Suppl. al n. 03/2022 di www.pharmastar.it

PHARMASTAR
il Giornale online sui Farmaci

Focus on

Isatuximab, un nuovo anti-CD38, dalla scienza alla clinica

Tratto dalla relazione del Dottor Vittorio Montefusco
Responsabile della SSD di Ematologia dell'ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

XVII Congresso Nazionale SIES 2022
Roma 31 marzo-2 aprile 2022

PHARMASTAR
il Giornale online sui Farmaci

Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

Direttore responsabile
Danilo Magliano

Editore
MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it
www.medicalstar.it

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

Redazione

Alessandra Terzaghi
Medical writing

Progetto grafico
Francesca Bezzan - www.franbe.it

Avvertenze per i lettori
L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

ISATUXIMAB, UN NUOVO ANTI-CD38, DALLA SCIENZA ALLA CLINICA

Tratto dalla relazione del Dottor Vittorio Montefusco
Responsabile della SSD di Ematologia dell'ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

L'immunoterapia è entrata ormai da parecchi anni nella gestione di diverse neoplasie ematologiche, con varie tipologie di trattamento, fra cui il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, gli anticorpi monoclonali e, più di recente, le cellule CAR-T, gli anticorpi bispecifici (*T-cell engagers*) e gli immunoconiugati (coniugati anticorpo-farmaco, o ADC).

In molte di queste patologie, l'immunoterapia ha cambiato la storia naturale della malattia. Nelle patologie mieloidi, per esempio, il trapianto allogenico consente in alcuni casi addirittura la guarigione, mentre nel caso dei linfomi a cellule B sono gli anticorpi monoclonali, primo fra tutti l'anti-CD20 rituximab (sviluppato a metà degli anni Novanta), ad aver rivoluzionato il trattamento. Nel linfoma diffuso a grandi cellule B, per esempio, l'aggiunta di rituximab alla chemioterapia (regime R-CHOP) ha permesso un aumento sostanziale della sopravvivenza a 10 anni, passata dal 27,6% (con il solo regime CHOP) al 43,5% [1].

Nel caso del mieloma multiplo, l'immunoterapia è entrata molto più tardi nell'armamentario terapeutico. Negli ultimi anni, tuttavia, lo scenario è cambiato. Un esempio è fornito dai risultati dello studio di fase 2 GRIFFIN, nel quale si è valutata l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-CD38 daratumumab (D) alla combinazione di lenalidomide, bortezomib e desametasone (tripletta RVd) in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, candidabili al trapianto autologo di cellule staminali. In questo studio, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 3 anni nel braccio trattato con il regime D-RVd è risultata dell'88,9% [2]. Dati altrettanto positivi, anche se più immaturi, si sono ottenuti nello studio di fase 3 GMMG-HD7, nel quale si sta valutando l'anticorpo monoclonale anti-CD38 di nuova generazione isatuximab, aggiunto alla tripletta RVd, come terapia di induzione in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, idonei al trapianto autologo [3]. In questo studio l'endpoint primario è la malattia minima residua (MRD) e già al termine dell'induzione si è osservato un tasso di MRD-negatività (misurata mediante NGS con una sensibilità pari a 10^{-5}) del 50%.

Il mutamento di scenario dell'ultimo decennio è stato possibile grazie all'arrivo di nuovi farmaci, in particolare gli anticorpi monoclonali anti-CD38, che hanno segnato una svolta epocale nell'algoritmo terapeutico del mieloma multiplo. Lo sviluppo di anticorpi monoclonali efficaci contro questa patologia ematologica è partito verso la fine degli anni Novanta, in parallelo con quello degli anticorpi monoclonali contro i linfomi, ma il primo anticorpo monoclonale anti-mieloma è stato testato in un trial di fase 1 soltanto nel 2012.

I farmaci immunomodulatori (IMiD)

Un altro attore importante nello scenario che ha portato al miglioramento degli outcome dei pazienti con mieloma multiplo nell'ultimo decennio è rappresentato dai farmaci immunomodulatori (IMiD), fra cui lenalidomide e pomalidomide, già in uso, e altri agenti, ancora sperimentali, che stanno diventando sempre più selettivi ed efficaci, come iberdomide e CC-92480. Gli IMiD agiscono su più fronti: da un lato esercitano un'azione citotossica diretta, inducendo l'apoptosi delle cellule tumorali, dall'altro hanno un'importante effetto di immunomodulazione, in quanto riattivano il sistema immunitario, attraverso l'aumento dell'attivazione e della proliferazione delle cellule T ed NK, e lo rimodulano, facendone invertire il processo di senescenza indotto dalla presenza del mieloma [4].

Questo accade perché gli IMiD sono in grado di legarsi alla proteina celebron (CBRN), deputata alla coniugazione dell'ubiquitina con altre proteine substrato che devono essere degradate. Il legame fra CBRN e gli IMiD modifica la specificità del substrato e porta CBRN a ubiquitinare e,

quindi, ad avviare alla degradazione una serie di proteine, tra cui i fattori di trascrizione Ikaros e Aiolos [5]. La riduzione dei livelli intracellulari di Ikaros e Aiolos porta a una riprogrammazione della trascrizione genica, che a sua volta determina una serie di effetti biologici favorevoli, fra cui, appunto, l'aumento del numero e dell'attività delle cellule T ed NK e l'inibizione di citochine pro-infiammatorie come il TNF-alfa e l'IL-6 da parte dei monociti.

Il razionale della combinazione fra anticorpi monoclonali e IMiD

Vi è, dunque, un razionale forte nella combinazione di anticorpi monoclonali e di IMID, dimostrato dal caso di elotuzumab, un anticorpo monoclonale anti-SLAMF7. Il farmaco in monoterapia al massimo permette di ottenere in alcuni casi una stabilizzazione della malattia [6]. Se combinato con un IMiD, invece, dà risultati migliori.

