



Newsletter numero 322 del 15.06.2022

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Sicurezza ed efficacia a lungo termine di upadacitinib o adalimumab in pazienti con artrite reumatoide: risultati a 3 anni dallo studio SELECT-COMPARE
- Prevenzione del Covid-19: AZD7442 (tixagevimab e cilgavimab) per la prevenzione del Covid-19 sintomatico e grave negli adulti
- Ibrutinib più Bendamustina e Rituximab nel linfoma mantellare non trattato
- Relazione tra risposta immunitaria contro l'infezione da SARS-CoV-2 e livelli di vitamina D

Sicurezza ed efficacia a lungo termine di upadacitinib o adalimumab in pazienti con artrite reumatoide: risultati a 3 anni dallo studio SELECT-COMPARE

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia articolare infiammatoria cronica associata a un progressivo danno cartilagineo e osseo. Colpisce circa lo 0,5% della popolazione adulta mondiale e può portare a compromissione funzionale, perdita di mobilità e ridotta qualità della vita. Per contrastare questi effetti e migliorare la prognosi a lungo termine, la strategia "treat to target" mira a ottimizzare il trattamento fino a raggiungere l'obiettivo di una remissione sostenuta o di una bassa attività della malattia (low disease activity, LDA).

Nei pazienti con una risposta inadeguata o scarsa tollerabilità a metotrexato (MTX), sono generalmente utili opzioni terapeutiche alternative o terapie combinate. Sebbene i farmaci antireumatici biologici modificanti la malattia (bDMARD) abbiano notevolmente migliorato la gestione di questa patologia, oltre il 30%-40% dei pazienti trattati con anti-TNF non raggiunge una risposta clinica soddisfacente a lungo termine, indicando la necessità di trattamenti aggiuntivi.

Gli inibitori della Janus chinasi (JAK), una classe relativamente nuova di "piccole molecole" somministrabili per via orale, sono emersi come un'alternativa efficace nei pazienti con AR con risposta insufficiente o scarsa tollerabilità ai trattamenti terapeutici convenzionali.

L'obiettivo di questo studio di fase III è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di upadacitinib in pazienti con artrite reumatoide attiva, dopo risposta inadeguata a MTX, includendo adalimumab come comparatore nel braccio di controllo.

Nello studio sono stati arruolati pazienti aventi almeno 18 anni di età con AR attiva, in terapia con MTX per almeno 3 mesi, raggiungendo un dosaggio stabile di 15-25 mg/settimana per almeno 4 settimane precedenti la prima dose del farmaco in studio (o almeno 10 mg/settimana di MTX se intollerante a dosi $\geq 12,5$ mg/settimana). I pazienti dovevano anche avere una proteina C-reattiva ≥ 5 mg/l (mediante test ad alta sensibilità) e evidenza di malattia erosiva e/o sieropositività. Tutti i pazienti erano naïve a DMARD sintetici mirati (es., inibitori di vie intracellulari di trasduzione del segnale) e adalimumab. Inoltre, sono stati esclusi pazienti che avevano registrato una risposta inadeguata alla precedente terapia con bDMARD.

Lo studio è stato suddiviso in due fasi, ovvero un primo periodo di 26 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, ed un secondo periodo di 48 settimane, in doppio cieco, controllato con comparatore attivo e un'estensione a lungo termine (LTE) in aperto ed in corso, per una durata complessiva dello studio fino a 10 anni. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1 a upadacitinib 15 mg una volta al giorno, placebo e adalimumab 40 mg a settimane alterne continuando a ricevere MTX. I pazienti che non hanno ottenuto una risposta clinica sufficiente sono stati spostati in altro braccio, ovvero da placebo a upadacitinib, da upadacitinib a adalimumab oppure da adalimumab a upadacitinib entro le prime 26 settimane dello studio.

