

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

1. Trombocitemia Essenziale ad alto rischio
1. 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 mancaanza 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)

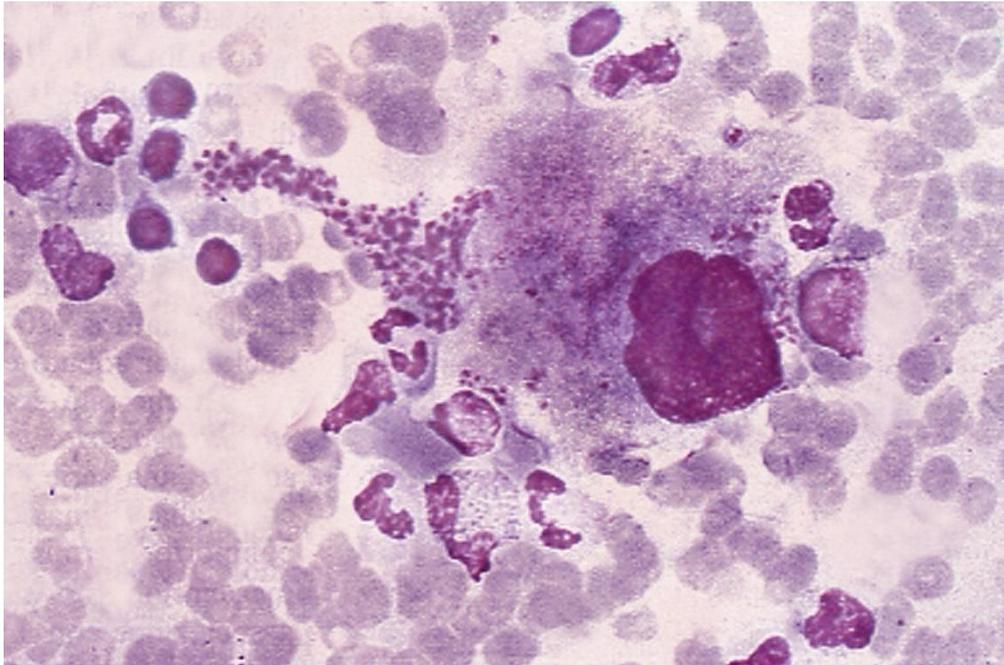
# Una premessa: a chi sono rivolti gli studi clinici?

Intolleranza: TOSSICITA' CUTANEA



# ANAGRELIDE

- ✓ Attualmente approvato come farmaco di II linea per la TE
- ✓ Inibitore selettivo della proliferazione megacariocitaria



## EFFETTI COLLATERALI

- ✓ Palpitazioni, aritmie cardiache
- ✓ Non indicato in chi ha avuto cardiopatie

# ONCOCARBIDE vs ANAGRELIDE

## ONCOCARBIDE

- ✓ Più efficace nel controllo della conta piastrinica
- ✓ Più efficace nel controllo della trombosi arteriosa
- ✓ Più efficace nel controllo degli eventi emorragici
- ✓ Più efficace nel controllo della trasformazione in mielofibrosi

## ANAGRELIDE

- ✓ Più efficace nel controllo della trombosi venosa

**Aggiungere EM**

### STUDIO SHIRE SPD422-401

Monitorare la sicurezza di Anagrelide nel trattamento di pazienti con TE ad alto rischio, e l'esito di eventuali gravidanze, verso pazienti esposti ad altri trattamenti convenzionali citoriduttivi (idrossiurea)

- Durata: dal 2005 al 2015

- Inserimento di 1000 pz in anagrelide VS 3000 pz in altre terapie

# 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)

Arruolamento  
completato

- Ruxolitinib nelle trombosi splancniche (studio di fase II)

In corso

- SAR302503 (studio di fase II)

In corso

- LY2784544 in pazienti con MPN (studio di fase II)

In corso

Gli interferoni metterei in c

- Interferone (studio di fase II e studio di fase III)

In preparazione

# INIBITORI JAK2: Ruxolitinib

Studio di fase II, in aperto, volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di INCB018424 (= Ruxolitinib) in soggetti con Policitemia Vera o **Trombocitemia Essenziale ad alto rischio** resistenti o intolleranti ad Oncocarbide

**Arruolamento  
completato**

## ARRUOLAMENTO

- ✓ 39 soggetti con Trombocitemia Essenziale
- ✓ 65% JAK2V617F positivi
- ✓ Conta piastrinica  $>650 \times 10^9/L$  (valore medio  $1009 \times 10^9/L$ )

