

COMUNICATO STAMPA

**LEUCEMIA LINFATICA CRONICA: ACALABRUTINIB MIGLIORA
SIGNIFICATIVAMENTE IL TEMPO LIBERO DA PROGRESSIONE NEI PAZIENTI
RECIDIVANTI O REFRATTARI**

**Presentati i risultati dell'analisi ad interim dello studio di Fase III
ASCEND nell'ambito del 24° Congresso della European Hematology
Association (EHA)**

**L'88% dei pazienti trattati con acalabrutinib dopo 12 mesi di trattamento non
presenta segni di progressione: un risultato incoraggiante rispetto a solo il
68% riscontrato nei pazienti trattati con rituximab in combinazione con
idelalisib o bendamustina**

Amsterdam, 20 giugno - AstraZeneca ha presentato i risultati dettagliati dell'analisi ad interim dello studio di Fase III ASCEND che mostrano come acalabrutinib prolunghi significativamente il tempo di vita senza progressione per i pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) recidivante o refrattaria.

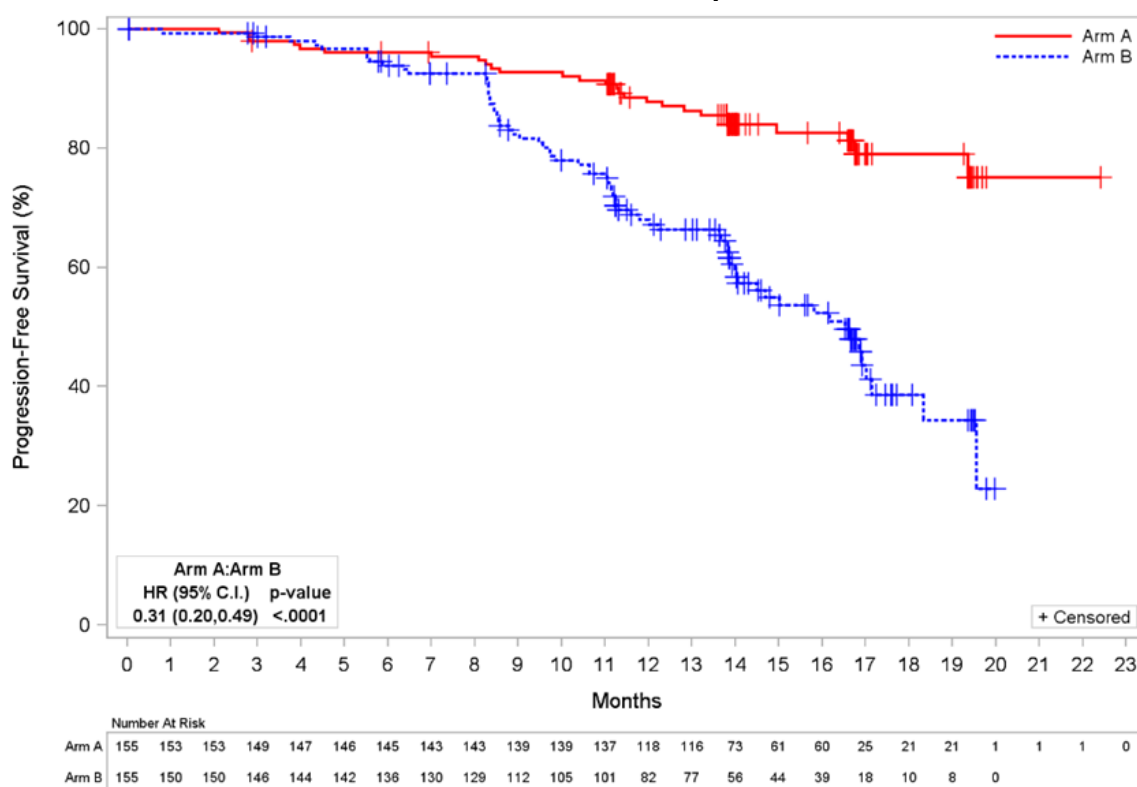
Lo studio ASCEND ha confrontato il trattamento con acalabrutinib con l'utilizzo di rituximab combinato, a discrezione del clinico, con idelalisib (IdR) o bendamustina (BR) per i pazienti in questo setting.

