



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Venclyxto

Estensione di indicazione per leucemia linfatica cronica
precedentemente non trattata in combinazione con ibrutinib

Autore: Giovanna Casili

Revisore: Rossana Roncato

Maggio 2026

Il 23 aprile 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso parere positivo in merito alla modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Venclxyto (venetoclax).

La variazione riguarda l'estensione dell'indicazione terapeutica all'impiego di Venclxyto per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (*chronic lymphocytic leukaemia, CLL*) precedentemente non trattata, includendo l'utilizzo in combinazione con ibrutinib.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Venetoclax è un inibitore selettivo della proteina anti-apoptotica BCL-2 (*B-cell lymphoma 2*), sovraespressa in diverse neoplasie ematologiche, inclusa la leucemia linfatica cronica (*chronic lymphocytic leukaemia, CLL*).

BCL-2 svolge un ruolo chiave nella sopravvivenza delle cellule tumorali, inibendo i processi fisiologici di apoptosi e contribuendo alla resistenza ai trattamenti antitumorali. Venetoclax si lega con elevata affinità alla proteina BCL-2, bloccandone l'attività e favorendo così l'attivazione dei meccanismi apoptotici nelle cellule neoplastiche. Attraverso questo meccanismo, venetoclax promuove l'apoptosi delle cellule leucemiche e contribuisce al controllo della progressione della malattia.

Il farmaco è già approvato per il trattamento della CLL, sia in monoterapia sia in associazione con altri farmaci, tra cui obinutuzumab e rituximab. Inoltre, venetoclax è autorizzato in combinazione con agenti ipometilanti per il trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi in pazienti adulti non eleggibili a chemioterapia intensiva [1,2].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La CLL rappresenta la forma più comune di leucemia negli adulti nei Paesi occidentali ed è caratterizzata dall'accumulo progressivo di linfociti B monoclonali maturi nel sangue periferico, nel midollo osseo, nei linfonodi e nella milza [3].

La malattia presenta un decorso clinico eterogeneo: alcuni pazienti mostrano una progressione lenta e possono non richiedere trattamento per anni, mentre altri sviluppano forme più aggressive associate a rapida progressione, insufficienza midollare, infezioni ricorrenti e riduzione significativa della sopravvivenza.

Negli ultimi anni, la crescente comprensione dei meccanismi biologici e molecolari coinvolti nella patogenesi della CLL, inclusi le alterazioni delle vie di segnalazione del recettore delle cellule B (*B-cell receptor, BCR*) e l'iperespressione di proteine anti-apoptotiche come BCL-2, ha portato allo sviluppo di terapie mirate che hanno modificato significativamente l'approccio terapeutico alla malattia [3,4].

In particolare, venetoclax ha dimostrato elevata efficacia nell'indurre apoptosi nelle cellule leucemiche, migliorando gli *outcome* clinici sia nei pazienti *naïve* al trattamento sia nei pazienti con malattia recidivata o refrattaria. Parallelamente, gli inibitori della tirosin-chinasi di Bruton (BTK), tra cui ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib, hanno ampliato le opzioni terapeutiche disponibili, consentendo strategie *chemio-free* associate a risposte durature e a un profilo di tollerabilità generalmente più favorevole rispetto alla chemioimmunoterapia tradizionale [4].

La scelta del trattamento della CLL è guidata da diversi fattori clinici e biologici, tra cui età, comorbidità, stato mutazionale di *TP53*, presenza di delezione 17p e stato mutazionale di *IGHV* (*Immunoglobulin Heavy Chain Variable region*). Nei pazienti candidabili a terapia di prima linea, le principali opzioni includono inibitori di BTK in monoterapia oppure regimi a durata fissa basati su venetoclax in combinazione con anticorpi monoclonali anti-CD20, come obinutuzumab. Nei pazienti con malattia recidivata o refrattaria, la combinazione di venetoclax e ibrutinib rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica.

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

L'estensione dell'indicazione terapeutica di venetoclax in combinazione con ibrutinib si basa principalmente sui risultati dello studio clinico di fase III GLOW, randomizzato, multicentrico, in aperto e controllato, disegnato per valutare efficacia e sicurezza della combinazione a durata fissa ibrutinib+venetoclax rispetto a clorambucile+obinutuzumab in pazienti adulti con CLL precedentemente non trattata, anziani e/o con comorbidità.

Nello studio sono stati arruolati complessivamente 211 pazienti, randomizzati a ricevere ibrutinib+venetoclax oppure clorambucile+obinutuzumab. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), valutata da un comitato di revisione indipendente.

Nell'analisi primaria, condotta con un *follow-up* mediano di 27,7 mesi, la combinazione ibrutinib+venetoclax aveva già dimostrato un miglioramento significativo della PFS rispetto a clorambucile+obinutuzumab [5]. L'aggiornamento a 4 anni dello studio GLOW, con un *follow-up* mediano di 46 mesi, ha confermato il mantenimento del beneficio clinico nel tempo, mostrando una sopravvivenza libera da progressione significativamente superiore nel braccio ibrutinib+venetoclax rispetto al braccio di confronto [6].

La combinazione ha, inoltre, mostrato risposte profonde e durature, inclusi tassi rilevanti di negatività della malattia minima residua (*minimal residual disease*, MRD), coerenti con l'impiego di un regime *chemio-free* a durata definita nei pazienti con CLL precedentemente non trattata.

Per quanto riguarda la sicurezza, il profilo di tollerabilità della combinazione è risultato coerente con quello già noto dei singoli medicinali. Gli eventi avversi più frequentemente riportati comprendevano neutropenia, diarrea, infezioni e ipertensione. Nel complesso, tali eventi sono risultati generalmente gestibili mediante monitoraggio clinico, misure di supporto e, quando necessario, modifiche o interruzioni temporanee del trattamento.

In conclusione, i dati dello studio GLOW supportano l'impiego della combinazione orale a durata fissa venetoclax+ibrutinib come opzione terapeutica di prima linea nei pazienti adulti con CLL precedentemente non trattata, grazie al miglioramento della PFS, alla profondità della risposta e a un profilo di sicurezza coerente con le evidenze disponibili per le terapie *target* nella CLL.

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). *Venclyxto – CHMP post-authorisation summary of positive opinion*. 23 aprile 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). *Venclyxto (venetoclax): EPAR – Product Information*.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. *iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760.
4. 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.
5. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. *Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities*. *NEJM Evid*. 2022;1(7):EVIDoA2200006.
6. Niemann CU, Munir T, Moreno C, et al. *Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW)*:

4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncology. 2023;24(12):1423-1433. doi:10.1016/S1470-2045(23)00452-7