

COMUNICATO STAMPA

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA: DIMOSTRATA L'EFFICACIA E LA TOLLERABILITÀ A LUNGO TERMINE DI ACALABRUTINIB

I risultati di due studi presentati al 25° Congresso EHA (European Hematology Association)

Con un follow-up a più di quattro anni, nello studio ACE-CL-001 acalabrutinib dimostra un tasso di risposta globale del 97% e un profilo di sicurezza prolungato nel trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica non pretrattati

Nella patologia recidiva o refrattaria, lo studio ASCEND mostra come l'82% dei pazienti in trattamento con acalabrutinib risulti libero da progressione, contro il 48% del braccio di controllo, con un follow-up a 18 mesi

12 giugno 2020 - Acalabrutinib è efficace e tollerato a lungo termine nel trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC), la forma più comune di leucemia dell'adulto. Lo dimostrano i risultati dettagliati dello studio di Fase 2 ACE-CL-001 e dello studio di Fase 3 ASCEND, presentati al 25° Congresso della Società Europea di Ematologia (EHA, European Hematology Association).

Nello studio monobraccio ACE-CL-001, l'86% dei pazienti con LLC trattati con acalabrutinib come monoterapia in prima linea è rimasto in trattamento con un follow-up mediano di oltre quattro anni. Lo studio ha mostrato un tasso di risposta complessivo del 97% (7% di risposta completa; 90% di risposta parziale) e un tasso di risposta globale (ORR) del 100% nel sottogruppo di pazienti con caratteristiche di malattia considerate ad alto rischio, tra le quali le aberrazioni genomiche (delezione 17p e mutazione *TP53*), lo stato di mutazione delle immunoglobuline (IGHV non mutato) e cariotipo complesso. Il profilo di sicurezza della molecola si è mostrato coerente nel lungo termine.

Nell'analisi finale dello studio ASCEND, circa l'82% dei pazienti con LLC, nel setting recidivato refrattario trattati con acalabrutinib risultava vivo e libero dalla progressione di malattia a 18 mesi rispetto al 48% dei pazienti trattati con rituximab in associazione con idelalisib o bendamustina. Lo studio aveva precedentemente già raggiunto l'endpoint primario della sopravvivenza libera da progressione valutata dall'Independent Review Committee nell'ambito di un'interim analysis presentata al precedente congresso dell'EHA.

Paolo Ghia, Professore Ordinario di Oncologia Medica presso l'Università Vita-Salute San Raffaele, Coordinatore del Programma Strategico di Ricerca sulla LLC dell'Ospedale San Raffaele e Principal Investigator per l'Italia degli studi ACE-CL-001 e ASCEND ha dichiarato: *"Questi dati, con follow-up a lungo termine, ribadiscono come acalabrutinib possa fornire ai pazienti affetti da Leucemia Linfatica Cronica, al primo trattamento o alla ricaduta, una risposta duratura con un profilo di sicurezza favorevole. I pazienti affetti da questa patologia ricevono in genere la diagnosi dopo i 70 anni, presentano comorbidità e hanno ragionevoli aspettative di ricevere un trattamento*

prolungato nel tempo, prospettiva che rende il profilo di sicurezza ed efficacia prolungata altamente rilevante per la loro qualità di vita”.

Lo studio ACE-CL-001, che ha posto le basi per lo studio registrativo ELEVATE/TN recentemente pubblicato sulla prestigiosa rivista Lancet, valuta la sicurezza e l'efficacia di acalabrutinib, in monoterapia e combinazione, nel trattamento di prima linea della Leucemia Linfatica Cronica. Anche lo studio ASCEND, primo trial randomizzato a confrontare direttamente un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton come monoterapia con la chemio-immunoterapia standard e con una terapia chemo-free nel trattamento della malattia recidivante o refrattaria, ha ottenuto nelle scorse settimane la pubblicazione sul prestigioso Journal of Clinical Oncology.

Acalabrutinib nel trattamento in prima linea di pazienti con Leucemia Linfatica Cronica: follow-up di 4,4 anni dallo studio di Fase 2 (abstract # S163)

Lo studio di Fase 2 ACE-CL-001 ha valutato la sicurezza e l'efficacia di acalabrutinib (100 mg due volte al giorno [n = 62] o 200 mg una volta al giorno [n = 37]) in pazienti non pre-trattati in precedenza con LLC. Il 1 maggio 2015, i pazienti che stavano ricevendo il regime di dosaggio da 200 mg hanno fatto uno switch al regime da 100 mg.