I dati dello studio di fase 3 ELOQUENT-2 hanno dimostrato, per esempio, come l'aggiunta di elotuzumab alla doppietta costituita da lenalidomide più desametasone (Rd) abbia permesso di ottenere una riduzione del 29% del rischio di ricaduta, progressione o morte rispetto alla sola doppietta Rd (HR 0,71) [7].

Risultati ancora superiori si sono ottenuti associando elotuzumab all'IMiD di nuova generazione pomalidomide e a desametasone (doppietta Pd) nello studio di fase 3 ELOQUENT-3. In questo trial, infatti, la forbice tra le curve di PFS del braccio sperimentale, trattato con elotuzumab più Pd, e quello di controllo, trattato con solo Pd, è risultata più ampia rispetto allo studio precedente, con una riduzione del 46% del rischio di ricaduta, progressione o morte nel braccio trattato con la tripletta (HR 0,71); un risultato ottenuto, oltretutto, in un setting di pazienti molto più complessi da trattare rispetto, appunto, a quelli dell'ELOQUENT-2 [8].

L'anticorpo monoclonale, dunque, trae evidente giovamento dalla sua associazione con gli IMiD, in particolare quelli di nuova generazione, che hanno un potere immunomodulante maggiore rispetto a quelli precedenti.

Isatuximab

Fra gli anticorpi monoclonali attualmente disponibili per il trattamento del mieloma multiplo vi è isatuximab, un anti-CD38 di nuova generazione, caratterizzato da proprietà biologiche peculiari e un meccanismo d'azione multimodale.

Meccanismi d'azione immunomediati

CD38 è un antigene la cui espressione non è selettiva e specifica delle plasmacellule; la proteina, infatti, è espressa anche da altre cellule del sistema emopoietico, ma a livelli bassi, e ciò fa sì che isatuximab non induca un'azione terapeutica di *killing* nei confronti di queste ultime. Gli effetti terapeutici del farmaco, infatti, aumentano all'aumentare del livello di espressione del suo bersaglio, cioè CD38 [9]. In presenza di un basso livello di espressione dell'antigene, la sua attività di *killing* è mediata essenzialmente dall'attività citotossica cellulo-mediata (*antibody-dependent cellular citotoxicity*, ADCC), mentre con un livello di espressione intermedio all'ADCC si associa anche l'attività di fagocitosi (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP) e, quando la densità del CD38 sulla superficie cellulare è elevata, a queste due modalità di *killing* si aggiunge anche l'uccisione delle cellule che esprimono l'antigene tramite l'attivazione del complemento (*complement-dependent citotoxicity*, CDC).

***Killing* diretto e inibizione dell'attività enzimatica di CD38**

I meccanismi d'azione di isatuximab sopra descritti sono tutti immuno-mediati. Tuttavia, questo anticorpo contrasta il mieloma anche attraverso altre proprietà biologiche specifiche, legate alla struttura peculiare di CD38 [10]. Questo antigene, infatti, è una proteina di membrana multifunzione dotata di un'azione recettoriale nei confronti della proteina CD31 e dell'acido ialuronico, attraverso la quale media la migrazione al di fuori del torrente circolatorio delle cellule del sistema immunitario. Inoltre, grazie a un dominio situato nella sua porzione extracellulare, CD38 possiede un'attività ectoenzimatica che comporta un arricchimento in adenosina nel

microambiente midollare. L'adenosina, oltre ad avere un ruolo importante nell'omeostasi del calcio intracellulare, ha anche una potente funzione immunosoppressiva.

La molecola di isatuximab è stata disegnata in modo da legarsi a un epitopo specifico in corrispondenza del dominio ectoenzimatico di CD38; questa caratteristica comporta l'inibizione di tale attività ectoenzimatica e, quindi, l'inibizione della produzione di adenosina. Inoltre, legandosi alle plasmacellule, isatuximab ne induce direttamente il *killing* (apoptosi e lisosoma-dipendente), come dimostrato da diversi studi su linee cellulari [11].

