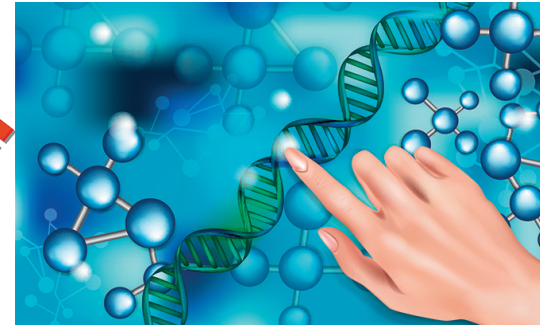
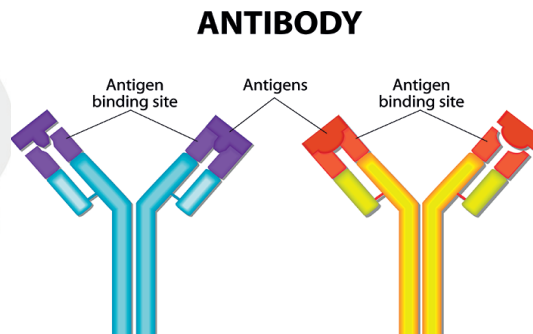
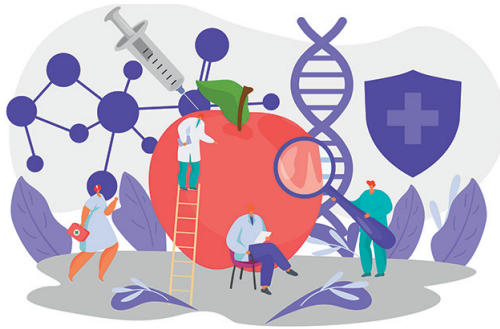




HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group



Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)

Immunoterapia con anticorpi bispecifici (BsAb)

Una risorsa per operatori sanitari

Gentile Collega,

è con grande piacere che presentiamo il corso: „Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNNHCP). Immunoterapia con anticorpi bispecifici (BsAb): una risorsa per gli operatori sanitari.“

Come in molte altre discipline, gli sviluppi nel campo dell'ematologia si susseguono a pieno ritmo. Nel trattamento del cancro vengono impiegati diversi approcci terapeutici, tra cui la chirurgia, la chemioterapia, la radioterapia, i trattamenti mirati, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche e l'immunoterapia. Per garantire la sicurezza e la sostenibilità dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici, è fondamentale affrontare gli aspetti fisici e psicologici legati all'esperienza del paziente. Per i pazienti e i loro caregiver, è essenziale una comunicazione chiara e una gestione globale della situazione. Tutti questi sviluppi hanno portato a un profondo cambiamento nella professione infermieristica. con una richiesta sempre maggiore di conoscenze e nozioni teoriche e di capacità di applicarle nel lavoro quotidiano.

Gli infermieri e gli operatori sanitari possono trovare informazioni preziose in questa brochure, utile per approfondire le loro conoscenze sull'immunoterapia con anticorpi bispecifici. sulla loro somministrazione e sul riconoscimento e trattamento delle tossicità associate. Un corpo accademico formato da infermieri specializzati in campo ematologico/ oncologico, da ematologi e da rappresentanti dei pazienti ha collaborato alla realizzazione di un programma destinato a fornire approfondimenti sull'immunoterapia con anticorpi bispecifici. Questo programma presenta temi rilevanti per l'approccio dell'équipe multidisciplinare alla cura dei pazienti che ricevono l'immunoterapia con anticorpi bispecifici e dei loro familiari. Infermieri, altri operatori di professioni sanitarie affini e organizzazioni di pazienti hanno un ruolo importante in questo processo e il gruppo è entusiasta di condividere con Essa contiene le informazioni più recenti e le raccomandazioni aggiornate per fornire risposte adeguate. alle esigenze uniche di gestione a lungo termine dei pazienti.

Il programma di formazione "Immunoterapia con anticorpi bispecifici: una risorsa per gli operatori sanitari" è stato realizzato grazie a una sovvenzione di Pfizer e Roche. A nome del gruppo degli operatori sanitari e del corpo accademico che ha collaborato all'iniziativa, ci auguriamo che il programma di formazione sulla immunoterapia con anticorpi bispecifici sia per Lei una risorsa preziosa nella cura dei pazienti sottoposti a siamo lieti di presentare questa risorsa dedicata all'immunoterapia con anticorpi bispecifici.

Cordiali saluti,

Erik Aerts

Presidente

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Il Gruppo Haematology Nurses and Healthcare Professionals desidera esprimere la propria gratitudine alle seguenti persone per la loro revisione e il prezioso contributo fornito a questo programma di formazione.

Corpo accademico:

Erik Aerts (Zurigo, Svizzera)

Martina Bertschinger (Winterthur, Svizzera)

Jeremy Deuel (Zurigo, Svizzera)

Jaap van Doesum (Groninga, Paesi Bassi)

Chiara Dallatorre (Manchester, Regno Unito)

Carol Krcmar (Germania)

Sara Ubovic (Zurigo, Svizzera)

Natacha Bolaños - Lymphoma Coalition

Lorna Warwick - Lymphoma Coalition

Il puntuale completamento di questo programma di apprendimento sull'immunoterapia con anticorpi bispecifici non sarebbe stato possibile senza il prezioso supporto editoriale di Carol Krcmar, esperta di scrittura in ambito medico.

Programma di apprendimento dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici: una risorsa per gli operatori sanitari è anche disponibile online all'indirizzo

www.hemcare.org

Data di preparazione: 11.2024

Copyright© 2024, by the HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tutti i diritti riservati

Questa brochure è stata realizzata grazie al supporto di Pfizer e Roche.



Indice

Prefazione	3
Modulo I: Introduzione all'immunoterapia con anticorpi bispecifici	7
Modulo II: Meccanismo d'azione di anticorpi bispecifici	13
Modulo III: Immunoterapia con anticorpi bispecifici applicata al trattamento delle neoplasie ematologiche	21
Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T	29
Modulo V: Nuovi sviluppi nell'immunoterapia con anticorpi bispecifici nelle neoplasie ematologiche	45
Immunoterapia con anticorpi bispecifici - Glossario	53



Modulo I: Introduzione all'immunoterapia con anticorpi bispecifici

Punti riassuntivi:

- Gli anticorpi bispecifici (BsAb) sono anticorpi ingegnerizzati che hanno come target due antigeni diversi o due epitopi diversi dello stesso antigene
- I BsAb sono utilizzati nella diagnosi e nella terapia, compreso il trattamento dei tumori solidi e delle neoplasie ematologiche
- I BsAb sono farmaci immunoterapici disponibili sul mercato, caratterizzati da un processo di produzione affidabile e generalmente più rapido rispetto a quello del trattamento con cellule T CAR.
- Come altre immunoterapie, il principale svantaggio del trattamento con BsAb è rappresentato dagli effetti collaterali on-target/off-tumor

Modulo I: Introduzione all'immunoterapia con anticorpi bispecifici

- A. Introduzione
 - B. Sviluppo storico
 - C. Applicazioni di anticorpi bispecifici nel trattamento del cancro
 - D. Confronto tra antigeni bispecifici e altre immunoterapie utilizzate nel trattamento del cancro
 - E. Svantaggi generali degli antigeni bispecifici
- Riferimenti

Modulo I: Introduzione all'immunoterapia con anticorpi bispecifici

Introduzione

Gli anticorpi terapeutici sono diventati una componente fondamentale nell'ambito dei trattamenti antitumorali. L'efficacia degli anticorpi monoclonali, ad esempio, è legata alla loro specificità e ai loro meccanismi d'azione. Essi forniscono notevoli miglioramenti nell'efficacia terapeutica, soprattutto nei pazienti con malattia refrattaria ad altre forme di trattamento.

Come suggerisce il nome, di solito gli anticorpi monoclonali riconoscono un unico target. Tuttavia, questo meccanismo d'azione potrebbe non essere efficace data la complessità della patogenesi tumorale, l'evoluzione clonale e il coinvolgimento di molteplici mediatori nelle vie di segnalazione che mediano la crescita e/o la recidiva del tumore (Goebeler 2024). La struttura modulare degli anticorpi monoclonali, insieme ai progressi delle tecnologie di ingegneria proteica, ha fornito una base per la selezione di strutture anticorpali e modifiche proteiche con caratteristiche funzionali e specificità di legame desiderabili, portando allo sviluppo di agenti anticorpali bispecifici o multispecifici (Goebeler 2024).

Gli anticorpi bispecifici (BsAb) sono anticorpi con siti di legame diretti a due antigeni diversi o a due epitopi diversi dello stesso antigene. I BsAb sono in grado di mediare effetti terapeutici superiori a quelli degli anticorpi monospecifici naturali, richiamando le cellule effettrici immunitarie verso le cellule tumorali o indirizzando diverse vie di segnalazione con una singola molecola. La loro unicità deriva dalla capacità di esercitare più meccanismi d'azione simultaneamente (Klein 2024).

In sintesi, un anticorpo tipico della classe delle immunoglobuline G (IgG) è una proteina a forma di Y che presenta due siti di legame, entrambi specifici per lo stesso target. Questo tipo di anticorpo può legarsi e neutralizzare un singolo antigene. Il termine "monoclonale" indica la presenza di una sola specie di anticorpo. I BsAb sono anticorpi monoclonali ingegnerizzati che hanno come target due antigeni diversi contemporaneamente; ossia, ogni punta della Y è progettata per attaccarsi a un antigene diverso. I BsAb possono, ad esempio, colpire e attaccarsi ai siti dei recettori CD3 sulle cellule T e ai siti dei recettori CD20 sulle cellule B in parallelo, collegando così i linfociti T CD3-positivi che distruggono le cellule tumorali alle cellule B CD20-positive del linfoma.

Sviluppo storico

L'idea originale di BsAb venne avanzata per la prima volta da Alfred Nisonoff negli anni Sessanta. Nisonoff combinò 2 diversi siti di legame dell'antigene in un'unica

molecola, ottenendo una molecola F(ab')₂ con doppia specificità. Anni dopo, fu inventata la tecnologia degli ibridomi, che risolse il problema della produzione di anticorpi monoclonali puri e inaugurò la nuova era della terapia con anticorpi monoclonali. Seguirono ulteriori sviluppi nel campo, ma la vera svolta avvenne nel 1996 con l'invenzione della tecnologia "knobs-into-holes". La tecnologia prevede la sostituzione di un aminoacido più piccolo con un aminoacido più grande (T336Y) nella regione CH3 di una catena di anticorpi per formare una struttura "knobs" e, parallelamente, la sostituzione di un aminoacido più grande nell'altra catena con un aminoacido più piccolo per formare una struttura "holes" (Y407T) (Ma 2021). I successivi progressi nell'ingegneria e nella biologia degli anticorpi hanno consentito la continua evoluzione della costruzione di BsAb in laboratorio e il loro utilizzo nell'immunoterapia del cancro.

Grazie alle loro peculiarità e ai loro meccanismi d'azione, gli anticorpi monoclonali sono una componente fondamentale del trattamento antitumorale. Gli anticorpi monoclonali, anch'essi prodotti in laboratorio, presentano diversi meccanismi d'azione, tra cui quello di "segnalare" le cellule tumorali per innescare una risposta immunitaria, che successivamente distrugge le cellule tumorali, impedendone la crescita, oppure questi agenti bloccano gli inibitori del sistema immunitario per consentirgli di funzionare correttamente e uccidere le cellule tumorali. Tuttavia, gli anticorpi monoclonali possono attaccare un solo antigene. Pertanto, grazie alla loro capacità di colpire due antigeni, gli effetti clinici terapeutici dei BsAb sono superiori a quelli degli anticorpi monoclonali, soprattutto per la loro capacità di collegare le cellule effettrici immunitarie alle cellule tumorali.

Catumaxomab è stato il primo BsAb a ricevere l'approvazione normativa nel 2009 come trattamento dell'ascite maligna. In seguito, l'agente è stato ritirato dal mercato nel 2013, per una serie di motivi. Nel 2014 è stato approvato blinatumomab per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta a cellule B (B-ALL) recidivante/refrattaria (r/r) e nel 2017 è stato approvato Emicizumab, che agisce come mimetico del Fattore VIII collegando i fattori IX e X, per il trattamento dell'emofilia A (Surowka 2014).

Dato l'interesse per queste molecole e i progressi nelle tecnologie necessarie per produrle, dal 2021 oltre 100 BsAb sono entrati in sperimentazione clinica con un alto tasso di approvazioni farmacologiche. Dal 2021 al 2023, 11 nuovi BsAb sono stati approvati dalle autorità sanitarie di Stati Uniti, Europa, Giappone e/o Cina. Di questi 11 agenti, 9 sono stati approvati per il trattamento del cancro, di cui 7 per il trattamento di neoplasie ematologiche (Tabella 1).

In generale, i progressi e l'ampliamento delle opzioni terapeutiche hanno migliorato la prognosi e la sopravvivenza complessiva di molti pazienti affetti da

Modulo I: Introduzione all'immunoterapia con anticorpi bispecifici

neoplasie ematologiche, soprattutto in quei pazienti che presentano recidive e ricadute della malattia dopo il trattamento. Tuttavia, la disponibilità di più opzioni può rendere difficile, sia per gli operatori sanitari che per i pazienti, orientarsi e quindi scegliere il trattamento.

Grazie ai progressi nell'ingegneria degli anticorpi e alla migliore comprensione della biologia degli anticorpi, è stato possibile creare i BsAb. A differenza di altre terapie antitumorali, le applicazioni dei BsAb sono diverse e la potenziale combinazione di target è flessibile.

Applicazioni di anticorpi bispecifici nel trattamento del cancro

Oltre al trattamento antitumorale, i BiAb vengono impiegati per trattare malattie come l'emofilia A, il diabete e le malattie oftalmologiche.

Per quanto riguarda la terapia antitumorale, la strategia principale consiste nell'utilizzare i BsAb per colpire e riattivare con precisione le cellule immunitarie, aiutarne a regolare l'attivazione, ottimizzarne la destinazione e la funzione, migliorarne la tolleranza e promuovere il ritorno all'omeostasi immunitaria [vedere i moduli 2 e 3].

Secondo un articolo pubblicato all'inizio del 2024, sono attualmente in corso più di 300 studi clinici su oltre 200 diverse molecole bispecifiche, di cui il 75% applicato al trattamento di tumori solidi e il 25% al trattamento di neoplasie ematologiche (Klein 2024). Un gran numero di BsAb è in fase avanzata (2 e 3) di sperimentazione clinica.

Confronto tra antigeni bispecifici e altre immunoterapie utilizzate nel trattamento del cancro

La terapia con cellule T a recettore chimerico dell'antigene (CAR-T) viene prodotta estraendo i linfociti dal sangue periferico del paziente mediante un processo chiamato leucaferesi. Le cellule T dei linfociti estratti vengono espanse e trasfettate con il recettore chimerico dell'antigene (CAR) mediante tecnologia genetica. Le cellule T trasfettate, ora cellule T CAR, vengono espanse in vitro e rispedite al paziente per l'infusione. Questo processo può richiedere diverse settimane ed è specifico per il paziente; in altre parole, la terapia con cellule T CAR viene sempre elaborata per un determinato paziente e non può essere infusa in un altro paziente.

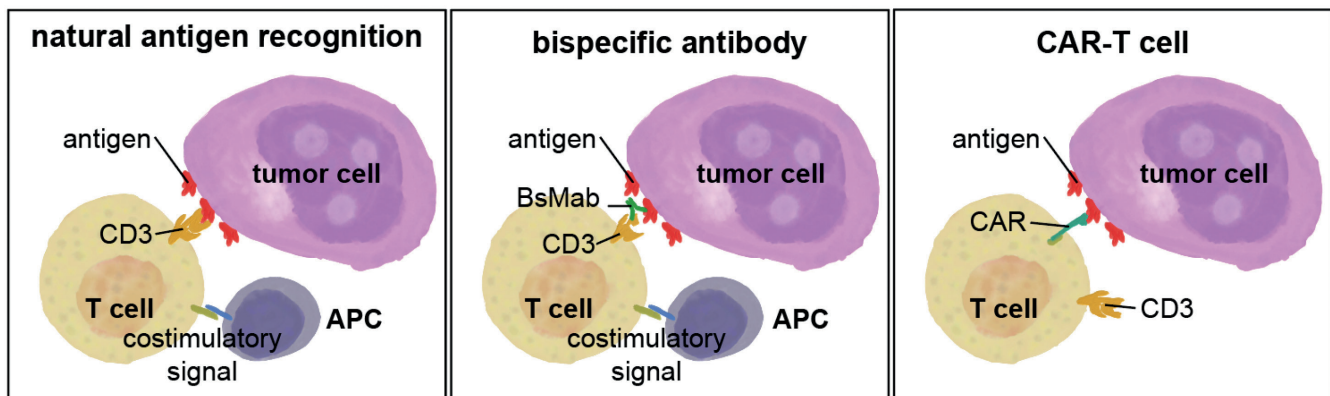


Figura 1: confronto dell'attività antitumorale mediata dalle cellule T. Nel riconoscimento naturale dell'antigene, una cellula T citotossica riconosce una cellula tumorale che esprime un antigene con il suo recettore CD3 specifico per l'antigene. Un'altra cellula del sistema immunitario, una cellula presentante l'antigene (APC), deve co-stimolare la cellula T attivando un recettore co-stimolatorio sulla cellula T, ad es. il CD28, e tipicamente un'altra cellula T deve generare un segnale co-stimolatorio (ad esempio CD28 o 4-1BB). La componente chiave di questo sistema è la specificità del recettore CD3 nei confronti dell'antigene tumorale. In assenza di tale recettore CD3 specifico, il riconoscimento delle cellule tumorali può essere attivato artificialmente con un anticorpo bispecifico (BsAb), che lega qualsiasi CD3 sulle cellule T con uno dei suoi siti di legame e lo collega all'antigene tumorale legato all'altro sito di legame dell'anticorpo. Tuttavia, per l'attivazione completa delle cellule T è necessario un segnale co-stimolatorio da parte di un'altra cellula (ad es. APC). Le cellule T CAR hanno un recettore chimerico dell'antigene (CAR). Questo recettore viene trasfettato nel genoma della cellula T CAR e progettato artificialmente. Riconoscerà l'antigene tumorale e bypasserà completamente il recettore CD3 naturale della cellula T. Inoltre, il CAR contiene un dominio co-stimolatorio, che elimina la necessità di un segnale co-stimolatorio da parte di un'altra cellula e consente l'autoattivazione della cellula T al momento del riconoscimento dell'antigene.

Modulo I: Introduzione all'immunoterapia con anticorpi bispecifici

Le cellule CAR T modificate e reinfuse sono in grado di riconoscere tutte le cellule che esprimono l'antigene target (effetto on-target), indipendentemente dal fatto che si tratti di cellule tumorali (on-target on-tumor) o di cellule fisiologiche (on-target off-tumor). Ad esempio, le cellule T CAR anti-CD19 riconosceranno le cellule tumorali che esprimono il CD19 [come la leucemia linfocitica acuta a precursori di cellule B (ALL) o del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)] ma anche la maggior parte delle cellule B fisiologiche, poiché la maggior parte di esse esprime il CD19.

A differenza della terapia con cellule T CAR, i BsAb possono essere prodotti in anticipo e non vengono realizzati per un paziente specifico, bensì in massa. Inoltre, i BsAb non sono cellule viventi e possono essere conservati per periodi di tempo più lunghi, per cui sono disponibili in commercio. Inoltre, gli attivatori bispecifici di cellule T (BiTE, la categoria di BsAb più utilizzata per il trattamento di neoplasie ematologiche) non richiedono la somministrazione di un regime di condizionamento prima della somministrazione. Una differenza importante tra i BsAb e la terapia con cellule T CAR è l'attività co-stimolatoria delle cellule T CAR di cui i BsAb sono attualmente privi. Per coinvolgere le cellule T sono necessari due segnali: il riconoscimento dell'antigene e un segnale co-stimolatorio. Entrambi i segnali sono ingegnerizzati nella CAR delle cellule T CAR, mentre i BsAb possono solo consentire il riconoscimento dell'antigene legando l'antigene target al recettore CD3 delle cellule T e affidandosi al microambiente per l'attivazione co-stimolatoria (**Figura 1**). Di conseguenza, i BsAb hanno un'attività antitumorale inferiore rispetto alle cellule T CAR, ma hanno anche un rischio minore di eventi avversi legati al trattamento, come la sindrome da rilascio di citochine (CRS) (Subklewe 2021; Moon 2022) e hanno un rischio minore di perdita dell'antigene sulla cellula tumorale (Cho 2022).

I BsAb si differenziano dagli anticorpi monoclonali perché si legano contemporaneamente a due antigeni. Legare o bloccare target multipli può essere utile per arrestare la malattia, poiché la maggior parte delle patologie ha effetti complicati e sfaccettati in tutto l'organismo. La capacità di colpire due o più antigeni contemporaneamente può ridurre il rischio di resistenza ai farmaci e di progressione del tumore rispetto a un anticorpo monoclonale, destinato a un solo antigene. Rispetto agli anticorpi monoclonali, i BsAb offrono vantaggi in termini di effetti citotossici superiori (Schmid 2019).

I BsAb possono rappresentare un'alternativa di trattamento per i pazienti anziani affetti da tumore, poiché presentano tassi relativamente bassi di CRS di alto grado (\geq grado 3) e di sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS), grazie alla mancanza di attività co-stimolatoria. Inoltre, essendo prodotti disponibili in commercio, si dimostrano utili

e convenienti nei contesti oncologici extraospedalieri (Gurumurthi 2023) e più facilmente accessibili per quei pazienti che non possono permettersi di ritardare l'inizio del trattamento. I BsAb non richiedono la chemioterapia di eliminazione dei linfociti (come avviene attualmente con la terapia con cellule T CAR) e possono essere adattati alla dose richiesta dal singolo paziente.