Principali dati dello studio di Fase 2 ACE-CL-001 con acalabrutinib

Output di efficacia	<i>Acalabrutinib in monoterapia</i> (N=99)
<i>Follow-up mediano a 53 mesi (range 1-59)</i>	
ORR, % (CR, %; PR, %)	97 (7; 90)
TTR mediana, mesi (range)	3,7 (2–22)
EFS mediana, mesi	NR
EFS stimata a 48 mesi, % (95% CI)	90 (82;94)
DoR mediana, mesi	NR
Estimated DoR at 48 months, % (95% CI)	97 (90; 99)

CI, intervallo di confidenza; CR, complete response; DoR, duration of response; EFS, Event Free survival; TTR, Time to Response; NR, Not Reached; ORR, Overall Response Rate; PR, Partial Response

I tassi di risposta sono stati del 100% in ciascun sottogruppo di pazienti con caratteristiche di malattia ad alto rischio (IGHV non mutato [n = 57], delezione 17p [n = 9], mutazione *TP53* [n = 9] e cariotipo complesso [n = 12]) e la riduzione della malattia dei linfonodi è stata osservata in tutti i pazienti testati (n = 97).

Al momento del cut-off dei dati, 85 (86%) pazienti trattati con acalabrutinib sono rimasti in trattamento. Sei pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi (EA) e tre per progressione di malattia (PD). Nessun paziente ha dovuto interrompere il trattamento con acalabrutinib a causa di eventi emorragici, ipertensione o fibrillazione atriale. L'incidenza di eventi avversi è generalmente diminuita con il tempo nello studio. Gli eventi avversi più comuni ($\geq 40\%$) di qualsiasi grado nello studio sono stati diarrea (52%), mal di testa (45%), infezione delle vie respiratorie superiori (44%), artralgia (42%) e contusione (42%). Eventi di grado ≥ 3 e di interesse clinico inclusi sono stati infezione

(rispettivamente 84% e 15%), eventi emorragici (66%, 3%), ipertensione (22%, 11%), leucopenia (9%, 9%) e trombocitopenia (3%, 1%). La fibrillazione atriale (tutti i gradi) si è verificata nel 5% dei pazienti, mentre di Grado ≥ 3 nel 2%. Un secondario tumore primitivo (SPM) esclusi i tumori della pelle diversi da melanoma (tutti i gradi) si è verificato nell'11% dei pazienti. Eventi avversi gravi (SAE) sono stati segnalati nel 38% dei pazienti. I SAE che si sono verificati in più di 2 pazienti includono polmonite (n = 4) e sepsi (n = 3).

Acalabrutinib nel trattamento di pazienti con Leucemia Linfatica Cronica recidivante o refrattaria che avevano già ricevuto una linea di trattamento: risultati finali dello studio di Fase 3 ASCEND (abstract # S159)

ASCEND è uno studio di Fase 3 globale, randomizzato, multicentrico, in aperto, che ha studiato l'efficacia e la sicurezza di acalabrutinib (100 mg due volte al giorno) rispetto a rituximab in combinazione con idelalisib (IdR) o bendamustina (BR) a scelta del clinico in pazienti con Leucemia Linfatica Cronica recidiva o refrattario.

Principali dati dello studio di Fase 3 ASCEND con acalabrutinib

Output di efficacia		Acalabrutinib in monoterapia (N=155)	IdR o BR (N=155)
<i>Follow-up mediano a 22 mesi</i>			
PFS			
INV-assessed PFS mediana, mesi		NR	16,8
INV-assessed PFS mediana, HR (95% CI)		0,27 (0,18; 0,40)	
INV-assessed PFS, p-value		p<0,0001	
Stima del PFS rate a 18 mesi, %		82	48
OS			
OS mediana, mesi		NR	NR
OS rate stimato a 18 mesi, % (95 % CI)		88 (81; 92)	88 (81; 92)
ORR			
INV-assessed ORR, % (95% CI)		80 (73; 86)	84 (77; 89)
DOR			
DoR mediana, mesi		NR	18
DoR mediana, HR (95% CI)		0,19 (0,11; 0,33)	
DoR rate stimato a 18 mesi, % (95 % CI)		85,4 (77; 91)	49,4 (40; 58)

BR, rituximab in combinazione con bendamustine; DoR, Duration of Response; HR, Hazard Ratio; IdR, rituximab in combinazione con idelalisib; INV, investigator; ORR, Overall Response Rate; OS, Overall Survival; PFS, Progression-Free Survival

