SIF – Farmaci in evidenza
Selezione dalla letteratura a cura del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia

Newsletter numero 342 del 15.05.2023

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Effetto della terapia di induzione con Olamkicept rispetto al placebo sulla risposta clinica nei pazienti con colite ulcerosa attiva. Uno studio clinico randomizzato
- Blinatumomab in aggiunta alla chemioterapia nel trattamento della leucemia linfoblastica infantile
- Sotatercept nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare
- Sicurezza cardiaca ed efficacia di SB3 (biosimilare di Trastuzumab) in pazienti con carcinoma mammario precoce ERBB2 positivo: Analisi secondaria di uno studio clinico randomizzato

Effetto della terapia di induzione con Olamkicept rispetto al placebo sulla risposta clinica nei pazienti con colite ulcerosa attiva. Uno studio clinico randomizzato
A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

La colite ulcerosa, una delle 2 principali forme di malattia infiammatoria intestinale, ha avuto un'incidenza annuale da 8,8 a 23,1 per 100.000 anni-persona in Nord America e da 0,97 a 57,9 per 100.000 anni-persona in Europa tra il 1990 e il 2016. Questa patologia è caratterizzata da una fisiopatologia infiammatoria e disregolazione immunitaria della mucosa che portano ad un'attivazione dinamica e cronica delle cellule immunitarie associata ad aumenti delle citochine pro-infiammatorie e lesioni della mucosa intestinale.
Olamkicept, il primo inibitore selettivo del complesso sIL-6R/IL-6, è un dimero formato dalla fusione di 2 domini extracellulari completi di gp130 e la frazione FC12,13 di IgG1 umana che inibisce la trans-segnalazione di IL-6 legandosi e neutralizzando i complessi sIL-6R/IL-6, ma non bloccando la classica segnalazione di IL-6.

In questo studio di fase 2b internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto tra febbraio 2018 e dicembre 2020 presso 22 centri clinici in Cina, Taiwan e Corea del Sud è stato studiato l'effetto della terapia a base di olamkicept su pazienti affetti da colite ulcerosa.

Questo studio ha incluso un periodo di preparazione che prevedeva trattamenti convenzionali stabili della durata massima di 6 mesi (qualora fosse stato necessario un trattamento di questo tipo), un periodo di screening di 4 settimane per l'idoneità dei partecipanti, un periodo di trattamento in doppio cieco di 12 settimane e un follow-up di 3 settimane per gli eventi avversi.
I partecipanti hanno ricevuto placebo o olamkicept 600 o 300 mg mediante infusione endovenosa ai giorni 0, 14, 28, 42, 56 e 70. I partecipanti dovevano continuare il trattamento concomitante con dosi stabili di corticosteroidi, immunosoppressori orali o 5-aminosalicilati durante il trattamento attivo. L'attività della malattia è stata valutata durante lo screening, al basale e ogni due settimane dalla seconda alla dodicesima settimana.
Lo studio ha arruolato 228 pazienti eleggibili di età compresa tra 18 e 70 anni affetti da colite ulcerosa confermata da almeno 3 mesi, che presentavano malattia attiva, non-responder a precedenti terapie convenzionali non biologiche, non riceventi alcuna terapia con farmaci biotecnologici oppure solo se erano trascorse più di 8 settimane o 5 emivite dall'ultima dose.
Per quanto riguarda l'arruolamento di pazienti in cura con terapie convenzionali, se ancora somministrate, erano necessarie dosi stabili con corticosteroidi (≤20 mg/die di prednisone o equivalente) per 2 o più settimane prima della randomizzazione, farmaci contenenti 5-aminosalicilati (≥2 g/die di 5-aminosalicilati) per almeno 3 mesi e dosi stabili per almeno 4 settimane prima della randomizzazione, azatioprina (≥0,75 mg/kg/die) o 6-mercaptopurina (≥0,5 mg/kg/die) somministrate per almeno 6 mesi e dosi stabili per almeno 6 settimane prima della randomizzazione, e/o metotrexato a dosi maggiori o uguali a 12,5 mg/settimana e dosi stabili per almeno 12 settimane prima della randomizzazione.
Tra i pazienti eleggibili, 91 sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 per ricevere olamkicept 600 mg o 300 mg o placebo. La randomizzazione è avvenuta in base all'attuale trattamento con corticosteroidi (sì o no) e al precedente trattamento con farmaci biotecnologici (sì o no). L'assegnazione del trattamento è stata in cieco, in modo che l'assegnazione del trattamento non fosse nota a ricercatori, partecipanti e sponsor fino al completamento dello studio e alla apertura del dartabase in chiaro.
L'endpoint primario di efficacia era la risposta clinica alla 12° settimana utilizzando il punteggio totale della scala Mayo (composta da 4 domini: frequenza di defecazione, sanguinamento rettale, valutazione endoscopica, giudizio complessivo), e definita come una diminuzione di ≥3 punti e ≥30% rispetto al basale, inclusa una diminuzione di almeno 1 rispetto al basale nel punteggio della sottoscala del sanguinamento rettale, con un confronto primario di olamkicept 600 mg o 300 mg rispetto al placebo. A questo si aggiungeva l'endpoint primario di sicurezza definito in base alla frequenza degli eventi avversi (AE) e degli AE gravi.
Gli endpoint secondari di efficacia includevano: remissione clinica per punteggio totale della scala Mayo; variazione rispetto al basale alla 12° settimana; risposta clinica e remissione alle