Quale sia il trattamento più conveniente a livello economico è un tema ancora dibattuto; entrambi i trattamenti sono associati a un'elevata tossicità finanziaria (Subklewe 2021). Le BiTE si confrontano favorevolmente con le cellule CAR T quando si considerano i costi di produzione, la logistica, il trattamento, i giorni di ospedalizzazione e gli eventi avversi a breve e lungo termine (Subklewe 2021). Per stimare il rapporto costo-efficacia di questi nuovi trattamenti sono necessari dati sulla risposta a lungo termine alle BiTE e alla terapia con cellule T CAR (Subklewe 2021).

Svantaggi generali degli antigeni bispecifici

Come per gli anticorpi monoclonali, la problematica principale del trattamento con BsAb è sempre l'effetto collaterale "on-target off-tumor". Questo termine si riferisce al collegamento delle cellule T effettrici con le cellule fisiologiche che esprimono l'antigene tumorale (ad es. il CD19 sulle cellule B fisiologiche). Questo effetto collaterale può determinare una CRS significativa e richiedere la somministrazione del trattamento iniziale in regime di ricovero o, raramente, in un'unità di terapia intensiva (Gurumurthi 2023) [[vedere il modulo 4](#)]. Tuttavia, dopo il primo ciclo di trattamento la maggior parte delle cellule che esprimono l'antigene target viene eliminata, riducendo significativamente il rischio di CRS nei cicli successivi e consentendo la gestione in regime ambulatoriale. È fondamentale monitorare attentamente il paziente durante il trattamento per identificare e prevenire eventuali reazioni gravi. In alternativa, i pazienti dovrebbero essere trattati e gestiti in centri di terapia cellulare per i primi 1 o 2 cicli, seguiti dal passaggio a cliniche oncologiche ambulatoriali per continuare il trattamento [[vedere il modulo 4](#)].

Attualmente, le informazioni sugli effetti a lungo termine dei BsAb, come il rischio di immunogenicità o lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco che possono reagire in modo incrociato con prodotti correlati (Bogdanowicz 2024), sono limitate. Tuttavia, si ritiene che il rischio di tali effetti avversi sia molto basso grazie all'uso dell'attuale tecnologia degli anticorpi completamente umanizzati.

Modulo I: Introduzione all'immunoterapia con anticorpi bispecifici

Tabella 1. Anticorpi bispecifici approvati e anticorpi bispecifici attualmente in fase di revisione regolatoria per il trattamento di neoplasie ematologiche

Nome commerciale (nome registrato)	Target	Meccanismo d'azione	Indicazione
Approvato			
Blinicyto (Blinatumomab)	CD19 x CD3ε	Attivatore di cellule T	ALL a cellule B
Lunsumio (Mosunetuzumab)	CD20 x CD3ε	Attivatore di cellule T	Linfoma follicolare recidivante/refrattario
Columvi (Glofitamab)	CD20 x CD3ε	Attivatore di cellule T	DLBCL recidivante/refrattario
Epkinly (nome commerciale negli USA) Tepkinly (nome commerciale in Europa) (Epcoritamab)	CD20 x CD3ε	Attivatore di cellule T	DLBCL recidivante/refrattario
Tecvayli (Teclistamab)	BCMA x CD3ε	Attivatore di cellule T	MM recidivante/refrattario
Elrexio (Elranatamab)	BCMA x CD3ε	Attivatore di cellule T	MM recidivante/refrattario
Talvey (Talquetamab)	GPRC5D x CD3ε	Attivatore di cellule T	MM recidivante/refrattario
In fase di revisione normativa			
n/d (Linvoseltamab)	BCMA x CD3ε	Attivatore di cellule T	MM recidivante/refrattario
n/d (Odronextamab)	CD20 x CD3ε	Attivatore di cellule T	DLBCL recidivante/refrattario

ALL, leucemia linfoblastica acuta; BCMA, antigene di maturazione delle cellule B; BsAb, anticorpi bispecifici; CD, cluster di differenziazione; DLBCL, linfoma diffuso a grandi cellule B; MM, mieloma multiplo
Adattato da: Surowka 2024

Riferimenti

Bogdanowicz A, Wojas-Krawczyk K, Krzyzanowska N, Krawczyk P. Double hit—bispecific antibodies in cancer therapy. *Onc Clin Prac* 2024. DOI: 10.5603/ocp.98901

Cho S-F, Yeh T-J, Anderson KC, Tai Y-T. Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: a journey in progress. *Front Oncol* 2022; 12: 1032775. doi: 10.3389/fonc.2022.1032775

Goebeler M-E, Stuhler G, Bargou R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. *Nature Reviews Clin Oncol* 2024; 31:1-22

Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023; 7(19):5713-6

Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann RE. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2024; 23:301-319. doi.org.eaccess.tum.edu/10.1038/s41573-024-00896-6

Ma J, Mo Y, Tang M, et al. Bispecific antibodies: from research to clinical application. *Frontiers in Immunology* 2021; 12:626616. doi: 10.3389/fimmu.2021.626616

Moon D, Tae N, Park Y Lee S-W, Kim DH. Development of bispecific antibody for cancer immunotherapy: focus on T cell engaging antibody. *Immune Netw* 2022; 22(1):e4

Schmid AS, Neri D. Advances in Antibody Engineering for Rheumatic Diseases. *Nat Rev Rheumatol* (2019) 15(4):197–207. doi: 10.1038/s41584-019-0188-8

Subklewe M. BiTEs better than CAR T cells. *Blood advances* 2021; 5(2):607-612

Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *mAbs* 2024; 16:1, 2321635. doi: 10.1080/19420862.2024.2321635

Punti riassuntivi:

- Attraverso l'immunità innata (nota anche come aspecifica, naturale o nativa) e adattativa (nota anche come acquisita), il sistema immunitario riconosce ed elimina diversi agenti patogeni
- Le citochine, piccole proteine coinvolte nella comunicazione cellula-cellula, possono essere prodotte in eccesso in una risposta del sistema immunitario all'infezione o all'immunoterapia, causando sintomi sistemici
- Le cellule T possono essere attivate dai BsAb per distruggere le cellule infette o tumorali
- L'immunoterapia con anticorpi bispecifici (BsAb) è progettata per riconoscere simultaneamente due diversi target espressi sulla superficie cellulare: CD3 sulla superficie delle cellule T e altri antigeni espressi sulla superficie delle cellule maligne
- Gli anticorpi bispecifici attivatori di cellule T (o BiTE) sono il tipo più comune di BsAb attualmente in uso come trattamento per le neoplasie ematologiche

Modulo II: Meccanismo d'azione di anticorpi bispecifici

A. Panoramica del sistema immunitario

i. Immunità innata

ii. Immunità adattativa

B. Meccanismo d'azione dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici

i. Meccanismo d'azione dei BsAb con attivazione delle cellule T

ii. Formati di BsAb

iii. Target dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici

Riferimenti

Panoramica del sistema immunitario

Il compito principale del sistema immunitario è difendere l'organismo dagli agenti patogeni. Attraverso la sorveglianza immunitaria, i target identificati come non self vengono attaccati ed eliminati. I target includono non solo cellule infettate da agenti patogeni come virus, batteri, parassiti o sostanze ambientali innocue, ma anche cellule trasformate (ad es. maligne) che acquisiscono **antigenicità** e quindi immunogenicità attraverso l'espressione di **neoantigeni**, che possono essere riconosciuti come estranei dal sistema immunitario (Sharpe 2015). Tutte le sostanze riconosciute come non self dal sistema immunitario fungono da innesco per la risposta immunitaria.

Il sistema immunitario ha due componenti principali per riconoscere ed eliminare gli agenti patogeni:

1. Immunità innata, nota anche come immunità aspecifica, naturale o nativa, che comprende elementi più primitivi del sistema immunitario come **macrofagi**, cellule natural killer (NK) e cellule presentanti l'antigene (APC), e
2. Immunità adattativa o acquisita, che comprende le cellule B e T (**Figura 1**)

L'interazione del sistema immunitario nello sviluppo del cancro è complessa. Sebbene il sistema immunitario possa prevenire o rallentare la crescita del cancro, le cellule tumorali possono sfuggire all'individuazione e alla distruzione. Ad esempio:

- Subiscono modifiche genetiche che rendono le cellule tumorali meno visibili al sistema immunitario
- Possiedono la superficie di proteine che disattivano le cellule immunitarie
- Trasformano le normali cellule intorno al tumore in modo che interferiscano con la risposta del sistema immunitario alle cellule tumorali.

Ai fini di questa introduzione, verrà brevemente presentata una panoramica dei ruoli delle cellule T e B nel sistema immunitario, in relazione all'uso dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici.

Immunità innata

Il sistema immunitario innato si attiva immediatamente o entro poche ore dal rilevamento di un agente patogeno intruso o di modelli di cellule non riconosciute come "normali". La risposta immunitaria innata è un meccanismo di difesa indipendente dagli antigeni o aspecifico. Da tempo si ipotizza che l'immunità innata non abbia una memoria per riconoscere lo stesso agente patogeno in caso di una seconda esposizione. Recentemente, tuttavia, gli scienziati hanno avanzato la tesi che le risposte

immunitarie innate includano caratteristiche adattive paragonabili alla memoria immunologica.

La funzione principale dell'immunità innata è attirare le cellule immunitarie verso i siti di infezione e infiammazione producendo citochine. Le citochine sono piccole proteine coinvolte nella comunicazione tra cellule. Il sistema immunitario si avvale di una serie di citochine diverse per segnalare la crescita, l'attivazione e la funzione delle cellule (**Riquadro 1**). Esse differiscono non solo per il tipo di cellula che le produce (macrofagi, mastociti o neutrofili), ma anche per il tipo di cellula che può riconoscerle e per gli effetti che provocano.

Riquadro 1. Categorie di citochine

- **Fattori stimolanti le colonie (CSF)**: essenziali per lo sviluppo e la differenziazione cellulare
- **Interferoni**: inibiscono la replicazione virale e modulano la risposta immunitaria; necessari per l'attivazione delle cellule immunitarie. L'interferone di tipo I media le risposte immunitarie antivirali, l'interferone di tipo II è importante per le risposte antibatteriche
- **Interleuchine**: forniscono istruzioni specifiche per il contesto, con risposte attivanti o inibitorie
- **Chemochine**: prodotte in sedi organiche specifiche o in un sito di infezione per attirare le cellule immunitarie. Diverse chemochine reclutano diverse cellule immunitarie nel sito dell'infezione
- **Fattore di necrosi tumorale (TNF)**: famiglia di citochine, che stimola la proliferazione e l'attivazione delle cellule immunitarie; fondamentale per attivare risposte infiammatorie

Le citochine funzionano in 3 modi:

- **Attivazione cellulare**: le citochine indirizzano le cellule verso un sito di infezione o di irregolarità cellulare e possono aumentare o diminuire i processi associati all'infiammazione.
- **Differenziazione cellulare**: le citochine possono indirizzare le cellule immature a svilupparsi in un tipo specifico di cellula. Ad esempio, indirizzano una cellula immatura a maturare in un globulo bianco in grado di combattere le infezioni.
- **Proliferazione cellulare**: le citochine possono dirigere la replicazione cellulare. Ad esempio, stimolano i globuli bianchi a riprodursi.

Inoltre,

- Le **citochine proinfiammatorie** innescano o aumentano l'infiammazione trasmettendo messaggi che coordinano la risposta immunitaria per respingere gli aggressori.

Modulo II: Meccanismo d'azione di anticorpi bispecifici

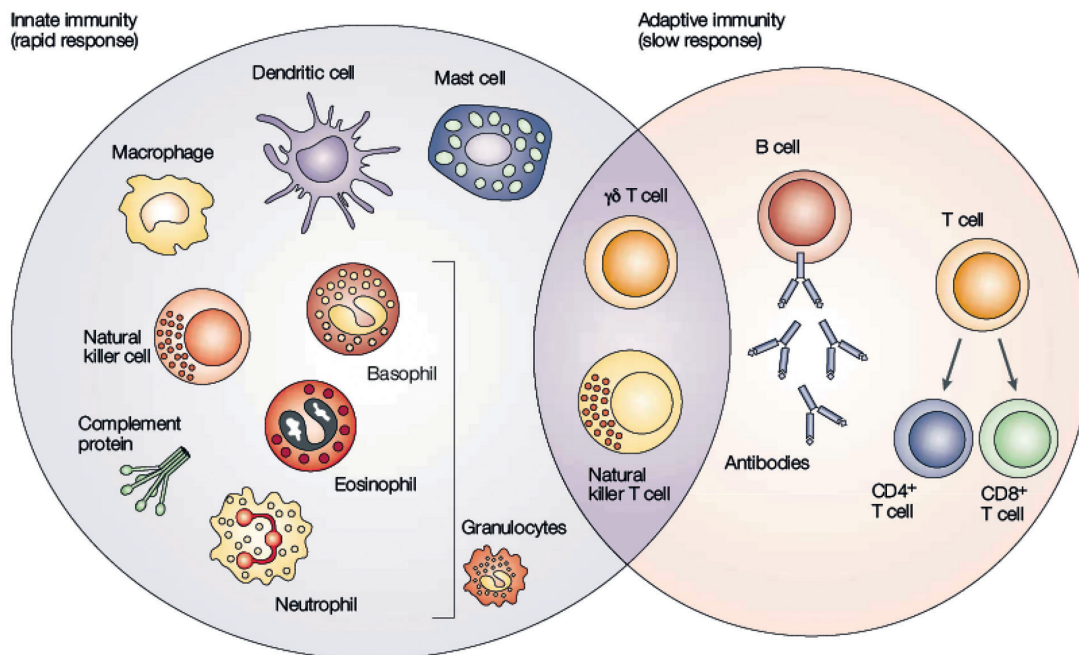


Figura 1. Panoramica dei tipi di cellule del sistema immunitario innato e adattativo. Tutte le cellule del sistema immunitario derivano da una cellula staminale multipotente nel midollo osseo. Il sistema immunitario innato è composto da un insieme diversificato di cellule e da numerosi fattori e proteine solubili. Il sistema adattativo è costituito da anticorpi, cellule B e cellule CD4+ e CD8+, che permettono una risposta altamente specifica contro un particolare target.

Fonte: Sharpe 2015; Dranoff 2004

- Le **citochine antinfiammatorie** bloccano o riducono l'infiammazione trasmettendo messaggi che impediscono una risposta immunitaria eccessiva che può portare a danni ai tessuti.

Le cellule immunitarie che rilasciano citochine comprendono:

- Macrofagi
- Cellule dendritiche
- Linfociti T e B
- Monociti
- Neutrofili
- Basofili
- Eosinofili
- Mastociti

La sindrome da rilascio di citochine (CRS) si manifesta con una sovrapproduzione di citochine in risposta a un'infezione o a un trattamento immunoterapico [vedere il modulo 4].

Immunità adattativa

Il sistema immunitario adattativo comprende le cellule T e B. A differenza delle cellule del sistema immunitario innato, le cellule T e B sono in grado di identificare caratteristiche specifiche di agenti patogeni e/o cellule tumorali. Ad esempio, il DNA fornisce istruzioni per la crescita, la sopravvivenza e la riproduzione delle cellule. L'alterazione del DNA può far sì che le cellule si dividano più rapidamente e, in alcuni casi, portare alla malignità. Il DNA può anche influenzare la produzione di proteine cellulari. Le cellule T e B sono in grado di riconoscere sottili differenze nella funzione e nella struttura cellulare e quindi di identificare la cellula come dannosa o anormale.

Prima che le cellule T si attivino, devono verificarsi diversi passaggi:

1. Una cellula presentante l'antigene (APC), una cellula del sistema immunitario innato, individua un intruso e ne elabora gli antigeni in una proteina denominata complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Le cellule T non possono riconoscere gli antigeni di un intruso se non sono attaccati all'MHC.
2. Con il suo recettore per cellule T (CD3), una cellula T si lega all'MHC, di cui esistono due tipi. MHC-I e MHC-II. Entrambi sono riconosciuti dal CD3; tuttavia, per il legame è necessario un ulteriore co-recettore. Nelle cellule T citotossiche, il CD8 si lega specificamente all'MHC-I, mentre nelle cellule T helper il CD4 si lega all'MHC-II. Sebbene praticamente tutte le cellule esprimano MHC-I, solo le APC esprimono MHC-II.
3. Per attivare completamente la cellula T è necessario un ulteriore segnale co-stimolatorio da parte di una cellula adiacente o della stessa APC. In genere, il recettore CD28 delle cellule T è attivato dal CD80 o dal CD86 delle APC, ma anche il recettore 4-1BB (CD137) delle cellule T può essere attivato per consentire la co-stimolazione. Una cellula T citotossica attivata uccide le cellule infette o tumorali. Una cellula T helper attivata invia segnali ad altre cellule immunitarie per avviarne l'attivazione e combattere l'intruso.

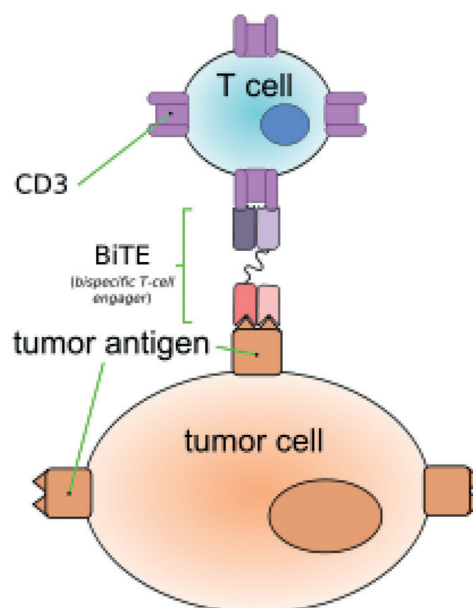


Figura 2. Un BiTE che collega una cellula T a una cellula tumorale. Un requisito fondamentale perché la terapia BiTE abbia successo è l'individuazione di appropriati antigeni associati al tumore, espressi nelle cellule target ma non nelle cellule normali, per evitare la tossicità on-target/off-tumor.

Meccanismo d'azione dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici

Il campo dei BsAb ricombinanti destinati a scopi diagnostici e terapeutici è stato trasformato da tecnologie ingegneristiche in continuo sviluppo che hanno portato a una varietà di BsAb con dimensioni, emivita, valenza, flessibilità e permeabilità variabili (Hosseini 2021). La tecnologia del DNA ricombinante è oggi la tecnica più diffusa per la produzione di BsAb.

Gli anticorpi bispecifici rappresentano un'innovativa classe di farmaci immunoterapici progettati per riconoscere simultaneamente due diversi target espressi sulla superficie cellulare. Questi target sono noti come antigeni. Grazie a questa azione, i BsAb sono in grado di provocare risposte fisiologiche o antitumorali multiple, che possono essere indipendenti o collegate. Pertanto, le caratteristiche sinergiche dei BsAb possono produrre effetti terapeutici più significativi di quelli ottenuti dagli anticorpi monoclonali.

La maggior parte dei BsAb utilizzati nell'immunoterapia del cancro presenta un meccanismo d'azione che coinvolge l'immunità naturale o endogena guidata dalle cellule T, oppure fornisce un'immunità sintetica attraverso il coinvolgimento, l'attivazione e il richiamo di

cellule immunitarie guidate dai BsAb (Klein 2024). Il più importante di questi tipi di farmaci per l'oncologia ematologica è rappresentato dagli attivatori di cellule effettrici, tra cui gli attivatori di cellule T. I fattori che possono influenzare le capacità di uccisione delle cellule tumorali da parte dei BsAb sono l'affinità di legame con l'antigene, le dimensioni molecolari, la flessibilità, la mobilità, la localizzazione dell'epitopo sulla superficie cellulare, il formato del BsAb, la facilità di formazione della sinapsi immunologica, l'equilibrio tra le molecole co-stimolatorie e co-inibitorie che influenzano l'attivazione delle cellule T e la presenza residua o concomitante di altri anticorpi terapeutici concorrenti che potrebbero causare un ostacolo sterico (Falchi 2023).

Meccanismo d'azione dei BsAb con attivazione delle cellule T

I BsAb sono suddivisi in tre categorie in base ai loro target: 1) anticorpi che hanno come target due diversi antigeni tumorali (attualmente non in uso clinico); 2) anticorpi che hanno come target un antigene tumorale e una molecola immuno-correlata (attivatori bispecifici di cellule T, il design più comunemente utilizzato per le neoplasie); 3) anticorpi che hanno come target due molecole immuno-

Modulo II: Meccanismo d'azione di anticorpi bispecifici

Tabella 1. Target dell'attività immunoterapica con anticorpi bispecifici

Target	Definizione	BsAb / Indicazione
CD3	Recettore delle cellule T sulla superficie delle cellule T e di alcune cellule NKT	Parte di legame con le cellule T della maggior parte degli attivatori di cellule T
CD19	Una proteina presente sulla superficie delle cellule B in tutte le fasi del loro processo di sviluppo. È anche espressa da alcune plasmacellule. Il CD19 svolge due ruoli principali: agisce come proteina adattatrice per richiamare le proteine di segnalazione citoplasmatiche sulla membrana cellulare e lavora all'interno del complesso CD19/CD21 per diminuire la soglia per le vie di segnalazione dei recettori delle cellule B. Poiché si trova su tutte le cellule B, è un biomarcatore per lo sviluppo dei linfociti B. È anche espresso sulle cellule vascolari del cervello e potrebbe essere responsabile di ICANS gravi (Parker 2020)	Blinatumomab ALL a cellule B
CD20	Marcatore di neoplasie a cellule B (linfomi a cellule B, leucemia linfocitica cronica a cellule B). Espresso dalle cellule B mature in tutti gli stadi di sviluppo e dalle cellule B maligne. Il target delle cellule di linfoma maligno e l'eradicazione delle cellule B mature comportano un'immunosoppressione significativa ma gestibile, dovuta a una diminuzione dei livelli di anticorpi, che può essere recuperata a distanza di anni.	Mosunetuzumab, Glofitamab, Epcoritamab Linfoma follicolare recidivante/refrattario, DLBCL recidivante/refrattario
BCMA	Membro della superfamiglia dei recettori del fattore di necrosi tumorale (TNFR). Espressa preferenzialmente dai linfociti B maturi, con espressione minima nelle cellule staminali ematopoietiche o nei tessuti non ematopoietici. Essenziale per la sopravvivenza delle plasmacellule longeve del midollo osseo. La sovraespressione e l'attivazione della BCMA sono associate alla progressione del MM.	Teclistamab, Elranatamab MM recidivante/refrattario
GPRC5D	Il recettore accoppiato a proteine G, classe C, gruppo 5, membro D, è espresso nelle plasmacellule con un fenotipo cellulare ed è poco o per nulla espresso nelle normali cellule B, T o natural killer. La sua funzione specifica non è ancora stata determinata.	Talquetamab MM recidivante/refrattario

correlate (attualmente non in uso clinico, con l'eccezione delle terapie dirette ai linfomi e ai mielomi in cui l'antigene tumorale è una molecola immuno-correlata). I BsAb attivatori di cellule T, o BiTE, appartengono alla seconda categoria perché una molecola BiTE di solito ha come target una molecola CD3 della cellula T e un antigene tumorale contemporaneamente (Tian 2021). Questo doppio legame provoca il reindirizzamento e l'attivazione delle cellule T per uccidere le cellule tumorali, con conseguente rilascio di granzimi, perforine e di citochine proinfiammatorie, che portano alla distruzione delle cellule tumorali mediata dalle cellule T HLA e all'attivazione di altre cellule immunitarie (Rodríguez-Otero 2024). In sintesi, l'attivatore di cellule T induce le cellule immunitarie del paziente (ossia le cellule T) a combattere le cellule tumorali in modo efficace. Grazie alla loro capacità di indurre l'attivazione delle cellule immunitarie specifiche per il tumore, queste molecole sono i BsAb più avanzati per l'uso clinico, soprattutto come trattamento per le neoplasie ematologiche.