La valutazione è stata effettuata alle settimane 14, 18 e 22 (per coloro che non hanno ottenuto un miglioramento di almeno il 20% sia nella conta delle articolazioni dolenti, che nella conta delle articolazioni gonfie) o alla settimana 26 [se non sono stati soddisfatti alcuni criteri, come l'indice di attività della malattia clinica (CDAI) >10]. Tutti i pazienti trattati con placebo che non avevano avuto un beneficio dal precedente trattamento sono stati inclusi nel braccio upadacitinib alla settimana 26. L'inizio o la modifica di alcuni farmaci di base per l'AR [inclusi glucocorticoidi, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e paracetamolo], erano consentiti a discrezione dello sperimentatore a partire alla settimana 26, mentre la modifica o l'inizio di csDMARD era possibile a partire dalla settimana 48.

I pazienti che hanno completato il periodo di 48 settimane potevano entrare in un LTE in corso e continuare a ricevere il trattamento con upadacitinib o adalimumab in cieco fino a quando l'ultimo paziente non avesse completato la visita alla settimana 48.

Per quanto riguarda le valutazioni di sicurezza, esse sono state effettuate sui dati disponibili fino alla 156° settimana per ciascun paziente. In particolare, gli eventi cardiaci maggiori e quelli di tromboembolismo venoso sono stati valutati in cieco da un comitato indipendente. La valutazione della gravità degli eventi avversi è stata effettuata a discrezione degli sperimentatori e in linea con il protocollo di studio.

I risultati principali hanno riguardato un totale di 1629 pazienti randomizzati e riceventi almeno una dose del farmaco in studio (651 con upadacitinib 15 mg, 651 con placebo e 327 con adalimumab 40 mg). Dei 651 pazienti randomizzati ad upadacitinib, complessivamente 252 (39%) sono stati trasferiti ad adalimumab tra le settimane 14 e 22 (qualora il miglioramento fosse stato <20%) o alla settimana 26 (se CDAI >10), mentre una percentuale maggiore di i pazienti (159/327, ovvero il 49%) randomizzati ad adalimumab sono stati spostati nel braccio di upadacitinib. Oltre la metà dei pazienti (342/651, il 53%) randomizzati ad upadacitinib ha completato il periodo 1 (settimana 48) in terapia randomizzata ed è entrata nell'LTE alla settimana 48 rispetto al 39% (127/327) di quelli randomizzati ad adalimumab. Allo stesso modo, una percentuale maggiore di pazienti randomizzati ad upadacitinib ha completato 3 anni di trattamento continuo (297/651, 46%) rispetto a quelli randomizzati ad adalimumab (111/327, 34%). Lo studio è stato aperto una volta che l'ultimo paziente ha raggiunto la visita alla settimana 48 (termine del periodo 1), sebbene oltre i due terzi dei pazienti sono rimasti completamente in cieco alla settimana 60, circa un terzo era ancora in cieco alla settimana 72 e lo studio è stato completamente aperto alla settimana 156.

Per 3 anni, l'esposizione complessiva a upadacitinib è stata circa tre volte superiore all'esposizione ad adalimumab ed il tasso complessivo di eventi avversi è stato simile nei pazienti trattati con upadacitinib rispetto ad adalimumab. È interessante notare che i tassi di eventi aggiustati per l'esposizione erano numericamente più elevati nei pazienti randomizzati ad adalimumab rispetto a upadacitinib per eventi avversi gravi (10,9 E/100 PY per upadacitinib e 14,1 E/100 PY per adalimumab), nonché per eventi avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco in studio (5,1 E/100 PY per upadacitinib e 7,5 E/100 PY per adalimumab). Gli effetti collaterali che si sono dimostrati più frequenti nei pazienti trattati con JAK inibitore sono stati infezioni non gravi da VZV, disturbi epatici lievi (alterazioni di AST/ALT) e linfopenia. In merito a quest'ultimo evento avverso, va considerato che con upadacitinib sono state riportate percentuali più elevate di pazienti con diminuzione dei linfociti di grado 3/4 e aumento della CPK rispetto ad adalimumab. Nonostante queste osservazioni, non è stata identificata una chiara associazione tra linfopenia di grado 4 e rischio di infezioni, comprese infezioni gravi e opportunistiche.

