

Leucemia linfatica cronica: acalabrutinib migliora significativamente il tempo libero da progressione o morte nei pazienti non precedentemente trattati

Il 93% dei pazienti trattati con acalabrutinib in combinazione con obinutuzumab non presenta segni di progressione o morte dopo 24 mesi di trattamento rispetto al 47% riscontrato nei pazienti trattati con chlorambucil in combinazione con obinutuzumab

L'88% dei pazienti trattati con acalabrutinib come monoterapia non presenta segni di progressione della malattia o morte dopo 24 mesi di trattamento

Presentati i risultati dell'analisi ad interim dello Studio di Fase III ELEVATE-TN nell'ambito del Congresso dell'American Society of Hematology (ASH)

AstraZeneca ha presentato i risultati dettagliati dell'analisi ad interim dello Studio di Fase III ELEVATE-TN che mostrano come acalabrutinib, sia in combinazione con obinutuzumab che somministrato in monoterapia, migliori significativamente la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al trattamento con chlorambucil in combinazione con obinutuzumab, uno dei trattamenti chemio-immunoterapici standard per i pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non precedentemente trattati.

I risultati analizzati dall'Independent Review Committee (IRC) sono stati presentati nell'ambito del Congresso Annuale dell'American Society of Hematology 2019 di Orlando. Ad un follow-up mediano di 28,3 mesi, acalabrutinib in combinazione con obinutuzumab e in monoterapia ha ridotto significativamente il rischio di progressione o morte rispetto al chlorambucil in combinazione con obinutuzumab, rispettivamente del 90% e dell'80%.

In un'analisi esploratoria, acalabrutinib ha mostrato sia in combinazione che in monoterapia un miglioramento della PFS nei sottogruppi di pazienti con un profilo di malattia ad alto rischio, quali quelli con delezione del braccio corto del cromosoma 17 [del(17p)] e/o mutazione della TP53, con il gene della regione variabile della catena pesante delle immunoglobuline non mutato (uIGHV), con la delezione del braccio lungo del cromosoma 11 [del(11q)] e con il cariotipo complesso.

In generale, il profilo di tollerabilità di acalabrutinib osservato nello studio ELEVATE-TN si è mostrato coerente con quello già noto.¹

Paolo Ghia, Professore Ordinario di Oncologia Medica presso l'Università Vita-Salute San Raffaele e Coordinatore del Programma Strategico per lo Studio della CLL dell'Ospedale San Raffaele, ha commentato: *"I risultati dello Studio ELEVATE-TN, che confronta acalabrutinib, sia come monoterapia che in combinazione con obinutuzumab, con un regime di trattamento chemio-immunoterapico comunemente utilizzato, mostrano un miglioramento clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione per i pazienti anziani o giovani con comorbidità affetti da leucemia linfatica cronica e non pre trattati, confermandosi pertanto una potenziale nuova opzione per il trattamento di prima linea di questa patologia. I risultati di tollerabilità e sicurezza, fattori fondamentali per questa popolazione di pazienti, si sono inoltre rivelati incoraggianti nei due bracci di trattamento con acalabrutinib"*.

Sintesi dei principali risultati di efficacia dello Studio ELEVATE-TN esaminati dall'IRC a un follow-up mediano a 28,3 mesi¹:

Misure di efficacia	Acalabrutinib più obinutuzumab N = 179	Acalabrutinib in monoterapia N = 179	Chlorambucil più obinutuzumab N = 177
PFS			
Numero di eventi (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
Mediana (95% CI), mesi	NR (NE, NE)	NR (34,2, NE)	22,6 (20,2, 27,6)
HR (95% CI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
p-value	<0,0001	<0,0001	-
PFS stimata a 24 mesi, %	93	87	47
ORR			
ORR, n (%) (95% CI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
p-value	<0,0001	=0,0763	-
OS			
Numero di eventi (%)	9 (5,0)	11 (6,1)	17 (9,6)
Mediana (95% CI), mesi	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
HR (95% CI)	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
p-value	=0,0577	=0,1556	-

CI, intervallo di confidenza; NR, non raggiunto; NE, non stimabile; HR, hazard ratio; ORR, overall response rate; OS, overall survival

Il verificarsi di Eventi Avversi (EA) ha portato all'interruzione del trattamento, rispettivamente, nell'11,2% dei pazienti trattati con acalabrutinib in combinazione con obinutuzumab e nell'8,9% dei pazienti trattati con acalabrutinib in monoterapia, rispetto al 14,1% dei pazienti trattati con chlorambucil più obinutuzumab.

