



DECIMA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI
CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

Aula GIALLA

Mielofibrosi: Nuovi farmaci e protocolli attivi

V. Boldrini

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*

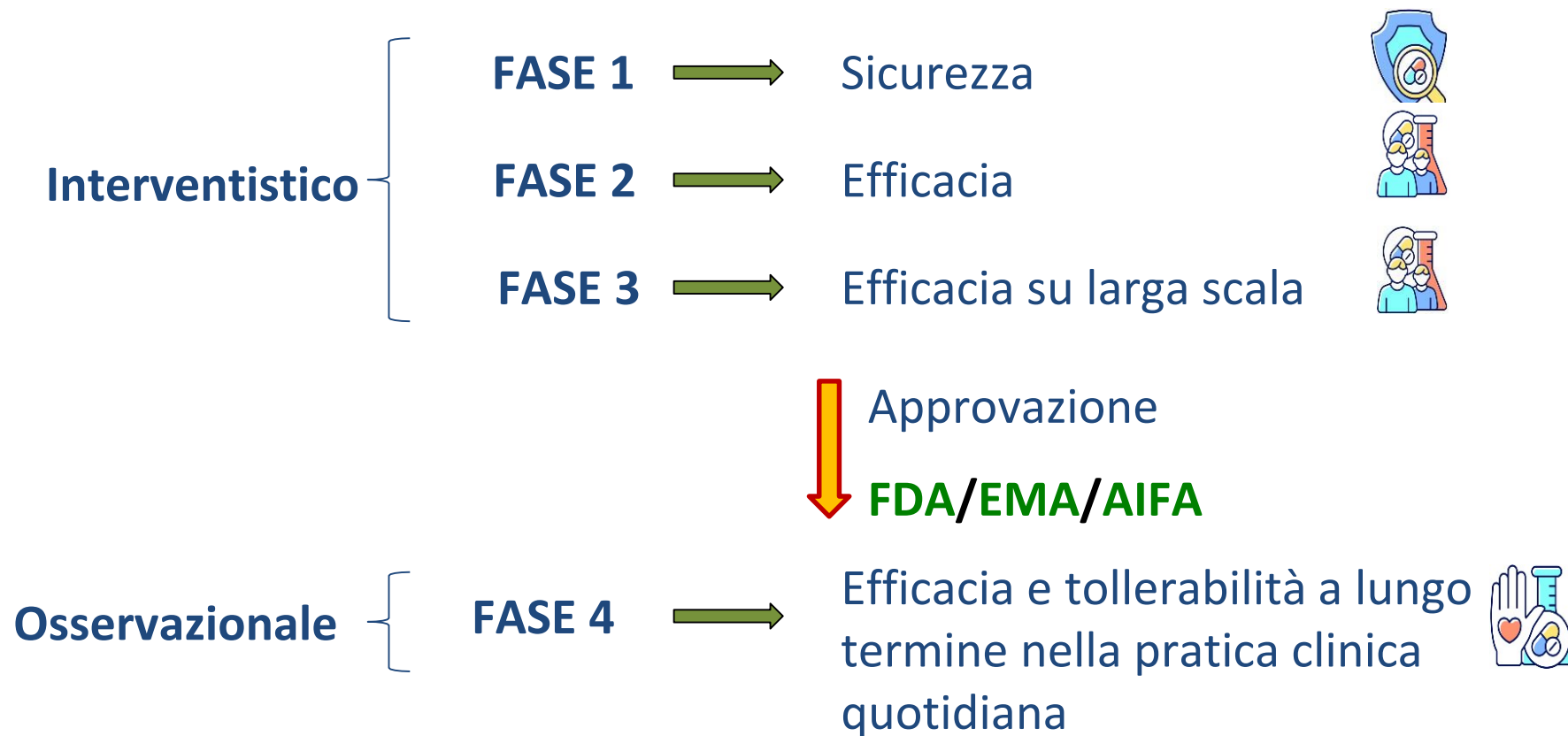


Osservazionali

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

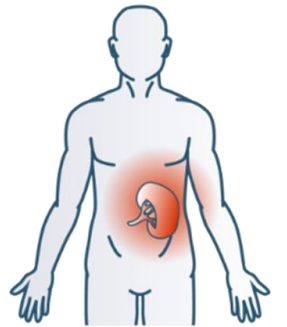


Obiettivi dei protocolli di fase II e III

Obiettivi primari



- Riduzione volume della milza (SVR35)
- Miglioramento/scomparsa dei sintomi
- Miglioramento delle citopenie