L'attivazione di cellule T, come descritto in precedenza, si basa sull'attivazione del sistema immunitario e non può essere ottenuta con la combinazione di due anticorpi monoclonali convenzionali. Pertanto, nel trattamento del cancro, il meccanismo d'azione principale e più efficace è l'attivazione di cellule T, categoria in cui rientra il maggior numero di BsAb approvati e in fase di sperimentazione clinica (Surowka 2024).

Formati di BsAb

I progressi compiuti nelle tecnologie utilizzate per sviluppare i BsAb si riflettono nel numero crescente di formati di BsAb. Attualmente esistono 6 formati:

Attivatori di cellule T (TCE); mimetico del fattore VIII, inibizione del doppio segnale; inibitore bispecifico della tirosin-chinasi recettoriale; inibitore bispecifico del checkpoint; inibitore del doppio ligando; inibitore del ligando a emivita estesa (Surowka 2024).

Gli attivatori bispecifici di cellule T (BiTE), che consistono in due siti di legame simultanei per un antigene tumorale selettivo e per la molecola CD3 espressa sulle cellule T dell'ospite, sono emersi come la forma più promettente di immunoterapia con BsAb (Wei 2022). A causa delle caratteristiche uniche del sistema ematologico, le cellule T maligne interagiscono costantemente con le cellule immunitarie, rendendo più facile per i BiTE esercitare un'attività antitumorale.

È stata sviluppata una selezione diversificata di BiTE e i target specifici in oncologia ematologica sono principalmente CD19, CD20 e l'antigene di maturazione delle cellule B (BCMA). Gli antigeni target ideali dovrebbero essere conformi alle condizioni espresse dalle cellule T maligne per evitare la tossicità on-target/off-cancer e ridurre la possibilità di varianti con perdita dell'antigene (Tabella 1) [vedere il modulo 5].

Target dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici

I BsAb offrono un vantaggio rispetto agli anticorpi monoclonali in termini di selettività e specificità, in quanto possono essere progettati per colpire gli antigeni associati al tumore sulla superficie delle cellule tumorali, riducendo al contempo il danno alle cellule normali. Ciò consente un trattamento più mirato ed efficace con minori effetti collaterali (Sun 2023). Per ridurre ulteriormente gli effetti negativi sulle cellule normali, i BsAb hanno come target gli antigeni specifici del tumore, espressi solo sulle cellule tumorali, evitando così la tossicità per le cellule normali. Pertanto, i BsAb sono concepiti con una maggiore selettività per reindirizzare le cellule T verso le cellule tumorali che esprimono TSA.

Ogni cellula del corpo esprime diversi antigeni e più di 250 di essi sono stati storicamente raggruppati numericamente per cluster di differenziazione (CD). L'espressione degli antigeni sulle cellule tumorali svolge un ruolo importante non solo nella selezione del trattamento con BsAb, ma anche nello sviluppo di nuove molecole BsAb.

Sintesi:

Le strategie di reindirizzamento delle cellule T sono una modalità terapeutica molto promettente per il trattamento delle neoplasie ematologiche. Quando è utilizzata per trattare queste neoplasie, l'immunoterapia con anticorpi bispecifici agisce collegando le cellule tumorali alle cellule immunitarie sane che attaccano e distruggono le cellule T maligne. La maggior parte di queste molecole combina regioni che si legano al CD19 o al CD20 delle cellule B maligne e attivano le cellule T antitumorali (legandosi al CD3).

L'immunoterapia con anticorpi bispecifici rappresenta un trattamento che supera i limiti del sistema immunitario incapace di riconoscere ed eliminare le cellule tumorali.

Modulo II: Meccanismo d'azione di anticorpi bispecifici

Riferimenti

- Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:11-22
- Falchi L, Rahman J, Melendez L, et al. Intratumoral T-cell composition predicts epcoritamab-based treatment efficacy in B-cell non-Hodgkin lymphomas. *medRxiv* 2024; doi: 10.1101/2024.07.02.24309792
- Hosseini SS, Khalili S, Baradaran B, et al. Bispecific monoclonal antibodies for targeted immunotherapy of solid tumors: Recent advances and clinical trials. *Int J Biol Macromol* 2021; 167:1030-47. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.11.058
- Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann R. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2024; 23:301-319
- Moon D, Tae N, Park Y, et al. Development of bispecific antibody for cancer immunotherapy: focus on T cell engaging antibody. *Immune Netw* 2022; 22(1):e4
- Parker KR, Migliorini D, Perkey E, et al. Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies. *Cell* 2020; 183(1):126-42
- Rodriguez-Otero P, Usmani S, Cohen AD, et al. International Myeloma Working Group immunotherapy committee consensus guidelines and recommendations for optimal use of T-cell-engaging bispecific antibodies in multiple myeloma. *The Lancet Oncol* 2024; 25:e205-216
- Sharpe M, Mount N. Genetically modified T-cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Dis Model Mech* 2015; 8:337-50
- Sun Y, Yu X, Wang X, et al. Bispecific antibodies in cancer therapy: target selection and regulatory requirements. *Acta Pharm Sin B* 2023; 13(9):3583-3597
- Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *mAbs* 2024; 16:1, 2321635. doi: 10.1080/19420862.2024.2321635
- Tian Z, Liu M, Zhang Y, Wang X. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2021 May 3;14(1):75. doi: 10.1186/s13045-021-01084-4
- Wei J, Yang Y, Wang G, Liu M. Current landscape and future directions of bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2022; 13. doi.org/10.3389/fimmu.2022.1035276
- Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: a promising cellular immunotherapy for cancer. *EBioMedicine* 2020; 59:102975

Punti riassuntivi:

- L'efficacia dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici (BsAb) nel trattamento delle neoplasie ematologiche è strettamente associata al target per cui sono stati sviluppati, ovvero CD19, CD20, BCMA e GPRC5D.
- Blinatumomab, uno dei primi BsAb a ricevere l'approvazione normativa, ha come target le cellule B maligne e benigne tramite l'antigene di superficie cellulare CD19 e si è dimostrato efficace nel trattamento della leucemia acuta a cellule B recidivante/refrattaria.
- Blinatumomab è attualmente l'unico BsAb approvato per l'uso nella leucemia acuta a cellule B pediatrica e ha mostrato risultati di efficacia promettenti rispetto alla chemioterapia standard.
- Le molecole utilizzate nel trattamento del mieloma multiplo hanno come target gli antigeni GPRC5D o BCMA, entrambi presenti sulle plasmacellule in alcune forme di mieloma multiplo.
- Sebbene la sindrome da rilascio di citochine sia frequentemente segnalata come effetto avverso della terapia con BsAb, nella maggior parte dei casi si tratta di casi di grado 1 o 2.
- La disponibilità in commercio e la buona tollerabilità dei BsAb possono fare di questa forma di trattamento antitumorale una scelta adatta ai pazienti anziani affetti da cancro.

Modulo III: Immunoterapia con anticorpi bispecifici applicata al trattamento delle neoplasie ematologiche

- A. Selezione del target nell'immunoterapia con anticorpi bispecifici
 - B. Immunoterapia con anticorpi bispecifici attualmente utilizzata per il trattamento di neoplasie ematologiche
 - i. Leucemia linfoblastica acuta dei precursori di cellule B
 - ii. Linfomi a cellule B
 - a. Trattamento immunoterapico con anticorpi bispecifici nei pazienti anziani
 - iii. Mieloma multiplo
 - C. Immunoterapia con anticorpi bispecifici in pediatria
- Riferimenti

Modulo III: Immunoterapia con anticorpi bispecifici applicata al trattamento delle neoplasie ematologiche

Selezione del target nell'immunoterapia con anticorpi bispecifici

L'efficacia degli anticorpi bispecifici (BsAb) è strettamente legata al target per cui sono stati sviluppati. CD19 e CD20 sono antigeni di superficie cellulare relativamente stabili presenti sulle cellule B e si tratta di target utilizzati per la maggior parte dei BsAb attualmente approvati e in fase di sviluppo per i linfomi/leucemie a cellule B. Il BCMA (antigene di maturazione delle cellule B) è una proteina presente nella maggior parte delle cellule del mieloma multiplo, ma di solito non nelle cellule sane, a eccezione delle plasmacellule. Analogamente, il GPRC5D (recettore accoppiato a proteine G, classe C, gruppo 5, membro D) si trova nelle plasmacellule. I BsAb destinati a questi antigeni sono attualmente utilizzati per il trattamento del mieloma multiplo recidivante/refrattario (Tabella 1).

Tabella 1. Anticorpi bispecifici attivatori di cellule T (BiTE) attualmente approvati per il trattamento di neoplasie ematologiche

BsAb	Target	Indicazione
Blinatumomab	CD19 / CD3	ALL a cellule B
Epcoritamab	CD20 / CD3	DLBCL r/r
Mosunetuzumab	CD20 / CD3	FL
Glofitamab	CD20 / CD3	DLBCL r/r
Teclistamab	BCMA / CD3	MM r/r
Elranatamab	BCMA / CD3	MM r/r
Talquetamab	GPRC5D / CD3	MM r/r

ALL, leucemia linfoblastica acuta; BCMA, antigene di maturazione delle cellule B; DLBCL, linfoma diffuso a grandi cellule B; GPRC5D, recettore accoppiato a proteine G, classe C, gruppo 5, membro D; MM, mieloma multiplo; r/r, recidivante/refrattario

Immunoterapia con anticorpi bispecifici attualmente utilizzata per il trattamento di neoplasie ematologiche

Leucemia linfoblastica acuta dei precursori di cellule B (ALL)

Blinatumomab zigrisce sulle cellule B maligne e benigne attraverso l'antigene di superficie cellulare CD19, attivando contemporaneamente le cellule T del paziente attraverso l'antigene CD3. La molecola attiva le cellule T,

con conseguente formazione di una sinapsi tra la cellula T e la cellula B maligna. In uno studio prospettico, la combinazione di dasatinib, un inibitore della tirosin-chinasi (TKI), e blinatumomab si è rivelata sicura e ha portato a una sopravvivenza globale (OS) a 4 anni del 78% per l'ALL a precursori di cellule B Ph+ (Chiaretti 2022; Foà 2020). In questo studio, metà dei pazienti ha ricevuto un trapianto allogenico di cellule staminali. I risultati suggeriscono che blinatumomab più un TKI potrebbe ovviare alla necessità di trapianto nella maggior parte dei pazienti. Allo stesso modo, si stanno ottenendo buoni risultati con un regime senza chemioterapia per le ALL Ph (+) di nuova diagnosi, utilizzando ponatinib e blinatumomab durante l'induzione (Short 2022).

Una recente pubblicazione raccomanda l'uso di BsAb in combinazione come trattamento di prima linea dell'ALL, dato che in questo contesto le possibilità di guarigione sono maggiori. Secondo gli autori, l'incorporazione di blinatumomab nei regimi di trattamento di prima linea potrebbe consentire di ridurre l'intensità e la durata della chemioterapia intensiva e di definire regimi ad alta densità di dose somministrati per periodi di tempo più brevi (ad esempio, meno di 1 anno) (Short 2023). Blinatumomab è approvato dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e dalla Federal Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'ALL a precursore di cellule B r/r Ph (-) in adulti e bambini di età superiore a 1 anno. Nel giugno 2024, blinatumomab è stato approvato dalla FDA per l'uso in prima linea nel consolidamento di pazienti con ALL a precursore di cellule B Ph (-) CD19-positive (FDA 2024). Si noti che l'ulteriore sviluppo di **blinatumomab** è stato ostacolato da una procedura di somministrazione piuttosto complessa che prevede l'infusione continua per diverse settimane a causa della breve emivita dell'agente e delle significative tossicità neurologiche [vedere il modulo 4].

Linfomi a cellule B

Le immunoterapie a base di BsAb, soprattutto quelle che hanno come target il CD20, un marcatore noto per essere presente sulle cellule B, e il CD3, sono promettenti nel trattamento dei pazienti con linfoma non-Hodgkin a cellule B (B-NHL) e probabilmente costituiranno un'importante aggiunta agli agenti terapeutici attualmente disponibili per questa neoplasia ematologica (Falchi 2023a). I BsAb attivatori di cellule T sono in continuo sviluppo per il trattamento del B-NHL, che è il tipo di linfoma non-Hodgkin più comune. **Blinatumomab** è stato il primo BsAb utilizzato in pazienti con B-NHL r/r, dimostrando buoni tassi di risposta e benefici duraturi (Goebeler 2016). In pazienti pesantemente pretrattati con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), blinatumomab ha mostrato un'elevata efficacia con un tasso di risposta globale del 43% e circa il 20% di risposte complete (CR), di cui solo un piccolo numero è risultato durevole (Viardot 2016; Viardot 2020).

Modulo III: Immunoterapia con anticorpi bispecifici applicata al trattamento delle neoplasie ematologiche

Blinatumomab è stato oggetto di studi clinici nel linfoma a cellule mantellari. In uno studio di fase 2, un piccolo gruppo di pazienti con DLBCL ad alto rischio ha ricevuto una dose di consolidamento di blinatumomab come singola infusione continua. Un ciclo di consolidamento con blinatumomab ha fornito una CR dell'87,5% nei pazienti che avevano dato una risposta parziale (PR) alla terapia di prima linea. Gli eventi avversi verificatisi sono stati di basso grado (Katz 2022).

In studi successivi di fase 1 e 2, **mosunetuzumab** è stato valutato come BsAb a singolo agente. Nei pazienti che avevano ricevuto 3 terapie precedenti, il tasso di risposta globale (ORR) è stato del 35% e la CR del 19% nei pazienti con NHL aggressivo, mentre in quelli con NHL indolente l'ORR è stato del 66% e la CR del 48% (Budde 2022). In un'analisi di 90 pazienti con linfoma follicolare (FL) *r/r*, l'ORR al follow-up prolungato di 18,3 mesi è stato dell'80% e la CR del 60% (Matasar 2022). Questi dati hanno portato all'approvazione di **mosunetuzumab** per i pazienti con FL *r/r* in seguito a ≥ 2 linee di terapia precedenti da parte dell'EMA e della FDA.

Nei pazienti con linfoma a grandi cellule B (DLBCL) *r/r* trattati con **epcoritamab**, i risultati dello studio di fase 2 hanno indicato che il 39% dei pazienti precedentemente trattati in modo intensivo ha avuto una CR al follow-up mediano di 12,6 mesi, con tassi di risposta simili in 52 pazienti precedentemente trattati con la terapia con cellule CAR T. In questi pazienti precedentemente trattati in modo intensivo, con tassi di risposta simili nei pazienti precedentemente trattati con la terapia con cellule T CAR e durata mediana della risposta di 12 mesi, l'80% delle CR è stato mantenuto e il 67% dei pazienti era in vita. La sindrome da rilascio di citochine (CRS) di qualsiasi grado è stata osservata nel 49,7% e di grado ≥ 3 nel 2,5% (Thieblemont 2023). È in corso uno studio di fase 3 su **epcoritamab** rispetto al farmaco scelto dal medico in pazienti con DLBCL *r/r* non idonei alla terapia curativa (Falchi 2023a). **epcoritamab** è anche in fase di sperimentazione in uno studio di fase 3 che valuta epcoritamab in combinazione con la terapia standard, R-CHOP, in DLBCL di nuova diagnosi, e in uno studio che valuta epcoritamab in combinazione con altri agenti citotossici in pazienti con FL *r/r* (Genmab 2023). **epcoritamab** è approvato per il trattamento del DLBCL *r/r* dopo 2 o più linee di terapia sia dall'EMA che dalla FDA e ha ricevuto un'approvazione condizionale nell'agosto 2024 dall'EMA per il trattamento di adulti con linfoma follicolare *r/r* dopo due o più linee di terapia sistemica.

I dati di sicurezza per l'approvazione di **glofitamab** provengono da uno studio di fase 1/2 in pazienti con DLBCL *r/r* dopo ≥ 2 linee di trattamento precedente. L'analisi di 155 pazienti ha indicato che la CRS è stato l'evento avverso più comune (63% dei pazienti) e gli eventi avversi di grado ≥ 3 di qualsiasi tipo si sono verificati nel 62%. I dati di efficacia hanno mostrato che a 12 mesi il 39% ha avuto una CR, con un tempo mediano di 42 giorni per la CR. La PFS a 12 mesi

è stata del 37% (Dickinson 2022). Glofitamab è approvato per l'uso in pazienti con DLBCL sia dall'EMA che dalla FDA.

Nei pazienti con linfoma a grandi cellule B (DLBCL) *r/r* trattati con glofitamab, i risultati dello studio di fase 2 hanno indicato che il 39% dei pazienti ha avuto una CR al follow-up mediano di 12,6 mesi, con risultati coerenti in 52 pazienti precedentemente trattati con terapia CAR T-cell. Il 78% dei casi di RC era in corso a 12 mesi e il 50% dei pazienti era vivo. (Dickinson 2022). In quello studio, il 63% dei pazienti ha manifestato CRS, di grado ≥ 3 nel 4%.

Glofitamab viene somministrato per una durata fissa di massimo 8,3 mesi. Glofitamab è approvato dall'EMA e dalla FDA per l'uso in pazienti con DLBCL *r/r* dopo 2 o più linee di terapia sistemica.

Uno studio di fase 3 di glofitamab in combinazione con la chemioterapia GemOx rispetto a R-GemOx in pazienti con DLBCL *r/r* non altrimenti specificato trattati con almeno una linea di terapia sistemica, ha mostrato un significativo miglioramento della OS e della CR, rispettivamente 25,5 mesi vs 12,9 mesi e 58,5% vs 25,3%, con un profilo di sicurezza coerente con i rischi noti dei singoli farmaci in studio (Abramson 2024).

Glofitamab è anche oggetto di uno studio di fase 3 che valuta glofitamab in combinazione con altri agenti citotossici, P-R-CHP, in DLBCL di nuova diagnosi (studio clinico NCT06047080).

Glofitamab è stato anche valutato in uno studio di fase 2 in pazienti con DLBCL non trattato in precedenza e con un elevato carico di malattia. In combinazione con R-CHOP, il tasso di CR ad interim è stato del 46,7% e la CR alla fine del trattamento è stata dell'80% e l'ORR del 93,3%. Gli eventi avversi correlati a BsAb sono stati neutropenia (grado 3-4, 45,8%) e CRS (grado 1-2, 20,8%; grado 3-4, 0) (Falchi 2023b). Nei pazienti con DLBCL *r/r* con progressione della malattia dopo il trattamento con la terapia con cellule CAR T e per i quali non esiste una procedura terapeutica standard stabilita, la monoterapia con glofitamab ha dato un ORR del 67% e 4 pazienti hanno raggiunto una CR dopo 12 cicli di trattamento. Poiché in diversi pazienti sono state trovate cellule T CAR circolanti nel sangue periferico, gli autori suggeriscono che glofitamab possa potenziare l'attività residua delle cellule T CAR (Rentsch 2022).

Trattamento con BsAb nei pazienti anziani

Per i pazienti più anziani, i BsAb possono rappresentare un'opzione terapeutica meglio tollerata rispetto alla chemioterapia standard o alla terapia con cellule CAR T, grazie alla disponibilità in commercio. In un piccolo studio condotto su 54 pazienti anziani/non idonei con DLBCL o linfoma a cellule B di alto grado (HGBCL) per lo più ad alto rischio, **mosunetuzumab** ha dato un ORR del 56% e una CR del 43%. Gli eventi avversi comuni ($> 10\%$) legati al trattamento sono stati eruzione cutanea (31%),

Modulo III: Immunoterapia con anticorpi bispecifici applicata al trattamento delle neoplasie ematologiche

CRS (26%) e affaticamento (26%). Inoltre, circa il 65% di coloro che hanno ottenuto una CR è rimasto in CR oltre i 12 mesi, con una durata mediana della risposta di 35 mesi.

