



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Besponsa

Estensione dell'indicazione nella leucemia linfoblastica acuta B
CD22-positiva in pazienti pediatrici

Autore: Flavia Valeria Esposito

Revisore: Ambra Grolla

Aprile 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha espresso parere positivo per l'estensione dell'indicazione terapeutica di Besponsa (inotuzumab ozogamicin) anche nella popolazione pediatrica a partire da 1 anno di età per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B CD-22 positiva recidivante o refrattaria, inclusi i pazienti con cromosoma Philadelphia positivo.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Beponsa, il cui principio attivo è inotuzumab ozogamicin (InO), è un anticorpo farmaco coniugato (*antibody-drug conjugate*, ADC) composto da un anticorpo IgG4 kappa anti-CD22 umanizzato ricombinante legato in modo covalente a N-acetil-gamma-caliceamicin dimetildrazide. L'attività antitumorale di InO è mediata dal legame dell'ADC alle cellule neoplastiche che esprimono il CD22. Dopo il legame, il complesso ADC-CD22 viene internalizzato per endocitosi e, a livello intracellulare, il *linker* viene clivato per via idrolitica, determinando il rilascio della componente citotossica di N-acetil-gamma caliceamicin dimetildrazide. Quest'ultima si lega al DNA e induce rotture al doppio filamento, con conseguente attivazione dei meccanismi di risposta al danno genomico, arresto del ciclo cellulare e successiva induzione di apoptosi [1].

Il farmaco è già approvato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B (*B-cell precursor*, BCP) CD22-positivi, recidivante o refrattaria, ed in seconda linea, dopo fallimento di trattamento con un inibitore della tirosinchinasi (TKI), nei pazienti adulti con BCP-LLA, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+) [1].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La LLA rappresenta la neoplasia più frequente in età pediatrica, costituendo circa i tre quarti di tutte le leucemie infantili; la forma BCP è la più comune e rappresenta circa l'85% dei casi, con un picco di incidenza nei primi anni di vita [2,3].

La patologia è caratterizzata dalla proliferazione clonale incontrollata di precursori immaturi della linea linfocitaria B, che si accumulano nel midollo osseo, nel sangue periferico e possono infiltrare sedi extramidollari. Questo processo deriva da alterazioni genetico-molecolari che bloccano la maturazione delle cellule ematopoietiche e favoriscono la proliferazione delle cellule leucemiche [3,4].

L'accumulo di linfoblasti comporta la progressiva sostituzione dell'ematopoiesi normale e determina insufficienza midollare, responsabile delle principali manifestazioni cliniche quali anemia, infezioni ricorrenti e sanguinamenti; possono, inoltre, essere presenti segni di infiltrazione extramidollare, come linfadenopatia ed epatosplenomegalia [2,4].

Nel contesto dei pazienti pediatrici affetti da BCP-LLA CD22-positiva recidivata o refrattaria le alternative terapeutiche disponibili risultano limitate. L'anticorpo bispecifico blinatumomab rappresenta la principale opzione farmacologica in monoterapia con indicazione sovrapponibile ad InO, essendo utilizzabile in pazienti pediatrici con LLA negativa per il cromosoma Philadelphia dopo una o più linee di trattamento e anche come ponte al trapianto allogenico. Le terapie cellulari con CAR-T anti-CD19 (tisagenlecleucel) costituiscono un'ulteriore strategia altamente efficace nei pazienti con malattia refrattaria o in recidiva multipla [4].

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

Il parere positivo per l'estensione di indicazione si basa sui risultati dello studio di fase IB ITCC-059, in aperto, multicentrico, a singolo braccio, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di InO, in

combinazione con chemioterapia, in 30 pazienti pediatrici di età da 1 a ≤18 anni affetti da BCP-LLA recidiva/refrattaria [5].

L'obiettivo primario era stabilire la dose raccomandata per la fase II (*recommended phase 2 dose*, RP2D), mentre gli obiettivi secondari includevano l'efficacia preliminare e la tollerabilità [5].

InO è stato somministrato con 1,5 mg/m² di vincristina (giorni 3, 10, 17, 24), 20 mg/m² di desametasone e terapia intratecale. È stato utilizzato un disegno "rolling-6", testando InO da 0,8 a 1,8 mg/m² per ciclo [5]. Il tasso complessivo di risposta è stato dell'80% (24/30; IC al 95%: 61,4-92,3) e, tra i *responder*, il 66,7% ha raggiunto la negatività della malattia minima residua. La RP2D di InO in combinazione con vincristina, desametasone e terapia intratecale è stata stabilita a 1,8 mg/m²/ciclo (1,5 mg/m²/ciclo dopo la remissione) in uno schema frazionato nei giorni 1, 8 e 15 di ciascun ciclo [5].

Dal punto di vista della sicurezza, tutti i pazienti hanno manifestato almeno un evento avverso (AE). Le tossicità più frequenti sono state epatiche, con incremento di ALT (76%; di grado ≥ 3 nel 50%) e AST (73%; di grado ≥ 3 nel 33%). Incrementi della bilirubina si sono verificati nel 23,3% dei casi. Le infezioni sono state riportate nel 63% dei pazienti, incluse sepsi (13%) e neutropenia febbrile di grado 3 (33,3%). Tossicità ematologiche di grado ≥ 3 sono state comuni, tra cui trombocitopenia (67%), neutropenia (60%) e anemia (63,3%) [5].

La sindrome da ostruzione sinusoidale (SOS) si è verificata nel 17% dei pazienti, prevalentemente dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), con un'incidenza del 21% tra i pazienti sottoposti a trapianto dopo trattamento. Eventi neurologici gravi sono stati rari e reversibili. Quattro decessi si sono verificati in remissione completa dopo HSCT, principalmente per complicanze infettive o multiorgano [5]. L'incidenza cumulativa di mortalità non correlata a recidiva è stata del 6,7% a 6 mesi e del 10,2% a 12 mesi [5].

Alla luce di tali evidenze, l'EMA ha concluso che il rapporto rischio-beneficio di InO risulta favorevole, raccomandando, pertanto, l'estensione di indicazione per il trattamento della BCP-ALL CD22-positiva [6].

Bibliografia

1. CHMP, Besponsa - Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. [Leucemia Linfoblastica Acuta - AIEOP. Accessed: Apr. 08, 2026.](#)
3. A. Ray, M. Levitt, T. Efunkoya, and H. Trinkman, Children Precision Medicine for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: A Review, 2024, doi: 10.3390/children11111329.
4. V. Correa-Carranza *et al.*, Targeted therapies in pediatric B-Cell acute lymphoblastic leukemia: mechanisms, efficacy, and future directions, *Front. Pharmacol*, vol. 17, p. 1654783, 2026, doi: 10.3389/fphar.2026.1654783.
5. E. Pennesi *et al.*, Inotuzumab ozogamicin combined with chemotherapy in pediatric B-cell precursor CD22 + acute lymphoblastic leukemia: results of the phase IB ITCC-059 trial Published under a CC BY-NC license, *Haematologica* |, vol. 109, 2024, doi: 10.3324/haematol.2023.284409.
6. [CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\), 2026, Accessed: Apr. 09, 2026.](#)