6%; $P = 0,001$) rispetto al braccio trattato con la miglior terapia disponibile (2,8%).

Una riduzione di almeno il 50% del punteggio totale dei sintomi si è ottenuta nel 13,9% dei pazienti trattati con la miglior terapia disponibile contro il 24,8% dei pazienti dei due bracci trattati con pacritinib combinati, il 17,3% di quelli trattati con pacritinib una volta al giorno e il 32,4% di quelli trattati con pacritinib due volte al giorno ($P = 0,011$). Solo nell'ultimo dei tre confronti la differenza fra i due bracci ha raggiunto la significatività statistica.

Mascarenhas ha spiegato che i pazienti trattati con pacritinib hanno ottenuto un miglioramento in ogni singolo sintomo, che ha contribuito al punteggio totale dei sintomi.

I ricercatori non hanno osservato alcuna differenza significativa negli outcome di sopravvivenza tra i pazienti del braccio trattato con pacritinib una volta al giorno (HR 1,18; IC al 95% 0,57-2,44) e quello trattato con pacritinib due volte al giorno (HR 0,68; IC al 95% 0,3-1,53) rispetto ai pazienti trattati con la migliore terapia disponibile.

Tra i pazienti trasfusione-dipendenti al basale, quelli trattati con pacritinib hanno mostrato una necessità di trasfusioni di globuli rossi inferiore rispetto a quelli trattati con la migliore terapia disponibile sia alla settimana 12 sia alla settimana 24. Inoltre, il numero mediano di trasfusioni è sceso da 1,49 a 1 nel gruppo trattato con pacritinib una volta al giorno, da 1,06 a 0,67 in quello trattato con pacritinib due volte al giorno e da 1,71 a 1,33 in quello trattato con la migliore terapia disponibile.

La questione sicurezza

Tutti i pazienti esposti al trattamento di studio sono stati inclusi nelle analisi di sicurezza.

I pazienti che hanno dovuto sospendere le somministrazioni sono risultati più numerosi nel braccio trattato con pacritinib una volta al giorno rispetto a quelli trattati con il farmaco due volte al giorno o con la migliore terapia disponibile (38% contro 27% contro 10%), così come quelli che hanno dovuto ridurre la dose (20% contro 12% contro 7%) e quelli che hanno dovuto interrompere (19% contro 15% contro 12%) a causa di eventi avversi.

Gli eventi avversi più comuni manifestatisi durante il trattamento sono stati la diarrea (67% nel gruppo trattato con pacritinib una volta al giorno, 48% in quello trattato due volte al giorno),

la nausea (38% nel gruppo trattato una volta al giorno, 32% in quello trattato due volte al giorno), l'anemia (28% nel gruppo trattato una volta al giorno, 24% in quello trattato due volte al giorno) e la trombocitopenia (33% nel gruppo trattato una volta al giorno e 34% in quello trattato due volte al giorno).

Gli eventi avversi gravi manifestatisi durante il trattamento hanno avuto un'incidenza del 46% nel braccio trattato una volta al giorno, 47% in quello trattato due volte al giorno e 31% in quello trattato con la migliore terapia disponibile. Gli avversi gravi più comuni sono stati anemia, trombocitopenia, polmonite e insufficienza renale acuta.

Mascarenhas ha sottolineato come le emorragie e gli eventi cardiaci siano stati relativamente poco frequenti in questo studio.

Dopo la decisione dell'Fda, ci sono stati sette decessi nel braccio trattato con pacritinib una volta al giorno, 10 in quello trattato con pacritinib due volte al giorno e sei nel braccio trattato con la migliore terapia disponibile.

“È importante notare che nel braccio trattato con pacritinib due volte al giorno la principale causa di morte è stata la progressione della malattia e questo è successo dopo che i pazienti hanno interrotto il farmaco per decisione dell'Fda” ha sottolineato Mascarenhas.

“Nonostante lo studio sia stato sospeso per decisione dell'Fda, pacritinib è risultato più efficace della migliore terapia disponibile, tra cui ruxolitinib, in termini di riduzione del volume della milza e miglioramento del punteggio totale dei sintomi” ha ribadito l'ematologo, il quale ha aggiunto che, a prescindere dalla misura presa dall'agenzia Usa e dalle preoccupazioni relative alla tossicità, il rapporto rischio-beneficio sembra essere comunque a favore del farmaco.

“Per i pazienti con piastrine basse, al momento non esiste davvero alcuna opzione terapeutica valida. Pacritinib offre ai pazienti in questa situazione di vulnerabilità un’opportunità per alleviare i sintomi” ha rimarcato ancora Mascarenhas, il quale si è detto ottimista sulle possibilità di pacritinib di andare avanti con lo sviluppo clinico”.

Bibliografia

J. Mascarenhas, et al. Results of the Persist-2 Phase 3 Study of Pacritinib (PAC) Versus Best Available Therapy (BAT), Including Ruxolitinib (RUX), in Patients (pts) with Myelofibrosis (MF) and Platelet Counts <100,000/ μ l. ASH 2016; abstract LBA-5. Leggi



MIELOFIBROSI, RUXOLITINIB SI CONFERMA SICURO ED EFFICACE IN UN PROGRAMMA DI ACCESSO ALLARGATO

L'esperienza clinica fatta in tutto il mondo con l'inibitore delle Janus chinasi (JAK) 1 e 2 ruxolitinib in pazienti con mielofibrosi ha prodotto dati di efficacia e sicurezza simili a ottenuti negli studi randomizzati registrativi. Lo dimostra l'analisi dei dati di un programma di accesso allargato di fase IIIb, denominato JUMP (JAK Inhibitor Ruxolitinib in Myelofibrosis Patients), presentata al congresso di San Diego da Lynda Foltz, della University of British Columbia di Vancouver.