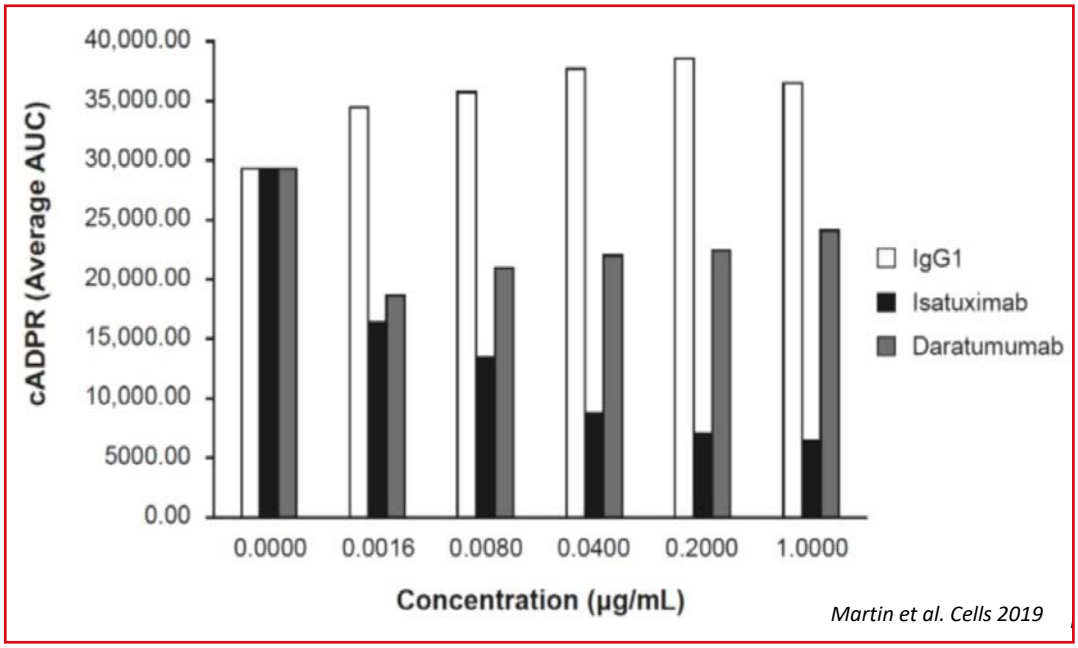


Figura 1. *L'inibizione dell'attività ectoenzimatica di CD38 da parte di isatuximab.*

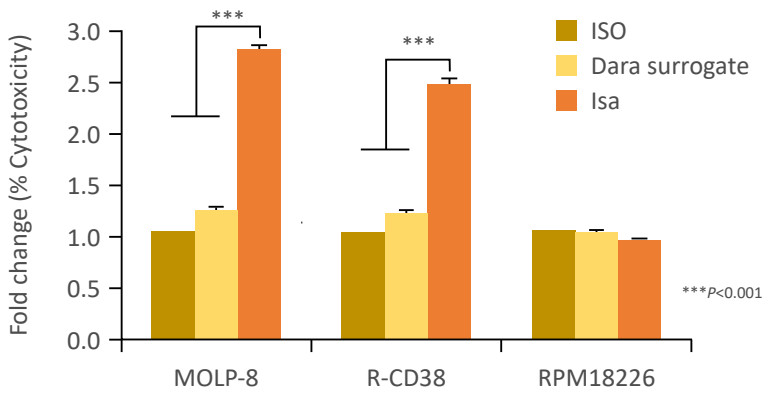
L'inibizione selettiva dell'attività ectoenzimatica di CD38 da parte di isatuximab è stata dimostrata, per esempio, in uno studio di Martin e altri, pubblicato su *Cells* nel 2019, nel quale si è visto che la quantità di adenosina prodotta da linee cellulari di mieloma si riduce all'aumentare della dose di isatuximab somministrata, cosa che non accade nelle cellule trattate con daratumumab (**figura 1**) [12].

Un altro studio *in vitro* ha evidenziato che l'attività di *killing* diretto esercitata da isatuximab è strettamente correlata al livello di espressione di CD38 e questo dato è stato confermato anche da altri gruppi di ricerca (**figura 2**) [13]. Il *killing* avviene attraverso un classico pathway apoptotico caspasi-dipendente e lisosoma-dipendente, e, fatto importante, non è influenzato dalla presenza di alterazioni del gene TP53.

Altri studi hanno evidenziato che gli IMid, in particolare pomalidomide, hanno la capacità di aumentare l'espressione di CD38 sulle plasmacellule, caratteristica che fornisce un ulteriore razionale per la combinazione di isatuximab con l'IMiD. Infatti, è stato dimostrato che l'attività di *killing* diretto dell'anticorpo viene aumentata da un pretrattamento con pomalidomide [13].

Figura 2. *L'attività di* killing *diretto di isatuximab.*

The direct killing specificity of isatuximab has been confirmed by different research groups



Killing occurs by classical **caspase-dependent apoptotic pathway**, and the **lysosomal cell death pathway**.
Killing is not affected by TP53 malfunction.

Jiang et al. Leukemia 2016

Proprietà immunomodulatorie di isatuximab

Inoltre, isatuximab possiede diverse e notevoli proprietà immunomodulatorie: da un lato, comporta una deplezione delle cellule immunitarie ad azione soppressiva, come le cellule T_{reg}, B_{reg} e di derivazione mieloide, in quanto tutti questi tipi cellulari esprimono il CD38, dall'altro

questo permette il ripristino di una funzione immunitaria, perché si traduce in un aumento del numero, dell'attività e della clonalità delle cellule T, associato all'aumento dei livelli di granzimi nel citoplasma di queste cellule, eventi che provocano una deplezione delle cellule ad azione immunosoppressiva [14].

Vi è poi un'attivazione delle cellule NK attraverso il coinvolgimento della proteina CD16, anche se, in un secondo momento, si assiste a una deplezione di queste cellule in quanto esprimono il CD38; in più, si ha un'inversione del processo di senescenza del sistema immunitario, con un ripristino di livelli normali di adenosina.

Conclusioni

Questa molteplicità di meccanismi d'azione – immunomediati, di *killing* diretto, di inibizione della produzione di adenosina – contribuiscono a determinare una rimodulazione del microambiente del midollo osseo e un miglioramento della risposta immunitaria dell'ospite contro il tumore, che può essere importante per garantire un controllo della malattia a lungo termine [15]. E va sottolineato come proprio il *killing* diretto delle cellule tumorali e la riduzione dei livelli di adenosina siano effetti particolarmente favorevoli in un contesto in cui il sistema immunitario del paziente è, in genere, poco efficace.

Se si mettono a confronto i meccanismi d'azione di isatuximab con quelli dell'anti-CD38 di prima generazione, daratumumab, si nota come quest'ultimo abbia una spiccata attività di CDC, che peraltro giustifica l'incidenza un po' più alta di reazioni infusionali osservata con questo anticorpo rispetto a isatuximab. Isatuximab esercita questa funzione solo in presenza di concentrazioni molto alte di CD38; tuttavia, rispetto a daratumumab possiede una capacità esclusiva di *killing* diretto e una capacità molto maggiore di modulazione della funzione ectoenzimatica del CD38 [12,14].

