

REPORT RIUNIONE FIRENZE 20.9.18

CAMPUS CLL

GRUPPO DI LAVORO RUOLO DEI NUOVI FARMACI IN PRIMA E SECONDA LINEA

COORDINATORE: PROF. LIVIO TRENTIN

Presenti:

Livio Trentin – Padova - Coordinatore

Stefania Ciolli – Firenze

Marta Coscia – Torino

Alessandro Gozzetti – Siena

Francesco Masia – Terni

Lydia Scarfò – Milano

Andrea Visentin – Padova

Altri membri del gruppo:

Monia Marchetti – Asti

Francesca Re - Parma

ORDINE DEL GIORNO

1. Indicazione dei nuovi farmaci in prima e seconda linea
2. Unmet clinical need (pazienti giovani, venetoclax seconda linea)
3. Raccolta dati real-life italiani
4. Fattibilità di terapia con Imbruvica in paziente con FA e/o terapia con i nuovi anti coagulanti orali quali dabigatran
5. Tossicità (infezioni citopenia, autoimmunità) nei pazienti che utilizzano i nuovi farmaci e impatto delle comorbidità, fitness e linea della terapia
6. Effetto immunomodulante dei nuovi farmaci (studio biologico TORINO)
7. Ibrutinib in prima linea nei cariotipi complessi? (Sottoanalisi lavoro sulla combinazione IGHV-CK)
8. Studio fase 2 MRD-driven venetoclax consolidation in favorable treatment-naive CLL patients
9. Consolidamento con Obinutuzumab nei pazienti MRD+ dopo induzione con ibrutinib-venetoclax in 1L

NOTE GENERALI

- Attenzione alla sovrapposizione con il lavoro di altre commissioni es. Efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci o con studi già in corso (evidence, infezioni e BCRI, epatite B e Ibrutinib).

- Dopo la prima riunione di ciascun gruppo di lavoro, è bene che i report siano condivisi fra i gruppi in modo da sapere su quali temi intendono muoversi.

1. Indicazione dei nuovi farmaci in prima e seconda linea

8. Studio fase 2 MRD-driven venetoclax consolidation in favorable treatment-naive CLL patients

Il Prof. Trentin presenta alcune slides relative all'algoritmo terapeutico dei pazienti con leucemia linfatica cronica, alla luce della nuova indicazione AIFA di ibrutinib e della disponibilità di nuovi farmaci (vedi allegato al verbale).

L'elenco dei nuovi farmaci include:

- Ibrutinib: il PDTA della regione Veneto prevede l'utilizzo del farmaco in prima linea nei pazienti ≥ 65 anni con IGHV non mutate e/o del(11q) e/o con comorbidità rilevanti che controindichino chemioimmunoterapia;
- Venetoclax: l'attuale RCP prevede l'utilizzo del farmaco in pazienti con del(17p) e/o mutazione di TP53 che abbiano fallito o non siano candidabili a nuovi farmaci oppure nei pazienti senza alterazioni di TP53 che abbiano ricevuto almeno una linea di chemioimmunoterapia e un inibitore del BCR – Prof. Trentin: Non usato in prima linea ma solo per pz non eleggibili a ibrutinib, Dott.ssa Coscia: nel loro Centro per un caso hanno richiesto utilizzo off-label e il Comitato Etico lo ha approvato (Questione costi in caso di off-label che graverebbero sulla Unità Operativa)
- Idelalisib
- Obinutuzumab
- Ofatumumab

Il Prof. Trentin sottolinea la necessità di utilizzare in maniera razionale i farmaci disponibili, considerando il profilo di effetti collaterali di ognuno dei nuovi farmaci e la scarsità di dati in merito all'efficacia della chemioimmunoterapia nei pazienti che ricadono da ibrutinib e venetoclax.

Il Prof. Trentin chiarisce che l'obiettivo del gruppo è portare avanti spunti di attività della ricerca clinica, idealmente alcuni dovrebbero portare a risultati in tempi rapidi ed altri essere produttivi anche nell'arco di anni.

Valutato lo scenario attuale delle terapie disponibili, la commissione elabora alcune proposte per studi di interesse:

PROPOSTA #1: Studio di consolidamento con venetoclax in pazienti che ricevono chemioimmunoterapia di prima linea (FCR, BR, chlorambucil+anti-CD20) e che sono MRD negativi o positivi al termine. Il consolidamento con venetoclax verrebbe somministrato per 12 mesi, ritenendo 6 mesi una durata di trattamento insufficiente per ottenere la MRD negatività, con valutazioni della MRD a 6 mesi e 12 mesi. La valutazione della MRD viene effettuata in citofluorimetria, ma potrebbe essere confrontata con la molecolare. Proposte di studio in questo senso sono già state elaborate da due membri della commissione (Dr.ssa Coscia, Prof. Trentin), per cui la commissione intende preparare una proposta di studio dopo aver condiviso e confrontato le due. La proposta è da discutere con la commissione MRD e chemio-immunoterapia e va verificato l'eventuale interesse della Company.

