



DECIMA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI
CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

Aula AZZURRA

Trombocitemia essenziale: strategia terapeutica e nuovi trattamenti

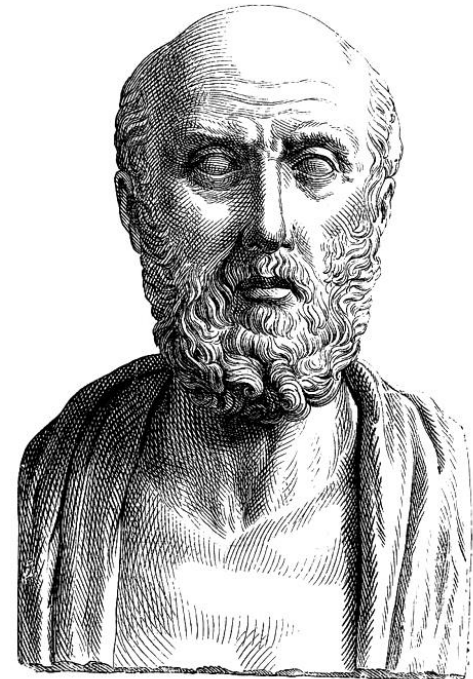
P. Cicogna

Gestione ottimale della malattia

Obiettivo: «*primum non nocere*»

Negli ultimi anni abbiamo identificato meglio chi **NON** deve essere trattato:

→ evitare di causare effetti collaterali senza ottenere benefici



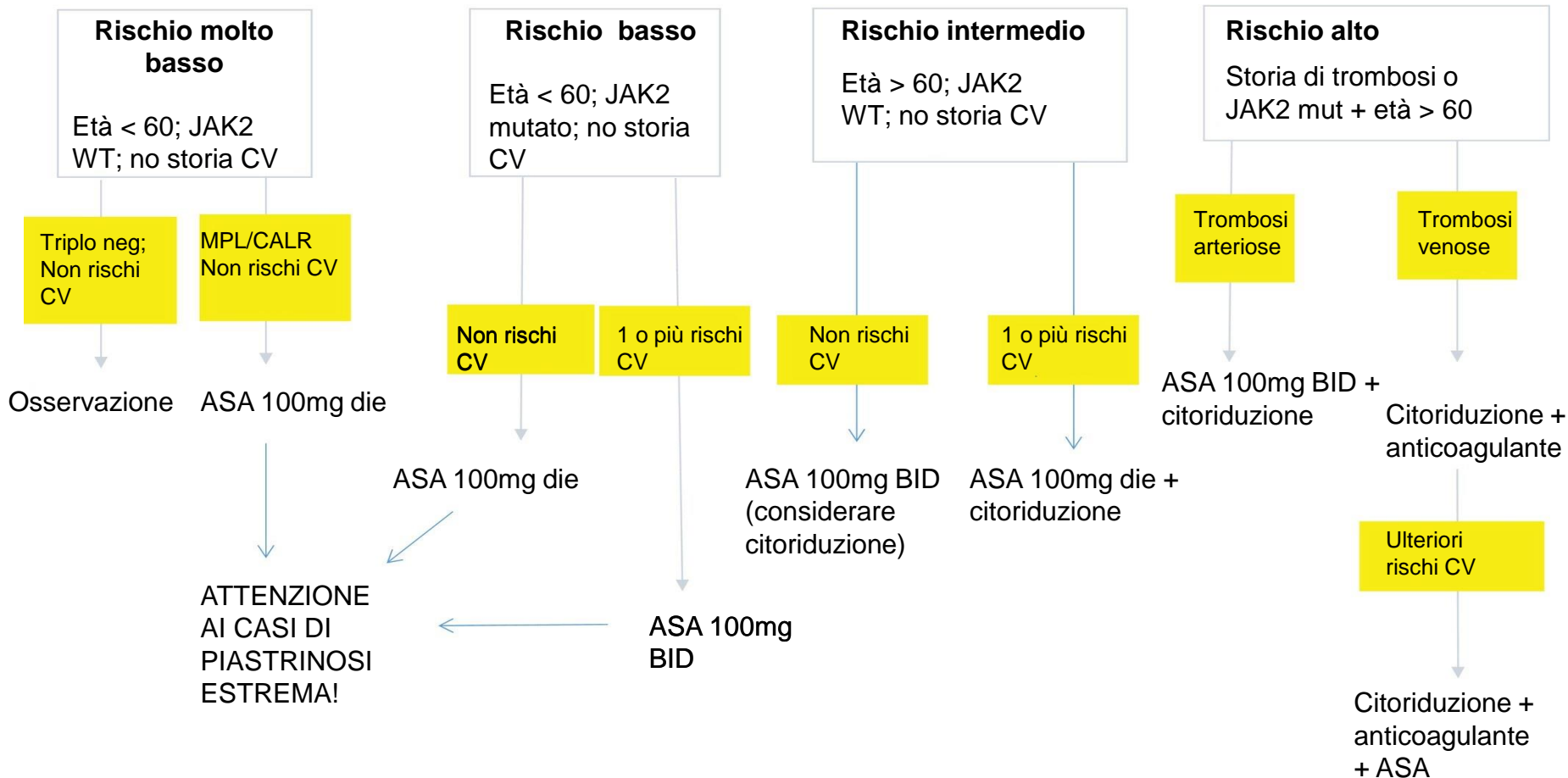
Ippocrate

Gestione ottimale della malattia

- 1) Conoscere bene il paziente e la sua storia.
- 2) Valutare il rischio trombotico con strumenti validati (IPSET-Thrombosis revised)
 - Storia di eventi vascolari
 - Età
 - Mutazione driver



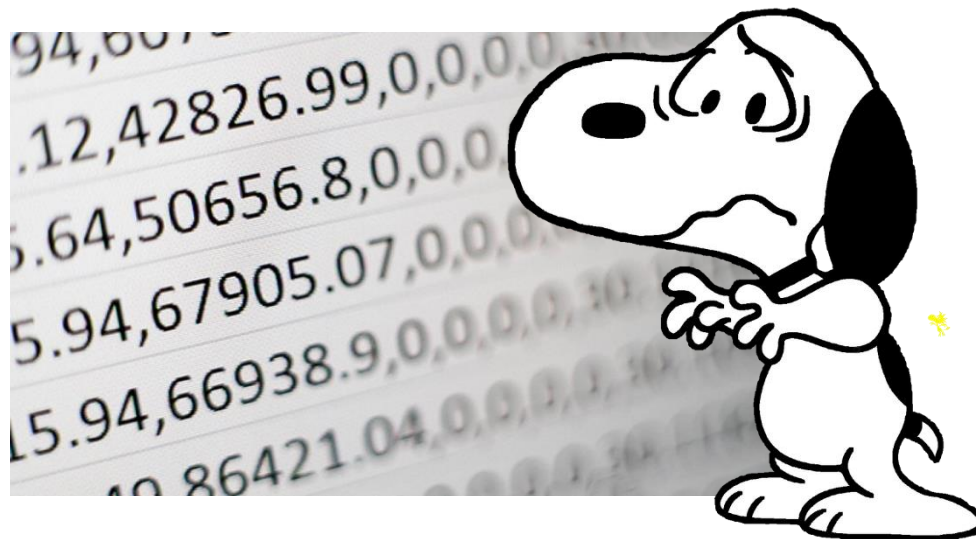
Gestione ottimale della malattia



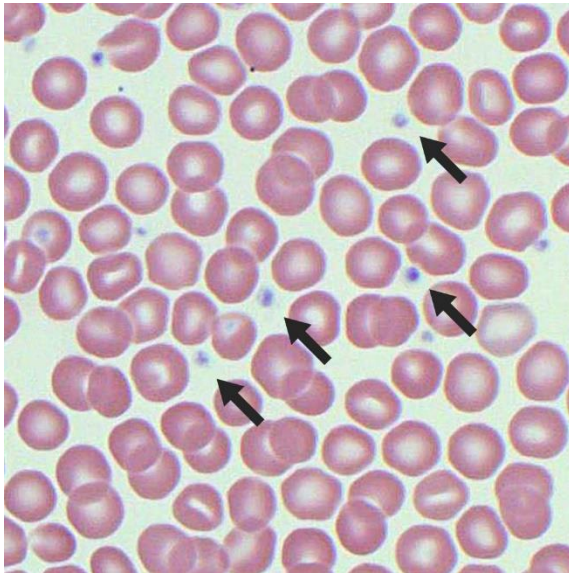
Gestione ottimale della malattia

Gli studi hanno dimostrato che **il numero di piastrine non è correlato al rischio trombotico.**

Es. se le piastrine passano da 450 a 650 non bisogna preoccuparsi!



