

# IL PERCORSO DEL PAZIENTE

Eleggibilità, trattamento e follow-up



## CAPITOLO 2

# LA TERAPIA BRIDGE

A cura di Annalisa Chiappella, Milano

2.1 Perché una terapia <i>bridge</i> .....	2
2.2 La terapia <i>bridge</i> negli studi registrativi .....	2
2.3 In cosa consiste .....	3
2.4 Riepilogo .....	4

## 2.1 Perché una terapia *bridge*

Il periodo tra la linfocitoafèresi e l'infusione delle cellule CAR-T è un momento cruciale nel percorso del paziente. L'obiettivo della terapia *bridge* è prevenire una progressione clinicamente rilevante, preservare le funzioni d'organo ed evitare ogni altra complicanza che potrebbe compromettere l'infusione delle CAR-T.

La terapia *bridge*:

- **deve stabilizzare il linfoma**, non ha come obiettivo la remissione della malattia;
- deve essere **meno tossica possibile**, in quanto una tossicità rilevante come una infezione potrebbe rendere impossibile il procedere con il programma di chemioterapia linfodepletiva e l'infusione delle cellule CAR-T;
- può includere la **chemioterapia**, l'**immunoterapia**, la **radioterapia**, o una terapia di combinazione.

In casi selezionati a basso *tumor burden* di malattia la terapia *bridge* può essere omessa.

## 2.2 La terapia *bridge* negli studi registrativi

Nello studio registrativo ZUMA-1, non era ammessa terapia *bridge*, a eccezione di terapia steroidea, per i pazienti candidati a ricevere axi-cel; negli studi registrativi JULIET e TRANSCEND sono invece stati sottoposti a terapia *bridge* rispettivamente il 92% e 59% dei pazienti.

	ZUMA 1	JULIET	TRANSCEND NHL 001
Agente CAR-T-cell	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagene maraleucel
Fase dello studio	II	II	I
Popolazione dello studio	Adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B refrattario	Adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivo o refrattario	Adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivo o refrattario
Aferesi/trattamento (numero pazienti)	111/101	165/111	344/269
Terapia <i>bridge</i> (% pazienti)	Non disponibile nel trial	92%	59%
ORR, %	82%	52%	73%
CR, %	54%	40%	53%

Anche negli studi di *real-life* la maggior parte dei pazienti candidati a CAR-T riceve terapia *bridge*.

I pazienti che ricevono questa terapia sembrano avere una risposta al trattamento minore rispetto a chi non la riceve; tuttavia questi due gruppi non sono esattamente confrontabili, in quanto chi riceve la terapia *bridge* è in genere un paziente con malattia più aggressiva, con maggior probabilità di avere altri fattori di rischio come valori di LDH elevati, alto *tumor burden* e *metabolic tumor volume* prima della chemioterapia linfodepletiva, PCR elevata e quindi rischio maggiore di sviluppare CRS e ICANS.

## 2.3 In cosa consiste

La terapia *bridge* consiste in varie combinazioni di immunochemioterapia o regimi chemioterapici a bassa o ad alta intensità, e la radioterapia.

**Nessun trattamento:** malattia asintomatica senza massa tumorale o crescita clinicamente rilevante

**Trattamento a bassa intensità:** basso carico di malattia

- Rituximab-dexamethasone
- Brentuximab vedotin
- Lenalidomide
- Radioterapia
- Chemioterapia a singolo agente, ad esempio etoposide, gemcitabine, pixantrone

**Trattamento ad alta intensità:** malattia aggressiva

- Ifosfamide-VP16 con o senza rituximab
- ICE (ifosfamide-carboplatinum-etoposide) con o senza brentuximab vedotin o rituximab
- GEMOX (gemcitabine-oxaliplatin) con o senza rituximab
- Polatuzumab-bendamustine-rituximab

**Trattamento ad altissima intensità:** malattia a rapida progressione

- Melfalan ad alto dosaggio con supporto di cellule staminali autologhe
- Ciclofosfamide iperfrazionata in regimi di combinazione, ad esempio hyperCVAD

La scelta della terapia dipende dalle caratteristiche della malattia, inclusa la biologia del linfoma, lo stato di chemio-refrattarietà o chemio-sensibilità e le caratteristiche del paziente, incluse le comorbidità.

Una chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto non è raccomandata come terapia *bridge*, in quanto potrebbe causare tossicità eccessiva e rischio di infezioni rilevanti che potrebbero compromettere la fattibilità della terapia con CAR-T.

## 2.4 Riepilogo

La scelta della terapia *bridge* deve tenere in considerazione:

- la valutazione della cinetica di crescita del linfoma basata sulla misurazione del tumor burden al momento della linfocitoafesi;
- valutazione delle caratteristiche biologiche del linfoma;
- monitoraggio attento del paziente e stretta collaborazione e confronto;

Tutti i trattamenti possono essere utilizzati in base alla cinetica di crescita e alla biologia del tumore, alle caratteristiche individuali del paziente e le linee precedenti; l'obiettivo unico della terapia *bridge* è controllare la malattia fino al momento della re-infusione delle cellule CAR-T.