Gli obiettivi principali dell'analisi erano valutare la sicurezza e l'efficacia di ruxolitinib in pazienti con mielofibrosi che non avevano accesso al farmaco al di fuori di una sperimentazione clinica. Altri endpoint comprendevano la percentuale di pazienti con una riduzione superiore al 50% della lunghezza della milza, gli outcome riferiti dai pazienti, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza libera da leucemia (LFS) e la sopravvivenza globale (OS).

Nel complesso, i pazienti avevano un'OS stimata a 48 settimane del 94% (IC al 95% 0,93-0,95), una LFS del 92% (IC al 95% 0,91-0,93) e una PFS del 90%.

Più del 60% dei pazienti è rimasto in trattamento o ha completato il trattamento previsto dal protocollo ed è passato ad assumere un farmaco in commercio. La maggioranza ha ottenuto una riduzione maggiore del 50% della lunghezza della milza palpabile e un altro 25% ha ottenuto una riduzione dal 20% al 50% della lunghezza della milza.

Nel complesso, la maggior parte degli eventi avversi è stata di grado 1/2. L'evento avverso più comune è stato l'anemia, che è risultata di grado 3/4 in un terzo dei pazienti.

"Ruxolitinib è risultato ben tollerato e ha mostrato un profilo degli eventi avversi in linea con quello già stato riportato in precedenza" scrivono la Foltz e i colleghi nella loro presentazione.

"Gli eventi avversi più comuni sono stati l'anemia e la trombocitopenia, ma raramente hanno portato all'interruzione del trattamento. La maggior parte dei pazienti trattati con agenti stimolanti l'eritropoiesi in concomitanza con ruxolitinib ha ottenuto una risoluzione o un miglioramento dell'anemia e la maggior parte ha mostrato una riduzione della splenomegalia e dei sintomi grazie al trattamento con il JAK-inibitore" concludono i ricercatori.

L'analisi ha riguardato 2233 pazienti trattati in 26 Paesi. La popolazione dello studio proveniva principalmente dall'Europa (82%), seguita da Sud America (8,5%), Canada e Messico (2,4%), e altre regioni (7,1%). I pazienti hanno iniziato il trattamento con ruxolitinib 5, 15 o 20 mg BID, a seconda della conta piastrinica basale.

Il 39,1% dei pazienti ha interrotto il trattamento per motivi tra cui la comparsa di eventi avversi (17,7), la progressione della malattia (8,6%), il decesso (4,1%), la revoca del consenso (3,4%) o una decisione del medico (3,9%). Gli eventi avversi ematologici che più spesso hanno portato alla sospensione sono stati la

trombocitopenia (3,9%), l'anemia (2,2%), la leucocitosi (0,8%) e la neutropenia (0,3%), mentre quelli non ematologici sono state le infezioni (2,8%).

Nel complesso, l'anemia ha avuto un'incidenza del 58,7% ed è stata di grado 3/4 nel 34,1% dei casi, mentre l'incidenza della trombocitopenia è risultata del 43,8% (nel 16,3% dei casi di grado 3/4) e quella della neutropenia del 6,5% (4,5% di grado 3/4). Il livello medio basale delle piastrine (254 x 10⁹/l) è diminuito nelle prime 4 settimane di trattamento con ruxolitinib e poi è rimasto stabile.

Al primo posto per incidenza tra gli eventi avversi non ematologici c'è stata la piressia (15,6%, nel 2,3% dei casi di grado 3/4), seguita dall'astenia (14,9%, nel 2,2% dei casi di grado 3/4), la diarrea (12,0%, nell'1,1% dei casi di grado 3/4) e l'affaticamento (9,7%, nell'1% dei casi di grado 3/4). Il più comune evento avverso non ematologico di grado 3/4 è stato la polmonite (4,3%).

Il 56,6% dei pazienti ha raggiunto una riduzione almeno del 50% della lunghezza della milza dopo 24 settimane di trattamento, percentuale che è salita al 61,6% dopo 48 settimane. Inoltre, la percentuale di pazienti con una riduzione della lunghezza della milza compresa fra il 20% e il 50% è risultata del 23,3% a 24

settimane e del 18,9% a 48 settimane. Durante il follow-up a 72 settimane, il 70,2% dei pazienti ha mostrato una riduzione della lunghezza della milza superiore al 50%.

Nel 12,8% dei pazienti si è osservata una perdita della risposta (definita come un ritorno al valore basale della milza dopo la riduzione di oltre il 50% della sua lunghezza). La probabilità stimata di Kaplan-Meier di mantenere una riduzione della milza di oltre il 50% rispetto al basale è risultata dell'87% a 48 settimane e 80% a 60 settimane. La maggiore riduzione media percentuale rispetto al basale è risultata del 66,5% e la mediana è stata del 70%.

I clinici hanno osservato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi già alla quarta settimana di trattamento, mantenutosi poi nel corso del tempo, e il 43% dei pazienti ha mostrato un miglioramento dei sintomi ad ogni valutazione con il questionario FACT-Lym TS.

Bibliografia

L. Foltz, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib for the final enrollment of JUMP: an open-label, multicenter, single-arm expanded-access study in patients with myelofibrosis. ASH 2016; abstract 3107. [Leggi](#)



CONFERMATI BENEFICI CONSISTENTI DI RUXOLITINIB, ANCHE A LUNGO TERMINE, NELLA MIELOFIBROSI

Il trattamento a lungo termine con l'inibitore delle Janus chinasi (JAK) 1 e 2 ruxolitinib migliora la sopravvivenza dei pazienti affetti da mielofibrosi a rischio alto o intermedio. Lo conferma un'analisi dei dati combinati dei due studi registrativi COMFORT-I e COMFORT-II, presentata all'ultimo congresso dell'American Society of Haematology (ASH).

