

AGGIORNAMENTI SU PROTOCOLLI CLINICI SPERIMENTALI NELLE NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE PRESENTATI AL CONGRESSO EUROPEO DI EMATOLOGIA 2022

E-Congress in modalità anche virtuale – Vienna Giugno 2022

S195 MOMENTUM: PHASE 3 RANDOMIZED STUDY OF MOMELOTINIB (MMB) VERSUS DANAZOL (DAN) IN SYMPTOMATIC AND ANEMIC MYELOFIBROSIS (MF) PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH A JAK INHIBITOR

MOMENTUM: studio di fase III randomizzato di Momelotinib vs Danazolo in pazienti sintomatici e anemici affetti da mielofibrosi, precedentemente trattati con JAK inibitori.

Nel presente report sono stati analizzati i dati preliminari di 94 pazienti trattati con Momelotinib (MMB) e 38 pazienti trattati con Danazolo (DAN) da almeno 24 settimane. Gli effetti collaterali principali di MMB descritti erano piastrinopenia, infezioni e neuropatia periferica. MMB è risultato significativamente superiore a DAN in termini di risposta su: sintomi di malattia (migliorati nel 24.6% rispetto al 9.2%), riduzione della milza (ridotta di un quarto delle sue dimensioni nel 40% dei casi rispetto al 6.2%) ed anemia (con l'azzeramento delle trasfusioni nel 35.4% dei pazienti rispetto al 16.9%). Gli autori segnalano anche una tendenza a migliore della sopravvivenza raggiunta nel gruppo trattato con MMB rispetto a DAN a 24 settimane, risultati da confermare con dati a lungo termine in questo sottogruppo di pazienti. Si ritiene che questi dati possano supportare una futura approvazione del farmaco negli Stati Uniti, con una potenziale commercializzazione già nel 2023.

S196 ROPEGINTERFERON ALFA-2B ACHIEVES PATIENT-SPECIFIC TREATMENT GOALS IN POLYCYTHEMIA VERA: FINAL RESULTS FROM THE PROUD-PV/CONTINUATION-PV STUDIES

Efficacia di ropeginterferon alfa-2B nei pazienti affetti da policitemia vera: risultati finali degli studi Proud-PV/Continuation-PV

All'EHA 2022 sono stati presentati i risultati dell'analisi dell'intera coorte di pazienti a 6 anni dall'inizio dello studio. La coorte completa comprendeva 95 pazienti nel braccio ropeginterferone alfa-2b e 74 inclusi nel braccio di controllo. Il carico sintomatologico, stimato con il questionario TSS si è mantenuto costante nel corso degli anni, senza differenze significative tra i due bracci di trattamento. Durante il 6° anno di trattamento non sono stati necessari salassi per mantenere l'ematocrito <45% nell'81,4% dei pazienti ropeginterferone alfa-2b rispetto al 60% dei pazienti nel braccio di controllo. La riduzione della carica allelica della mutazione *JAK2V617F* al di sotto dell'1% (per quelli che all'inizio dello studio l'avevano >10%) è stata documentata nel 20.7% dei pazienti in trattamento con ropeginterferone alfa-2b vs l'1.4% di quelli nel braccio di controllo. Inoltre, la sopravvivenza libera da eventi (inclusi l'evoluzione in mielofibrosi, la morte, le trombosi) nei 6 anni è risultata significativamente più elevata nei pazienti trattati con ropeginterferone alfa-2b.

S197 NAVITOCCLAX PLUS RUXOLITINIB IN JAK INHIBITOR-NAÏVE PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS: PRELIMINARY SAFETY AND EFFICACY IN A MULTICENTER, OPEN-LABEL PHASE 2 STUDY

Navitoclax + Ruxolitinib in pazienti affetti da mielofibrosi che non hanno mai assunto JAK inibitori: dati preliminari di sicurezza ed efficacia in uno studio multicentrico di fase II.

All'EHA 2022 sono stati presentati i primi risultati dello studio di fase 2 nel quale viene testata la combinazione di ruxolitinib (l'attuale standard of care) e navitoclax (un inibitore di BCL2 e BCL-XL) nella mielofibrosi. I criteri di inclusione prevedevano splenomegalia, una classe di rischio DIPSS \geq intermedio-1 e che i pazienti non avessero mai assunto farmaci JAK o BET inibitori. L'endpoint primario consisteva nella riduzione del volume della milza di almeno il 35% (SVT35), i secondari la riduzione dei sintomi di almeno il 50% (TSS50), della fibrosi midollare ed il controllo dell'anemia. Dei 32 pazienti che ad ottobre 2021 hanno ricevuto il farmaco, l'SVT35 è stato raggiunto nel 75% dei casi in un qualunque punto dello studio. La TSS50 è stata raggiunta nel 56% dei casi. Gli eventi avversi di grado 3 o maggiore più frequenti sono stati piastrinopenia (34%); anemia (31%); neutropenia (19%). In conclusione, la combinazione dei due farmaci è stata ben tollerata ed ha mostrato una buona risposta sulle dimensioni della milza e sul controllo dei sintomi.

