



---

**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*

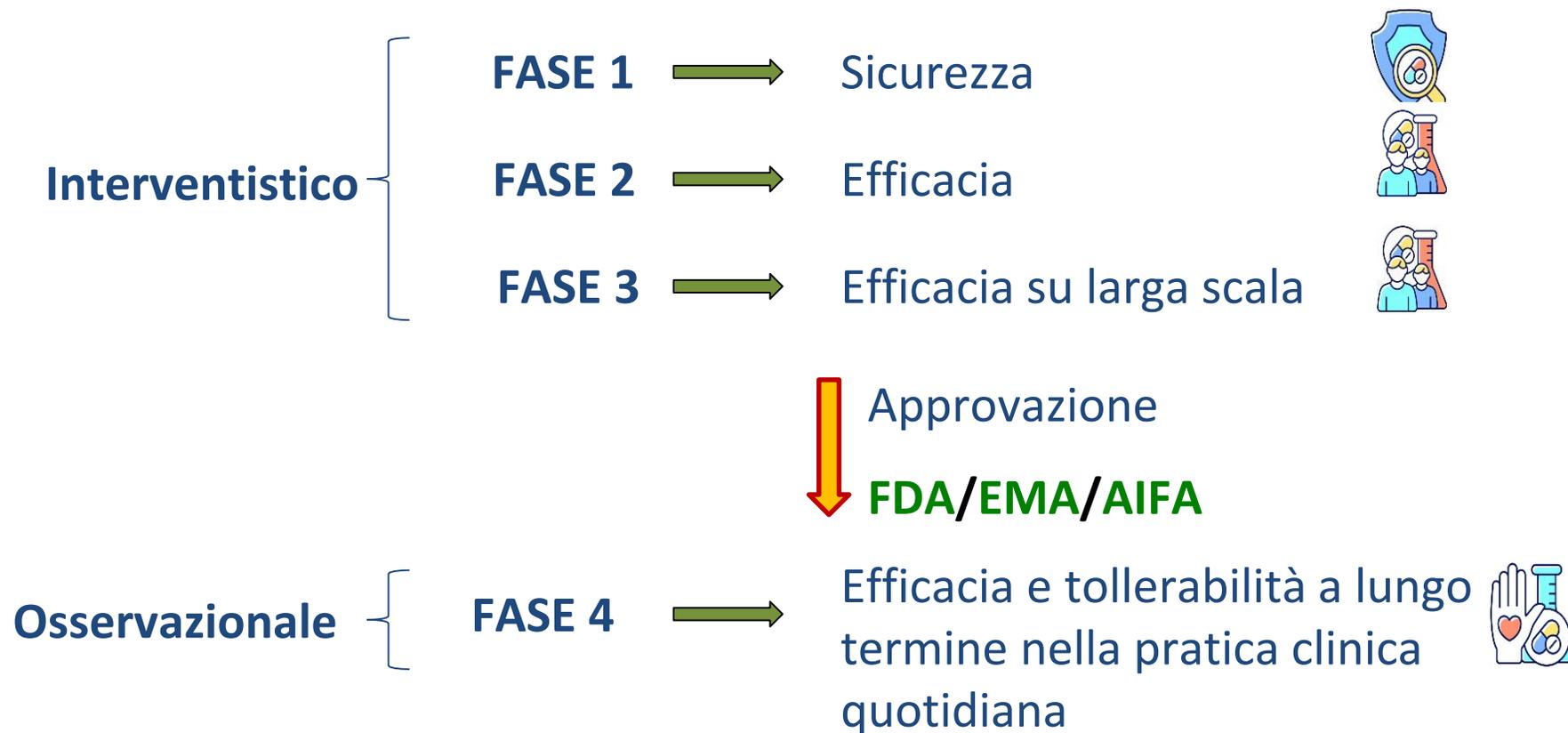


Osservazionali

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

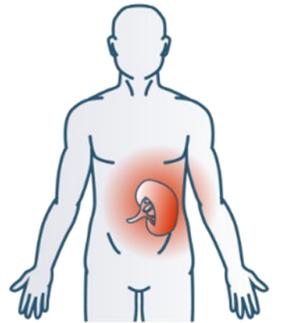


# Obiettivi dei protocolli di fase II e III

## Obiettivi primari



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