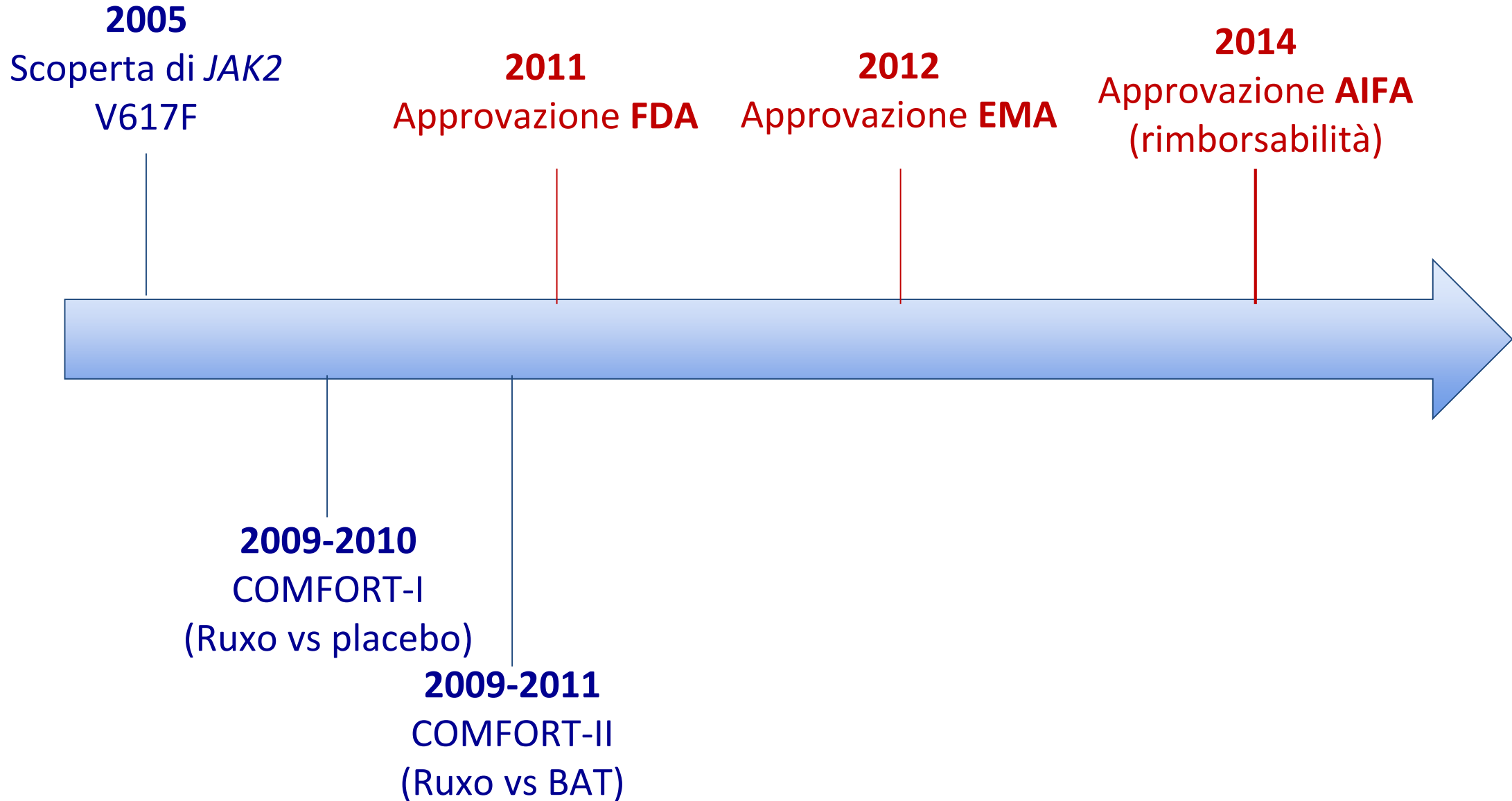
Obiettivi secondari



- **Riduzione del rischio di progressione**
- **Sopravvivenza globale**
- Riduzione della carica virale
- Riduzione della mutazione genetica