## 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

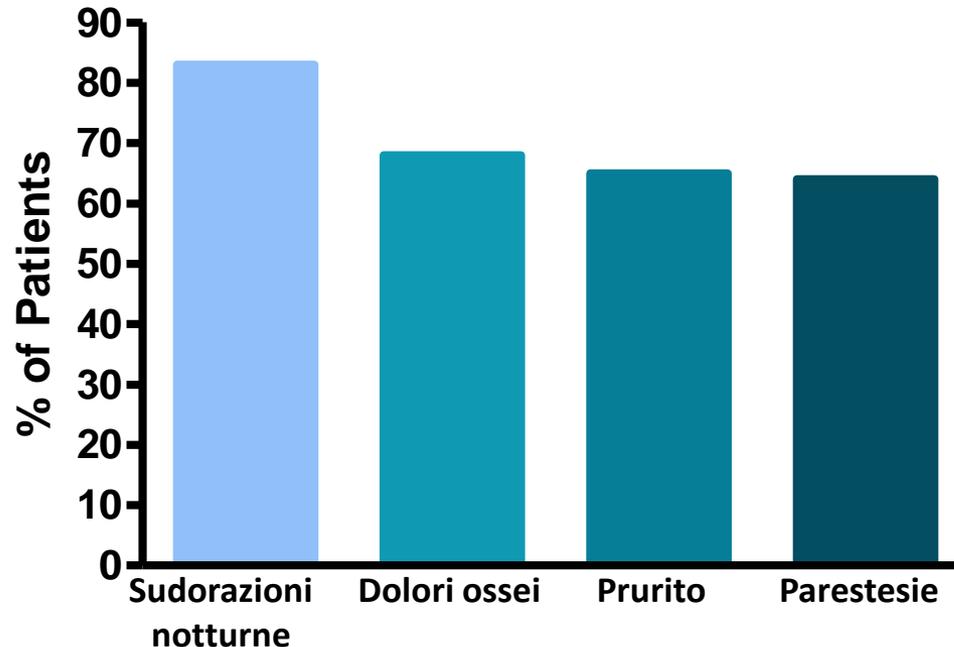
## **GLOBULI BIANCHI ELEVATI:**

Tutti i pazienti hanno ottenuto la normalizzazione del valore dei GB entro il primo mese di trattamento

## **SPLENOMEGALIA:**

Tutti i pazienti con splenomegalia hanno ottenuto la sua normalizzazione o la riduzione di almeno il 50% delle dimensioni della milza

## **SINTOMI SISTEMICI:**



# 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

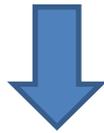
In corso

# INIBITORI JAK2: SAR302503

Studio randomizzato di fase II, in aperto, volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di SAR302503 somministrato per via orale in pazienti affetti da policitemia vera o **trombocitemia essenziale** che sono resistenti o intolleranti a idrossiurea

RANDOMIZZAZIONE

```
graph TD; A[RANDOMIZZAZIONE] --> B[GRUPPO 1  
SAR302503: 100 mg]; A --> C[GRUPPO 2  
SAR302503: 200 mg]; A --> D[GRUPPO 3  
SAR302503: 400 mg];
```



**GRUPPO 1**

SAR302503: 100 mg

**GRUPPO 2**

SAR302503: 200 mg

**GRUPPO 3**

SAR302503: 400 mg

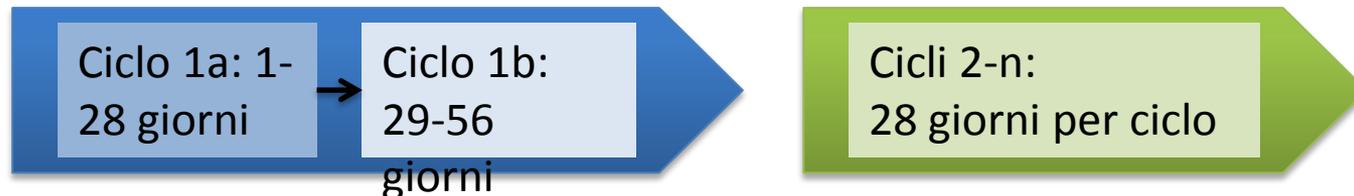
+ si aggiunge un gruppo di 15 pazienti con TE assegnati al dosaggio di 600 mg

Si riceve il farmaco per un minimo di **otto cicli**, con estensione per coloro che rispondono al trattamento.

