



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE



Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi



Italiana  
Lega  
Anticancro

AIRC

**Quinta  
Giornata Fiorentina  
dedicata ai pazienti con  
malattie mieloproliferative  
croniche**

**Sabato 9 Maggio 2015**

**“STUDI CLINICI IN CORSO”**

**Rajmonda Fjerza**

***Laboratorio Congiunto MMPC,  
AOU Careggi  
Università degli Studi di Firenze***



**laboratorio congiunto** sulle  
malattie mieloproliferative croniche



# Una premessa: a chi sono rivolti gli studi clinici?

1. Trombocitemia Essenziale ad alto rischio
2. Intolleranza o mancanza di risposta alla terapia convenzionale

# Quando si inizia una terapia?

## 1. Trombocitemia Essenziale **ad alto rischio**

### BASSO RISCHIO

- ✓ Età < 60 anni
- e
- ✓ Assenza di eventi trombotici

### ALTO RISCHIO

- ✓ Età > 60 anni
- e/o
- ✓ Presenza di eventi trombotici

➤ Piastrinosi estrema > 1.500.000/mmc

➤ Fattori generici di rischio cardiovascolare:  
(DA CORREGGERE CON TERAPIE IDONEE)

- ipercolesterolemia
- diabete
- ipertensione arteriosa
- fumo

# Una premessa: a chi sono rivolti gli studi clinici?

1. Trombocitemia Essenziale ad alto rischio
2. Intolleranza o mancaza di risposta alla terapia convenzionale

**Intolleranza:** comparsa di complicanze legate all'assunzione di Oncocarbide, anche indipendentemente dal dosaggio. Generalmente caratterizzata da tossicità cutanea-mucosa, febbre, disturbi gastrointestinali o manifestazioni polmonari

**Refrattarietà:** l'incapacità di ottenere un adeguato controllo dei segni e sintomi della malattia nonostante l'assunzione della massima dose tollerata di farmaco (includendo la tolleranza sia ematologica che extraematologica)

# Una premessa: a chi sono rivolti gli studi clinici?

Intolleranza: TOSSICITA' CUTANEA



## Con quali criteri vengono identificate le persone più adatte per i nuovi farmaci?

- La “**necessità clinica**” individuale che non è soddisfatta appieno, o affatto, dalle terapie convenzionali
- I criteri di inclusione negli studi
- Le preferenze individuali
- Aspetti logistici

# I nuovi farmaci/protocolli disponibili per persone con Trombocitemia Essenziale

- **INC424/Ruxolitinib (studio di fase II)**



- **SVT-RUXO/Ruxolitinib nelle trombosi splancniche (studio di fase II)**



- **MPD111/Interferone 2  $\alpha$  peghilato (studio di fase II)**



- **MPD112/Interferone 2  $\alpha$  peghilato (studio di fase III)**



# INIBITORI JAK2: Ruxolitinib

Studio di fase II, in aperto, volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di INCB18424 (= Ruxolitinib) in soggetti con Policitemia Vera o **Trombocitemia Essenziale ad alto rischio** resistenti o intolleranti ad Oncocarbide

## ARRUOLAMENTO

- ✓ 39 soggetti con Trombocitemia Essenziale
- ✓ 65% JAK2V617F positivi
- ✓ Conta piastrinica  $>650 \times 10^9/L$  (valore medio  $1000 \times 10^9/L$ )

**Arruolamento  
completato**

## RISULTATI

- ✓ 90% dei pazienti ha ottenuto una risposta al trattamento
- ✓ 80% ha ottenuto un valore di piastrine stabile  $<600 \times 10^9/L$
- ✓ 97% dei pazienti con un valore di piastrine  $>1000 \times 10^9/L$  ha ottenuto una riduzione di almeno il 50%



# INIBITORI JAK2: Ruxolitinib

Studio di fase II, in aperto, volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di *Ruxolitinib* in pazienti con trombosi dei vasi addominali e con splenomegalia associate ad una **malattia mieloproliferativa cronica**

(a prescindere da una precedente linea di trattamento per la patologia mieloproliferativa)

- 20 mg al giorno la Policitemia Vera
- **50 mg al giorno la Trombocitemia Essenziale**
- 30 o 40 mg al giorno la Mielofibrosi (conta piastrinica)

