



**20 ANNI DI EMATOLOGIA
A TREVISO**

TREVISO | 18-20 NOVEMBRE 2021
Auditorium Fondazione Cassamarca

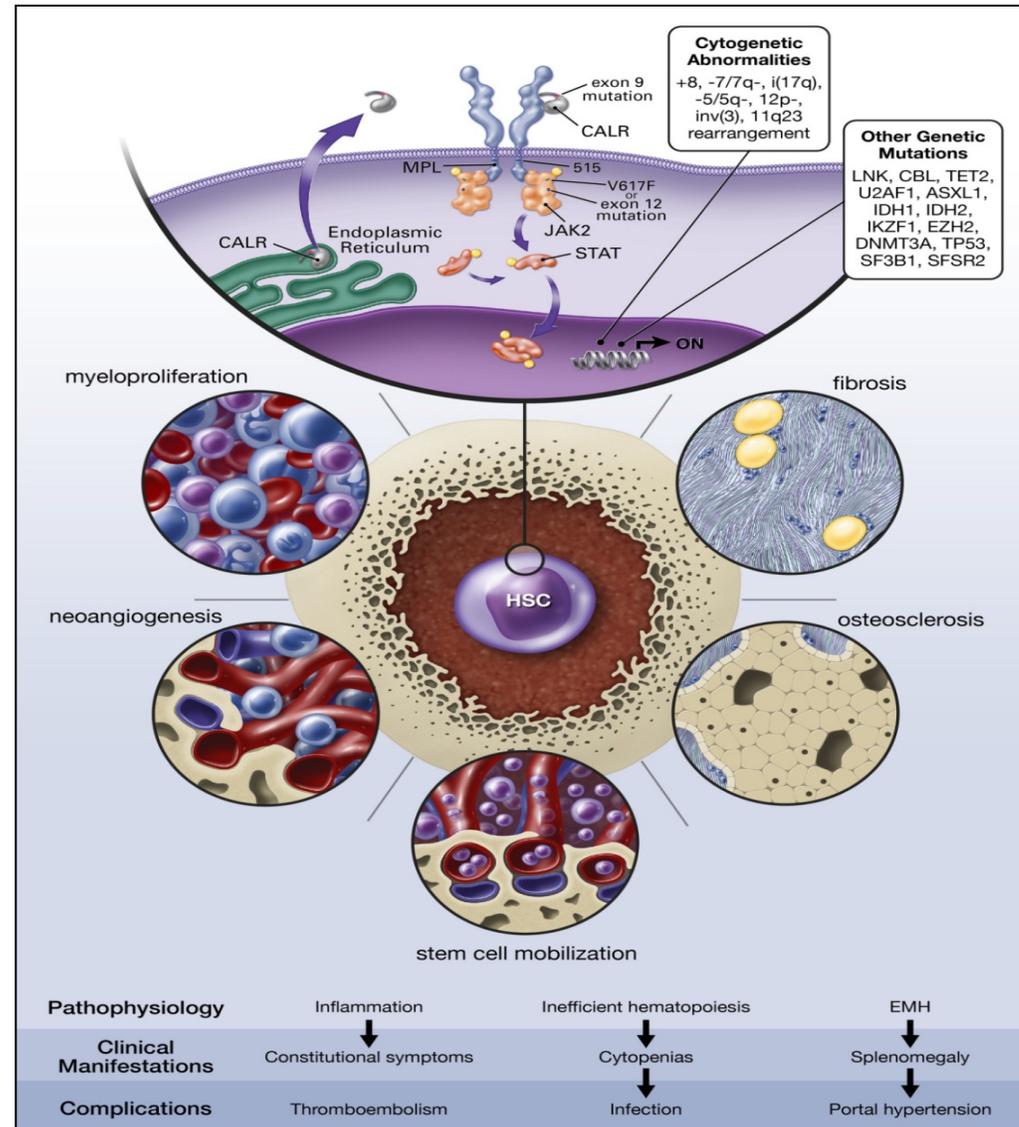
**I TRATTAMENTI «CHEMOTHERPY-FREE»:
A CHE PUNTO SIAMO?
NELLA MIELOFIBROSI**

Dr. Elisabetta Calistri

Disclosures of Elisabetta Calistri

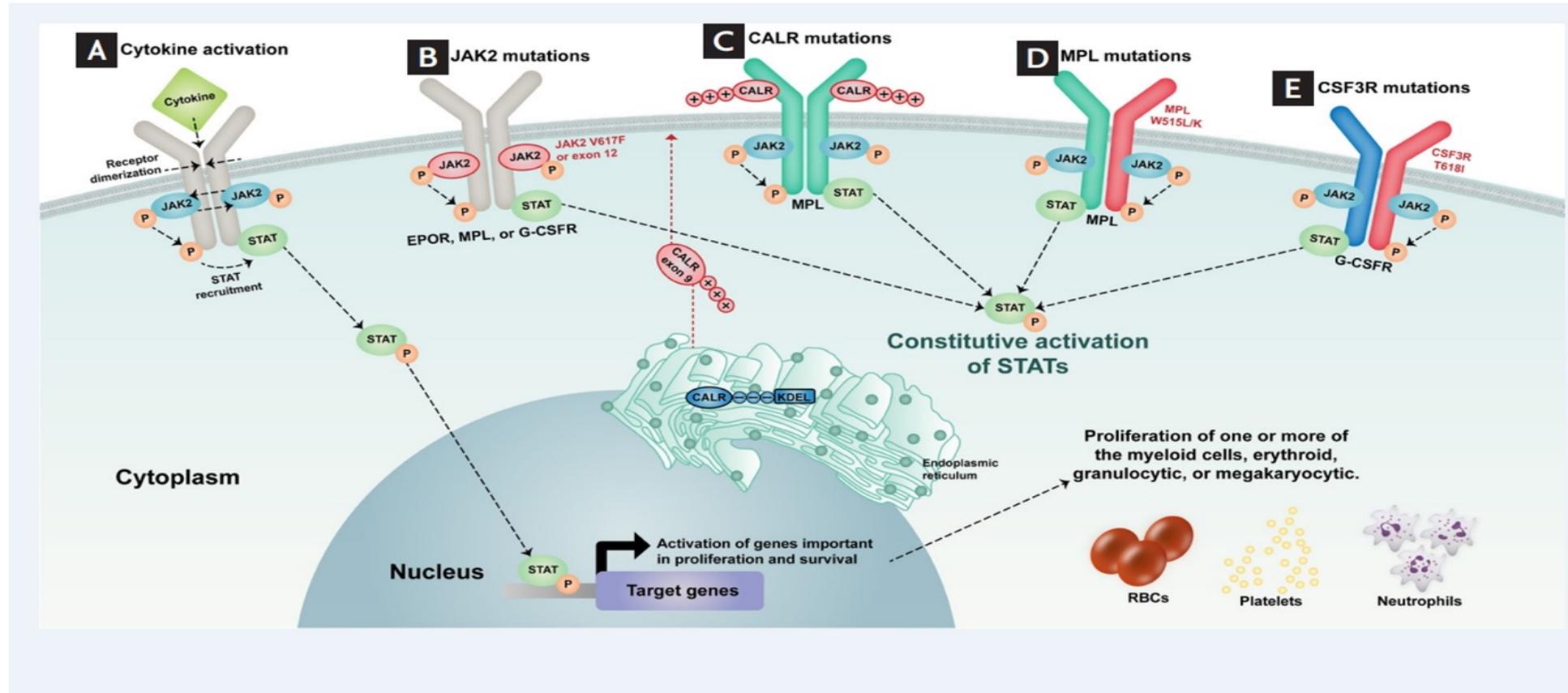
Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Novartis Oncology						X	

FISIOPATOLOGIA DELLA MIELOFIBROSI



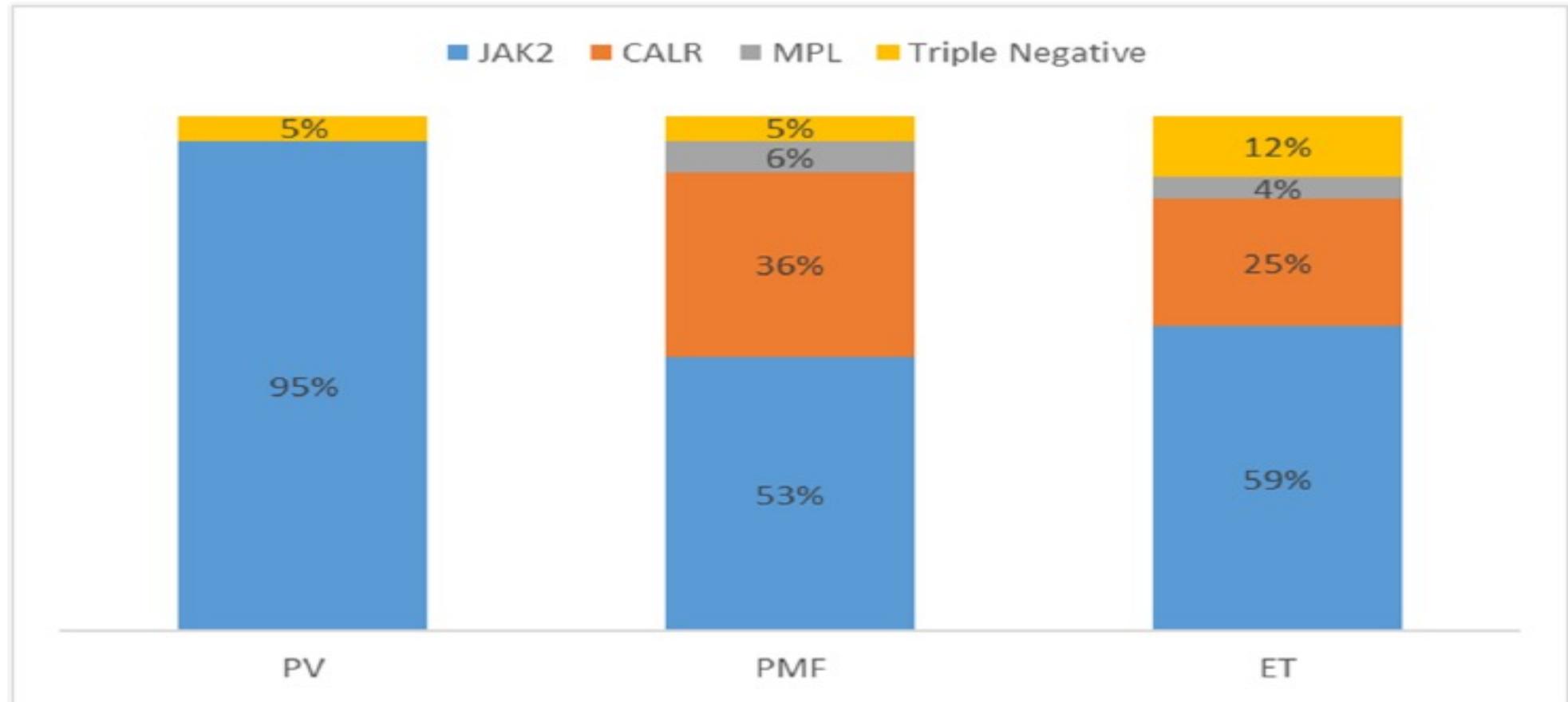
Garmey B. et al, Blood Rev 2000

ATTIVAZIONE COSTITUTIVA DEL PATHWAY JAK/STAT



Jang M. et al, KJIM 2020

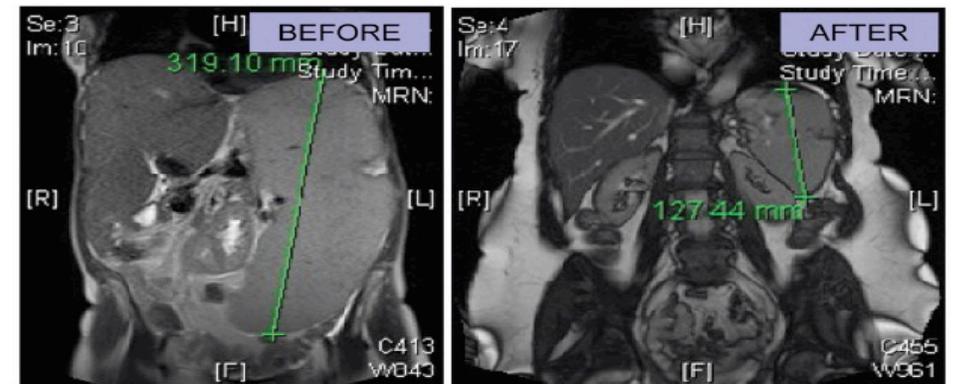
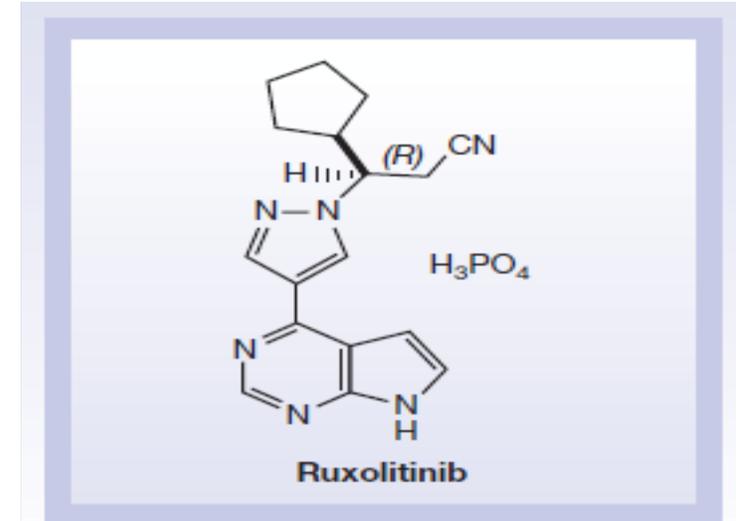
DRIVER MUTATIONS



Jang M. et al, KJIM 2020

RUXOLITINIB

- Ruxolitinib è un potente inibitore selettivo JAK1 e JAK2 (valori di IC50 di 3,3 nM e 2,8 nM rispettivamente)
- a tutt'oggi unico JAKi approvato da AIFA (nel 2011) per il trattamento dei pazienti con MF (ad rischio alto ed intermedio 1-2 sec DIPSS)