La combinazione di isatuximab con gli IMiD: lo studio ICARIA

I presupposti e il disegno dello studio ICARIA

Vi è, quindi, un razionale forte nella combinazione di isatuximab con gli IMiD, dimostrato, per esempio, da uno studio *in vitro* che ha evidenziato un effetto sinergico di isatuximab e pomalidomide, somministrati in combinazione, nella riduzione del volume tumorale (**figura 3**) [13].

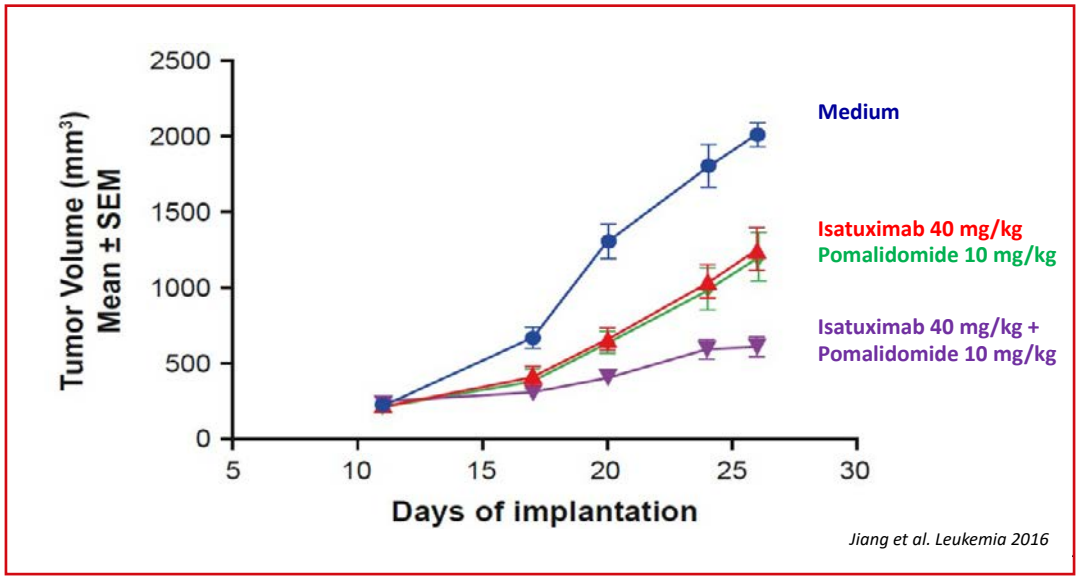


Figura 3. *Razionale per la combinazione di isatuximab con un IMiD.*

Questi risultati hanno posto le basi per lo studio registrativo di fase 3 ICARIA (NCT02990338; pubblicato su *The Lancet* nel 2019), nel quale isatuximab (Isa) è stato valutato in combinazione con pomalidomide più desametasone (doppietta Pd), rispetto alla doppietta Pd, in 307 pazienti con mieloma multiplo ricaduto/refrattario, già trattati con almeno due linee di terapia [16]. I pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 al trattamento con la tripletta Isa-Pd oppure la doppietta Pd e l'endpoint primario del trial era la PFS.

Grazie ai risultati dello studio ICARIA, isatuximab è stato rimborsato (GU 21.09.2021) come terapia di terza linea, in combinazione con Pd, come trattamento per pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato/refrattario già trattati con lenalidomide e un inibitore del proteasoma (PI) e andati in progressione a seguito dell'ultima terapia effettuata.

Le caratteristiche dei pazienti dello studio ICARIA

L'età mediana dei partecipanti era di 67 anni e il 20% della popolazione Intention-To-Treat (ITT) aveva non meno di 75 anni.

L'11% dei pazienti aveva una storia di asma/BPCO e l'inclusione di questi soggetti è stata resa possibile grazie alla bassa incidenza di reazioni infusionali che caratterizza isatuximab.

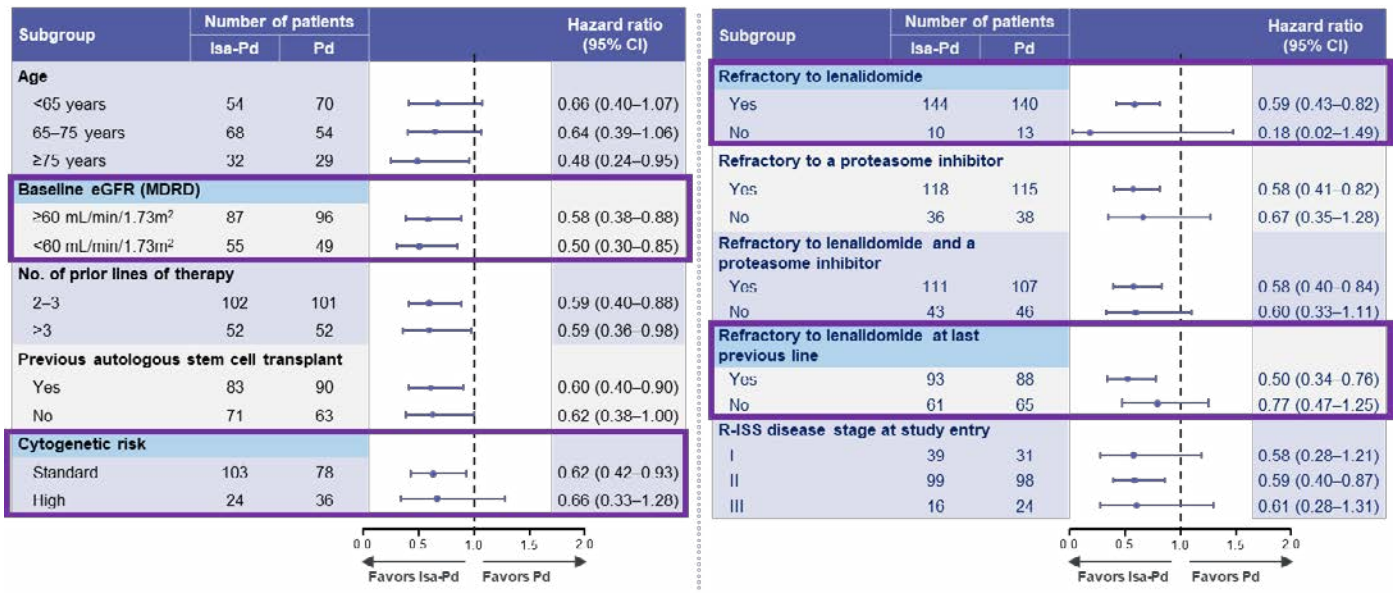
Inoltre, il 20% aveva un profilo citogenetico ad alto rischio, il 100% era già stato esposto alla lenalidomide, il 92-94% era risultato refrattario all'IMiD e il 72-73% refrattario a un IMiD e a un PI. Si trattava, dunque, di una popolazione di pazienti complessi da trattare, che oggi l'ematologo incontra spesso nella sua pratica clinica quotidiana.

