

EHA 2018, presentazioni orali.

Analisi del significato clinico e prognostico della presenza di mutazioni addizionali in pazienti con Trombocitemia Essenziale trattati all'interno del trial MAJIC-ET. (#214619)

Lo studio MAJIC-ET ha confrontato l'utilizzo di Ruxolitinib e la miglior terapia disponibile in una coorte di pazienti affetti da Trombocitemia Essenziale, risultati resistenti e/o intolleranti ad Idrossiurea: il tasso di risposte che è stato registrato dopo un anno di terapia è stato sostanzialmente sovrapponibile nei due bracci. L'attuale ricerca è stata mirata ad analizzare l'eventuale significato, sul piano clinico e prognostico, della presenza di mutazioni addizionali (oltre alle tre, note mutazioni driver, *JAK2*, *CALR* o *MPL*) nella medesima casistica.

Il 29% circa dei pazienti ha mostrato la presenza di almeno un'ulteriore mutazione, ma quasi in un terzo di questi pazienti le mutazioni riscontrate sono state due o anche più. I geni più frequentemente coinvolti sono risultati *TET2*, *TP53* e *SF3B1*; in particolare, le mutazioni a carico di *TP53* e *SF3B1* sono risultate più frequenti rispetto a quanto riportato in precedenza.

La presenza di mutazioni addizionali non è risultata in alcun modo predittiva di risposta al trattamento farmacologico né sembra aver influito sulla sopravvivenza dei pazienti; al contrario, la presenza di mutazioni non-driver è risultata predittiva di un maggior rischio di trasformazione della malattia.

Per quanto ad oggi il ruolo delle mutazioni non-driver sia molto meno chiaro e definito al di fuori del setting della Mielofibrosi Primaria, studi come questo supportano l'ipotesi che un'aumentata complessità genetica possa contribuire a spiegare almeno alcuni degli aspetti che caratterizzano la storia naturale della Trombocitemia Essenziale.

Efficacia e sicurezza della combinazione di Ruxolitinib e Azacitidina in pazienti con Mielofibrosi. (#214526)

In questo studio di fase 2, condotto in un singolo centro negli Stati Uniti (MD Anderson Cancer Center), è stata testata l'efficacia e la sicurezza della combinazione di Ruxolitinib con Azacitidina in una coorte di 49 pazienti affetti da Mielofibrosi. L'Azacitidina è un farmaco che agisce supportando la differenziazione cellulare, già in uso per altre patologie ematologiche quali le Sindromi Mielodisplastiche.

La combinazione è risultata efficace e ben tollerata: più del 70% dei pazienti, infatti, ha risposto al trattamento, in accordo a criteri ben definiti e rigorosi, che hanno tenuto conto tanto della riduzione delle dimensioni della milza e del miglioramento dei sintomi sistemici, quanto dei valori emocromocitometrici. Le risposte sono state rapide, come fra l'altro ci si attende anche in presenza del solo trattamento con Ruxolitinib; è degno di nota che circa un quarto di tutte le risposte ottenute si sia verificato, comunque, a partire dal 4 mese di terapia, ossia dopo che i pazienti avevano iniziato anche il trattamento con Azacitidina.

Per 31 pazienti sono disponibili anche i dati relativi alle modifiche delle caratteristiche istologiche a livello delle biopsie osteomidollari: in poco più della metà dei casi è stato registrato un miglioramento del grado di fibrosi, avvenuto mediamente dopo almeno un anno di terapia.

La combinazione dei due farmaci è stata sostanzialmente ben tollerata, ma va segnalata la tossicità ematologica, che è ben spiegabile tenendo conto del meccanismo d'azione e del profilo di tollerabilità dei due farmaci, anche quando utilizzati singolarmente.

Efficacia e sicurezza di Umbralisib associato a Ruxolitinib in pazienti che hanno perso la risposta o che non hanno risposto adeguatamente a Ruxolitinib in monoterapia. (#214514).

Grazie ad alcuni studi condotti in laboratorio, è stato evidenziato un effetto sinergico fra Ruxolitinib e farmaci in grado di inibire un'altra importante via di segnalazione cellulare, che fa capo ad un enzima denominato PI3K. Il farmaco testato in questa ricerca, Umbralisib, è infatti un inibitore molto selettivo di una particolare forma di PI3K, ed è attualmente in fase di sperimentazione anche per altre patologie ematologiche.

In questo studio sono stati arruolati 23 pazienti affetti da Mielofibrosi, che avevano perso la risposta a Ruxolitinib o che avevano avuto una risposta subottimale al medesimo farmaco. Nelle prime due fasi dello studio è stata individuata la dose ottimale di entrambi i farmaci, somministrati in combinazione, che è stata poi utilizzata per la terza e ultima fase.