2. **Unmet need (pazienti giovani, venetoclax seconda linea)**
9. **Consolidamento con Obinutuzumab nei pazienti MRD+ dopo induzione con ibrutinib-venetoclax in 1L**

PROPOSTA #2: Studio di terapia di prima linea con ibrutinib (primo farmaco somministrato per ridurre le linfadenopatie) (dal mese 1 al 6°) + venetoclax (dal 4° al 15° mese) seguiti da consolidamento con obinutuzumab per 6 cicli (dal 9 mese se MRD positiva) e successiva sospensione. Il Prof Trentin si propone di discutere la fattibilità della proposta con GIMEMA ed eventualmente le case farmaceutiche coinvolte, tenendo in considerazione gli studi di prossima attivazione, tra cui in particolare il protocollo VERITAS (venetoclax + rituximab nella terapia di prima linea dei pazienti giovani high-risk); un protocollo sponsorizzato che prevede la combinazione di un inibitore di BTK di seconda generazione con venetoclax ed obinutuzumab.

Farmaco	Mesi di terapia														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
IBRUTINIB															
VENETOCLAX															
OBINOTUZUMAB															
Determinazione MRD									◆						◆

3. Raccolta dati real-life italiani

PROPOSTA #3: Raccolta dati sull'utilizzo di obinutuzumab real-life. Il Prof. Trentin suggerisce uno studio che preveda la raccolta di dati di real-life, la Dott.ssa Ciolli riferisce di aver trattato 9 casi in prima linea. Ad una rapida valutazione, anche coinvolgendo solo i membri della commissione, si arriverebbe a circa una trentina di casi. Il dato potrebbe essere interessante anche alla luce dei dati aggiornati presentati all'ultimo congresso della società europea di ematologia e potrebbero essere raccolti in tempi rapidi.

4. Fattibilità di terapia con Imbruvica in paziente con FA e/o terapia con i nuovi anti-coagulanti orali quali dabigatran

Il Prof Trentin presenta i risultati di uno studio retrospettivo multicentrico sulla prevalenza della fibrillazione atriale nei pazienti trattati con ibrutinib che, nella casistica raccolta, risulta essere circa il 20%. Il gruppo del Prof Trentin ha infatti sottomesso un abstract all'ASH in merito all'analisi di questa coorte ed ha in corso una collaborazione per definire l'effetto di ibrutinib sulla funzionalità piastrinica. Il Prof Trentin riporta che la prassi presso il suo centro nel caso di comparsa di fibrillazione atriale prevede la sospensione temporanea di ibrutinib e la terapia con nuovi anticoagulanti orali, prima scelta dabigatran.

Potrebbe essere utile discutere questo aspetto con la commissione efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci.

5. Tossicità (infezioni citopenia, autoimmunità) nei pazienti che utilizzano i nuovi farmaci e impatto delle comorbidità, fitness e linea della terapia

PROPOSTA #4: risposta delle citopenie autoimmuni in pazienti trattati con nuovi farmaci (rituximab+idelalisib; ibrutinib; venetoclax). Nel caso di venetoclax, poiché la scheda AIFA esclude i pazienti con citopenie autoimmuni non controllate, il numero di pazienti è potenzialmente ridotto. Questo studio potrebbe essere proposto anche come GIMEMA WP, come retrospettivo non sponsorizzato, anche in tempi brevi.

La dr.ssa Coscia riferisce di aver già iniziato presso il proprio centro una raccolta dati per uno studio che valuta 1) l'incidenza e la gestione di citopenie autoimmuni che emergono in corso di terapia con nuovi farmaci; 2) l'efficacia della terapia con nuovi farmaci in pazienti con citopenie autoimmuni già presenti al momento dell'avvio del trattamento.

Per quanto riguarda le complicanze infettive e le citopenie farmaco-correlate, questi aspetti rientrano più probabilmente nell'attività del gruppo su efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci. Uno studio retrospettivo è già stato proposto dalla Dott.ssa Francesca Mauro, da valutare la possibilità di uno studio prospettico.

Per quanto riguarda il parametro della FITNESS, l'esperienza con precedenti score applicati nei pazienti sottoposti a chemioimmunoterapia non ha dato informazioni aggiuntive, sottolineando l'importanza dell'età. L'importanza dello stato di fitness nei pazienti trattati con nuovi farmaci potrebbe essere discussa con la commissione efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci.