settimane 4, 6, 8, 10 e 12, oppure variazioni rispetto al basale nei punteggi Mayo parziali. Infine è stata prevista una valutazione complessiva alle settimane 4, 6, 8, 10 e 12.
A fronte di questo, lo studio aveva mostrato dei limiti, indentificati principalmente nel fatto che solo il 5,5% dei partecipanti aveva avuto una precedente terapia con farmaci biotecnologici, suggerendo quindi che la popolazione partecipante non era affetta da forme particolarmente gravi di colite ulcerosa. Inoltre, la numerosità dei pazienti era ridotta.
Tra il 6 febbraio 2018 e il 16 dicembre 2020, i 91 pazienti arruolati sono stati assegnati in modo casuale a olamkicept 600 mg (n = 30), olamkicept 300 mg (n = 31) o placebo (n = 30), con un tasso di abbandono al follow-up di 12 settimane rispettivamente del 10%, 6,5% e 23,3% placebo. Tutti i partecipanti sono stati inclusi nelle analisi per la safety.
Per quanto riguarda l'endpoint primario, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con olamkicept 600 mg ha ottenuto una risposta clinica alla 12° settimana rispetto ai pazienti trattati con placebo (58,6% vs 34,5%), con una differenza aggiustata del 26,6% [intervallo di confidenza al 90% (IC90%), 6,2 - 47,1%; p=0,03]. Al contrario, il 43,3% dei pazienti trattati con olamkicept 300 ha raggiunto una risposta clinica alla 12° settimana, ma tale risultato non era significativamente differente rispetto al placebo (differenza aggiustata, 8,3%; IC90%, 12,6 - 29,1%); p=0,52).
Gli endpoint secondari, quali la remissione clinica basata sul punteggio Mayo totale alla 12° settimana, è stata registrata nel 20,7% en6,7% dei pazienti trattati con olamkicept 600 mg e 300 mg, rispettivamente, mentre nessun paziente trattato con placebo ha raggiunto tale endoint, con una differenza aggiustata tra olamkicept 600 mg e placebo del 19,9% (IC90%, 12,5 - 27,3%; p<0,001) e una differenza aggiustata non statisticamente significativa tra 300 mg e placebo del 6,1% (IC90%, -0,8 - 12,9%), P = 0,14).
Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con olamkicept 600 mg (34,5%) ha raggiunto la guarigione della mucosa alla 12° settimana rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,4%), con una differenza aggiustata del 33,1% (IC90%, 18,3% - 47,9%; p<0.001). Analogamente a quanto osservato per il precedente endpoint secondario, il 10% dei pazienti trattati con olamkicept 300 mg ha raggiunto la guarigione della mucosa alla 12° settimana 12, ma la differenza aggiustata vs placebo del 6,0% non era statisticamente significativa (IC 90%, -4,4% - 16,3%; p=0,34).
In merito agli AE, le percentuali di pazienti che avevano ricevuto le 6 dosi previste sono state pari a 80,0%, 87,1% e 66,7% nei gruppi olamkicept 600 mg, 300 mg e placebo, rispettivamente, mentre la durata mediana dell'esposizione al farmaco è stata di 71 giorni in tutti e 3 i gruppi. Un paziente che riceveva olamkicept 600 mg e 1 paziente che riceveva placebo si sono ritirati dallo studio a causa di AE e il trattamento è stato temporaneamente interrotto a causa di AE in 1 paziente che riceveva olamkicept 600 mg.
Gli AE e gli AE gravi si sono verificati nell'83,3% e 3,3%, 93,5% e 3,2%, 90% e 6,7% dei pazienti nei gruppo olamkicept 600 mg, 300 mg e placebo, rispettivamente. Tutti gli eventi avversi gravi si sono risolti dopo la sospensione del trattamento.
Gli AE correlati al trattamento si sono verificati nel 53,3%, 58,1% e 50% dei pazienti nel gruppo olamkicept 600 mg, 300 mg e placebo, rispettivamente. Tra i più comuni (≥5% dei pazienti) di tali AE nei gruppi trattati con olamkicept, e più frequenti rispetto al gruppo placebo, sono stati bilirubinuria (6,7%, 16,1% e 10,0% nei gruppi olamkicept 600 mg, 300 mg e placebo, rispettivamente), iperuricemia (6,7%, 9,7% e 3,3% nei gruppi olamkicept 600 mg, 300 mg e placebo, rispettivamente) e aumento dell'aspartato aminotransferasi sierica (3,3%, 9,7% e 0% nei gruppi olamkicept 600 mg, 300 mg e placebo, rispettivamente).
Non sono stati registrati decessi.

