



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Imbruvica

Estensione dell'indicazione nel linfoma a cellule mantellari

Autore: Ambra Grolla

Revisore: Lucia Gozzo

Luglio 2025

Il 19 giugno 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha espresso parere positivo, raccomandando una modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Imbruvica (ibrutinib), includendo una nuova indicazione per il trattamento di prima linea di adulti con linfoma mantellare (MCL) eleggibili al trapianto autologo di cellule staminali [1].

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Imbruvica, ibrutinib, agisce inibendo la tirosin-chinasi di Bruton (BTK), che promuove la sopravvivenza dei linfociti B e la loro migrazione verso gli organi dove normalmente si dividono. Bloccando BTK, ibrutinib riduce la sopravvivenza e la migrazione dei linfociti B, e quindi la crescita tumorale.

Imbruvica è già approvato nel trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC), in monoterapia o in associazione, sia nei pazienti *naïve* che in quelli precedentemente trattati. Inoltre, Imbruvica si è dimostrato efficace nei pazienti con linfoma mantellare (MCL) recidivato o refrattario dopo un precedente trattamento, in un gruppo di pazienti con prognosi sfavorevole e con poche altre opzioni terapeutiche. Infine, il farmaco è anche indicato per il trattamento dei pazienti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) [2].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il MCL è un sottotipo di linfoma non Hodgkin a cellule B aggressivo, raro e attualmente incurabile. L'incidenza complessiva del MCL a livello globale è di circa 1-2 casi ogni 100.000 persone all'anno e ha una prevalenza maggiore negli uomini rispetto alle donne. Il MCL viene diagnosticato a un'età media di 65 anni e, sebbene i risultati per i pazienti siano migliorati notevolmente negli ultimi decenni, rimane una malattia difficile da trattare, poiché i pazienti recidivano o diventavano resistenti alla terapia [3].

Il trattamento del MCL è complesso e multifattoriale, e varia in base a diversi fattori, tra cui l'età e le condizioni di salute del paziente, la stadiazione della malattia e la presenza di sintomi. Le opzioni terapeutiche includono: i) chemioterapia e terapia mirata, come rituximab in combinazione con chemioterapia tradizionale (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone, CHOP o bendamustina); ii) trapianto di cellule staminali e iii) in casi selezionati, immunoradioterapia. Nei pazienti recidivati-refrattari, l'ibrutinib si è dimostrato superiore ad altre terapie di salvataggio, sebbene non curativo. I pazienti con MCL recidivato-refrattario precedentemente trattati con inibitore BTK, con una prognosi particolarmente sfavorevole, possono essere trattati con pirtobrutinib o con una terapia CAR-T (brexucabtagene autoleucel).

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

La raccomandazione del CHMP per l'uso di ibrutinib in combinazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisolone (ibrutinib + R-CHOP) alternato con rituximab, desametasone, alte dosi di citarabina e cisplatino (R-DHAP) o oxaliplatino (R-DHAox) senza ibrutinib, seguito da monoterapia con ibrutinib, per il trattamento di pazienti adulti con MCL precedentemente non trattati idonei al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) è supportata dai dati dello studio di fase 3 TRIANGLE, randomizzato, in aperto, di superiorità, condotto dall'*European MCL Network* (NCT02858258).

Lo studio ha arruolato 870 pazienti (662 uomini e 208 donne), di età 18-65 anni, eleggibili a trapianto, randomizzati 1:1:1, per valutare se l'aggiunta di ibrutinib alla chemioterapia, con o senza ASCT, potesse migliorare i risultati e potenzialmente eliminare la necessità di trapianto nei pazienti con MCL non precedentemente trattati [4,5]. L'*endpoint* primario era la sopravvivenza libera da

fallimento (FFS); sono state valutate, inoltre, la sopravvivenza globale (OS), la sicurezza e la tollerabilità.

Lo studio ha dimostrato che l'aggiunta di ibrutinib alla chemioterapia seguita o meno da ASCT e da un periodo di mantenimento di durata fissa di 2 anni fornisce una FFS e una OS significativamente più lunga rispetto al regime chemioterapico standard seguito da ASCT. Il confronto tra i gruppi trattati con ibrutinib con o senza ASCT è ancora in corso. Durante la fase di induzione, non è stata rilevata una differenza rilevante in termini di eventi avversi (AE) di grado 3-5. Nella fase di mantenimento, invece, sono stati registrati più AE ematologici di grado 3-5 e infezioni nel gruppo trattato con ibrutinib e ASCT rispetto agli altri 2 gruppi.

Bibliografia

1. [Imbruvica. European Medicine Agency](#)
2. [Imbruvica. Summary of Product Characteristics](#)
3. Jain P. and Wang M. L. Mantle cell lymphoma in 2022-A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments, American Journal of Hematology. 2022; 97;5:638–56.
4. [ClinicalTrials.gov. ASCT After a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c Containing induction in Generalized Mantle Cell Lymphoma. NCT02858258](#)
5. Dreyling, Martin et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. The Lancet, Volume 403, Issue 10441, 2293 - 2306