Su 23 pazienti valutabili vi sono state 13 risposte, inclusi alcuni casi in cui il miglioramento ha riguardato anche il grado di anemia, oltre alle dimensioni della milza e ai sintomi sistemici.

Sul piano della sicurezza, in questo studio non vi sono stati eventi avversi particolarmente rilevanti; in dettaglio, le classiche tossicità di altri farmaci della stessa classe di Umbralisib sembrano essere state molto meno frequenti, se non assenti.

Aggiornamento a due anni del trial PROUD-PV: confronto fra Idrossiurea e Ropeginterferon alfa-2b. (#214443).

Il trial PROUD-PV ha confrontato Idrossiurea ed una forma pegilata di interferone (Ropeginterferon alfa-2b, Ropeg) in una coorte costituita da più di 250 pazienti affetti da Policitemia Vera. Dopo i primi 12 mesi di trattamento, i pazienti hanno avuto la possibilità di proseguire a ricevere il farmaco a cui erano stati randomizzati all'interno di un ulteriore studio (CONTINUATION-PV), in modo tale da poterne descrivere efficacia e tollerabilità anche dopo periodi di trattamento più lunghi: l'attuale analisi riguarda i dati relativi ai primi due anni di trattamento.

In termini di efficacia, nel braccio trattato con Ropeg è stato registrato un tasso di risposte ematologiche maggiore rispetto ad Idrossiurea, terapia standard in questo setting; l'efficacia è stata trasversale, sia in pazienti più giovani, sia nei pazienti con età superiore ai 60 anni, e le risposte sono state, inoltre, più durature nel corso del tempo, includendo anche il controllo dei sintomi associati alla malattia.

Anche il tasso di risposte molecolari è risultato maggiore nei pazienti trattati con Ropeg rispetto a coloro i quali hanno ricevuto Idrossiurea, anche se il significato clinico della riduzione della carica allelica della mutazione di *JAK2* è ad oggi ancora dibattuto.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, i due farmaci hanno fatto registrare tassi comparabili di eventi avversi, a prescindere dalla fascia d'età dei pazienti, e questo rappresenta una novità di rilievo, dato che storicamente un limite allo sviluppo terapeutico dell'interferone è stato rappresentato proprio dalla possibile tossicità, che ne ha spesso limitato l'utilizzo a lungo termine.

Uno studio sulla frequenza e sulle possibili cause dei Linfomi non Hodgkin aggressivi che si sviluppano in pazienti trattati con Ruxolitinib. (#214513)

Partendo da alcuni recenti report, riguardanti casi sporadici di pazienti con MPN, trattati con Ruxolitinib, che hanno sviluppato un Linfoma non Hodgkin aggressivo, gli Autori di questo studio hanno voluto cercare di quantificare esattamente la frequenza di questi casi e hanno provato ad indagarne le possibili cause.

Sono stati analizzati circa 630 pazienti, seguiti a Vienna, e circa 930 pazienti, seguiti a Parigi. In una piccola, ma non trascurabile, parte dei casi sono stati rilevati cloni di linfociti B nel midollo (possibili precursori di un linfoma), sia in pazienti trattati con Ruxolitinib, sia in pazienti che hanno ricevuto solo altre terapie convenzionali per la Mielofibrosi. Nella gran parte dei pazienti questi cloni non hanno dato vita ad una vera e propria patologia, ma i casi in cui, invece, questo è accaduto sono stati più frequenti in chi era stato trattato con Ruxolitinib. Gli Autori hanno confermato queste loro osservazioni anche utilizzando un modello murino.

Per quanto questo sia un argomento ancora da approfondire e definire, questi dati meritano attenzione e saranno di certo oggetto di ulteriori ricerche.

Sviluppo di un modello murino per descrivere e studiare il ruolo delle mutazioni di CALR nello sviluppo delle neoplasie mieloproliferative. (#214560)

Gli Autori di questo studio hanno creato in laboratorio un modello murino capace di esprimere una delle due mutazioni più frequenti del gene *CALR*, ossia la delezione di 52 paia di basi o mutazione di tipo 1, con l'obiettivo di studiare le conseguenze di questa mutazione in vivo.

Sia in presenza di mutazione eterozigote (solo una delle due copie del gene *CALR* effettivamente mutata), sia in presenza di mutazione omozigote (entrambe le copie del gene *CALR* mutate), i topi hanno mostrato un incremento sia del numero di globuli bianchi, sia del numero delle piastrine; tuttavia, nei topi omozigoti per la mutazione il quadro ha mostrato la tendenza a progredire verso una forma di mielofibrosi con riduzione della cellularità midollare e con progressiva splenomegalia.