L'analisi sulla popolazione intention-to-treat ha mostrato una sopravvivenza a 5 anni del 57,5% nei pazienti trattati con ruxolitinib contro il 48,5% nei pazienti trattati con la migliore terapia disponibile o un placebo. La sopravvivenza globale (OS) mediana è risultata di 5,3 anni con ruxolitinib e 3,8 anni con il trattamento di controllo.

Dopo aver corretto i dati tenendo conto del crossover al trattamento con ruxolitinib dei controlli, si è visto che i pazienti assegnati fin dall'inizio al trattamento con ruxolitinib hanno avuto una sopravvivenza oltre due volte superiore rispetto a quelli assegnati al trattamento di controllo.

“Dato che la maggior parte dei pazienti nel gruppo di controllo alla fine è passata al trattamento con ruxolitinib, la differenza iniziale tra i due gruppi riflette l'effetto immediato del trattamento rispetto a quello ritardato” concludono Srdan Verstovsek, dell'MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas, e gli altri autori. “Questi risultati suggeriscono che un trattamento

precoce con ruxolitinib può migliorare il vantaggio di sopravvivenza per i pazienti con mielofibrosi” aggiungono i ricercatori.

Sia la Food and Drug Administration sia la European Medicines Agency hanno approvato ruxolitinib per il trattamento dei pazienti con mielofibrosi a rischio alto/intermedio, compresi i pazienti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera e trombocitemia essenziale post-mielofibrosi. I due ok si devono principalmente ai risultati dei due studi di fase III COMFORT-I and COMFORT-II. Entrambi i trial hanno coinvolto pazienti con mielofibrosi a rischio alto/intermedio. I risultati hanno mostrato che il trattamento con ruxolitinib ha portato a un miglioramento significativo dell'OS, associato a una diminuzione della splenomegalia, dei sintomi correlati alla mielofibrosi e della qualità della vita rispetto alla terapia di controllo.

Per entrambi gli studi si è continuato un follow-up a lungo termine. Verstovsek e i colleghi hanno eseguito un'analisi esplorativa dei dati combinati di OS dei due trial. Nel COMFORT-I il trattamento di controllo era rappresentato dal placebo, mentre nel COMFORT-II dalla migliore terapia disponibile e nel primo studio i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1: 1, mentre nel secondo in rapporto 2: 1. L'analisi presentata all'ASH ha riguardato complessivamente 301 pazienti assegnati a ruxolitinib e 227 assegnati al trattamento di controllo.

I pazienti dei bracci di controllo potevano passare al trattamento con ruxolitinib in caso di peggioramento della splenomegalia, mancanza di effetto sulla lunghezza della milza o il verificarsi di eventi specificati dal protocollo. Inoltre, il crossover era obbligatorio dopo che stato tolto il cieco nello studio COMFORT-I e tutti i pazienti dei gruppi di controllo sono passati al trattamento con ruxolitinib dopo 3 anni di follow-up.

La durata mediana dell'esposizione a ruxolitinib è andata da 2,5 a 3,0 anni, mentre quella ai trattamenti di controllo è stata inferiore all'anno. Nello studio COMFORT-I, il 73,5% dei pazienti nel gruppo di controllo è passato a ruxolitinib, così come il 61,6% dei pazienti del gruppo di controllo dello studio COMFORT-II. Nel complesso, 156 controlli su 227 (il 69,6%) sono passati al JAK-inibitore.

La differenza assoluta di 1,5 anni nell'OS mediana mostrata dall'analisi ITT rappresenta una riduzione del 30% del rischio di decesso a favore di ruxolitinib (HR 0,70; IC al 95% 0,54-0,91; P = 0,0065).

Dopo la correzione dei dati tenendo conto del crossover, il vantaggio di sopravvivenza è risultato ancora più pronunciato per i pazienti inizialmente assegnati a ruxolitinib. Infatti, l'OS mediana è risultata di 5,3 anni con ruxolitinib e 2,3 anni con il trattamento di controllo, differenza che si è tradotta in una riduzione del 65% del rischio di decesso (HR 0,35; IC al 95% 0,23-0,59).

Ulteriori analisi hanno dimostrato che l'OS doveva ancora essere raggiunta per i pazienti trattati con ruxolitinib con malattia a rischio intermedio-2, mentre è risultata di 4,2 anni per i pazien-

ti ad alto rischio (HR 2,86; P < 0,0001). L'OS mediana stimata per il sottogruppo a rischio intermedio-2 è risultata di 8,5 anni. Inoltre, tra i pazienti assegnati fin dall'inizio al braccio trattato con ruxolitinib, un sottogruppo di 58 pazienti con malattia a rischio intermedio-2 ha avuto una sopravvivenza molto più lunga rispetto agli 89 pazienti ad alto rischio (HR 2,55; P = 0,0003).

L'analisi della sopravvivenza a 5 anni ha mostrato che i pazienti con malattia a rischio intermedio-2 non avevano ancora raggiunto l'OS mediana (mediana stimata di 5,8 anni), risultato che appare favorevole se confrontato con un'OS mediana di 4 anni registrata in un gruppo di controllo storico di pazienti con malattia a rischio intermedio-2. Nei pazienti con mielofrosi ad alto rischio trattati con ruxolitinib l'OS mediana è risultata, invece, di 2,8 anni, superiore, quindi, alla mediana di 2,3 anni dei controlli storici in questo sottogruppo di pazienti.

Infine un'analisi sui sottogruppi (pazienti al di sotto o al di sopra dei 65 anni, uomini o donne, i tre tipi di neoplasie mieloproliferative, lunghezza della milza ≤ 10 cm o > 10 cm, presenza o assenza di anemia, conta piastrinica basale, presenza o assenza della mutazione JAK2V617F) ha mostrato che il beneficio di sopravvivenza offerto da ruxolitinib rispetto ai trattamenti di controllo è coerente nei diversi sottogruppi (HR da 0,85 a 0,55).