Gestione ottimale della malattia



Quando trattare anche i pazienti a basso rischio trombotico?

- **Sintomi** che impattano sulla qualità della vita

- **Piastrine** $>1500 \times 10^6/L$ per il rischio emorragico

Gestione ottimale della malattia

... ricapitolando...

Riduzione del rischio trombotico

Controllo dei sintomi

Controllo della piastrinosi estrema

Cosa vogliamo ottenere dalle nuove terapie?

Eliminare (di sicuro):

- Il rischio di **trombosi** nei pazienti in terapia
- Effetti collaterali della terapia cronica

Eliminare (con un po' più di cautela):

- Il rischio di **evoluzione** di malattia in mielofibrosi e/o in leucemia mieloide acuta



Problematiche degli studi clinici nella trombocitemia essenziale

- 1) Sono farmaci che spesso vengono sviluppati per le altre malattie mieloproliferative
- 2) Non abbiamo **criteri di risposta** ottimali (il farmaco riduce le piastrine ma ridurrà anche il rischio trombotico?)
- 3) Per dimostrare riduzione del rischio di trombosi o evoluzione di malattia sono necessari **studi con molti pazienti e con trattamenti per lunghi periodi di tempo**



Che cos'è uno studio clinico?

Uno studio clinico (*clinical trial*) è una ricerca medica condotta con lo scopo di raccogliere dati sulla **SICUREZZA** e sull'**EFFICACIA** di nuovi farmaci.



Si distinguono due tipi di studi clinici

Sperimentali
(o interventistici)

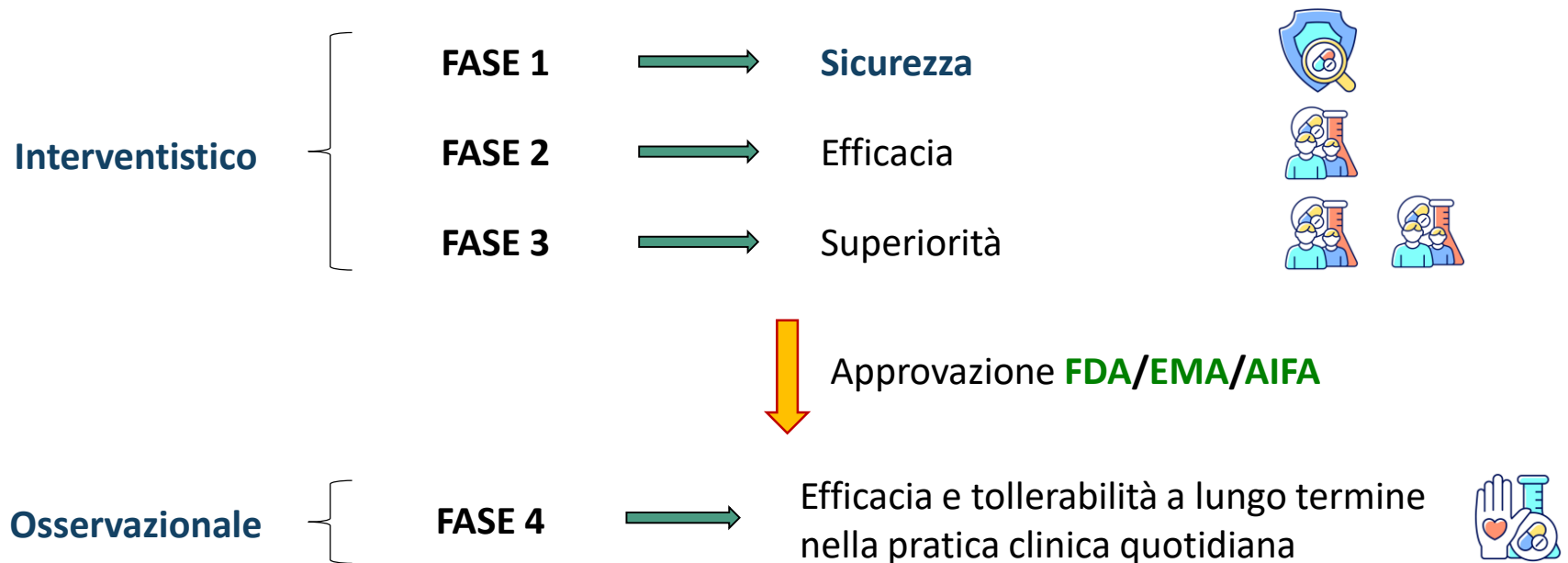
Presuppongono un'azione diretta dei ricercatori → ad esempio attraverso la **somministrazione di farmaci**

