

*Partono dal nostro Paese studi innovativi per potenziare l'immunoncologia, migliorare la risposta con la terapia cellulare in pazienti privi di opzioni e ridurre la necessità di trasfusioni nella beta-talassemia. Dalla collaborazione fra accademia e industria importanti risultati in diverse patologie neoplastiche ed ematologiche*



Roma,

12 luglio 2020 - Parte dal nostro Paese la via per migliorare la sopravvivenza nei tumori e nelle malattie del sangue.

Innovazione e ricerca in oncologia hanno determinato grandi risultati nella lotta al cancro. In

Italia, in 8 anni, le persone vive dopo la diagnosi sono aumentate del 53%, erano 2 milioni e 250mila nel 2011, 3 milioni e 460mila nel 2019. Nel 2019, nel nostro Paese, sono stati stimati 371mila nuovi casi di cancro.

In

particolare l'immunoncologia

sta cambiando la storia naturale di molte patologie, altrimenti prive di trattamenti efficaci. In un decennio, la sopravvivenza a 5 anni nel melanoma metastatico non raggiungeva il 10%, oggi, grazie alla combinazione di due molecole immunoncologiche, nivolumab e ipilimumab,

supera il 50%. Per 25 anni i progressi nel trattamento del tumore del polmone sono stati trascurabili.

Ora,

grazie all'immunoncologia, una quota significativa di persone è viva a 3 e 5 anni e la combinazione delle due molecole con la chemioterapia ha ridotto il rischio di morte del 31%. E, nel mieloma multiplo, la nuova frontiera costituita dalla terapia cellulare con un'innovativa CAR-T, ide-cel, ha evidenziato, nella malattia refrattaria, una sopravvivenza mediana libera da progressione di 8,8 mesi, un risultato mai raggiunto in precedenza.

Oggi

la sfida è riuscire a controllare la crescita dei tumori nei pazienti in stadio metastatico, garantendo una buona qualità di vita e vincendo la resistenza alle terapie. Un obiettivo che Bristol Myers Squibb vuole raggiungere quanto prima, grazie anche alla recente acquisizione di Celgene. Dall'unione delle due aziende, nasce una nuova realtà, leader sia in oncologia che in ematologia, presentata in una conferenza stampa virtuale. Due aree in cui l'azienda sostiene studi che vogliono aprire nuove strade nella lotta contro queste malattie.



*Prof. Michele Maio*

“L'immunoncologia

costituisce oggi lo standard di cura in diverse neoplasie in stadio metastatico: dal melanoma,

al tumore del polmone non a piccole cellule, al linfoma di Hodgkin, al carcinoma renale fino a quelli della testa e del collo, al tumore squamoso della cute e al tumore di Merkel - spiega Michele Maio, Direttore della Cattedra di Oncologia dell'Università di Siena e del Centro di Immuno-Oncologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese - Per aumentare il numero di pazienti che traggono benefici dall'immunoncologia, oggi pari a circa il 30-50% nelle diverse patologie neoplastiche, una delle strategie da seguire è rendere

le cellule tumorali maggiormente ‘visibili’ al sistema immunitario. Vi sono ad esempio alterazioni chimiche del DNA che ‘spengono’ l’espressione di alcuni geni, cruciali per l’interazione fra i linfociti T e il tumore. Queste mutazioni epigenetiche possono essere contrastate con farmaci di vecchia generazione, chiamati ipometilanti”.

“A fine luglio - prosegue Maio - partirà uno studio, NIBIT-ML1, promosso da Fondazione NIBIT grazie anche al contributo di Bristol Myers Squibb ed Astex Pharmaceuticals, coordinato dal Centro di Siena e con Annamaria Di Giacomo come principal investigator, su 160 pazienti, 80 con melanoma avanzato e 80 con tumore del polmone, che non hanno risposto a un precedente trattamento immunoncologico. Vogliamo analizzare l’efficacia della combinazione di nivolumab e ipilimumab con una molecola ipometilante. Per la prima volta al mondo viene sperimentato un approccio di questo tipo ed è un esempio virtuoso della collaborazione fra accademia, industria, clinici e diversi gruppi di lavoro, perché saranno coinvolte circa 20 strutture. Crediamo che questa via, tutta italiana, possa offrire prospettive importanti per pazienti che avevano fallito una precedente terapia con i farmaci immunoterapici già disponibili nella pratica quotidiana”.



*Prof. Paolo Marchetti*

“La via italiana è confermata anche da una nostra metanalisi in corso di pubblicazione, in cui abbiamo dimostrato che oltre 1.300 pazienti trattati con ipilimumab e nivolumab hanno avuto grandi vantaggi rispetto ad altrettanti pazienti trattati con solo nivolumab, indipendentemente dal tipo di tumore - afferma Paolo Marchetti, Direttore Oncologia Medica B del Policlinico Umberto I di Roma e Ordinario di

Oncologia all'Università La Sapienza - Sono stati confrontati i risultati di studi condotti in diverse tipologie tumorali, che prevedevano monoterapia e combinazione, e si è evidenziato che i pazienti trattati con la combinazione hanno ottenuto un beneficio in termini di percentuali di risposta, riduzione della progressione di malattia e aumento di sopravvivenza rispetto ai pazienti che hanno assunto una monoterapia. La combinazione delle molecole immunoncologiche ha evidenziato risultati significativi anche in associazione alla chemioterapia e alle terapie a bersaglio molecolare”.