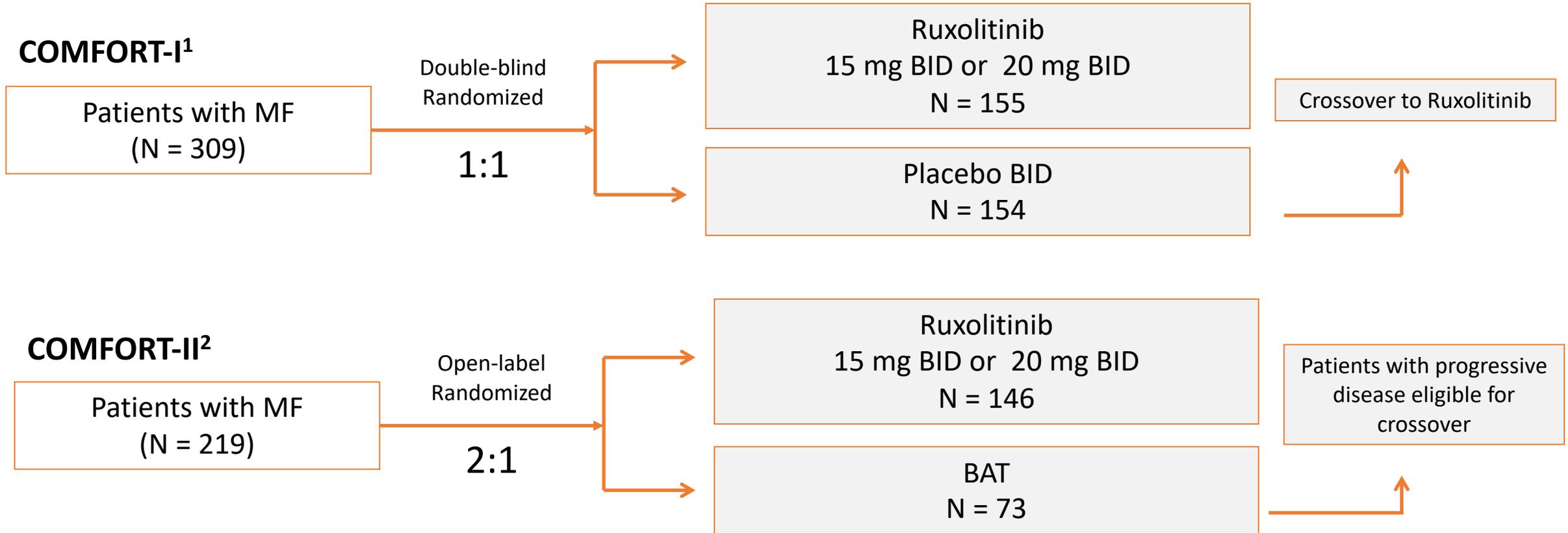


Deisseroth A. et al, Clin Canc Res 2012

Figure 1. Magnetic resonance imaging from a patient before and after 72 weeks of ruxolitinib therapy.



PHASE III TRIALS WITH RUXOLITINIB: STUDY DESIGNS



The primary endpoint: $\geq 35\%$ reduction in spleen volume from baseline to week 24 (COMFORT-I) or week 48 (COMFORT-II), as measured by MRI or CT

1. Verstovsek S, et al., *N Engl J Med.* 2012;366:799-807; 2. Harrison CN, et al., *N Engl J Med.* 2012;366:787-798.

PHASE III TRIALS WITH RUXOLITINIB: RISULTATI

Table 2. Efficacy results (studies 1 and 2)

Results of primary and secondary endpoints in study 1	Ruxolitinib	Placebo	P
	<i>N</i> = 155	<i>N</i> = 154	
% of patients with SVR \geq 35% at 24 ^a	42%	1%	<0.0001 ^c
% of patients with \geq 50% reduction of TSS ^b	46%	5%	<0.0001 ^c
Mean absolute change in TSS ^{b,d}	-8.6	+3.2	<0.0001 ^e
Mean % change of TSS from baseline ^{b,f}	-46%	+42%	<0.0001
Results of primary and secondary endpoints in study 2	Ruxolitinib	BAT	P
	<i>N</i> = 146	<i>N</i> = 73	
Spleen volume reduction \geq 35% ^g	29%	0%	<0.0001 ^c
Spleen volume reduction \geq 35% ^h	32%	0%	<0.0001 ^c

^aPrimary efficacy endpoint at week 24.

^bSecondary efficacy endpoint at week 24.

^cFisher exact test shows $P < 0.0001$.

^dMean absolute change from baseline to week 24.

^eWilcoxon rank-sum test.

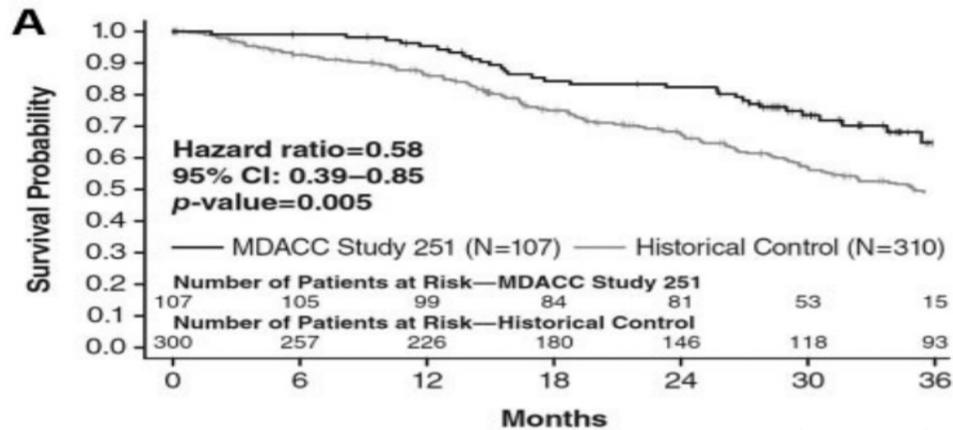
^fMean percentage change from baseline to week 24.

^gPrimary efficacy endpoint at week 48.

^hSecondary efficacy endpoint at week 24.

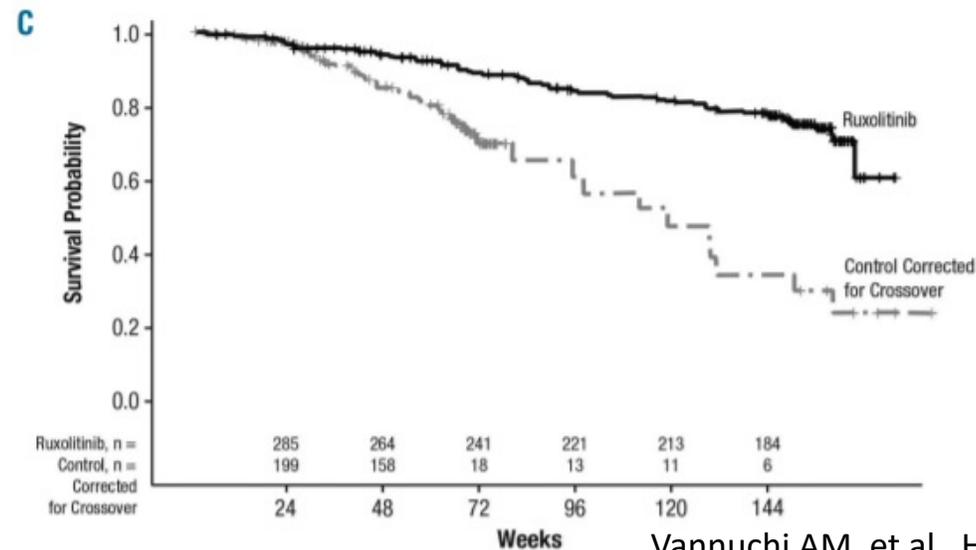
Deisseroth A. et al, Clin Canc Res 2012

RUXOLITINIB – IMPATTO SULLA SOPRAVVIVENZA



Verstovsek S. et al, Blood 2012

Casistica: 107 pazienti trattati con Ruxolitinib presso MDACC nello studio INCB1824-251 (fase 1-2) vs storico di pazienti da 3 diversi database (310 pazienti con caratteristiche sovrapponibili a quelle dei pazienti dello studio)



Vannuchi AM. et al, Hematologica 2015

Casistica: 301 pazienti trattati con Ruxolitinib (COMFORT-I 155; COMFORT-II 146) vs 227 pazienti (placebo 154; BET 73)

OS alla 144 wk 78% nel braccio Ruxolitinib vs 31% nel braccio di controllo aggiustato per il cross over

RUXOLITINIB: ELN-SIE evidence-based recommendations

SPENOMEGALIA

Ruxolitinib is recommended for improving splenomegaly in:

- Patients with intermediate-2- or high-risk disease and either symptomatic or severe splenomegaly (strong recommendation)
- Patients with intermediate-1-risk disease and either symptomatic or severe splenomegaly not responsive or intolerant to HU or IFN (weak recommendation)
- Patients with intermediate-1-risk disease and both symptomatic and severe splenomegaly not previously treated with any cytoreductive agent (weak recommendation)

SINTOMI

Ruxolitinib is recommended for improving disease-related symptoms in patients with a MPN10 score >44 or refractory severe itching (score >6) or unintended weight loss ($>10\%$ in the past 6 months) not attributable to other causes or unexplained fever (strong recommendation).

SOPRAVVIVENZA

Recommendations. The evidence supports a survival benefit associated with ruxolitinib but its quality according to GRADE was judged to be very low. Therefore, ruxolitinib should not be recommended uniquely for improving survival (weak recommendation).

Marchetti M. et al, Leukemia 2017

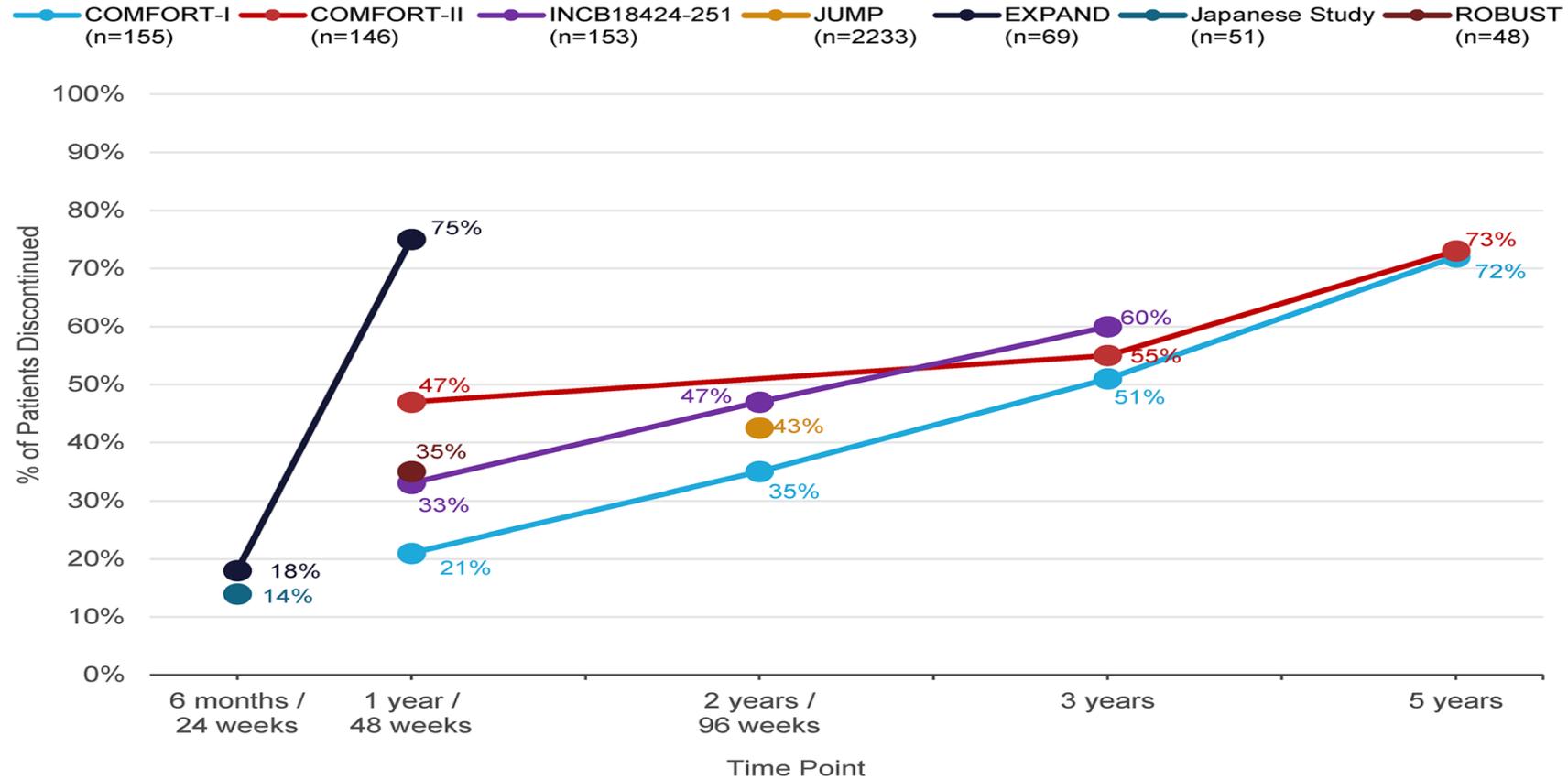
RUXOLITINIB – HEMATOLOGICAL SAFETY

Laboratory parameter	COMFORT-I ¹				COMFORT-II ²			
	Ruxolitinib N=155		Placebo N=151		Ruxolitinib N=146		Best available therapy N=73	
	%	%	%	%	%	%	%	%
	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3
Anemia	83.2	44.5	43.7	15.9	81.5	40.4	49.3	20.5
Thrombocytopenia	71.0	13.5	21.2	2.0	68.5	8.9	28.8	6.8
Neutropenia	18.7	7.1	4.0	3.3	12.3	6.2	8.2	1.4

The most frequently reported hematological adverse reactions in the phase 3 COMFORT studies included anemia (82.4%), thrombocytopenia (69.8%), and neutropenia (15.6%)