Bibliografia

S Verstovsek, et al. A Pooled Overall Survival (OS) Analysis of 5-Year Data from the COMFORT-I and COMFORT-II Trials of Ruxolitinib for the Treatment of Myelofibrosis (MF). ASH 2016; abstract 3110. [Leggi](#)

Novità dal
della Società
di Ematologia

Dott.ssa Francesca Palandri

Novità sulla terapia della mielofibrosi primitiva
dal congresso ASH 2016

 **GUARDA IL VIDEO**



SINDROME MIELODISPLASTICA

- Guadecitabina promettente nella sindrome mielodisplastica e nella leucemia mielomonocitica cronica ad alto rischio

90



GUADECITABINA PROMETTENTE NELLA SINDROME MIELODISPLASTICA E NELLA LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA AD ALTO RISCHIO

Pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia mielomonocitica cronica ad alto rischio hanno risposto bene all'agente ipometilante di nuova generazione guadecitabina in uno studio di fase II presentato a San Diego al convegno annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

Guadecitabina si è dimostrata attiva anche nei pazienti con caratteristiche biologiche sfavorevoli, come un'alta frequenza di cariotipo complesso, una malattia correlata alla terapia e la presenza di mutazioni di TP53.

L'agente è un dinucleotide formato da decitabina e deossiguanosina ed è caratterizzato da una maggiore durata di esposizione rispetto alla decitabina grazie al metabolismo ridotto dalla citidina deaminasi.

Studi precedenti di fase I e fase II su guadecitabina hanno evidenziato l'attività clinica e la sicurezza della molecola in pazienti con sindrome mielodisplastica sia non trattati sia trattati in precedenza.

Tuttavia, ha spiegato Guillermo Montalban-Bravo, dell'MD Anderson Cancer Center di Houston, "le opzioni terapeutiche per i pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia mielomonocitica cronica a più alto rischio sono limitate. I tassi di risposta

sono ancora bassi e quando gli agenti ipometilanti non funzionano gli outcome sono sfavorevoli". Pertanto, è essenziale migliorare le percentuali di risposta e gli outcome di sopravvivenza, specie in presenza di caratteristiche biologiche associate a un rischio molto elevato.

Nello studio presentato all'ASH, Montalban-Bravo e i colleghi hanno quindi provato a valutare l'attività di guadecitabina in una coorte di 50 pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia mielomonocitica cronica di nuova diagnosi ad alto rischio, trattandoli con 60 mg/m²/die per via sottocutanea nei giorni da 1 a 5 ogni 28 giorni.

L'endpoint primario era la percentuale di risposta completa, mentre la percentuale di risposta complessiva (ORR), la sopravvivenza libera da eventi (EFS), la sopravvivenza globale (OS) e l'indipendenza trasfusionale erano endpoint secondari.

Nella coorte studiata, 43 pazienti erano affetti da sindrome mielodisplastica e sette da leucemia mielomonocitica cronica. Il 9% è stato classificato come ad alto rischio in base ai criteri dell'International Prognostic Scoring System (IPSS). Tuttavia, utilizzando i criteri IPSS rivisti, il 42% ricadeva nella categoria a rischio molto alto.

Dopo un follow-up mediano di 4 mesi (range, 0-19 mesi), i partecipanti avevano ricevuto una mediana di 6 cicli di trattamento (range: 1-17).

Nei 44 pazienti in cui si è potuta valutare la risposta, il 32% ha ottenuto una risposta completa e l'ORR è risultata del 71%. La percentuale di risposta completa è stata del 32% tra i pazienti con sindrome mielodisplastica e 33% in quelli con leucemia mielomonocitica cronica, mentre l'ORR è risultata rispettivamente del 68% e 83%.

L'OS mediana dell'intera coorte è stata di 14 mesi e l'EFS mediana di 8,4 mesi.

Le mutazioni di TP53 sono risultate quelle più comuni; tuttavia, la presenza di tali mutazioni non ha mostrato alcun impatto sui risultati di sopravvivenza. "Solo il gene RUNX1 mutato è risultato predittivo della risposta" ha detto Montalban-Bravo.

Il ricercatore ha riferito che 20 pazienti stanno tuttora partecipando allo studio, di cui cinque sono al primo ciclo di trattamento. In questo gruppo, sette hanno avuto una risposta completa, cinque una risposta completa microscopica e quattro non hanno avuto alcuna risposta. Dieci pazienti sono stati messi in liste per essere sottoposti al trapianto allogenico di cellule staminali.

Guadecitabina si è dimostrata ben tollerata. Gli eventi avversi più comuni di grado 1 e grado 2 sono stati nausea e neutropenia, mentre in 32 pazienti si è manifestata neutropenia febbrile di grado 3 e 26 hanno sviluppato infezioni.

"Questi dati suggeriscono che guadecitabina è attiva in pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia mielomonocitica cronica ad alto rischio, anche in presenza di caratteristiche biologiche sfavorevoli come ad esempio le mutazioni di TP53" ha concluso Montalban-Bravo, aggiungendo che serve ora un follow-up più lungo per valutare i benefici del farmaco in termini di OS e sopravvivenza libera da leucemia.

"In questo studio, per la prima volta, guadecitabina è stata somministrata per via sottocutanea invece che per via endovenosa, il che può essere un vantaggio per alcuni pazienti" ha commentato Henry Chi Hang Fung, del Fox Chase Cancer Center di Philadelphia.

"Il risultato notevole è che si è ottenuta una risposta anche nei pazienti con mutazioni di TP53, che di solito significano una malattia molto grave. Questo potrebbe essere l'ambito in cui questo farmaco darà i vantaggi maggiori" ha sottolineato l'esperto, il quale ha anche rimarcato l'importanza di aver osservato una risposta a livello molecolare.

