

## **STUDI SULLA TERAPIA DELLE MPN Ph-**

La definizione delle basi molecolari delle neoplasie mieloproliferative ha consentito di giungere allo sviluppo di terapie molecolari mirate, quali i farmaci JAK inibitori, attivi soprattutto nel controllo dei sintomi collegati alla malattia e della splenomegalia in pazienti affetti da mielofibrosi, e nel controllo dei sintomi e della proliferazione eritroide in pazienti affetti da policitemia vera. Anche se l'efficacia di tali molecole in termini di remissione molecolare è risultata modesta, la terapia con ruxolitinib sembra essere associata a un incremento della sopravvivenza globale in pazienti con mielofibrosi.

Sono stati presentati i risultati dei seguenti studi clinici con Ruxolitinib in pazienti affetti da mielofibrosi e policitemia vera:

### **-Studio COMFORT I (S. Verstovsek, S354)**

Al completamento del quinto anno di follow up sono stati confermati i dati relativi all'efficacia e al profilo di tossicità di ruxolitinib in pazienti affetti da mielofibrosi.

Dopo un follow up mediano di 268 settimane, dei 155 pazienti randomizzati a ruxolitinib, 43 erano ancora in trattamento, mentre dei 154 pazienti randomizzati a placebo, 111 sono passati ad assumere ruxolitinib. Alla settimana 24, pazienti randomizzati a ruxolitinib hanno ottenuto una riduzione media del volume splenico dal baseline pari al 31,6%; tale risultato è stato mantenuto nel tempo nei pazienti che hanno proseguito il trattamento, con una riduzione media del volume splenico del 37,6% a 264 settimane. Per quanto riguarda la sopravvivenza mediana (OS) i pazienti trattati con ruxolitinib sono favoriti rispetto a quelli arruolati nel braccio con placebo (69 e 82 pazienti deceduti rispettivamente nei bracci ruxolitinib e placebo). La sopravvivenza globale mediana, inoltre non è stata raggiunta nei pazienti trattati con ruxolitinib. La tossicità ematologica interessa generalmente le prime settimane di trattamento, mentre dopo la 24° settimana di trattamento si assiste a una stabilizzazione nei valori di emoglobina e piastrine. I principali eventi avversi non ematologici sono rappresentati da riattivazioni di infezioni da virus herpes zoster (10,3% dei pazienti) e basaliomi (7,7% dei pazienti).

### **-Studio JUMP (F. Passamonti, P296)**

L'agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha approvato l'impiego di ruxolitinib in pazienti affetti da mielofibrosi a rischio IPSS intermedio 2 o elevato, sulla scorta dei risultati degli studi COMFORT. Lo studio JUMP, invece, è uno studio di fase 3b, che ha consentito di estendere il trattamento con ruxolitinib anche a pazienti con mielofibrosi con IPSS intermedio 1, oltre a pazienti con IPSS intermedio 2 o alto, e splenomegalia pari o superiore a 5 cm dall'arcata costale. In tale studio sono stati arruolati 700 pazienti con IPSS intermedio 1, per i quali la terapia con ruxolitinib ha consentito di ottenere dati di efficacia e sicurezza simili a quelli osservati negli studi COMFORT. In particolare, i principali effetti collaterali di grado 3 e 4 sono risultati di natura ematologica: anemia (22% dei pazienti) e piastrinopenia (10% dei pazienti), che hanno portato a interruzione del trattamento nell'1 e 2% dei pazienti, rispettivamente. Gli effetti collaterali non ematologici di grado 3 e 4 hanno interessato meno del 2% dei pazienti e sono rappresentati da problematiche infettive nella maggior parte dei casi (infezioni delle vie urinarie, herpes zoster, rinofaringiti). Per quanto riguarda i tassi di risposta, alla settimana 24 il 62% dei pazienti ha ottenuto una riduzione della splenomegalia pari o superiore al 50% rispetto al *baseline* e il 21% dei pazienti pari al 25-50%. Tali risultati sono stati confermati anche dopo 48 e 72 settimane di trattamento. Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, non sono state osservate differenze nei pazienti arruolati nello studio JUMP rispetto alle curve

di sopravvivenza attese nei pazienti con DIPSS intermedio 1, dato l'esiguo periodo di osservazione.