Rischio di progressione o morte ridotto del 40% con Isa-Pd

Nello studio, l'aggiunta di isatuximab a Pd ha migliorato in modo significativo la PFS mediana, che è risultata di 11,53 mesi nel braccio sperimentale, a fronte di 6,47 mesi nel braccio trattato con Pd, con una riduzione del 40% di rischio di ricaduta, progressione o morte per i pazienti trattati con la tripletta (HR 0,596; IC al 95% 0,436-0,814; P = 0,001).

Inoltre, tutti i sottogruppi di pazienti analizzati hanno mostrato di trarre un beneficio di PFS dall'aggiunta di isatuximab alla doppietta Pd, compresi quelli difficili da trattare, come gli over 75 (HR 0,48), i pazienti con insufficienza renale (HR 0,50), quelli con citogenetica ad alto rischio (HR 0,66) e quelli refrattari alla lenalidomide (HR 0,59) (**figura 4**).

Inoltre, con la tripletta Isa-Pd si è osservato un aumento significativo del tasso di risposta obiettiva (ORR), passato al 60,4% dal 35,3% con la sola doppietta.



Attal et al. Lancet 2019

Figura 4. *Analisi sui sottogruppi dello studio ICARIA per la PFS.*

La combinazione di isatuximab con gli inibitori del proteasoma

Oltre che con gli IMiD, isatuximab può essere combinato con successo anche con i farmaci della classe dei PI, come bortezomib e carfilzomib.

Vi è, infatti, un forte razionale biologico anche per questa combinazione, legato non tanto a un'azione sul sistema immunitario, quanto al fatto che isatuximab interferisce con i meccanismi di adesione delle plasmacellule al microambiente e la plasmacellula mielomatosa non adesa risulta più sensibile all'azione di *killing*.

Studi sul modello murino hanno evidenziato, in effetti, un'attività sinergica quando isatuximab viene combinato con un PI (**figura 5**). Per esempio, si è visto che in presenza di cellule stromali l'esposizione a isatuximab sensibilizza le cellule mielomatose nei confronti della doppietta costituita da bortezomib più desametasone [9]. I ricercatori in modelli murini di malattia