Verstovsek S, et al. N Engl J Med 2012
Harrison C, et al. N Engl J Med 2012

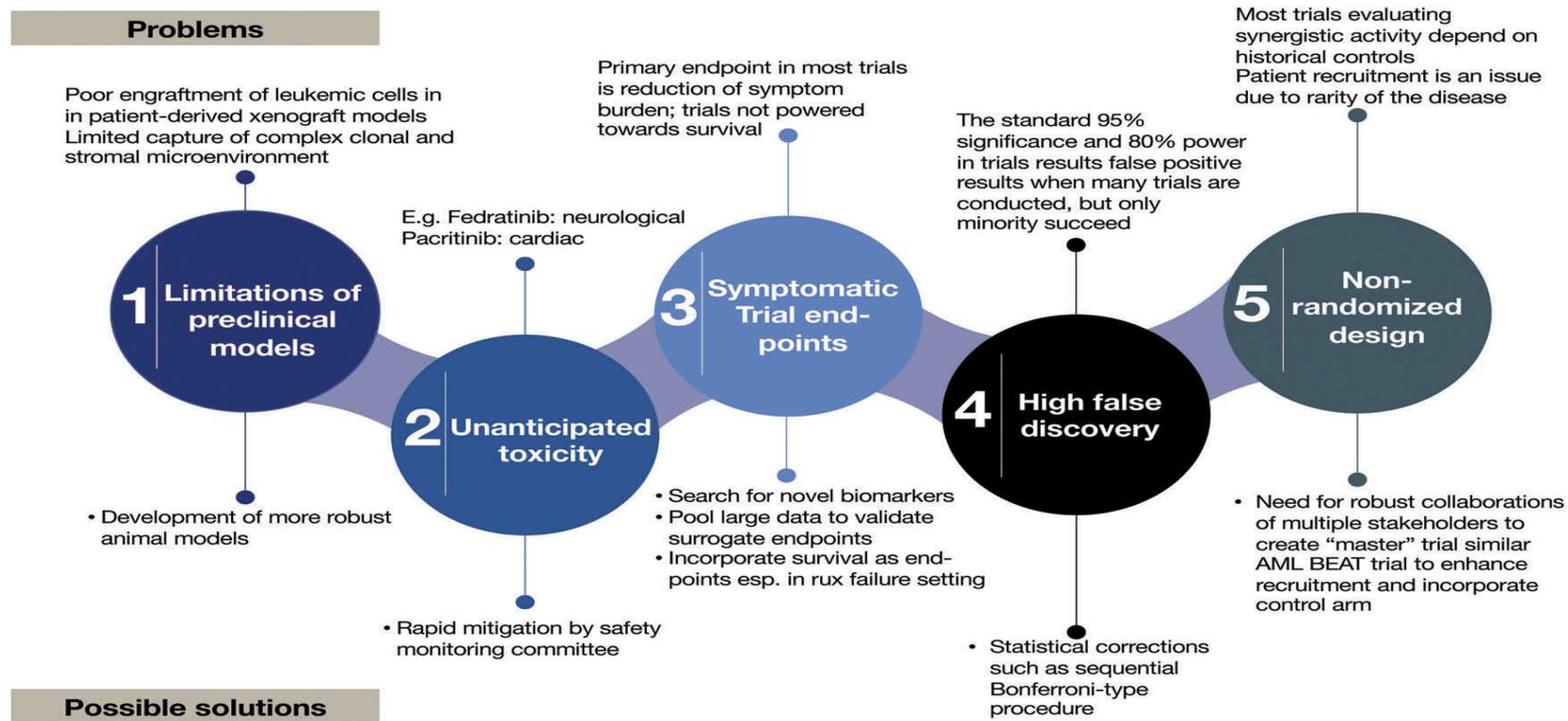
RUXOLITINIB – RATES OF DISCONTINUATION



Harrison C. et al, Ann Hematol 2020

SVILUPPO DI NUOVI JAKi

- ✓ L'outcome dei pazienti che sospendono Ruxolitinib è generalmente infausto con una sopravvivenza mediana che oscilla tra i 6 mesi e i 2 anni
- ✓ Dal 2011 al 2019 Ruxolitinib è stato l'unico JAKi approvato da FDA per il trattamento dei pazienti affetti da MF a rischio int o alto (in Italia è tutt'ora l'unico)

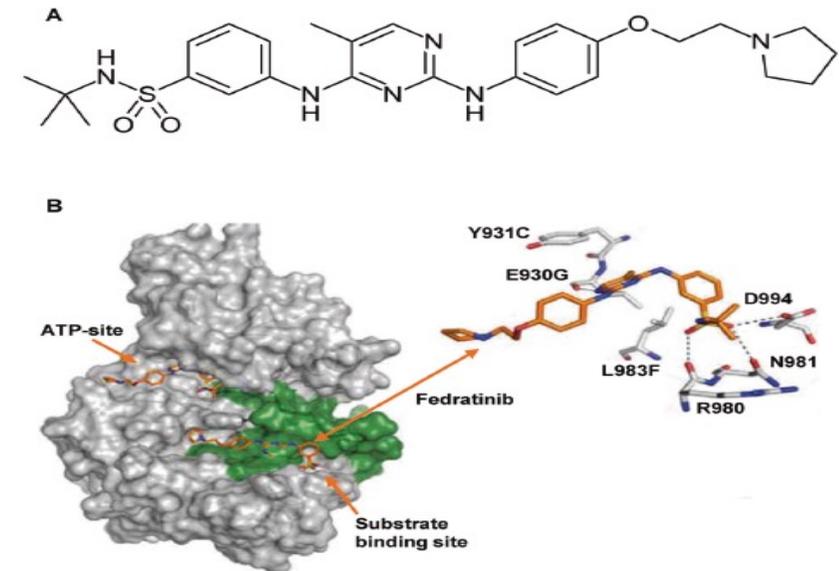


Bankar A et al., Exp Opin Invest Drugs 2020

FEDRATINIB

- Fedratinib è un inibitore di JAK2, FLT3 wt e mut e BRD4

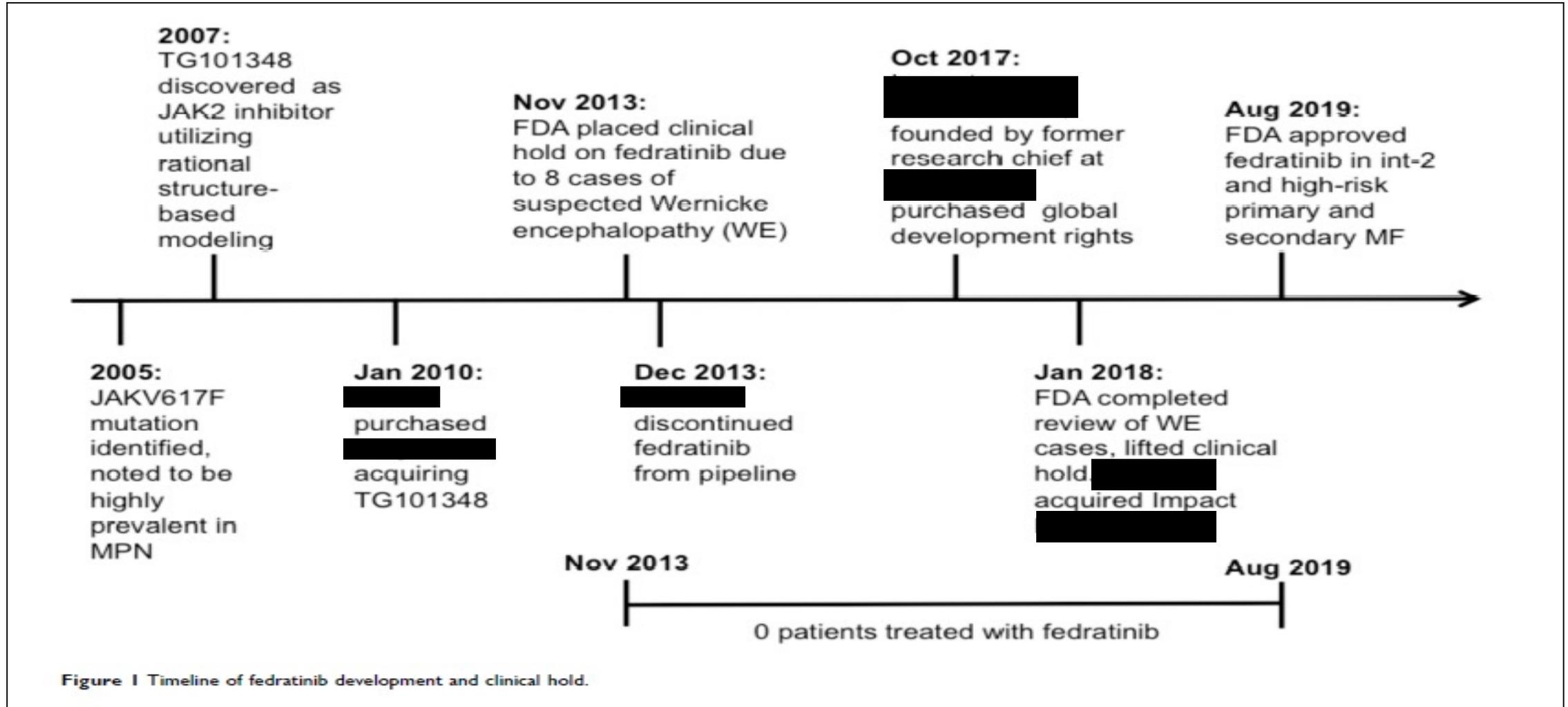
- approvato da FDA (nel 2019) per il trattamento dei pazienti con MF (ad rischio alto ed intermedio 2 sec DIPSS), in prima linea e nei pazienti intolleranti, refrattari o ricaduti post Ruxolitinib



Talpaz M, et al Leukemia 2021



TIMELINE OF FEDRATINIB DEVELOPMENT



Waksal J et al. OncoTargets and Therapy, 2021

REVISIONE DEI CASI DI ENCEFALITE IN CORSO DI TERAPIA CON FEDRATINIB – ASH 2017

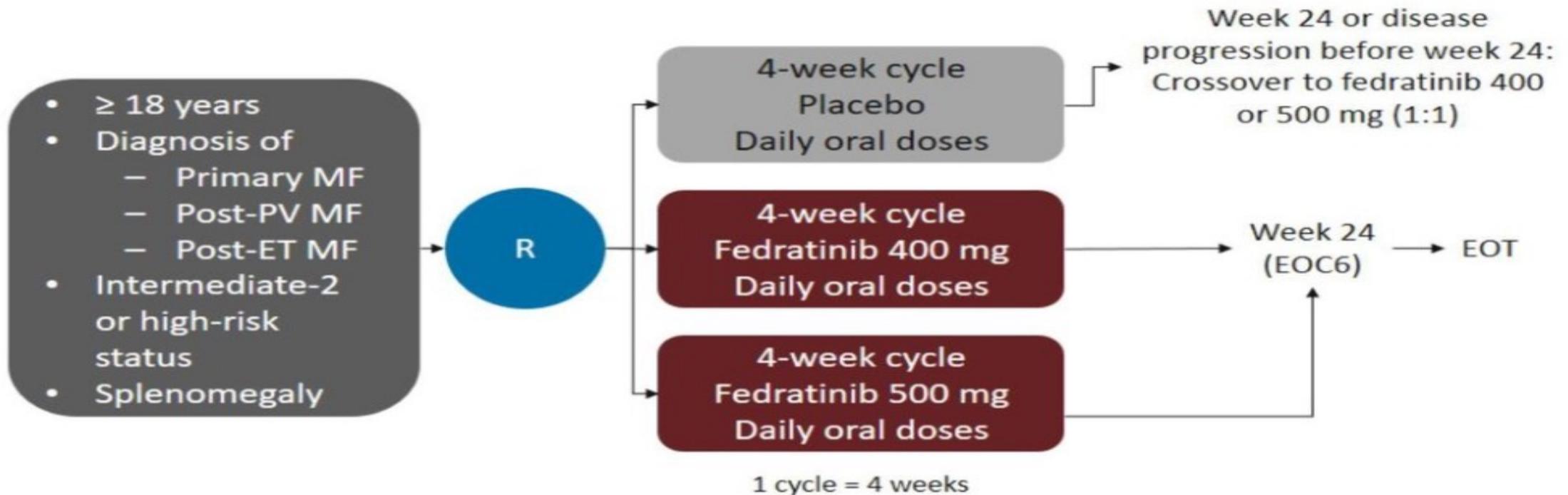
- Across 9 fedratinib trials enrolling 670 MPN or solid tumor patients
- 5 potential WE patients
- 1 subject had malnutrition related to protracted nausea and vomiting as well as clinical signs and MRI findings consistent with WE
- 2 subjects likely experienced WE, both of which recovered without a dose interruption, suggesting fedratinib does not inhibit thiamine absorption
- 2 inconclusive or not supportive of WE

No clear link between WE and fedratinib

Harrison CN, et al. *Blood*. 2017;130:4197.