Bibliografia

G. Montalban-Bravo, et al. *Initial Results of a Phase 2 Study of Guadecitabine (SGI-110), a Novel Subcutaneous (sc) Hypomethylating Agent, for Patients with Previously Untreated Intermediate-2 or High Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) or Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)*. ASH 2016; abstract 346. [Leggi](#)

ALTRE NEWS

- Graft-versus-host-disease, ibrutinib promettente dopo il trapianto di staminali 93
- Anemia falciforme, crizanlizumab dimezza le crisi dolorose nello studio Sustain 96
- Beta-talassemia, più emoglobina e meno trasfusioni con luspatercept 99



GRAFT-VERSUS-HOST-DISEASE, IBRUTINIB PROMETTENTE DOPO IL TRAPIANTO DI STAMINALI

I pazienti che hanno sviluppato una malattia del trapianto contro l'ospite (graft-versus-host-disease, GVHD) cronica, una grave complicanza del trapianto allogenico di cellule staminali, potrebbero presto avere a disposizione un'altra opzione terapeutica per gestirla. Infatti, in uno studio multicentrico presentato al congresso dell'American Society of Hematology (ASH), a San Diego, l'inibitore di BTK ibrutinib ha dato risultati incoraggianti, tra cui un tasso complessivo di risposta (ORR) del 67%, in pazienti con GVHD che avevano smesso di rispondere ai corticosteroidi.

“Ibrutinib ha portato a risposte clinicamente significative e durature nei pazienti in cui almeno un trattamento precedente per la GVHD aveva fallito. Inoltre, la maggior parte dei responder ha potuto ridurre le dosi di steroidi a un livello minimo accettabile” ha detto l'autore principale dello studio, David Miklos, della Stanford University.

Dopo un follow-up mediano di 14 mesi, dei 42 partecipanti che avevano sviluppato la GVHD, il 67% ha risposto a ibrutinib, il 21% ha ottenuto una risposta completa e il 19% una risposta parziale. Inoltre, il 48% dei responder ha mostrato una risposta prolungata e alcune risposte sono durate più di 6 mesi. Secondo i ricercatori, si tratta di risultati incoraggianti per un sottogruppo di pazienti che ha poche opzioni di trattamento disponibili al di là di corticosteroidi.



Miklos ha definito i risultati “notevoli” e ha detto che ibrutinib sembra superare i benefici terapeutici di altri agenti come trattamento per la GVHD. “Si tratta di un tasso di risposta molto alto” e “questi dati supportano l’impiego di ibrutinib nei pazienti con GVHD cronica refrattaria agli steroidi, che attualmente soffrono di una serie di sintomi che possono essere cronici e debilitanti” ha aggiunto l’ematologo.

La GVHD cronica è una grave complicanza del trapianto allogenico di cellule staminali, nella quale le cellule staminali trapiantate attaccano il corpo del paziente, causando sintomi come eruzioni cutanee, ulcere della bocca, secchezza oculare, problemi gastrointestinali, dispnea e una diminuzione della mobilità delle articolazioni e degli arti. I corticosteroidi rappresentano il trattamento standard per la GVHD cronica in virtù del loro effetto immunosoppressore, ma non tutti i pazienti ne beneficiano.

Ibrutinib è il capostipite della classe degli inibitori della tirosin chinasi di Bruton (BTK). Il farmaco è stato approvato per la prima volta nel 2013 per il trattamento dei pazienti con linfoma a cellule mantellari, dopodiché ha avuto l’ok per i pazienti con leucemia linfatica cronica pretrattati e per quelli con la delezione 17p (anche come trattamento iniziale), e di recente è stato approvato anche come terapia di prima linea per tutti i pazienti con leucemia linfatica cronica.

Studi preclinici di laboratorio hanno suggerito che il farmaco potrebbe anche inibire le cellule del sistema immunitario coinvolte nella GVHD cronica e proprio sulla base dei primi risultati dello studio presentato all’ASH, il farmaco ha da poco ricevuto dalla Food and Drug Administration la designazione di breakthrough therapy per la GVHD cronica dopo il fallimento di una o più linee di terapia sistemica.

I dati presentati a San Diego si riferiscono alla fase II dello studio, che ha coinvolto 42 pazienti nei quali si è utilizzata la dose

raccomandata di 420 mg/die identificata nella fase I. Ibrutinib è stato somministrato giornalmente fino alla progressione della GVHD cronica o alla comparsa di una tossicità inaccettabile.

Miklos ha spiegato che lo studio è stato iniziato in pazienti che erano dipendenti dagli steroidi e refrattari agli steroidi, in cui avevano fallito non più di tre precedenti terapie per la GVHD cronica. Inoltre, se stavano assumendo altri immunosoppressori, il protocollo consentiva di continuarli.

L’endpoint primario era la risposta della GVHD cronica in base ai criteri di risposta della consensus NIH del 2005.

L’età mediana del campione era di 56 e la durata mediana della GVHD cronica prima dell’entrata dello studio di 13,7 mesi (range 1,1 – 63,2). Inoltre, i partecipanti avevano fatto una mediana di due terapie precedenti.

Il 71% dei 28 responder ha avuto una risposta sostenuta per almeno 5 mesi. Inoltre, la risposta è stata osservata in più organi. Dei 36 pazienti che avevano almeno due organi coinvolti al basale, 20 (il 56%) hanno mostrato una risposta in almeno due organi, e dei 12 con tre o più coinvolti organi al basale, cinque (il 42%) hanno risposto in almeno tre organi.

“Queste risposte viste in tutti gli organi e in organi multipli suggeriscono che ibrutinib agisce effettivamente sul meccanismo alla base della GVHD cronica e non ne maschera semplicemente i sintomi” ha affermato Miklos.

