



---

**DECIMA** GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI  
CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

---

**Aula AZZURRA**

# **Trombocitemia essenziale: strategia terapeutica e nuovi trattamenti**

**P. Cicogna**

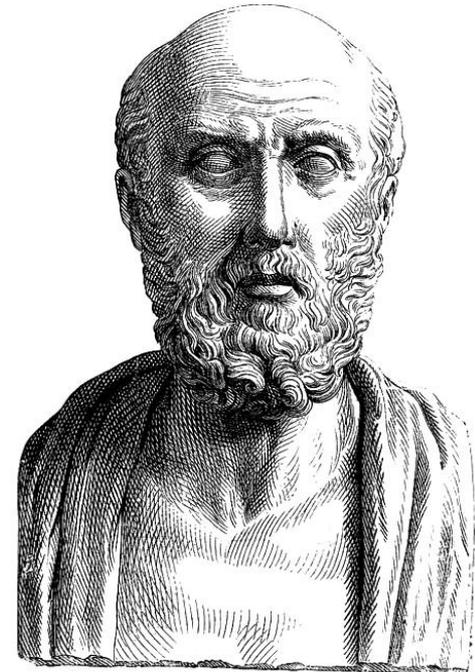
# Gestione ottimale della malattia

---

Obiettivo: «*primum non nocere*»