Infine per quanto riguarda l'efficacia, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una bassa attività di malattia e remissione clinica mediante CDAI, nonché la percentuale di pazienti che hanno raggiunto DAS28(CRP) ≤ 3.2 / < 2.6 , è stata costantemente più alta nel braccio upadacitinib rispetto a quello adalimumab in 3 anni. Alla settimana 156, LDA o remissione è stata raggiunta dal 24% dei pazienti randomizzati a upadacitinib e dal 17% di quelli randomizzati ad adalimumab. Inoltre, un punteggio DAS28(CRP) $\leq 3,2$ / $< 2,6$ è stato raggiunto dal 32% dei pazienti randomizzati a upadacitinib rispetto al 22% di quelli randomizzati ad adalimumab. Entro la settimana 156, CDAI LDA/remissione è stata raggiunta dal 57% e dal 52% dei pazienti che ricevevano rispettivamente upadacitinib o adalimumab. Sono state inoltre osservate risposte numericamente più elevate per i pazienti che sono passati da adalimumab a upadacitinib rispetto a quelli che sono passati da adalimumab a upadacitinib.

I pazienti randomizzati a upadacitinib hanno ottenuto costantemente percentuali più elevate di risposte ACR20/ACR50/ACR70 (42/38/32%) rispetto ad adalimumab (30/27/21%) alla settimana 156. Infine, durante 2 anni di trattamento, percentuali simili di pazienti che sono

rimasti sempre in trattamento con upadacitinib o adalimumab non hanno mostrato progressione radiografica (82,0% vs 75,2%, rispettivamente).

In conclusione, questo studio ha dimostrato come il profilo di sicurezza di upadacitinib 15 mg/die era coerente con i risultati riportati in precedenza dallo studio SELECT-COMPARE e con l'analisi di sicurezza di fase 3 integrata, non mostrando nuovi rischi per la safety. Upadacitinib ha continuato a essere efficace nel trattamento dei segni e sintomi dell'artrite reumatoide per 3 anni, con percentuali costantemente più elevate di pazienti che hanno ottenuto risultati clinici importanti rispetto ad adalimumab, fornendo ulteriore rassicurazione sul fatto che l'attività della malattia era ben controllata. Nel complesso, i risultati di questo studio clinico continuano a sostenere un profilo di rischio/beneficio favorevole per l'uso di upadacitinib nel trattamento dell'AR.

Conflitti d'interesse: I conflitti d'interesse sono dichiarati all'interno dell'articolo pubblicato su RMD open

Riferimenti bibliografici: Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, et al. Long term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. RMD Open 2022;8:1-12. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002012>.

Prevenzione del Covid-19: AZD7442 (tixagevimab e cilgavimab) per la prevenzione del Covid-19 sintomatico e grave negli adulti

A cura della Dott.ssa Raffaella Di Napoli

AZD7442 è un farmaco caratterizzato dalla combinazione di due anticorpi monoclonali (tixagevimab e cilgavimab), derivanti da cellule B umane, di pazienti affetti da Coronavirus (CORonaVirus Disease 2019 - Covid-19). Tali anticorpi agiscono legando due diversi epitopi del recettore della proteina Spike del SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome 2), impedendone l'attività virale. Poiché tali anticorpi monoclonali, forniscono una protezione rapida, tixagevimab e cilgavimab possono essere considerati potenziali opzioni per l'immunoprofilassi contro il Covid-19.

Nel presente studio, gli autori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di una singola dose di AZD7442 per via intramuscolare, come terapia preventiva del Covid-19 sintomatico e grave, in adulti ad alto rischio di risposta inadeguata alla vaccinazione Covid-19 e/o in soggetti ad aumentato rischio di esposizione a SARS-CoV-2.

Questo trial clinico multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, controllato con placebo è iniziato il 21 novembre 2020 ed ancora in corso. I partecipanti inclusi sono stati adulti (≥ 18 anni di età) con un rischio elevato di risposta inadeguata alla vaccinazione Covid-19 o un'alta esposizione a SARS-CoV-2 a causa delle circostanze sociali e/o lavorative. Soggetti che avevano una storia di infezione da SARS-CoV-2 precedente o un risultato positivo di SARS-CoV-2 allo screening o un'allergia a qualsiasi componente di AZD7442 o al placebo sono stati esclusi. Lo studio internazionale ha coinvolto 87 siti distribuiti tra Belgio, Francia, Spagna, Regno Unito e Stati Uniti. A seguito di un periodo di screening della durata di 7 giorni, sono stati arruolati 5.197 partecipanti, i quali, randomizzati in un rapporto di 2:1, il giorno 1 hanno ricevuto una dose intramuscolare di AZD7442 (N=3460) o di placebo (N=1737). Nelle 4

ore successive alla somministrazione i pazienti sono stati costantemente monitorati al fine di verificare l'insorgenza di eventi avversi acuti.