PHASE III TRIALS WITH FEDRATINIB: STUDY DESIGNS

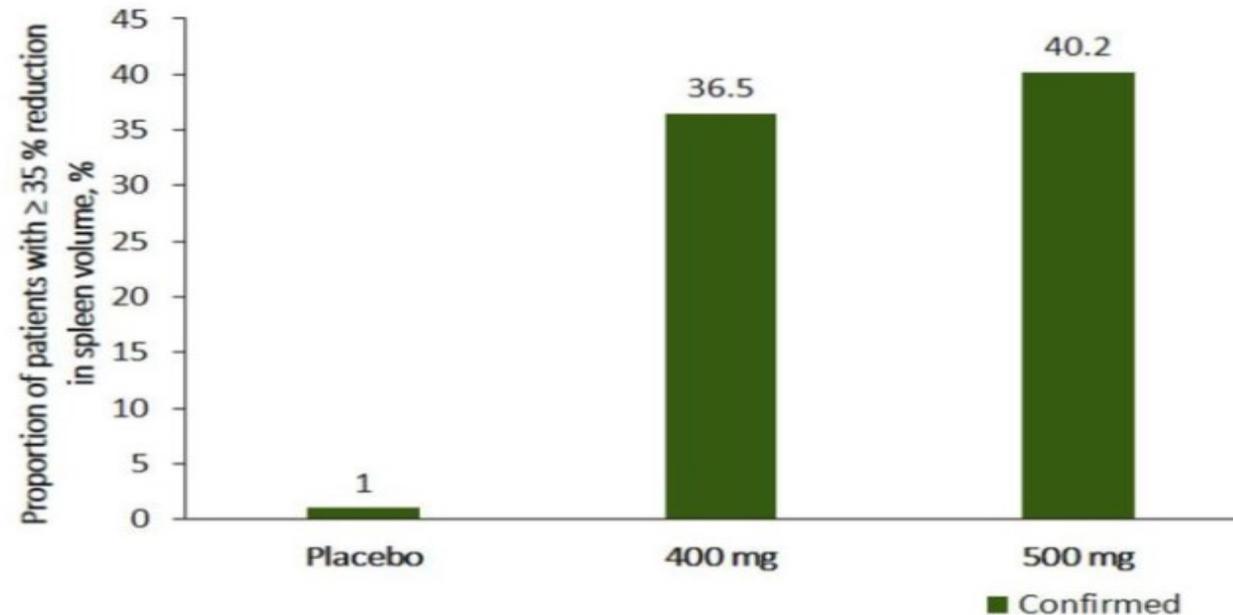
JAKARTA



Pardanani A et al., JAMA Oncol 2015

PHASE III TRIALS WITH FEDRATINIB RESULTS

Primary Endpoint: Spleen Response (ITT Population)

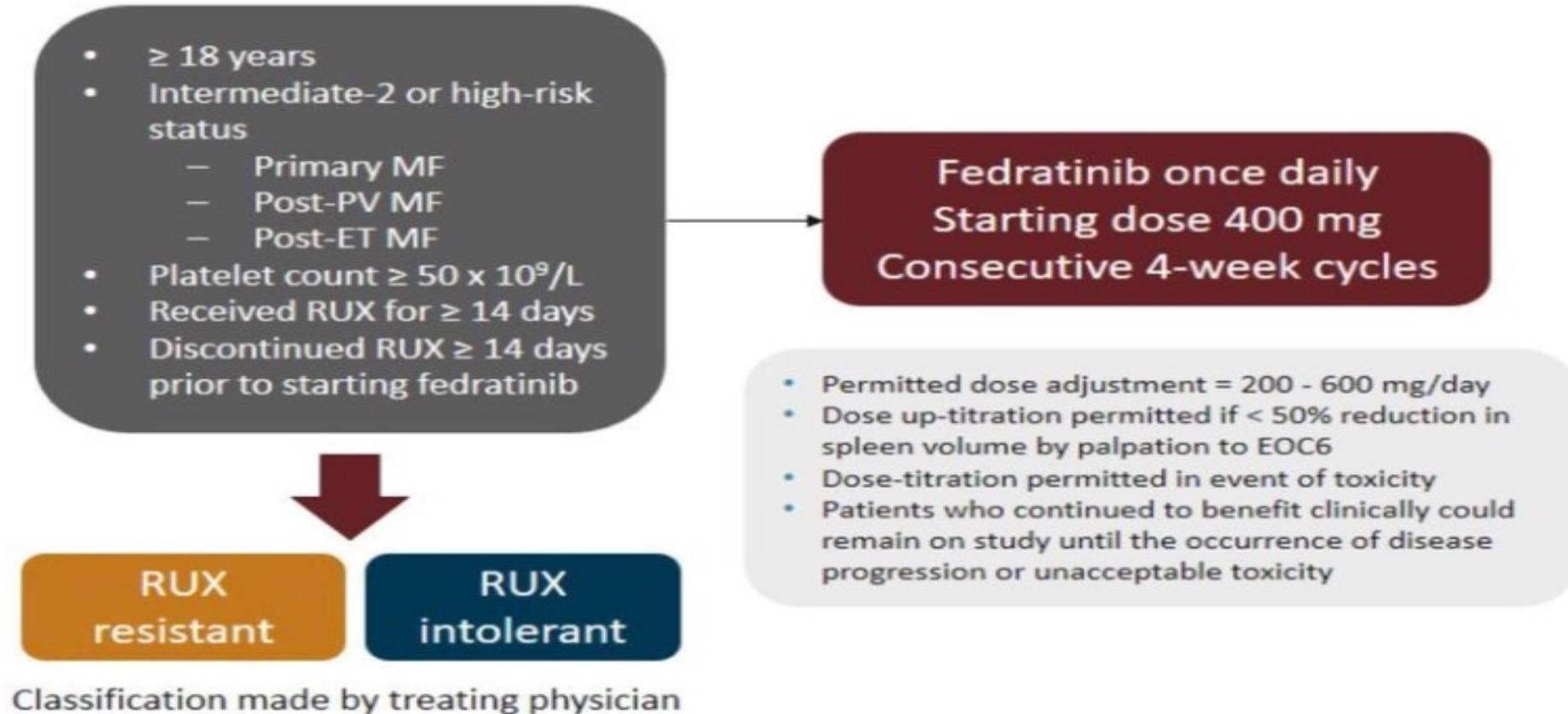


35/96 and 39/97 patients in the fedratinib 400-mg and 500-mg groups vs 1/96 in the placebo group ($P < .001$)

Pardanani A. et al. JAMA Oncol 2015

PHASE III TRIALS WITH FEDRATINIB: STUDY DESIGNS

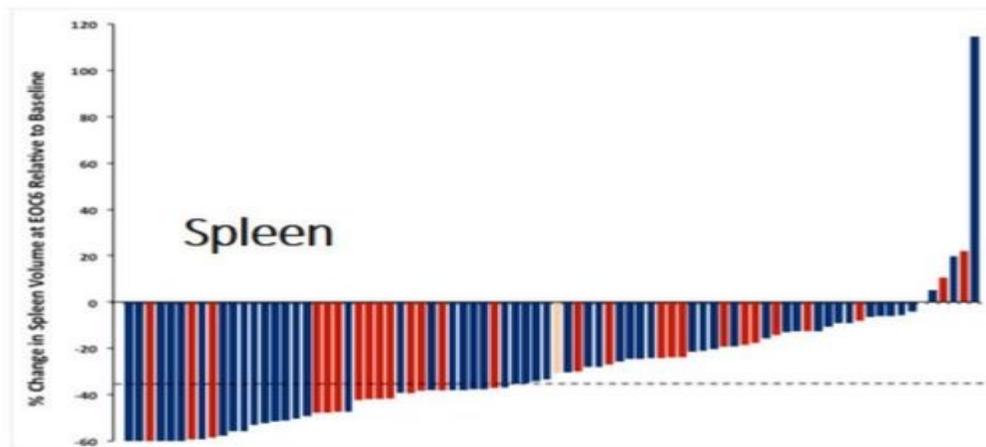
JAKARTA 2



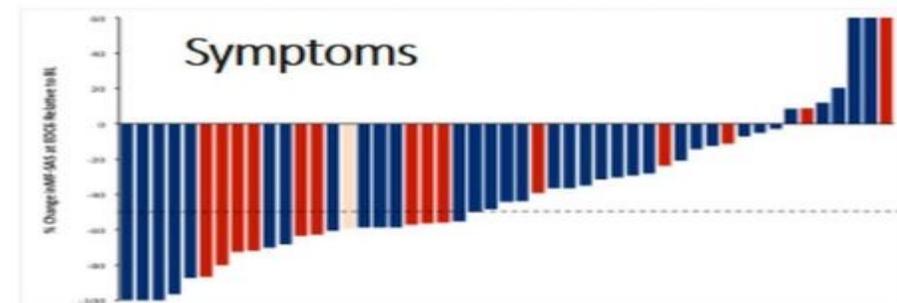
Harrison CN et al, Lancet Hematol, 2017

PHASE III TRIALS WITH FEDRATINIB: RESULTS

Fedratinib: Effective Second Line in MF — Results of JAKARTA 2



Resistant
Intolerant
Other



31% pazienti ottiene una SVR \geq 35% (24 wk)
27% pazienti ottiene una riduzione TSS \geq 50% (24 wk)

Harrison CN et al, Lancet Hematol, 2017

LIMITI DI RUXOLITINIB e FEDRATINIB

- ✓ Non migliorano le citopenie, non possono essere utilizzati in pazienti con $< 50.000/\text{mmc}$ piastrine
- ✓ Necessari frequenti aggiustamenti di dose in corso di terapia (spesso per tossicità ematologia), l'efficacia della terapia è largamente dose dipendente
- ✓ Hanno una limitata attività anticlonale e nella riduzione della fibrosi midollare
- ✓ Non riducono il rischio di progressione verso leucemia
- ✓ Limitatamente al Fedratinib: non è registrato per pazienti DIPSS int 1, presenta un certo grado di tossicità gastrointestinale, warning WE

TERAPIE IN FASE DI SVILUPPO

- NUOVI JAKi (Momelotinib, Pacritinib) per migliorare la gestione della tossicità ematologica
- NUOVI FARMACI FINALIZZATI A MODIFICARE LA BIOLOGIA DELLA MALATTIA
- ✓ Inibire i meccanismi di proliferazione e sopravvivenza della cellula staminale tumorale
- ✓ Agire a livello del microambiente per ridurre la fibrosi

MOMELOTINIB

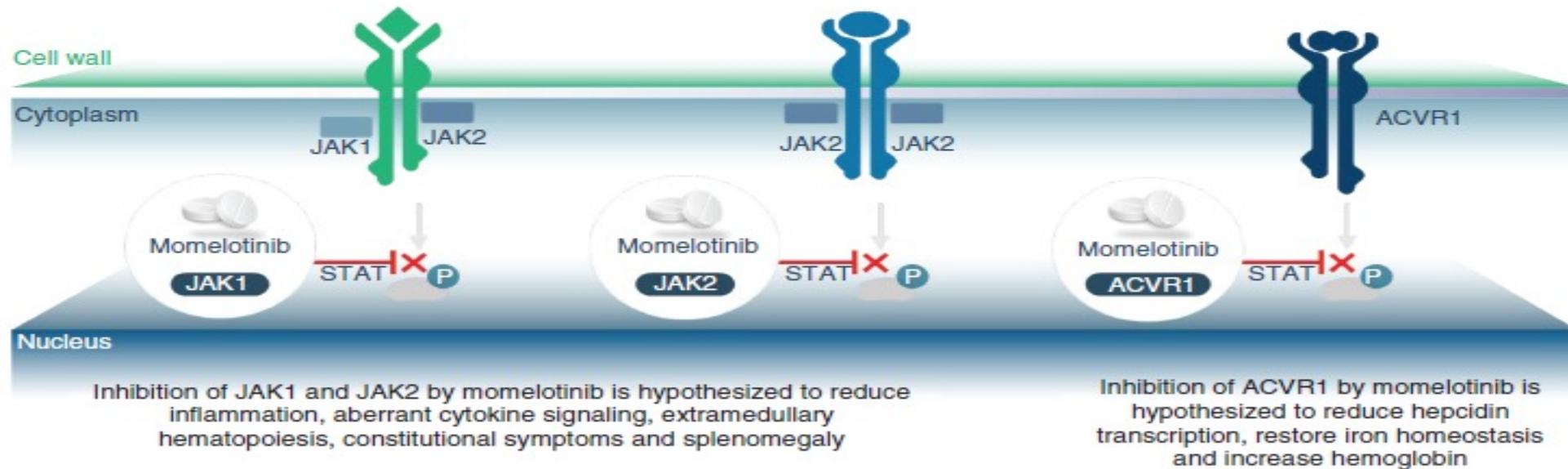


Figure 1. Momelotinib therapy has the potential to decrease inflammation, improve splenomegaly and normalize hemoglobin.

Verstovsek . Et al, Future Oncol 2021

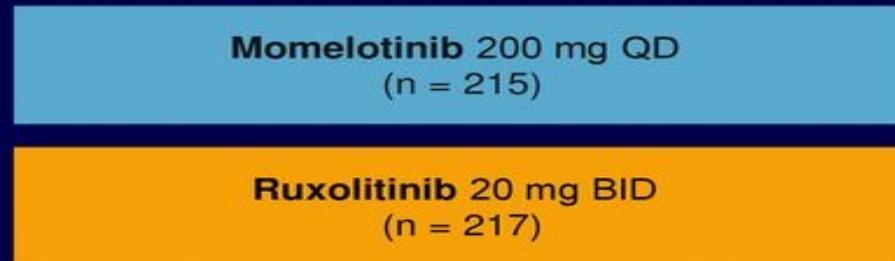
PHASE III TRIALS WITH MOMELOTINIB: STUDY DESIGNS

Simplify 1: Study Design

- Multicenter, randomized, double-blind, active controlled phase III study

Stratified by RBC transfusion dependence (yes or no), PLT count ($< 100 \times 10^9/L$, ≥ 100 to $\leq 200 \times 10^9/L$, or $> 200 \times 10^9/L$)

JAK inhibitor-naïve, transplant-ineligible pts with primary MF or post-ET/PV MF; high, int-2, or symptomatic int-1 risk; palpable splenomegaly ≥ 5 cm; PLT $\geq 50 \times 10^9/L$; PB blasts $< 10\%$
(N = 432)



Optional open-label momelotinib 200 mg QD through Wk 192

- Primary endpoint: SRR at Wk 24, defined as $\geq 35\%$ reduction in volume from BL by MRI or CT (noninferiority)
- Secondary endpoints: TSS improvement rate at Wk 24 (noninferiority); RBC transfusion rate, RBC transfusion independence rate, and RBC transfusion dependence rate at Wk 24 (superiority)

Mesa RA, et al. ASCO 2017. Abstract 7000.