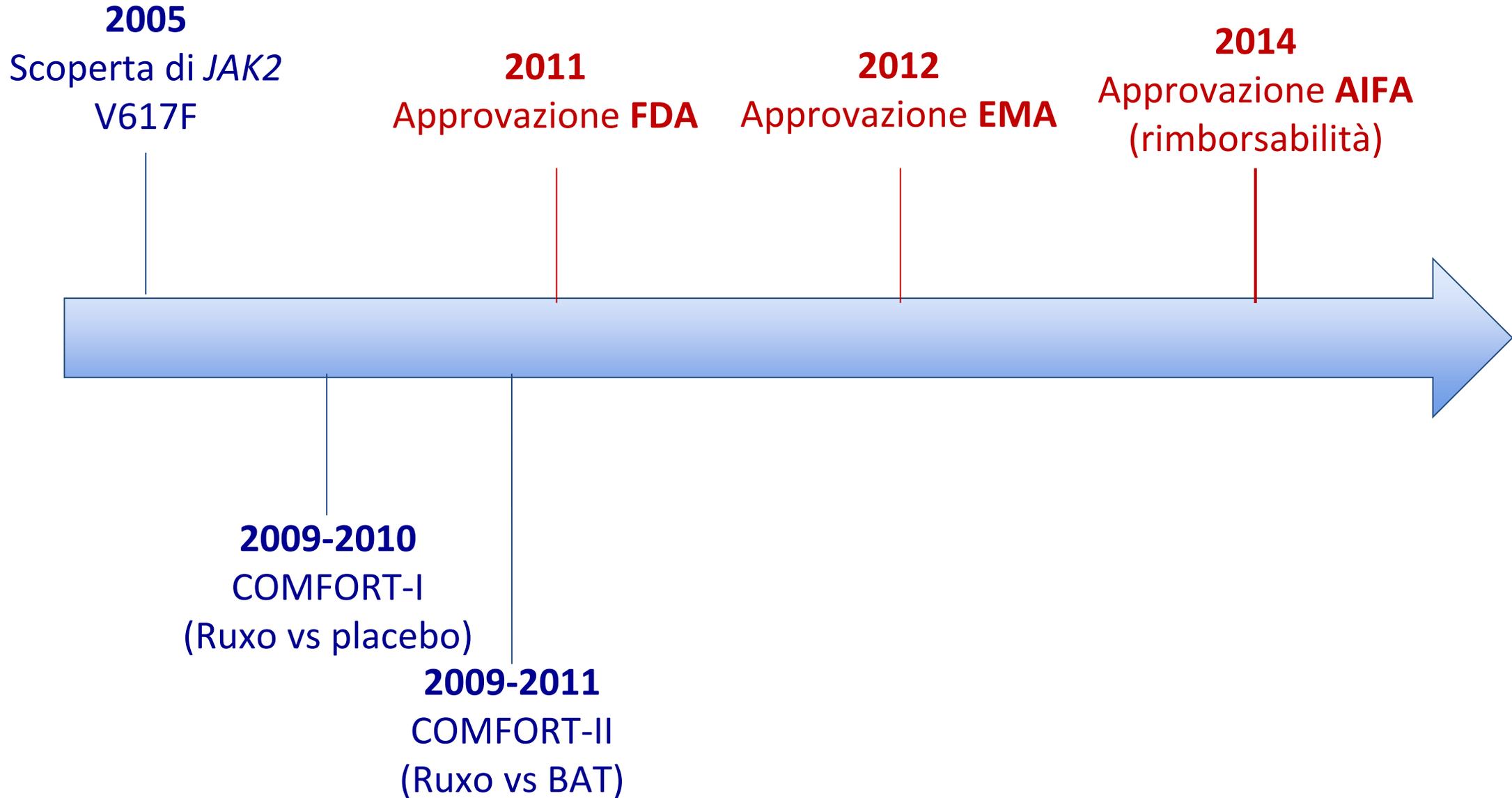
## Obiettivi secondari



- **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:  $\leq 3$
- MIPSS-70+ Version 2.0:  $\leq 3$
- DIPSS-Plus:  $\leq 1$
- DIPSS:  $\leq 2$
- 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:  $\geq 4$
- MIPSS-70+ Version 2.0:  $\geq 4$
- DIPSS-Plus:  $> 1$
- DIPSS:  $> 2$
- MYSEC-PM:  $\geq 14$