Mosunetuzumab è ora in fase di studio in combinazione con altre terapie di prima linea e in fase consolidativa in questa fascia di pazienti (Olszewski 2022). Tuttavia, l'uso extraospedaliero dei BsAb nei pazienti anziani può essere limitato a causa delle segnalazioni di eventi CRS di grado 2, che possono rendere necessaria l'ospedalizzazione nel 15% per **epcoritamab** nei pazienti con LBCL, nel 17% per **mosunetuzumab** nei pazienti con FL, nel 12% per **glofitamab** e nel 19% per **odronextamab**¹ nei pazienti con DLBCL (Thieblemont 2022; Dickinson 2022; Abramson 2021; Bannerji 2022). Un dato incoraggiante è che in questi studi la CRS si è spesso manifestata nel ciclo 1 durante il dosaggio step-up subito dopo l'infusione ed è stata di breve durata, da 1 a 3 giorni, e raramente ha richiesto il ricovero in unità di terapia intensiva. Una soluzione potrebbe essere il trattamento dei pazienti anziani in centri di terapia cellulare specifici per i primi 1 o 2 cicli di trattamento (Gurumurthia 2023).

L'opportunità di utilizzare i BsAb come terapia alternativa alle cellule T CAR nel linfoma r/r è interessante, data la tossicità meno frequente e la possibilità di produzione su scala come farmaco disponibile in commercio, garantendone così la rapida fruibilità (Gurumurthi 2023).

Mieloma multiplo

Il mieloma multiplo (MM) è la seconda neoplasia ematologica più comune negli adulti nei Paesi occidentali. Sebbene nuovi trattamenti abbiano migliorato la sopravvivenza e fornito una migliore qualità di vita, i pazienti con citogenetica sfavorevole o malattia ad alto rischio registrano risultati meno positivi. Lo sviluppo dei BsAb rappresenta una svolta nel MM, anche se il loro potenziale si limita al microambiente tumorale immunosoppressivo, che può limitarne l'efficacia. Tuttavia, impiegando il sistema immunitario del paziente per distruggere le plasmacellule maligne, i BsAb offrono un trattamento promettente per ovviare all'immunosoppressione dei pazienti con MM r/r (Lancman 2021).

Teclistamab è stato il primo BsAb a ricevere l'approvazione della FDA e dell'EMA per il trattamento del MM r/r. Reindirizza le cellule T attraverso due target cellulari (BCMA e CD3) per attivare i linfociti T e la conseguente lisi delle cellule di mieloma che esprimono BCMA (Moreau 2022). Le approvazioni si sono basate sui risultati dello studio di fase 1/2 MajesTEC-1. Dopo un follow-up mediano

di 14 mesi, l'ORR è stato del 63% e il 39% dei pazienti ha raggiunto una CR o superiore. La durata mediana della risposta è stata di 18 mesi (Usmani 2021). Pertanto, lo studio MajesTEC-1 ha dimostrato che il trattamento con teclistamab produce risposte profonde e durature (Moreau 2022). Gli eventi avversi più frequenti sono stati CRS (72% dei partecipanti allo studio), infezioni (76%, di cui il 45% di grado 3 o 4) ed eventi neurologici (14,5%); quasi tutti gli eventi sono stati di grado 1 o 2 e si sono verificati per lo più durante il dosaggio step-up e di ciclo 1 (95% dei casi) (Moreau 2022). Teclistamab è attualmente in fase di valutazione in diversi studi di monoterapia e combinazione in varie linee di terapia. Teclistamab è approvato per il trattamento del MM r/r in pazienti che hanno ricevuto almeno quattro linee di terapia precedenti (Janssen Biotech 2024).

Elranatamab è un anticorpo bispecifico BCMA-diretto che lega la BCMA sulle plasmacellule, sui blasti plasmatici e sulle cellule di MM e il CD3 sulle cellule T, provocando la citolisi delle cellule che esprimono la BCMA. Ha ricevuto l'approvazione della FDA e dell'EMA nel 2023, dopo la pubblicazione dello studio MagnetisMM-3, che ha dimostrato un ORR del 61%, con una durata mediana della risposta non raggiunta e una sopravvivenza mediana libera da progressione di 17,2 mesi in pazienti con MM r/r. Gli eventi avversi riportati nello studio sono stati tossicità ematologica (> 80%), CRS (58%) e infezioni (67%) (Lesokhin 2023).

Talquetamab è un BsAb GPRC5D/CD3 sottocutaneo approvato dall'EMA e dalla FDA nel 2023 per il trattamento del MM r/r in pazienti che hanno ricevuto almeno quattro linee di terapia precedenti (Janssen Biotech 2024). L'approvazione accelerata si è basata sui risultati dello studio di fase 1/2 MonumentAL-1, che ha mostrato un ORR del 74% e del 73% con rispettivamente una dose di 0,4 mg/kg e 0,8 mg/kg. La sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 7,5 mesi con la dose di 0,4 mg/kg e di 11,9 mesi con la dose maggiore di 0,8 mg/kg. Gli eventi avversi gravi sono stati osservati nel 47% dei casi e pochi pazienti hanno interrotto la terapia a causa di tali eventi. La tossicità ematologica è stata comune, così come altri eventi non ematologici quali CRS (76%) disgeusia (47%), infezioni (61%) disturbi alle unghie (50%) dolore muscoloscheletrico (43%) e disturbi cutanei (41%) (Chiari 2022).

Immunoterapia con anticorpi bispecifici in pediatria

Blinatumomab è attualmente l'unica BiTE approvata per l'uso in pediatria. Gli studi clinici hanno dimostrato che il blinatumomab può trattare efficacemente l'ALL a precursori di cellule B r/r con una sopravvivenza globale e

¹A giugno 2024, odronextamab è in fase di revisione normativa per l'approvazione da parte dell'EMA e della FDA per il trattamento di FL r/r e DLBCL r/r. /

Modulo III: Immunoterapia con anticorpi bispecifici applicata al trattamento delle neoplasie ematologiche

una CR migliori rispetto alla chemioterapia di salvataggio (Kantarjian 2017). In uno studio di fase 1/2 su 70 bambini con ALL a precursori di cellule B r/r, la CR entro i primi 2 cicli è stata raggiunta dal 39% dei partecipanti, di cui il 52% era negativo alla malattia minima residua (Stackelberg 2016). In uno studio di fase 3 condotto su bambini con le prime recidive di ALL a precursori di cellule B, i pazienti trattati con blinatumomab hanno registrato una sopravvivenza libera da malattia a 2 anni significativamente migliore rispetto ai pazienti randomizzati alla chemioterapia. Più recentemente, uno studio internazionale ha rilevato che il 59% dei bambini con malattia multipla r/r ha raggiunto una CR entro due cicli di blinatumomab e il 65% ha proceduto al trapianto allogenico, con una tendenza al miglioramento della OS in questa coorte durante il periodo di follow-up di 18 mesi (Locatelli 2020). In uno studio europeo, la sostituzione di un ciclo di blinatumomab con un terzo ciclo di chemioterapia consolidativa in bambini con ALL a precursori di cellule B ad alto rischio, al primo recidivo, ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da eventi (Locatelli 2021). Utilizzato

nella terapia di mantenimento, blinatumomab si dimostra utile per ridurre la chemioterapia e abbreviare i tempi di trattamento. Il trattamento di combinazione con inibitori della tirosin-chinasi o inibitori del punto di controllo immunitario è attualmente in fase di valutazione negli studi clinici (Zhao 2019).

Sebbene il **blinatumomab** dimostri un profilo di tossicità generale favorevole, presenta comunque effetti avversi distinti e potenzialmente significativi. Come negli adulti, anche nei bambini si verificano CRS e neurotossicità che richiedono una rigorosa osservazione durante l'infusione. La breve emivita di blinatumomab richiede lunghi tempi di infusione che possono rivelarsi problematici per i pazienti pediatrici (Wei 2022). È necessario ricercare metodi alternativi di somministrazione più comodi e agevoli per il paziente, come infusioni endovenose sottocutanee o a emivita prolungata, nei bambini che ricevono blinatumomab (Lyons 2024).

Modulo III: Immunoterapia con anticorpi bispecifici applicata al trattamento delle neoplasie ematologiche

Riferimenti

- Abramson J, Ku M, Hertzberg M, et al. Flofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (Flofit-Gemox) for relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results of a global randomized phase III trial (STARGLO). *HemaSphere* 2024; 8:e104
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of transcend NHL 001, a multicenter phase 1 study of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in relapsed or refractory (R/R) large B-cell lymphomas (LBCL). *Blood*. 2021;138(suppl 1) 2840-2840
- Amgen (blinatumomab). Disponibile all'indirizzo: <https://www.blincytohcp.com/mechanism-of-action>. Accesso effettuato a giugno 2024
- Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronextamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(5):e327–e339
- Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8): 1055-1065.
- Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387:2232-44
- Chiaretti S, Bassan R, Vitale A, et al. Forty months update of the GIMEMA LAL2116 (D-ALBA) protocol and ancillary LAL2217 study for newly diagnosed adult Ph+ ALL. *HemaSphere* 2022; 6: P353 (abstr).
- Cho SF, Yeh TJ, Anderson KC, Tai YT. Bispecific antibodies in multiple myeloma treatment: a journey in progress. *Front Oncol*. 2022; 12:1032775
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220–2231
- FDA approves blinatumomab as consolidation for CD19-positive Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-blinatumomab-consolidation-cd19-positive-philadelphia-chromosome-negative-b-cell>. Accesso effettuato a settembre 2024
- Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood* 2023a; 141(5):467-480
- Falchi L, Jardin F, Haioun C, et al. Glofitamab (Glofit) plus R-CHOP has a favorable safety profile and induces high response rates in patents with previously untreated (1L) large B-cell lymphoma (LBCL) defined as high risk by circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics: preliminary safety and efficacy results. *Blood* 2023b; 142:(Suppl 1):858
- Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib–blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020; 383: 1613–23
- Genentech (mosunetuzumab). Disponibile all'indirizzo: <https://www.genentech-medinfo.com/our-products/oncology/lunsumio.html>. Accesso effettuato a giugno 2024
- Genentech (glofitamab). www.gene.com/download/pdf/columnvi_prescribing.pdf
- Genmab (epcoritamab). Disponibile all'indirizzo <https://ir.genmab.com/news-releases/news-release-details/genmab-announces-european-commission-approval-tepkinlyr>. Accesso effettuato a giugno 2024
- Goebeler ME, Knop S, Viardot A, et al. Bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct linatumomab for the treatment of patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase I study. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1104-1111
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T-cells in B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023; 7(19):5713-5716
- Janssen Biotech (talquetamab). Disponibile all'indirizzo <https://www.talveyhcp.com/about-talvey/>. Accesso effettuato a giugno 2024
- Janssen (teclistamab). Disponibile all'indirizzo: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/TECVAYLI-pi.pdf>. Accesso effettuato a giugno 2024
- Katz DA, Morris JD, Chu MP, et al. Open-label, phase 2 study of blinatumomab after frontline R-chemotherapy in adults with newly diagnosed, high-risk DLBCL. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(9):20632073
- Lancman G, Sastow DI, Cho HJ, et al. Bispecific antibodies in multiple myeloma: present and future. *Blood Cancer Discov* 2021; 2(5):423-433
- Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023; 29:2259-67
- Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapse/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J* 2020; 10(7):77

Modulo III: Immunoterapia con anticorpi bispecifici applicata al trattamento delle neoplasie ematologiche

- Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al., Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325(9):843-854
- Lyons K, Gore L. Bispecific T-cell engagers in childhood B-acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2024. doi.org/10.3324/haematol.2023.283818
- Matasar M, Bartlett NL, Sehn LH, et al. P1126: mosunetuzumab is efficacious and well tolerated in patients aged < 65 and ≥ 65 years with relapsed/refractory follicular lymphoma and ≥ 2 prior therapies: subgroup analysis of a pivotal phase II study. *HemaSphere* 2022; 6(Suppl):1016-1017
- Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2022; 387(6):495-505
- Olszewski AJ, Avigdor A, Babu S, et al. Mosunetuzumab monotherapy continues to demonstrate promising efficacy and durable complete responses in elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma *Blood* 2022; 140(suppl 1):1778-1780
- Pfizer (elranatamab). <https://www.pfizermedicalinformation.com/patient/elrexfio/medication-guide>
- Rentsch V, Seipel K, Banz Y, et al. Glofitamab treatment in relapsed or refractory DLBCL after CAR T-cell therapy. *Cancers* 2022; 14:2516. doi.org/10.3390/cancers1410251
- Short NJ, Kantarjian H. Using immunotherapy and novel trial designs to optimize front-line therapy in adult acute lymphoblastic leukaemia: breaking with the traditions of the past. *Lancet Haematol* 2023; 10:e382-88
- Short N, Kantarjian H, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: a subgroup analysis from a phase II study. *Blood* 2022; 140: 513–15
- Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34(36):4381-4389
- Surowka M, Klein C. A pivotal decade for bispecific antibodies? *MABS* 2024; 16(1):2321635
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3 x CD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(12):2238-2247
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. ABCL-422 subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (EPCORE NHL-1): pivotal results from a phase 2 study. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2022;22:S379
- Tian Z, Liu M, Zhang Y, Wang X. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2021 May 3;14(1):75. doi: 10.1186/s13045-021-01084-4
- Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021; 398:665-74
- Viardot A, Hess G, Bargou CR, et al. Durability of complete response after blinatumomab therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(11):2767-2770
- Viardot A, Goebeler ME, Hess G, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(11):1410-1416. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651380>
- Zhao J, Song Y, Liu D. Recent advances on blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2019; 8:28

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

Punti riassuntivi:

- Prima di iniziare l'immunoterapia bispecifica (BsAb) attivatrice di cellule T, i pazienti devono essere sottoposti a screening per verificare la presenza di un'infezione attiva, la corretta funzionalità degli organi (ad es. cardiaca) e del midollo osseo e le comorbidità.
- A causa del significativo profilo di tossicità associato all'immunoterapia con BsAb, è altamente consigliabile fornire a pazienti e caregiver informazioni adeguate e sufficienti sugli effetti collaterali, su come riconoscerli e su quando chiedere assistenza a un operatore sanitario.
- Il dosaggio step-up è praticamente una soluzione specifica per l'immunoterapia con BsAb; il motivo per cui si ricorre al dosaggio step-up è che si tratta di molecole attivatrici di cellule T, ossia le cellule T vengono attivate e a loro volta attivano altre cellule immunitarie. In risposta, le cellule B rilasciano citochine che provocano effetti avversi talvolta gravi.
- La sindrome da rilascio di citochine (CRS) si verifica più spesso con l'immunoterapia con BsAb durante il dosaggio step-up e può essere grave se non viene trattata precocemente e in modo appropriato.
- La neurotossicità associata agli attivatori di cellule T è rara e può svilupparsi in concomitanza o poco dopo la CRS, oppure da sola ed è caratterizzata da cefalea, confusione e convulsioni.

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

- A. Introduzione
- B. Preparazione del paziente
 - i. Selezione del paziente
 - ii. Formazione del paziente e del caregiver
- C. Tecniche per incoraggiare e sostenere il processo decisionale condiviso
- D. Procedure di somministrazione
 - i. Premedicazione
- E. Eventi avversi
 - i. Sindrome da rilascio di citochine (CRS)
 - a. Profilassi
 - b. Classificazione
 - c. Gestione
 - d. Modifiche della dose e ritrattamento
 - ii. Neurotossicità
 - a. Manifestazioni cliniche
 - b. Classificazione della sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS)
 - c. Gestione
 - iii. Infezioni
 - a. Profilassi
 - b. Gestione
- F. Valutazione e gestione di altri effetti collaterali comuni dell'immunoterapia bispecifica con attivazione di cellule T
- G. Influenza dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici sulla qualità della vita correlata alla salute
- Riferimenti

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

Introduzione

Gli anticorpi bispecifici attualmente in uso come monoterapia per i pazienti con neoplasie ematologiche sottoposte a trattamento intensivo hanno dimostrato tassi di risposta notevoli. Attualmente, tutte queste molecole (blinatumomab, teclistamab, elranatamab, talquetamab, mosunetuzumab, glofitamab ed epcoritamab) sono classificate come attivatori di cellule T o BiTE. La somministrazione di queste molecole viene effettuata in più fasi per ridurre il rischio e la gravità della sindrome da rilascio di citochine (CRS), l'evento avverso più comune e pericoloso associato ai BiTE, a causa della loro attivazione delle cellule T. Più positivo è il fatto che i profili di tossicità delle BiTE sembrano essere associati a una minore incidenza e gravità di tossicità critiche come CRS e neurotossicità rispetto alla terapia con cellule T CAR, il che significa che potrebbero essere somministrate a una popolazione di pazienti più ampia in una gamma di contesti di trattamento più vasta (Crombie 2024). Lo sviluppo di BsAb con target diversi da quelli già individuati (ossia CD3, CD19, CD20, BCMA e GPRC5D) potrebbe modificare il tipo e la portata degli effetti collaterali sperimentati dai pazienti.

Questo modulo tratterà non solo la somministrazione sicura dei BiTE, ma anche la profilassi, il riconoscimento precoce e la gestione delle comuni tossicità da attivazione immunitaria legate ai BiTE e le loro implicazioni per operatori sanitari, pazienti e caregiver.

Preparazione del paziente

Selezione del paziente

Prima di iniziare l'immunoterapia con BsAb, è consigliabile effettuare una valutazione fisica completa ed eseguire test di laboratorio di routine. I pazienti devono essere sottoposti a screening per verificare la presenza di infezioni attive, la corretta funzionalità degli organi (cuore) e del midollo osseo e le comorbidità (Ludwig 2023). Potrebbe essere necessario rimandare il trattamento in presenza di un'infezione attiva o condurre un esame cardiaco più

approfondito ed eventualmente modificare le condizioni di trattamento per consentire interventi di emergenza se vengono individuate comorbidità cardiache. Lo screening del rischio nutrizionale può consentire l'attuazione di misure multidisciplinari adeguate prima che i problemi nutrizionali diventino gravi, con il potenziale di ritardare o eventualmente prevenire il trattamento.

Pazienti anziani

Poiché non esiste un paziente anziano tipico affetto da cancro, l'età cronologica e biologica (o funzionale) possono differire notevolmente nei singoli pazienti, aggiungendo ulteriore complessità al processo decisionale sul trattamento. L'età cronologica può essere condizionata dal processo di invecchiamento, dalla riserva fisiologica e dalle comorbidità, nonché dall'ambiente sociale e dal comportamento sanitario.

Data l'interazione di varie condizioni nel paziente anziano (comorbidità, politerapia, deterioramento cognitivo, umore depresso e rischio di cadute, per citarne alcune), tutti i pazienti anziani dovrebbero essere sottoposti a uno screening e/o a una valutazione geriatrica per identificare i deficit del loro stato di salute e funzionale, compreso lo stato nutrizionale, prima di iniziare il trattamento con BsAb. I deficit nutrizionali in questa popolazione sono stati associati a un maggior rischio di mortalità (Aaldriks 2013;

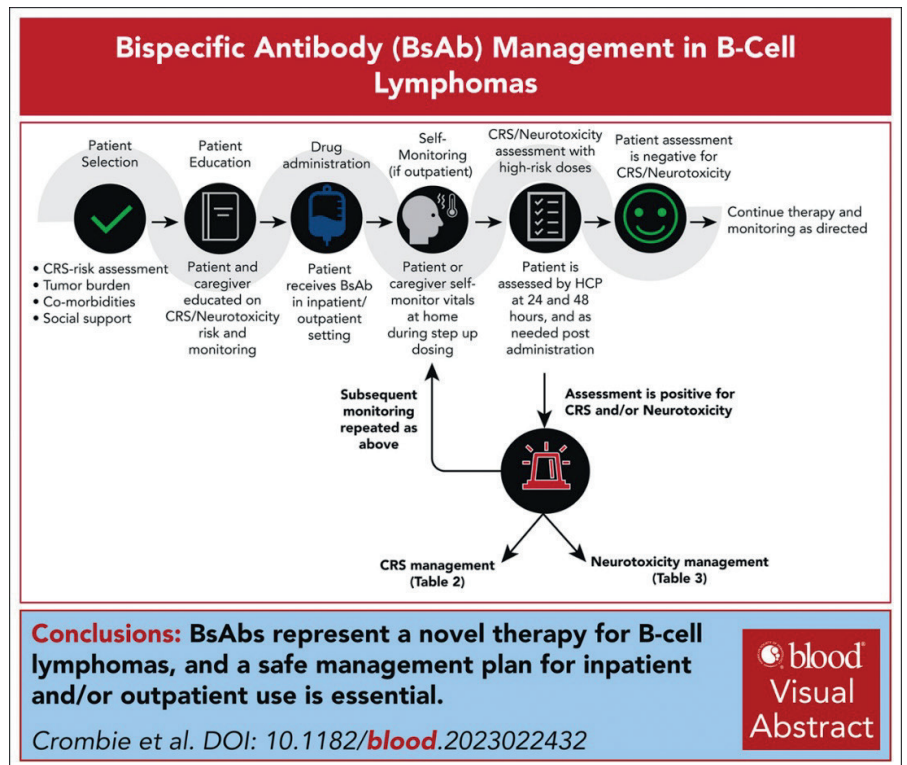


Figura 1. Schema di flusso esemplificativo della gestione dei pazienti destinati a ricevere l'immunoterapia con BsAb. Fonte: Crombie 2024

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

Tabella 1. Argomenti formativi da affrontare con il paziente/caregiver

Argomento	Contenuto formativo
Informazioni sul trattamento con BsAb	Dose, programmazione, via di somministrazione, durata del trattamento, premedicazioni, obiettivo del trattamento
Tossicità del trattamento (generale)	Cosa sono, quando si manifestano, segni e sintomi, misure di automonitoraggio e frequenza. Possibilità di ricovero in ospedale per gestire le tossicità del trattamento.
Sintomi CRS da tenere sotto controllo	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Polso: $> 110\text{ bpm}$ o $> 20\text{ bpm}$ dal basale (a riposo); battito cardiaco irregolare BP: aumento della BP sistolica di $> 10\text{ mmHg}$ e/o $< 90\text{ mmHg}$
Sintomi di neurotossicità da monitorare	Confusione; difficoltà di linguaggio o di concentrazione, difficoltà a rimanere svegli; azioni anomale; mal di testa, sensazione di ansia; convulsioni
Aumento del rischio di infezione	Monitoraggio della temperatura: in ambito domiciliare, 3 volte al giorno per le prime 48 ore dopo ogni dose di step-up somministrata in ambulatorio
Considerazioni generali	Istruzioni per informare l'operatore sanitario di qualsiasi cambiamento di stato generale (ossia mal di testa, vertigini, dolori corporei, nausea/vomito). Non guidare e non utilizzare macchinari pesanti per circa 48 ore dopo l'assunzione delle dosi di step-up o in presenza di alterazioni neurologiche.
Contatti di emergenza	Quando contattare operatori sanitari, chi contattare, quando chiedere assistenza a un dipartimento di emergenza designato e quali informazioni fornire quando si è lì. L'operatore sanitario deve fornire informazioni di contatto per le emergenze

BP, pressione sanguigna; BsAb, immunoterapia con anticorpi bispecifici; CRS, sindrome da rilascio di citochine; HCP, operatore sanitario
Fonti: Rivera 2020

Zhang 2021; Zhang 2019) e a un importante fattore di rischio per le scarse risposte al trattamento (Murry 1998).