“In particolare - continua Paolo Marchetti - lo studio di fase 3 CheckMate -9LA, presentato lo scorso maggio al Congresso della Società Americana di Oncologia Clinica (ASCO), ha dimostrato che la duplice terapia immunoncologica, costituita da nivolumab più ipilimumab, associata alla chemioterapia, in prima linea nel tumore del polmone non a piccole cellule metastatico, ha ridotto il rischio di morte del 31% rispetto alla sola chemioterapia con un follow-up minimo di 8,1 mesi. L'ulteriore vantaggio di questo schema terapeutico, anche dal punto di vista della qualità di vita per il paziente, è rappresentato dall'utilizzo di cicli limitati di chemioterapia, cioè due invece dei classici 4-6. Questo significa che il paziente, in meno di un mese, termina la chemioterapia e prosegue il trattamento con l'immunoterapia. Il ruolo di ipilimumab è quello di contribuire alla durata della sopravvivenza a lungo termine. Inoltre, nello studio di fase 3 CheckMate -9ER, la combinazione di nivolumab con una terapia mirata offre un beneficio clinicamente significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale nel carcinoma renale metastatico non trattato precedentemente”.

“Anche nel mesotelioma, un tumore raro ed invariabilmente fatale con un fortissimo legame all'esposizione professionale alle fibre di asbesto, su cui il nostro gruppo di Siena, grazie a Luana Calabrò, ha sviluppato i primi studi al mondo di immunoterapia con anticorpi diretti contro differenti check-point immunologici - afferma Michele Maio - il potenziamento del sistema immunitario con nivolumab e ipilimumab sta portando, per la prima volta, al superamento dell'approccio standard che per anni è stato rappresentato dalla chemioterapia, che finora ha offerto poche speranze nell'aumentare la sopravvivenza di questi pazienti. Se nella malattia metastatica la strada aperta dalle nuove combinazioni è molto promettente, la tendenza, nello stadio non avanzato, è quella di anticipare l'uso dell'immunoncologia. Oggi abbiamo la possibilità di utilizzare nivolumab nel melanoma in stadio III e IV resecato, cioè in una fase in cui la malattia è stata completamente

asportata. È la cosiddetta terapia adiuvante. Grazie a nivolumab, somministrato per 12 mesi, il 58% dei pazienti a tre anni è libero da recidiva. Trattare i pazienti in questo stadio aumenta la possibilità di evitare un ritorno della malattia e, quindi, potenzialmente di guarire la persona. Dall'altro lato, l'immunoncologia, somministrata prima della chirurgia (terapia neoadiuvante), nel carcinoma del polmone localmente avanzato consente una regressione significativa del tumore in circa il 40% dei pazienti”.



*Prof. Michele Cavo*

Nel

2019, in Italia, sono stati stimati 5.700 nuovi casi di mieloma multiplo.

“Nonostante la terapia del mieloma multiplo si sia arricchita di nuove classi di farmaci estremamente attivi, la maggior parte dei pazienti così trattati va incontro a progressione di malattia. Per questi malati pesantemente pretrattati e che hanno esaurito le principali terapie farmacologiche convenzionali, si aprono oggi importanti prospettive grazie alla immunoterapia cellulare adottiva con ide-cel, una nuova terapia con cellule CAR T - spiega Michele Cavo, Direttore dell'Istituto di Ematologia 'L. A. Seràgnoli', Università degli Studi - Policlinico S. Orsola-Malpighi Bologna e Professore Ordinario di Ematologia presso la stessa Università - Lo evidenziano i risultati dello studio di fase 2 KarMMa, che ha coinvolto 128 pazienti trattati con ide-cel e già esposti ad almeno tre precedenti trattamenti. La sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia è stata pari a 8,8 mesi nell'intera popolazione di pazienti ed a 20,2 mesi nei malati che hanno raggiunto una risposta completa o una risposta completa stringente. Sono risultati da 2 a 5 volte superiori rispetto a quelli attualmente stimati in questi pazienti, che non rispondono più a nessuna terapia disponibile e che hanno una breve aspettativa di vita. La produzione delle cellule CAR-T nello studio KarMMa è un altro ottimo esempio di collaborazione fra industria e accademia. Il procedimento, infatti, è complesso e comprende varie fasi: dalla raccolta dei linfociti T dal sangue del paziente, alla loro ingegnerizzazione ed espansione in laboratorio, fino alla reinfusione”.



*Prof.ssa Maria Domenica Cappellini*

Per

il trattamento di due patologie ematologiche, la beta-talassemia e le sindromi mielodisplastiche, Celgene, ora parte di Bristol Myers Squibb, ha recentemente ricevuto l'approvazione di una nuova molecola in Europa, luspatercept. "I pazienti colpiti da queste due patologie dipendono dalle trasfusioni di sangue, con conseguenze gravi sulla qualità di vita - afferma Maria Domenica Cappellini, Ordinario di Medicina Interna all'Università degli Studi di Milano - Luspatercept è il primo e unico agente che promuove la maturazione eritroide approvato in Europa e rappresenta una nuova classe terapeutica. È in grado di ridurre l'eritropoiesi inefficace, responsabile della grave anemia, consentendo così la produzione di globuli rossi maturi. In particolare nelle persone affette da beta-talassemia trasfusione dipendenti, per la prima volta una terapia è in grado di ridurre la necessità di trasfusioni in una elevata percentuale di pazienti. Il trapianto del midollo, disponibile da anni, presenta tuttavia ancora oggi il limite della disponibilità di un donatore HLA compatibile; la terapia genica rimane per il momento una terapia ancora da consolidare. L'Italia ha svolto un ruolo di primo piano nello studio BELIEVE, alla base dell'approvazione di luspatercept nella beta-talassemia in Europa, arruolando il maggior numero di pazienti".

Lo

studio, pubblicato sul *New England*

*Journal of Medicine* a marzo 2020, porta la firma della prof.ssa Cappellini.

Questo rappresenta un ulteriore esempio della rilevanza dell'Italia nella ricerca nel contesto internazionale, volto ad offrire terapie innovative per pazienti affetti da gravi malattie.