In conclusione, lo studio in questione ha evidenziato che tra i pazienti con colite ulcerosa attiva, l'infusione bisettimanale di olamkicept 600 mg ha determinato una maggiore probabilità di risposta clinica a 12 settimane rispetto al placebo. Lo stesso tipo di risposta non è stato ottenuto effettuando l'infusione del dosaggio più basso (300 mg). Sono necessarie ulteriori ricerche per la replicazione e per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.

Conflitti d'interesse: I conflitti d'interesse sono dichiarati all'interno dell'articolo

Riferimenti bibliogafici: Zhang S, Chen B, Wang B, Chen H, Li Y, Cao Q, et al. Effect of Induction Therapy With Olamkicept vs Placebo on Clinical Response in Patients With Active Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. Jama 2023;329:725–34. https://doi.org/10.1001/jama.2023.1084.

Blinatumomab in aggiunta alla chemioterapia nel trattamento della leucemia linfoblastica infantile
A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

La leucemia linfoblastica acuta infantile (LLA) è una malattia rara ad esito sfavorevole. Sebbene la sopravvivenza libera da eventi tra i bambini più grandi abbia mostrato miglioramenti nel tempo e sia attualmente superiore all'85%, i neonati con LLA, diagnosticata nel primo anno di vita, continuano ad avere una prognosi infausta, con una sopravvivenza libera da eventi a 6 anni del 46% e una sopravvivenza globale del 58%. In particolare, i neonati con un riarrangiamento del gene che codifica l'istone lisina N-metiltransferasi 2A (KMT2A), che si trova nel 75% dei neonati con LLA, hanno gli esiti peggiori, con una sopravvivenza libera da eventi a 6 anni di solo il 36%.
Nello studio Interfant-06, il 90% di tutte le recidive si è verificato durante i 2 anni di trattamento, con il 66% nel primo anno dopo la diagnosi, il che mostra l'aggressività di questo tipo specifico di LLA. La sopravvivenza dopo la ricaduta è solo del 20%. A parte lo studio giapponese MLL-10, in cui la sopravvivenza libera da eventi a 3 anni è stata del 66%, l'intensificazione della chemioterapia e l'uso del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) non ha migliorato gli esiti nei neonati con KMT2A.
Blinatumomab è una molecola bispecifica a catena singola progettata per collegare le cellule B CD19+ alle cellule T CD3+, determinando una risposta citotossica delle cellule T contro le cellule B CD19+. Le cellule leucemiche nella LLA infantile sono cellule immature della linea B che esprimono CD19. Gli studi hanno dimostrato che blinatumomab è un trattamento sicuro ed efficace per i bambini più grandi e per gli adulti con LLA di linea B recidivante o refrattaria dopo chemioterapia intensiva.

È stato quindi ipotizzato che un ciclo di blinatumomab potesse essere aggiunto in modo sicuro al regime chemioterapico utilizzato nello studio Interfant-06, al fine di migliorare gli esiti clinici tra i bambini con LLA con riarrangiamento KMT2A.

Il presente studio prospettico, a gruppo singolo, internazionale e multicentrico ha coinvolto pazienti con LLA, con riarrangiamento KMT2A, di nuova diagnosi, nel primo anno di vita.
Sono stati inclusi pazienti di età inferiore a 1 anno con LLA che erano stati trattati secondo il protocollo Interfant-06 con meno del 25% di blasti leucemici nel midollo osseo. Sono stati invece esclusi i pazienti con disturbi del sistema nervoso centrale (SNC) clinicamente rilevanti che richiedevano un trattamento e coloro che mostravano un evidente coinvolgimento del SNC alla fine dell'induzione.
Dopo 1 mese di terapia di induzione, i pazienti hanno ricevuto un ciclo di blinatumomab (15 $\mu g/m^2$ di superficie corporea/die) come infusione continua di 4 settimane. Il desametasone (5 mg/m^2) è stato somministrato per via endovenosa 30 minuti prima dell'inizio dell'infusione di blinatumomab. La profilassi intratecale (metotrexato e prednisolone) è stata somministrata il giorno 15 dell'infusione di blinatumomab. Dopo l'infusione di blinatumomab, i pazienti hanno continuato il trattamento secondo il protocollo Interfant-06, con cicli consecutivi di protocollo IB (ciclofosfamide, citarabina e mercaptopurina), MARMA (citarabina ad alto dosaggio, metotrexato ad alto dosaggio, mercaptopurina e asparaginasi), OCTADAD (vincristina, desametasone, asparaginasi, daunorubicina, tioguanina, citarabina e ciclofosfamide) e terapia di mantenimento (mercaptopurina e metotrexato). Tutti i pazienti ad alto e medio rischio con malattia residua minima (MRD) di almeno 5×10^{-4} prima del trattamento OCTADAD erano candidati per il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).
L'endpoint primario dello studio era rappresentato dagli effetti tossici clinicamente rilevanti, possibilmente o sicuramente attribuibili a blinatumomab, e che comportavano l'interruzione permanente del farmaco o il decesso. Gli endpoint secondari di tossicità includevano eventi avversi gravi classificati secondo i *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, il numero di interruzioni del trattamento e la percentuale di pazienti che hanno ricevuto un ciclo completo (4 settimane) di blinatumomab. Gli endpoint secondari di efficacia, invece, erano le misure dell'attività antileucemica, compresa la risposta MRD, la percentuale di pazienti a medio rischio