Formazione del paziente/caregiver

Un'altra fase importante prima dell'effettiva somministrazione dell'immunoterapia con BsAb è la fornitura di informazioni al paziente/caregiver (Figura 1). A causa del significativo profilo di tossicità associato all'immunoterapia con BsAb, è altamente consigliabile fornire a pazienti e caregiver informazioni adeguate e sufficienti perché possano dare un consenso informato. Un operatore sanitario esperto di immunoterapia con BsAb deve fornire informazioni sui rischi e i benefici di questo trattamento in un linguaggio facilmente comprensibile per pazienti/caregiver ed essere disponibile a seguire i pazienti in caso di ulteriori domande.

La formazione del paziente, che comprende informazioni verbali e scritte sugli effetti collaterali, automonitoraggio, gestione degli eventi e informazioni su chi contattare in caso di emergenza, è essenziale per il riconoscimento, la segnalazione e la gestione tempestiva dei sintomi (Tabella 1) (Crombie 2024; Taylor 2019). Il follow-up per valutare la comprensione del materiale formativo da parte del paziente ed eventuali cambiamenti nell'ambiente domestico deve avvenire a intervalli regolari.

Pazienti e caregiver devono essere istruiti a riconoscere le variazioni sensibili dei segni vitali e i sintomi clinici di ipossia o ipotensione. È fondamentale che pazienti/caregiver ricevano i dati dei segni vitali di riferimento da usare a titolo di confronto, se necessario.

Si suggerisce che i pazienti portino con sé un biglietto che attesti che hanno ricevuto un trattamento con BsAb, i potenziali effetti collaterali e i dati di contatto della struttura che li ha curati (Crombie 2024).

Tecniche per incoraggiare e sostenere il processo decisionale condiviso

Il processo decisionale condiviso è un aspetto importante dell'assistenza sanitaria incentrata sul paziente. Il processo decisionale condiviso può essere particolarmente importante per i pazienti affetti da neoplasie ematologiche recidivanti o refrattarie, poiché spesso non esiste un unico standard di cura uniforme, rendendo complessa la scelta del trattamento. Inoltre, in caso di ricaduta, le difficoltà incontrate durante la diagnosi iniziale spesso riaffiorano e possono esacerbarsi (Hulin 2017). In questo contesto, gli

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

operatori sanitari e i pazienti hanno maggiori opportunità di personalizzare le decisioni terapeutiche in base a fattori clinici e alle preferenze, ai valori e agli obiettivi del paziente (Kane 2014). Le caratteristiche del processo decisionale condiviso includono: a) la formazione del paziente sulle opzioni di trattamento e l'invito a partecipare al processo decisionale; b) la valutazione delle preferenze del ruolo decisionale del paziente; c) il confronto con ogni opzione di trattamento; d) il supporto al paziente nella ricerca delle opzioni di trattamento prima di prendere una decisione in merito (Elwyn 2012; Legare 2013).

Secondo la revisione della letteratura, esistono tre barriere critiche ma modificabili nella comunicazione e nel processo decisionale di trattamento nel contesto delle neoplasie ematologiche.

- 1) Spesso i medici sottovalutano le esigenze informative dei pazienti affetti da neoplasie ematologiche e il tipo di informazioni desiderate
- 2) Spesso la percezione dei valori e degli obiettivi del trattamento da parte dei medici non è in linea con quella dei pazienti
- 3) Medici e pazienti riferiscono percezioni contrastanti dei ruoli nel processo decisionale sul trattamento, con pazienti che spesso preferiscono un ruolo condiviso o attivo, un'opinione non spesso condivisa dal medico (Covvey 2019).

Purtroppo, sono relativamente pochi gli studi clinici che hanno analizzato le preferenze terapeutiche e come queste vengono plasmate dalle esperienze a lungo termine di sopravvivenza al cancro. Un piccolo studio qualitativo ha analizzato e individuato, tramite interviste

ai pazienti, quattro caratteristiche del trattamento che i pazienti considerano particolarmente prioritarie e quattro meno prioritarie (**Riquadro 1**).

Un altro studio ha condotto una revisione per identificare le barriere al processo decisionale di trattamento, come riportato in letteratura nelle neoplasie ematologiche. Tra queste, la percezione errata da parte del medico dei valori e degli obiettivi terapeutici del paziente; la percezione divergente delle preferenze del paziente durante il processo decisionale sul trattamento; lo stile linguistico del medico (LeBlanc 2019). È interessante notare che dai risultati di una revisione sistematica Cochrane sull'uso di ausili decisionali (opuscoli, video o strumenti educativi basati sul web su trattamenti, opzioni terapeutiche, ecc.) per supportare il processo decisionale dei pazienti (non specificamente indirizzati a una popolazione di pazienti oncologici), l'uso di ausili decisionali fa sì che i pazienti si sentano più informati, consapevoli e sicuri di cosa sia più importante per loro. Inoltre, ricevendo questi tipi di ausili, è probabile che i pazienti abbiano aspettative più precise su benefici e danni e che partecipino più attivamente al processo decisionale. L'uso di ausili decisionali può aiutare i pazienti a prendere decisioni coerenti con i loro valori e i pazienti sono più propensi a parlare dei piani di trattamento con il medico (Legare 2017).

Oltre agli ausili decisionali descritti in precedenza per supportare il processo decisionale condiviso, alcuni autori sostengono l'utilizzo di strumenti di comunicazione per valutare gli obiettivi terapeutici del paziente e i valori relativi agli esiti (ad es. efficacia, sicurezza, qualità della vita), raccogliere informazioni sul livello di coinvolgimento desiderato dal paziente nel processo decisionale e valutare le lacune informative per garantire la comprensione del

Riquadro 1. Elenco delle caratteristiche di trattamento ad alta o bassa priorità individuate dai pazienti con mieloma maligno recidivante/refrattario

Alta priorità	
Aspettativa di vita	La quantità di trattamenti che prolungano la vita (o meno)
Effetti collaterali fisici	Non aumenta gli effetti collaterali comuni, come la stanchezza
Effetti collaterali cognitivi	Non provoca problemi di memoria o di concentrazione
Impatto finanziario	Come vengono coperti i costi del trattamento (ad es. dal governo, dall'assicurazione)
Bassa priorità	
Modalità di somministrazione	Modalità di somministrazione del trattamento (per via orale a casa o per via endovenosa in ospedale/clinica)
Intervalli di trattamento	Consente di effettuare pause con "tempi di fermo" o "senza trattamento" durante i periodi di trattamento
Effetti collaterali psicologici/emotivi	Gli effetti collaterali del trattamento sono prevedibili ed è possibile organizzarsi per tempo
Effetti collaterali su sonno e umore	Non aggrava i disturbi del sonno e gli sbalzi d'umore

Fonte: Parsons 2019

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

Tabella 2. Ruolo degli infermieri nel processo decisionale condiviso

Ruolo	Attività
Membro del team di cura	Risoluzione dei conflitti all'interno dell'équipe multidisciplinare e sostegno del processo decisionale condiviso, pur indicando con obiettività la soluzione migliore. Lo stretto contatto con i pazienti favorisce la partecipazione diretta al processo decisionale condiviso.
Consulente decisionale	Il contatto frequente con il paziente consente agli infermieri di fornire un supporto non direttivo. Valutazione delle esigenze decisionali del paziente per adattare le attività di assistenza decisionale in base alle esigenze, monitorare e facilitare i progressi nell'attuazione delle decisioni; sostenere i pazienti nel definire i valori e i risultati desiderati
Portavoce dei pazienti	Gli infermieri si avvalgono delle loro conoscenze ed esperienze in campo oncologico per aiutare i pazienti a conciliare le complesse informazioni sulla cura del cancro con le preferenze personali, comprese quelle relative alla qualità della vita; gli infermieri sostengono le esigenze del paziente in qualità di membri dell'équipe multidisciplinare
Intermediario costante	Gli infermieri fungono da intermediari per spiegare il punto di vista del paziente agli altri membri dell'équipe; in questo ruolo, colmano il divario tra gli operatori sanitari e i pazienti/familiari. Gli infermieri effettuano una valutazione continua dei potenziali conflitti decisionali e/o dei sentimenti di rimorso per le decisioni prese

Adattato da: Olling 2021

paziente (Bylund 2023). Sebbene finora sia stato valutato solo nell'ambito dei pazienti con tumori solidi, uno strumento per supportare il processo decisionale condiviso è il Questionario per le decisioni condivise a 9 punti (SDM-Q-9) (Wu 2019). Il coinvolgimento dei caregiver con opportunità di scambio di informazioni al di fuori del contesto medico (Hubbard 2010) e il coinvolgimento di una più ampia fascia di membri dell'équipe multidisciplinare, nonché l'attenzione alla diversità culturale, possono supportare il processo decisionale condiviso (Kane 2014).

Gli infermieri che lavorano in oncologia svolgono un ruolo cruciale nell'aiutare i pazienti a orientarsi e a comprendere le decisioni cruciali che possono trovarsi ad affrontare. Grazie alla loro ampia base di conoscenze ed esperienze relative all'aspetto medico delle decisioni difficili sulla gestione dei sintomi e sul trattamento della malattia che possono influire sull'aspettativa e sulla qualità di vita, nonché allo stretto rapporto con pazienti e famiglie, gli infermieri sono in grado di conoscere le preferenze e i valori dei pazienti e di svolgere un ruolo cruciale nel processo decisionale condiviso, anche se non si rendono conto dell'influenza che esercitano (Tabella 2) (Olling 2021).

Programmi di dosaggio e somministrazione per le immunoterapie bispecifiche con attivatore di cellule T

Il dosaggio step-up è una caratteristica distintiva dell'immunoterapia BsAb. Il motivo per cui si ricorre al dosaggio step-up è che questi agenti sono attivatori di cellule T, ovvero le cellule T si attivano per uccidere il target. Come reazione a questo "attacco", le cellule

B rilasciano citochine. Se si verifica un'iperattivazione delle cellule immunitarie, il risultato può portare alla CRS e/o alla sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS). Iniziare con dosi ridotte può aiutare a "preparare" il sistema immunitario o a debellare la malattia e a ridurre il rischio di CRS (Lim 2024). Il programma di trattamento per blinatumomab prevede un dosaggio singolo step-up (circa 1/3 della dose completa), mentre gli altri BsAb utilizzano un dosaggio doppio step-up o triplo step-up (dosaggio settimanale o bisettimanale) (Tabella 3). La prima dose step-up è generalmente compresa tra 1/300 e 1/3 della dose completa e la seconda dose step-up è compresa tra 1/60 e 1/2 della dose completa. Il programma di dosaggio step-up di solito tiene conto della risoluzione di eventuali eventi avversi che possono verificarsi prima di somministrare la seconda dose (Lim 2024).

L'effetto della dose di "preparazione" può svanire se la somministrazione del farmaco viene interrotta o ritardata a causa di infezioni o di eventi avversi che devono essere risolti prima di continuare il trattamento. La ripresa della dose dopo l'interruzione o il ritardo deve essere valutata su base individuale e su alcuni dati farmacocinetici (Elmeliegy 2024). Se una volta raggiunta la dose piena il trattamento viene interrotto per più di 6 settimane circa, può essere necessario ripetere le dosi di preparazione e di incremento.

La somministrazione della maggior parte dei BsAb mediante iniezione sottocutanea (SC) offre diversi vantaggi rispetto alla somministrazione endovenosa (IV). Il dosaggio sottocutaneo può favorire la comodità e la tolleranza del paziente rispetto all'infusione endovenosa,

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

inoltre l'assorbimento più lento con il dosaggio SC potrebbe ridurre il rischio di CRS e di altri eventi avversi e aumentare l'intensità della dose (Ball 2023).

Infine, oltre alle differenze nella via di somministrazione, la durata di somministrazione differisce a seconda dei BsAb. Ad esempio, mosunetuzumab e glofitamab seguono programmi fissi, mentre teclistamab e talquetamab vengono somministrati fino alla progressione della malattia o al riscontro di tossicità.

Gli operatori sanitari responsabili della somministrazione dell'immunoterapia con BsAb attivatori di cellule T sono invitati a consultare le informazioni di prescrizione del produttore per le istruzioni specifiche della molecola sui programmi di dosaggio e sulle tossicità correlate al trattamento e la loro gestione. Gli indirizzi internet dei produttori delle molecole descritte in questo modulo sono riportati nella sezione Riferimenti.

Tabella 3. Programmi di dosaggio per le immunoterapie BsAb con attivatore di cellule T approvati per il trattamento di neoplasie ematologiche

BsAb	Via di somministrazione	Dosaggio step-up	Dosaggio settimanale/successivo	Note
Blinatumomab (Blinicyto®) ALL a cellule B con MMR	IV		Induzione: Giorni 1-28, 28 mcg/die per via endovenosa continua con pompa di infusione Consolidamento: Giorni 1-28, 28 mcg/die	Ospedalizzazione consigliata per i primi 9 giorni del primo ciclo e per i primi 2 giorni del secondo ciclo. Si raccomanda la supervisione da parte di un operatore sanitario o il ricovero in ospedale per gli inizi e i riavvii successivi del ciclo
Blinatumomab (Blinicyto®) ALL a cellule B, r/r	IV	Ciclo di induzione 1: Giorni 1-7, 9 mcg/die Giorni 8-28, 28 mcg/die Ciclo di induzione 2: Giorni 1-28, 28 mcg/die	Cicli di consolidamento 3-5: Giorni 1-28, 28 mcg/die Cicli di terapia continuativa 6-9: Giorni 1-28, 28 mcg/die	Ospedalizzazione consigliata per i primi 9 giorni del primo ciclo e per i primi 2 giorni del secondo ciclo. Per tutti i successivi inizi di ciclo e riavvii (ossia trattamento interrotto per 4 o più ore), si raccomanda la supervisione da parte di un operatore sanitario o l'ospedalizzazione
Mosunetuzumab (Lunsumio®) Linfoma follicolare r/r	IV	Ciclo 1 Giorno 1, 1 mg; Giorno 8, 2 mg; giorno 15, 60 mg Ciclo 2 Giorno 1, 60 mg	Cicli oltre 3 Giorno 1, 30 mg	
Glofitamab (Columvi®) DLBCL r/r, DLBCL, linfoma follicolare	IV	Ciclo 1 Giorno 1, Obinutuzumab 1000 mg; giorno 8, 2,5 mg; giorno 15, 10 mg Ciclo 2 Giorno 1, 30 mg	Cicli 2-12 Giorno 1, 30 mg	Somministrare in ambienti con accesso immediato all'assistenza medica per la gestione della CRS. Per la ripresa di glofitamab è necessario seguire le relative istruzioni di dosaggio.
Epcoritamab (Epkincy®) (Tepkinly®) DLBCL r/r, linfoma a cellule B di alto grado	s.c.	Ciclo 1 Giorno 1, 0,16 mg; Giorno 8, 0,8 mg	Ciclo 1 Giorno 15, 48 mg; Giorno 22, 48 mg Cicli 2 e 3 Giorni 1, 8, 15, 22, 48 mg Cicli 4-9 Giorni 1 e 15, 48 mg Ciclo oltre 10 Giorno 1, 48 mg	Ricovero in ospedale per 24 ore dopo la somministrazione del ciclo 1, Ricovero in ospedale con dose al 15° giorno di 48 mg (dose piena)

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

Tabella 3. Programmi di dosaggio per le immunoterapie BsAb con attivatore di cellule T approvati per il trattamento di neoplasie ematologiche

BsAb	Via di somministrazione	Dosaggio step-up	Dosaggio settimanale/successivo	Note
Teclistamab (Tecvayli®) MM r/r	s.c.	MM r/r	Giorno 7, 1,5 mg/kg Poi: settimanalmente fino alla progressione della malattia	Ricovero in ospedale fortemente consigliato durante il dosaggio step-up per il monitoraggio della CRS
Talquetamab (Talvey) MM r/r Ogni settimana	s.c.	Giorno 1, 0,01 mg/kg Giorno 4, 0,06 mg/kg	Giorno 7, 0,4 mg/kg Poi: settimanalmente fino alla progressione della malattia	Ricovero in ospedale fortemente consigliato durante il dosaggio step-up per il monitoraggio della CRS
Talquetamab (Talvey®) MM r/r Bisettimanale	s.c.	Giorno 1, 0,01 mg/kg Giorno 4, 0,06 mg/kg Giorno 7, 0,4 mg/kg	Giorno 10, 0,8 mg/kg ogni 2 settimane fino a progressione della malattia	Ricovero in ospedale fortemente consigliato durante il dosaggio step-up per il monitoraggio della CRS
Elranatamab (Elrexfio®) MM r/r	s.c.	Giorno 1, 12 mg Giorno 4, 32 mg	Giorno 8: 76 mg fino alla settimana 24 Settimana 25: 76 mg bisettimanali	Ricovero ospedaliero per 48 ore dopo la somministrazione della prima dose step-up e per 24 ore dopo la somministrazione della seconda dose step-up.

ALL, leucemia linfoblastica; CRS, sindrome da rilascio di citochine; DLBCL, linfoma diffuso a grandi cellule B; HCP, operatore sanitario; IV, infusione endovenosa; MM, mieloma multiplo; MRD, malattia minima residua; r/r, recidivante/refrattario; SQ, iniezione sottocutanea;
 Fonti: Amgen (blinatumomab); Genentech (mosunetuzumab); Genentech (glofitamab); Genmab (epcoritamab); Janssen (talquetamab); Janssen (teclistamab); Pfizer (elranatamab)

Procedure di somministrazione

La maggior parte dei produttori consiglia che queste molecole siano somministrate da un operatore sanitario qualificato con un adeguato supporto medico per gestire reazioni gravi come CRS e ICANS.

Premedicazione

La premedicazione, compreso l'uso di corticosteroidi profilattici, deve essere somministrata in conformità all'etichetta di prescrizione di ciascun BsAb (Crombie 2024). In generale, si raccomanda una combinazione di acetaminofene (antipiretico e analgesico), difenidramina (antistaminico) e corticosteroide. È preferibile il desametasone, che è associato a una tendenza a una minore incidenza di CRS rispetto ad altri corticosteroidi.

Eventi avversi

Gli effetti negativi dell'immunoterapia con BsAb attivatori di cellule T derivano dall'effetto farmacologico di questi agenti, basato sull'attacco immunologico verso antigeni

associati al tumore che provoca sia la proliferazione delle cellule T che la lisi delle cellule tumorali (Geraud 2024). Come per tutti gli agenti antitumorali che colpiscono l'antigene associato al tumore, le tossicità sono o un effetto atteso "on-target" legato all'antigene associato al tumore, o un effetto inatteso "off-target" non correlato all'antigene associato al tumore. Il profilo di sicurezza degli effetti avversi "on-target" varia a seconda del tipo e dell'entità dell'effetto che l'antigene associato al tumore ha sul tessuto sano.

La sindrome da rilascio di citochine (CRS) è la prima e più comune reazione sistemica agli attivatori di cellule T. Altri principali eventi avversi riportati con gli attivatori di cellule T sono eventi avversi neurologici come la sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS), infezioni, reazioni di recrudescenza tumorale e citopenie (Geraud 2024). Gli eventi avversi associati agli attivatori di cellule T sono altamente correlati all'intensità della dose di trattamento. Il profilo degli eventi avversi degli attivatori di cellule T è relativamente costante e prevedibile, e gli eventi si verificano generalmente durante il dosaggio step-up o subito dopo la somministrazione (Geraud 2024). Tuttavia, l'insorgenza e la gravità degli

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

eventi avversi noti possono essere influenzate da alcuni fattori di rischio legati al paziente, alla malattia e al trattamento (Tabella 4).

Sindrome da rilascio di citochine

Sebbene la CRS sia un effetto collaterale comune anche della terapia con cellule CAR-T e di altre terapie con effettori immunitari, i tempi di insorgenza, la qualità e la gravità della sua comparsa con le terapie attivatrici di cellule T sono diversi (Crombie 2024). Inoltre, la CRS rappresenta una sfida importante per l'ulteriore sviluppo dei BsAb attivatori di cellule T.

I segni e i sintomi della CRS sono molto simili a quelli di una reazione correlata all'infusione; i sintomi della reazione correlata all'infusione corrispondono a sintomi allergici con reazione di ipersensibilità, mentre i sintomi della CRS sono correlati a una reazione febbrile dovuta alla risposta immunitaria infiammatoria indotta dall'attività della terapia. Spesso la reazione correlata all'infusione precede la CRS. Ai fini del presente testo, questi due eventi saranno descritti entrambi come CRS.

La comparsa di febbre, che può essere un segno isolato, può complicarsi con reazioni gravi se la CRS non viene individuata e trattata precocemente. I segni e i sintomi di una reazione grave includono ipotensione, tachipnea, ipossiemia, disfunzioni d'organo. Dato che i segnali e i sintomi della CRS possono sovrapporsi a quelli di infezioni o altri disturbi, è necessario eseguire un'anamnesi dettagliata, un esame fisico e test di laboratorio in tutti i pazienti con sospetta CRS.