**Previste 24 settimane di trattamento**, con estensione per coloro che rispondono al trattamento

**Arruolamento  
completato**

# Conclusioni

- Ruxolitinib è efficace nel ridurre le dimensioni della milza nei pazienti con SMP-cronica associata a trombosi delle vene splancniche (SVT)
- Ruxolitinib è efficace nel migliorare i sintomi legati alla malattia in questi pazienti
- Ulteriori dati sono necessari per valutare l'effetto della riduzione della milza nella circolazione splancnica e sistemica; tuttavia, la rigidità splenica migliora con il trattamento
- Ruxolitinib è sicuro nei pazienti con SMP-cronica associate a SVT

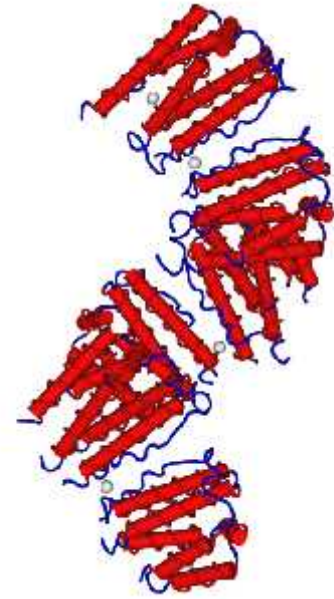


# INTERFERONE

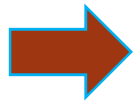
Approvato nel 1986 per la leucemia a cellule capellute

Alla fine degli anni '80: utilizzato anche nella TE

- ✓ Inibisce la proliferazione dei progenitori emopoietici
- ✓ Selettivo nei confronti del clone malato
- ✓ Attività a livello megacariocitario
- ✓ Non ha effetti teratogeni (**GRAVIDANZA**)



# INTERFERONE- $\alpha$ nella TE



Efficace nel controllare la malattia

Analisi degli studi pubblicati di casi di sola TROMBOCITEMIA (343 pazienti):

% di RISPOSTA alla TERAPIA: **84%**

% di pazienti che INTERROMPONO il trattamento: **25%**

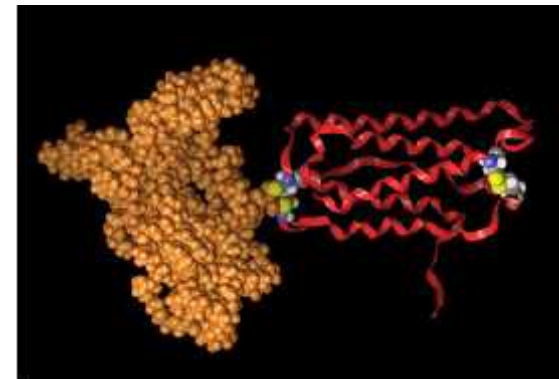
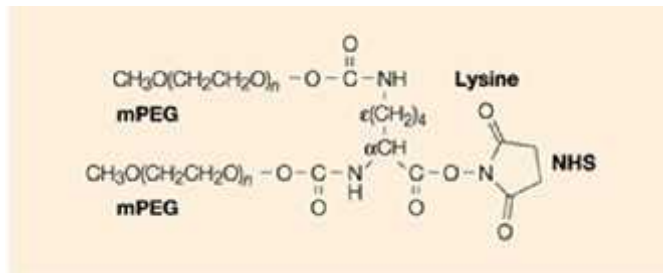
La principale causa di interruzione del trattamento è l'**INTOLLERANZA**

- Sindrome parainfluenzale
- Alterazione della funzione tiroidea
- Malattie autoimmuni
- Sindromi depressive

# PEG-INTERFERONE- $\alpha$

- Aumenta l'emivita del farmaco → aumenta l'intervallo tra le somministrazioni
- Aumenta la stabilità del farmaco e riduce il picco di concentrazione dopo l'iniezione e riduzione della tossicità

 **Migliore tolleranza al trattamento**





Myeloproliferative Disorders-Research Consortium

## MPD-RC 111

**Studio di salvataggio con PEG-interferone Alfa-2a (PEGASYS) in soggetti con Policitemia Vera o **Trombocitemia Essenziale ad alto rischio** che siano resistenti o intolleranti ad Oncocarbide o che abbiano avuto trombosi dei vasi addominali**

### **GRUPPO 1**

Solo Interferone (a dosaggio crescente)