La terapia con ruxolitinib è quindi risultata sicura ed efficace anche in pazienti con mielofibrosi a rischio intermedio 1.

#### -Studio RESPONSE (A.M. Vannucchi, S454)

Lo studio RESPONSE è uno studio di fase 3, volto a valutare efficacia e sicurezza di ruxolitinib versus la migliore terapia disponibile (BAT), in pazienti affetti da policitemia vera resistenti o intolleranti a idrossiurea, con splenomegalia. Ruxolitinib è risultato superiore a BAT per quanto riguarda controllo dell'ematocrito, riduzione del volume splenico e miglioramento dei sintomi correlati alla malattia. Ruxolitinib sembra inoltre in grado di determinare una riduzione nel carico allelico di *JAK2* V617F, documentato nell'intervallo fino a 4 anni dall'inizio del trattamento (percentuale media di riduzione del carico allelico dal *baseline* pari a -12,2%, -18,3%, -22%, -30%, -38,1%, -34,9%, and -40% alle settimane 32, 56, 80, 112, 144, 176 e 208, rispettivamente). I pazienti in trattamento con la terapia standard, invece, non hanno presentato una riduzione del *burden* allelico alla settimana 32 (riduzione media dal *baseline* pari a 1,2%), contrariamente agli 80 pazienti che sono successivamente passati ad assumere ruxolitinib (riduzione del carico mutazionale per *JAK2* V617F pari a -6,3%, -6,7%, -10,4%, -15,7%, -17,8% e -13% a 32, 56, 80, 112, 144 e 176 settimane dopo il crossover, rispettivamente). Due su 102 pazienti valutabili (2%), randomizzati nel braccio ruxolitinib, hanno raggiunto una risposta molecolare completa (CMR) alle settimane 143 e 144, mentre tra i pazienti che hanno iniziato ad assumere ruxolitinib dopo il *crossover*, 1/94 (1,1%) ha ottenuto una CMR alla settimana 123. Non è stata identificata una correlazione tra risposta molecolare e durata della malattia ematologica né con la riduzione del volume splenico.

#### -Studio RESPONSE-2 (F. Passamonti, S112)

Lo studio RESPONSE-2 è uno studio randomizzato, il cui scopo è valutare l'efficacia e la sicurezza di ruxolitinib in confronto alla miglior terapia disponibile (BAT), in pazienti affetti da Policitemia vera senza splenomegalia, intolleranti o resistenti a idrossiurea.

Dalle prime analisi dopo 28 settimane di terapia è emerso che:

- ruxolitinib è in grado di garantire un miglior controllo dell'ematocrito (Hct < 45% nel 62% dei pazienti in trattamento con ruxolitinib e nel 19% di quelli randomizzati a BAT) e di consentire l'ottenimento di risposte ematologiche complete (CHR) in un numero maggiore di pazienti rispetto a quanto osservato con la terapia standard (CHR nel 23% dei pazienti in terapia con ruxolitinib versus 5% dei pazienti trattati con BAT)

- l'80% dei pazienti in trattamento con ruxolitinib versus il 40% dei pazienti con BAT non necessitano di salassi

- ruxolitinib consente anche un miglior controllo dei sintomi secondari alla PV (ottenuta riduzione > 50% dello score MPN-SAF nel 45% dei pazienti in trattamento con ruxolitinib versus il 22,7% dei pazienti in BAT) e del prurito acquagenico

- il profilo di tossicità di ruxolitinib in questa categoria di pazienti è sovrapponibile a quanto osservato negli studi precedenti (tossicità ematologica, prevalentemente di grado 1 e 2, e aumentato rischio infettivo).