Osservazionali

Presuppongono la raccolta da parte dei ricercatori di dati su farmaci già approvati e utilizzati nella normale pratica clinica



Come sono organizzati gli studi clinici?



In entrambi i casi lo studio clinico viene condotto sulla base di un **PROTOCOLLO** che descrive le finalità e modalità di svolgimento della ricerca.

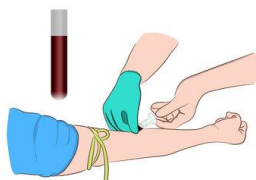
Come si partecipa ad uno studio clinico interventistico?

Esempio di studio clinico di fase 3 randomizzato



Proposta del protocollo al paziente e firma del consenso informato

Screening e valutazione di idoneità



Criteri di inclusione ed esclusione

Randomizzazione



Trattamento A



Cross-over

Trattamento B



Risultati

Hanno l'obiettivo di:

- Tutelare la sicurezza dei soggetti partecipanti.
- Rendere omogenea la popolazione in studio ai fini della valutazione dell'efficacia.

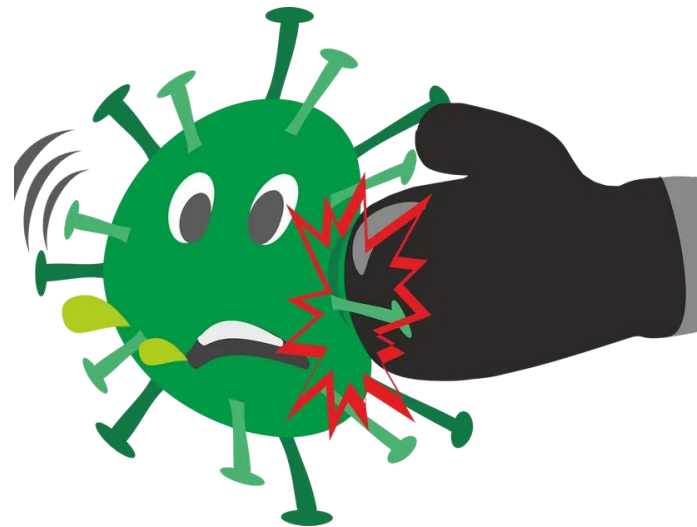
Interferone



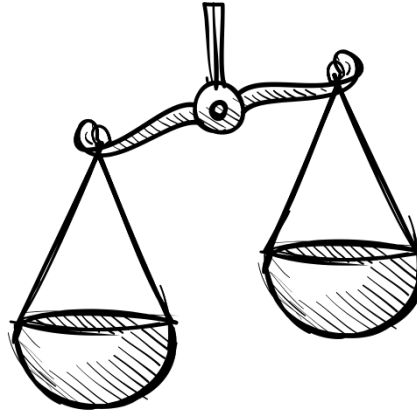
Citochina coinvolta nella risposta infiammatoria

Utilizzata da tanti anni nelle malattie mieloproliferative

Vantaggi e svantaggi → formulazioni **pegylate**



Interferone



Gli studi delle formulazioni **pegylate** nella TE hanno dimostrato:

- Alto tasso di **risposta** ematologica
- Alto tasso di **discontinuazione** del farmaco per effetti collaterali, progressione o decisione del paziente
- *In rarissimi casi remissione completa di malattia*