La valutazione del profilo di sicurezza ed efficacia prevede una durata di 366 giorni, ed un periodo opzionale di 91 giorni per una valutazione aggiuntiva della sicurezza.

L'incidenza di eventi avversi dopo la somministrazione di una singola dose di AZD7442, rispetto al placebo rappresenta l'end-point primario di sicurezza, mentre l'insorgenza di Covid-19 sintomatico, con esordio durante o prima del giorno 183, rappresenta l'end-point primario di efficacia. Per stimare il rischio relativo dell'incidenza di infezione sintomatica nel gruppo AZD7442 rispetto al gruppo placebo è stata utilizzata una regressione di Poisson, mentre l'efficacia dell'AZD7442 è stata valutata considerando la riduzione del rischio relativo dell'incidenza di infezione nel gruppo AZD7442 rispetto a quella del gruppo placebo. Non è stato eseguito alcun test statistico per gli endpoint di sicurezza.

Al basale è stato eseguito il test RT-PCR SARS-CoV-2, 25 su 5197 partecipanti sono risultati positivi dopo aver ricevuto AZD7442 (n=19) o placebo (n=6) e sono stati esclusi dall'analisi di efficacia primaria. La vaccinazione contro il Covid-19 è stata ricevuta da 1161 pazienti del gruppo AZD7442 e da 853 del gruppo placebo. Le caratteristiche demografiche e cliniche erano simili nei due gruppi. Il 46,1% dei partecipanti era di sesso femminile, l'etnia maggiormente rappresentata era quella caucasica (73,0%) e il 43,4% dei partecipanti aveva 60 anni o più.

Nell'analisi primaria, 1221 partecipanti del gruppo AZD7442 e 593 partecipanti del gruppo placebo, ha segnalato almeno un evento avverso. La maggior parte degli eventi avversi era di intensità lieve o moderata. La reazione al sito di iniezione (gruppo AZD7442=2,4%; gruppo placebo=2,1%) è stata l'evento avverso più comune. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata simile nei due gruppi. Si sono verificati otto decessi, di cui due (entrambi nel gruppo placebo) sono stati correlati a Covid-19. Gli altri decessi sono stati il risultato di overdose di droga illecita (2 nel gruppo AZD7442 e 2 nel gruppo placebo), infarto del miocardio (in 1 partecipante nel gruppo AZD7442) e insufficienza renale (in 1 partecipante nel gruppo AZD7442). Nessuno dei decessi è stato correlato all'AZD7442 o al placebo.

L'analisi di sicurezza, effettuata dopo 6 mesi dall'iniezione, non ha rivelato ulteriori eventi avversi di particolare interesse o segnali di sicurezza impreveduti a lungo termine. Si sono verificati nove decessi nel gruppo AZD7442 e sette nel gruppo placebo e nessuno di questi è stato considerato dallo sperimentatore correlato all'AZD7442 o al placebo.

Nell'analisi primaria, 8 partecipanti del gruppo AZD7442 e 17 del gruppo placebo sono risultati positivi al test RT-PCR SARS-CoV-2. Dall'analisi di efficacia è stata riscontrata un'incidenza significativamente più bassa di malattia sintomatica SARS-CoV-2 nel gruppo AZD7442 rispetto al gruppo placebo.

Dall'analisi primaria, è emerso che solo 1 partecipante del gruppo placebo ha avuto la malattia grave da SARS-CoV-2. Dai follow-up effettuati dopo 6 mesi, sono emersi quattro casi di Covid-19 grave o critico, tutti verificatisi nel gruppo placebo. Sei pazienti del gruppo AZD7442 si sono recati al pronto soccorso poiché presentavano sintomi paragonabili Covid-19; ma solo 3 sono risultati positivi.