Grazie ai trattamenti con ibrutinib, i partecipanti hanno ottenuto anche un miglioramento significativo dei sintomi della GVHD cronica, come dimostrato da miglioramenti del Lee Symptom Score superiori a 7 punti. Coerentemente con questo miglioramento, durante lo studio si sono osservate anche riduzioni della gravità complessiva della malattia, sia valutate dal clinico sia riferite dai pazienti.

Inoltre, i pazienti trattati con ibrutinib hanno potuto ridurre le dosi di corticosteroidi. Nel complesso, 26 pazienti hanno potuto arrivare a dosi di corticosteroidi inferiori a 0,15 mg/kg al giorno durante il trattamento con l'inibitore e cinque responder hanno potuto interromperli del tutto.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi più comuni riportati sono stati affaticamento (57%), diarrea (36%), spasmi muscolari (29%), nausea (26%) ed ecchimosi (24%).

Il 45% dei partecipanti ha manifestato eventi avversi gravi. Eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati riportati in 17 pazienti (40%) e tra questi ci sono stati cinque casi di polmonite, due di shock settico e due di piressia. Inoltre, ci sono stati due eventi fatali (dovuti a una polmonite multi lobulare e a un'aspergillosi broncopolmonare).

Tuttavia, ha precisato Miklos, questi effetti collaterali sono coerenti con quelli già segnalati in precedenza per ibrutinib e quelli osservati in pazienti con GVHD cronica trattati in concomitanza con corticosteroidi.

L'ematologo ha anche riferito che 12 pazienti hanno continuato il trattamento con ibrutinib e in questo gruppo la durata del trattamento varia dai 5,6 ai 24,9 mesi.

“Crediamo che questi risultati giustifichino un ulteriore studio su ibrutinib nel setting della prima linea, randomizzato e in doppio cieco, che in effetti è già partito” ha affermato l'autore.

“Agendo sulle cellule B allogeniche e sui linfociti TH2, ibrutinib colpisce un meccanismo patogenetico che crediamo provochi la GVHD, lasciando intatti i linfociti T citotossici ad azione protettiva e antitumorale” ha detto Miklos. “Si tratta di una terapia mirata che non si limita a sopprimere il sistema immunitario, ma mette i pazienti in condizioni migliori per combattere sia il tumore sia le infezioni virali” ha aggiunto.

L'ematologo e i colleghi stanno anche arruolando pazienti per altri studi in cui si valuterà ulteriormente l'impiego di ibrutinib nella prevenzione e il trattamento della GVHD e lo si confronterà con altri agenti.

Bibliografia

D. Miklos, et al. Multicenter open-label phase 2 study of ibrutinib in chronic graft versus host disease (cGVHD) after failure of corticosteroids. ASH 2016; abstract LBA3. [Leggi](#)

ANEMIA FALCIFORME, CRIZANLIZUMAB DIMEZZA LE CRISI DOLOROSE NELLO STUDIO SUSTAIN

L'anticorpo monoclonale crizanlizumab (SelG1, sviluppato da Selexys Pharmaceuticals, ora acquisita da Novartis) si è dimostrato altamente efficace nel ridurre la frequenza delle crisi dolorose correlate all'anemia falciforme (SCPC), una delle cause di morbilità nei pazienti affetti da questa malattia, nello studio randomizzato di fase III SUSTAIN. Il trial era uno dei più attesi a San Diego fra quelli presentati al congresso annuale dell'American Society of Hematology (ASH).

Il nuovo agente è il capostipite della classe degli anticorpi diretti contro la P-selectina, che è una molecola di adesione espressa sulle cellule endoteliali vascolari attivate e sulle piastrine. La sovraregolazione della P-selectina sulle cellule endoteliali e sulle piastrine contribuisce alle interazioni cellula-cellula coinvolte nella patogenesi degli episodi dolorosi acuti caratteristici di questa malattia, le SCPC appunto.

Frequenza quasi dimezzata delle crisi dolorose

Nello studio SUSTAIN, crizanlizumab ha quasi dimezzato il numero delle crisi dolorose manifestate dai pazienti nel corso di un anno rispetto al placebo.

Inoltre, ha spiegato Kenneth I. Ataga, della University of North Carolina di Chapel Hill, i tempi mediani di comparsa della prima e della seconda crisi nei pazienti trattati con la dose più alta di crizanlizumab sono stati da due a tre volte più lunghi rispetto a quelli dei pazienti trattati con il placebo.

I nuovi risultati suggeriscono che i pazienti con anemia falciforme potrebbero presto avere una nuova opzione per il trattamento di questi episodi. Attualmente, esiste un solo trattamento approvato per questa patologia, l'idrossiurea. Il farmaco riduce la frequenza delle SCPC, ma molti pazienti continuano ad andare incontro a episodi dolorosi acuti nonostante questa terapia.

I risultati dello studio SUSTAIN sono stati presentati durante la sessione plenaria del congresso e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine. Charles Abrahms, presidente dell'ASH e professore di medicina presso l'Università della Pennsylvania e il Children's Hospital di Philadelphia, li ha definiti "incredibilmente entusiasmanti".

La conclusione dello studio è che il trattamento con alte dosi di crizanlizumab ha comportato una riduzione statisticamente e clinicamente significativa della frequenza delle SCPC nei pazienti con anemia falciforme. "C'è stata una sostanziale riduzione della frequenza delle SCPC con crizanlizumab ad alte dosi di rispetto al placebo indipendentemente dall'uso concomitante di idrossiurea o dal genotipo dell'anemia falciforme e l'incidenza degli eventi avversi è stata bassa" ha commentato Ataga.