Timeline Ruxolitinib



Quando proporre uno studio/protocollo sperimentale nella Mielofibrosi

Linee Guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network) aggiornate al 2024

Basso rischio

- MIPSS-70: ≤ 3
- MIPSS-70+ Version 2.0: ≤ 3
- DIPSS-Plus: ≤ 1
- DIPSS: ≤ 2
- MYSEC-PM: < 14



Sintomatico

NO

SI

- Osservazione
- **Clinical trial**

- Osservazione
- JAK inibitori (Ruxolitinib o Fedratinib)
- Oncocarbide
- **Clinical trial**

Quando proporre uno studio/protocollo sperimentale nella Mielofibrosi

Linee Guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network) aggiornate al 2024

Alto rischio

- MIPSS-70: ≥ 4
- MIPSS-70+ Version 2.0: ≥ 4
- DIPSS-Plus: >1
- DIPSS: >2
- MYSEC-PM: ≥ 14



Elegibile a trapianto

NO

SI

PLT $\geq 50 \times 10^9/L$

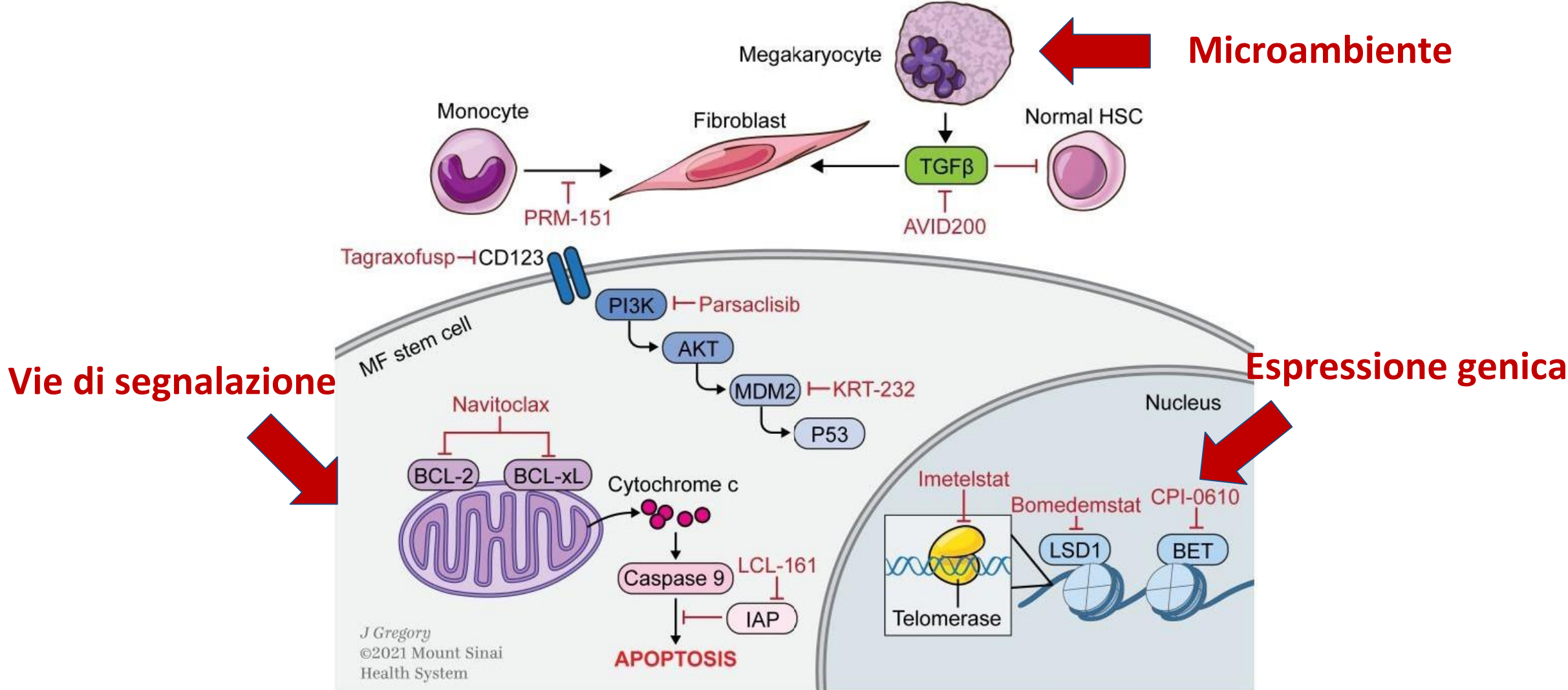
NO

SI

- Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

- Idrossiurea/terapia steroidea/terapia con androgeni/Eritropoietina
- **Clinical trial**
- Idrossiurea/terapia steroidea/terapia con androgeni/Eritropoietina
- JAK inibitori (Ruxolitinib, Fedratinib, Momelotinib*)
- **Clinical trial**