Gli Autori hanno potuto osservare a livello midollare il tipico incremento dei megacariociti, spesso con riduzione dei precursori dei globuli rossi, che si riscontra nei casi di Mielofibrosi, e hanno potuto studiare, attraverso questo modello in vivo, svariati aspetti biologici delle neoplasie mieloproliferative.

Ci si augura, dunque, che questo stesso modello possa essere utilizzato per valutare l'effetto terapeutico di nuovi farmaci e l'interazione fra le mutazioni di *CALR* e quelle di altri geni, che possono contribuire alla patogenesi di queste malattie.

EHA 2018, poster.

Aggiornamento dei risultati dello studio EXPAND sull'utilizzo di Ruxolitinib in pazienti con piastrinopenia. (#215058)

Gli Autori hanno riportato un aggiornamento dei dati relativi allo studio EXPAND, che ha valutato sicurezza ed efficacia di Ruxolitinib in pazienti con Mielofibrosi e conta piastrinica compresa fra 50.000 e 100.000/mmc.

La prima parte dello studio è servita ad identificare la dose con la quale era possibile iniziare il trattamento in modo sicuro, che è risultata essere pari a 10 mg due volte al giorno. Nella fase successiva è stata approfondita l'analisi del profilo di efficacia e di sicurezza del farmaco, partendo dalla suddetta dose.

Gli eventi avversi sono stati del tutto in linea con quanto già noto, in particolare per quanto riguarda la tossicità ematologica, considerando fra l'altro la ridotta conta piastrinica dei pazienti arruolati. Vi sono stati promettenti segnali di efficacia, con riduzioni significative delle dimensioni della milza e miglioramento dei sintomi sistemici in più della metà dei 69 pazienti arruolati.

Uno studio sul rischio di recidiva di un evento trombotico, dopo il termine della terapia anticoagulante, in pazienti con neoplasia mieloproliferativa Philadelphia-negativa. (#215062).

È ben noto che il rischio di eventi vascolari sia un tratto distintivo delle MPN Philadelphia-negative, sia prima della diagnosi, sia durante il corso della malattia; a fronte di un elevato rischio di recidiva in questo setting di pazienti, non è tuttavia ben noto per quanto tempo un paziente con MPN debba proseguire con il trattamento anticoagulante dopo un primo evento trombotico.

Per approfondire questo argomento, gli Autori hanno analizzato i dati relativi a 526 pazienti, per studiarne le caratteristiche cliniche ed il rischio di recidiva. Il 15% circa dei pazienti ha avuto un evento trombotico, in buona parte ancor prima di ricevere la diagnosi di MPN. I pazienti che hanno avuto un evento vascolare sono risultati, come atteso, più frequentemente positivi per la mutazione V617F del gene *JAK2*, e, viceversa, i pazienti che non hanno sperimentato un evento trombotico sono risultati più spesso *CALR*-mutati.

In più della metà dei pazienti la terapia anticoagulante è stata interrotta dopo circa un anno: in questo gruppo il tasso di recidiva di un evento vascolare è risultato più elevato rispetto a quello di coloro i quali sono stati mantenuti in terapia anticoagulante a lungo termine.

I risultati di questo studio supportano, dunque, l'ipotesi che i pazienti con MPN che sperimentano un primo evento trombotico possano giovare di un periodo protratto di copertura anticoagulante; questi dati, fra l'altro, confermano e sono in linea con altri lavori già pubblicati sul medesimo argomento.

Risultati del trial MAJIC-PV: confronto fra Ruxolitinib e miglior terapia disponibile in pazienti con Policitemia Vera resistenti o intolleranti ad Idrossiurea. (#215068)

All'interno del trial MAJIC-PV, ideato e portato avanti nel Regno Unito, pazienti con Policitemia Vera resistenti o intolleranti ad Idrossiurea sono stati randomizzati a ricevere Ruxolitinib o la miglior terapia disponibile.

In questa casistica, costituita da più di 180 pazienti, Ruxolitinib ha permesso di ottenere un miglior controllo della patologia, sia in termini di normalizzazione dell'emocromo, sia in termini di controllo del prurito e dei sintomi sistemici; le risposte cliniche, inoltre, sono state ottenute rapidamente e si sono dimostrate più durature nel corso del tempo. È stato ugualmente confermato il profilo di tollerabilità del farmaco stesso, in particolare per quanto riguarda la tossicità ematologica e la possibilità di incorrere in un evento infettivo.

La popolazione arruolata in questo studio è stata molto vicina alla pratica clinica quotidiana, e ciò ha reso i risultati più facilmente fruibili ed applicabili anche al di fuori del setting sperimentale.