

Aggiornamento di comunicazioni presentate al 57° Congresso dell'American Society of Hematology (Orlando, FL. 5-8 dicembre 2015)

Studi sulla terapia delle MPN Ph-

- **COMBINAZIONE RUXOLITINIB E AZACITIDINA.** Risultati di uno studio preliminare sull'utilizzo della combinazione di Ruxolitinib e 5-Azacitidina in un gruppo di 24 pazienti affetti da MDS/MPN (CMML, aCML, MDS/MPN unclassifiable) che necessitavano terapia. L'associazione dei due farmaci si è dimostrata clinicamente fattibile, con un profilo di mielotossicità atteso ma comunque gestibile ed una percentuale globale di risposte del 50%, alcune delle quali comprendevano anche una riduzione della conta dei blasti midollari e/o un miglioramento del grado di fibrosi. (<https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper86381.html>)
- **COMBINAZIONE RUXOLITINIB E BAUPARLISIB.** Risultati dello studio HARMONY (dose-finding, fase 1b) sull'utilizzo della combinazione di Ruxolitinib e Buparlisib, inibitore di PI3K, in pazienti con Mielofibrosi a rischio intermedio o alto, con splenomegalia. Il razionale per questa associazione nasce dall'osservazione che anche la via biochimica di cui fanno parte le chinasi PI3K risulta costitutivamente attivata in cellule di pazienti con Mielofibrosi. Lo studio ha coinvolto anche pazienti già trattati con farmaci JAK-inibitori e la combinazione dei due farmaci è risultata generalmente ben tollerata e clinicamente efficace. I risultati della fase di "escalation" della dose hanno mostrato che alla massima dose tollerata l'82% nel gruppo dei pazienti naive ed il 52% nel gruppo dei pazienti pre-trattati con ruxolitinib presentava una riduzione $\geq 50\%$ del volume splenico rispetto alla baseline, con risoluzione completa della splenomegalia nel 36% dei pazienti (anche già trattati con JAK-inibitori). Simile efficacia è stata riportata nella fase di espansione in cui il 45% ed il 18% dei pazienti dei due gruppi rispettivamente hanno mostrato una riduzione del volume splenico $\geq 35\%$. Inoltre in 4 pazienti si è riscontrato un miglioramento del grado di fibrosi midollare dopo 7 cicli di trattamento. L'evento avverso più frequentemente riscontrato era la piastrinopenia (grado 3/4 nel 23% nel gruppo dei pazienti naive ed nel 30% nel gruppo dei pazienti pre-trattati con ruxolitinib). (<https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper83201.html>)
- **COMBINAZIONE RUXOLITINIB E SONIDEGIB.** Risultati di uno studio di fase 1b/2 sull'utilizzo della combinazione di Ruxolitinib e Sonidegib (LDE225), inibitore di Hedgehog, in pazienti con Mielofibrosi. Il razionale per questa associazione deriva da osservazioni precedenti che hanno mostrato un'anomala attivazione di Hedgehog in questa patologia e da evidenze che supporterebbero un'azione sinergica di questa via con quella di JAK-STAT. I risultati di questo studio hanno mostrato che questa combinazione è fattibile sul piano clinico e ha mostrato un profilo di efficacia coerente con gli effetti già riportati nei pazienti trattati con ruxolitinib in monoterapia; per tale motivo non vi sarà un ulteriore arruolamento di pazienti in questo studio. (<https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper81430.html>)
- **RISULTATI FINALI DELLO STUDIO COMFORT-II.** Al completamento del 5° anno di follow-up sono stati confermati i dati relativi all'efficacia del farmaco e alla durata delle risposte raggiunte; infatti il 67% dei pazienti rimasti nello studio hanno mantenuto una riduzione del volume splenico $\geq 35\%$, con una mediana di durata della risposta di 3.2 anni. Il 48% dei pazienti trattati con ruxolitinib ha mostrato evidenze di un miglioramento/stabilizzazione della fibrosi midollare. Nel follow-up a lungo termine la maggior parte dei pazienti presentava la riduzione della carica allelica di JAK2V617F, nel 31% dei casi di entità superiore al 20%. Allo stesso tempo, anche il profilo di tossicità è stato confermato, in assenza di segnalazioni circa eventi avversi nuovi o inattesi, e senza che vi sia stato un incremento degli stessi eventi avversi con il protrarsi dell'esposizione al farmaco. Tuttavia, il 25% dei pazienti ha dovuto interrompere il trattamento, e il motivo più frequente di

interruzione sono stati proprio gli eventi avversi, che quindi non sono clinicamente trascurabili. Pur con le note limitazioni relative al disegno (cross-over) dello studio, i pazienti del braccio Ruxolitinib hanno confermato il vantaggio di sopravvivenza rispetto a quelli del gruppo della terapia convenzionale (best available therapy). (<https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper81328.html>).