Slide credit: clinicaloptions.com

PHASE III TRIALS WITH MOMELOVINIB: RESULTS

SIMPLIFY-1: Primary Endpoint, Spleen;
Secondary Endpoint, Reduction in Symptoms

	Spleen		Symptoms	
	MMB	RUX	MMB	RUX
N	215 (184 evaluable)	217 (204 evaluable)	211 (174 evaluable)	211 (190 evaluable)
Spleen response	26.5%	29%	Response rate	28.4% 42.4%

P = .011
MMB is noninferior to RUX

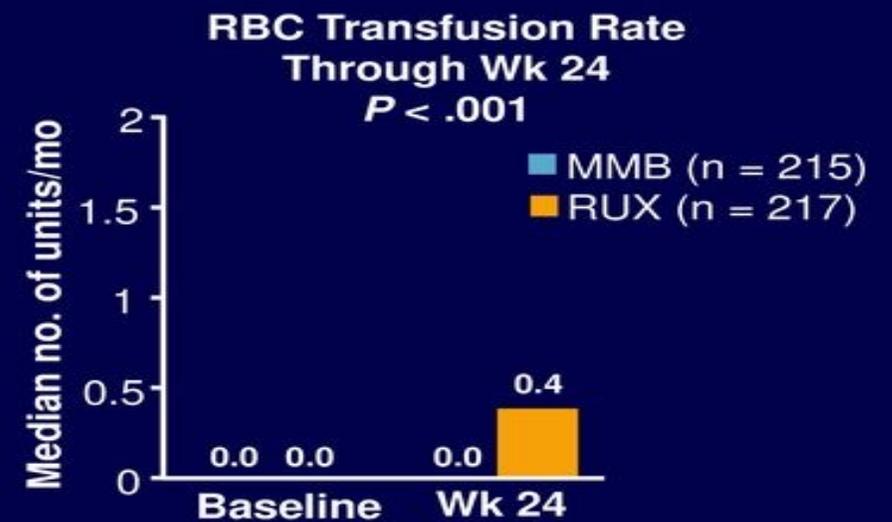
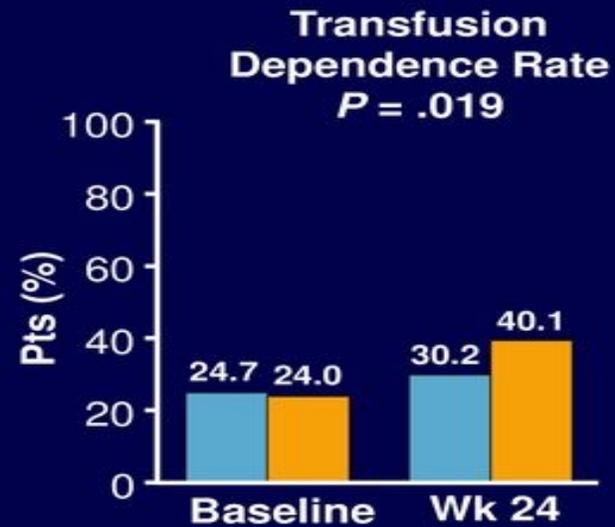
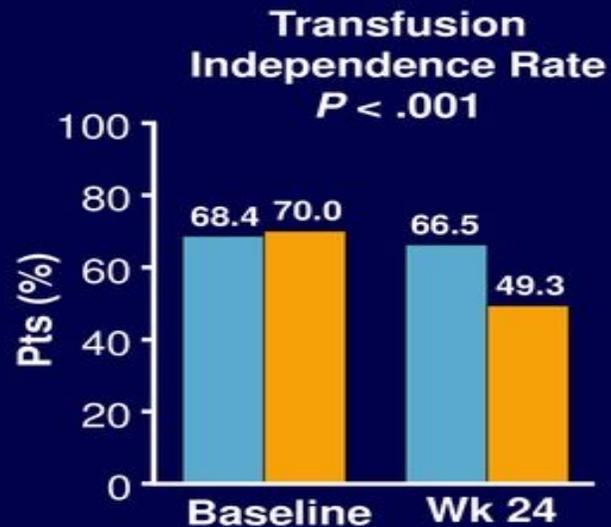
P = .98
MMB is inferior to RUX

Mesa RA, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:3844-3850.

PHASE III TRIALS WITH MOMELOTINIB: RESULTS

Simplify 1: Secondary Efficacy Outcomes

Transfusion-Related Endpoints at Wk 24



All P -values are nominal.

- Superiority of momelotinib established for all RBC transfusion endpoints

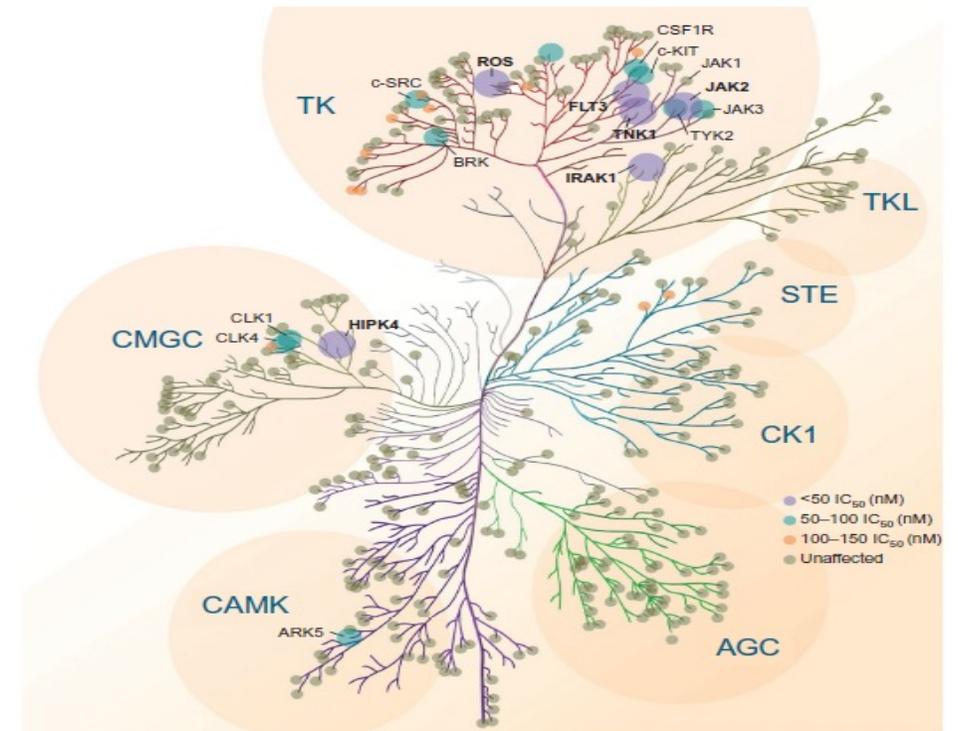
Mesa RA, et al. ASCO 2017. Abstract 7000. Reproduced with permission.

Slide credit: clinicaloptions.com

PACRITINIB

- Pacritinib è un inibitore selettivo JAK2, FLT3, IRAK1, c-fms, ROS1, TNK1

- la mancata inibizione di JAK1, unitamente all'inibizione dei pathways infiammatori mediati da IRAK1 e CSF1R possono almeno parzialmente spiegare la ridotta mielosoppressione indotta da Pacritinib



Singer J et al. J Exp Pharmacol 2017

PHASE III TRIALS WITH PACRITINIB: STUDY DESIGNS

PERSIST-1^(a,b)

- Primary/ secondary MF
- No exclusion for baseline PLT
- No prior JAK2 inhibitors allowed

2:1
R
(N = 327)

- PAC
400 mg QD
- BAT
(excluding RUX)

**Primary Endpoint
(Week 24)**
≥ 35% SVR

Secondary Endpoint
≥ 50% reduction in TSS

PERSIST-2^(c)

- Primary/ secondary MF
- PLT ≤ 100,000/ μ L
- Prior JAK2 inhibitors allowed

1:1:1
R
(N = 311)

- PAC
400 mg QD
- PAC
200 mg BID
- BAT
(including RUX)

**Co-Primary Endpoints
(Week 24)**
≥ 35% SVR

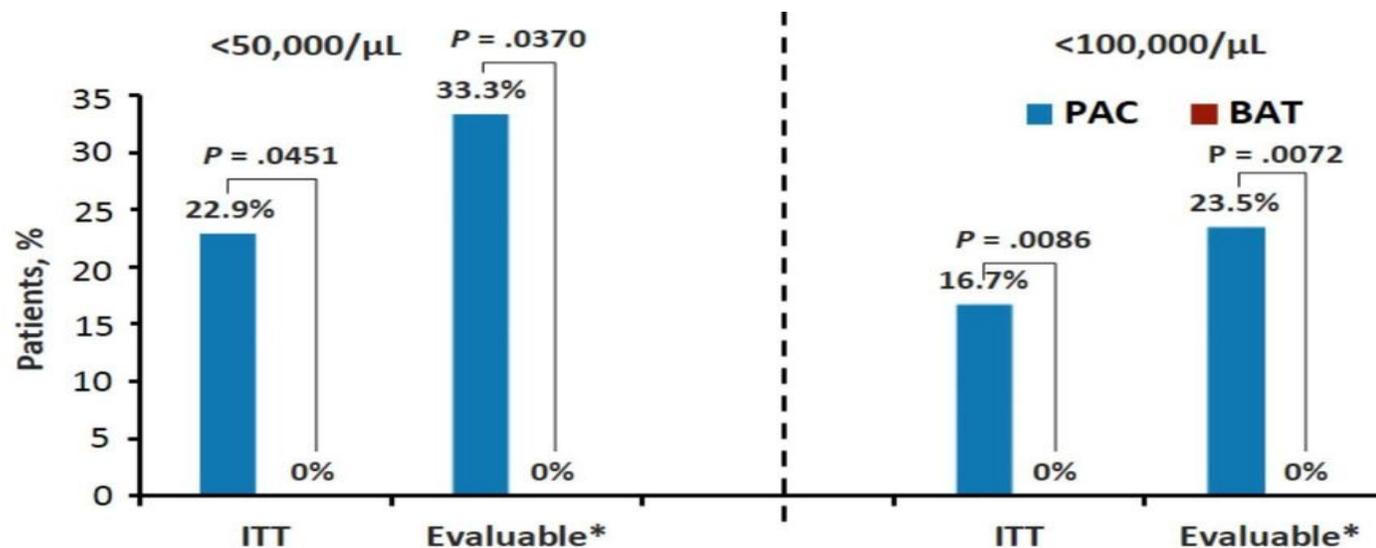
And
≥ 50% reduction in TSS

a. Mesa RA, et al. *Lancet Haematol.* 2017;4:e225-e236; b. Mesa R, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:3844-3850; c. Mascarenhas J, et al. *JAMA Oncol.* 2018;4:652-659.

PHASE III TRIALS WITH PACRITINIB: RESULTS, SPLEEN

Patients in the intention-to-treat and evaluable populations overall and by prespecified baseline platelet subgroups who achieved $\geq 35\%$ reduction in spleen volume at week 24

	Intention-to-treat			Evaluable		
	Pacritinib	BAT	p value	Pacritinib	BAT	p value
Overall	42/220 (19%)	5/107 (5%)	0.0003	42/168 (25%)	5/85 (6%)	0.0001
Platelets						
<100 000/ μ L	12/72 (17%)	0/34	0.0086	12/51 (24%)	0/24	0.0072
<50 000/ μ L	8/35 (23%)	0/16	0.045	8/24 (33%)	0/11	0.037

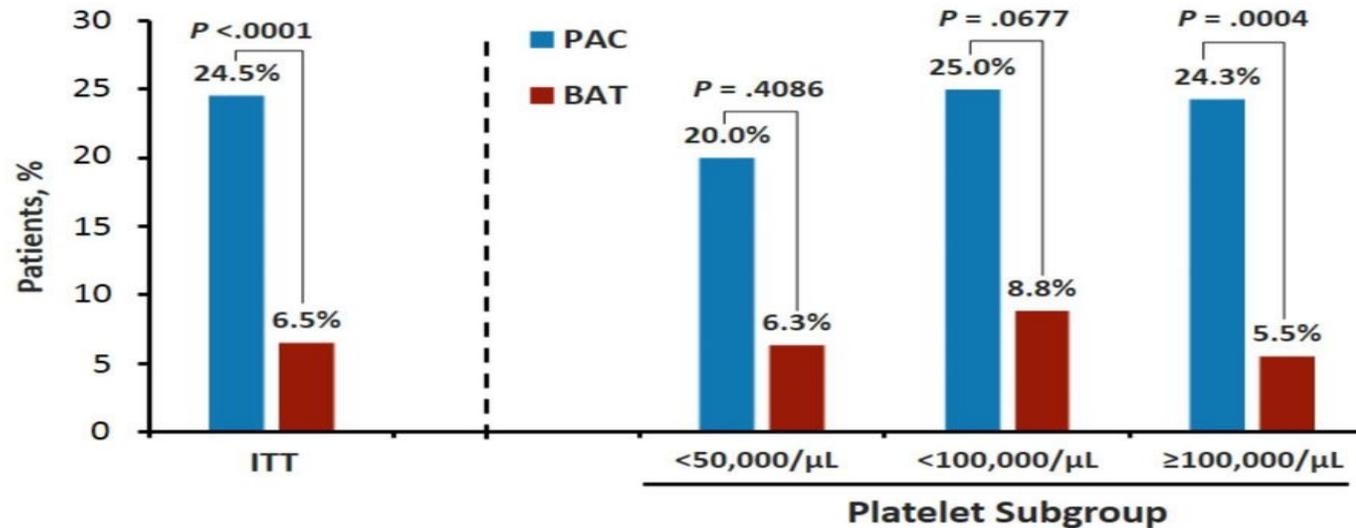


Mesa R. et al.,
Lancet Hematol 2017

PHASE III TRIALS WITH PACRITINIB: RESULTS, SYMPTOM IMPROVEMENT

Patients in the intention-to-treat population overall and prespecified platelet subgroups achieving $\geq 50\%$ reduction in Total Symptom Score 2.0 at weeks 24 and 48

	Week 24			Week 48		
	Pacritinib	BAT	p value	Pacritinib	BAT	p value
Overall	19/100 (19%)	5/48 (10%)	0.24	15/100 (15%)	0/48	0.0027
Platelets						
<100 000/ μL	7/28 (25%)	1/13 (8%)	0.40	3/28 (11%)	0/13	0.54
<50 000/ μL	3/11 (27%)	0/5	0.51	2/11 (18%)	0/5	1.0



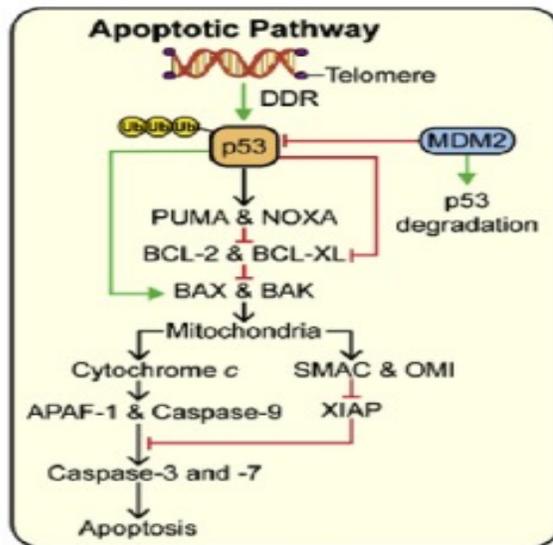
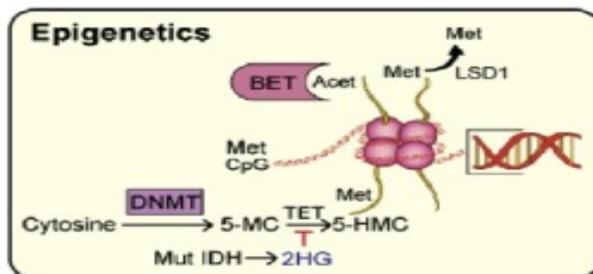
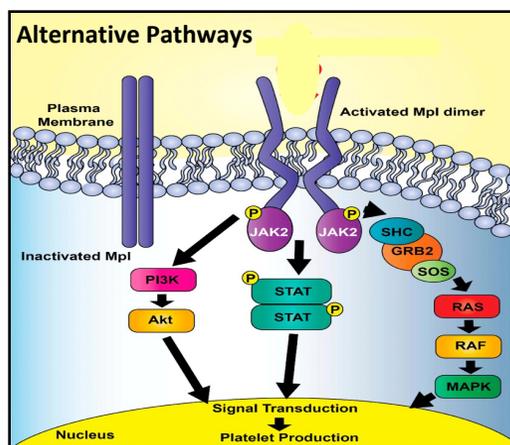
TSS and TSS 2.0 combined.