In genere la CRS si manifesta entro 24 ore dall'infusione endovenosa di BsAb e dopo almeno 24 ore dalla somministrazione sottocutanea (Usmani 2021). Tuttavia, l'incidenza, i tempi e l'insorgenza della CRS variano a seconda del sottotipo di malattia, del prodotto BsAb, della via di somministrazione (endovenosa o sottocutanea) e del programma di dosaggio (Tabella 5) (Crombie 2024).

Nello studio MajesTEC-1, da cui sono stati ricavati i dati per l'approvazione di teclistamab, il 50% dei casi di CRS è stato di grado 1 e il 21% di grado 2 e il 33% dei pazienti ha avuto > 1 evento di CRS. La CRS si è verificata durante il programma di step-up e tocilizumab è risultato in grado di ridurre il rischio di CRS successive nei pazienti che lo ricevevano per il loro primo evento di CRS. Questi autori raccomandano inoltre di esaminare il paziente prima della somministrazione di BsAb per verificare la presenza di febbre e/o segni di infezione (Martin 2023). La maggior parte degli studi riferisce l'insorgenza di eventi di CRS associati a BsAb nel ciclo 1 durante il dosaggio step-up subito dopo l'infusione, da poche ore al giorno successivo, con durata da 1 a 3 giorni e raramente con necessità di ricovero in unità di terapia intensiva (Gurumurthi 2023).

Profilassi

È possibile ricorrere alla premedicazione con steroidi e al dosaggio step-up all'inizio del trattamento per attenuare il rischio di CRS e ridurre gravità e durata (Tabella 6). Per ridurre ulteriormente il rischio di CRS si ricorre spesso agli steroidi come premedicazione e dopo ogni dosaggio step-up. Più recentemente, è stato studiato l'uso di anticorpi con ridotta affinità CD3 per disaccoppiare l'eliminazione di cellule T dalla secrezione di citochine (Klein 2024).

Tabella 4. Fattori di rischio per eventi avversi specifici che si verificano con l'immunoterapia con BsAb attivatore di cellule T

	CRS	ICANS	Infektionen
Specifico per paziente	Comorbidità; infezioni	CRS; giovane età; condizioni neurologiche preesistenti	Età; comorbidità; precedenti episodi frequenti di infezioni; CRS; linfopenia (carenza di cellule B e T); neutropenia;
Legato alla malattia	Massa tumorale	Massa tumorale	Malattia refrattaria e scarsamente controllata
Legato al trattamento	Dose più elevata di BsAb		Dosaggio elevato e lunga durata di glucocorticosteroidi; inibizione del TNF- α ; infezioni batteriche e granulomatose; precedente somministrazione di anticorpi monoclonali CD38; riattivazione virale
Commenti	La CRS si verifica subito dopo la somministrazione di BsAb	Spesso preceduto da CRS	L'età biologica è più importante dell'età cronologica; l'anamnesi di infezioni precedenti è un parametro significativo per il rischio di infezione; le terapie con target BCMA causano una deplezione delle cellule B più pronunciata e una normale deplezione delle plasmacellule; la CRS è più associata a infezioni batteriche che virali o fungine

BCMA, antigene di maturazione delle cellule B; BsAb, anticorpi bispecifici; CRS, sindrome da rilascio di citochine; ICANS, sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie
Adattato da: Ludwig 2023

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

Classificazione

L'American Society for Transplantation and Cellular Therapy ha sviluppato uno schema per la classificazione della CRS (Tabella 5).

Gestione

Nei pazienti che sviluppano CRS devono essere avviate cure di supporto, compresa la somministrazione tempestiva di anticorpi bloccanti il recettore dell'IL-6 (tocilizumab) o di steroidi. È possibile ridurre o interrompere temporaneamente la dose se i BsAb con emivita breve vengono somministrati tramite infusione endovenosa continua (van de Donk 2023). Altri interventi di supporto includono antipiretici (acetaminofene), somministrazione di liquidi per via endovenosa e integrazione di ossigeno (Tabella 6). In genere, i pazienti si riprendono rapidamente dopo le misure di supporto, ma la CRS più grave (gradi 3 e 4) può richiedere un monitoraggio e un supporto attento in un'unità di terapia intensiva e deve essere considerata potenzialmente letale.

Modifica della dose e ritrattamento

Dopo un episodio di CRS può essere necessario modificare o interrompere la dose oppure ritardare la dose step-up, eventualmente ripetendo il programma di dosaggio per la ripreparazione. Poiché queste misure variano da un BsAb all'altro, si consiglia di consultare le informazioni di prescrizione dei singoli BsAb per istruzioni dettagliate. Inoltre, la necessità e l'opportunità di ritirare un paziente con un BsAb dopo un episodio di tossicità di alto grado, come la CRS, deve essere determinata sulla base delle istruzioni del produttore (Crombie 2024).

Neurotossicità

La neurotossicità associata agli attivatori di cellule T è poco frequente e può svilupparsi in concomitanza o poco dopo la CRS, sebbene possa verificarsi da sola (van de Donk 2023). Quando si manifesta, si presenta come sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie (ICANS), caratterizzata prevalentemente da mal di testa e vertigini, e/o delirio, disfagia, tremore, letargia e

Tabella 5. Classificazione unanime dell'ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) per la sindrome da rilascio di citochine

Segni/ sintomi	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Febbre ¹	Temperatura ≥ 38.0°C	Temperatura ≥ 38.0°C	Temperatura ≥ 38.0°C	Temperatura ≥ 38.0°C
CON				
Ipotensione	Nessuno	Fluidi per via endovenosa se necessario ma non vasopressori	Richiedente un vasopressore con o senza vasopressina	Richiedente più vasopressori (vasopressina esclusa). L'aggiunta di un secondo agente, oltre alla vasopressina, indica una forte instabilità emodinamica dopo il primo intervento
E/O ²				
Ipossia	Nessuno	Richiedente O ₂ a basso flusso con cannula nasale ³ o con maschera con erogazione a flusso libero	Richiedente O ₂ ad alto flusso tramite cannula nasale, maschera facciale, maschera r o maschera Venturi	Richiedente O ₂ a pressione positiva (ad es. CPAP, BiPAP, intubazione e ventilazione meccanica)

BiPAP, pressione positiva bilivello delle vie aeree; CPAP, pressione positiva continua delle vie aeree; CRS, sindrome da rilascio di citochine; IV, endovenosa.
¹ La febbre è definita come temperatura ≥ 38,0°C non attribuibile a nessun'altra causa. Se la febbre non è più presente in seguito alla somministrazione di antipiretici, tocilizumab o corticosteroidi, non è più richiesta per valutare la gravità della CRS; la classificazione della CRS è invece guidata dall'ipotesi e/o dall'ipossia. ² Il grado di CRS è determinato dall'evento più grave: ipotensione o ipossia non attribuibile ad altre cause. Ad esempio, un paziente con temperatura di 39,5°C, ipotensione che richiede 1 vasopressore e ipossia che richiede una cannula nasale a basso flusso è classificato come avente una CRS di grado 3. ³ Si definisce cannula nasale a basso flusso l'ossigeno erogato a ≤ 6 l/minuto. Il basso flusso include anche l'erogazione di ossigeno a flusso libero, a volte usata in pediatria. Si definisce cannula nasale ad alto flusso l'ossigeno erogato a > 6 l/minuto
 Adattato da: Lee, 2019

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

difficoltà di concentrazione. La ICANS si verifica meno comunemente ed è generalmente di minore gravità con i BsAb rispetto alla terapia con cellule T CAR, con incidenze riportate tra l'1% e l'8% negli studi clinici (Crombie 2024). Il dosaggio step-up e la premedicazione possono ridurre il rischio di ICANS. Dato che la neurotossicità si verifica raramente con i BsAb, non sono necessariamente richiesti esami neurologici di routine per i pazienti asintomatici con un esame neurologico normale al basale.

Blinatumomab è associato a un'elevata frequenza di neurotossicità (tutti i gradi, 47%-53%; ≥ grado 3, 7%-13%), che nella maggior parte dei casi si risolve completamente (Klein 2024).

Manifestazioni cliniche

I sintomi o segni di ICANS possono essere progressivi. I sintomi precoci possono includere:

- Tremore
- Disfagia
- Lieve difficoltà con il discorso espressivo (ossia indicare il nome degli oggetti)
- Compromissione dell'attenzione
- Aprassia
- Letargia in forma lieve
- Cefalea
- Cambiamenti visivi
- Debolezza generalizzata (Lee 2019; Gust 2018)

Il sintomo più prevalente di ICANS è il declino cognitivo transitorio (Gust 2020). Sebbene possano presentarsi tremore e cefalea, sono considerati sintomi aspecifici,

Tabella 6. Gestione della sindrome da rilascio di citochine per grado

Grado 1	In ambito domiciliare: acetaminofene se febbre ricorrente e clinicamente stabile; idratazione orale. In ambito domiciliare o ambulatoriale: febbre refrattaria/recidivante, considerare la somministrazione di desametasone 10 mg una volta. Rimanere a casa se clinicamente stabile e senza altri sintomi preoccupanti; in caso contrario, valutare una struttura sanitaria. Considerare la somministrazione di desametasone e la valutazione di persona per i pazienti con più fattori di rischio di malattia o comorbidità; considerare il desametasone giornaliero con sintomi persistenti Considerare la terapia anticitochina (ad es. tocilizumab) se la febbre si protrae (> 48 ore nonostante i farmaci); considerare la somministrazione precoce di tocilizumab dopo il desametasone per i pazienti con fattori di rischio medici multipli
Grado 2	Valutare tutti i pazienti di persona. Si raccomanda la gestione ospedaliera per la maggior parte dei casi di CRS di grado 2, a meno che la struttura ambulatoriale non disponga di personale qualificato e non vi sia ipossia Acetaminofene al bisogno, fino a 3-4 volte al giorno Desametasone 10 mg ogni 12 ore Somministrare fluidi per via endovenosa/ossigeno supplementare a seconda dei casi Somministrare tocilizumab se i sintomi persistono nonostante la somministrazione di liquidi e desametasone per via endovenosa o se la situazione è clinicamente instabile
Grado 3	Ricovero immediato in ospedale per il monitoraggio emodinamico, la somministrazione di fluidi per via endovenosa, l'ossigenoterapia e la somministrazione di vasopressori Somministrazione di acetaminofene per via endovenosa secondo necessità, desametasone per via endovenosa fino a risoluzione ≤ grado 1, seguita da tapering di desametasone Valutare la presenza di sepsi e considerare la somministrazione di antibiotici empirici Somministrare tocilizumab e prendere in considerazione un agente alternativo se persiste il grado 3 nonostante il dosaggio massimo Se la CRS non risponde alle misure di gestione, ricovero in terapia intensiva
Grado 4	Ricovero in terapia intensiva per monitoraggio emodinamico, fluidi per via endovenosa, ossigenoterapia e vasopressori Acetaminofene IV e desametasone IV fino a risoluzione di grado ≤ 1, seguito da tapering di desametasone Somministrare tocilizumab e, se sono state usate dosi ripetute di tocilizumab, considerare un agente alternativo se persiste una CRS di grado 4 nonostante il dosaggio massimo del primo agente
ICU, unità di terapia intensiva. È possibile che i pazienti trattati con antipiretici o corticosteroidi non presentino febbre come sintomo di CRS. Non si deve somministrare tocilizumab più di due volte per ogni evento di CRS (a distanza di almeno 8 ore l'una dall'altra), o 3 volte in un periodo di 6 settimane. Adattato da: Crombie 2024	

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

mentre l'afasia espressiva è un sintomo specifico e può progredire fino all'afasia globale, che è caratterizzata da difficoltà espressive e ricettive per cui i pazienti appaiono vigili, ma sono muti e incapaci di seguire i comandi (Lee 2019).

Classificazione ICANS

Usando il consenso, ASTCT ha sviluppato uno schema di classificazione dell'ICANS in cui vengono considerati vari segni e sintomi di neurotossicità per stabilire la gravità dell'ICANS e il grado ICANS finale viene determinato in base all'evento più grave tra i diversi domini (tabelle 7 e 8).

Gestione

La gestione della neurotossicità deve essere multidisciplinare, coinvolgendo, se opportuno, specialisti in neurologia, se appropriato e in base alla gravità della neurotossicità (Tabella 9).

Tabella 8. Sistema di punteggio ICE per la neurotossicità

Orientamento riguardo anno, mese, città, ospedale	4 punti
Nominare 3 oggetti	3 punti
Seguire semplici comandi	1 punto
Scrivere una normale frase	1 punto
Fare attenzione a contare all'indietro da 100 per 10	1 punto
ICE, ICE, encefalopatia da cellule effettrici immunitarie	

Infezioni

Come già spiegato, il trattamento bispecifico con attivazione di cellule T deve essere sospeso in presenza di un'infezione attiva, poiché la concomitanza di infezione e stimolazione delle cellule immunitarie può aumentare il rischio e la gravità della tossicità immunitaria (Crombie 2024). Inoltre, i pazienti trattati con i bispecifici attivatori di cellule T devono essere

Tabella 7. Classificazione unanime dell'ASTCT per ICANS

Dominio neurotossicità	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Punteggio ICE ¹	7-9	3-6	0-2	0 (paziente non risvegliabile e incapace di eseguire l'ICE)
Riduzione del livello di coscienza ²	Si risveglia spontaneamente	Si risveglia con stimoli vocali	Si risveglia solo con stimoli tattili	Il paziente non è risvegliabile OPPURE richiede una stimolazione tattile vigorosa/ripetitiva per destarsi. Torpore/coma
Convulsioni	N/D	N/D	Qualsiasi crisi clinica focale o generalizzata che si risolve rapidamente OPPURE crisi non convulsive diagnosticate all'EEG, risolvibili con intervento	Crisi prolungate potenzialmente fatali (> 5 min.); o crisi convulsive cliniche OPPURE elettriche ripetitive senza ritorno al basale tra di esse
Risultati motori ³	N/D	N/D	N/D	Debolezza motoria focale profonda come emiparesi o paraparesi
Elevato ICP/edema cerebrale	N/D	N/D	Edema focale/locale individuato mediante imaging encefalica	Edema cerebrale diffuso individuato mediante imaging encefalica; postura decerebrata/decorticata; OPPURE paralisi del VI nervo cranico; OPPURE edema papillare; OPPURE triade di Cushing

ICE, score dell'encefalopatia associata alle cellule effettrici immunitarie; ICP, pressione intracranica; N/A, non applicabile

Il grado ICANS è determinato dall'evento più grave (score ICE, livello di coscienza, crisi epilettica, riscontri motori, aumento dell'ICP/edema cerebrale) non attribuibile a nessun'altra causa; ad esempio, un paziente con un score ICE 3 con crisi epilettica generalizzata è ICANS di grado 3

¹ Un paziente con uno score ICE di 0 può essere classificato come ICANS di grado 3 se in condizioni di veglia con afasia globale, ma un paziente con uno score ICE di 0 può essere classificato come ICANS di grado 4 se non in condizioni di veglia; ² la depressione del livello di coscienza non deve essere attribuibile ad altra causa (ad es. farmaci per la sedazione); ³ tremori e miocloni associati a terapie con cellule effettrici immunitarie possono essere classificati secondo altri strumenti ma non influenzano la classificazione ICANS; ⁴ l'emorragia intracranica con/senza edema associato non è considerata una caratteristica di neurotossicità ed è esclusa dalla classificazione ICANS

Adattato da: Lee 2019

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

generalmente considerati immunocompromessi, dato che hanno ricevuto in precedenza diverse linee di trattamenti citotossici e/o linfo-depletanti e sono comunemente esposti ai corticosteroidi (Geraud 2024). Il rischio di infezioni batteriche, virali e opportunistiche aumenta con gli attivatori di cellule T, sebbene vi sia una marcata eterogeneità nella frequenza delle infezioni tra gli studi clinici (van de Donk 2023).

Profilassi

Al basale deve essere effettuato lo screening per le infezioni da virus dell'epatite B e C (HBV e HCV), HIV, citomegalovirus (CMV) e virus di Epstein-Barr (EBV), nonché altre valutazioni diagnostiche e di screening per la presenza di infezioni. Si raccomanda ai pazienti di ricevere vaccinazioni contro l'influenza, lo pneumococco, l'herpes zoster e il COVID-19 (Geraud 2024). I pazienti devono ricevere una profilassi contro il virus della varicella zoster con aciclovir o valaciclovir e una profilassi contro la polmonite da pneumocystis carinii/pneumocystis jirovecii (PCP/PJP) durante la terapia e per diversi mesi successivi (Ludwig 2023).

Gestione

È importante monitorare attentamente i sintomi di infezione. Le terapie di supporto per prevenire le infezioni comprendono il supporto con fattori di crescita nei pazienti neutropenici e l'integrazione di immunoglobuline per via endovenosa nei pazienti con ipogammaglobulinemia (van de Donk 2023). La gestione delle infezioni dipende dalla manifestazione e dall'agente infettivo. Nel caso di specie batteriche sconosciute, occorre intensificare le misure diagnostiche, comprese le colture del sangue e dell'espettorato.

Pazienti e caregiver devono ricevere istruzioni scritte sui segni e i sintomi dell'infezione, sulle misure preventive,

sugli interventi di assistenza domiciliare e su quando e chi contattare in caso di sintomi gravi.

Valutazione e gestione di altri effetti collaterali comuni dell'immunoterapia bispecifica con attivazione di cellule T

vedi **Tabella 10**

Influenza dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici sulla qualità della vita correlata alla salute

In generale, la qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) peggiora con ogni successiva ricaduta e linea di terapia (Engelhardt 2021). In quest'ottica, gli obiettivi del trattamento per i pazienti con neoplasie ematologiche recidivanti/refrattarie dovrebbero mirare non solo alla gestione della malattia e dei sintomi correlati al trattamento, ma anche al mantenimento o al potenziale miglioramento della QoL, oltre che al prolungamento della sopravvivenza.

Finora sono state condotte poche ricerche sulla valutazione della qualità di vita nei pazienti che ricevono terapie con BsAb. Le ragioni possono essere molteplici, in particolare il fatto che queste terapie si sono diffuse nella prassi clinica solo di recente e che la ricerca si concentra su aspetti legati al trattamento per comprovare efficacia e sicurezza delle molecole, piuttosto che su aspetti legati al paziente, come i dati relativi al funzionamento fisico, mentale e sociale e al carico sintomatico, ovvero i dati che forniscono un'idea dell'impatto di trattamento e malattia

Tabella 9. Gestione della neurotossicità in base al grado di gravità

Classificazione ICANS	Gestione
Grado 1: ICE 7-9 punti	Considerare l'osservazione o il monitoraggio attento in ambito ambulatoriale; considerare il desametasone
Grado 2: ICE 3-6 punti	Ricovero in ospedale per monitoraggio; desametasone
Grado 3: ICE 0-3 punti	Monitoraggio in terapia intensiva; consulenza neurologica; desametasone; somministrazione di farmaci antiepilettici per la gestione delle crisi, se necessario; considerare l'aggiunta di anakinra se i sintomi persistono oltre le 24 ore e continuare fino alla risoluzione
Grado 4: ICE = 0	Monitoraggio in terapia intensiva; consulenza neurologica; desametasone; somministrazione di farmaci antiepilettici per la gestione delle crisi, se necessario; considerare l'aggiunta di anakinra se i sintomi persistono oltre le 24 ore, continuare fino alla risoluzione

Adattato da: Crombie 2024

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

sul benessere. Gli esiti riferiti dal paziente (PRO) sono stati introdotti nell'ambito dell'assistenza sanitaria da oltre un decennio e sono fondamentali per l'erogazione di cure incentrate sulla persona. Per PRO si intende "qualsiasi rapporto sullo stato di salute del paziente che provenga direttamente dal paziente stesso, senza l'interpretazione della sua risposta da parte di un medico o di altri" (FDA 2009).

Di seguito una breve panoramica dei pochi studi disponibili che riportano i risultati dei PRO forniti dai pazienti trattati con BsAb per malattie ematologiche maligne. Nel complesso, i risultati sono promettenti.

I pazienti partecipanti allo studio MajesTEC-1 hanno compilato uno stato di salute globale per valutare la loro qualità di vita correlata alla salute. La HRQoL complessiva è migliorata con il trattamento con BsAb, come dimostrato dai punteggi più alti del questionario sullo stato di salute globale e dalla riduzione del dolore. I pazienti non hanno

segnalato cambiamenti complessivi nelle prestazioni fisiche e nell'affaticamento (Popat 2022). In uno studio sull'impatto di elranatamab sulla QoL in pazienti con MM r/r, si sono verificati miglioramenti precoci nei PRO, con una netta riduzione del dolore e dei sintomi della malattia e notevoli progressi nelle prospettive di salute future dei pazienti (Mohty 2023).

I pazienti inseriti in EPCORE NHL-1 che hanno ricevuto epcoritamab hanno completato le valutazioni al basale, il giorno 1 dei cicli 3, 5, 7 e 9 e alla fine del trattamento. In questo gruppo di DLBCL r/r pesantemente pretrattato, il trattamento con epcoritamab ha dato miglioramenti costanti e clinicamente significativi dei sintomi del linfoma e della QoL correlata alla salute, compreso un impatto positivo sulle attività quotidiane (Phillips 2024).