S198 BET INHIBITOR PELABRESIB (CPI-0610) COMBINED WITH RUXOLITINIB IN PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS — JAK INHIBITOR-NAÏVE OR WITH SUBOPTIMAL RESPONSE TO RUXOLITINIB — PRELIMINARY DATA FROM THE MANIFEST STUDY

Il BET inibitore Pelabresib in combinazione con Ruxolitinib in pazienti affetti da mielofibrosi che non hanno mai assunto JAK inibitori oppure con risposta subottimale a ruxolitinib; dati preliminari dello studio MANIFEST

Pelabresib (CPI-0610) è un BET inibitore che deregola l'espressione del gene NF-kb e altri geni della pathway. I dati preliminari dello studio di fase 2 MANIFEST (in corso) dimostrano che Pelabresib in combinazione con Ruxolitinib, sia nei pazienti che non hanno mai assunto JAK inibitori (braccio 3) che nei pazienti con risposta subottimale agli stessi (braccio 2), determina una riduzione del volume splenico di almeno il 35% (68%) e del 50% dei sintomi (56%), con buona tolleranza (eventi avversi più comuni: trombocitopenia, anemia); inoltre il 16% dei pazienti sono diventati indipendenti dalle trasfusioni. Il 31% (braccio 3) e il 25% (braccio 2) dei pazienti hanno ottenuto un miglioramento della fibrosi midollare >1 grado. Sulla base di questi dati è stato avviato lo studio randomizzato, in doppio cieco, di fase III MANIFEST-2 per valutare sicurezza ed efficacia di Pelabresib in combinazione a Ruxolitinib per pazienti con MF che non hanno mai assunto JAK inibitori.

P1027 RESPONSES TO AVAPRITINIB IN PATIENTS WITH ADVANCED SYSTEMIC MASTOCYTOSIS: HISTOPATHOLOGIC ANALYSES FROM EXPLORER AND PATHFINDER CLINICAL STUDIES

Efficacia di Avapritinib nei pazienti affetti da Mastocitosi sistemica: analisi istopatologica dagli studi clinici EXPLORER e PATHFINDER

La mastocitosi sistemica (SM) è caratterizzata dalla mutazione *KIT* D816V in circa il 95% dei casi. Avapritinib è un potente inibitore di *KIT* D816V approvato in US per pazienti con SM avanzata (AdvSM) in base ai risultati degli studi di fase I EXPLORER e fase 2 PATHFINDER. La valutazione midollare è stata eseguita alla diagnosi, dopo 8 e dopo 24 settimane dall'inizio del trattamento. Le dosi del farmaco erano <200 mg, 200 mg, e >300 mg. Sono stati arruolati 193 pazienti e l'88% presentava la mutazione di *KIT* D816V. Il trattamento ha dimostrato una riduzione dell'infiltrato mastocitario rapido (sin dopo 8 settimane) e pronunciate (dalla settimana 24) sia alla valutazione morfologica e immunofenotipica dell'aspirato midollare, che alla biopsia midollare. Inoltre in quest'ultimo caso è stata anche dimostrata una riduzione delle fibrosi midollare nei pazienti in cui era presente inizialmente. Questi risultati hanno quindi supportato l'utilizzo di Avapritinib anche al di fuori di studi clinici.

P1033 A PHASE 2 STUDY OF THE LSD1 INHIBITOR IMG-7289 (BOMEDEMSTAT) FOR THE TREATMENT OF ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA (ET)

Uno studio clinico di fase II dell'inibitore di LSD1 Bomedemstat per il trattamento della trombocitemia essenziale

Bomedemstat è un inibitore orale di LSD1, recentemente uno studio di fase 2 ne ha valutato l'efficacia e la sicurezza, arruolando un totale di 44 pazienti con diagnosi di TE che già avevano assunto una prima terapia citoriduttiva. L'84% di questi pazienti ha ottenuto dopo 24 settimane una risposta duratura per quanto riguarda la conta piastrinica, e l'89% dei pazienti con leucocitosi ha visto una riduzione di questo parametro, mantenendo parallelamente stabili i valori di emoglobina. Dei pazienti sintomatici all'inizio della terapia, il 69% ne ha riferito un significativo miglioramento già dopo 12 settimane. In un solo paziente si è verificato un evento avverso correlabile alla terapia, mentre gli eventi più comuni sono stati rappresentati da disgeusia, astenia, stipsi e dolori articolari, con un totale di 6 pazienti che hanno interrotto la terapia. Presto verrà programmato per l'uso di Bomedemstat uno studio di Fase III.