Ad un follow-up mediano di 16,1 mesi, i risultati dello studio hanno mostrato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti trattati con acalabrutinib vs IdR o BR e una riduzione del rischio di progressione della malattia o morte del 69% (HR, 0,31, IC 95%, 0,20-0,49, $p < 0,0001$). Il tempo mediano senza progressione della malattia per i pazienti trattati con acalabrutinib non è stato ancora raggiunto, mentre risulta di 16,5 mesi nel braccio di controllo. A 12 mesi, l'88% dei pazienti in trattamento con acalabrutinib non manifestava progressione di malattia rispetto al 68% per il braccio di controllo. La sicurezza e la tollerabilità di acalabrutinib si sono confermate coerenti con i precedenti studi.

Paolo Ghia, Professore Ordinario di Oncologia Medica presso l'Università Vita-Salute San Raffaele, Coordinatore del Programma Strategico per lo Studio della CLL dell'Ospedale San Raffaele e Principal Investigator dello studio, ha dichiarato: *"Questo è il primo trial randomizzato a confrontare direttamente un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK) come monoterapia con la chemio-immunoterapia standard e con una terapia chemo-free come la combinazione di idelalisib e rituximab. Con un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e un profilo di sicurezza favorevole, acalabrutinib si conferma una potenziale nuova opzione per il trattamento di pazienti con leucemia linfatica cronica recidivante o refrattaria".*

Scott Pescatore, Vice President della Business Unit Oncology di AstraZeneca Italia, ha commentato: *"Si tratta di un traguardo importante nell'ambito dell'impegno di AstraZeneca di offrire nuove armi terapeutiche ai pazienti affetti da leucemia linfatica cronica per i quali oggi si profila un'opzione di trattamento con un inibitore della BTK che non prevede l'uso della chemioterapia e presenta un profilo di sicurezza favorevole in una patologia tanto pericolosa per la vita".*

La PFS rappresentata nella curva di Kaplan-Meier mostra i risultati sulla popolazione in trattamento valutati da un Comitato di Revisione indipendente.¹



Calquence (braccio A) vs IdR o BR (braccio B)

Profilo di safety:

Più comuni (≥15%) EA, n (%)	acalabrutinib (n=154)		IdR (n=118)		BR (n=35)	
	Presenza dell'EA	Grado ≥3	Presenza dell'EA	Grado ≥3	Presenza dell'EA	Grado ≥3
Emicrania	34 (22%)	1 (1%)	7 (6%)	0	0	0
Neutropenia	30 (19%)	24 (16%)	53 (45%)	47 (40%)	12 (34%)	11 (31%)
Diarrea	28 (18%)	2 (1%)	55 (47%)	28 (24%)	5 (14%)	0
Anemia	23 (15%)	18 (12%)	11 (9%)	8 (7%)	4 (11%)	3 (9%)
Tosse	23 (15%)	0	18 (15%)	1 (1%)	2 (6%)	0
Piressia	19 (12%)	1 (1%)	21 (18%)	8 (7%)	6 (17%)	1 (3%)
Fatigue	15 (10%)	2 (1%)	10 (8%)	0	8 (23%)	1 (3%)
Nausea	11 (7%)	0	15 (13%)	1 (1%)	7 (20%)	0
IRR	0	0	9 (8%)	2 (2%)	8 (23%)	1 (3%)
Eventi di rilevanza clinica per acalabrutinib						
Fibrillazione atriale	8 (5%)	2 (1%)	4 (3%)	1 (1%)	1 (3%)	1 (3%)
Sanguinamento	40 (26%)	3 (2%)	9 (8%)	3 (3%)	2 (6%)	1 (3%)
Ipertensione	5 (3%)	3 (2%)	5 (4%)	1 (1%)	0	0
SPM* escludendo NMSC**	10 (6%)	5 (3%)	3 (3%)	0	1 (3%)	1 (3%)

*Secondary primary malignancy **Non-melanoma skin cancer.