# INIBITORI JAK2: LY2784544

**Studio di fase II, in aperto, volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di LY2784544 in persone con malattia mieloproliferativa cronica**

- per la Trombocitemia Essenziale: **resistenti o intolleranti alla terapia standard o che ne rifiutano l'assunzione**
- Iniziale periodo di 28 giorni (Ciclo 1a) con possibilità di associare LY2784544 a Oncocarbide
- Dal Ciclo 1b: monoterapia con LY2784544

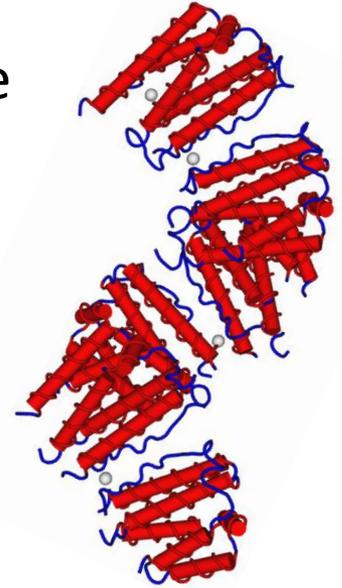


# INTERFERONE

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



Efficacia nel controllare la malattia

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

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

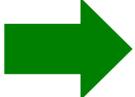
% di pazienti che INTERROMPONO il trattamento: **25%**

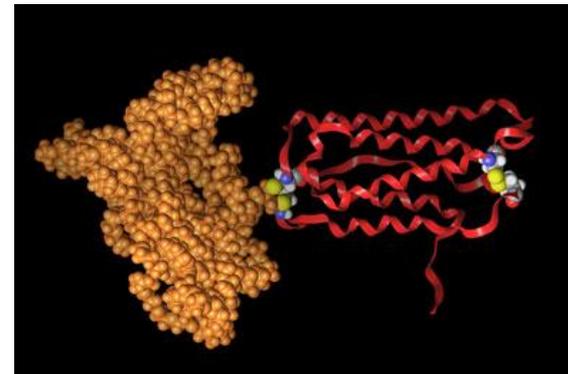
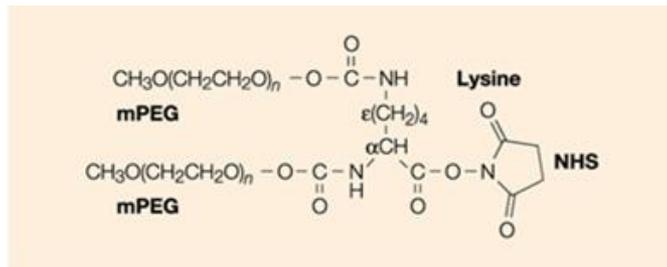
La principale causa di interruzione del trattamento è l'**INTOLLERANZA**

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

# PEG-INTERFERONE- $\alpha$

- Aumenta l'emivita del farmaco  $\rightarrow$  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

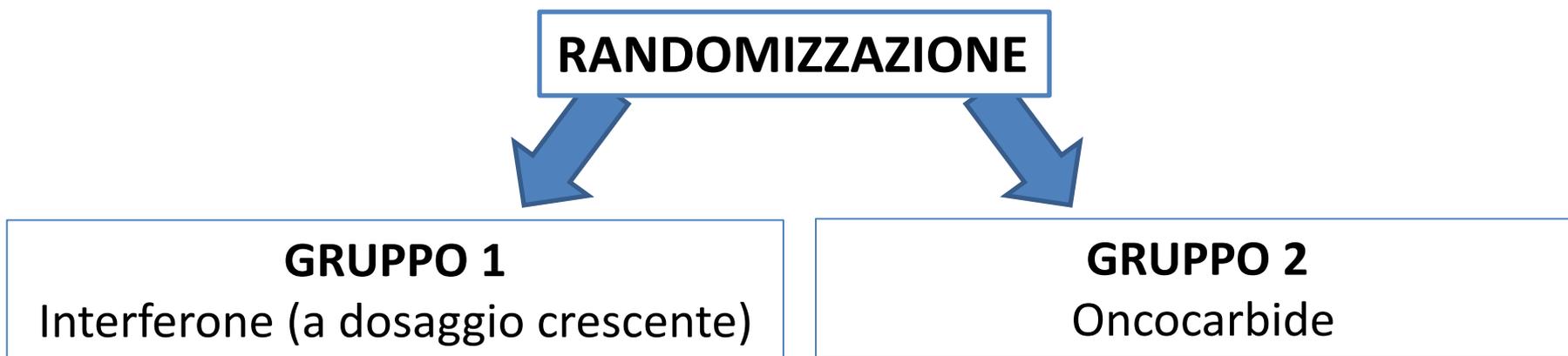
**24 mesi di trattamento**, con estensione per coloro che rispondono al trattamento



# 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**



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