



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Venclyxto

Estensione di indicazione nella leucemia linfatica cronica precedentemente non trattata in combinazione con acalabrutinib, con o senza obinutuzumab

Autore: Arianna Bandini

Revisore: Daniela Gabbia

Maggio 2026

Il 23 aprile 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha espresso parere positivo per l'estensione dell'indicazione di Venclyxto (venetoclax), in combinazione con acalabrutinib, con o senza obinutuzumab, per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) non trattata in precedenza.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Venclyxto (venetoclax) è un farmaco antineoplastico orale appartenente alla classe degli inibitori selettivi della proteina *B-cell lymphoma 2* (BCL-2), una proteina anti-apoptotica sovraespressa nelle cellule tumorali della leucemia linfatica cronica (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) responsabile della loro sopravvivenza e resistenza ai farmaci antitumorali¹. Legandosi con elevata affinità al sito di legame BH3 di BCL-2, venetoclax ne inibisce l'attività e favorisce il rilascio di proteine pro-apoptotiche come BIM (*Bcl-2-interacting mediator of cell death*) e BAX (*Bcl-2-associated X protein*) e promuove l'attivazione della via apoptotica mitocondriale, inducendo la morte delle cellule neoplastiche e rallentando la progressione della malattia^{2,3}.

Il razionale della combinazione di Venclyxto con inibitori della BTK, come acalabrutinib, risiede nella possibilità di colpire simultaneamente *pathway* complementari coinvolti nella sopravvivenza delle cellule leucemiche, aggiungendo all'induzione dell'apoptosi da parte di venetoclax, il blocco della segnalazione del recettore delle cellule B (BCR), con riduzione dei segnali pro-sopravvivenza e aumento della sensibilità all'apoptosi¹⁻³. L'aggiunta dell'anti-CD20 obinutuzumab contribuisce ulteriormente all'effetto antitumorale mediante meccanismi immuno-mediati.

Il farmaco è attualmente approvato per il trattamento di pazienti adulti affetti da CLL in diversi *setting* clinici, in particolare, in combinazione con obinutuzumab nei pazienti con malattia non precedentemente trattata, mentre nei pazienti già sottoposti ad almeno una linea terapeutica può essere utilizzato in associazione con rituximab; inoltre, può essere utilizzato in monoterapia in pazienti con specifiche alterazioni genetiche ad alto rischio (delezione 17p o mutazione di *tumor protein p53*, *TP53*) non idonei al trattamento con inibitori della via del recettore delle cellule B (ibrutinib e idelalisib) o dopo fallimento di precedenti linee terapeutiche^{2,3}.

Infine, Venclyxto è indicato, in combinazione con agenti ipometilanti, nel trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi in pazienti non eleggibili a chemioterapia intensiva³. Venclyxto (venetoclax) è disponibile in compresse orali a diversi dosaggi (10 mg, 50 mg e 100 mg) e il trattamento prevede una titolazione iniziale della dose, finalizzata a ridurre il rischio di sindrome da lisi tumorale³.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La CLL è una neoplasia ematologica caratterizzata dall'accumulo progressivo di linfociti B monoclonali nel sangue, nel midollo osseo e nei tessuti linfatici. Rappresenta la forma più frequente di leucemia negli adulti nei Paesi Occidentali, con un'incidenza di circa 4-5 casi per 100.000 persone all'anno, e colpisce prevalentemente soggetti anziani con un'età mediana alla diagnosi di 70 anni^{4,5}. La CLL origina da linfociti B maturi che acquisiscono alterazioni genetiche e ricevono segnali pro-sopravvivenza dal microambiente tumorale, favorendo l'espansione clonale e la resistenza ai meccanismi apoptotici. Il decorso clinico è eterogeneo e varia da forme indolenti, spesso inizialmente gestite con un approccio di "*watch and wait*", a forme più aggressive che richiedono un trattamento precoce^{5,6}. Tra i principali fattori prognostici e predittivi di risposta terapeutica rivestono un ruolo centrale le alterazioni del gene *TP53* (delezione 17p o mutazioni) e lo stato mutazionale dei geni *IGHV* (*Immunoglobulin Heavy Chain Variable region*)^{4,5}.