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

→ evitare di causare effetti collaterali senza ottenere benefici



*Hippocrate*

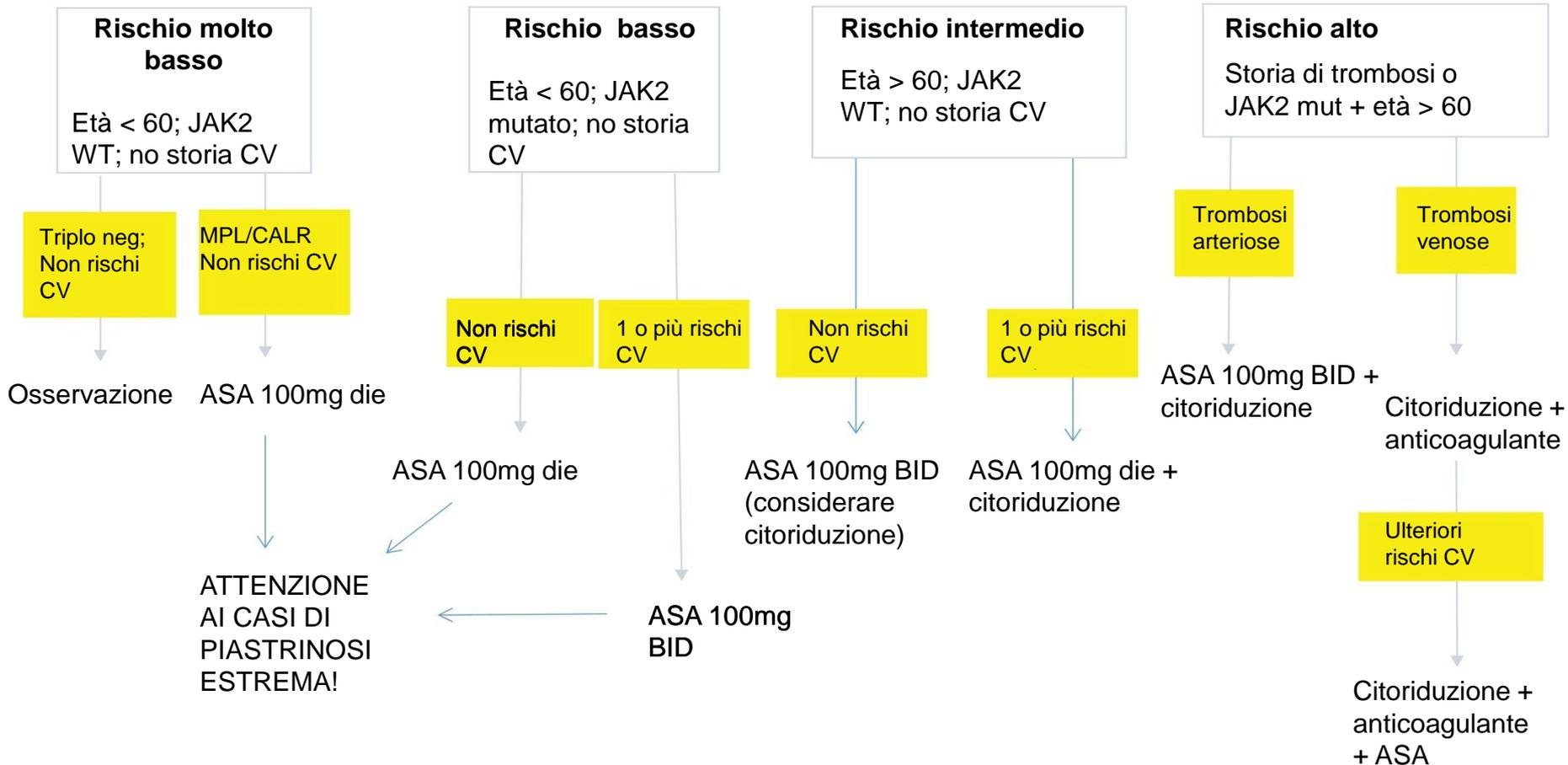
# Gestione ottimale della malattia

---

- 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

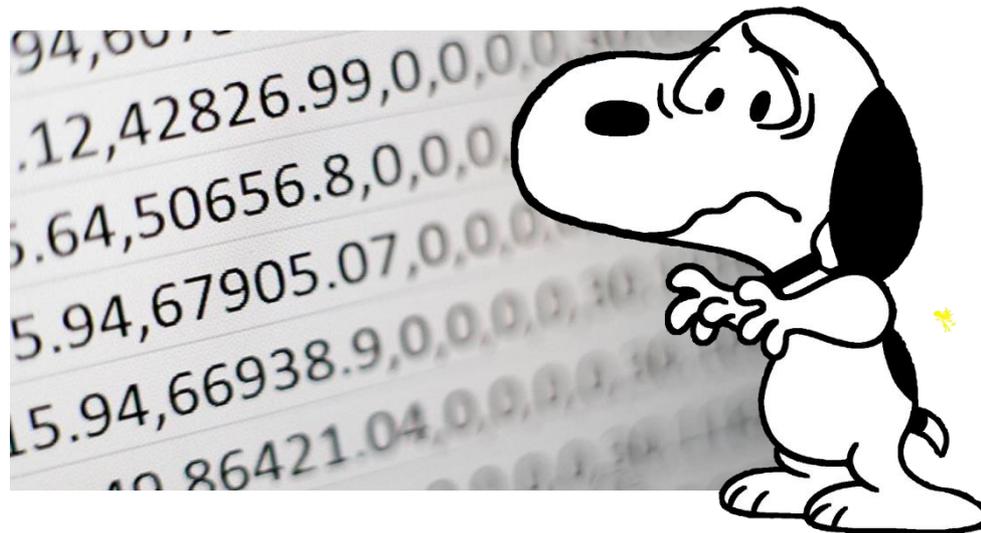


# Gestione ottimale della malattia

---

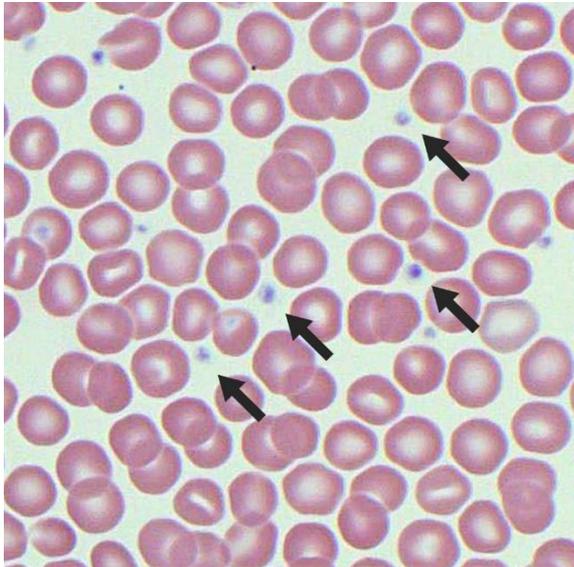
Gli studi hanno dimostrato che **il numero di piastrine non è correlato al rischio trombotico.**

*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.