Lo studio RESPONSE-2 pertanto ha dimostrato che ruxolitinib è un farmaco ben tollerato e superiore alla terapia standard nel controllo dell'ematocrito senza necessità di salassi e nel miglioramento dei sintomi correlati alla malattia, in pazienti affetti da Policitemia vera resistente o intollerante a idrossiurea, senza splenomegalia.

-Presentazione dei risultati di studi con formulazioni di Anagrelide a rilascio modificato:

-Studi BIO-ANA con GALE-401 (S. Verstovsek, P675)

L'impiego di formulazioni di anagrelide con profili farmacocinetici differenti rispetto alla formulazione standard ha lo scopo di ridurre i livelli plasmatici al picco, responsabili dei principali effetti collaterali (cefalea, diarrea, edema, palpitazioni, dolori addominali), mantenendo la minima concentrazione efficace per ridurre la conta piastrinica. 98 volontari sani e 18 pazienti affetti da MPN sono stati arruolati in 5 studi di fase 1 (BIO-ANA101, 102, 103, 104, 105) e uno studio di fase 2 con GALE-401, una formulazione di anagrelide a rilascio controllato. Nei volontari sani i principali effetti collaterali durante l'assunzione di GALE-401 sono rappresentati da cefalea, dolore lombare e agli arti, palpitazioni e disturbi gastroenterici. Nello studio di fase 2 in pazienti con MPN, i pazienti trattati con GALE-401 hanno mostrato in percentuale minore i classici effetti collaterali del trattamento con anagrelide, in particolare per quanto riguarda eventi avversi severi di grado 3 o 4. Inoltre, 5 pazienti precedentemente intolleranti ad anagrelide, hanno proseguito senza problemi la terapia con GALE-401. GALE-401 sembra quindi offrire un profilo di sicurezza e tollerabilità migliore rispetto ad anagrelide.

-Studio Anathromb (H. Gisslinger, P297)

Anathromb (AR) è una nuova formulazione di anagrelide a rilascio prolungato, che è stata recentemente valutata in uno studio di fase 3, in comparazione con anagrelide, allo scopo di testarne la non inferiorità in un gruppo di pazienti affetti da trombocitemia essenziale ad alto rischio. Lo studio ha arruolato 106 pazienti, di cui 91 non erano mai stati trattati in precedenza con anagrelide. Entrambi i trattamenti sono risultati efficaci nel controllo della conta piastrinica, per cui è stata dimostrata la non inferiorità di Anathromb rispetto ai preparati commerciali. Il trattamento con Anathromb è stato inoltre ben tollerato, con un profilo di tossicità simile a quello di anagrelide. La formulazione a rilascio prolungato offre il vantaggio di una schedula di monosomministrazione giornaliera.

-Risultati di studi di combinazione (Balliu M, P287)

L'attivazione costitutiva del *pathway* JAK/STAT in presenza delle mutazioni *driver* alla base delle MPN determina la deregolazione di altri *pathway* di *signaling* intracellulare, inclusa la via PI3K/mTOR, contro la quale sono in corso di sperimentazione farmaci con azione inibitoria. In particolare è stata valutata in modelli *in vitro* e *in vivo* la combinazione di inibitori di PI3K (BKM120), inibitori di mTOR (RAD001) e Ruxolitinib, in termini di completa inattivazione di STAT5. *In vitro*, la combinazione di queste tre molecole ha mostrato attività sinergica maggiore nel ridurre la proliferazione di linee cellulari con mutazione *JAK2* V617F, con più intensa inibizione di STAT5, rispetto a combinazioni doppie (BKM120+Ruxolitinib o RAD001+Ruxolitinib). *In vivo*, topi *JAK2* V617F-mutati trattati con la tripla combinazione hanno mostrato miglior controllo della splenomegalia rispetto a topi sottoposti a monoterapia e controlli.

La combinazione di inibitori di JAK1/2 e PI3K/mTOR, data l'azione sinergica di tali farmaci mediata da target differenti a livello di STAT5, potrebbe rappresentare un efficace approccio terapeutico in pazienti affetti da MPN.