Mesa R. et al.,
Lancet Hematol 2017

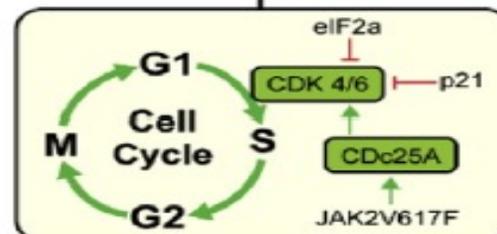
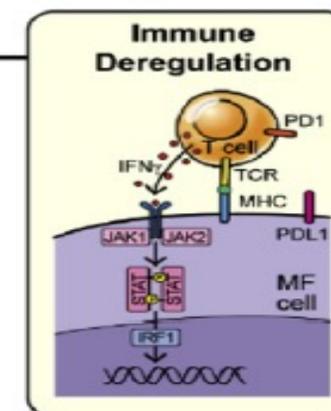
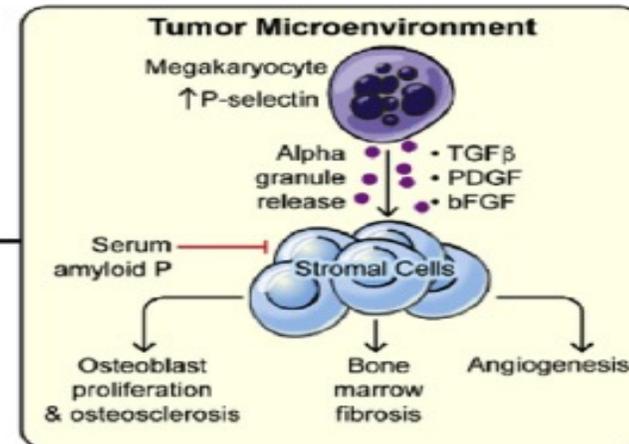
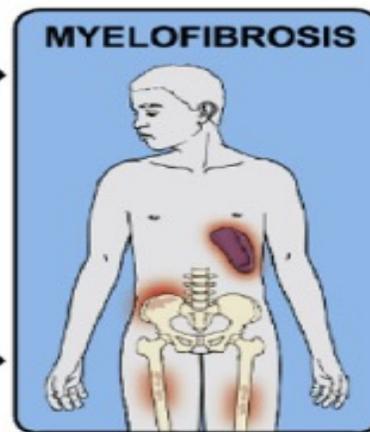
FARMACI CHE INIBISCONO IL PATHWAY JAK/STAT - CONCLUSIONI

- ✓ Migliorano il controllo dei sintomi e la splenomegalia in una percentuale significativa dei pazienti
- ✓ Non influenzano la storia naturale della malattia, non riducono il rischio di evoluzione in leucemia
- ✓ Negli studi di fase III sono emerse tossicità inattese che hanno rallentato lo sviluppo clinico dei farmaci (Fedratinib → encefalite; Momelotinib → neurotossicità periferica; Pacritinib → cardiotoxicità)
- ✓ Ad oggi l'unica terapia curativa della MF rimane il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche, ma è un'opzione terapeutica limitata ad una minoranza selezionata di pazienti

COMPLESSITÀ BIOLOGICA DELLA MIELOFIBROSI

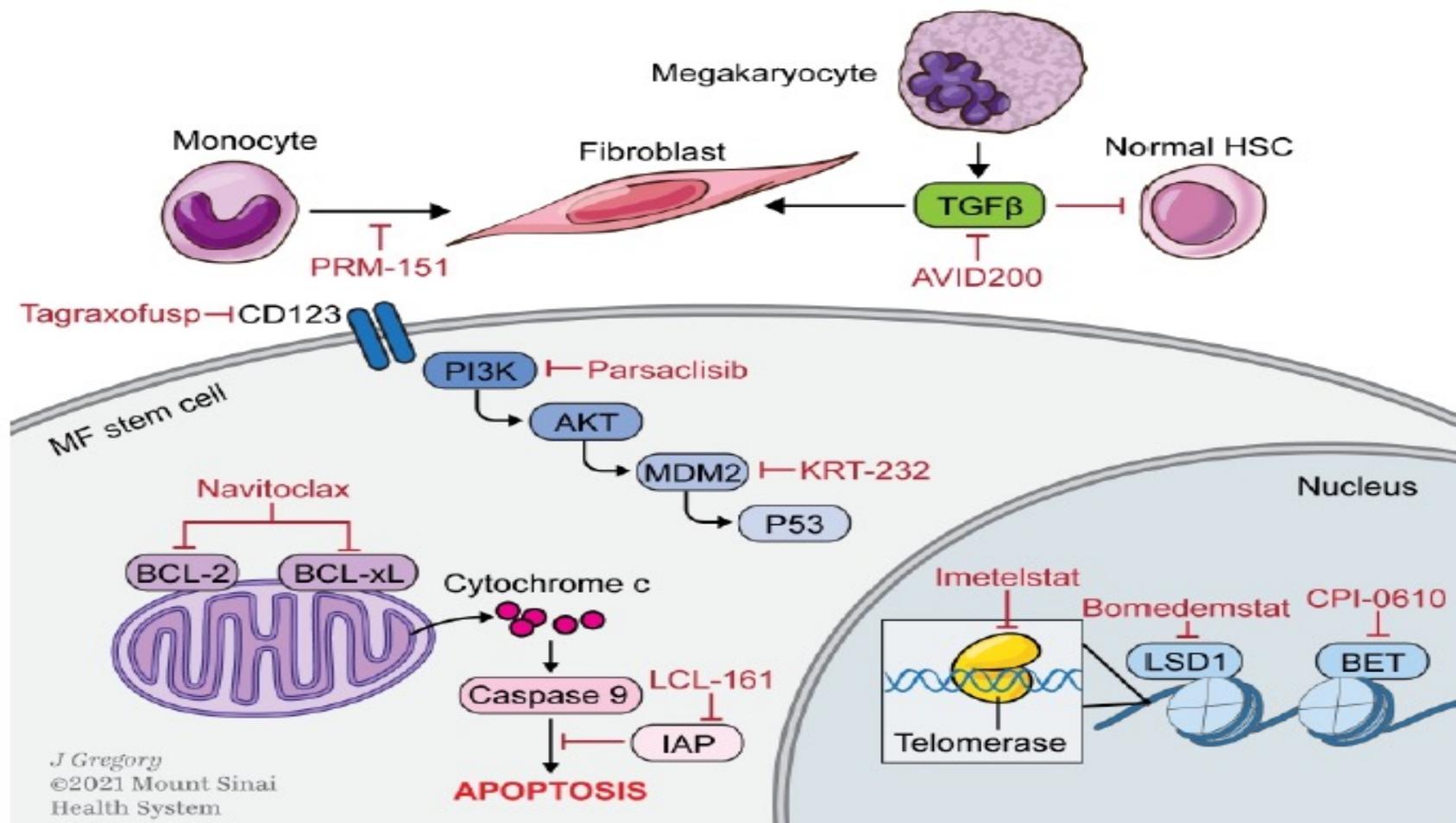


J Gregory ©2020 Mount Sinai Health System

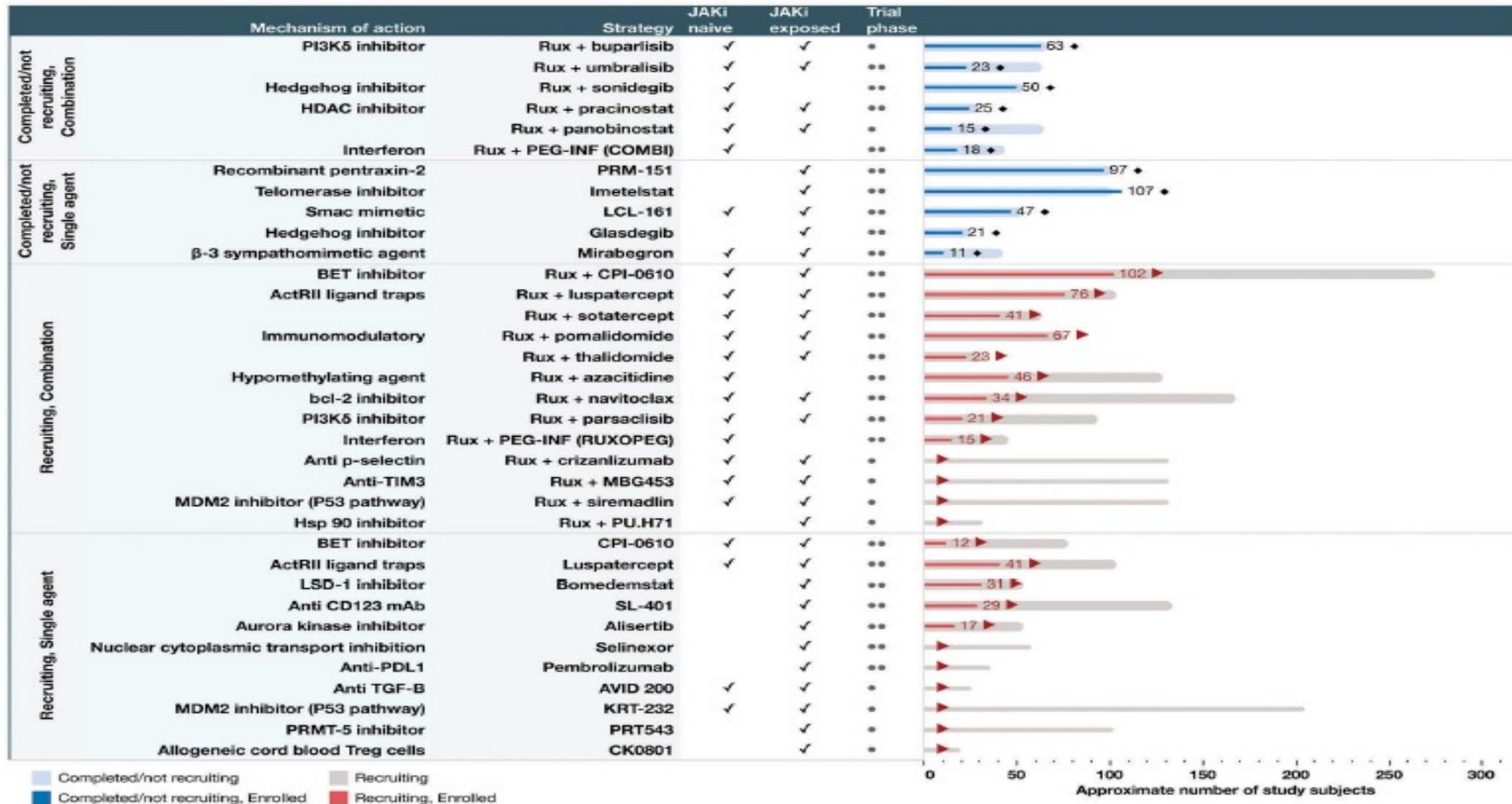


Venugopal S. et al, Hematol Oncol Clin N Am 2021

TARGETS DELLE NUOVE TERAPIE



Tremblay D. et al Cells, 2021

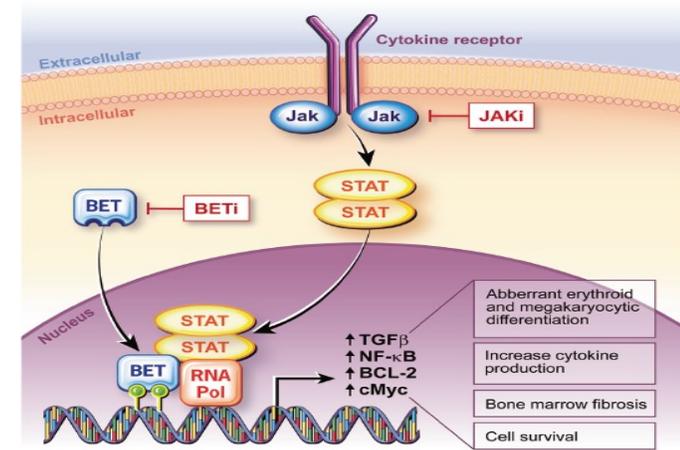


Bankar A. et al Expert Opin Invest Drugs 2020

ADD ON STRATEGIES

«MODULAZIONE EPIGENETICA»

BET INHIBITOR: PELABRESIB (CPI-0610)



STUDIO DI FASE II – MANIFEST

Braccio 1: pazienti con risposta subottimale al Ruxolitinib, stratificati in base allo stato trasfusionale

- ✓ Trasfusione dipendenti: 11/32 (34%) diventa trasfusione indipendente
5/24 (20,8%) ottiene una risposta sulla splenomegalia
12/26 (46%) ottiene una risposta sul controllo dei sintomi
9/14 (64%) presenta un miglioramento di almeno 1 gr della fibrosi
- ✓ Trasfusione indipendenti: 4/11 (22%) ottiene una risposta sulla splenomegalia
7/19 (36.8%) ottiene una risposta sul controllo dei sintomi
2/12 (17%) presenta un miglioramento di almeno 1 gr della fibrosi