Ropeginterferon alfa-2b



Interferone modificato con l'aggiunta di un gruppo polietilenglicole, iniezione sottocute ogni 2 settimane

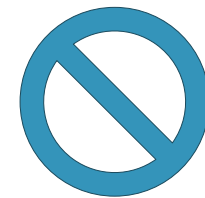
Studio di fase 3 randomizzato vs anagrelide: SURPASS-ET (iniziato nel 2022)

Pazienti:

- ad alto rischio,
- refrattari o intolleranti ad **idrossiurea**

Obiettivi principali:

Sicurezza ed efficacia (risposta clinica ed ematologica)



Ropeginterferon alfa-2b



ROP-ET... uno studio di fase 3 con obiettivi a lungo termine

Pazienti:

ad alto rischio

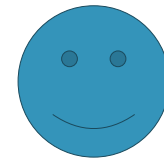
refrattari o intolleranti ad **idrossiurea**

Obiettivi principali:

Controllo di emocromo e sintomi

Obiettivi secondari:

Valutazione prospettica a lungo termine di incidenza di trasformazione, eventi trombotici e vascolari, risposta molecolare profonda



Bomedemstat



Inibitore di LSD1, farmaco orale

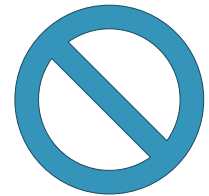
Studio di fase 2 (terminato)

Pazienti:

- ad alto rischio,
- refrattari o intolleranti ad idrossiurea, interferone o anagrelide
- Piastrine $>450'000/uL$ con emoglobina $>10 g/dL$

Obiettivi principali:

Sicurezza ed efficacia (piastrine $<400'000/uL$ e assenza di eventi trombotici)



Bomedemstat



Risultati su 73 pazienti trattati per circa 2 anni:

- 94% ha raggiunto la risposta (un paziente ha avuto evento trombotico)
- Buona risposta sui sintomi
- Non ha indotto anemia
- Effetti collaterali principali: disgeusia (55%), stipsi, diarrea, stanchezza, dolori articolari



Bomedemstat



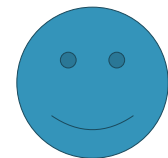
... risultati incoraggianti, che meritano uno studio di fase 3...

-Lo studio è in fase di attivazione (aperto ufficialmente il 31/12/23)

-Arruolerà 300 pazienti resistenti o intolleranti ad idrossiurea

-I pazienti verranno randomizzati a ricevere Bomedemstat o altra terapia a scelta del medico (anagrelide, busulfano, interferone...)

-L'obiettivo è dimostrare la superiorità di bomedemstat nel controllo ematologico... lo studio dovrebbe raccogliere i primi dati attorno al 2026



Pelabresib... e “simili”



Inibitore di BET, farmaco orale

Studio di fase 2: Manifest-1 braccio 4



- I risultati nella TE non sono ancora stati resi pubblici
- Il farmaco sembra essere molto promettente nella mielofibrosi, riducendo sintomi e splenomegalia, senza indurre anemia

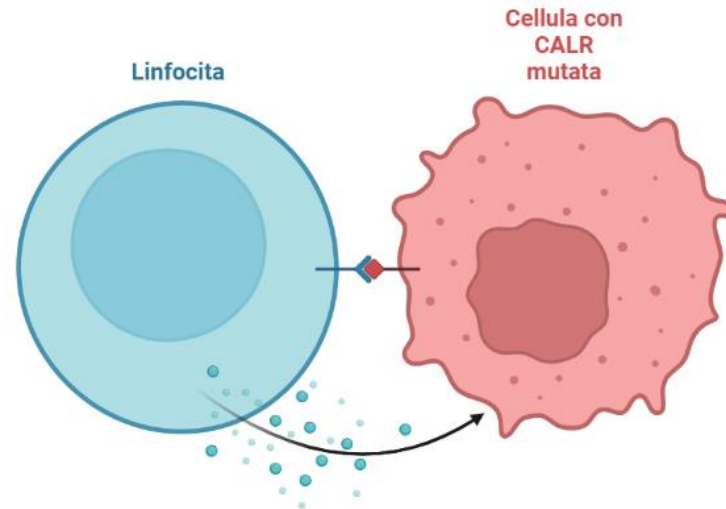
Studio di fase 1: INCB 57643-103

- Studio in fase precocissima dedicato ai pazienti con mielofibrosi, con un braccio di trattamento dedicato alla TE (intolleranti ad idrossiurea)
- Nessun dato ancora disponibile

Terapie anti CALR

Nei pazienti con mutazione di CALR la proteina **calreticulina** mutata si presenta sulla superficie della cellula, stimolandola in maniera anomala a proliferare.