Dopo un follow-up di due anni, il 79% dei pazienti in entrambi i bracci era ancora in trattamento con acalabrutinib come singolo agente. Nel braccio di acalabrutinib in combinazione con obinutuzumab (n=178), gli eventi avversi di qualunque grado più comuni ($\geq 30\%$) sono stati emicrania (39,9%), diarrea (38,8%) e neutropenia (31,5%). Nel braccio di acalabrutinib somministrato in monoterapia (n=179), gli eventi avversi di qualunque grado più comuni ($\geq 30\%$) sono stati invece emicrania (36,9%) e diarrea (34,6%). Nel braccio di chlorambucil in combinazione con obinutuzumab (n=169) gli eventi avversi di qualunque grado più comuni ($\geq 30\%$) sono stati neutropenia (45,0%), reazioni legate all'infusione (39,6%) e nausea (31,4%).¹

Altri eventi avversi di interesse clinico (%) ¹	Acalabrutinib più obinutuzumab N = 178		Acalabrutinib in monoterapia N = 179		Chlorambucil più obinutuzumab N = 169	
	Grado ≥ 1	Grado ≥ 3	Grado ≥ 1	Grado ≥ 3	Grado ≥ 1	Grado ≥ 3
Fibrillazione atriale	3,4%	0,6%	3,9%	0%	0,6%	0%
Sanguinamenti maggiori	2,8%	1,7%	1,7%	1,7%	1,2%	0%

Ipertensione	7,3%	2,8%	4,5%	2,2%	3,6%	3,0%
Infezioni	69,1%	20,8%	65,4%	14,0%	43,8%	8,3%
SPM escluso NMSC	5,6%	3,4%	2,8%	1,1%	1,8%	1,2%

SPM, tumori primitivi secondari; NMSC, tumori cutanei non melanomatosi

Questi risultati, insieme ai dati precedentemente presentati dello Studio di Fase III ASCEND sulla LLC recidivante o refrattaria, supportano le recenti approvazioni di acalabrutinib da parte della Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e dell'Australian Therapeutic Goods Administration per il trattamento di pazienti adulti affetti da LLC o da linfoma linfocitico a piccole cellule e dall'Health Canada per il trattamento della LLC.²

Note per i redattori:

Informazioni su Acalabrutinib

Acalabrutinib è un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK). La molecola si lega covalentemente al BTK, inibendo in tal modo la sua attività.³ Nelle cellule B, il segnale promosso da BTK determina l'attivazione di percorsi che innescano la proliferazione, migrazione, chemiotassi ed adesione delle cellule B.²

Nell'ambito di un vasto programma di sviluppo clinico, AstraZeneca e Acerta Pharma stanno attualmente valutando acalabrutinib in 26 studi clinici. Acalabrutinib è in fase di sviluppo per il trattamento di vari tumori delle cellule B tra cui la leucemia linfatica cronica (LLC), il linfoma mantellare (MCL), il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), la macroglobulinemia di Waldenstrom (WM), il linfoma follicolare (FL) e altre neoplasie ematologiche. Oltre agli studi positivi di Fase III ASCEND e ELEVATE-TN, sono in corso altri studi di Fase III nella LLC, incluso ELEVATE-RR (ACE-CL-006) - che valuta acalabrutinib vs ibrutinib in pazienti con LLC ad alto rischio precedentemente trattati - e ACE -CL-311 – che valuta acalabrutinib in associazione con venetoclax e con/senza obinutuzumab in pazienti con LLC senza delezione 17p o mutazione TP53 precedentemente non trattati.

Acalabrutinib ha ottenuto l'approvazione accelerata da parte della Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti nell'ottobre 2017 per il trattamento di pazienti adulti con MCL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.

Informazioni su ELEVATE TN

ELEVATE TN (ACE-CL-007) è uno studio randomizzato, multicentrico, di Fase III in aperto che valuta la sicurezza e l'efficacia di acalabrutinib in combinazione con obinutuzumab, un anticorpo monoclonale CD20, o acalabrutinib in monoterapia versus obinutuzumab e clorambucile, una immunochemioterapia, per il trattamento di pazienti con CLL, che non avevano ancora ricevuto nessuna linea di trattamento. Sono stati arruolati pazienti sia di età pari o superiore a 65 anni che di età compresa tra 18 e 65 anni con una scala di valutazione della malattia cumulativa totale (CIRS) > 6 o clearance della creatinina compresa tra 30 e 69 ml/min. Nello studio, 535 pazienti sono stati randomizzati (1: 1: 1) in tre bracci. I pazienti nel primo braccio hanno ricevuto clorambucile in associazione con obinutuzumab. I pazienti nel secondo braccio hanno ricevuto acalabrutinib (100 mg ogni 12 ore fino alla progressione della malattia o tossicità inaccettabile) in associazione con obinutuzumab. I pazienti nel terzo braccio hanno ricevuto la monoterapia con acalabrutinib (100 mg ogni 12 ore fino alla progressione della malattia o tossicità inaccettabile).