**GRUPPO 2-** Interferone (a dosaggio crescente) in aggiunta a Oncocarbide fino alla sospensione di questo

**24 mesi di trattamento**, con estensione per coloro che rispondono al trattamento



# MPD 111 – Principali criteri d'inclusione

- Diagnosi di ET o PV in base ai criteri WHO (2008)
- **ET ad alto rischio:**
  - Età > 60 anni/presenza di trombosi/eritromelalgia/cefalea/splenomegalia(>5cm)/  
Piastrine >  $1500 \times 10^9$  / L/precedente emorragia correlata alla ET/ diabete o ipertensione sotto terapia farmacologica per almeno 6 mesi.
- **PV ad alto rischio:**
  - Età > 60 anni/presenza di trombosi/eritromelalgia/cefalea/splenomegalia(>5cm)/  
Piastrine >  $1000 \times 10^9$  /L/ diabete o ipertensione sotto terapia farmacologica per almeno 6 mesi.
- **Intolleranti o resistenti ad Idrossiurea**
- **Presenza di trombosi splancniche (Budd-Chiari, vena porta, splenica e trombosi mesenterica)**



Myeloproliferative Disorders-Research Consortium

## MPD-RC 112

**Studio randomizzato di PEG-Interferone alfa-2a versus  
terapia standard con Oncocarbide in soggetti con Policitemia  
Vera o Trombocitemia Essenziale ad alto rischio**

**RANDOMIZZAZIONE**

**GRUPPO 1** Interferone (a dosaggio  
crescente)

**GRUPPO 2**  
Oncocarbide

**24 mesi di trattamento**, con estensione per coloro che rispondono al  
trattamento





# MPD 112 – Principali criteri d'inclusione

- **Diagnosi di ET o PV in base ai criteri WHO (2008)**
- **ET ad alto rischio:**
  - Età > 60 anni/presenza di trombosi/eritromelalgia/cefalea/splenomegalia(>5cm)/  
Piastrine >  $1500 \times 10^9$  / L/precedente emorragia correlata alla ET/ diabete o ipertensione sotto terapia farmacologica per almeno 6 mesi.
- **PV ad alto rischio:**
  - Età > 60 anni/presenza di trombosi/eritromelalgia/cefalea/splenomegalia(>5cm)/  
Piastrine >  $1000 \times 10^9$  /L/ diabete o ipertensione sotto terapia farmacologica per almeno 6 mesi
- **PV o ET diagnosticate meno di 3 anni prima dello studio**
- **Mai trattati con farmaci citoriduttivi tranne idrossiurea per un massimo di 3 mesi**
- **Assenza di EPN nota (emoglobinuria parossistica notturna)**



# CRITERI D'ESCLUSIONE

1. Pazienti che hanno effettuato terapia con inibitori di JAK2
2. Storia di disturbi psichiatrici ( ad esempio depressione, ideazione suicidaria , psicosi )
3. Storia di malattia autoimmune (es. epatite , ITP , sclerodermia , psoriasi grave che colpisce > 10% del corpo , artrite reumatoide che richiedono più di FANS intermittente per la gestione )
4. Ipersensibilità IFN-
5. HIV/HBV o un'infezione sistemica non trattata
6. Grave retinopatia (ad esempio la retinite da CMV , degenerazione maculare ) o disturbo oculistico clinicamente rilevante ( ad esempio a causa di diabete mellito o ipertensione)
7. Disfunzione tiroidea non adeguatamente controllati
8. Nessun precedente esposizione a qualsiasi formulazione di interferone
9. Storia di alcolismo o abuso d'alcol nell'ultimo anno
10. Uso di contraccettivi ormonali
11. Impossibilità di dare consenso informato scritto

# OBIETTIVI MPD 111

- **Obiettivo primario:**

Efficacia di Pegasys sulla risposta ematologica e clinica

- **Obiettivi secondari:**

- Valutazione tossicità

- Effetto sui biomarcatori di malattia

- Effetto sulla sopravvivenza ed evoluzione

- Effetto su eventi trombotici maggiori

# OBIETTIVI MPD 112

- **Obiettivo primario:**
  - Efficacia di Pegasys sulla risposta ematologica e clinica rispetto ad Oncocarbide
- **Obiettivi secondari:**
  - Valutazione tossicità
  - Effetto sui biomarcatori di malattia
  - Effetto sulla sopravvivenza ed evoluzione
  - Effetto su eventi trombotici maggiori

**Grazie dell'attenzione!!!**