Dalle analisi dei follow-up effettuate dopo 6 mesi, nel gruppo AZD7442 si è verificata un'incidenza di Covid-19 ancora più bassa rispetto al gruppo placebo, con una riduzione del rischio relativo dell'82,8%.

I livelli sierici di AZD7442 sono rimasti elevati per 6 mesi dopo la somministrazione.

La data stimata di completamento dello studio è 29 giugno 2022.

Dai risultati di questo studio in doppio cieco, a gruppi paralleli, randomizzato, controllato con placebo, una singola dose di AZD7442 è risultata efficace per la prevenzione del Covid-19, ed inoltre non ha evidenziato problemi di sicurezza.

Riferimento: Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, Ellery A, Levinson DJ, Ambery P, Arends RH, Beavon R, Dey K, Garbes P, Kelly EJ, Koh GCKW, Near KA, Padilla KW, Psachoulia K, Sharbaugh A, Streicher K, Pangalos MN, Esser MT; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Jun 9

Conflitto di interesse: lo studio è supportato da AstraZeneca e dal governo degli Stati Uniti.

Parole chiave: SARS-CoV-2, tixagevimab, cilgavimab, anticorpi monoclonali

Ibrutinib più Bendamustina e Rituximab nel linfoma mantellare non trattato

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

Il linfoma mantellare è una rara forma di linfoma maligno non-Hodgkin che interessa i linfociti B, in una zona definita "mantellare". Tale patologia tende a colpire soggetti più anziani che non si addicono ad un trattamento aggressivo o ad un trapianto autologo di cellule staminali, portando ad esiti clinici spesso insoddisfacenti. Le attuali linee guida raccomandano una terapia di prima linea meno aggressiva nei pazienti più anziani, come bendamustina più rituximab e R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) o VR-CAP (bortezomib, rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone). La terapia di combinazione con bendamustina e rituximab è diventata uno dei regimi di prima linea più utilizzati per il linfoma mantellare, con una sopravvivenza libera da progressione più lunga rispetto allo schema R-CHOP e un miglior profilo di sicurezza.

Ibrutinib in monoterapia, un inibitore orale della tirosin-chinasi di Bruton (BTK), ha rivoluzionato il trattamento del linfoma mantellare recidivante o refrattario grazie alla sua azione duratura, in particolare se utilizzato alla prima ricaduta. I dati di uno studio di fase 1b che ha coinvolto 17 pazienti con linfoma mantellare non trattato, recidivante o refrattario, hanno mostrato che l'aggiunta di ibrutinib alla terapia con bendamustina e rituximab era sicura ed efficace.

Nel presente lavoro, sono riportati i risultati dello studio internazionale di fase 3 SHINE, randomizzato e in doppio cieco, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione ibrutinib/bendamustina più rituximab e terapia di mantenimento con rituximab, rispetto a placebo/bendamustina più rituximab e mantenimento con rituximab, in pazienti più anziani con linfoma mantellare non trattato.

Sono stati arruolati pazienti di età pari o superiore a 65 anni con diagnosi confermata di linfoma mantellare, che avevano una malattia di stadio II-IV precedentemente non trattata, con almeno un sito misurabile della malattia $\geq 1,5$ cm, con un punteggio dello status di performance dell'Eastern Cooperative Oncology Group di 0 o 1 (su una scala da 0 a 5, con numeri più alti che indicano una maggiore disabilità) e un'adeguata funzione d'organo. Sono stati esclusi i pazienti con un trapianto di cellule staminali già programmato, quelli in cui la malattia avesse interessato il sistema nervoso centrale, che avevano una storia di ictus o emorragia intracranica nei 6 mesi precedenti la randomizzazione, che erano in trattamento con anticoagulanti o avevano avuto una malattia cardiovascolare clinicamente significativa nei 6 mesi prima dello screening.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto di 1:1 a ricevere ibrutinib o placebo. Ibrutinib o placebo sono stati somministrati in associazione a bendamustina, alla dose di 90 mg/m² di superficie corporea (nei giorni 1 e 2 di ciascun ciclo di 28 giorni), e a rituximab, alla dose di 375 mg/m² di superficie corporea (il giorno 1 di ogni ciclo). Questi trattamenti sono stati

somministrati ogni 4 settimane, per 6 cicli. Dopo il trattamento di induzione, i pazienti con una risposta completa o parziale hanno continuato a ricevere ibrutinib o placebo ogni giorno, più la terapia di mantenimento con rituximab, alla dose di 375 mg/m² di superficie corporea, somministrata ogni 8 settimane per un massimo di 12 dosi aggiuntive. Ibrutinib o placebo sono stati somministrati fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità.