Negli ultimi anni, il trattamento della CLL è stato profondamente ridefinito dall'introduzione di terapie a bersaglio molecolare che hanno progressivamente sostituito i regimi di

immunochemioterapia (fludarabina, ciclofosfamide e bendamustina in associazione ad anticorpi anti-CD20 come rituximab)^{5,6}. In prima linea, le principali opzioni terapeutiche includono regimi a durata definita basati su inibitori di BCL-2 in combinazione con anticorpi anti-CD20, come venetoclax-obinutuzumab, e strategie a somministrazione continuativa basate su inibitori delle tirosin-chinasi, come acalabrutinib o ibrutinib, inibitori della chinasi di Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK), utilizzati in monoterapia o in combinazione con anticorpi monoclonali^{5,6}, e idelalisib, inibitore della fosfatidilinositolo 3-chinasi. Nei pazienti con malattia recidivante o refrattaria, le opzioni includono ulteriori inibitori tirosin chinasi, combinazioni con venetoclax e anticorpi anti-CD20 e, in casi selezionati, regimi chemioterapici. Nonostante i progressi terapeutici, persistono bisogni clinici insoddisfatti legati allo sviluppo di resistenze, alla necessità di trattamenti prolungati e alla gestione della tossicità a lungo termine.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

Il parere positivo del CHMP si basa principalmente sui risultati dello studio clinico di fase III AMPLIFY (ACE-CL-311; NCT03836261), uno studio multicentrico internazionale, randomizzato, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della combinazione di acalabrutinib e venetoclax, con o senza obinutuzumab, rispetto alla chemioimmunoterapia standard (fludarabina-ciclofosfamide-rituximab o bendamustina-rituximab) in 867 pazienti adulti con CLL non precedentemente trattata, in assenza di delezione 17p o mutazione di *TP53*⁷⁻¹⁰.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS). Ad un *follow-up* mediano di 40,8 mesi, la PFS a 36 mesi è risultata pari al 76,5% nel gruppo trattato con acalabrutinib-venetoclax, all'83,1% nel gruppo acalabrutinib-venetoclax-obinutuzumab e al 66,5% nel gruppo trattato con chemioimmunoterapia (hazard ratio per progressione di malattia o morte con acalabrutinib-venetoclax rispetto alla chemioimmunoterapia: 0,65; IC 95%: 0,49-0,87; p=0,004; p<0,001 per il confronto con il regime contenente obinutuzumab)⁸. È stato osservato un beneficio anche in termini di sopravvivenza globale, con una sopravvivenza a 36 mesi del 94,1% nel braccio acalabrutinib-venetoclax, dell'87,7% con acalabrutinib - venetoclax -obinutuzumab, e dell'85,9% nel gruppo trattato con chemioimmunoterapia⁸.

La combinazione è risultata generalmente ben tollerata ed il profilo di sicurezza è apparso coerente con quello noto dei singoli farmaci. Gli eventi avversi più comuni, tra cui neutropenia, cefalea, diarrea e dolore muscoloscheletrico, oltre a infezioni, inclusa COVID-19, si sono verificati nel 25% dei pazienti trattati con acalabrutinib e venetoclax, mentre infezioni di grado ≥ 3 sono state riportate nel 14% dei casi. La sindrome da lisi tumorale, evento noto associato a venetoclax, è risultata poco frequente (0,3%) grazie all'adozione di un adeguato schema di titolazione della dose^{8,10}.

Questi risultati hanno supportato la decisione di EMA in merito all'estensione dell'indicazione di Venclyxto (venetoclax) in combinazione con acalabrutinib, con o senza obinutuzumab, nel trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica⁹.

Bibliografia

1. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1513257.
2. Anderson MA, Deng J, Seymour JF, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood*. 2016;127(25):3215-3224. doi: 10.1182/blood-2016-01-688796.

3. [European Medicines Agency \(EMA\). Riassunto delle caratteristiche del prodotto – Venclyxto \(venetoclax\)](#)
4. [American Cancer Society. Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia](#)
5. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2021 1;96(12):1679–1705. doi:10.1002/ajh.26367
6. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(1):23–33. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019
7. [Study of Acalabrutinib \(ACP-196\) in combination with Venetoclax \(ABT-199\), with and without Obinutuzumab \(GA101\) versus chemoimmunotherapy for previously untreated CLL \(AMPLIFY\)](#)
8. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. Fixed-duration acalabrutinib combinations in untreated chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2025;392(8):748–762. doi: 10.1056/NEJMoa2409804.
9. [European Medicines Agency \(EMA\), CHMP. Post-authorisation summary of positive opinion for Venclyxto \(venetoclax\) \(VR-0000322237\). 2026](#)
10. [AbbVie. FDA approval of VENCLEXTA® + acalabrutinib in CLL. 2026](#)