

*I risultati degli studi più importanti presentati al Congresso della Società Americana di Ematologia (ASH). Ide-cel ha mostrato risultati tre volte superiori a quelli attesi in pazienti con mieloma multiplo pesantemente pretrattati. Per la prima volta in 10 anni un nuovo farmaco, fedratinib, si sta affermando nella mielofibrosi. Nella leucemia mieloide acuta un'ospedalizzazione evitata ogni 6 persone trattate con azacitidina orale e nella leucemia mieloide cronica si conferma uno standard terapeutico*



Roma, 21 dicembre 2020 - Terapie innovative hanno migliorato sensibilmente la sopravvivenza a lungo termine in molti tumori del sangue. Nel mieloma multiplo, che ha origine nel midollo osseo e colpisce ogni anno circa 5.750 persone in Italia, la sopravvivenza mediana è passata nell'ultimo ventennio da 36 mesi a circa 7 anni.

Oggi si aprono importanti prospettive per i pazienti pesantemente pretrattati: iberdomide, nuovo immunomodulatore, ha migliorato la percentuale di risposta e con l'immunoterapia basata sulla terapia cellulare con una nuova CAR T, ide-cel, il controllo della malattia ha raggiunto i 9 mesi, con una buona percentuale di pazienti vivi a 3 anni. Nella leucemia mieloide acuta, che interessa ogni anno 3.200 cittadini nel nostro Paese, la prima terapia di mantenimento efficace nei pazienti in remissione dopo chemioterapia ha mostrato una sopravvivenza globale di 25 mesi, con consistenti risparmi per la riduzione dei ricoveri.

Nella leucemia mieloide cronica, la sopravvivenza a 5 anni supera il 90% e, in molti casi, è simile a quella della popolazione generale, grazie a terapie mirate, come dasatinib, che da tempo costituiscono lo standard di cura e hanno cambiato la storia della malattia. E si stanno delineando nuove strade anche in una rara malattia cronica del midollo osseo, la mielofibrosi. Grazie alla recente approvazione del

Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'ente regolatorio europeo (EMA), nei prossimi mesi sarà disponibile fedratinib, la prima nuova opzione terapeutica per questi pazienti in quasi 10 anni. I progressi nella cura dei tumori del sangue sono stati al centro del Congresso della Società Americana di Ematologia (American Society of Hematology, ASH) che si è svolto recentemente, e sono approfonditi oggi in una conferenza stampa virtuale.

“I sintomi principali del mieloma multiplo sono rappresentati dalle lesioni scheletriche - afferma Elena Zamagni, Professoressa di Ematologia, Istituto di Ematologia ‘L. A. Seràgnoli’, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Orsola-Malpighi di Bologna - Fino ai due terzi dei pazienti presenta dolore osseo, in particolare al rachide, al momento della diagnosi e circa il 75% mostra lesioni ossee alle indagini radiologiche approfondite. Al Congresso ASH è stato presentato lo studio sulla combinazione di iberbomide, nuovo farmaco immunomodulante orale, con un anticorpo monoclonale e un inibitore del proteosoma. I dati preliminari hanno evidenziato una risposta nel 50% dei pazienti che avevano ricevuto mediamente sette precedenti regimi di trattamento. Si tratta di un risultato molto importante, ottenuto in persone che avevano perso la risposta alle terapie disponibili”.

Sono stati presentati anche i risultati aggiornati relativi ai pazienti trattati con la nuova CAR T ide-cel. “Le CAR T rappresentano il fronte più avanzato dell'immunoterapia - continua la prof.ssa Zamagni - I linfociti T vengono prelevati dal paziente, ingegnerizzati in laboratorio con una procedura complessa e poi reinfusi nella persona colpita dalla patologia. Nello studio di fase I presentato al Congresso con una osservazione prolungata, di 41 mesi, ide-cel ha mostrato un buon controllo della malattia in pazienti che avevano ricevuto mediamente 6 linee di terapia precedenti, con una durata mediana della risposta di 10 mesi e una mediana di sopravvivenza di 34 mesi. Si tratta di risultati 3 volte superiori rispetto a quelli stimati in questa popolazione di pazienti. Sono importanti anche le analisi dei sottogruppi di pazienti trattati nello studio di fase 2 KaRMMa, che hanno riguardato, da un lato, pazienti di età superiore a 70 anni, dall'altro lato, persone con malattia molto aggressiva per la presenza di masse extramidollari o di alterazioni genetiche. Sono emersi risultati simili alla popolazione generale in studio, sia in termini di tollerabilità che di durata della risposta”.