L'endpoint primario, cioè la sopravvivenza libera da progressione, è stato definito come il tempo intercorso dalla randomizzazione fino alla progressione della malattia o alla morte. Gli endpoint secondari includevano la risposta completa, il tempo al trattamento successivo, la sopravvivenza globale, la risposta obiettiva, la malattia residua minima non rilevabile e il tempo al peggioramento. Inoltre, è stata anche valutata la sicurezza e l'efficacia, quest'ultima mediante scansioni tomografiche computerizzate o risonanza magnetica.

Gli autori hanno stimato che l'arruolamento di circa 520 pazienti sarebbe necessario per osservare 265 eventi di progressione di malattia o morte, il che fornirebbe allo studio una potenza di circa il 77% per rilevare un rischio di progressione o morte inferiore del 30% nel gruppo ibrutinib rispetto al gruppo placebo. La sopravvivenza libera da progressione è stata stimata con l'uso del metodo Kaplan-Meier. L'hazard ratio e l'intervallo di confidenza al 95% sono stati calcolati mediante un modello stratificato a rischi proporzionali di Cox. La sopravvivenza globale e il tempo al trattamento successivo sono stati stimati con l'uso del metodo Kaplan-Meier ed è stato utilizzato un test log-rank stratificato per confrontare i gruppi di studio. Per le percentuali di pazienti con risposta completa, malattia residua minima non rilevabile e risposta obiettiva, le differenze tra i gruppi sono state valutate con l'uso del test di Cochran-Mantel-Haenszel.

Da maggio 2013 a novembre 2014, un totale di 523 pazienti sono stati randomizzati (261 pazienti nel gruppo ibrutinib e 262 nel gruppo placebo) e 519 i pazienti hanno ricevuto almeno una dose di ibrutinib o placebo. L'età mediana dei pazienti era di 71 anni, con un follow-up mediano di 84,7 mesi. Nel gruppo ibrutinib, 209 pazienti (80,7%) hanno ricevuto tutti e sei i cicli di terapia di induzione con bendamustina e rituximab e 206 pazienti (78,9%) hanno ricevuto almeno un ciclo di terapia di mantenimento con rituximab. Nel gruppo placebo, 215 pazienti (82,7%) hanno ricevuto tutti e sei i cicli di terapia di induzione con bendamustina e rituximab e 210 pazienti (80,2%) hanno ricevuto almeno un ciclo di terapia di mantenimento con rituximab. La durata mediana del periodo di trattamento è stata di 24,1 mesi con ibrutinib e di 34,1 mesi con placebo. Alla data di cutoff dei dati, 220 pazienti (84,3%) nel gruppo ibrutinib e 201 (76,7%) nel gruppo placebo avevano interrotto tutti i trattamenti in studio, a causa dell'insorgenza di eventi avversi (39,5% nel gruppo ibrutinib e 24,0% nel gruppo placebo), di progressione della malattia (rispettivamente nel 10,7% e nel 34,7%), di sospensione del consenso al trattamento (nel 13,0% e 8,0%) o di morte (nel 10,0% e 5,7%).