L'anemia falciforme è caratterizzata dalla presenza di emoglobina a falce, emolisi cronica, episodi dolorosi ricorrenti, disfunzione multiorgano e, spesso, una morte prematura.

Si pensa che le crisi dolorose siano causate da un'occlusione vascolare nella microcircolazione, un aumento dell'infiammazione e alterazioni nella nocicezione.

“La patogenesi della vaso-occlusione è complessa” ha spiegato Ataga, ed è causata dall’adesione degli eritrociti falciformi e dei leucociti all’endotelio, che provoca l’ostruzione vascolare e ischemia tissutale, pertanto la prevenzione delle crisi potrebbe ridurre al minimo o evitare il danno d’organo e tissutale e diminuire il conseguente rischio di morte tra i pazienti con anemia falciforme.

Crizanlizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega alla P-selectina e blocca la sua interazione con il ligando della P-selectina PSGL-1. Studi preclinici hanno identificato nella P-selectina una molecola chiave nell’avvio del rotolamento dei leucociti sulla parete del vaso, che porta poi a un attacco serrato e quindi a uno stravasamento ai tessuti sottostanti durante il processo infiammatorio. Questi nuovi dati rafforzano il concetto che il blocco della P-selectina potrebbe ridurre il rischio di vaso-occlusione, infiammazione e SCPC.

Molte ragioni per essere ottimisti

“Abbiamo ancora molta strada da fare per vedere quale sarà il responso delle agenzie regolatorie in merito a questo farmaco, ma sono molto ottimista” ha detto Kim Smith-Whitley, direttrice del Comprehensive Sickle Cell Center at The Children’s Hospital of Philadelphia. “Uno dei motivi per cui sono ottimista è che dà una nuova opzione a un sottogruppo di pazienti con anemia falciforme che non sono candidabili al trattamento con l’idrossiurea”.

Un secondo motivo è che offre un nuovo bersaglio per la cura dell’anemia falciforme e che potrà essere utilizzato in aggiunta all’idrossiurea in quei pazienti che rispondono solo parzialmente a questo farmaco e restano sintomatici.

Un’ulteriore ragione di ottimismo è la posologia, che prevede una somministrazione mensile, mentre l’idrossiurea va somministrata giornalmente e la Smith-Whitley ha ricordato che l’adesione al trattamento può essere problematica, in particolare negli adolescenti.



“Sarà anche interessante vedere se l’azienda sarà è disposta a investire per sviluppare un preparazione sottocutanea, che permetterebbe la somministrazione domiciliare, migliorando così l’accessibilità al farmaco” ha aggiunto l’esperta.

Miglioramento di tutti gli endpoint

Lo studio SUSTAIN ha coinvolto 198 pazienti, assegnati al trattamento con crizanlizumab 2,5 mg/kg o 5,0 mg/kg o un placebo. L’endpoint primario era il tasso annuo di SCPC nel braccio trattato con la dose più alta rispetto al placebo.

Il tasso mediano di SCPC all’anno nel braccio trattato con alte dosi è stato pari a 1,63 (P = 0,01) contro 2,01 nel braccio trattato con la dose più bassa (P = 0,18) e 2,98 nel braccio placebo, pari a una riduzione del 45,3% nel gruppo trattato con 5 mg e del 32,6% in quello trattato con 2,5 mg rispetto al placebo. L’effetto dell’anticorpo è apparso quindi dose-dipendente.

Inoltre, nel braccio trattato con la dose più alta di anticorpo il tempo mediano di comparsa delle prima crisi è risultato significativamente più lungo rispetto al braccio placebo - 4,1 mesi contro 1,4 (P = 0,001) -, così come quello di comparsa della seconda crisi: 10,3 mesi contro 5,1 mesi (P = 0,02).

Anche la percentuale annua di giorni di ricovero in ospedale ha mostrato una riduzione, non significativa e pari al 42%, nel gruppo trattato con crizanlizumab 5 mg rispetto al placebo (mediana 4,0 contro 6,9; P = 0,45).

Infine, la riduzione delle crisi dolorose si è osservata sia nei pazienti che stavano già assumendo idrossiurea sia in quelli che non erano trattati con alcun farmaco.

Gli eventi avversi che hanno avuto un’incidenza almeno del 10% in entrambi i gruppi di trattamento, e un’incidenza con crizanlizumab alta almeno quanto quella del gruppo placebo sono stati artralgia, diarrea, prurito, vomito e dolore al petto.

Ataga ha spiegato che lo studio SUSTAIN non è stato progettato per determinare se ci fosse un beneficio di sopravvivenza e che sono quindi necessari studi di follow-up a lungo termine per avere risultati su questo endpoint.

Bibliografia

K.I. Ataga, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *New Engl J Med* 2016; doi: 10.1056/NEJMoa1611770. [Leggi](#)

BETA-TALASSEMIA, PIÙ EMOGLOBINA E MENO TRASFUSIONI CON LUSPATERCEPT

Il trattamento con luspatercept ha aumentato i valori di emoglobina, ridotto la concentrazione del ferro epatico e migliorato la qualità della vita nei pazienti con beta-talassemia non dipendente dalle trasfusioni in uno studio di fase II presentato al congresso annuale della Società Americana di Ematologia (ASH), a San Diego.

Il trattamento con luspatercept ha anche diminuito la necessità di trasfusioni di globuli rossi nei pazienti con beta-talassemia trasfusione-dipendente.

“Ci sono più di 200 mutazioni nella beta-talassemia, ma il tratto comune è l'eritropoiesi inefficace” ha spiegato Antonio C. Piga, dell'Università di Torino, durante la sua presentazione. “Le conseguenze di questa complicanza sono l'anemia o l'emolisi e il sovraccarico di ferro, ma le trattiamo con le trasfusioni di globuli rossi e con la chelazione del ferro, attraverso le quali siamo in grado di controbilanciare alcuni di questi effetti. Tuttavia, non abbiamo a disposizione farmaci specifici, quindi, in teoria, un agente in grado di affrontare il problema dell'eritropoiesi inefficace potrebbe avere un grosso impatto sulla gravità della beta-talassemia”.