L'endpoint primario dello studio, valutato da un comitato di revisione indipendente, è la PFS nel braccio in trattamento con acalabrutinib in combinazione con obinutuzumab rispetto al braccio clorambucil e obinutuzumab. Tra gli endpoint secondari c'è la PFS del braccio di trattamento con acalabrutinib in monoterapia rispetto alla combinazione clorambucil + obinutuzumab. Altri endpoint secondari includono il tasso di risposta obiettiva, il tempo al trattamento successivo e la sopravvivenza globale.^{1,6}

Informazioni sulla leucemia linfatica cronica

La leucemia linfatica cronica (LLC) è il tipo più comune di leucemia negli adulti, con una stima di 191.000 nuovi casi a livello globale – di cui 20.720 nuovi casi negli Stati Uniti - ogni anno, e una prevalenza in aumento grazie all'introduzione di nuovi trattamenti. Nella LLC molte cellule staminali emopoietiche nel midollo osseo diventano linfociti anormali e queste cellule anomale non sono efficaci nel contrastare le infezioni. La crescita numerica di queste cellule anomale riduce lo spazio per la proliferazione di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine sani⁴. Ciò potrebbe causare anemia, infezione e sanguinamento.

La via di trasduzione del segnale che nelle cellule B passa attraverso BTK rappresenta il principale meccanismo di sviluppo della LLC.⁷

Informazioni su AstraZeneca in emat oncologia

Sfruttando il suo posizionamento in oncologia e con due farmaci approvati dalla FDA negli Stati Uniti e un solido programma di sviluppo globale per un ampio portafoglio di potenziali trattamenti per il tumore del sangue, AstraZeneca ha stabilito l'emat oncologia come una delle quattro aree chiave di sviluppo per il trattamento della malattia oncologica, Acerta Pharma è il braccio di ricerca e sviluppo di AstraZeneca per l'emat oncologia, AstraZeneca collabora con aziende con una predisposizione alla ricerca affine per promuovere la scoperta e lo sviluppo di terapie per soddisfare i bisogni non soddisfatti dei pazienti.

Informazioni su AstraZeneca in campo oncologico

Nel settore oncologico, AstraZeneca dispone di una tradizione profondamente radicata e offre un portafoglio in rapida crescita di nuovi farmaci potenzialmente in grado di trasformare la vita dei pazienti e il futuro dell'Azienda, Con almeno sei nuovi farmaci in fase di lancio tra il 2014 e il 2020 ed un'ampia pipeline di piccole molecole e biologici in sviluppo, ci impegniamo a far progredire l'oncologia come fattore chiave di crescita per AstraZeneca focalizzata sui tumori ai polmoni, alle ovaie, alla mammella e del sangue, Oltre alle nostre capacità principali, perseguiamo attivamente partnership e investimenti innovativi che accelerano la consegna della nostra strategia, come illustrato dal nostro investimento in Acerta Pharma in emat oncologia,

Sfruttando la potenza delle nostre quattro piattaforme scientifiche (Immuno-Oncologia, Drivers tumorali e resistenza, Risposta al danno del DNA e Farmaco-anticorpi coniugati) e sostenendo lo sviluppo delle combinazioni personalizzate, AstraZeneca si pone come obiettivo la ridefinizione del trattamento antitumorale e l'eliminazione, un giorno, del cancro come causa di morte.

Informazioni su AstraZeneca

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale orientata all'innovazione e focalizzata su scala internazionale nella ricerca scientifica, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci con obbligo di prescrizione medica per patologie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, infiammatorie, autoimmuni, oncologiche, infezioni e disturbi del sistema nervoso centrale, AstraZeneca opera in oltre 100 Paesi e i suoi farmaci innovativi sono utilizzati da milioni di pazienti nel mondo.

Per maggiori informazioni

Ilaria PiuZZi M: +39 340 9420016 ilaria.piuZZi@astrazeneca.com

Bibliografia:

- 1, Sharman JP, et al, ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acalabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) With Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Abstract 31 at: American Society of Hematology 2019 Annual Meeting and Exposition, Available online, Accessed November 2019,
- 2, CALQUENCE® (acalabrutinib) [prescribing information], Wilmington, DE; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019,
- 3, Wu J, Zhang M & Liu D, Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor, J Hematol Oncol, 2016;9(21),
- 4, Khan Y & O'Brien S, Acalabrutinib and its use in treatment of chronic lymphocytic leukemia, Future Oncol, 2018;15(6),
- 5, Byrd JC, et al, Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, N Engl J Med, 2016; 374:323-332,
- 6, ClinicalTrials.gov, Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL, NCT02475681, Available online, Accessed November 2019,
- 7, National Cancer Institute, Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)—Patient Version, Available online, Accessed November 2019,
- 8, Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016, JAMA Oncol, 2018;4(11):1553-1568,
- 9, American Cancer Society, Key Statistics for Chronic Lymphocytic Leukemia, Available online, Accessed November 2019,
- 10, Jain N, et al, Prevalence and Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Era of Oral Targeted Therapies, Blood, 2015;126:871.