Un totale di 116 pazienti (44,4%) nel gruppo ibrutinib e 152 (58,0%) nel gruppo placebo hanno avuto progressione di malattia o sono deceduti alla data di cutoff dei dati. La sopravvivenza mediana libera da progressione valutata dai ricercatori è stata di 80,6 mesi nel gruppo ibrutinib, rispetto a 52,9 mesi nel gruppo placebo. Una risposta completa è stata osservata in 171 pazienti nel gruppo ibrutinib (65,5%) e in 151 nel gruppo placebo (57,6%). La percentuale di pazienti con una risposta obiettiva è stata simile nei due gruppi (89,7% nel gruppo ibrutinib e 88,5% nel gruppo placebo). Alla data di cutoff dei dati, 104 pazienti nel gruppo ibrutinib (39,8%) e 107 nel gruppo placebo (40,8%) erano deceduti. La sopravvivenza globale a 7 anni è stata del 55,0% nel gruppo ibrutinib e del 56,8% nel gruppo placebo. La morte per progressione di malattia si è verificata in 30 pazienti nel gruppo ibrutinib (11,5%) e in 54 nel gruppo placebo (20,6%), mentre la morte per progressione o per eventi avversi durante il periodo di trattamento è stata segnalata in 58 pazienti nel gruppo ibrutinib (22,2%) e in 70 nel gruppo placebo (26,7%). Durante il periodo di follow-up post-trattamento, 46 pazienti nel gruppo ibrutinib (17,6%) e 37 nel gruppo placebo (14,1%) sono deceduti.

Durante il periodo di trattamento, eventi avversi di grado 3 o 4 si sono verificati nell'81,5% dei pazienti nel gruppo ibrutinib e nel 77,3% di quelli nel gruppo placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati la neutropenia (47,1% nel gruppo ibrutinib vs 48,1% nel gruppo placebo), polmonite (20,1% vs 14,2%), linfopenia (16,2% vs 11,9%), anemia (15,4% vs 8,8%), trombocitopenia (12,7% vs 13,1%), eruzione cutanea (12,0% vs 1,9 %) e leucopenia (10,0% vs 11,2%). Gli eventi avversi durante il periodo di trattamento sono stati la principale causa di morte in 28 pazienti nel gruppo ibrutinib (10,7%) e in 16 nel gruppo placebo (6,1%). Tra questi, la morte per disturbi cardiaci si è verificata in 3 pazienti nel gruppo ibrutinib e in 5 nel gruppo placebo. Durante l'intero periodo di studio, sono stati osservati secondi tumori primari nel 20,8% dei pazienti nel gruppo ibrutinib e nel 18,8% di quelli nel gruppo placebo, seguiti da sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide acuta. Inoltre, ci sono stati 5 decessi per malattia da coronavirus 2019. Di questi, 3 nel gruppo ibrutinib si sono verificati durante il periodo di trattamento e 2 nel gruppo placebo si sono verificati dopo il periodo di trattamento.

Lo studio di fase 3 SHINE ha mostrato che ibrutinib in combinazione con bendamustina più rituximab e terapia di mantenimento con rituximab rappresenta un trattamento di prima linea efficace nei pazienti con linfoma mantellare di età pari o superiore a 65 anni, che non si addicono ad un trapianto autologo di cellule staminali.

Riferimento bibliografico: Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, Boccomini C, Flinn IW, Giri P, Goy A, Hamlin PA, Hermine O, Hernández-Rivas JÁ, Hong X, Kim SJ, Lewis D, Mishima Y, Özcan M, Perini GF, Pocock C, Song Y, Spurgeon SE, Storrington JM, Walewski J, Zhu J, Qin R, Henninger T, Deshpande S, Howes A, Le Gouill S, Dreyling M; SHINE Investigators. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Jun 3.

Parole chiave: ibrutinib, bendamustina, rituximab, anticorpi monoclonali, linfoma non-Hodgkin, linfoma mantellare.

Relazione tra risposta immunitaria contro l'infezione da SARS-CoV-2 e livelli di vitamina D

A cura della Prof.ssa Lara Testai

La principale causa di aggravamento della patologia e morte nei pazienti affetti da COVID-19 sembra essere una risposta immuno-infiammatoria eccessiva e inefficace, responsabile della sindrome da distress respiratorio. In questo contesto, è stato dimostrato che la vitamina D esercita un ruolo immuno-modulatorio che favorisce lo sviluppo di un ambiente antinfiammatorio; inoltre stimolando ACE2 si ipotizza che potrebbe limitare le successive fasi della risposta infettiva.