Bersagli dei farmaci



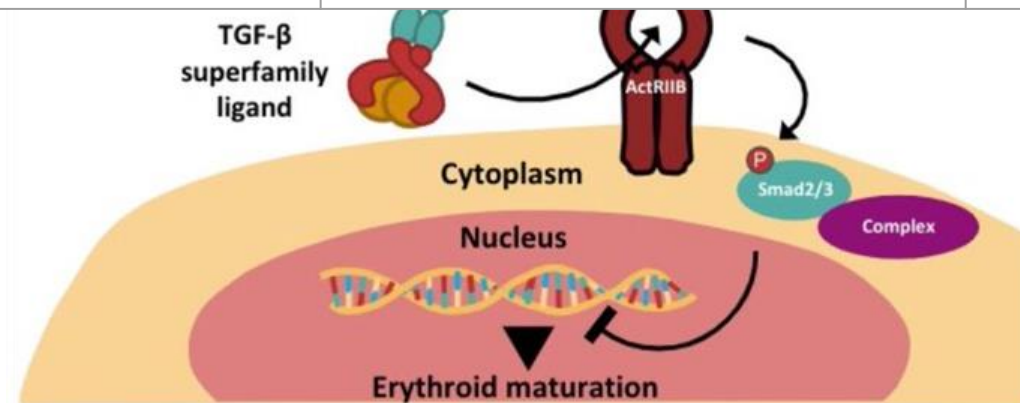
Pazienti con perdita di risposta o intolleranza a RUX

in corso di arruolamento

Nome	Meccanismo d'azione	Fase	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
INCYTE 103 (INCB57643) Per os	BET inibitore: riduzione dell'infiammazione mediante modificazioni del DNA	I Monoterapia	ANC > 1000, Plt > 75'000, blasti <10%	Insufficienza renale, epatica, scompenso cardiaco, diabete scompensato
MYF 3001 (Imetelstat) Ev, ogni 21 giorni	Inibitore delle telomerasi: blocco selettivo delle cellule maligne, produzione di RBC	III Imetelstat vs BAT (almeno 6 mesi di trattamento)	ANC > 1500, Plt > 75'000, blasti <10%	Insufficienza renale, epatica, cardiomiopatie severe
KRT-232-115 (Navtemadlin + RUX vs. placebo + RUX) Per os, per 7 giorni al mese	MDM2 inibitore: regolazione TP53	I/II Randomizzazione 2:1 Risposta subottimale a RUX (<35% SVR + <50% MF-TSS) i dopo 18-25 settimane di trattamento (≥ 5 mg BID)	ANC >1500, PLT >100'000, blasti <10%, TP53 wild type	Insufficienza epatica e renale, precedente trattamento con BCL-XL, BET, MDM2, PI3K, PIM, o XPO1 inibitori.