Tabella 10. Manifestazioni e gestione dei possibili effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione di cellule T

Effetto collaterale	Manifestazioni	Gestione
Reazione di recrudescenza tumorale	Si verifica raramente; è caratterizzata da un aumento volumetrico a breve termine delle lesioni del linfoma accompagnato da eritema, dolore, febbre; può causare compressione locale o disfunzione d'organo; si verifica più frequentemente dopo la prima dose, può verificarsi insieme alla CRS	Irradiazione di un sito ad alto rischio (come vie aeree, mediastino) se si teme una compromissione degli organi vitali; in genere risponde alla terapia corticosteroidica
Sindrome da lisi tumorale	Si verifica raramente; il rischio è maggiore nei pazienti con carico tumorale elevato o funzione renale compromessa	Profilassi con agenti ipouricemizzanti e idratazione
Citopenie	Le citochine, prodotte dal microambiente del midollo osseo, compromettono l'emopoiesi causando citopenie	Seguire le strategie di gestione della profilassi delle infezioni; somministrazione di fattori di crescita e agenti trombopoietici al termine del trattamento; sospendere la terapia, se necessario, dopo aver valutato vantaggi e rischi
Cheratossicità dei BsAb con target GPRC5D	Un effetto off-target del talquetamab che provoca perdita del gusto, difficoltà di deglutizione, eruzione cutanea, tossicità delle unghie, febbre non infettiva, anoressia	Utilizzare creme emollienti per l'eruzione cutanea; spray e risciacqui sostitutivi della saliva; saltare una dose può aiutare a mitigare questo effetto collaterale

Fonti: Ludwig 2023; van de Donk 2023; Crombie 2024

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

Riferimenti

- Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2013; 4(3):218-26
- Amgen (blinatumomab). Disponibile all'indirizzo: https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/blincyto/blincyto_pi_hcp_english.pdf. Accesso effettuato a giugno 2024
- Ball K, Dovedi SJ, Vajjah P, Phipps A. Strategies for clinical dose optimization of T cell-engaging therapies in oncology. *Mabs* 2023; 15:2181016
- Bylund CL, Eggly S, LeBlanc TW, et al. Survey of patients and physicians on shared decision-making in treatment selection in relapsed/refractory multiple myeloma. *Translational Behavioral Medicine* 2023; 13(4):255-267
- Covvey JR, Kamal KM, Gorse EE, et al. Barriers and facilitators to shared decision-making in oncology: a systematic review of the literature. *Supp Care Cancer* 2019; 27:1613-1637
- Crombie J, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3 x CD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024; 143(16):1565-1575
- Elmelieg M, Chen J, Dontabhaktuni A, et al. Dosing strategies and quantitative clinical pharmacology for bispecific T-cell engagers development in oncology. *Clinical Pharmacol Therapeutics* 2024; 116(3):637-646
- Elwyn G, Frosch D, Thomson R, et al. Shared decision-making: a model for clinical practice *J Gen Intern Med* 2012; 27:1361-1367
- Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellam M, et al. Real-world evaluation of health-related quality of life in patients with multiple myeloma from Germany. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(2):e160-e17
- FDA. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in medical product development to support labeling claims. Rockville, MD; 2009. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>.
- Genentech (glofitamab-gxbm). Disponibile all'indirizzo: <https://www.genentech-medinfo.com/our-products/oncology/columvi.html>. Accesso effettuato a giugno 2024
- Genentech (mosunetuzumab-axgb). Disponibile all'indirizzo: <https://www.lunsumio-hcp.com/content/dam/gene/lunsumio-hcp/pdfs/lunsumio-dosing-admin-pharmacy-guide.pdf>. Accesso effettuato a giugno 2024
- Genmab (epcoritamab-bysp). Disponibile all'indirizzo: <https://www.epkinlyhcp.com/dosing-administration>. Accesso effettuato a giugno 2024
- Geraud A, Hueso T, Laparra A, et al. Reactions and adverse events induced by T-cell engagers as anti-cancer immunotherapies, a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2024; 205:114075
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The rase is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023;7(19):5713-5716
- Gust J, Ponce R, Liles WC, et al. Cytokines in CAR T-cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027. eCollection 2020.
- Hubbard G, Illingworth N, Rowa-Dewar N, et al. Treatment decision-making in cancer care: the role of the carer. *J Clin Nurs* 2010; 19:2023-2031
- Hulin C Hansen T, Heron L, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res* 2017; 59:75-84
- Janssen (talquetamab-tgvs). Disponibile all'indirizzo: <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-patient-information/TALVEY-medication-guide.pdf>. Accesso effettuato a giugno 2024
- Janssen (teclistamab-cqyv). Disponibile all'indirizzo: <https://janssenlabels.com/package-insert/product-patient-information/TECVAYLI-dosing-guide.pdf>. Accesso effettuato a giugno 2024
- Kane HL, Halpern MT, Squiers LB, et al. Implementing and evaluating shared decision making in oncology practice. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:377-388
- Klein C, Brinkmann U, Reichert JM, Kontermann RE. The present and future of bispecific antibodies for cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2024; 23:301-319. doi-org.eaccess.tum.edu/10.1038/s41573-024-00896-6
- LeBlanc TW, Baile WF, Eggly S, et al. Review of the patient-centered communication landscape in multiple myeloma and other hematologic malignancies. *Pat Educ Counsel* 2019; 102(9):1602-1612
- Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638

Modulo IV: Somministrazione ed effetti collaterali dell'immunoterapia bispecifica con attivazione delle cellule T

- Legare SD, Lewis K, Barry MJ, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 4; Art. No.:CD001431
- Legare F, Witteman HO. Shared decision making: examining key elements and barriers to adoption into routine clinical practice. *Health Aff (Millwood)* 2013; 32:276-284
- Lim KS, hu X, Zhou D, Ren S, Phipps A. Clinical pharmacology strategies for bispecific antibody development: learning from FDA-approved bispecific antibodies in oncology. *Clin Pharm Ther* 2024. doi.org/10.1002/cpt.3308
- Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol* 2023; 24:e255-69
- Martin TG, Mateos MV, Nooka A, et al. Detailed overview of incidence and management of cytokine release syndrome observed with teclistamab in the MajesTEC-1 study of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer* 2023; 129(13):1943-2106 *Br J Haematol* 2024; 204:1801-1810
- Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, et al. Impact of elranatamab on quality of life: patient-reported outcomes from MagnetisMM-3
- Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11:48-51
- Olling K, Steffensen KD, Berry L, et al. The invisible roles of oncology nurses in shared decision making. *Cancer Care Res Online* 2021; 1:e007
- Parsons JA, Greenspan NR, Baker NA, et al. Treatment preferences of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a qualitative study. *BMC Cancer* 2019; 19:264
- Pfizer (elranatamab-bcmm). Disponibile all'indirizzo: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19669&Section=MedGuide>. Accesso effettuato a giugno 2024
- Phillips T, Lugtenburg P, Kalsekar A, et al. Improvement in patient-reported outcomes in relapsed or refractory large B-cell lymphoma patients treated with epcoritamab. *Lymphoma Myeloma Leuk* 2024; 24(3):E78-E87
- Popat R, Moreau P, Usmani SZ, et al. P22 Health-related quality of life with teclistamab, a B-cell maturation antigen X CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma from Majestec-1. *HemaSphere* 2022; 6:S3
- Rivera AM, May S, Lei M, et al. CAR-T-cell-associated neurotoxicity: current management and emerging treatment strategies. *Crit Care Nurs Q* 2020; 43:191-204
- Taylor L, Rodriquez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR-T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23:20-26
- Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021; 398(10301):665-674
- Van de Donk, NWCJ, Zweegman S. T-cell engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet* 2023; 402:142-58
- Wu T-Y, Chen C-T, Huang Y-J, et al. Rasch analysis of the 9-item Shared Decision-Making Questionnaire in women with breast cancer. *Cancer Nursing* 2019; 42(3):E34-42
- Zhang X, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ. Malnutrition and overall survival in older patients with cancer. *Clin Nutr* 2021; 40:966-977
- Zhang X, Pang L, Sharma SV, Li R, Nyitray AG, Edwards BJ. Prevalence and factors associated with malnutrition in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2019; 10:763-769

Punti riassuntivi:

- Oltre agli anticorpi bispecifici, sono attualmente in fase di sviluppo agenti tri e multispecifici con prospettive promettenti che includono il miglioramento dell'efficacia e la riduzione degli effetti collaterali e della resistenza tumorale
- Considerando i fattori legati al tumore e al sistema immunitario, spostare l'uso dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici al trattamento di prima linea in combinazione con altre terapie antitumorali può essere vantaggioso in alcune neoplasie ematologiche
- I progressi nella selezione del target più appropriato acquisiranno presumibilmente importanza nello sviluppo futuro dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici
- Un'ulteriore analisi dei fattori di rischio legati alla sindrome da rilascio di citochine, insieme all'ottimizzazione delle misure preventive e gestionali, è fondamentale per garantire un utilizzo continuo e sicuro degli anticorpi bispecifici.
- Con l'aumento delle informazioni disponibili sull'uso dell'immunoterapia con anticorpi bispecifici e sulla gestione degli effetti collaterali, sarà possibile integrare questi agenti come parte dello standard di cura, anche al di fuori dell'ambito ospedaliero.

Modulo V: Nuovi sviluppi nell'immunoterapia con anticorpi bispecifici nelle neoplasie ematologiche

- A. Introduzione: quali sono le novità in arrivo?
 - B. Immunoterapia con anticorpi bispecifici come trattamento di prima linea e in combinazione con altri trattamenti citotossici
 - C. Modifica dei target per una maggiore efficacia
 - D. Attivatori di cellule natural killer
 - E. Meccanismi di fuga immunitaria
 - F. Anticorpi trispecifici e multispecifici
 - G. Migliore accesso all'immunoterapia con anticorpi bispecifici in ambito extraospedaliero
 - H. Conclusioni
- Riferimenti

Modulo V: Nuovi sviluppi nell'immunoterapia con anticorpi bispecifici nelle neoplasie ematologiche

Introduzione: quali sono le novità in arrivo?

L'immunoterapia con anticorpi bispecifici (BsAb) è una svolta nel trattamento del cancro, in particolare nel trattamento delle neoplasie ematologiche a cellule B. Sono in fase di valutazione nuovi agenti che mirano a migliorare l'efficacia e a ridurre la tossicità puntando su antigeni alternativi o multipli (ad es. anticorpi trispecifici) e agenti che coinvolgono l'attività di diverse cellule immunitarie (Braun 2024). Tuttavia, ci sono ostacoli da superare, come il dosaggio e la resistenza al trattamento, prima che questi agenti garantiscano migliori risultati clinici.

Tra le novità in arrivo ci sono gli anticorpi trispecifici. Con queste molecole, almeno una delle tre specificità è destinata a legare le cellule T o natural killer (NK) e almeno una ha come target un antigene associato al tumore (Braun 2024). Sebbene al momento non sia stato approvato alcun anticorpo trispecifico come trattamento antitumorale per le neoplasie ematologiche, i progetti non mancano e molti sono attualmente in fase di valutazione clinica.

Un'altra area in fase di studio e sviluppo è quella degli attivatori di cellule immunitarie (ICE), molecole in grado di reindirizzare le cellule effettrici immunitarie contro le cellule tumorali per eliminare efficacemente le cellule tumorali, agendo da ponte tra le cellule immunitarie e le cellule target. La sostituzione del dominio di legame CD3 con un dominio CD16 consente il reclutamento delle cellule NK. L'aggiunta di un terzo dominio fornisce all'ICE nuove capacità di legame, tra cui una maggiore specificità per i tumori o un'attivazione potenziata delle cellule immunitarie.

Immunoterapia con anticorpi bispecifici come trattamento di prima linea e in combinazione con altri trattamenti citotossici

Sebbene la maggior parte dei BsAb sia attualmente approvata per malattie recidivanti/refrattarie, il minor carico tumorale e un microambiente tumorale più favorevole alla terapia antitumorale nei pazienti con malattia in fase iniziale possono favorire il conseguimento di una risposta più favorevole con i BsAb in una fase precoce della malattia (Omer 2023). Partendo da queste premesse, le molecole CD20 x CD3 sono in fase di valutazione nei pazienti con nuova diagnosi di DLBCL in combinazione con ciclofosfamida-idrossidorubicina-oncovina-prednisone

(CHOP), rituximab-CHOP o polatuzumab-R-CHP nell'ottica di potenziare la sopravvivenza complessiva (Roost 2022).

Uno dei motivi per considerare i BsAb come trattamento di prima linea nel mieloma multiplo è che il microambiente tumorale immunosoppressivo rappresenta una sfida per l'efficacia dell'immunoterapia con questi anticorpi bispecifici. L'esaurimento delle cellule T in seguito a più linee di trattamento può comportare tassi di risposta più bassi e risultati peggiori (Omer 2023). Inoltre, le cellule T citotossiche possono rivelarsi più efficaci negli stadi iniziali della malattia, giustificando così la somministrazione precoce di BsAb per migliorare la risposta alla terapia. Un altro metodo per riprogrammare il microambiente tumorale immunosoppressivo consiste nello stabilire intervalli senza trattamento, in modo da ridurre l'esaurimento delle cellule T.

Una questione attualmente oggetto di ricerca è quale sia la sequenza di utilizzo dei BsAb. Ad esempio, i pazienti con LBCL r/r dovrebbero ricevere la terapia con cellule T CAR, i BsAb o il trapianto autologo di cellule staminali e in quale sequenza? Può essere vantaggioso combinare le linee di trattamento per mirare a diversi antigeni associati al tumore, come il CD20 nell'uso dei BsAb e il CD19 nella terapia con cellule CAR-T. Indipendentemente dai costi del trattamento, sia i BsAb che la terapia con cellule CAR T possono rappresentare un'alternativa ai trattamenti convenzionali. L'assenza di dati reali rende difficile verificare la durata della risposta con i BsAb e stabilire se questo trattamento sia una valida alternativa alla terapia con cellule CAR-T (Gurumurthi 2023). In ogni caso, gli strumenti prognostici svolgono un ruolo importante nell'identificare i pazienti ad alto rischio di ricaduta, per offrire loro successivamente CAR T o BsAb in una linea di terapia più precoce.

Alcuni studi hanno combinato i BsAb con la chemioimmunoterapia convenzionale o con nuove terapie, come polatuzumab, immunomodulatori o inibitori della tirosin-chinasi di Bruton, per le prime linee di terapia per i pazienti naïve al trattamento e nel contesto r/r per migliorare i tassi di risposta e la sopravvivenza (Gurumurthi 2023).

Blinatumomab, ad esempio, è attualmente approvato per il trattamento dei linfomi a cellule B r/r. Sono in corso studi clinici per valutare blinatumomab come trattamento di prima linea in combinazione con la chemioterapia convenzionale. Uno studio randomizzato di fase 3 del 2022 ha dimostrato che l'aggiunta di blinatumomab alla chemioterapia di consolidamento ha determinato una sopravvivenza globale statisticamente migliore nei pazienti con B-ALL precursori di Ph(-) di nuova diagnosi di età compresa tra 30 e 70 anni (Litzow 2022). La monoterapia con blinatumomab seguita da chemioterapia

Modulo V: Nuovi sviluppi nell'immunoterapia con anticorpi bispecifici nelle neoplasie ematologiche

di mantenimento è stata ben tollerata nei pazienti anziani con ALL Ph (-) (Advani 2022). Risultati promettenti sono stati ottenuti anche dalla combinazione senza chemioterapia di blinatumomab con un inibitore della tirosin-chinasi in pazienti con ALL Ph (+) di nuova diagnosi (tasso di sopravvivenza globale a 3 anni dell'80% in combinazione con dasatinib), che potrebbe ridurre la necessità di trapianto di cellule staminali (Foa 2020; Jabbour 2023).

Nei pazienti con NHL a cellule B r/r, i BsAb (ossia le molecole CD20 x CD3) sono in fase di studio in combinazione con altre terapie anti-linfoma come la chemioterapia, l'immunoterapia, gli inibitori del checkpoint, ibrutinib o polatuzumab vedotin. I risultati di studi preliminari hanno dimostrato l'efficacia della combinazione di un BsAb CD20 x CD3 e del farmaco immunomodulatore lenalidomide nel linfoma follicolare r/r, aprendo la strada a studi di fase 3 per verificare se questa nuova combinazione sia superiore a lenalidomide più rituximab.

Modifica dei target per una maggiore efficacia

La scelta dell'antigene target più appropriato è una sfida importante per il successo dello sviluppo dei BsAb ed è fondamentale per creare molecole sicure ed efficaci per l'uso clinico (Goebeler 2024). Per evitare eventi avversi on-target off-tumor e la perdita dell'antigene, l'antigene target deve essere espresso idealmente sulle cellule target ma non sulla superficie delle cellule non maligne.

Attualmente, i BsAb che coinvolgono le cellule T si legano agli antigeni delle cellule tumorali e agli antigeni CD3

delle cellule T, inducendo queste ultime a eliminare le cellule tumorali. I BsAb attivatori di cellule T sono il formato più comune di BsAb attualmente utilizzati nel trattamento delle neoplasie ematologiche. In particolare, queste molecole colpiscono il CD19 nella leucemia linfoblastica acuta, il CD20 nel linfoma non-Hodgkin a cellule B e il BCMA e il GPRC5D nel mieloma multiplo (van de Donk 2023). Sono in via di sviluppo nuovi formati di BsAb che colpiscono altre proteine (Tabella 1). Tra questi nuovi formati vi sono BsAb che colpiscono antigeni oncogeni intracellulari espressi in modo aberrante, antigeni associati al tumore, oncogeni mutanti e geni soppressori del tumore (van de Donk 2023). Tuttavia, uno svantaggio di questi formati associati all'HLA, è che sono limitati ai pazienti che esprimono il relativo allele HLA.

Sono in corso ricerche per studiare i BsAb per il trattamento del linfoma che colpiscono ROR1, CD22 o CD79b. Sono in fase di sviluppo anche anticorpi reindirizzatori delle cellule T CD19 con un'emivita più lunga rispetto al blinatumomab, ad esempio (Reusch 2015). I progressi nella selezione del target più appropriato acquisiranno presumibilmente

importanza nello sviluppo futuro dell'immunoterapia con BsAb. Queste conoscenze aiuteranno a individuare l'antigene o gli antigeni da colpire per eliminare i compartimenti cellulari associati alla crescita, alla recidiva e/o alla metastasi del tumore (Goebeler 2024). Ovviamente, target più precisi possono anche ridurre il rischio di eventi on-target off-tumor.

Attivatori di cellule natural killer

Gli attivatori killer bispecifici (BiKE) sono agenti che coinvolgono le cellule NK e non le cellule T per migliorare la lisi delle cellule tumorali. Rispetto alle cellule T, le cellule NK non necessitano di preparazione con antigene e potrebbero quindi evitare alcune delle tossicità associate alle terapie basate sulle cellule T. L'integrazione di attivatori delle cellule NK può anche sinergizzare con attivatori bispecifici di cellule T ed eventualmente potenziare la risposta immunitaria antitumorale (Omer 2023).

Acimtamig è un biKE tetravalente CD30 x CD16A ed è progettato per reclutare le cellule NK e altre cellule immunitarie innate nei tumori CD30-positivi, come il linfoma di Hodgkin (Goebeler 2024). Acimtamig è stato valutato in diversi studi di fase 1 e 2. I risultati più promettenti sono stati ottenuti in studi clinici in cui il tasso di risposta globale è stato del 92,8% e il tasso di risposta completa del 66,7% a un follow-up mediano di 14 mesi in pazienti con linfomi CD30+ r/r (Kerbaui 2021). AFM24, un altro BiKE tetravalente progettato per stimolare la citotossicità mediata dalle cellule NK e mirata al BCMA, ha dimostrato una buona tollerabilità ma una modesta attività tumorale nei pazienti con mieloma multiplo (Surowka 2021).

Meccanismi di fuga immunitaria

L'eterogeneità del tumore è un fattore determinante della resistenza al trattamento. Durante il trattamento, le cellule maligne si diversificano per adattarsi alle pressioni selettive, spesso altamente specifiche, causate dalle terapie mirate, con conseguente resistenza. Le cellule tumorali hanno a disposizione numerose opzioni per resistere alle pressioni selettive causate dagli agenti che colpiscono un singolo antigene. La maggior parte della ricerca fino a oggi si è concentrata sull'individuazione dei regimi e delle dosi di agenti disponibili che hanno maggiori probabilità di prevenire l'evasione immunitaria e contemporaneamente di consentire il reclutamento di cellule effettrici nel sito tumorale senza l'attivazione sistematica delle cellule T o l'esaurimento delle stesse (Goebeler 2024).

Come altre forme di terapia antitumorale, i tumori possono sviluppare resistenza ai BsAb. La fuga dall'antigene è uno

Modulo V: Nuovi sviluppi nell'immunoterapia con anticorpi bispecifici nelle neoplasie ematologiche

Tabella 1. Anticorpi bispecifici in sperimentazione nelle neoplasie ematologiche			
Agente (studio)	Target	Indicazione	Commenti
Odronextamab ¹ (ELM-2, fase 2)	CD20 x CD3	DLBCL r/r	48% di probabilità di mantenere la CR per 2 anni in pazienti difficili da trattare; CRS 98% (di basso grado) con dosaggio step-up ottimizzato; nessuna ICANS; miglioramento dei PRO del dolore e del funzionamento emotivo. Revisione dell'approvazione (FDA ed EMA)
Linvoseltamab (LINKER-MM1, fase 2) ²	BCMA x CD3	MM r/r	Migliore efficacia con 200 mg rispetto a 50 mg; 200 mg hanno dimostrato un'efficacia costante in tutti i sottogruppi ad alto rischio. TEA nel 95%; CRS con 200 mg era del 37%. Revisione dell'approvazione (FDA ed EMA)
Acimtamig (fase 1b)	CD30 x CD16	HL r/r	ORR 83%. Generalmente ben tollerato. Utilizzato in combinazione con pembrolizumab
Acimtamig (fase 1-2)	CD30 x CD16	Linfoma CD30+ refrattario	ORR 92,8%, CR 66,7%. Nessun caso di CRS o ICANS. Utilizzato in combinazione con cellule NK allogeneiche
Acimtamig (REDIRECT, fase 2)	CD30 x CD16	Linfoma a cellule T r/r	ORR 32,4%. TEA 73,1%, gravi 8%; reazioni correlate all'infusione 31,5% (grado 3, 5,7%)
Felzartamab	CD38	MM r/r	Valutato in combinazione con lenalidomide e desametasone. Studi condotti in Cina
Cevostomab (fase 1)	Omologo del recettore CD3 x Fc 5	MM r/r	Strategie di dosaggio a singolo e doppio step-up. ORR 54,5%. Nessun aumento dose-dipendente di CRS, basso tasso di eventi avversi
ISB1342 (fase 1)	CD3 x CD38	MM r/r	CRS nel 34% (grado 1-2), basso tasso di eventi avversi
ABBV-383 (fase 3 a giugno 2024)	BCMA x CD3	MM r/r	Non richiede il dosaggio step-up. ORR 57%, CR 29% nello studio di fase 1
JNJ-67571244 (fase 1)	CD33 x CD3	AML r/r	Studio completato, valutazione di sicurezza ed efficacia
JNJ-75348780 (fase 1)	CD3 x CD22	Tumori maligni a cellule B r/r (NHL e LLC)	In corso, valutazione della sicurezza e definizione della dose raccomandata per la fase 2 e del programma di dosaggio ottimale
AMV564 (fase 1)	CD33 x CD3	AML r/r	Studio completato, valutazione di sicurezza ed efficacia
Flotetuzumab (fase 2)	CD123 x CD3	AML r/r	Reclutamento, valutazione della sicurezza
XmAb14045 (fase 2)	CD123 x CD3	AML r/r	Reclutamento, valutazione della sicurezza
APVO436 (fase 1)	CD123 x CD3	AML r/r	Reclutamento, valutazione della sicurezza
MGD024 (fase 1)	CD123 x CD3	AML r/r, HL, ALL a cellule B, CML	Reclutamento, valutazione della sicurezza
JNJ-63709178 (fase 1)	CD123 x CD3	AML r/r	Studio completato, valutazione della sicurezza
CLN-049 (fase 1)	FLT3 x CD3	AML r/r	Reclutamento, valutazione della sicurezza

¹ Domanda di commercializzazione presentata per la revisione regolatoria: valutazione in corso in pazienti con FL, AML, leucemia mieloblastica acuta; CML, leucemia mieloblastica cronica; DLBCL, linfoma a cellule del mantello, linfoma della zona marginale, NHL a cellule B. ² Studio di fase 3 (LINKER-MM3) in corso: presentazione della domanda di autorizzazione prevista entro la fine del 2024.