con MRD di almeno 5×10^{-4}(vale a dire, ≥5 cellule leucemiche per 10.000 cellule normali) prima di OCTADAD e i risultati a lungo termine.
Da luglio 2018 a luglio 2021 sono stati arruolati 30 pazienti in 12 centri di 9 Paesi. Il follow-up finale è stato effettuato il 31 agosto 2022. Nessun paziente si è ritirato dallo studio, tuttavia 5 pazienti hanno avuto modifiche della terapia prescritta dal protocollo. Due pazienti a medio rischio sono stati sottoposti a HSCT a discrezione dello sperimentatore, in quanto non avevano l'indicazione definita dal protocollo per il trapianto (la MRD prima di OCTADAD non era $\geq5\times10^{-4}$). Tre pazienti hanno seguito programmi alternativi dopo l'infusione di blinatumomab: uno ad alto rischio è stato sottoposto a HSCT immediatamente dopo l'infusione di blinatumomab, un altro ad alto rischio ha ricevuto cicli di ADE e di mitoxantrone, citarabina ed etoposide invece del protocollo IB prima del trapianto, e un paziente a rischio medio, che non è stato sottoposto a HSCT, ha ricevuto ADE e MAE invece del protocollo IB, seguito da MARMA, OCTADA (ovvero OCTADAD senza daunorubicina) e trattamento di mantenimento. Complessivamente, 8 dei 9 pazienti ad alto rischio sono stati sottoposti a HSCT nella prima remissione completa (il paziente rimanente è morto in remissione completa appena prima dell'HSCT pianificato). Nessuno dei pazienti a medio rischio nel presente studio (rispetto al 20% nello studio Interfant-06) aveva livelli di MRD prima di OCTADAD sufficientemente alti da renderli idonei per l'HSCT nella prima remissione completa.
In termini di endpoint primario, non è stato osservato alcun effetto tossico che fosse possibilmente o sicuramente attribuibile a blinatumomab e che abbia comportato l'interruzione permanente del farmaco o il decesso. Tutti i pazienti hanno ricevuto l'intero ciclo di 4 settimane di blinatumomab. Un paziente ha avuto un'interruzione del trattamento per 2 giorni a causa di una crisi ipertensiva, manifestatasi tuttavia anche durante l'induzione. L'infusione è stata ripresa a una dose ridotta di 5 $\mu g/m^2$/die ed è stata successivamente aumentata, dopo 2 giorni, a 15 $\mu g/m^2$/die senza ulteriori complicanze. I dati sugli eventi avversi sono stati raccolti dall'inizio dell'infusione di blinatumomab fino all'inizio del successivo blocco di trattamento (protocollo IB). Dieci eventi avversi gravi sono stati riportati in 9 pazienti (febbre, grado 1 [4 eventi]; infezione, grado 3 o 4 [4 eventi]; ipertensione, grado 3 [1 evento]; e vomito, grado 3 [1 evento]). Non sono stati segnalati eventi avversi fatali e nessun paziente ha avuto eventi neurologici. In totale, si sono verificati 78 eventi avversi di qualsiasi grado. Gli eventi avversi più frequenti di grado 3 o superiore sono stati neutropenia febbrile (nel 7% dei pazienti), anemia (nel 17%) e livelli elevati di γ-glutamiltransferasi (nel 7%). Gli eventi avversi di grado 1 o 2 più frequenti sono stati ipertensione (nel 13% dei pazienti), vomito (nel 13%) e diarrea (nel 13%). Relativamente alla risposta MRD, dopo 2 e 4 settimane di blinatumomab, il 53% dei pazienti (16 su 30) era MRD-negativo. Dei 22 pazienti che erano MRD-positivi alla fine dell'induzione, 9 sono diventati MRD-negativi dopo l'infusione di blinatumomab. La percentuale di pazienti che erano MRD-negativi all'inizio del MARMA era del 54%, aumentando al 94% prima del trattamento di mantenimento. Al termine dell'infusione di blinatumomab, il 93% dei pazienti (28 su 30) era MRD-negativo o presentava solo bassi livelli di MRD ($<5\times10^{-4}$); prima del trattamento MARMA, il 93% (26 su 28) era MRD-negativo o aveva solo bassi livelli di MRD, rispetto all'83% dei pazienti nello studio Interfant-06. Tutti i pazienti avevano livelli di MRD inferiori a 5×10^{-4} prima di OCTADAD, rispetto all'83% dei pazienti nello studio Interfant-06. Due pazienti a rischio medio sono stati sottoposti a HSCT a discrezione dello sperimentatore. Tutti i 19 pazienti a rischio medio che hanno continuato la chemioterapia sono diventati MRD-negativi durante l'ulteriore trattamento. La negatività della MRD al termine dell'infusione di blinatumomab era più frequente tra i pazienti a medio rischio che tra i pazienti ad alto rischio (67% vs 22%) e più comune tra i pazienti che avevano avuto bassi livelli di MRD ($<5\times10^{-4}$) alla fine dell'induzione rispetto a quelli che avevano avuto livelli elevati (78% vs 17%). Tuttavia, la maggior parte dei pazienti ad alto rischio e dei pazienti con alti livelli di MRD alla fine dell'induzione aveva ancora una risposta a blinatumomab, con il 78% (7 su 9) e il 92% (11 su 12), rispettivamente, che diventavano MRD-negativi o con bassi livelli di MRD dopo l'infusione di blinatumomab.