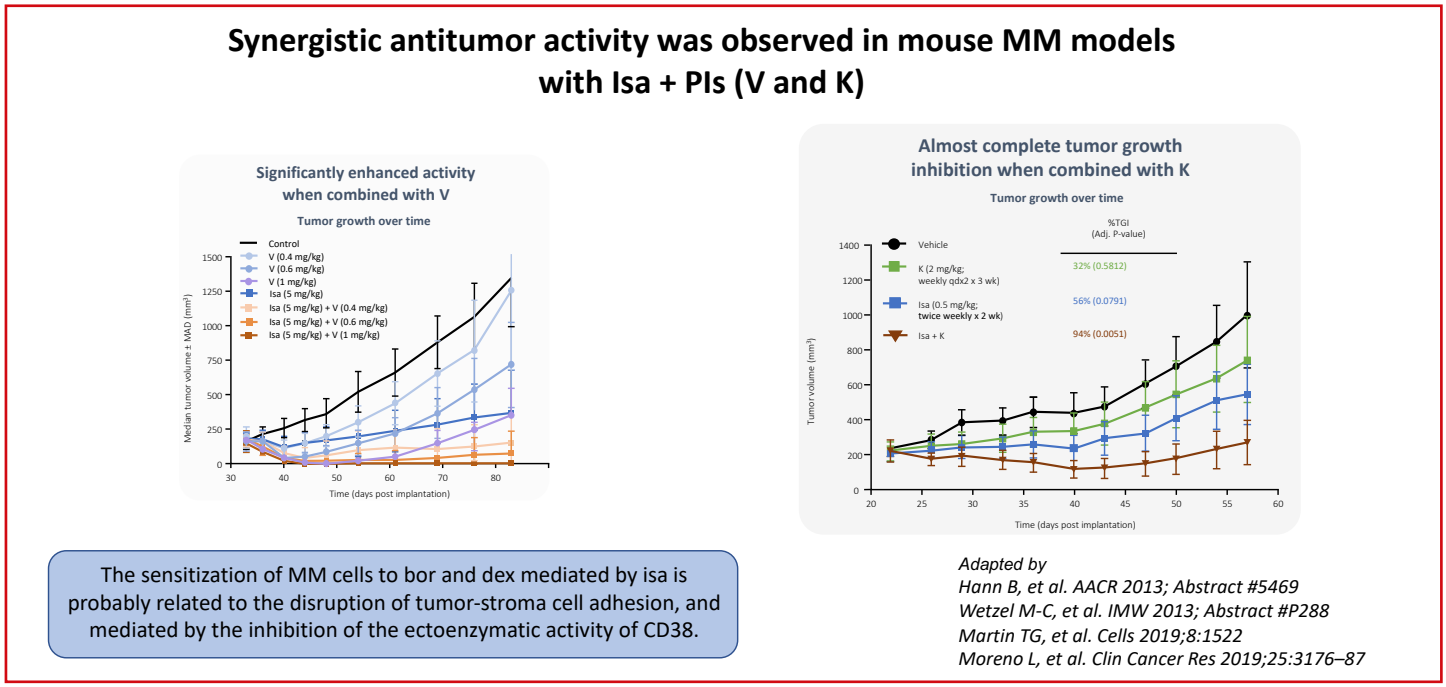


Figura 5. *Il razionale della combinazione di isatuximab con i PI.*

hanno evidenziato un'inibizione quasi completa della crescita tumorale quando isatuximab è stato combinato con carfilzomib [9;12].

Lo studio IKEMA

Sulla base di questo razionale, isatuximab è stato testato in combinazione con una delle doppiette standard attualmente in uso, carfilzomib-desametasone (Kd), nello studio registrativo IKEMA, pubblicato l'anno scorso [17]. Proprio sulla base dei risultati di questo trial, isatuximab è stato approvato (e il 4 aprile 2022 ha ottenuto la rimborsabilità dall'Aifa, per cui è ora disponibile anche in Italia, *ndr*) in combinazione con Kd per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, e dunque come terapia di seconda linea.

Il disegno dello studio IKEMA

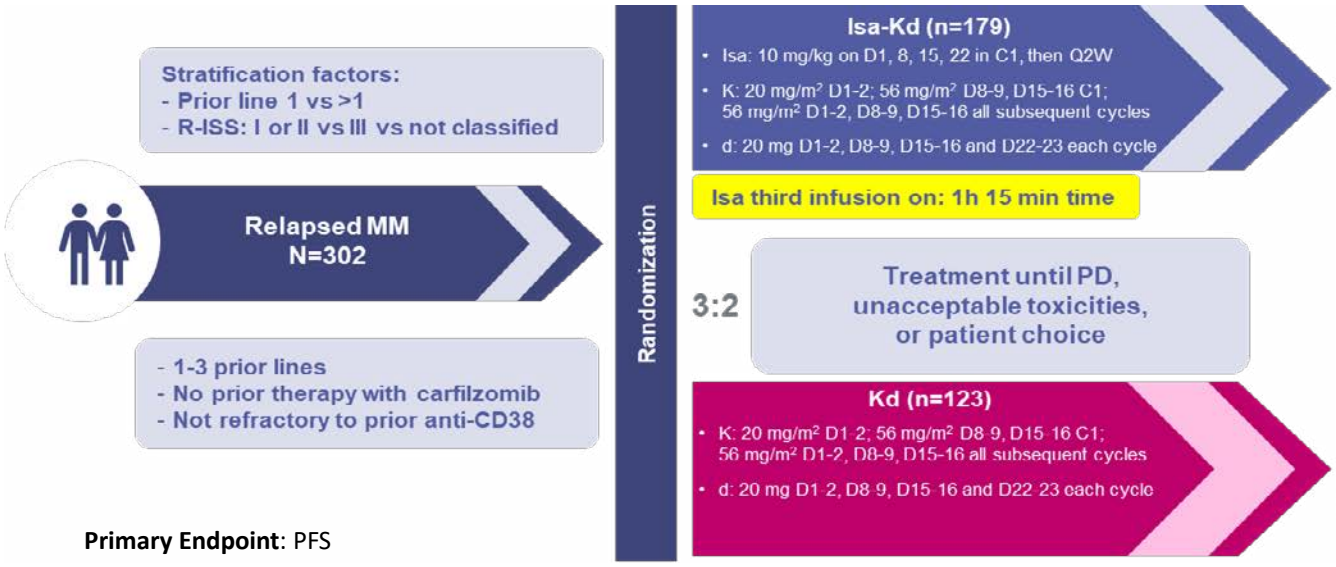
Lo studio IKEMA (NCT03275285) è un trial multicentrico internazionale di fase 3, randomizzato, in aperto, in cui si è confrontata la tripletta isatuximab più Kd (Isa-Kd) con la sola doppietta Kd in 302 pazienti con mieloma multiplo recidivato o refrattario, arruolati in 69 centri di 16 Paesi, tra cui anche l'Italia (**figura 6**). Tutti i partecipanti erano stati trattati in precedenza con da una a tre linee di terapia, ma non potevano essere stati già trattati con carfilzomib ed essere risultati refrattari all'anti-CD38.

I pazienti sono stati assegnati secondo un rapporto di randomizzazione 3:2 al trattamento con isatuximab 10 mg/kg una volta alla settimana per 4 settimane, poi a settimane alterne in cicli di 28 giorni, in associazione con carfilzomib due volte a settimana, secondo la schedula approvata, più desametasone al dosaggio standard per tutta la durata del trattamento, somministrato fino alla progressione della malattia, alla comparsa di tossicità non tollerabili o al ritiro dallo studio per scelta del paziente.