AML, leucemia mieloide acuta; DLBCL, linfoma diffuso a cellule B; CLL, leucemia linfocitica cronica; CML, leucemia mieloide cronica; CR, risposta completa; CRS, sindrome da rilascio di citochine; DLBCL, linfoma diffuso a grandi cellule B; EMA, Agenzia europea per i medicinali; FDA, Food and Drug Administration; FL, linfoma follicolare; HL, linfoma Hodgkin; ICANS, sindrome da neurotossicità associata alle cellule effettrici immunitarie; MM, mieloma multiplo; NHL, linfoma non-Hodgkin; ORR, tasso di risposta globale; PRO, esiti riferiti dai pazienti; r/r, recidivante/refrattario; TEA, evento avverso emergente dal trattamento

Adattato da: Goebeler 2024; Omer 2023

Modulo V: Nuovi sviluppi nell'immunoterapia con anticorpi bispecifici nelle neoplasie ematologiche

dei principali meccanismi di resistenza all'immunoterapia con BsAb. Individuare e attaccare ulteriori antigeni target associati al tumore, identificando combinazioni di BsAb multi-antigenici, può aiutare a contrastare la fuga dall'antigene (Omer 2023). L'iporegolazione del CD20 è emersa come un meccanismo di evasione, con conseguente necessità di colpire antigeni alternativi. AZD0486 è un nuovo BsAb IgG4 CD3 x CD19 con una parte CD3 a bassa affinità (destinato a ridurre la CRS). Questa molecola è stata valutata in pazienti con LBCL e linfoma follicolare. Sebbene l'efficacia sia stata molto buona, il follow-up mediano (6 mesi) era troppo breve per valutare la durata della risposta.

Come accennato in precedenza, un altro fattore che contribuisce alla resistenza dei BsAb è il microambiente tumorale immunosoppressivo nelle neoplasie ematologiche. Misure volte a normalizzare il microambiente tumorale mediante inibitori del checkpoint immunitario e agenti immunomodulatori possono contribuire a rafforzare l'efficacia dei BsAb e a ridurre la resistenza terapeutica (Omer 2023).

Anticorpi trispecifici e multispecifici

Gli anticorpi trispecifici sono in fase di progettazione per consentire la formazione di sinapsi immunologiche ottimali, ovvero la possibilità di segnalazione tra diverse cellule immunitarie per ridurre l'evasione immunitaria. Essendo in grado di migliorare la selettività per le cellule tumorali, questi anticorpi possono causare minori tossicità e, di conseguenza, ampliare la finestra terapeutica (Mazor 2017). Negli studi preclinici sul B-NHL, CMG1A46, un anticorpo trispecifico CD3 x CD19 x CD20 e JNJ-80948543, un anticorpo trispecifico CD3 x CD20 x CD79b, hanno dimostrato un'efficacia e una sicurezza superiori rispetto ai BsAb CD3 x CD20 (Zhang 2020). Questi anticorpi trispecifici sono in fase di studio per verificarne la sicurezza e l'efficacia in pazienti affetti da neoplasie linfoidi a cellule B r/r in studi di fase 1 (Braun 2024).

Gli anticorpi trispecifici hanno inoltre il potenziale per migliorare le proprietà farmacocinetiche. HPN217, ad esempio, è un anticorpo trispecifico che ha come target l'albumina, il CD3 e il BCMA ed è stato progettato per prolungare l'emivita della molecola. Il suo profilo di sicurezza è in fase di studio in pazienti con MM r/r. I risultati preliminari mostrano che il 28% dei pazienti ha sperimentato CRS e la tossicità dose-limitante è stata principalmente la transaminite reversibile. Altri anticorpi trispecifici, tra cui CD3 x BCMA x CD38 e CD3 x BCMA x GPRC5D, sono attualmente oggetto di studi di fase 1 per pazienti con MM r/r. Attualmente sono in fase di studio 30 anticorpi trispecifici.

La produzione di anticorpi trispecifici presenta delle sfide, ad esempio la compromissione della stabilità o la comparsa

di sottoprodotti indesiderati a causa di un assemblaggio errato. È possibile risolvere questi problemi adottando buone prassi di produzione (Tapia-Galisteo 2023).

Anche gli anticorpi multispecifici, in grado di colpire più antigeni contemporaneamente, stanno facendo progressi. Esiste un'ampia serie di formati potenziali per gli anticorpi multispecifici, che possono portare a trattamenti per malattie, maligne e non, con alcune terapie efficaci o senza.

Migliore accesso ai BsAb in ambito extraospedaliero

Man mano che si conoscono più risultati clinici sull'efficacia e la sicurezza dei BsAb e si acquisiscono maggiori conoscenze sui loro effetti collaterali e sulla loro gestione, l'integrazione dei BsAb come standard di cura è destinata ad aumentare e il trattamento con questi agenti si sposterà dalle istituzioni accademiche e di cure acute alle prassi oncologiche extraospedaliere (Braun 2024). Poiché gli effetti avversi associati ai BsAb sono in generale meno numerosi e meno gravi rispetto a quelli associati alle terapie a base di cellule CAR T, la somministrazione di BsAb non è soggetta a strategie di valutazione e mitigazione del rischio (REMS), come invece avviene per le terapie a base di cellule CAR T, facilitandone così la somministrazione nei contesti extraospedalieri.

Nonostante la disponibilità in commercio dei BsAb e il loro profilo di sicurezza meno tossico, permangono notevoli ostacoli alla loro diffusione nella prassi oncologica extraospedaliere. Un'ovvia sfida è la mancanza di ricerche nella "vita reale" che trattino l'uso di queste molecole in contesti extraospedalieri. Ma anche le questioni logistiche in termini di disponibilità di un ambiente di degenza (possibilmente con terapia intensiva) e di trasporto dei pazienti verso queste strutture di cure acute, ove necessario. La gestione e la somministrazione di tocilizumab, spesso impiegato per risolvere i sintomi della CRS, non è stata studiata a fondo in un contesto reale.

Un'altra sfida all'uso diffuso dell'immunoterapia con BsAb e anticorpi multispecifici è il costo del trattamento. Attualmente, le analisi di costo-efficacia favoriscono le cellule CAR-T rispetto al blinatumomab, ad esempio, come comparatore in base a parametri quali gli anni di vita incrementali corretti in funzione della qualità (Forenza 2020). Questo rapporto potrebbe cambiare con l'ulteriore avanzamento delle molecole attivatrici di cellule T, una volta considerati costi di produzione, logistica, giorni di ospedalizzazione ed eventi avversi a breve e lungo termine (Tapia-Galisteo 2023). Sono necessari più dati a lungo termine sulla risposta al trattamento per poter fare un vero confronto tra i due tipi di trattamento.

Modulo V: Nuovi sviluppi nell'immunoterapia con anticorpi bispecifici nelle neoplasie ematologiche

Per favorire e supportare le esigenze formative degli operatori sanitari coinvolti nella somministrazione dei BsAb e nel monitoraggio dei pazienti che ricevono queste molecole, la Lymphoma Research Foundation ha elaborato delle linee guida cliniche basate su dati concreti per la gestione delle tossicità CD20 x CD3 (Crombie 2024; Raje 2023). Queste linee guida devono essere convalidate nella prassi extraospedaliera.

Una più stretta collaborazione tra studi accademici e prassi extraospedaliere può migliorare l'accesso tempestivo alla BsAb per i pazienti in contesti extraospedaliere. Per gestire meglio gli eventi avversi noti a insorgenza precoce in contesti extraospedaliere, una soluzione accettabile può essere un modello di assistenza condivisa che prevede che gli oncologi extraospedaliere indirizzino i pazienti ai centri accademici per il trattamento iniziale con cicli di trattamento successivi in un ambulatorio extraospedaliero. Inoltre, la diffusione della terapia con BsAb nelle prassi extraospedaliere può accentuare il passaggio a un'assistenza centrata sul paziente (Braun 2024) e garantire che un ampio spettro di pazienti possa beneficiare dei progressi nel trattamento del cancro.

Conclusioni

Con la continua evoluzione delle immunoterapie con anticorpi bispecifici, queste rappresenteranno sicuramente un'importante aggiunta ai trattamenti antitumorali disponibili. I problemi associati alla sovrapposizione dell'espressione degli antigeni target sulle cellule

maligne e su quelle normali, come le cellule staminali ematopoietiche, che causano tossicità on-target off-tumor, e in questo caso tossicità ematologica e citopenie, richiedono continua attenzione per garantire che questi agenti non solo raggiungano il loro obiettivo citotossico, ma siano anche sicuri. Una migliore individuazione dei pazienti a rischio di CRS e l'ulteriore sviluppo di linee guida per la profilassi e il trattamento contribuiranno certamente a ridurre la gravità di questo effetto avverso. Infine, sono necessari continui studi clinici randomizzati e di vita reale per valutare le aree di incertezza della BsAb, per raccogliere e analizzare i dati su importanti criteri di esito come la durata della risposta (Tabella 2) (Falchi 2023).

I notevoli progressi nell'immunoterapia delle neoplasie ematologiche stanno esercitando un forte impatto sugli esiti dei pazienti con malattia recidivante/refrattaria. Anziché adottare un'immunoterapia piuttosto che l'altra, si dovrebbe prendere in considerazione l'utilizzo di queste terapie in combinazione o in sequenza per ottenere il massimo beneficio terapeutico (Tapia-Galisteo 2023). L'immunoterapia con anticorpi bispecifici e multispecifici continuerà a cambiare il panorama terapeutico delle neoplasie ematologiche.

Tabella 2. Sintesi delle aree di incertezza nell'uso dei BsAb in ambito clinico

Area di incertezza	Sfida
Gestione delle sindromi da iperattivazione delle cellule T	Individuazione dei fattori di rischio per la CRS Dosaggio step-up ottimale, formulazione del farmaco, profilassi Somministrazione ambulatoriale Formazione del paziente e del caregiver
Durata della risposta	Durata ottimale della terapia con BsAb Predittori di una risposta duratura
Inizio precoce del trattamento con BsAb	Panorama competitivo Selezione delle popolazioni di pazienti più adatte (ad es. malattie ad alto rischio)
Combinazioni ottimali di trattamento	Eliminazione degli agenti citotossici come partner Combinazioni ragionate, piuttosto che convenienti
Comprensione dei meccanismi di resistenza	Individuazione dei meccanismi di resistenza al tumore Caratterizzazione dettagliata della funzione (e della disfunzione) delle cellule T durante la terapia con BsAb Analisi del ruolo di altri attori nel microambiente immunitario del linfoma

BsAb, anticorpo bispecifico; CRS, sindrome da rilascio di citochine
Adattato da Falchi 2023

Modulo V: Nuovi sviluppi nell'immunoterapia con anticorpi bispecifici nelle neoplasie ematologiche

Riferimenti

- Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, et al. SWOG 1318: a phase II trial of blinatumomab followed by POMP maintenance in older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2022; 40:1574-82
- Braun A, Gouni S, Pulles A, et al. Bispecific antibody use in patients with lymphoma and multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024; 44:e433516
- Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3 x CD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024; 143:1565-1575
- Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood* 2022; 141(5): 467-480
- Foa R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020; 22:383:1613-1623
- Goebeler M-E, Stuhler G, Bargou R. Bispecific and multispecific antibodies in oncology: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2024; 21:539-560
- Gurumurthi A, Westin J, Subklewe M. The race is on: bispecific vs CAR T cells in B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2023; 7(19):5713-6
- Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2023; 10(1):e24-e34
- Kerbaui LN et al. Combining AFM13, a bispecific CD30/CD16 antibody, with cytokine-activated blood and cord blood-derived NK cells facilitates CAR-like responses against CD30+ malignancies. *Clin Cancer Res* 2021; 27:3744-03756
- Litzow MR, Sun Z, Paietta E, et al. Consolidation therapy with blinatumomab improves overall survival in newly diagnosed adult patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in measurable residual disease negative remission: results from the ECOG-ACRIN E1910 randomized phase III National Cooperative Clinical Trials Network trial. *Blood* 2022; 140 (Suppl 2):LBA-1
- Forenza S, Ritchie DS, Ramsey SD, et al. Value and affordability of CAR T-cell therapy in the United States. *Bone Marrow Transpl* 2020; 55:1706-15
- Mazor Y, Sachsenmeier KF, Yang C, et al. Enhanced tumor-targeting selectivity by modulating bispecific antibody binding affinity and format valence. *Sci Rep* 2017; 7:40098
- Omer MH, Shafqat A, Ahmad O, et al. Bispecific antibodies in hematological malignancies: a scoping review. *Cancers* 2023; 15:4550
- Raje N, Anderson K, Einsele H, et al. Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy. Consensus recommendations from an expert panel. *Blood Cancer J* 2023; 13:116
- Reusch U, Duell J, Ellwanger K, et al. A tetravalent bispecific TandAb (CD19/CD3), AFM11, efficiently recruits T cells for the potent lysis of CD19(+) tumor cells. *MAbs* 2015; 7:584-604
- Roost Clausen M, Offner F, Belada D, et al. Subcutaneous epcoritamab + R-CHOP for first-line treatment of patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: phase 1/2 update. *HemaSphere* 2022; 6:1100-01
- Surowka M, Schaefer W, Klin C. Ten years in the making: application of CrossMab technology for the development of therapeutic bispecific antibodies and antibody fusion proteins. *Mabs* 2021; 13:1967714
- Tapia-Galisteo A, Compte M, Alvarez-Vallina L, Sanz L. When three is not a crowd: trispecific antibodies for enhanced cancer immunotherapy. *Theranostics* 2023; 13(3):1028-1041
- van de Donk NWCJ, Zweegman S. T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet* 2023; 402:142-58
- Zhang J, Zhou ZH. Preclinical study of a novel trispecific anti-CD3/CD19/CD20 T-cell-engaging antibody as a potentially better treatment for NHL. *Blood* 2020; 136:22(suppl 1)

Immunoterapia con anticorpi bispecifici

Glossario dei termini

Termine	Definizione
Anticorpo	Proteina di grandi dimensioni utilizzata dal sistema immunitario per individuare e neutralizzare gli antigeni. Gli anticorpi si attaccano agli antigeni (sostanze estranee) per eliminarli dall'organismo. Sono anche chiamati immunoglobuline.
Antigene leucocitario umano (human leukocyte antigen, HLA):	Molecola altamente polimorfica richiesta per la presentazione dell'antigene, codificata all'interno del complesso maggiore di istocompatibilità umano
Antigenicità	Capacità di una molecola o di un antigene di indurre una risposta immunitaria, ovvero di essere riconosciuto da e di interagire con uno specifico anticorpo o recettore delle cellule T.
Autologo	Derivato dallo stesso individuo e perciò geneticamente identico all'ospite.
Cellule effettrici immunitarie	Cellule che si sono differenziate in una forma capace di modulare o attuare una specifica risposta immunitaria
Cellule presentanti l'antigene (antigen-presenting cells, APC)	Un gruppo eterogeneo di cellule che mediano la risposta immunitaria cellulare elaborando e presentando gli antigeni per il riconoscimento da parte delle cellule T
Chemiochine	Qualunque gruppo di citochine prodotte da varie cellule (ad es. nei siti di infiammazione) che stimola la chemiotassi nei globuli bianchi (ad es. i neutrofili e i linfociti T)
Citochine	Proteine di segnalazione che contribuiscono al controllo dell'infiammazione attraverso l'attivazione, la differenziazione e la proliferazione cellulare
Citochine antinfiammatorie	Arrestano o riducono l'infiammazione. Trasmettono messaggi che impediscono una risposta immunitaria eccessiva con conseguenti danni ai tessuti
Citochine proinfiammatorie	Scatenano o aggravano il processo infiammatorio. Trasmettono messaggi che coordinano la risposta immunitaria per respingere gli aggressori, come i germi.
Complesso maggiore di istocompatibilità (major histocompatibility complex, MHC)	Le proteine che controllano le risposte immunitarie, codificate in un locus genetico che comprende una famiglia di geni altamente polimorfici.
Fattore di necrosi tumorale (tumor necrosis factor, TNF)	Proteina prodotta principalmente dai monociti e dai macrofagi, specialmente in risposta alle endotossine, che media l'infiammazione e induce la distruzione di alcune cellule tumorali e l'attivazione dei globuli bianchi
Fattori stimolanti le colonie	Glicoproteine secrete che si legano a proteine recettoriali sulla superficie delle cellule progenitrici del midollo osseo, attivando vie di segnalazione intracellulare che possono indurre la proliferazione e la differenziazione delle cellule in un tipo specifico di cellula del sangue
Fuga immunitaria (nota anche come fuga antigenica, evasione immunitaria, mutazione di fuga)	Si verifica quando il sistema immunitario non è in grado di rispondere a un agente infettivo: il sistema immunitario dell'ospite non è più in grado di riconoscere ed eliminare un patogeno.
Fuga immunitaria del tumore	Processo attraverso il quale le cellule tumorali eludono la sorveglianza immunitaria. Rappresenta tuttora un grave ostacolo alla terapia del cancro. La combinazione di più immunoterapie può potenziare l'efficacia antitumorale e indurre le cellule T a svolgere un ruolo più attivo nell'aggressione immunitaria contro le cellule tumorali.
Genotossico	Che danneggia il materiale genetico
Immunogenicità	Capacità di un prodotto proteico terapeutico di stimolare una risposta immunitaria
Interferoni	Un'ampia gamma di sostanze proteiche antivirali prodotte dalle cellule che sono state invase da virus
Interleuchine	Una serie di citochine secrete dai globuli bianchi del sistema immunitario. Le cellule effettrici sono dotate di recettori di superficie per le varie interleuchine

Immunoterapia con anticorpi bispecifici

Termine	Definizione
Macrofago	Qualunque cellula grande, mononucleare, altamente fagocitica derivata dai monociti, presente nelle pareti dei vasi sanguigni e nel tessuto connettivo; origina nel midollo osseo
Malattia misurabile (minima) residua (MMR)	Fattore prognostico indipendente e rilevante utilizzato per guidare le decisioni terapeutiche. La MMR si riferisce al numero di cellule tumorali che rimangono nell'organismo durante e dopo un trattamento
Neoantigeni (o antigeni tumorali)	Proteine antigeniche formate per vie metaboliche (ad esempio, il metabolismo dei farmaci)
Off-target (fuori bersaglio)	Effetti collaterali inattesi dovuti a effetti su altri bersagli o alla struttura del farmaco
On-target (sul bersaglio)	Effetti collaterali del trattamento sui tessuti normali, che si verificano quando il bersaglio inibito nel tumore viene inibito anche nel tessuto normale
Proto-oncogeni	Geni capaci di trasformarsi in geni che producono cellule cancerose (oncogeni)
Risposta clinica/ remissione completa	Importante indicatore della risposta al trattamento; spesso utilizzato nelle sperimentazioni cliniche per identificare e quantificare l'attività antitumorale dei nuovi agenti; ha un valore predittivo limitato in termini di sopravvivenza
Risposta completa (complete response, CR)	Scomparsa di tutti i segni di tumore in risposta al trattamento. Ciò non implica sempre la guarigione del tumore. Viene anche chiamata remissione completa
Sopravvivenza globale (overall survival, OS)	Il tempo che intercorre dalla data della diagnosi o dall'inizio del trattamento in cui i pazienti cui è stata diagnosticata la malattia sono ancora in vita; si utilizza negli studi clinici per misurare l'efficacia di un trattamento
Sopravvivenza libera da malattia	Concetto utilizzato per descrivere il periodo che segue un trattamento efficace e durante il quale non si manifestano segni e sintomi della malattia
Sopravvivenza libera da progressione	Il tempo che intercorre dall'assegnazione casuale in una sperimentazione clinica alla progressione della malattia o al decesso per qualsiasi causa
Tasso di risposta globale (overall response rate, ORR)	La percentuale di pazienti che presentano una risposta parziale o completa alla terapia; non include la malattia stabile ed è una misura diretta dell'attività tumoricida del farmaco

Note

Dotted lines for note-taking.

Questa brochure è stata realizzata grazie al supporto di Pfizer e Roche.





HNHCP
Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Corpo accademico:

Erik Aerts (CH), Martina Bertschinger (CH), Jeremy Deuel (CH), Jaap van Doesum (NL), Chiara Dallatorre (UK), Carol Krcmar (DE), Sara Ubovic (CH), Natacha Bolaños, Lorna Warwick

Copyright© 2024 by HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Data di preparazione: 11.2024