Dopo un follow-up mediano di 26,3 mesi, la sopravvivenza libera da malattia a 2 anni è stata dell'81,6% e la sopravvivenza globale a 2 anni è stata del 93,3%. La sopravvivenza libera da eventi e globale a 2 anni nello studio Interfant-06 (484 pazienti) è stata rispettivamente del 42,4% (95% CI, da 37,9 a 46,8) e del 54,5% (95% CI, da 49,9 a 58,9).

Un decesso durante la prima remissione si è verificato poco prima del trapianto e non è stato considerato correlato a blinatumomab (sanguinamento tracheale dovuto a una cannula tracheale). Si sono inoltre verificate 4 ricadute. Due pazienti a medio rischio hanno avuto una recidiva combinata del midollo osseo e del sistema nervoso centrale, mentre un altro paziente a rischio medio ha avuto una ricaduta del sistema nervoso centrale durante il protocollo IB. La quarta recidiva si è verificata in un paziente ad alto rischio che ha avuto una recidiva combinata midollo osseo-SNC, 2 mesi dopo il trapianto.

In conclusione, il blinatumomab aggiunto al trattamento chemioterapico dello studio Interfant-06 sembrava essere sicuro e aveva un'efficacia promettente in termini di sopravvivenza libera da malattia a breve termine e percentuale di pazienti con una risposta MRD completa. Si rende necessario un follow-up più lungo, ma la bassa incidenza di recidive dopo il trattamento con blinatumomab è notevole. Potrebbe essere utile valutare se ulteriori cicli di blinatumomab possano migliorare gli outcome finali e se l'HSCT continuerà ad essere necessario per curare i pazienti ad alto rischio.

Riferimento bibliografico: van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS, Attarbaschi A, Escherich G, Nysom K, Stary J, Ferster A, Brethon B, Locatelli F, Schrappe M, Scholte-van Houtem PE, Valsecchi MG, Pieters R. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2023 Apr 27;388(17):1572-1581.

Parole chiave: leucemia linfoblastica infantile, chemioterapia, blinatumomab, HSCT

Sotatercept nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare

A cura della Dott.ssa Raffaella Di Napoli

L'ipertensione arteriosa polmonare è una patologia caratterizzata dalla proliferazione delle arterie polmonari e dal progressivo restringimento del lume. L'aumento della pressione può aumentare il rischio di sviluppare cardiopatie come l'insufficienza cardiaca o la morte cardiaca improvvisa. La morbilità e la mortalità connesse con questa patologia risultano ad oggi ancora elevate. Sotatercept è una proteina di fusione, che agisce riequilibrando l'omeostasi vascolare polmonare attraverso l'inibizione della crescita e della segnalazione pro-apoptotica.

Nel presente studio gli autori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di sotatercept in combinazione con una terapia di base in pazienti adulti con ipertensione arteriosa polmonare sintomatica.

Lo studio STELLAR di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, ha considerato eleggibili coloro che avevano una diagnosi confermata di ipertensione arteriosa polmonare (idiopatica, ereditaria, indotta da farmaci, associata a malattia del tessuto connettivo o dopo correzione dello shunt). I pazienti inclusi dovevano essere già trattamento con farmaci attualmente utilizzati per l'ipertensione arteriosa polmonare da almeno 90 giorni prima dell'arruolamento.
I pazienti sono stati sono stati randomizzati in un rapporto 1 :1 per ricevere sotatercept o placebo (soluzione fisiologica) in combinazione con la terapia di base. L'iniezione di sotatercept o placebo veniva effettuata ogni 21 giorni per via sottocutanea con una dose iniziale di 0,3 mg per chilogrammo alla visita 1, alla visita 2 la dose è aumentata a 0,7 mg per chilogrammo, dosaggio che è stato mantenuto per tutta la durata dello studio.
La variazione della distanza percorsa a piedi in 6 minuti, tra il basale e la settimana 24, identificava l'end-point primario. Tra gli end-point secondari invece ritroviamo: miglioramento multicomponente, misurato dalla percentuale di pazienti che soddisfacevano tutti e tre i criteri alla settimana 24 rispetto al basale (ovvero, miglioramento della distanza percorsa in 6 minuti [aumento di ≥30 m], miglioramento del NT-proBNP [diminuzione ≥30%] o mantenimento o raggiungimento di un livello di NT-proBNP <300 pg per millilitro e miglioramento della classe funzionale OMS [classe da III a II o I, o da II a I] o mantenimento della classe II) e la variazione tra il basale e la settimana 24 dei punteggi del questionario PAH-SYMPACT.