Il sedici per cento dei pazienti in trattamento con acalabrutinib, il 56% dei pazienti in trattamento con IdR e il 17% dei pazienti in trattamento con BR hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Gli eventi avversi comuni di qualsiasi grado che si sono verificati in più del 15% dei pazienti nel braccio in trattamento con acalabrutinib dello studio includevano mal di testa (22%), neutropenia (21%), diarrea (20%), infezione delle vie respiratorie superiori (20%), tosse (16%) e anemia (16%). Eventi di interesse clinico per acalabrutinib rispetto al braccio di controllo includevano fibrillazione atriale (tutti i gradi, rispettivamente 6% e 3% dei pazienti), emorragia significativa (tutti i gradi, 3% in entrambi i bracci), infezioni (Grado ≥ 3 , rispettivamente 20% e 25%) e SPM esclusi i tumori della pelle diversi da melanoma (tutti i gradi, 5% e 2%, rispettivamente). I SAE (qualsiasi grado) si sono verificati nel 33% dei pazienti trattati con acalabrutinib, nel 56% dei pazienti con IDR e nel 26% dei pazienti con BR.

Note per I redattori:

Leucemia linfatica cronica

La Leucemia Linfatica Cronica (LLC) è la forma più comune di leucemia negli adulti, con una stima di 191.000 nuovi casi a livello globale, di cui 21.040 nuovi casi negli Stati Uniti nel 2020, e una prevalenza in aumento con il miglioramento dei trattamenti. Nella LLC molte cellule staminali emopoietiche nel midollo osseo diventano linfociti anormali e queste cellule anomali non sono efficaci nel contrastare le infezioni. La crescita numerica di queste cellule anormali riduce lo spazio per la proliferazione di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine sani. Ciò potrebbe causare anemia, infezione e sanguinamento.

Acalabrutinib

Acalabrutinib è un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK). Acalabrutinib si lega covalentemente alla BTK, inibendo in tal modo la sua attività. Nelle cellule B, il segnale promosso da BTK determina l'attivazione di percorsi che innescano la proliferazione, migrazione, chemiotassi ed adesione delle cellule B. Acalabrutinib è approvato in nove paesi per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (CLL) e in 14 paesi per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule del mantello (MCL) che abbiano ricevuto almeno una precedente linea di trattamento. L'indicazione MCL degli Stati Uniti ha ricevuto un'approvazione accelerata sulla base del tasso di risposta globale. L'approvazione definitiva per questa indicazione è subordinata alla verifica negli studi di conferma. Nell'ambito di un vasto programma di sviluppo clinico, AstraZeneca e Acerta Pharma stanno attualmente valutando acalabrutinib in 23 studi clinici sponsorizzati dall'azienda. Acalabrutinib è in fase di sviluppo per il trattamento di tumori multipli del sangue legati alle cellule B tra cui LLC, MCL, linfoma diffuso a grandi cellule B, macroglobulinemia di Waldenstrom, linfoma follicolare e mieloma multiplo e altre neoplasie ematologiche.

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 un simile orientamento alla ricerca per promuovere la scoperta e lo sviluppo di terapie per soddisfare i bisogni non soddisfatti dei pazienti.

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 ematologia.

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.

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:

AstraZeneca Italia

Ilaria Piuze - M: +39 340 9420016 - ilaria.piuze@astrazeneca.com

References

1. Byrd JC, et al. Acalabrutinib in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: Mature Results From Phase 2 Study Demonstrating Durable Remissions and Long-Term Tolerability. Abstract S163 presented at the Virtual Edition of the 15th European Hematology Association (EHA) Annual Meeting. Available online. Accessed May 2020.
2. Acalabrutinib [prescribing information]. Wilmington, DE; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019.
3. Ghia P, et al. Acalabrutinib (Acala) vs Idelalisib plus Rituximab (IdR) or Bendamustine plus Rituximab (BR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): ASCEND Final Results. Abstract S159 presented at the Virtual Edition of the 15th European Hematology Association (EHA) Annual Meeting. Available online. Accessed May 2020.
4. Ghia P, et al. ASCEND Phase 3 Study of Acalabrutinib vs Investigator's Choice of Rituximab Plus Idelalisib (IdR) or Bendamustine (BR) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Abstract LB2606 at the 2019 European Hematology Association (EHA) Annual Meeting. Available online. Accessed May 2020.
5. National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)—Patient Version. Available online. Accessed May 2020.
6. 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.
7. American Cancer Society. Key Statistics for Chronic Lymphocytic Leukemia. Available online. Accessed May 2020.
8. Jain N, et al. Prevalence and Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Era of Oral Targeted Therapies. *Blood.* 2015;126:871.

9. Wu J, Zhang M & Liu D. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol.* 2016;9(21).
10. National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment (PDQ®)—Patient Version. Available online. Accessed June 2019.5Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-528.