Una proteina mutata è un possibile bersaglio terapeutico... pertanto sono stati effettuati diversi tentativi di sviluppare dei farmaci

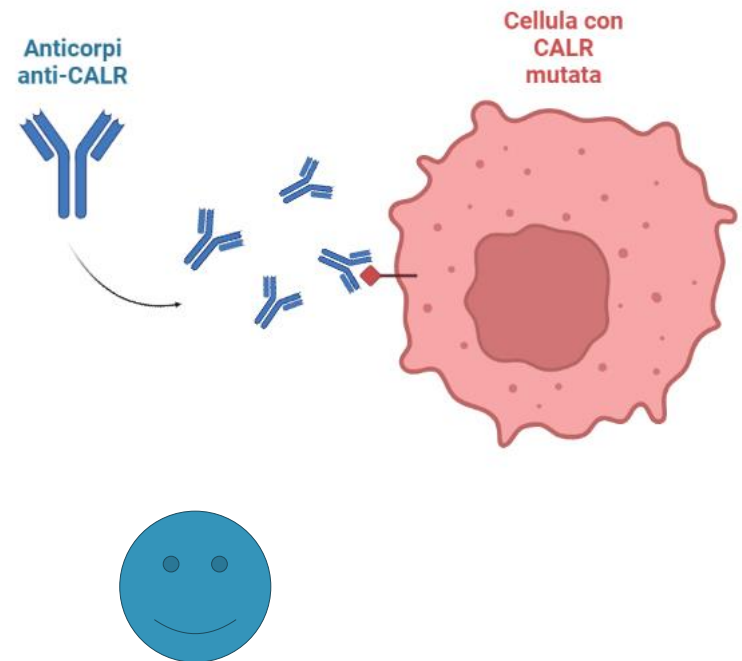


Anticorpi monoclonali anti-CALR

La proteina mutata potrebbe essere colpita anche da anticorpi costruiti artificialmente e somministrati nei pazienti con malattia

Uno studio **pre-clinico (su topi)** ha dimostrato efficacia nel colpire le cellule di malattia

Il primo studio di fase I è iniziato a dicembre 2023... ci vorrà un bel po' prima di vedere i primi dati



Conclusioni

Il più grosso obiettivo che abbiamo raggiunto è stato capire chi **NON** trattare

I **pazienti** che hanno bisogno di farmaci alternativi sono **pochi** ma la ricerca sta testando alcune molecole promettenti

Per dimostrare che un nuovo farmaco possa abbattere il rischio di evoluzione di malattia o il rischio trombotico sono necessari **studi molto lunghi** (perché per fortuna sono eventi rari nella vita di un paziente)





DECIMA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI
CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

CRIMM

Centro di Ricerca ed Innovazione per le Malattie Mieloproliferative
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi
Università degli Studi di Firenze



COLLABORATORS

T. Barbui, Bergamo	R. Manfredini - Modena	T. Green - UK
M. Cazzola /L Malcovati - Pavia	C. Mecucci - Perugia	C. Harrison - UK
M. T. Voso - Roma	S. Bortoluzzi - Padova	R. Skoda - SW
F. Passamonti - Milano	N. Cross - UK	A. Tefferi - USA
M. Della Porta - Milano		



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Azienda
Ospedaliera
Universitaria
Careggi



Metastatic disease:
the key unmet need
in oncology

Mynerva

 **GIMEMA**
informazione



 Firenze



Ministero della Salute
Fondo della Ricerca
Finalizzata 2018

CRIMM@aou-careggi.toscana.it

<https://progettomynera.it/>



DECIMA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI
CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

Aula AZZURRA
GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!!

P. Cicogna