Sono stati sottoposti a randomizzazione 323 pazienti, di cui 163 hanno ricevuto sotatercept e 160 il placebo, entrambi in combinazione con una terapia di base. Al basale le caratteristiche cliniche e demografiche tra i due gruppi erano simili e l'età media era 47,9±14,8 anni [±DS].
È stata osservata una variazione media della distanza percorsa in 6 minuti, tra il basale e la settimana 24, di 40,1 m (intervallo di confidenza al 95% [CI], da 29,9 a 50,2) nel gruppo sotatercept e di -1,4 m (95% CI, da -13,2 a 10,3) nel gruppo il gruppo placebo.
La variazione mediana dal valore basale per la distanza percorsa in 6 minuti, è stata di 34,4 m (95% CI, da 33,0 a 35,5) nel gruppo sotatercept e 1,0 m (95% CI, da -0,3 a 3,5) nel gruppo placebo. Relativamente allo spostamento della posizione di Hodges-Lehmann, questo è stato di 40,8 m (95% CI, da 27,5 a 54,1; P<0,001), a favore di sotatercept.
Il 38,9% del gruppo sotatercept e il 10,1% del gruppo placebo ha soddisfatto tutti e tre i criteri di miglioramento multicomponente alla settimana 24 (P<0,001).
Dal questionario sulla qualità della vita PAH-SYMPACT è emerso che i pazienti del gruppo sotatercept hanno mostrato miglioramenti fisici e sintomatici maggiori rispetto al placebo alla settimana 24. Relativamente agli aspetti cognitivi/emotivi non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i gruppi (P=0,16).
Gli eventi avversi più riportati nel gruppo sotatercept sono stati epistassi, teleangectasia e vertigini. Il 22,5% del gruppo placebo e il 14,1% del gruppo sotatercept ha manifestato eventi avversi gravi (n=36; n=23).
In 2 pazienti [1,2%] del gruppo sotatercept e in 2 pazienti [1,2%] del gruppo placebo si sono verificati eventi avversi gravi considerati dallo sperimentatore correlati a sotatercept o placebo.
Eventi avversi di interesse prespecificati si sono verificati in 80 pazienti (49,1%) nel gruppo sotatercept e in 58 pazienti (36,2%) nel gruppo placebo fino alla settimana 24.
Tra gli eventi avversi gravi, gli emorragici sono stati i più comuni (in 35 pazienti [21,5%] nel gruppo sotatercept e 20 [12,5%] nel gruppo placebo; per lo più epistassi non gravi e sanguinamento gengivale), seguiti dalla trombocitopenia (in 10 pazienti [6,1%] nel gruppo sotatercept e 4 [2,5%] nel gruppo placebo).
Alla settimana 24, nel gruppo sotatercept si è verificato un aumento del livello medio di emoglobina di 1,3 g per decilitro, mentre nel gruppo placebo c'è stata una diminuzione di 0,1 g per decilitro. Valori di emoglobina di oltre 2,0 g per decilitro sono stati osservati in 20 pazienti del gruppo sotatercept, mentre nessun paziente di entrambi i gruppi ha raggiunto livelli di emoglobina superiori a 4,0 g per decilitro. Nel gruppo sotatercept la conta piastrinica media è diminuita di 15,9×109 per litro, ed è aumentata di 1,1×109 per litro nel gruppo placebo alla settimana 24. È stato, inoltre, segnalato un evento avverso di particolare interesse, la teleangectasia, verificatosi in 17 pazienti (10,4%) nel gruppo sotatercept e in 5 pazienti (3,1%) nel gruppo placebo.
L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi si è verificata in 13 pazienti [8%] nel gruppo sotatercept e 10 [6,2%] nel gruppo placebo. Infine sono stati riportati 2 decessi nel gruppo sotatercept e 7 nel gruppo placebo.

Dal presente studio è emerso che, nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare che stavano ricevendo una terapia di base stabile, sotatercept ha determinato un miglioramento della capacità di esercizio (valutata mediante il test del cammino di 6 minuti) maggiore rispetto al placebo.

Riferimento: Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Preston IR, Souza R, Waxman AB, Grünig E, Kopeć G, Meyer G, Olsson KM, Rosenkranz S, Xu Y, Miller B, Fowler M, Butler J, Koglin J, de Oliveira Pena J, Humbert M; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1478-1490. doi: 10.1056/NEJMoa2213558.

Conflitto di interesse: Non emergono conflitti di interesse

Parole chiave: Efficacy, Safety, sotatercept, ipertensione arteriosa polmonare.

Sicurezza cardiaca ed efficacia di SB3 (biosimilare di Trastuzumab) in pazienti con carcinoma mammario precoce ERBB2 positivo: Analisi secondaria di uno studio clinico randomizzato

A cura della Dott.ssa Consiglia Riccardi

Trastuzumab (TRZ) è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante che si lega alla regione perimembranosa del dominio extracellulare del recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano ERBB2 (conosciuto anche come HER2). Grazie alla sua efficacia e al profilo di tossicità favorevole, rappresenta lo standard di cura per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario e carcinoma gastrico avanzato ERBB2-positivo. Sebbene non aumenti il rischio di eventi avversi correlati alla chemioterapia, frequentemente, sono stati segnalati eventi cardiaci; pertanto, per le pazienti in trattamento con trastuzumab è raccomandato un monitoraggio cardiaco di routine.