AstraZeneca ha recentemente annunciato che lo studio di fase III ELEVATE-TN ha raggiunto il suo endpoint primario durante l'analisi ad interim in pazienti con LLC non trattata in precedenza e che i risultati completi saranno riportati in un prossimo congresso scientifico. Acalabrutinib è attualmente approvato per il trattamento di adulti con linfoma mantellare (MCL)

recidivato o refrattario negli Stati Uniti, in Brasile, negli Emirati Arabi Uniti e in Qatar ed è in fase di sviluppo per il trattamento della LLC e di altri tumori del sangue.

Note per i redattori

Studio ASCEND

ASCEND (ACE-CL-309) è uno studio globale, randomizzato, multicentrico, in aperto di Fase III che valuta l'efficacia di acalabrutinib in pazienti con LLC precedentemente trattati. Nello studio, 310 pazienti sono stati randomizzati (1:1) in due bracci. I pazienti nel primo braccio hanno ricevuto acalabrutinib in monoterapia (100 mg due volte al giorno fino alla progressione della malattia). I pazienti del secondo braccio hanno ricevuto il trattamento con rituximab in combinazione con idelalisib o con bendamustina a discrezione del clinico^{1,2}.

L'endpoint primario dello studio è la PFS valutata da un comitato di revisione indipendente (IRC) e gli endpoint secondari chiave includono PFS, tasso di risposta globale (ORR) valutato dall'IRC e valutato da medico e durata della risposta (DoR), oltre alla sopravvivenza globale (OS), esiti riferiti dai pazienti (PRO) e tempo al prossimo trattamento (TTNT).^{1,2}

Acalabrutinib

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. La conferma dell'approvazione di questa indicazione può essere condizionata alla verifica e alla descrizione dei benefici clinici negli studi di conferma.

Acalabrutinib è un inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK). Acalabrutinib si lega covalentemente alla 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.

Nell'ambito di un vasto programma di sviluppo clinico, AstraZeneca e Acerta Pharma stanno attualmente valutando acalabrutinib in 26 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. 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 precedentemente non trattata senza delezione 17p o mutazione TP53).

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 con il miglioramento dei trattamenti⁴⁻⁷. Nella LLC molte cellule staminali emopoietiche nel midollo osseo diventano linfociti anormali e queste cellule anomale non sono efficaci nel contrastare le infezioni⁴. La crescita numerica di queste cellule anormali riduce lo spazio per la proliferazione di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine sani⁴. Ciò potrebbe causare anemia, infezione e sanguinamento⁴.

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.

Nell'ottobre 2018, AstraZeneca e Innate Pharma hanno annunciato una collaborazione strategica globale che includeva la concessione a Innate Pharma dei diritti di commercializzazione di moxetumomab pasudotox-tdfk negli Stati Uniti. Le due aziende continueranno col reciproco supporto lo sviluppo e la commercializzazione dell'UE, in attesa di presentazione e approvazione dei risultati dei relativi studi.

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.

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

Riferimenti e letteratura

- 1 Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND Phase 3 study of acalabrutinib vs. investigator's choice of rituxumab plus idelalisib (idR) or bendamustine (BR) in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Abstract LB2606 at: European Hematology Association 2019 Annual Meeting. Available online. Accessed June 2019.
- 2 ClinicalTrials.gov. A Study of Acalabrutinib vs Investigator's Choice of Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in R/R CLL. NCT02970318. Available online. Accessed June 2019.
- 3 CALQUENCE® (acalabrutinib) Prescribing Information. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE.
- 4 National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment (PDQ®)—Patient Version. Available online. Accessed June 2019.
- 5 Global Burden of Disease Cancer Collaboration. JAMA Oncol. 2017;3(4):524-528.
- 6 National Institute of Health SEER Program. Cancer Stat Facts: Leukemia—Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Available online. Accessed June 2019.

7 Jain N, et al. Prevalence and Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Era of Oral Targeted Therapies. Blood. 2015;126:871.