

ASH 2017: trial farmacologici.

Risultati preliminari del primo studio di LCL161 nei pazienti con Mielofibrosi a rischio intermedio o alto. [Blood 2017 130:256]

LCL161 è un farmaco somministrato per via orale, una volta alla settimana, in grado di attivare la morte cellulare programmata (apoptosi) delle cellule tumorali.

Questo è il primo studio condotto con LCL161 nel setting della Mielofibrosi: sono stati arruolati 33 pazienti che erano resistenti, intolleranti o non candidabili al trattamento con Ruxolitinib. 9 dei 33 pazienti hanno risposto al trattamento, mostrando un miglioramento delle dimensioni della milza, dell'anemia o dei sintomi; vi è stato anche un caso di risposta completa (secondo i criteri IWG-MRT del 2013). Le risposte hanno avuto una durata mediana di poco superiore ad un anno.

Considerati globalmente, i risultati preliminari di questo studio suggeriscono che LCL161 possa essere un farmaco promettente, anche per gruppi di pazienti difficili da trattare, come coloro i quali sono intolleranti o resistenti a Ruxolitinib; allo stesso tempo, il farmaco sembra essere ben tollerato, e l'evento avverso che più frequentemente ha portato ad una modulazione della dose è stato la *fatigue*.

Risultati di uno studio sull'utilizzo di Givinostat in pazienti affetti da Policitemia Vera. [Blood 2017 130:253]

L'attività di Givinostat, farmaco che agisce inibendo le istone deacetilasi, era già stata evidenziata sia in studi preclinici, condotti su linee cellulari JAK2V617F positive, sia in due trial di fase II che hanno coinvolto pazienti con neoplasia mieloproliferativa JAK2V617F positiva: in questi ultimi, inoltre, il farmaco si era dimostrato ben tollerato.

Il presente studio è stato rivolto esclusivamente a pazienti con Policitemia Vera, JAK2V617F positivi, che presentavano segni di malattia 'attiva', ossia globuli bianchi e piastrine elevate, insieme alla necessità di eseguire salassi per controllare il valore dell'ematocrito. La prima fase dello studio è stata volta ad individuare la dose di farmaco ottimale da somministrare (200 mg al giorno), mentre nella seconda fase 36 pazienti hanno ricevuto il farmaco (al dosaggio appena riportato) per valutarne efficacia e tollerabilità.

Dopo i primi tre mesi di trattamento, più dell'85% dei pazienti aveva raggiunto una risposta completa o parziale (secondo i criteri ELN del 2009); in dettaglio, l'ematocrito si era normalizzato quasi nell'80% dei casi, senza ricorrere ai salassi; l'efficacia è stata osservata anche nel controllo dei sintomi associati alla malattia e, inoltre, è stata registrata una riduzione della carica allelica della mutazione di JAK2.

Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, il farmaco si è confermato maneggevole, con tossicità principalmente ematologica e gastrointestinale.

Risultati di uno studio sull'utilizzo di RG7388 (Idasanutlin) in pazienti affetti da Policitemia Vera e Trombocitemia Essenziale. [Blood 2017 130:254]

Idasanutlin è un farmaco somministrato per via orale, che agisce permettendo a P53 di attivare la via biologica che porta le cellule tumorali verso la morte programmata.

In questo studio 12 pazienti con Policitemia Vera o Trombocitemia Essenziale (resistenti o intolleranti all'Idrossiurea o all'Interferon) hanno ricevuto il farmaco a diversi dosaggi (6 pazienti alla dose di 100 mg e altri 6 pazienti alla dose di 150 mg).

A prescindere dalla dose ricevuta, non vi sono stati eventi avversi gravi; quasi l'80% dei pazienti ha mostrato una risposta per quanto riguarda i parametri dell'emocromo (secondo i criteri ELN del 2009); nel 70% dei casi si è registrata anche una risposta significativa sui sintomi sistemici.

Due pazienti sono stati sottoposti ad una rivalutazione midollare dopo cinque cicli di trattamento: in uno di loro è stato evidenziato un miglioramento dei parametri istologici, con normalizzazione della cellularità midollare e del numero dei megacariociti, che si presentavano anche meno atipici sul piano morfologico. Allo stesso tempo, il farmaco si è associato ad una riduzione anche della carica allelica della mutazione di JAK2.

Visti i chiari segnali di attività di Idasanutlin, un ulteriore trial con questo farmaco (al dosaggio di 150 mg) è attualmente in corso.

Risultati preliminari di uno studio di Sotatercept per il trattamento dell'anemia in pazienti con Mielofibrosi primaria e secondaria. [Blood 2017 130:255]

Sotatercept è il primo farmaco di una nuova famiglia di molecole, capaci di migliorare l'anemia rimuovendo un freno alla maturazione dei precursori dei globuli rossi.

In questo studio il farmaco è stato somministrato sia in monoterapia (in 24 pazienti), sia in associazione a Ruxolitinib (in 9 pazienti), dato che uno degli effetti collaterali tipici di quest'ultimo farmaco è proprio il peggioramento dei valori di emoglobina.

L'arruolamento, ad oggi ancora aperto, è stato rivolto a pazienti con Mielofibrosi primaria o secondaria, con valori di emoglobina inferiori a 10 g/dl, anche con fabbisogno trasfusionale.

Dei 24 pazienti che sono stati trattati con Sotatercept in monoterapia, solo 17 sono stati valutabili, e sei di loro hanno ottenuto un miglioramento dell'anemia: le risposte sono avvenute in tutti i sottogruppi molecolari e anche nel gruppo dei pazienti che in precedenza erano dipendenti dalle trasfusioni di globuli rossi.