SB3 è un biosimilare di trastuzumab ampiamente approvato. Nello studio di fase III "SB3-G31-BC", sono state arruolate pazienti con carcinoma mammario precoce e localmente avanzato positivo per ERBB2, randomizzate a ricevere SB3 o TRZ di riferimento, in associazione ad un regime chemioterapico neoadiuvante di docetaxel seguito da 5-fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide. L'efficacia di SB3 è risultata equivalente a quella di TRZ per quanto riguarda il rischio relativo di risposta patologica completa (bpCR). Una tendenza simile è stata osservata durante il *follow-up* a 3 anni dello studio di fase III, in cui il tasso di sopravvivenza senza eventi (*Event-free survival* - EFS) era maggiore con SB3 rispetto a TRZ.

Gli autori del presente studio di *follow-up* a lungo termine hanno confrontato la sicurezza cardiaca e gli esiti di sopravvivenza nelle pazienti dello studio SB3-G31-BC che hanno ricevuto SB3 o TRZ per il trattamento del carcinoma mammario precoce o localmente avanzato ERBB2-positivo.

Nello studio clinico randomizzato multicentrico di fase III (SB3-G31-BC), condotto da aprile 2014 a febbraio 2017, sono state arruolate pazienti con carcinoma mammario precoce o localmente avanzato ERBB2-positivo e sono state assegnate in modo casuale a ricevere SB3 o TRZ con chemioterapia neoadiuvante concomitante per 8 cicli. Le pazienti sono state randomizzate per il tipo di cancro al seno (operabile *vs* localmente avanzato) e per lo stato del recettore ormonale (recettore degli estrogeni [ER+] e/o recettore del progesterone [PR+] *vs* ER- e PR-). Dopo l'intervento chirurgico, le pazienti hanno continuato la monoterapia con SB3 o TRZ per 10 cicli di trattamento adiuvante, come da precedente assegnazione. Al termine del trattamento neoadiuvante e adiuvante, erano idonee a partecipare a tale studio di *follow-up* SB3-G31-BC-E, senza trattamento, condotto da aprile 2016 a gennaio 2021. Le pazienti sono state monitorate per 5 anni dopo l'ultima somministrazione del prodotto sperimentale (SB3 o TRZ), a meno che non siano state perse al *follow-up* o abbiano ritirato il consenso informato o siano morte. Le visite di *follow-up* sono state raccomandate ogni 6 mesi per i primi 2 anni, poi una volta all'anno per i successivi 3. Durante le visite, sono stati eseguiti l'esame clinico del seno, la mammografia, la misurazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE) e il monitoraggio degli eventi cardiaci.

A causa di un aumentato rischio di esposizione delle pazienti a SARS-CoV-2, durante le visite cardiache, la data di fine dello studio è stata anticipata rispetto a quanto pianificato.

Gli *endpoint* primari di questo studio erano l'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia (classe II-IV della *New York Heart Association*) e l'incidenza di una significativa diminuzione della FE. Gli *endpoint* secondari includevano l'incidenza di morte dovuta ad un evento cardiovascolare e altre condizioni cardiache significative, come infarto miocardico acuto, aritmia grave, cardiopatia ischemica o disfunzione valvolare; è stato valutato l'EFS, definito come tempo dalla data di randomizzazione alla data di recidiva della malattia e la sopravvivenza globale (OS), definita come il tempo dalla data di randomizzazione alla data di morte per qualsiasi causa. Infine, sono state condotte analisi *post-hoc* che hanno valutato EFS e OS in base a bpCR, allo stato del recettore ormonale e allo stato di citotossicità cellulare mediata da anticorpi (ADCC).

Per raccogliere dati di sopravvivenza da una popolazione più ampia, il protocollo è stato modificato per includere ulteriori pazienti che inizialmente non erano state incluse nello studio di *follow-up*; pertanto, sono state definite due coorti. La prima coorte composta da pazienti che