Mascarenhas J et al Leukemia 2021

«MODULAZIONE EPIGENETICA»

BET INHIBITOR: PELABRESIB (CPI-0610)

STUDIO DI FASE II – MANIFEST

Braccio 2: UP-FRONT Ruxolitinib + PELABRESIB

Risultati alla 24^a settimana

- ✓ 17/29 (58.6%) ottiene una risposta sul controllo dei sintomi
- ✓ 19/30 (63,3%) ottiene una risposta sulla splenomegalia
- ✓ 5/11 (46%) presenta un miglioramento di almeno 1 gr della fibrosi

EVENTI AVVERSI

- ✓ ANEMIA 23% (percentuale inferiore rispetto a quella riportata per con Ruxolitinib single agent)
- ✓ TROMBOCITOPENIA 20%
- ✓ Sintomi gastrointestinali

STUDIO DI FASE III ONGOING

doppio cieco, randomizzato: Pelabresib + Ruxolitinib vs Ruxolitinib

ADD ON STRATEGIES

«APOPTOSI»

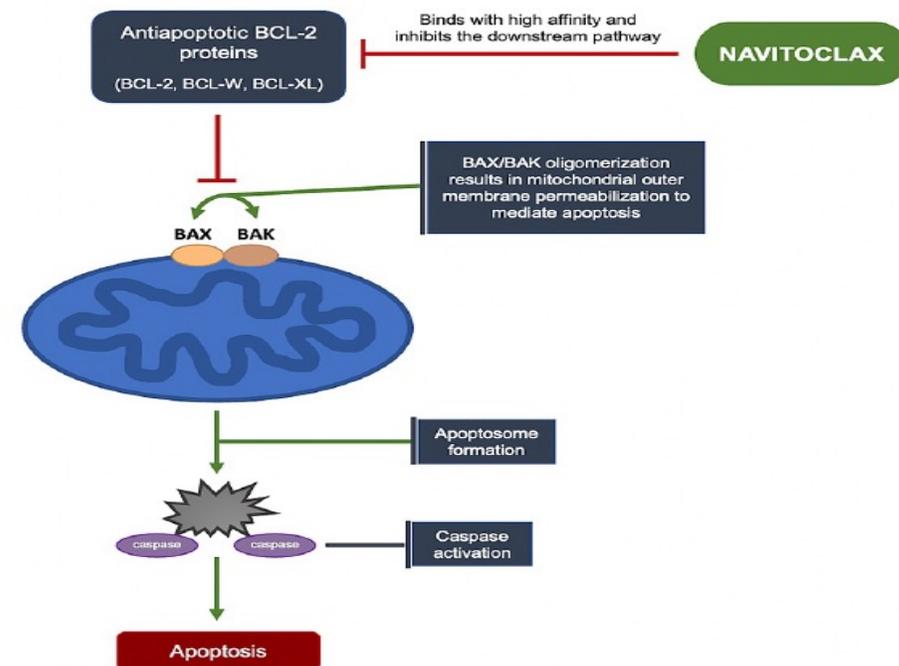
Bcl2 INHIBITOR: NAVITOCCLAX

STUDIO DI FASE II - ONGOING

NAVITOCCLAX viene aggiunto in pazienti già in terapia con RUXOLITINIB

Nei 30 pazienti valutabili per la risposta:

- ✓ 30% presenta una riduzione della splenomegalia (24 w)
- ✓ 35% migliora il controllo dei sintomi
- ✓ 25% presenta un miglioramento della fibrosi midollare



Pandravada S. et al Cureus 2021

2 STUDI DI FASE III ONGOING

doppio cieco, randomizzato: Navitoclax + Ruxolitinib vs Ruxolitinib + placebo

doppio cieco, randomizzato: Navitoclax + Ruxolitinib vs BAT

ADD ON STRATEGIES

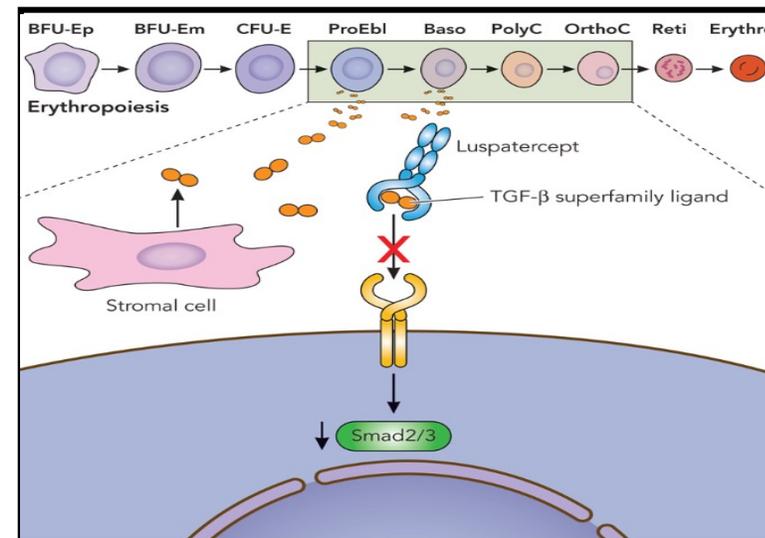
«MICROAMBIENTE»

LUSPATERCEPT – TGF β ligand trap

STUDIO DI FASE II multicentrico

76 pazienti, 19 dei quali trasfusione dipendenti

- ✓ 6/19 pazienti (32%) diventano trasfusione indipendenti
- ✓ 53% dei pazienti trasfusione dipendente consegue una riduzione del 50% del carico trasfusionale
- ✓ 57% dei pazienti trasfusione indipendenti ha un incremento medio di 1.5 gr di Hb



Kubasch AS. et al Blood Adv 2021

STUDIO DI FASE III ONGOING

INDIPENDENCE : Luspatercept vs Placebo in pazienti con mielofibrosi in terapia con inibitori di JAK2 e che necessitano di terapia trasfusionale

MONOTERAPIA

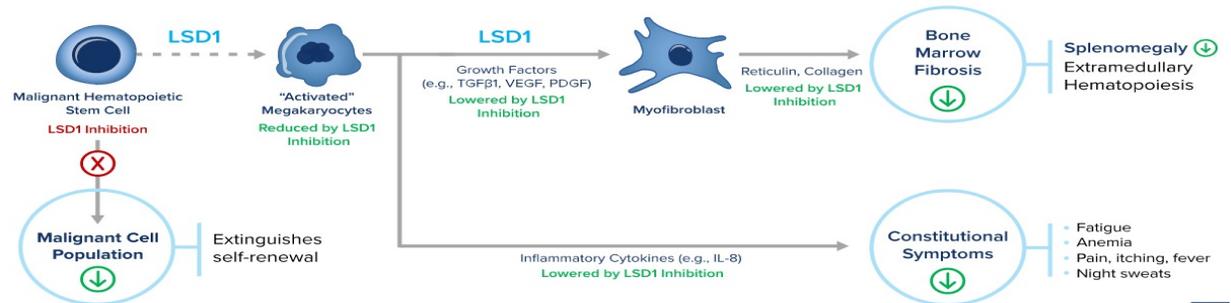
«MODULAZIONE EPIGENETICA»

LSD 1 INHIBITOR: BOMEDEMSTAT

STUDIO di FASE II multicentrico

86 patients arruolati (IPSS int 2 - alto, refrattari/resistenti Ruxolitinib o Fedratinib, piastrine > 100.000/mmc)

- ✓ Del totale dei pazienti con un total symptom score (TSS) >20 (n = 16), 94% presenta una riduzione del TSS, il 31% presenta una riduzione del ≥50% in TSS (w 24)
- ✓ Del totale dei pazienti valutabili per la riduzione del volume splenico (n = 18), 89% presenta una riduzione rispetto al baseline.
- ✓ Il 26% dei pazienti valutabili presenta un miglioramento del grado di fibrosi di almeno 1 grado
- ✓ Nel 44% dei pazienti valutabili si osserva una riduzione della frequenza di mutazione allelica sia nelle driver che nelle HMR mutations.



“bomedemstat may be a disease-modifying therapy with respect to AML”

Gill H. et al E-Poster #EP1074. EHA2021; June 9, 2021

MONOTERAPIA

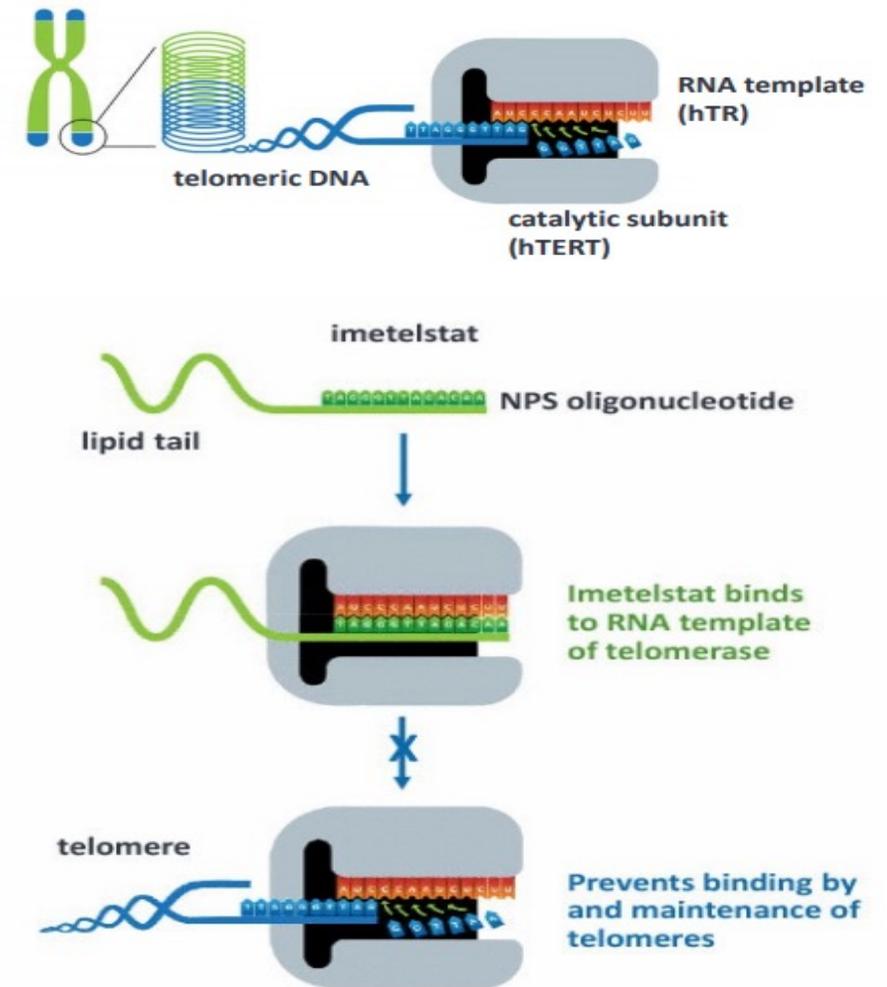
«MODULAZIONE EPIGENETICA»

TELOMERASI INHIBITOR: IMETELSTAT

STUDIO MYF2001 IMbark fase 2, randomizzato, singolo cieco nei pazienti R/R a Ruxolitinib, rischio int 2 o alto, che ricevono imetelstat 9.4 mg/kg o 4.7 mg/kg IV ogni 3 settimane

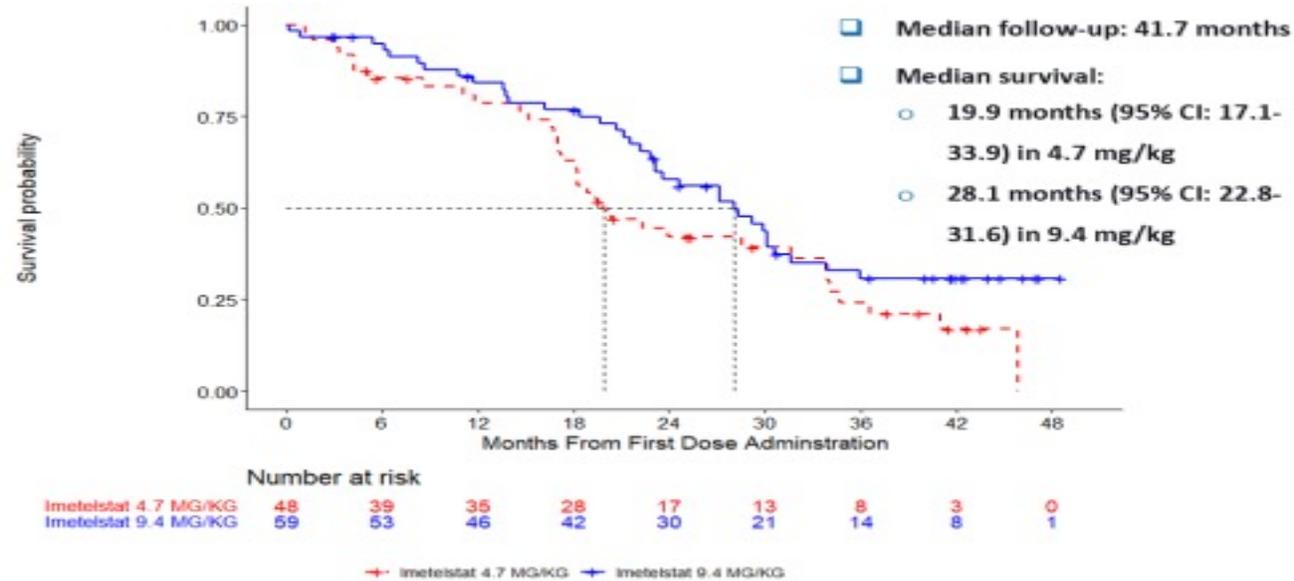
Primary endpoints: risposta della splenomegalia e risposta sui sintomi (Week 24).

Secondary endpoints: OS, definita come l'intervallo tra la data della randomizzazione e la morte.