La PFS era l'endpoint primario del trial, mentre fra gli endpoint secondari vi erano l'ORR, il tasso di MRD-negatività, la sopravvivenza globale (OS) e la tollerabilità.

Le caratteristiche dei pazienti dello studio IKEMA

Le caratteristiche dei pazienti al basale erano ben bilanciate nei due bracci di trattamento. L'età mediana era di 64 anni (range: 33-90) e nel braccio trattato con Isa-Kd circa il 10% dei pazienti (9,5%) aveva 75 anni o più e circa un quarto di essi (23,5%) presentava un profilo citogenetico ad alto rischio al basale.



Moreau et al. Lancet 2021

Figura 6. *Il disegno dello studio IKEMA.*

Complessivamente, il 90% dei pazienti era già stato trattato con un PI e il 78,7% con un IMiD, ma soprattutto, circa un terzo (31,8% nel braccio trattato con Isa-Kd e 34,1% in quello trattato con Kd) era risultato refrattario alla lenalidomide.

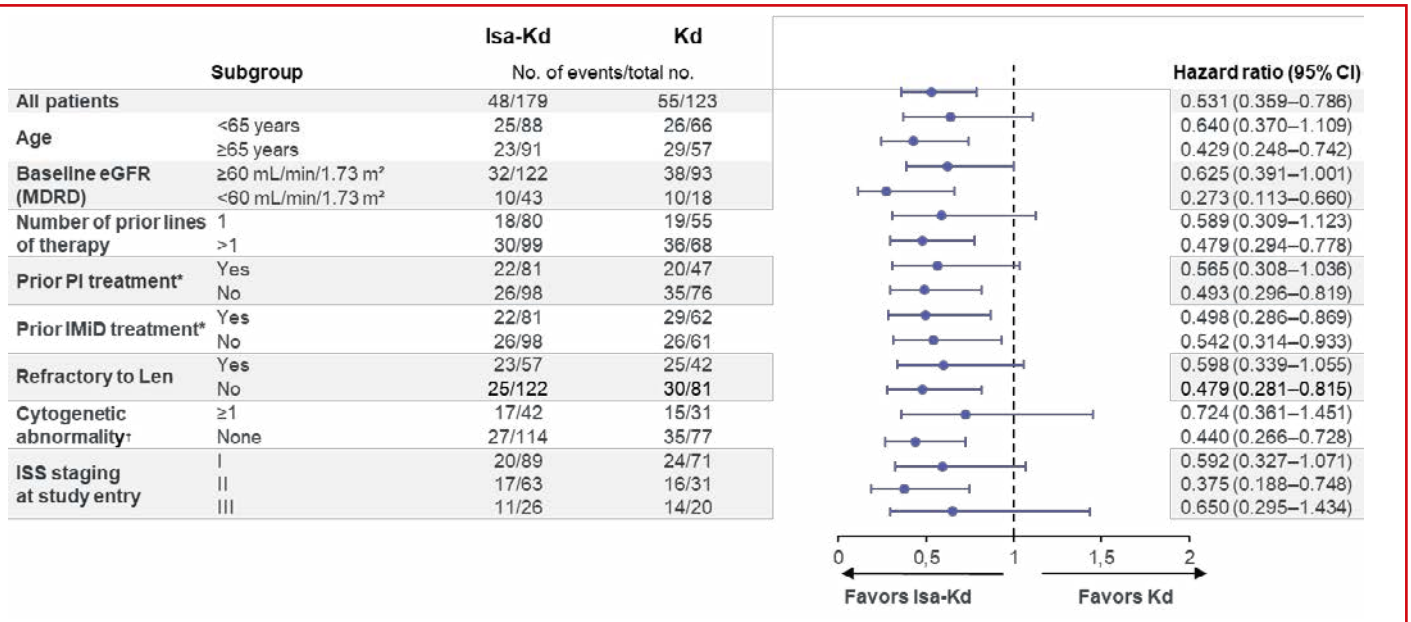
Rischio di progressione o morte quasi dimezzato con isatuximab più Kd

Lo studio ha dimostrato che l'aggiunta di isatuximab alla doppietta Kd migliora in modo significativo la PFS rispetto alla sola doppietta Kd nella popolazione analizzata, ma anche i tassi di risposta e la profondità della risposta, con un profilo di sicurezza gestibile.

Infatti, dopo un follow-up mediano di 20,7 mesi, la PFS mediana non è stata raggiunta nel braccio trattato con Isa-Kd, mentre è risultata di 19,5 mesi nel braccio di confronto, con una riduzione del 47% del rischio di progressione, recidiva o decesso nei pazienti assegnati alla tripletta (HR 0,531; IC al 99% 0,318-0,889; P = 0,0007).

Il beneficio di PFS associato alla tripletta con isatuximab è risultato coerente nei vari sottogruppi di pazienti analizzati, con Hazard Ratio (HR) sempre a favore di Isa-Kd, anche in quelli difficili da trattare, come i soggetti con citogenetica ad alto rischio (HR 0,72), gli anziani di 65 anni o più, nei quali l'HR è risultato addirittura più favorevole (HR 0,429) rispetto a quello calcolato per la popolazione complessiva, e i pazienti con insufficienza renale (HR 0,27) (**figura 7**).

