

**AGGIORNAMENTI DALLA 9° CONFERENZA SULLA RICERCA TRASLAZIONALE NELLE
NEOPLASIE MIEOPROLIEFRATIVE**
Organizzata in modalità virtuale a Maggio 2022 dalla Scuola Europea di Ematologia (ESH)

PACRITINIB

Nel corso dell'ultimo incontro dell'ESH (Scuola Europea di Ematologia) sono stati presentati i dati relativi al profilo di efficacia e sicurezza sull'uso di pacritinib, un inibitore orale di JAK2/IRAK1 impiegato in pazienti con mielofibrosi avanzata che, nella maggior parte dei casi, presentavano anche una moderata e severa trombocitopenia. La trombocitopenia è infatti un fattore di rischio avverso nei pazienti con mielofibrosi, essendo associata a riduzione della sopravvivenza, aumento del rischio di evoluzione leucemica, aumento del rischio di sanguinamento, aumento dei sintomi e soprattutto peggioramento della qualità di vita. Il trattamento prolungato con pacritinib si è dimostrato ben tollerato in questo gruppo di pazienti. Inoltre, uno studio retrospettivo che ha analizzato i dati degli studi PAC203 e PERSIST-2 ha concluso che pacritinib alla dose di 200 mg 2 BID potrebbe rappresentare la prima opzione terapeutica nella mielofibrosi con citopenie, in cui presenta una significativa attività nella riduzione dei sintomi e del volume della milza con eventi avversi complessivamente inferiori rispetto alla migliore terapia disponibile e alle altre dosi di pacritinib.

ROPEGINTERFERON ALFA-2B (BESREMI)

Il ropeginterferone alfa-2b (nome commerciale: Besremi) è una recente formulazione di interferone che ne migliora la tollerabilità e permette di ridurre la frequenza di somministrazione. Il farmaco è approvato in Europa per il trattamento della policitemia vera (PV) in assenza di splenomegalia, dove permette di contenere la proliferazione tumorale. L'uso di ropeginterferone alfa-2b è stato recentemente approfondito all'interno di uno studio Giapponese, in cui 29 pazienti hanno ricevuto dosi crescenti del farmaco ogni 2 settimane per 12 mesi. Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre i parametri ematologici d'interesse (ematocrito, piastrine, globuli bianchi), permettendo a 8 pazienti (27.6% del totale) di sospendere il ricorso a salassi terapeutici entro l'anno di trattamento. Per quanto riguarda la sicurezza, eventi avversi, sebbene lievi, sono emersi in tutti i pazienti ma solo in un caso si è presentata la necessità di sospendere la terapia. Gli eventi avversi più comuni durante il trattamento sono stati alopecia e sintomi simil-influenzali quali stanchezza, febbre e dolori muscolari.

BODEMEMSTAT

LSD1 (Lysine Specific Demethylase 1), un enzima coinvolto nella regolazione epigenetica, è cruciale per lo sviluppo della trombocitemia essenziale (TE). Bomedemstat, un inibitore di LSD1 assunto per via orale, è attualmente in corso di sperimentazione. All'ESH 2022 sono stati presentati i risultati preliminari dello studio di fase 2 (IMG-7289-CTP-201): a novembre

2021, 37 pazienti sono stati arruolati e 36 hanno ricevuto il farmaco. In tutti i 29 pazienti che hanno ricevuto il farmaco per almeno sei settimane, si è verificato un calo della conta piastrinica ed in 26 di questi si è mantenuta consistentemente sotto 400.000/uL. Nel 71% dei pazienti si è verificata una riduzione dei sintomi associati alla malattia secondo lo score MPN-TSS. Il farmaco è stato generalmente ben tollerato, con pochi effetti collaterali (il più frequente è stato la diseugesia). In conclusione, bomedemstat si è dimostrato sicuro ed efficace nella TE e pertanto è in pianificazione uno studio di fase 3.

I MODELLI PROGNOSTICI NELLE NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE (Prof. Alessandro M. Vannucchi)

L'importanza degli score prognostici nelle neoplasie mieloproliferative è nel guidare la scelta terapeutica. Per la policitemia vera (PV) lo score di rischio trombotico suddivide in rischio alto o basso sulla base di età >60 anni e/o pregressi eventi trombotici. Ulteriori fattori di Rischio, tra cui una carica allelica della mutazione JAK2V617F >50% e un rapporto elevato tra neutrofili e linfociti (NLR>5) hanno dimostrato di aumentare il rischio per le trombosi venose ma non arteriose. Nella trombocitemia essenziale (TE) lo score in uso (IPSET-thrombosis revisionato) individua 4 gruppi di rischio sulla base di età, storia di trombosi e presenza della mutazione JAK2V617F. Score prognostici per la sopravvivenza (MIPSS ET-PV) che includono leucocitosi e mutazioni specifiche, sono validati ma non guidano ad oggi la scelta terapeutica. Diversa è l'importanza degli score di sopravvivenza nella mielofibrosi (IPSS, DIPSS, DIPSS-plus), che combinano la presenza di fattori sfavorevoli (anemia, leucocitosi, età, sintomi, presenza di blasti, cariotipo) e individuano 4 gruppi con sopravvivenza decrescente. Negli score più recenti (MIPSS70, MIPSS70-plus) sono stati integrati la presenza di mutazioni ad alto rischio, il grado di fibrosi e il cariotipo; e questo consente di identificare pazienti con un rischio alto sottostimato dai modelli precedenti. Un nuovo score (Ruxo-REL RR6) si basa sulla risposta al ruxolitinib e determinerà nuove implicazioni cliniche ancora da definirsi.

COMBINAZIONI DI FARMACI NELLA MIELOFIBROSI (Dr. Ruben Mesa)

Il paziente con mielofibrosi presenta alto rischio trombotico, citopenie, splenomegalia, sintomi sistemici e rischio di progressione in leucemia acuta. I JAK-inibitori disponibili oggi in commercio sono il ruxolitinib, il fedratinib e il pacritinib (solo negli USA per pazienti con piastrine <50.000/uL). La scelta del JAK-inibitore dipende dal paziente e dalla fase di malattia, ma sono attivi numerosi trial di fase II e III che prevedono nuovi agenti in monoterapia o in combinazione con il ruxolitinib o altri JAK-inibitori, tutti con l'obiettivo di ottenere la riduzione del volume splenico, dei sintomi, della fibrosi e della carica allelica delle mutazioni driver. I trial attivi valutano i nuovi farmaci nel contesto della non risposta a JAK-inibitori (es. momelotinib, imetelstat) o in aggiunta a questi se la risposta è subottimale (es. luspatercept, navitoclax, parsiclisb, KRT-232). L'obiettivo futuro sarà selezionare la combinazione migliore da usare anche sulla base del sintomo principale dei pazienti (ad esempio il pacritinib potrebbe essere indicato nei pazienti con mielofibrosi e piastrinopenia, momelotinib, luspatercept e pelapresib in quelli con anemia, ruxolitinib o fedratinib in quelli con splenomegalia), così da creare un modello di terapie adattato al rischio e ai sintomi.