Alcuni studi hanno suggerito che l'insufficienza da vitamina D durante l'infezione da SARS-CoV-2 può compromettere la risposta immunitaria, aumentando così il rischio di gravità e mortalità e che esiste una correlazione tra i livelli di vitamina D e la gravità della patologia. Tuttavia, non ci sono ancora prove chiare che la supplementazione di vitamina D possa attenuare i sintomi e/o la mortalità da COVID-19.

Gli autori riportano i risultati di uno studio multicentrico prospettico e randomizzato in singolo cieco, in cui i pazienti affetti da polmonite a causa del COVID-19 con livelli di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) nel range tra 14 e 15 ng/mL sono stati suddivisi in due bracci di intervento: 41 pazienti ricevevano una supplementazione di 10000 UI al giorno (dose elevata)

e 44 pazienti ricevevano 2000 UI al giorno (dose moderata) di vitamina D3 per 14 giorni. L'endpoint primario dello studio era portare i livelli di 25(OH)D sierici superiori o uguali a 30 ng/mL; inoltre lo studio si prefiggeva l'obiettivo di valutare l'impatto della supplementazione a base di vitamina D3 sulla risposta immunitaria associata all'infezione da SARS-CoV-2.

Oltre il 90% dei partecipanti che ricevevano la dose moderata e oltre il 50% di coloro che ricevevano la dose elevata non raggiungevano l'endpoint primario; infatti al termine dello studio, i livelli sierici medi di 25(OH)D erano 19 ng/mL nel gruppo ricevente una dose moderata e 29 ng/mL nel gruppo che riceveva la dose elevata.

Sebbene i livelli di citochine pro-infiammatorie non risultassero modificate in modo significativo dal trattamento con 10000 UI/die, si è osservato un incremento nei livelli sierici della citochina antinfiammatoria IL-10 e, in accordo con precedenti pubblicazioni, dei livelli di IFN γ , se confrontati con il braccio che riceveva la dose moderata. È interessante notare che i soggetti destinati alla supplementazione con la dose più alta di vitamina D3 mostravano anche maggiori livelli di cellule T CD4+, con predominanza della sottopopolazione TCM. I ridotti livelli della sottopopolazione TEMRA potrebbero essere legati alla incrementata risposta anti-virale. Infine, la risposta citotossica contro le cellule infette da SARS-CoV-2 risultava aumentata di oltre 4 volte nei pazienti che ricevevano 10000 UI/die di vitamina D3.

Un effetto benefico dell'integrazione con 10000 UI/giorno di vitamina D3 è stato osservato anche nei partecipanti che avevano sviluppato una sindrome da distress respiratorio, infatti il periodo di ospedalizzazione era significativamente ridotto rispetto ai pazienti che ricevevano la dose più bassa (8 giorni vs 29,2 giorni, rispettivamente).

Pertanto è possibile concludere che la somministrazione di alte dosi di vitamina D3 come adiuvante del trattamento standard durante il ricovero per COVID-19 può migliorare la risposta infiammatoria e citotossica contro cellule infette da SARS-CoV-2, accorciando la degenza ospedaliera e, possibilmente, migliorando la prognosi.

Sono, tuttavia, richieste ulteriori conferme cliniche per poter rafforzare l'idea di una correlazione tra livelli di vitamina D e risposta immunitaria in seguito a infezione da SARS-CoV-2, perchè i dati ad oggi disponibili in letteratura sono ancora controversi.

Parole chiave: COVID-19, SARS-CoV-2, vitamina D, risposta immunitaria, sindrome da distress respiratorio.

Fonte: Torres M, Casado G, Vigón L, Rodríguez-Mora S, Mateos E, Ramos-Martín F, López-Wolf D, Sanz-Moreno J, Ryan-Murua P, Taboada-Martínez ML, López-Huertas MR, Cervero M, Coiras M; Multidisciplinary Group of Study of COVID-19 (MGS- COVID); Contributing members of the Multidisciplinary Group of Study of COVID-19 (in alphabetical order). Changes in the immune response against SARS-CoV-2 in individuals with severe COVID-19 treated with high dose of vitamin D. *Biomed Pharmacother.* 2022 Jun;150:112965. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112965. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35468580; PMCID: PMC9008199.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Raffaella Di Napoli (Università della Campania) Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Prof.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute

responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa Privacy SIF Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@sigr.it con oggetto: CANCELLA.