Sperimentali  
(o interventistici)

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

Si distinguono due tipi di studi clinici

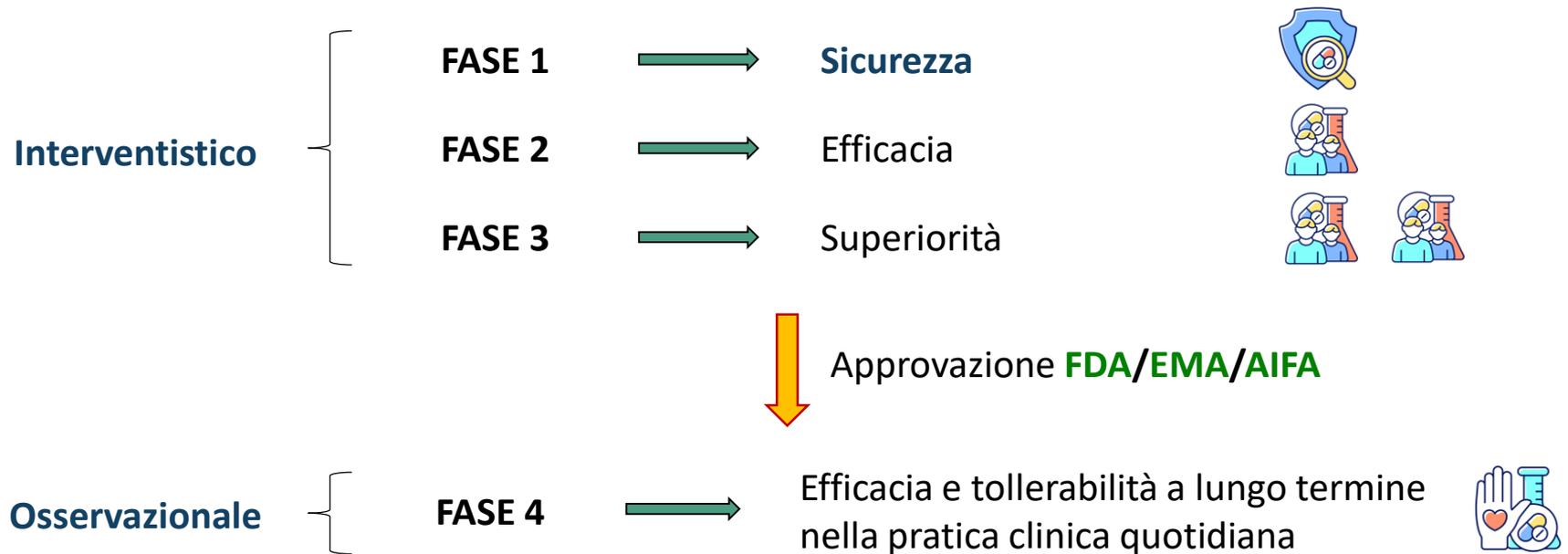


Osservazionali

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 interventivistico?