Pazienti anemici

Nome	Meccanismo d'azione	Fase	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
ACE 365-MF-002 (LUSPATERCEPT) Sottocute, ogni 21 gg	TGFβ ligand trap: recettore modificato dell'activina IIB che favorisce la maturazione dei precursori dei globuli rossi	II Anemia trasfusione dipendente, in trattamento con RUX (almeno 32 sett, dose stabile da 16 sett) <u>vs</u> PLACEBO	ANC > 1000, Plt > 25'000 Trasfusioni: 4 a 12 unità di RBC/12 settimane	Insufficienza renale, epatica, scompenso cardiaco
KER-050 Sottocute, ogni 21 gg	TGFβ ligand trap: recettore modificato dell'activina IIA che favorisce la maturazione dei precursori dei globuli rossi	II Anemia trasfusione dipendente -in monoterapia (Coorte A) -combinazione + RUX (Coorte B)	ANC > 1000, Plt > 25'000	Insufficienza renale, epatica, scompenso cardiaco
INCYTE 104 (INCB000928, ALK2 inhibitor) Per os	ALK2 inibitore: aumenta la maturazione dei precursori dei globuli rossi mediante l'epidina, una proteina che regola il metabolismo del ferro.	I/II Anemia trasfusione dipendente (già trattati con RUX) -in monoterapia (Coorte B) -combinazione + RUX (Coorte A).	Hb < 10, ANC > 1000, Plt > 100.000	insufficienza renale ed epatica, cardiopatia scompensata



Pazienti piastrinopenici

PACIFICA

- Fase III
- **Pazienti con PLT <50.000 e milza > 5cm**
- Pacritinib vs BAT (incluso Ruxo)
- Criteri di Inclusione: ANC > 500, Plt <50.000, FE>50%.
- Criteri di Esclusione: insufficienza renale ed epatica, cardiopatia scompensata
- Assunzione per os, continuativa

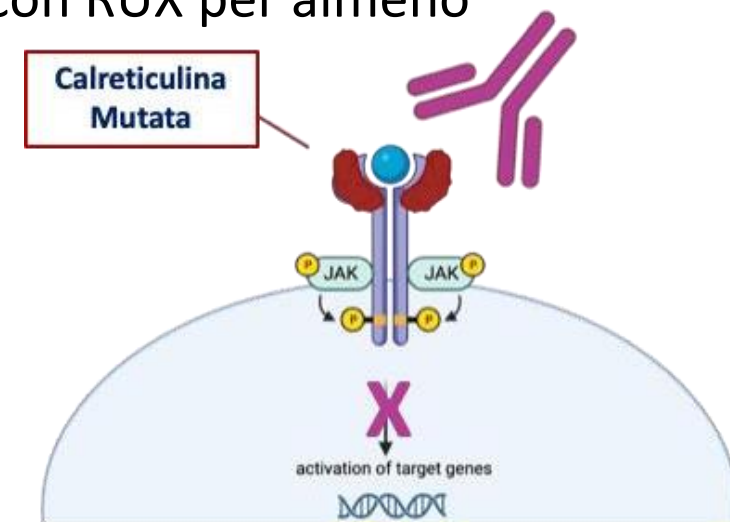
PACRITINIB: JAK2 inibitore, meno selettivo per JAK1 (implicato nella produzione delle piastrine), già approvato FDA