Nella mielofibrosi, malattia mieloproliferativa cronica, una nuova terapia mirata, fedratinib, dopo la recente approvazione del CHMP dell'agenzia regolatoria europea, è candidata al trattamento in prima e seconda linea dopo il fallimento dell'attuale terapia standard. “La mielofibrosi colpisce soprattutto gli over 60 e si stimano, in Italia, circa 700 nuovi casi ogni anno - spiega Francesco Passamonti, Ordinario di Ematologia all'Università dell'Insubria di Varese e Direttore Ematologia ASST Sette Laghi di Varese - La manifestazione caratteristica è l'ingrossamento della milza (splenomegalia) e i sintomi sono febbre, profonda stanchezza e debolezza, sudorazione notturna abbondante, prurito, dolori alle ossa e dimagrimento. È una patologia eterogenea e difficile da trattare, perché può causare non solo grave anemia, ma anche diminuzione dei leucociti e delle piastrine. Le opzioni terapeutiche sono molto limitate. L'aspettativa di vita è di 4-5 anni. Per la prima volta, in quasi un decennio senza progressi, arriva nell'armamentario terapeutico una nuova molecola. Fedratinib, un inibitore selettivo della kinasi JAK 2,

proteina coinvolta nel meccanismo patogenetico, è una terapia mirata orale molto potente. Al Congresso americano di ematologia, sono stati presentati i risultati a lungo termine di uno studio di fase 1-2. Sono stati arruolati 59 pazienti, di cui 43 in lunga osservazione e 28 trattati per più di 24 cicli. È emersa la sicurezza della molecola a lungo termine”.

Terapie innovative come i farmaci ipometilanti, in grado di migliorare la produzione di sangue “sano” riducendo le cellule leucemiche, hanno cambiato negli ultimi dieci anni la storia delle leucemie, che assumono diverse forme e fanno registrare circa 8.000 nuovi casi nel 2020 in Italia. “La leucemia mieloide acuta è un tumore del sangue aggressivo - afferma Esther Natalie Oliva, Unità di Ematologia, Grande Ospedale Metropolitano Bianchi Melacrino Morelli di Reggio Calabria - I sintomi sono legati all’espansione clonale di cellule immature, i blasti, e alla conseguente riduzione dei globuli rossi e delle piastrine. I sintomi più comuni sono stanchezza, vertigini e dispnea. È una malattia tipica dell’età avanzata, il 70% dei pazienti è over 65. La terapia più efficace a mantenere la remissione dopo chemioterapia è il trapianto di midollo osseo, non indicato nei pazienti anziani e in quelli che non dispongono di un donatore compatibile. La maggior parte delle persone anziane, quindi, riceve chemioterapia a basso dosaggio eventualmente ripetuta dopo il primo ciclo. L’impatto sulla recidiva però è scarso, infatti dopo solo un anno la malattia si ripresenta nell’80% dei pazienti. E solo il 20% è ancora vivo dopo 5 anni. Per la prima volta, una nuova molecola, azacitidina orale (CC 486), che rientra nella classe dei farmaci ipometilanti, ha dimostrato efficacia come terapia di mantenimento dopo chemioterapia”.

“La molecola ha un’attività sostenuta ed è ben tollerata - continua la prof.ssa Oliva - Lo studio internazionale di fase 3 QUAZAR, presentato al Congresso ASH, ha coinvolto quasi 500 pazienti e ha mostrato un vantaggio nella sopravvivenza mediana di 10 mesi, con 25 mesi raggiunti dai pazienti trattati con azacitidina orale rispetto ai 15 con placebo. E si è osservato un vantaggio nella sopravvivenza libera da recidiva di 5 mesi. È stato stimato anche l’impatto economico, con un ricovero evitato ogni 6 pazienti trattati con la nuova terapia. E l’ospedalizzazione, se necessaria, ha richiesto tempi inferiori rispetto al gruppo con placebo. Dopo 2 anni di trattamento, sono stati risparmiati 40mila dollari per paziente”.

Al Congresso ASH ci sono state anche conferme, come quelle che riguardano l’efficacia di dasatinib nella leucemia mieloide cronica. “È una patologia neoplastica clonale, che origina da una cellula staminale totipotente - conclude Massimo Breccia, Responsabile Unità Operativa Day Hospital Ematologia, Policlinico Umberto I, Università ‘Sapienza’ di Roma - Ogni anno, in Italia, si stimano circa 1.000 nuove diagnosi, soprattutto negli over 65. Molto spesso la malattia è asintomatica e, nell’80% dei casi, è individuata a seguito di esami di controllo per altri motivi. I sintomi, se presenti, sono febbre, dolori ossei e addominali per la splenomegalia, dimagrimento, sudorazione. Dagli inizi del 2000, gli inibitori tirosin chinasi di prima e seconda generazione, che rientrano nelle terapie mirate, hanno migliorato del 40% l’aspettativa di vita, portandola quasi agli stessi livelli della popolazione generale. Prima di queste molecole, le uniche alternative erano costituite dal trapianto di midollo, che richiede un donatore compatibile, e dall’interferone, a cui rispondeva solo il 20% dei pazienti. Dasatinib, inibitore

tirosin chinasi di seconda generazione, è indicato quale trattamento specifico sia in prima linea che in seconda linea nei pazienti resistenti alla precedente terapia con imatinib ed è molto potente perché svolge una ampia azione inibitoria sui meccanismi patogenetici. I risultati dello studio DASISION hanno condotto, dieci anni fa, all'approvazione del farmaco nei pazienti all'esordio. Al Congresso ASH sono stati presentati i risultati di una sottoanalisi per valutare l'impatto delle comorbidità all'inizio del trattamento. Queste ultime, nei pazienti trattati con dasatinib, non inficiano la tollerabilità e le risposte, che sono più rapide e profonde rispetto a imatinib, evitando così la progressione verso la fase avanzata della malattia”.