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

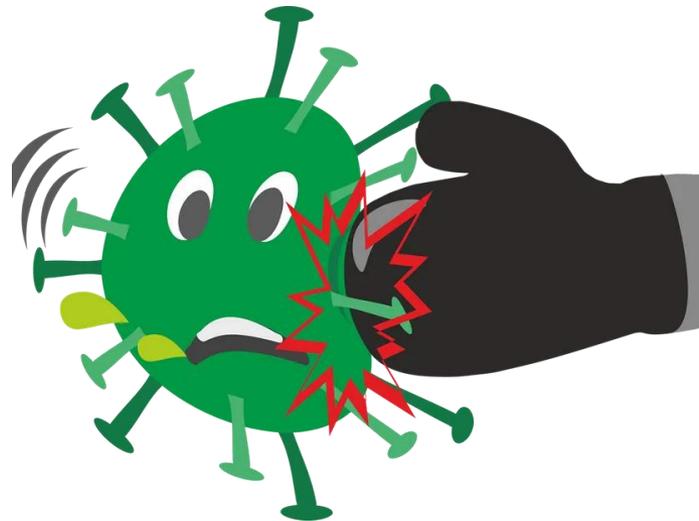
---



**Citochina coinvolta nella risposta infiammatoria**

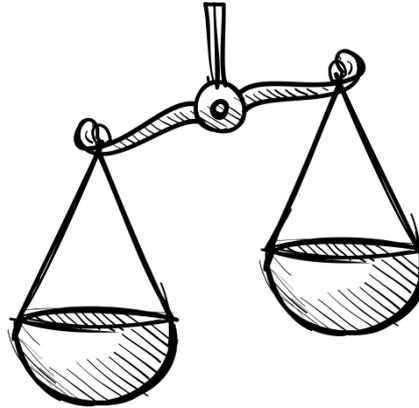
Utilizzata da tanti anni nelle malattie mieloproliferative

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**

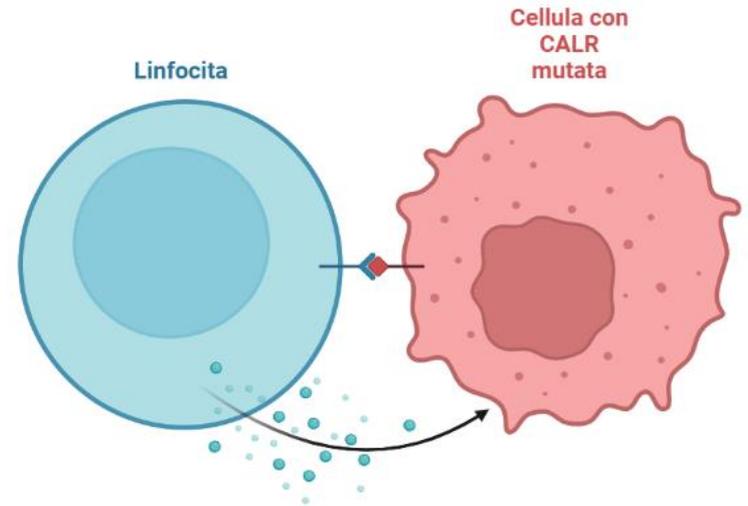
- Studio in fase precocissima dedicato ai pazienti con mielofibrosi, con un braccio di trattamento dedicato alla TE (intolleranti ad idrossiurea)
- Nessun dato ancora disponibile

# 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



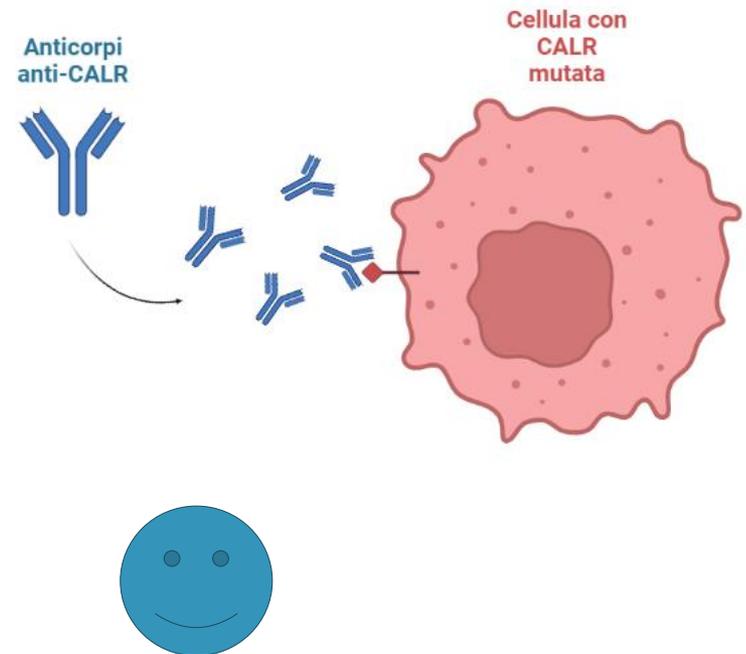
# Anticorpi monoclonali anti-CALR

---

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](mailto: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**