Si ricollega a questo aspetto anche quello della qualità di vita: alcune tossicità per il medico sono poco rilevanti ma per il paziente sono cruciali.

Il Prof. Trentin sottolinea l'importanza di avere un feedback da parte dei pazienti. Il diario del pz spesso è inteso in modo sbagliato, scrivono poco o troppo ma sarebbe importante per COMORBIDITA' ED EFFETTI COLLATERALI.

La Dott.ssa Coscia condivide l'esperienza dei Colleghi che si occupano del mieloma multiplo a Torino, che hanno creato una app consultabile da cellulare per calcolare il frailty score

La Dott.ssa Ciolli sottolinea ulteriormente l'importanza di questo aspetto con l'utilizzo di terapie croniche, come ibrutinib, che durano anni e possono condizionare effetti collaterali che influiscono sulla routine quotidiana (crampi, dolori reumatici ecc.).

Il Prof. Trentin conclude che se altri gruppi non si occupano di questo aspetto, il gruppo rimane interessato a definire una possibile proposta di studio in merito.

6. Effetto immunomodulante dei nuovi farmaci (studio biologico TORINO)

La Dott.ssa Coscia conferma di avere in corso un progetto sull'effetto immunomodulante di ibrutinib supportato da Janssen International. L'idea è nata a inizio 2015 e sono stati raccolti campioni di 30-40 pazienti in corso di trattamento con ibrutinib, al fine di valutare gli effetti sul compartimento non-B. I risultati ottenuti su un primo sottogruppo di pazienti sono stati sottomessi all'ASH (poster presentation). Il supporto economico ottenuto è dedicato ai casi in ibrutinib ma in caso di supporto da parte di altre Companies lo studio potrebbe essere esteso ai pazienti in trattamento con gli altri nuovi farmaci ed in particolare con venetoclax, per il quale i dati sono molto limitati.

PROPOSTA #5: effetto immunomodulante dei nuovi farmaci, in particolare in corso di terapia con venetoclax. Lo studio prevederebbe l'arruolamento di 30-40 pazienti che saranno valutati a vari timing (pre-trattamento, 1 mese, 6 mesi, 12 mesi). La numerosità del campione potrebbe consentire di condurre lo studio all'interno della commissione o eventualmente in collaborazione con un'altra sottocommissione (es. sottocommissione Analisi retrospettive di efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci), per abbreviare ulteriormente i tempi di arruolamento.

La Dott.ssa Scarfò informa la commissione di uno studio di prossima attivazione presso il San Raffaele ed alcuni altri centri italiani, sulla risposta alle vaccinazioni. I pazienti vengono sottoposti a 3 vaccinazioni (antinfluenzale antipneumococcica e richiamo antitetanica), tutte indicate per gli ultra 65, per valutare se i pazienti sviluppano un titolo anticorpale sufficiente perché pare sia subottimale in pz CLL

Il Prof. Trentin ed il Dott. Visentin aggiungono che la Dr.ssa Mauro ha già in corso uno studio sulla risposta alla vaccinazione antipneumococcica.

La Dott.ssa Ciolli riporta che nella pratica clinica richiede per tutti antinfluenzale + antipneumococcica ma che non esistono linee guida chiare in merito.

7. Ibrutinib in prima linea nei cariotipi complessi? (Sottoanalisi lavoro sulla combinazione IGHV-CK)

Il Dr. Visentin presenta i risultati del lavoro sui pazienti con LLC e cariotipo complesso sottoposto a terapia di prima linea. Il Prof Trentin sottolinea l'importanza di questo esame per il quale serve materiale fresco.

Una possibilità potrebbe essere quella di ampliare lo studio con il contributo di diversi Centri e la Dott.ssa Coscia conferma che potrebbe inviare materiale fresco. Il Prof. Trentin sottolinea però come l'analisi citogenetica non sia semplicissima, resta quindi da valutare se questo punto può diventare una proposta.

A conclusione del meeting, il gruppo concorda sulla necessità di proporre progetti short- e long-term, questo ultimi eventualmente da discutere nell'ambito del GIMEMA. Il Prof. Trentin si riserva quindi di discutere con il GIMEMA la possibilità di richiedere un eventuale supporto economico alle Companies potenzialmente interessate.

PROSSIMA RIUNIONE

Proposta di Teleconferenza fra un mesetto (verso metà novembre) prima dell'ASH per capire se dobbiamo presentare qualcosa al GIMEMA, previa richiesta ai Proff. Cuneo e Foà.

Livio Trentin e Stefania Ciolli