**Elegibile a trapianto**

NO

SI

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

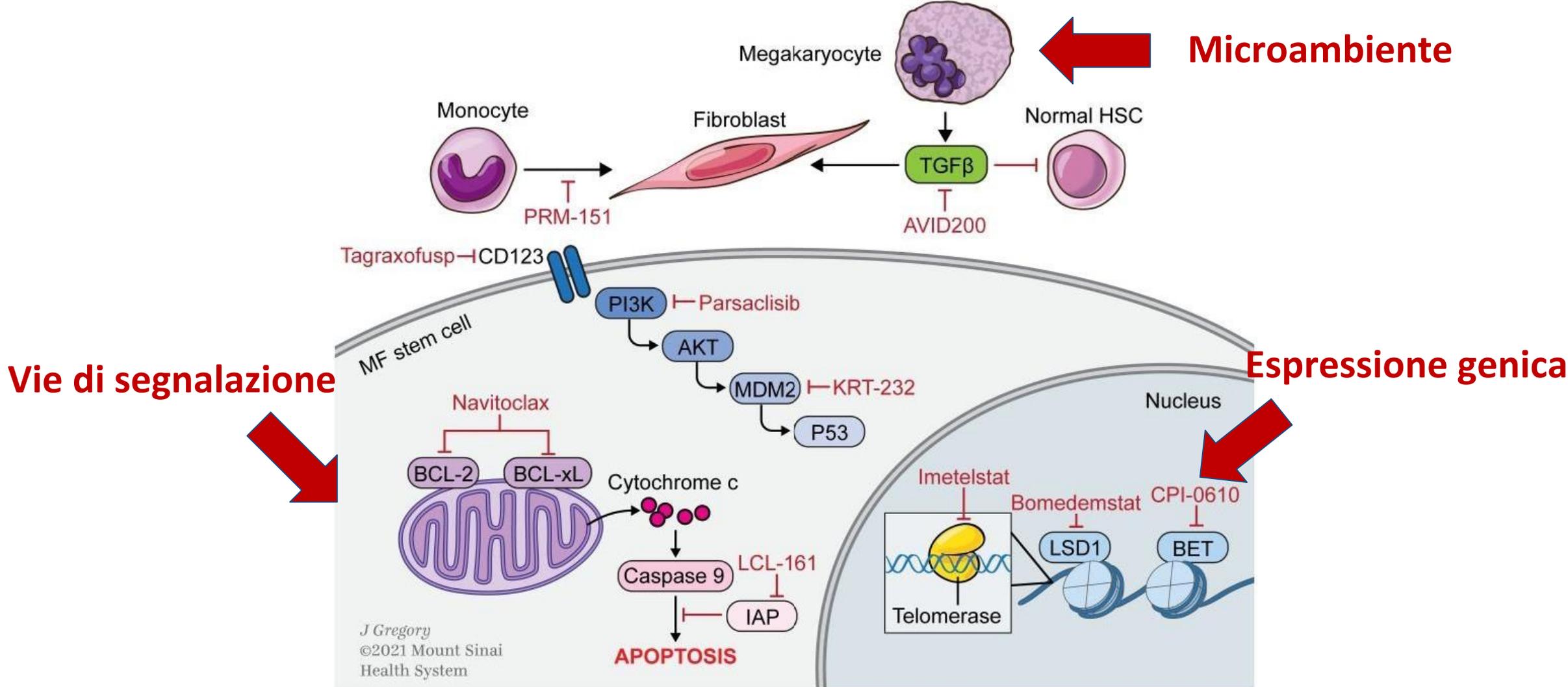
NO

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



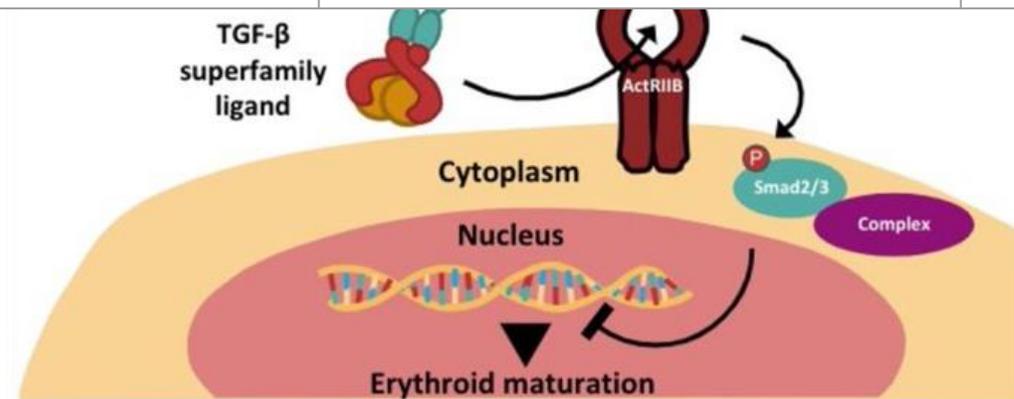
# Pazienti con perdita di risposta o intolleranza a RUX

*in corso di arruolamento*

Nome	Meccanismo d'azione	Fase	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
<b>INCYTE 103</b> (INCB57643)  Per os	<b>BET inibitore:</b> riduzione dell'infiammazione mediante modificazioni del DNA	I  Monoterapia	ANC > 1000, Plt > 75'000, blasti <10%	Insufficienza renale, epatica, scompenso cardiaco, diabete scompensato
<b>MYF 3001</b> (Imetelstat)  Ev, ogni 21 giorni	<b>Inibitore delle telomerasi:</b> 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