CALR esone 9

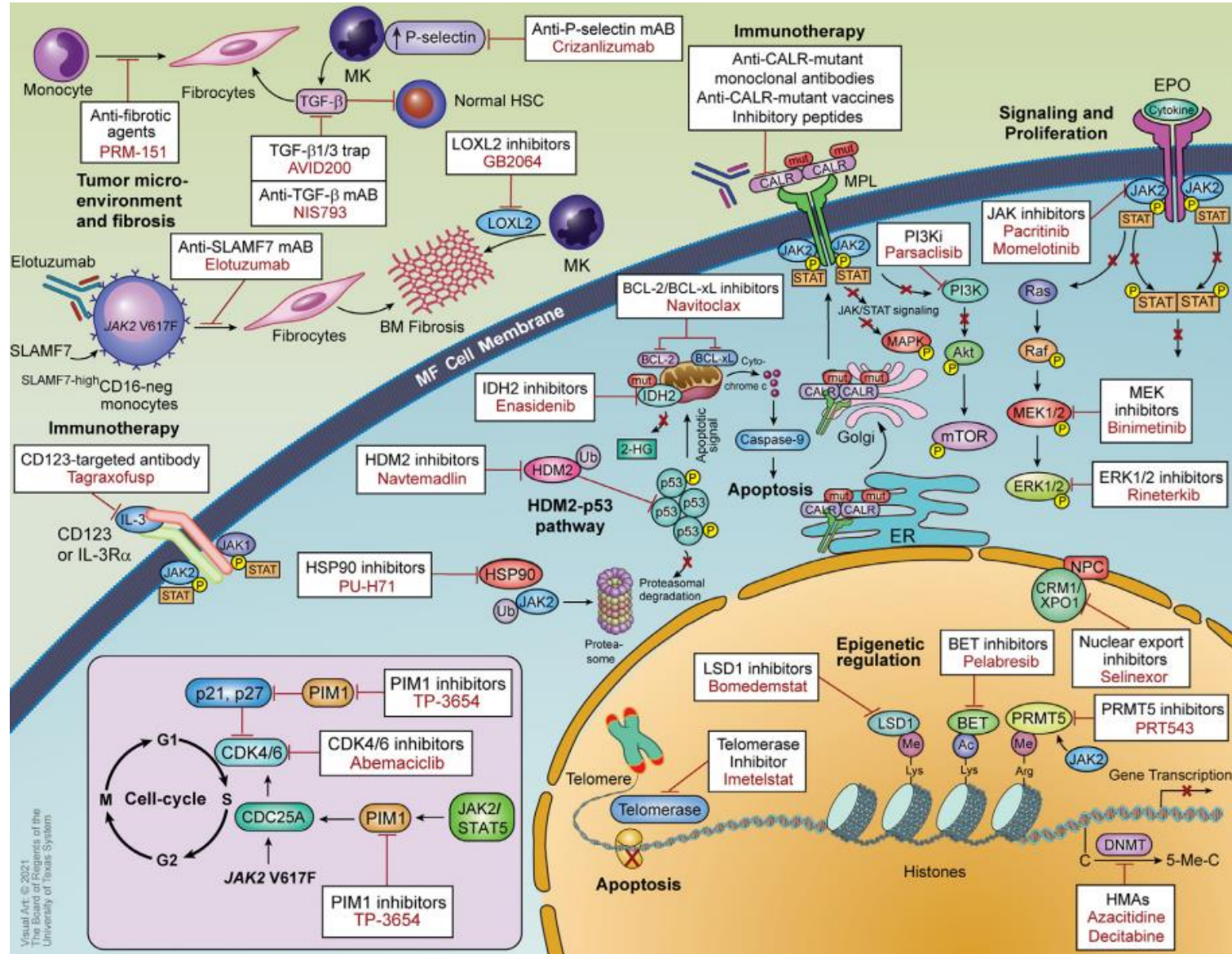
INCYTE 101 (INCA033989)

- Fase: 1
- Monoterapia (Gruppo A; pazienti refrattari a RUX) o in associazione a RUX (Gruppo B; risposta subottimale o JAK2 naive)
- Terapia infusionale ogni 2 settimane; dose escalation/expansion
- MF (prima o seconda linea) o ET con mut CALR esone 9
- Criteri di Inclusione: ANC > 1000; Plt > 50'000 (Gruppo A) / > 75'000 (Gruppo B); blasti <5%; ECOG <2 (Part 1a) / <3 (Part 1b/c); precedente trattamento con RUX per almeno 12 sett e 8 sett a dose stabile.
- Criteri di Esclusione: insufficienza renale ed epatica, QT allungato

Anti CALR: anticorpo selettivo per CALR mutato; alterazione del segnale JAK/STAT aberrante



Il futuro: altri farmaci in sperimentazione



Altri farmaci in sperimentazione: 1 linea

PELABRESIB

Bet inibitore (modifica
espressione dei geni)
studi MANIFEST e MANIFEST-2
(arruolamento chiuso)

SVR35: 65.9% vs 35.2%
TSS50 sovrapponibile

SELINEXOR

XPO1 inibitore (azione su
trasportatore del nucleo)
studio XPORT
(arruolamento in corso)
Fase I/III con 21 pazienti

Tutti i pazienti SVR35
TSS50 90%

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!



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



Ministero della Salute
Dipartimento della Ricerca
Finalizzata 2018

CRIMM@aou-careggi.toscana.it

<https://progettomynera.it/>