avevano completato lo studio principale di fase III ed erano state arruolate nello studio di *follow-up* secondo il protocollo iniziale. La seconda coorte era composta da pazienti arruolate dopo la modifica del protocollo. I dati sulla sicurezza cardiaca sono stati raccolti solo per la prima coorte. Le analisi di sopravvivenza, comprese le analisi *post hoc*, sono state condotte sulla base del *set* combinato della prima e della seconda coorte.
Per quanto riguarda l'analisi statistica, i tassi EFS e OS sono stati stimati utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Gli *hazard ratio* (HR) sono stati stimati utilizzando un modello di regressione di Cox.
I dati demografici e le caratteristiche basali della malattia erano comparabili tra i due gruppi di trattamento. Delle 875 pazienti randomizzate nello studio principale di fase III, 538 (61.5%; 267 nel gruppo SB3 e 271 nel gruppo TRZ) sono state arruolate nello studio di *follow-up* SB3-G31-BC-E. L'età mediana delle pazienti era di 51 anni (range: 22-65 anni). Delle 538 pazienti totali, 367 (186 del gruppo SB3 [50.7%] e 181 del gruppo TRZ [49.3%]) rappresentano la prima coorte e 171 la seconda. 11 pazienti (1.9%), di cui 6 del gruppo SB3 (1.1%) e 5 del gruppo TRZ (0.9%) sono state perse al *follow-up*. Il numero di pazienti con condizioni di comorbilità, note per essere associate ad un aumentato rischio di eventi cardiaci, era comparabile tra i 2 gruppi. In particolare, 50 pazienti nel gruppo SB3 (18.7%) e 56 nel gruppo TRZ (20.7%) avevano ipertensione; 10 pazienti nel gruppo SB3 (3.8%) e 14 nel gruppo TRZ (5.2%) avevano obesità e 5 (1.9%) e 9 (3.3%) diabete, rispettivamente. La durata mediana del *follow-up* dalla randomizzazione all'interruzione dello studio è stata di 68 mesi (range 8.5-78.1 mesi).
I dati sulla sicurezza cardiaca sono stati raccolti per 367 pazienti. Nel complesso, il profilo di sicurezza cardiaca delle pazienti trattate con SB3 è stato paragonabile a quello dei trattati con TRZ, così come le variazioni della FE rispetto al basale, durante tutto il periodo di *follow-up*. Né nel gruppo SB3 né nel gruppo TRZ è stata riportata insufficienza cardiaca congestizia sintomatica. Nello specifico, durante il presente studio sono state riportate tre riduzioni significative e asintomatiche della FE (1 paziente SB3 [0.4%]; 2 pazienti TRZ [0.7%]). Tutti e 3 gli eventi si sono verificati entro 2 anni dalla prima somministrazione dei farmaci sperimentali. Non è stato riportato alcun decesso dovuto ad eventi cardiovascolari, ma nel gruppo TRZ si è verificato un evento cardiaco significativo, definito "associato alla cardiofibrosi da chemioterapia palliativa".
Per gli esiti di sopravvivenza a lungo termine sono stati analizzati un totale di 538 pazienti.
Tra i 2 gruppi è stato osservato un EFS comparabile, con 54 eventi (20.2%) nel gruppo SB3 e 67 eventi (24.7%) nel gruppo TRZ. I tassi EFS a cinque anni sono stati del 79.8% nel gruppo SB3 e del 75.0% nel gruppo TRZ. Inoltre, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nell'OS, con 22 decessi (8.2%) e 38 decessi (14.0%) segnalati rispettivamente nei gruppi SB3 e TRZ. I tassi di OS a cinque anni sono stati del 92.5% nel gruppo SB3 e dell'85.4% nel gruppo TRZ. La causa più comune di morte è stata il cancro al seno in entrambi i gruppi di trattamento (19 pazienti per SB3 [7,1%)] e 31 per TRZ [11,4%]). Inoltre, sono stati riportati due decessi dovuti ad eventi cardiovascolari (1 caso nel gruppo SB3 [0,4%] e 1 nel gruppo TRZ [0,4%]).
I tassi di EFS a cinque anni erano simili tra le pazienti del gruppo SB3 e quelle del gruppo TRZ che avevano bpCR. Allo stesso modo, pazienti con malattia residua dopo trattamento neoadiuvante avevano tassi di EFS comparabili a 5 anni.
Inoltre, le pazienti nei gruppi SB3 e TRZ sono state raggruppate per ulteriori analisi *post hoc*. Nel gruppo aggregato, le pazienti che hanno raggiunto la bpCR hanno avuto un tasso di EFS a 5 anni più elevato rispetto a quelli con malattia residua dopo trattamento neoadiuvante. L'HR dell'EFS che confronta le pazienti con bpCR e le pazienti con malattia residua è stata di 0.26 tra pazienti con sottotipo negativo del recettore ormonale e di 0.72 tra le pazienti con il sottotipo positivo al recettore ormonale.

I risultati di questa analisi secondaria forniscono ulteriori prove cliniche della somiglianza di SB3 e Trastuzumab, in termini di efficacia e sicurezza cardiaca, in pazienti con carcinoma mammario allo stadio iniziale o localmente avanzato ERBB2-positivo.

Riferimento bibliografico: Pivot X, Cortés J, Lüftner D, Lyman GH, Curigliano G, Bondarenko IM, Ahn JH, Im SA, Litwiniuk M, Shparyk YV, Ho GF, Kislov NV, Wojtukiewicz M, Sarosiek T, Chae YS, Ahn JS, Jang H, Kim S, Lee J, Yoon Y. Cardiac Safety and Efficacy of SB3 Trastuzumab Biosimilar for ERBB2-

Positive Early Breast Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023 Apr 3;6(4):e235822.

Parole chiave: trastuzumab, biosimilare, SB3, HER2-positivo, carcinoma mammario.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott.ssa Adele Tangolo (Segreteria SIF)
Hanno contribuito a questo numero:	Prof. Antonello Di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Raffaella Di Napoli (Università della Campania) Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Consiglia Riccardi (Università della Campania)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

5X1000 SIF C.F. 97053420150

Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.
È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte

conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazioni attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazione delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.
Nulla su http://www.sifweb.org/, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif2022-production.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file_it/2231/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.
Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.