<b>KRT-232-115</b> (Navtemadlin + RUX vs. placebo + RUX)  Per os, per 7 giorni al mese	<b>MDM2 inibitore:</b> 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
<b>ACE 365-MF-002</b> (LUSPATERCEPT)  Sottocute, ogni 21 gg	<b>TGFβ ligand trap:</b> 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
<b>KER-050</b>  Sottocute, ogni 21 gg	<b>TGFβ ligand trap:</b> 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
<b>INCYTE 104</b> (INCB000928, ALK2 inhibitor)  Per os	<b>ALK2 inibitore:</b> 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

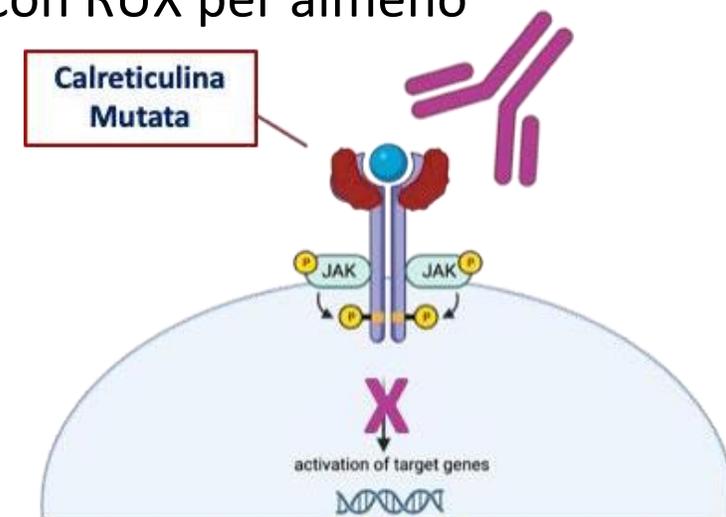
**PACRITINIB:** JAK2 inibitore, meno selettivo per JAK1 (implicato nella produzione delle piastrine), già approvato FDA