J. Mascarenhas, et al. ASH 2020





J. Mascarenhas, et al. ASH 2020

107 pz arruolati (n=59 in 9.4 mg/kg arm, n=48 in 4.7 mg/kg arm), OS di 28.1 mesi nel braccio 9.4 mg/kg (95% CI 22.8-31.6) e 19.9 mesi nel braccio 4.7 mg/kg (95% CI 17.1-33.9)

STUDIO DI FASE III ONGOING

IMPactMF (NCT04576156): Imetelstat Versus Best Available Therapy for the Treatment of Intermediate-2 or High-risk Myelofibrosis (MF) Who Have Not Responded to Janus Kinase (JAK)-Inhibitor Treatment

MONOTERAPIA

«APOPTOSI»

MDM2 INHIBITOR - KRT 232

STUDIO di fase II, nei pazienti (82) R/R a JAKi

3 diverse posologie:

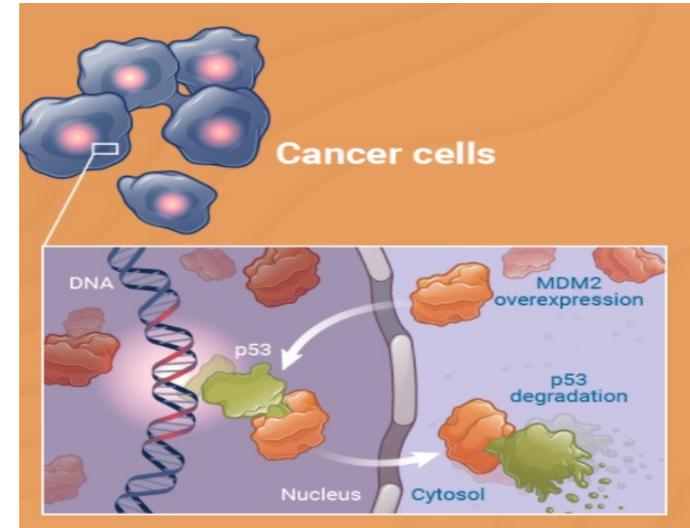
120 mg/die dal giorno 1 al 7 ogni 3 sett

240 mg/die dal giorno 1 al 7 ogni 3 sett

240 mg/die dal giorno 1 al 5 ogni 4 sett

240 mg/die dal giorno 1 al 7 ogni 4 sett

- ✓ riduzione del volume splenico $\geq 35\%$ nel 16% (n = 25)
- ✓ riduzione dei sintomi $\geq 50\%$ nel 30% (n= 27)



Al-Ali HK et al, EHA 2020

STUDIO DI FASE III ONGOING

BOREAS: MF pz R/R ai JAKi, DIPSS intermedio 1, 2 o alto rischio, con piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$, e wild-type p53. I pz verranno randomizzati (2:1) a KRT-232 (240 mg dal giorno 1-7/ogni 28 giorni) vs BAT

MONOTERAPIA

«MICROAMBIENTE»

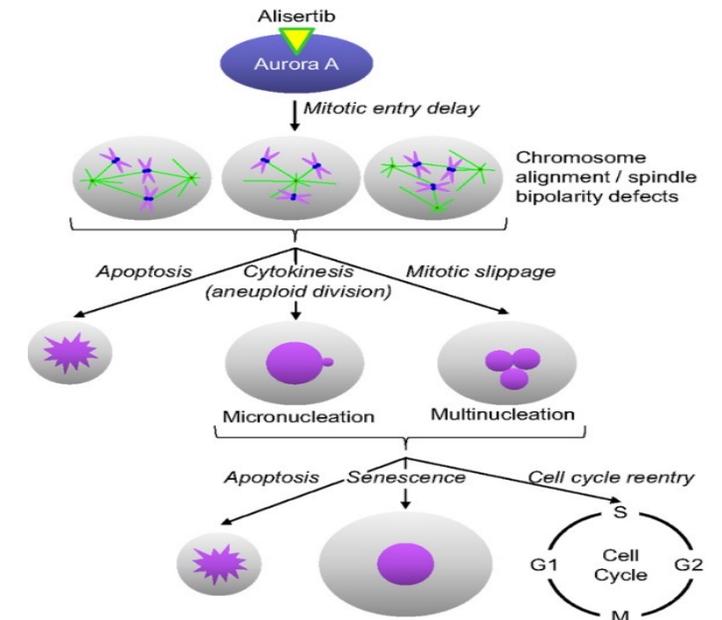
AURORA KINASE INHIBITOR: ALISERTIB

STUDIO di fase I pazienti (17) intolleranti/resistenti ai JAKi, DIPSS int 1,2, alto rischio

- ✓ riduzione del volume splenico $\geq 35\%$ nel 29%
- ✓ riduzione dei sintomi $\geq 50\%$ nel 32%

RIDUZIONE DEL GRADO DI FIBROSI NEL 81% DEI CASI

DIFFERENZIAZIONE MEGACARIOCITARIA NELL'86% DEI CASI



Gant N. et al, Clin Cancer Res 2019

MONOTERAPIA

«MICROAMBIENTE»

AURORA KINASE INHIBITOR: ALISERTIB

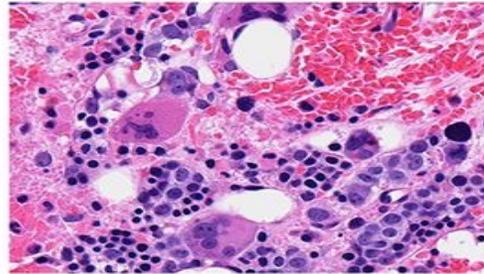
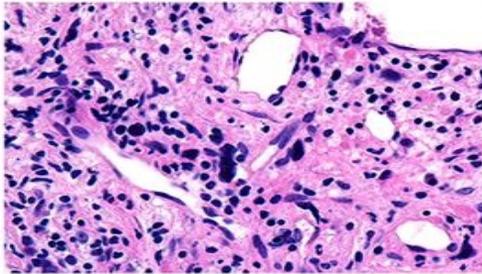
Gant N. et al, Clin Cancer Res 2019

A

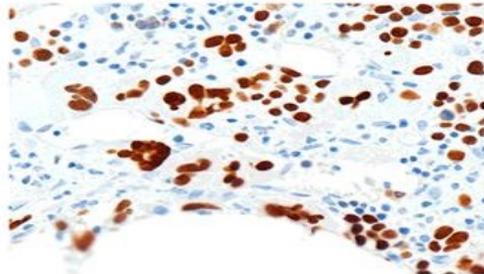
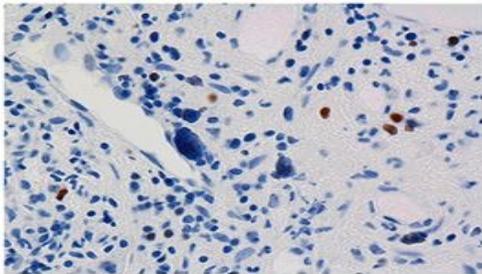
42-01 Pre

42-01 C5D1

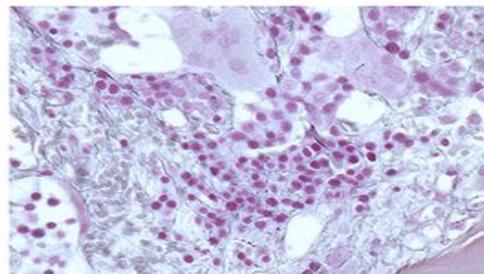
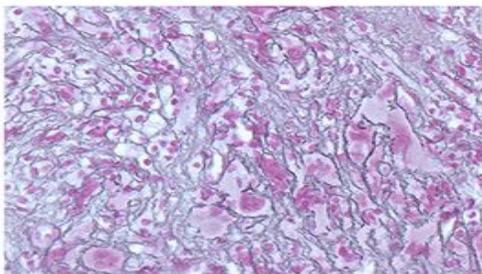
H&E



GATA1
IHC



Reticulin

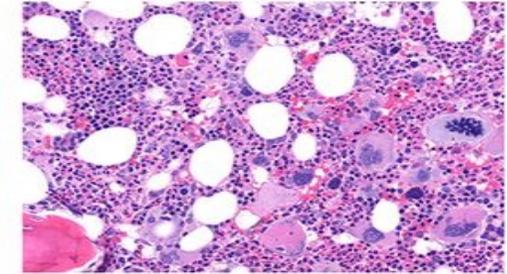
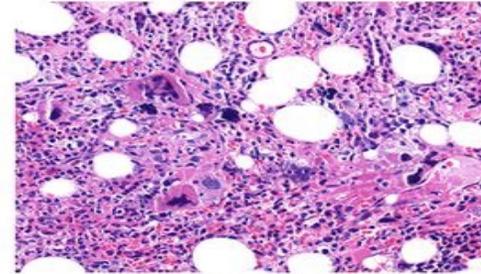


B

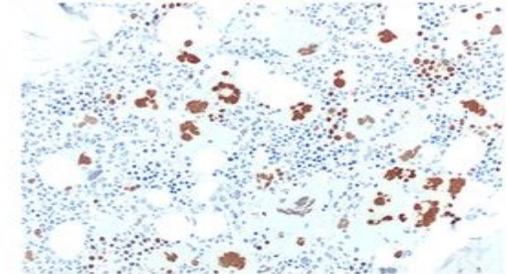
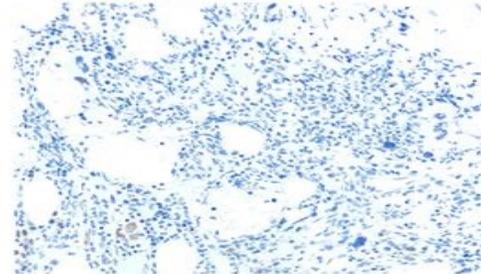
01-03 Pre

01-03 C7D1

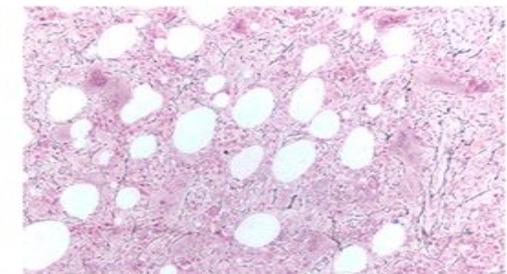
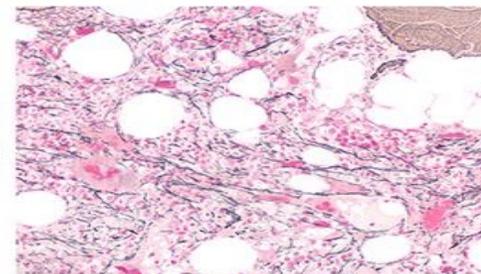
H&E



GATA1
IHC



Reticulin



MONOTERAPIA

«MICROAMBIENTE»

PENTRAXINA 2: PRM 151

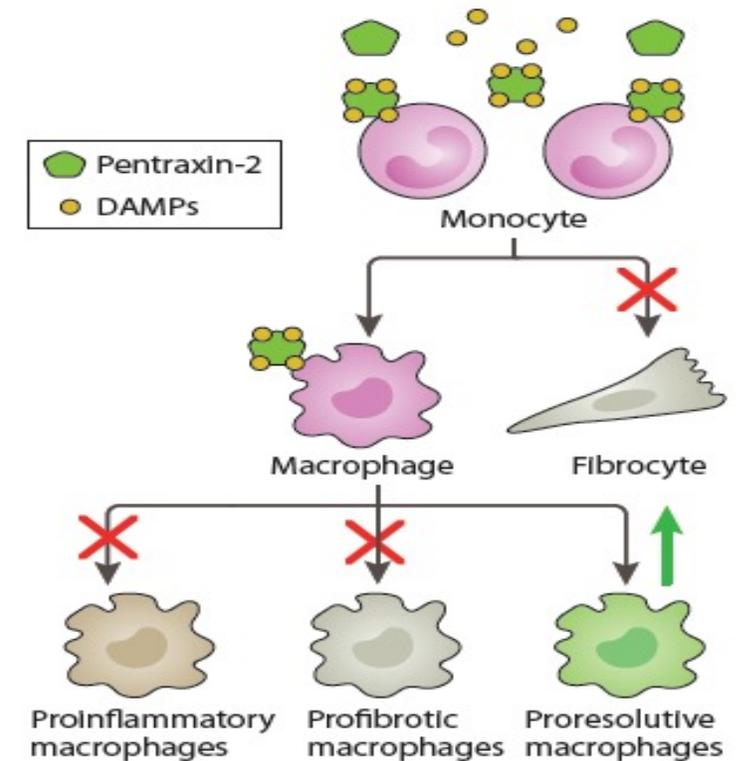
STUDIO di FASE II

PRM-151 single agent in 97 pz R/R a Ruxolitinib o non elegibili per Ruxolitinib, 3 distinti dosaggi (0.3 mg/kg (n=33)- 3 mg/kg (n=32)-10 mg/kg (n=32))

Somministrazione e.v. giorno 1, 3 e 5 del 1^a ciclo e giorno 1 di ogni successivo ciclo ogni 28 gg.

RISULTATI:

- ✓ Riduzione della fibrosi midollare: 10 di 33 pz (30%) alla dose 0.3 mg/kg; 9 di 31 pz (28%) a 3 mg/kg; 8 di 32 pz (25%) a 10 mg/kg
- ✓ Riduzione del ritmo trasfusionale: dal 16% al 29% dei pazienti ottiene una riduzione $\geq 50\%$ della necessità trasfusionale di emazie. Ridotta anche la necessità trasfusionale piastrinica
- ✓ Dal 10% al 26% dei pazienti presenta una riduzione dei sintomi sistemici $>25\%$



Verstovstek S, et al. ASH 2019

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE - CONCLUSIONI

- La terapia combinata di Ruxolinitib con l'inibitore di BET Pelabresib si è dimostrata promettente nel ridurre la splenomegalia e la trasfusione dipendenza ed è ben tollerata
- Luspatercept è in grado di mitigare l'anemia da mielofibrosi e da Ruxolitinib
- L'inibitore della telomerasi Imetelstat e la Pentraxina ricombinate PRM-151 hanno mostrato risultati incoraggianti sul controllo della fibrosi
- Dati iniziali sull'inibitore di LSD-1 Bomedemstat sembrano evidenziare un ruolo del farmaco nel prevenire l'evoluzione in leucemia
- Sono in corso molti trials con nuovi inibitori di targets alternativi (MDM2, bcl-2, aurora chinasi....), con risultati preliminari promettenti

GRAZIE PER L'ATTENZIONE