- **INIBITORE DELLA PENTRAXINA-2 (PRM151).** Aggiornamento dei risultati (dopo 72 settimane di trattamento) dello studio con PRM-151, forma ricombinante della Pentraxina-2, in pazienti con Mielofibrosi. In questo studio il farmaco è stato somministrato da solo o in associazione a Ruxolitinib. Tenuto conto del numero esiguo di casi (13 pazienti hanno completato le 72 settimane di trattamento, di cui 9 in monoterapia e 4 in combinazione con ruxolitinib), il trattamento ha mostrato un accettabile profilo di tossicità e segni di efficacia, incluse risposte sulla fibrosi midollare (a 15 mesi 4/6 pazienti valutabili hanno mostrato la riduzione di almeno 1 grado di fibrosi), che sembrano migliorare con il protrarsi dell'esposizione al farmaco. Infine, la riduzione della fibrosi midollare si accompagnava alla riduzione della necessità trasfusionale di globuli rossi e piastrine, ad un, seppur modesto, aumento dei livelli di emoglobina e piastrine e nel 62% dei casi alla riduzione dei sintomi associati alla malattia. Meno evidenti sono stati, invece, gli effetti sulla splenomegalia con solo 2 pazienti che hanno mostrato una riduzione del volume splenico superiore al 50% (<https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper83413.html>)
- **PERSIST-1: ANALISI DI SOTTOGRUPPI.** Risultati di un'analisi delle risposte ottenute nel trial di fase III Persist-I, che ha confrontato la terapia con Pacritinib alla miglior terapia disponibile (BAT; escluso ruxolitinib). Nello studio di Fase II Pacritinib, un inibitore di JAK2, FLT3 e altre chinasi, si è dimostrato efficace nel controllo dei sintomi e nella riduzione della splenomegalia nei pazienti con Mielofibrosi, senza significativa mielotossicità. I risultati osservati alla 24° settimana hanno mostrato che dei paziente valutabili (n=253) il 25% di quelli trattati con pacritinib mostrava una riduzione del volume splenico >35% rispetto al 6% nei pazienti randomizzati alla BAT. Inoltre circa il 26% dei pazienti in trattamenti con pacritinib hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni di globuli rossi contro nessun paziente nel gruppo BAT. In quest'analisi, mirata a valutare specificatamente il tasso di risposta al farmaco in relazione alle caratteristiche cliniche e biologiche dei pazienti, le risposte cliniche sono risultate a favore di Pacritinib indipendentemente dai diversi parametri utilizzati per la stratificazione, in particolare lo stato mutazionale, lo stato di malattia, le dimensioni della milza, la conta piastrinica basale. (<https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper79927.html>)
- **COMBINAZIONE RUXOLITINIB E PANOBINOSTAT.** Risultati della fase di espansione dello studio di fase 1b sull'utilizzo della combinazione di Ruxolitinib e Panobinostat, inibitore delle istone-deacetilasi, in pazienti con mielofibrosi a rischio intermedio o alto, con splenomegalia. Il rationale per questa associazione nasce dall'osservazione di risultati di efficacia in termini di riduzione della splenomegalia e del grado di fibrosi midollare ottenuti in uno studio di fase 1/2 che prevedeva il trattamento con panobinostat in monoterapia di pazienti con mielofibrosi. I risultati dello studio hanno mostrato che la combinazione dei due farmaci alla dose raccomandata nella fase 2 (RP2D) è stata ben tollerata e ha mostrato un buon profilo di efficacia. Complessivamente, il 65% e il 50% dei pazienti ha raggiunto una riduzione del volume della milza alla settimana 24 e 48, rispettivamente, suggerendo quindi un possibile vantaggio rispetto alla sola terapia con ruxolitinib. In alcuni pazienti è stata inoltre osservata una riduzione significativa della carica allelica di JAK2V617F e del grado di fibrosi midollare. (<https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper80790.html>)
- **RUXOLITINIB IN PAZIENTI PIASTRINOPENICI.** Risultati iniziali dello studio EXPAND, uno studio in aperto, di fase Ib, di valutazione della dose di Ruxolitinib in pazienti con mielofibrosi con conta

piastrinica basale compresa fra 50 e 100 x 10⁹/L. I risultati dello studio hanno mostrato che la somministrazione di ruxolitinib alla dose di 15mg BID per una conta piastrinica compresa tra 75-99x 10⁹/L e di 10mg BID per una conta piastrinica compresa tra 50-74x 10⁹/L è stata ben tollerata ed ha mostrato un buon profilo di sicurezza. Gli eventi avversi osservati erano coerenti a quelli osservati e noti per ruxolitinib. La riduzione del volume splenico osservata era in linea con quella già descritta in pazienti con una conta piastrinica > 100x 10⁹/L. Lo studio è attualmente aperto all'arruolamento.

- **INTERFERIONE NELLA POLICITEMIA E TROMBOCITEMIA: ANALISI LONG-TERM.** Aggiornamento dei risultati, dopo un follow-up di circa 7 anni, di uno studio di fase II sull'utilizzo di Interferone alfa-2a pegilato in pazienti con Trombocitemia Essenziale o Policitemia Vera. Degli 83 pazienti arruolati, 32 sono ancora in trattamento e si sono rese necessarie in alcuni casi riduzioni di dose. A 7 anni il 40% dei pazienti ha raggiunto e mantenuto una risposta ematologica completa; inoltre, sono state registrate riduzioni della carica allelica di JAK2V617F ($\geq 20\%$ di riduzione nel 45% dei casi), fino a risposte molecolari complete nel 16% dei casi; la entità della risposta molecolare correlava direttamente con la durata. Ciononostante, la tossicità si è dimostrata ancora un problema non trascurabile (nel 35% dei casi ha rappresentato la causa di interruzione del trattamento), in particolare sulla lunga distanza, rendendo conto per una gran parte delle interruzioni del trattamento. (<https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper82371.html>)

(A cura di E. Sant'Antonio, P. Guglielmelli, A.M.Vannucchi)