# CALR esone 9

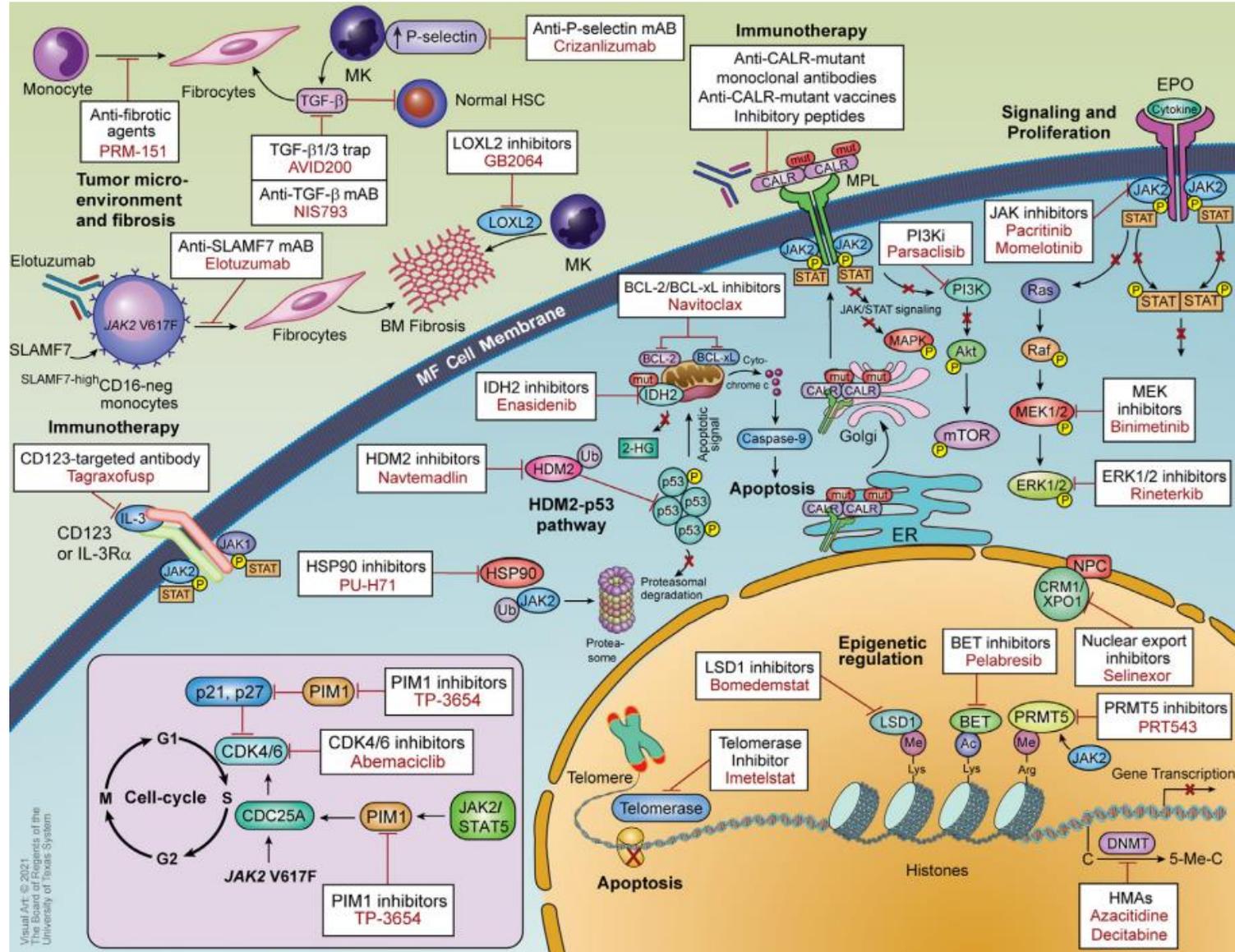
## INCYTE 101 (INCA033989)

- 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](mailto:CRIMM@aou-careggi.toscana.it)

<https://progettomynera.it/>