Dei 9 pazienti che hanno ricevuto l'associazione di Ruxolitinib e Sotatercept, ad oggi solo uno ha avuto una risposta.

Il farmaco è stato globalmente ben tollerato, anche se si segnala come l'incremento dei valori della pressione arteriosa sia stato segnalato come possibile evento avverso correlato all'uso di Sotatercept. A breve partirà un trial analogo ile con un farmaco appartenente alla medesima famiglia, Luspatercept.

Risultati finali dello studio MPD-RC 111, sull'utilizzo di Interferone alfa-2a pegilato in pazienti resistenti o intolleranti ad Idrossiurea. [Blood 2017 130:321]

Questo studio di fase II ha coinvolto 65 pazienti con Trombocitemia Essenziale e 50 pazienti con Policitemia Vera ad alto rischio, resistenti o intolleranti ad Idrossiurea, che sono stati trattati con dosi crescenti di Interferone alfa-2a pegilato.

I tassi di risposte (complete o parziali secondo i criteri ELN) sono stati molto alti, compresi fra il 60 e il 70% dopo un anno di trattamento, e pari a circa il 74% dopo due anni di trattamento.

In 68 pazienti è stato possibile valutare anche eventuali risposte istologiche midollari: in 8 pazienti è stata ottenuta una risposta istologica completa, che si è verificata, nella gran parte dei casi, dopo 2 anni di trattamento; in 7 pazienti, tuttavia, si è assistito ad un incremento del grado di fibrosi (che è, invece, rimasto stabile nei casi rimanenti).

Si segnala come in questo studio i pazienti con Trombocitemia Essenziale CALR-mutata abbiano fatto registrare tassi di risposte complete sensibilmente superiori.

Tuttavia, com'è noto ed atteso nel caso del trattamento con Interferone, vi è stato un numero significativo di eventi avversi che hanno limitato la tollerabilità del trattamento.

Aggiornamento dei risultati del trial RESPONSE, dopo un follow-up di 4 anni. [Blood 2017 130:322]

Il trial RESPONSE ha confrontato il trattamento con Ruxolitinib e la miglior terapia disponibile, in pazienti con Policitemia Vera resistenti o intolleranti ad Idrossiurea.

I risultati del trial sono già stati resi noti con un follow-up di 80 settimane.

Questo aggiornamento, invece, copre un follow-up di 4 anni: si conferma l'ottima qualità delle risposte al farmaco, che si mantengono nel corso del tempo nella quasi totalità dei casi. Circa un terzo dei pazienti inizialmente arruolati ha completato l'intero periodo di trattamento previsto dal protocollo, mentre un altro terzo dei pazienti è ancora in trattamento. Si conferma anche il profilo di sicurezza del farmaco, del tutto coerente con quanto già riportato per il suo utilizzo in questo setting di pazienti.

Aggiornamento a 24 mesi del trial CONTI-PV, fase di estensione del trial PROUD-PV, sull'utilizzo di Ropeginterferon alfa-2b in pazienti affetti da Policitemia Vera. [Blood 2017 130:320]

Ropeginterferon alfa-2b è una forma monopegilata di Interferone, che può essere somministrata ogni 2 settimane (o anche ogni mese, nella fase di mantenimento). La sua efficacia è già stata dimostrata in un trial di fase III che lo ha confrontato con l'Idrossiurea, in pazienti con Policitemia Vera (PROUD-PV).

Dopo il primo anno di trattamento, i pazienti arruolati hanno proseguito il trattamento in una fase di estensione dello studio, denominata CONTI-PV, di cui sono stati presentati i risultati relativi ai primi 24 mesi (globali) di cura.

Ropeginterferon si è dimostrato sensibilmente più efficace dell'Idrossiurea nell'indurre una risposta ematologica completa, senza un incremento significativo degli effetti collaterali, testimoniato da un tasso di interruzione del trattamento comparabile nei due bracci (Interferone e Idrossiurea/miglior terapia disponibile). L'efficacia è stata, inoltre, testimoniata dal raggiungimento di una risposta molecolare parziale nel 70% dei pazienti trattati, dopo 24 mesi.

Considerati globalmente, questi dati supportano non solo l'efficacia, ma anche l'ottima tollerabilità di Ropeginterferon nel setting della Policitemia Vera.

Risultati preliminari di uno studio sull'associazione di Azacitidina e Ruxolitinib in pazienti con MPN in fase avanzata: trial PHAZAR. [Blood 2017 130:1649]

Questo studio, il cui arruolamento è ad oggi in corso, si propone di individuare la massima dose tollerata e di descrivere il profilo di sicurezza dell'associazione terapeutica fra Azacitidina e Ruxolitinib in pazienti con forme avanzate o blastiche di neoplasia mieloproliferativa.

Sono stati presentati risultati molto preliminari, relativi ai primi 14 pazienti trattati: vari eventi avversi sono stati registrati, ma è bene sottolineare la relativa fragilità della popolazione coinvolta, che già per la sola patologia ematologica si ritrova esposta ad un sostanziale rischio di complicanze. I dati di efficacia sono relativi soltanto a 6 pazienti: dopo i primi tre cicli, in un caso vi è stata una risposta completa, in due casi la malattia è rimasta stabile e in due casi vi è stata una progressione. I risultati di questo studio, per i quali si dovrà attendere ancora del tempo, ci aiuteranno a delineare il possibile ruolo di questa associazione di farmaci nel trattamento di condizioni patologiche estremamente complesse come quelle oggetto di questo studio.