Figura 7. *Analisi sui sottogruppi dello studio IKEMA per la PFS.*



Moreau et al. Lancet 2021

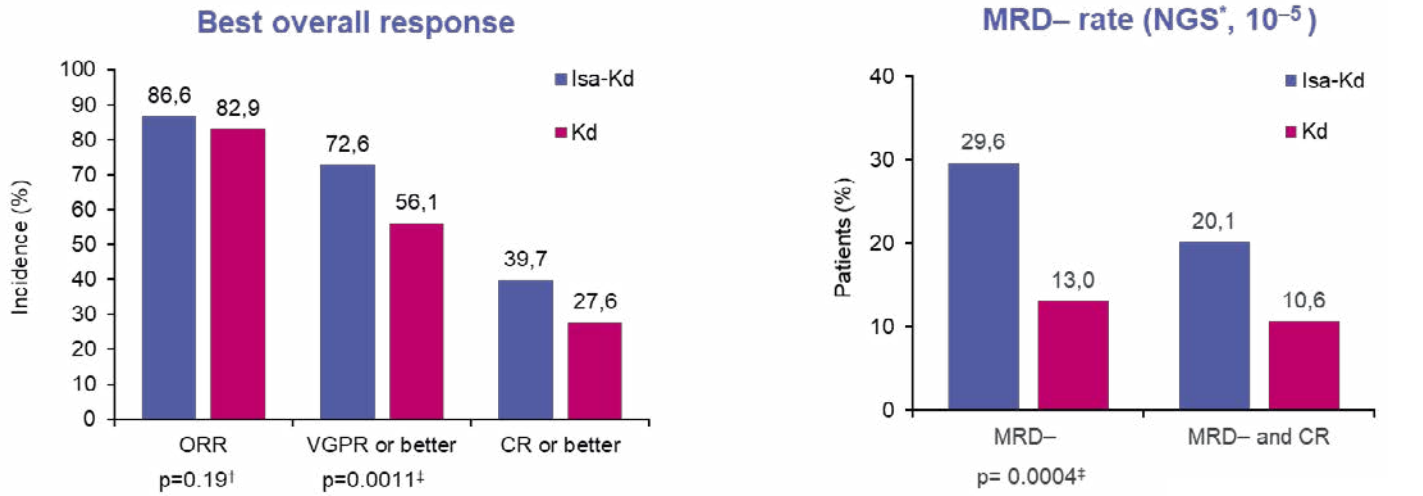
Più risposte, più profonde, con Isa-Kd

L'aggiunta di isatuximab a Kd ha mostrato di aumentare anche i tassi di risposta e la profondità della risposta rispetto alla doppietta Kd, con un tasso di risposta parziale molto buona (VGPR) rispettivamente del 72,6% contro 56,1% (P = 0,0011) e un tasso di risposta completa rispettivamente del 39,7% contro 27,6% (+12%) (**figura 8**).

Inoltre, la tripletta Isa-Kd ha migliorato in modo significativo la profondità della risposta, aumentando il tasso di MRD-negatività, misurata mediante NGS con una sensibilità pari a 10^{-5}, rispetto alla doppietta Kd: 29,6% contro 13% (+17%; P = 0,0004) (**figura 8**).

In entrambi i bracci di trattamento, il raggiungimento dell'MRD-negatività si è associato a una PFS superiore rispetto ai pazienti MRD+, a conferma del suo importante ruolo come fattore predittivo degli outcome del trattamento.

Figura 8. *Tassi di risposta e di MRD-negatività nello studio IKEMA.*



Moreau et al. Lancet 2021

Aggiunta di isatuximab a Kd non aumenta la tossicità

Nello studio IKEMA, la tripletta Isa-Kd è risultata ben tollerata dai pazienti, con un profilo di sicurezza gestibile.

L'incidenza complessiva degli eventi avversi è risultata simile nei due bracci di trattamento (97,2% con Isa-Kd contro 95,9% con Kd), così come l'incidenza degli eventi avversi severi (59,3% contro 57,4%, rispettivamente).

È da sottolineare, tuttavia, come i pazienti che hanno dovuto interrompere il trattamento a causa di eventi avversi siano stati meno numerosi nel braccio trattato con la tripletta con isatuximab – 8,4% contro 13,8% –, a dimostrazione del fatto che l'aggiunta di questo anti-CD38 alla doppietta standard Kd non comporta un aumento sostanziale della tossicità del trattamento.

In conclusione

Isatuximab rappresenta un nuovo anticorpo monoclonale anti-CD38 dotato di caratteristiche biologiche uniche e desiderabili.

Il farmaco è dotato di proprietà immunomodulatorie estremamente interessanti, poiché è in grado di riportare il sistema immunitario in una condizione di maggiore efficienza.

Inoltre, isatuximab esercita un'attività proapoptotica diretta, il che costituisce un vantaggio nei pazienti che presentano una severa compromissione del sistema immunitario.

Infine, l'anticorpo può essere utilmente combinato con diverse classi di farmaci, senza che si abbia un aumento significativo della tossicità.

Bibliografia

[1] B. Coiffier, et al. Blood. 2010.

[2] J.P. Laubach, et al. ASH 2021.

[3] H. Goldschmidt, et al. ASH 2021.

[4] A. Thakurta, et al. Oncotarget. 2021.

[5] M Cippitelli, et al. Int J Mol Sci. 2021.

[6] J.A. Zonder, et al. Blood. 2012.

[7] M.A. Dimopoulos, et al. Cancer. 2018.

[8] M.A. Dimopoulos, et al. New Engl J Med. 2018.

[9] L. Moreno, et al. Clin Cancer Res. 2019.

[10] F. Malavasi, et al. Clin Cancer Res. 2019.

[11] J. Deckert, et al. Clin Cancer Res. 2014

[12] T.G. Martin, et al. Cells. 2019.

[13] H. Jiang, et al. Leukemia. 2016.

[14] N.W. van de Donk, et al. Front Immunol. 2018.

[15] P.G. Richardson, et al. Fut Oncol. 2017.

[16] M. Attal, et al. Lancet. 2019.

[17] P. Moreau, et al. Lancet. 2021.

www.pharmastar.it