Luspatercept - una versione modificata del 'recettore dell'attivina di tipo IIB, una proteina che riveste un ruolo fondamentale nel processo di formazione di nuovi globuli rossi - si è già dimostrato in grado di correggere gli effetti di un'eritropoiesi inefficace in uno studio di fase I su volontari sani.

Piga e i colleghi hanno valutato se luspatercept fosse in grado di ridurre il numero di trasfusioni di globuli rossi in 30 pazienti con

beta-talassemia trasfusione-dipendenti (età media: 38 anni; range: 22-55), cioè pazienti che avevano ricevuto quattro o più unità di globuli rossi nelle 8 settimane precedenti l'inizio dello studio (mediana del burden trasfusionale: 8 unità/12 settimane; range: 4-15 unità). I ricercatori hanno anche valutato la risposta eritroide e la qualità di vita riferita dai pazienti in 34 pazienti con beta-talassemia non dipendente dalle trasfusioni (età media: 37 anni; range: 23-62), con livelli di emoglobina basali inferiori a 10 g/dl (mediana: 8,7 g/dl; range: 7,6-9,8).

I partecipanti sono stati trattati con luspatercept per via sottocutanea ogni 3 settimane per un massimo di cinque somministrazioni nell'arco di 12 settimane.

Sei coorti (35 pazienti) sono state trattate con dosaggi compresi fra 0,2 mg/kg e 1,25 mg/kg, mentre 76 pazienti sono stati trattati con almeno 0,8 mg/kg, con aumenti fino a 1,25 mg/kg.

Nella coorte trasfusione-dipendente, 20 pazienti (l'83%) hanno raggiunto almeno una diminuzione del 33% del burden trasfusionale nell'arco di 12 settimane rispetto al basale e 16 (il 67%) una diminuzione di almeno il 50%, con una durata della risposta compresa fra 12 e oltre 48 settimane.

Nella coorte non trasfusione-dipendente, 21 pazienti (il 78%) hanno ottenuto un aumento di almeno 1 g/dl del valore medio di emoglobina nell'arco di 12 settimane e 15 (il 56%) un aumento di almeno 1,5 g/dl, con una durata della risposta compresa fra 16 e oltre 72 settimane.



Beta Thalassemia

Gli aumenti del valore medio dell'emoglobina nell'arco di 12 settimane sono risultati correlati con il miglioramento dei risultati riferiti dai pazienti ($P = 0,001$).

Dei cinque pazienti con una concentrazione basale di ferro epatico non inferiore a 5 mg/g di peso secco, tre (il 60%) hanno ottenuto una diminuzione di almeno 2 mg/g di peso secco dopo almeno 6 mesi di trattamento. Dei 9 pazienti con una concentrazione basale di ferro epatico inferiore a 5 mg/g peso secco, otto (l'89%) hanno mantenuto quel livello.

La maggior parte degli eventi avversi sono stati lievi o moderati. Le tossicità riportate più frequentemente nei pazienti trasfusione-dipendenti sono state dolore osseo, mialgia, artralgia, mal di testa, astenia e dolori muscolo-scheletrici, mentre gli eventi avversi più comuni nei pazienti non trasfusione-dipendenti sono stati dolore osseo, dolore muscolo-scheletrico e artralgia.

Sulla base di questi risultati positivi, Piga ha spiegato che ha già preso il via uno studio di fase III randomizzato e controllato con placebo. "Siamo abbastanza sicuri che con questo trial capiremo se ciò che abbiamo visto in fase II è vero o no" ha concluso l'ematologo.

Bibliografia

A.C. Piga, et al. *Luspatercept Increases Hemoglobin, Decreases Transfusion Burden and Improves Iron Overload in Adults with Beta-Thalassemia*. ASH 2016; abstract 851. [Leggi](#)



 **GUARDA IL VIDEO**



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





Contro il cancro ogni vittoria conta

In Janssen ricerchiamo nuove terapie affinché, in futuro, la parola “cancro” possa essere meno terribile da sentire per i pazienti e da pronunciare per i medici. **Abbiamo l’obiettivo di far progredire la scienza in modo che il cancro diventi una condizione gestibile e con prospettive di cura.**

Il nostro impegno nella ricerca di farmaci per il trattamento del cancro ha cominciato a dare i primi risultati fin dal 1988 e i nostri sforzi continueranno finché questo futuro non

sarà realtà. Ogni paziente malato di cancro intraprende un percorso unico nel suo genere con grandi e piccole battaglie da vincere lungo il cammino. Aiutarli e aiutare le persone che li sostengono nell’affrontare queste sfide dando loro speranza, rappresenta per noi di Janssen una missione e un privilegio.

Ci concentriamo sullo sviluppo di soluzioni terapeutiche innovative per bisogni clinici attualmente senza una risposta e su forme di tumore per le quali oggi le opzioni di

trattamento sono limitate. La nostra ricerca, però, si spinge oltre: stiamo lavorando su processi di intercettazione precoce del cancro, in collaborazione con partner scientifici di eccellenza e attraverso forme di collaborazioni innovative.

Per Janssen i pazienti sono al centro e per loro ci dedichiamo a nuove prospettive di cura che possano offrire una migliore qualità della vita, perché contro il cancro ogni vittoria conta.

Janssen-Cilag Spa
www.janssen.com/italy
@JanssenITA

janssen  Oncology





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.



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.

HA REALIZZATO LO SPECIALE ASH



Alessandra Terzaghi
Testi, videointerviste ed editing

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT