



Programma  
Clinical  
Molecular  
Oncology

AGIMM  
AIRC Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

# Terza Giornata Fiorentina dedicata ai pazienti con malattie mieloproliferative croniche

## Novità della Ricerca

Alessandro M Vannucchi  
Università di Firenze, AOU Careggi



# Novità della Ricerca

Articoli pubblicati nel 2012: **1197**

# Novità della Ricerca

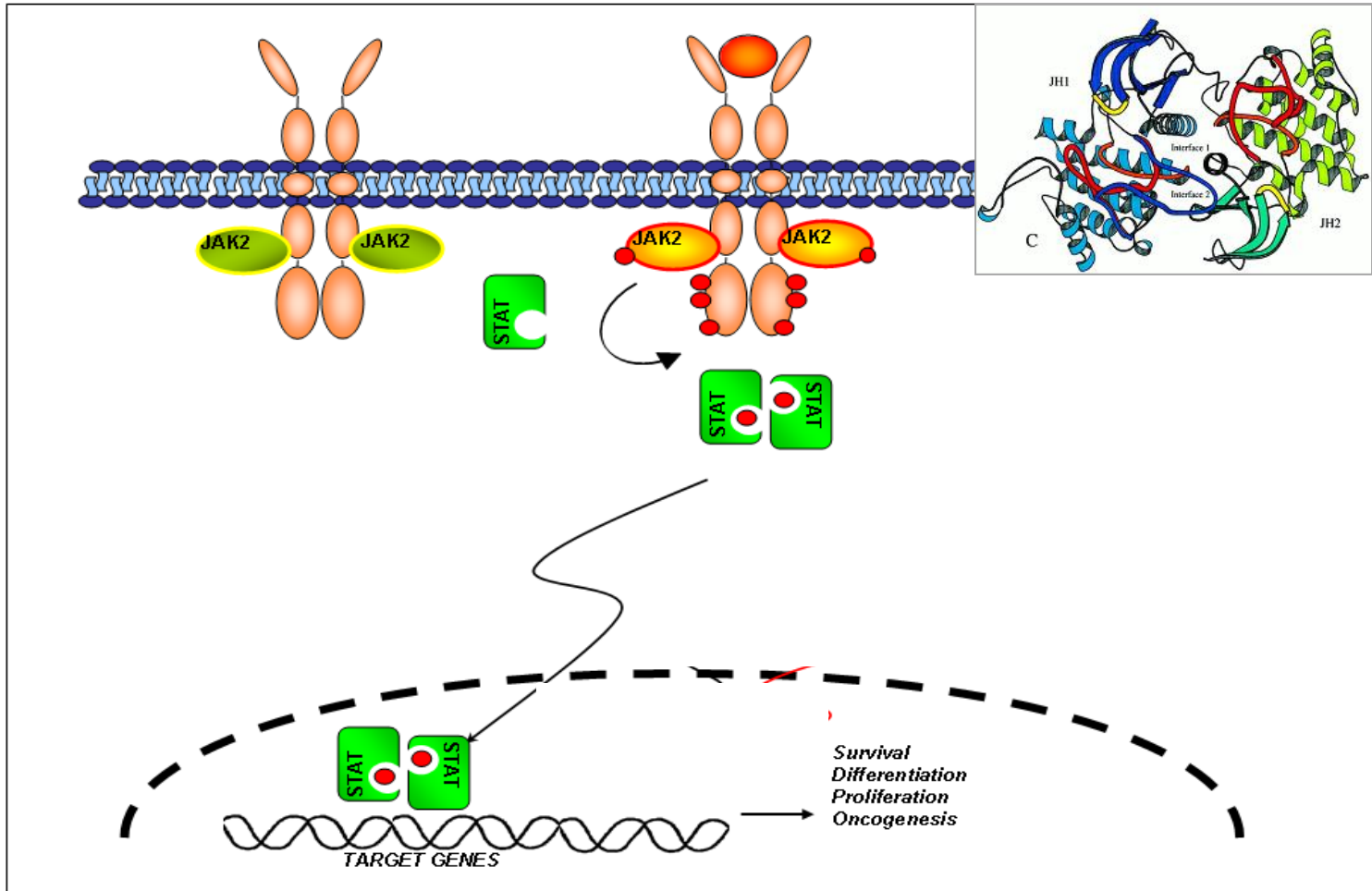
Biologia delle  
malattie

Inquadramento  
prognostico

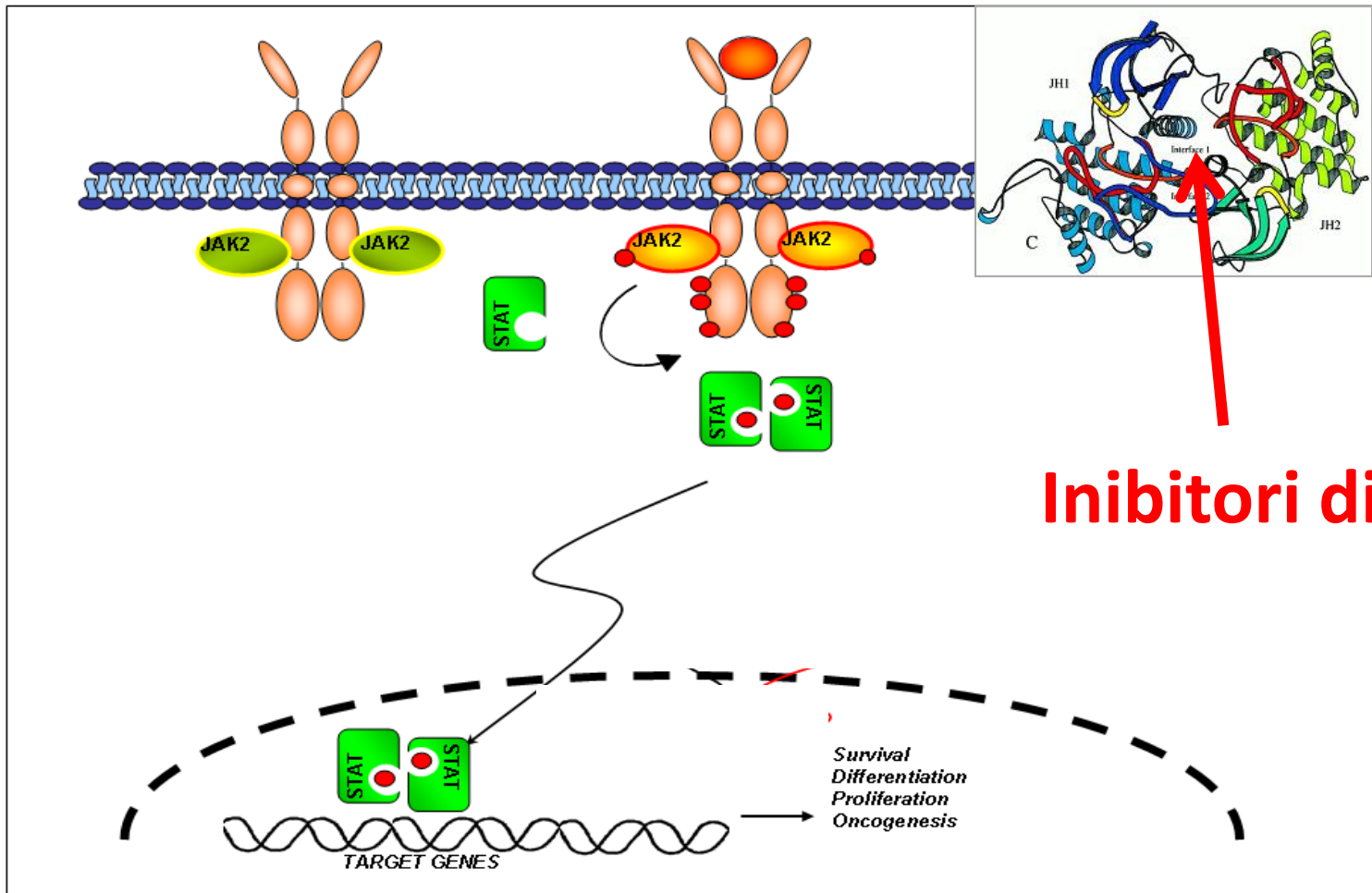
Nuovi farmaci

Nuove  
evidenze  
terapeutiche

# 2005: l'era di JAK2



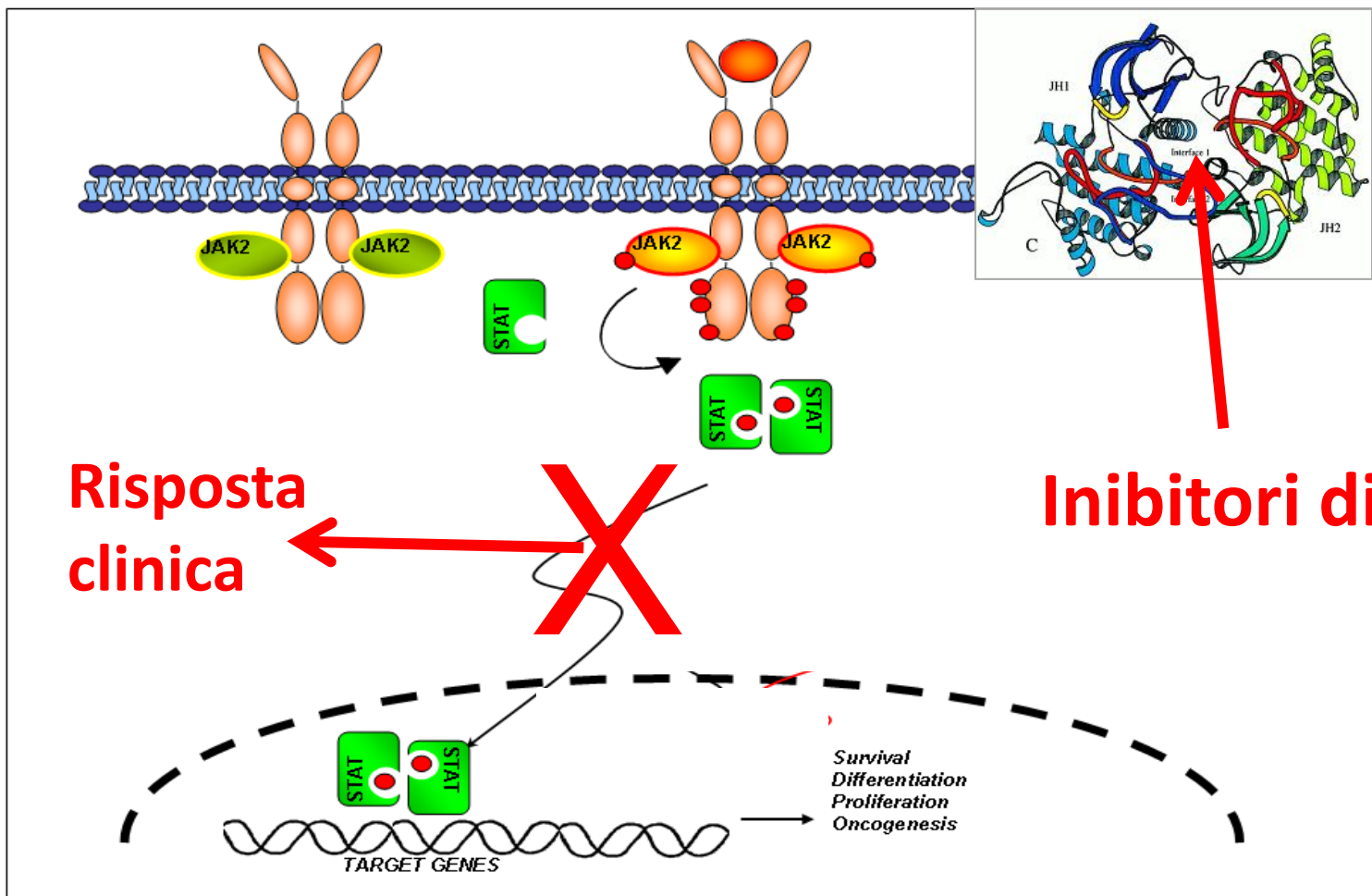
# 2005: l'era di JAK2



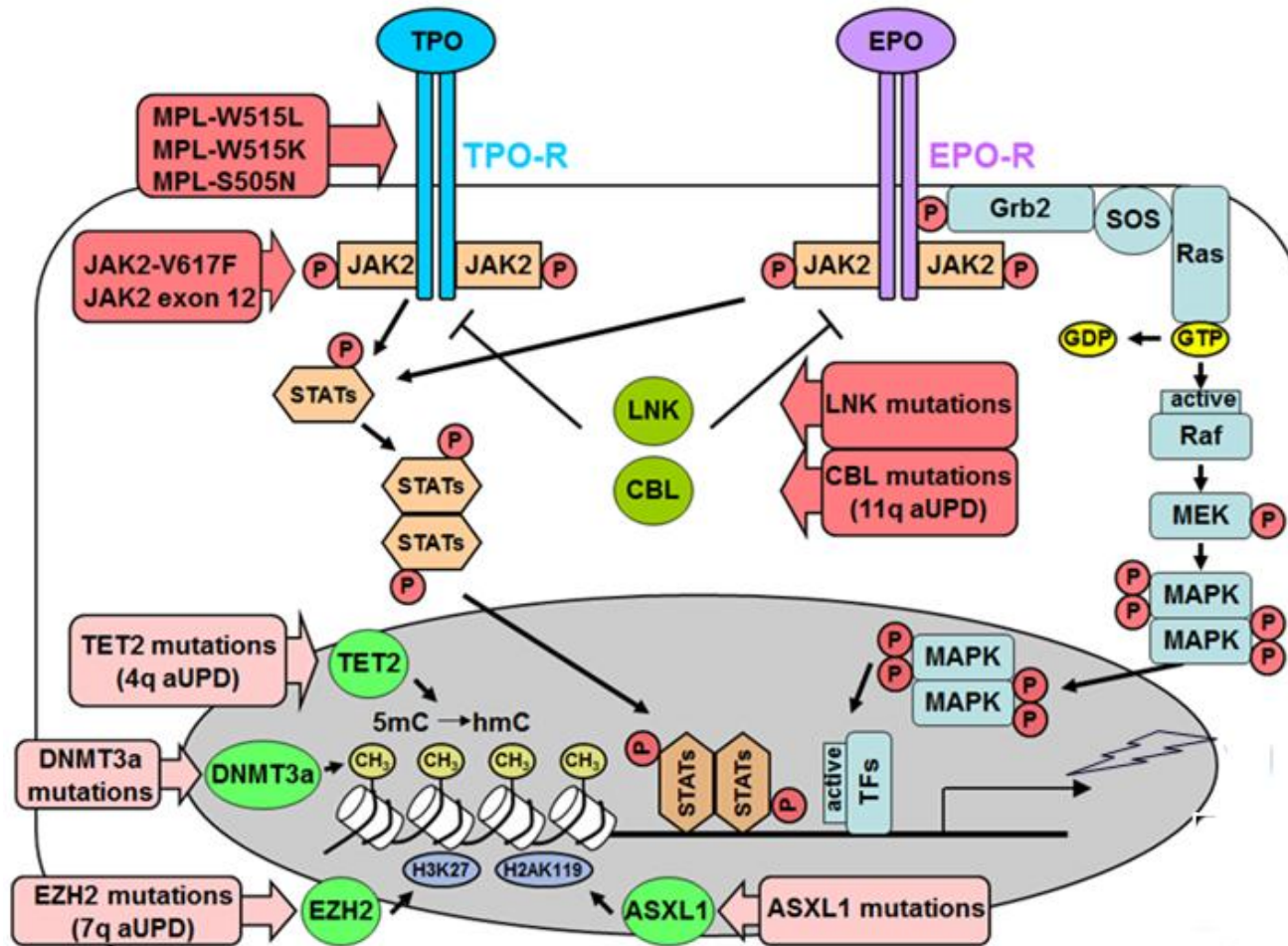


2005: l'era di JAK2

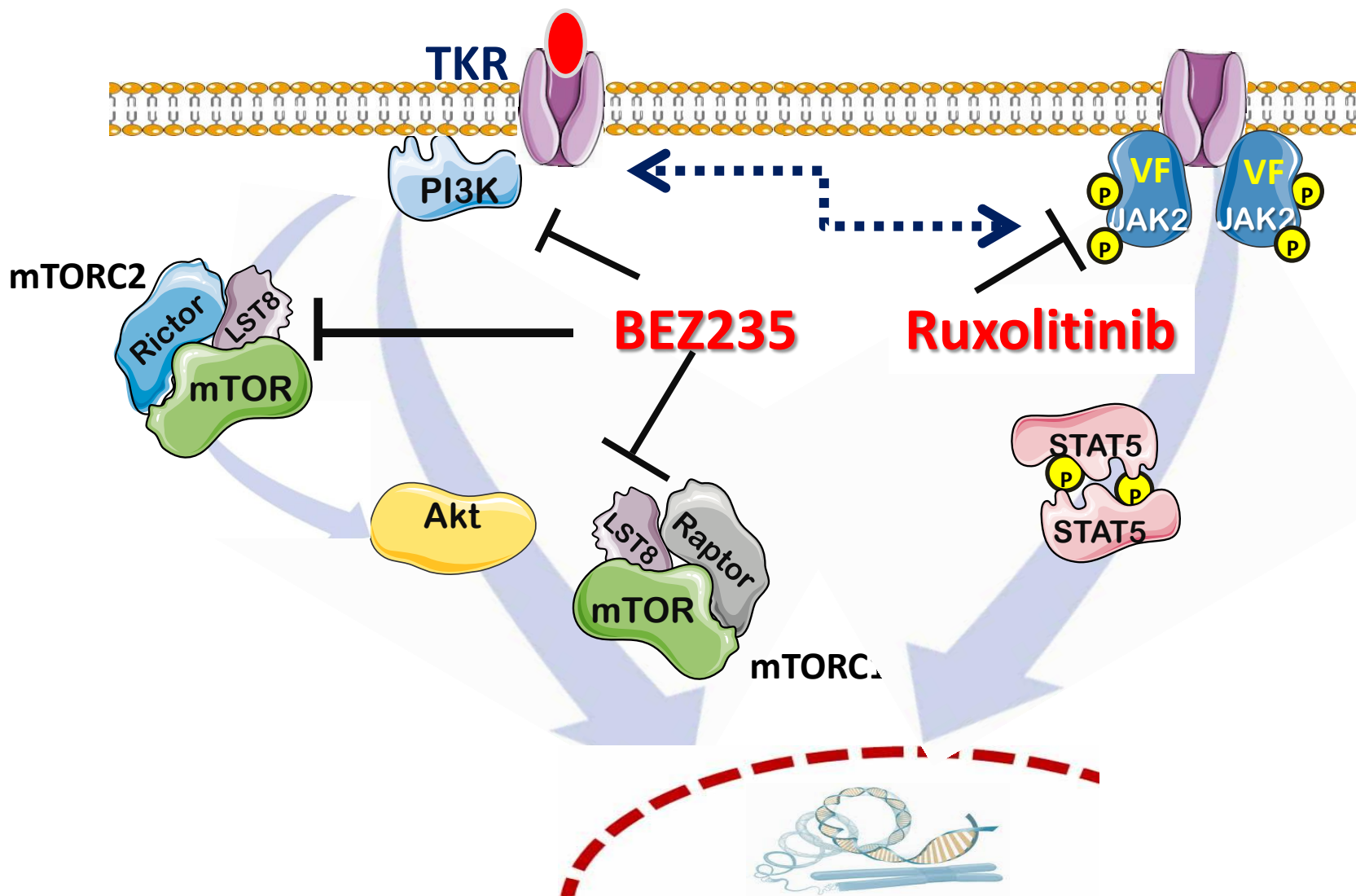
2012: EMA approva



**2012:** oltre 12 mutazioni diverse e spesso combinate!!

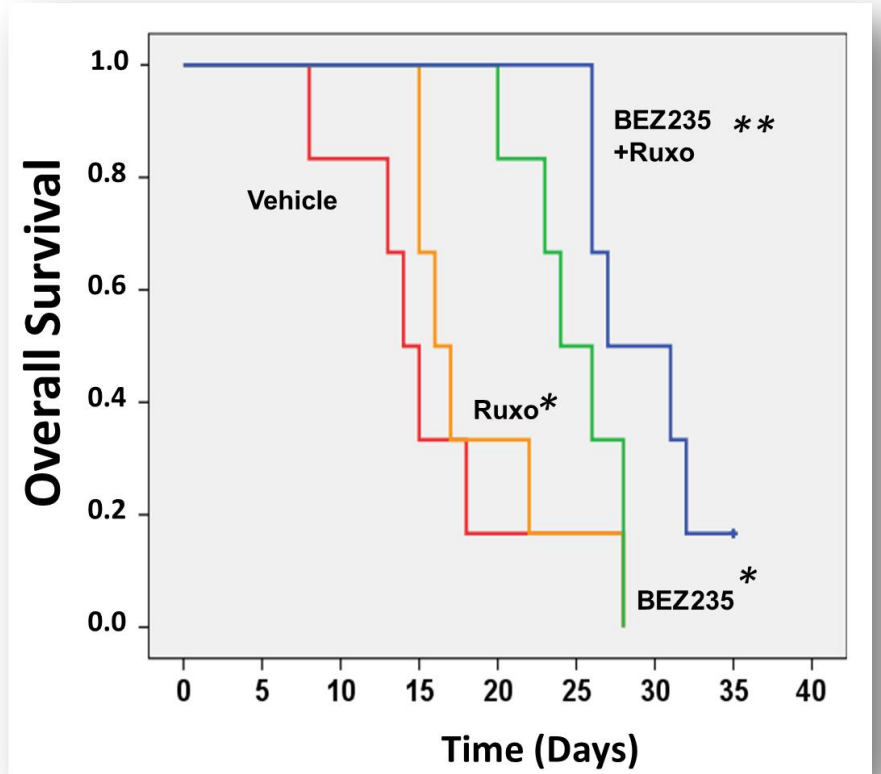


**I nuovi farmaci in sperimentazione preclinica**



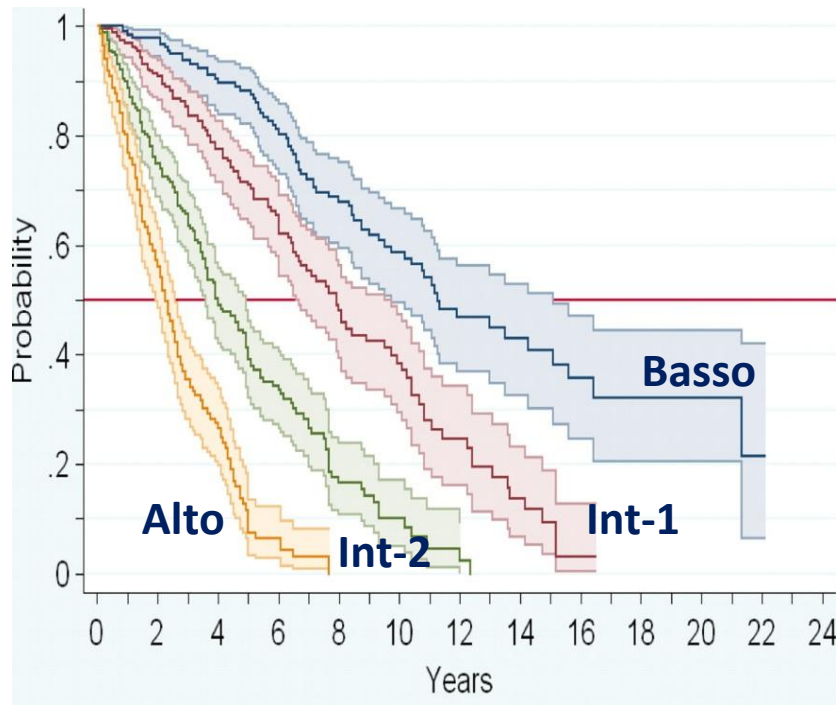


# I nuovi farmaci in sperimentazione preclinica



## Mutazioni e prognosi nella Mielofibrosi

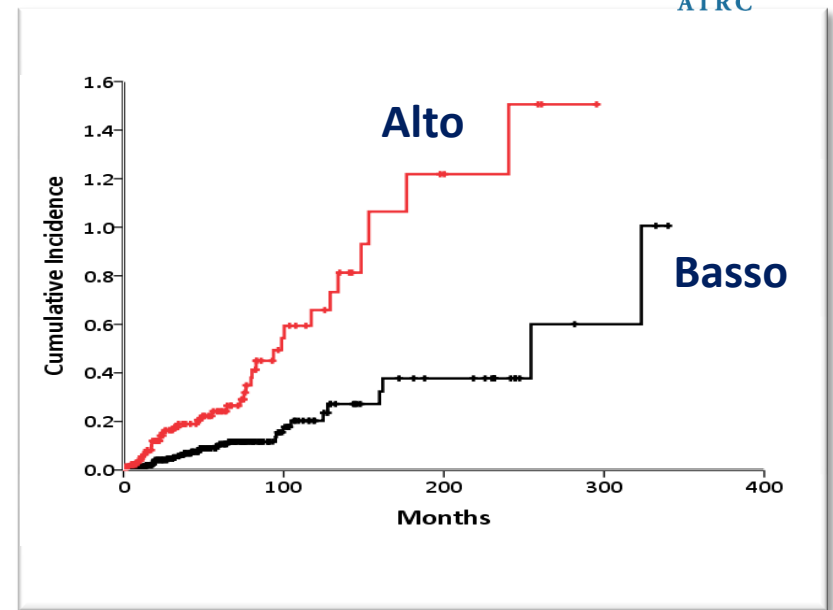
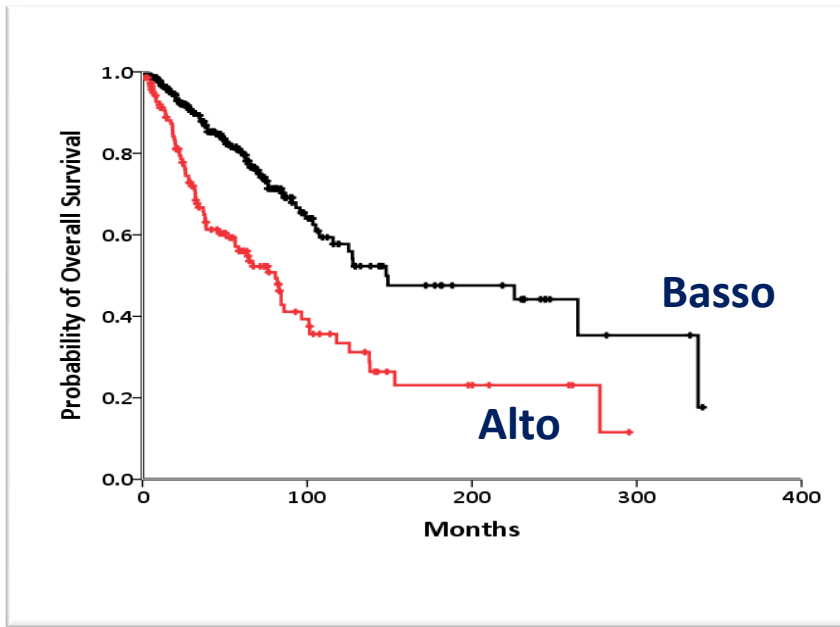
- E' importante definire la «classe di rischio prognostica» nei soggetti con Mielofibrosi Primaria soprattutto per quanto riguarda l'eventuale scelta trapiantologica
- Questo viene fatto comunemente utilizzando il sistema IPSS (International Prognostic Score System)



- Questi sistemi sono molto validi e riproducibili negli studi di popolazione, ma possono avere qualche limite quando riferiti all'individuo
- L'uso di informazioni citogenetiche ha migliorato ulteriormente il sistema IPSS («DIPPS-plus»), ma sono soggette a limitazioni tecniche ed economiche

## Mutazioni e prognosi nella Mielofibrosi

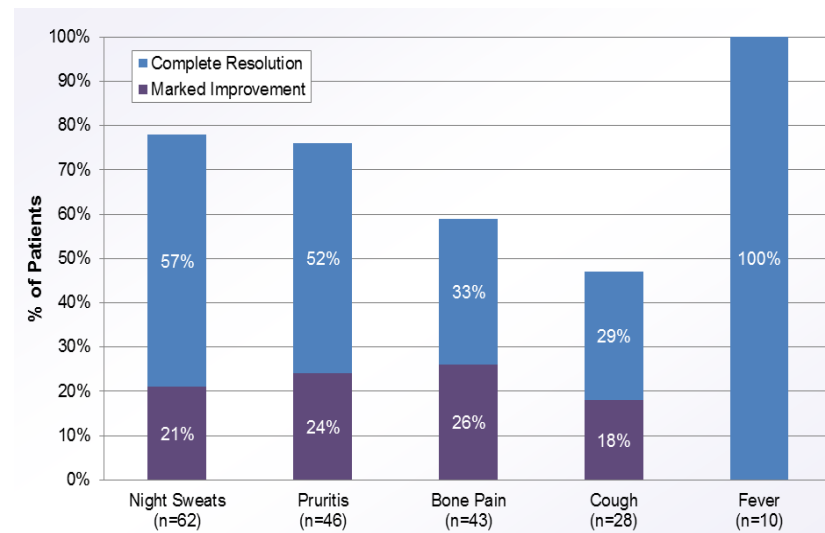
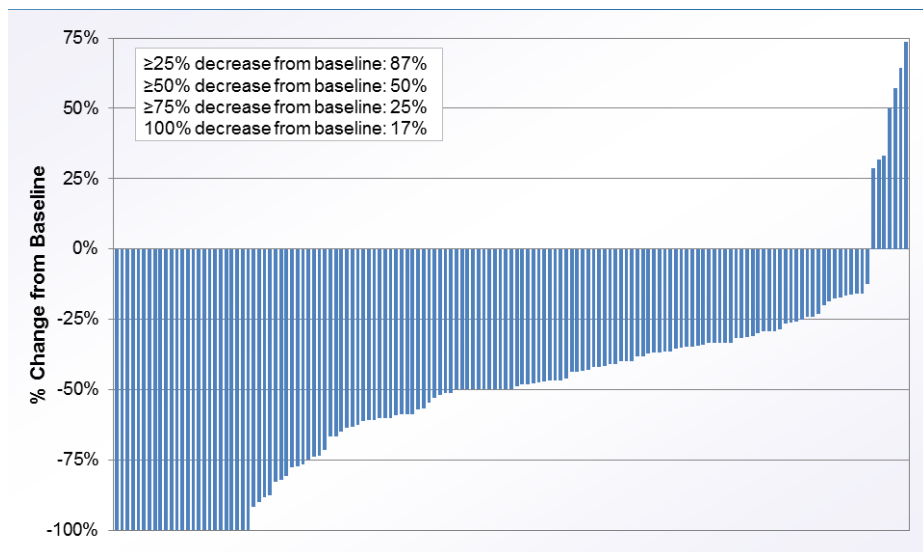
- In uno studio congiunto tra l'Università di Firenze, altri centri del gruppo AGIMM e la Mayo Clinic di Rochester si è valutato l'impatto prognostico di un pannello di 12 geni mutati in oltre 850 soggetti con mielofibrosi primaria



- La presenza di mutazioni in uno di 4 geni (ASXL1, EZH2, SRSF2 e IDH) permette di definire meglio le categorie di rischio e potrà quindi essere utilizzato nei nuovi studi clinici e nella selezione di pazienti da indirizzare al trapianto

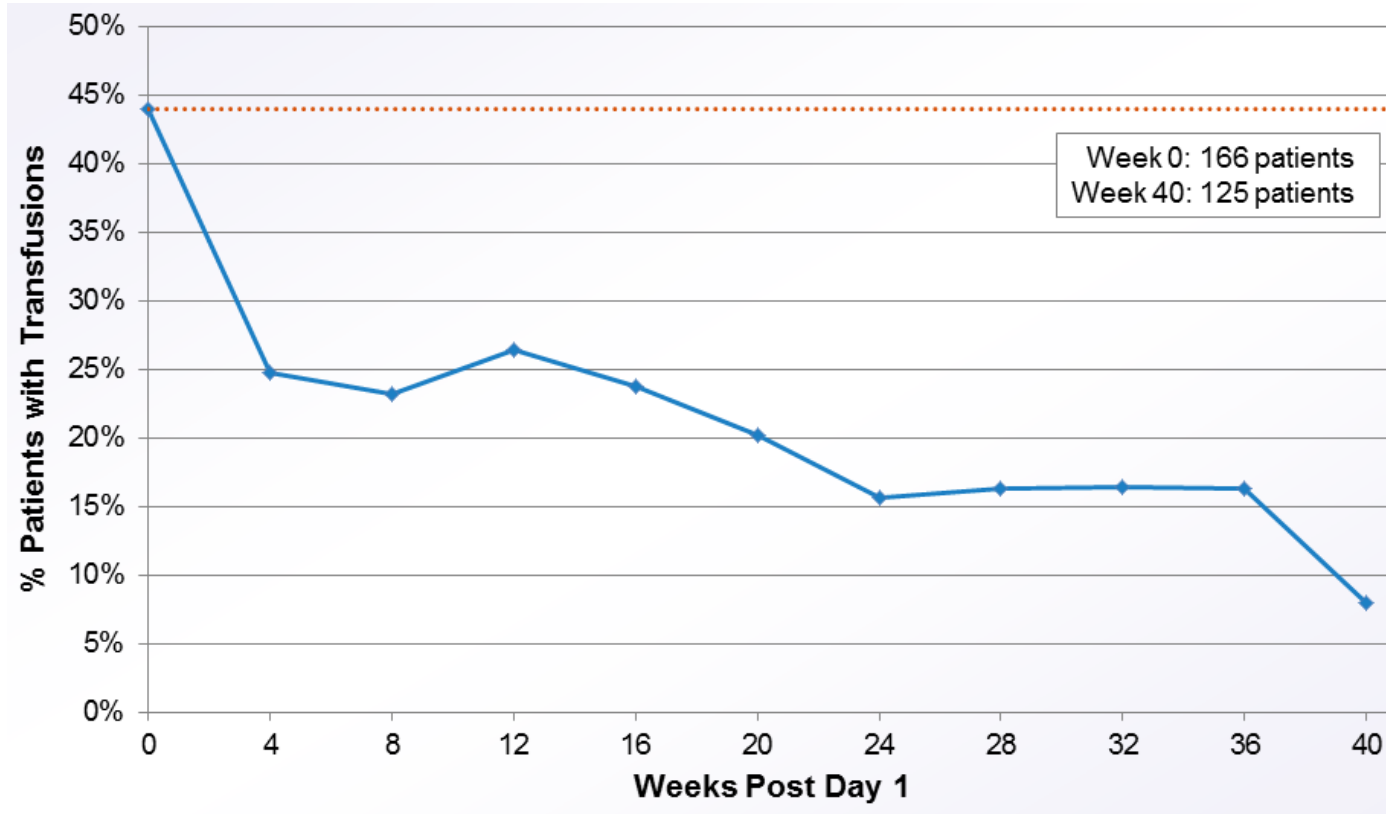
### • Risultati finali dello studio di Fase I/II con CYT387

- Si tratta di un nuovo inibitore di JAK1/JAK2, sperimentato in alcuni centri USA e Canada
- Efficace sulla splenomegalia e sui sintomi sistemici



- **Risultati finali dello studio di Fase I/II con CYT387**

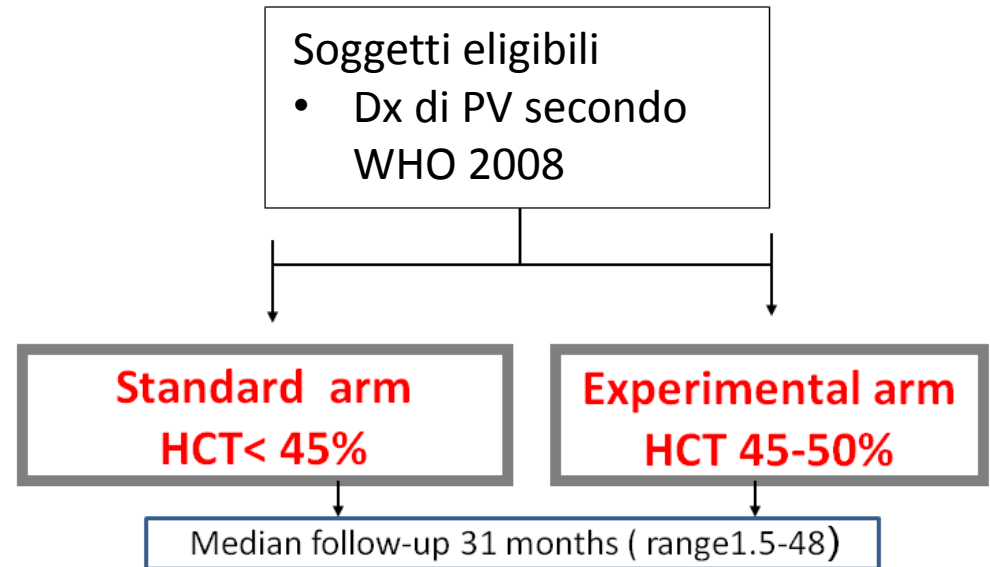
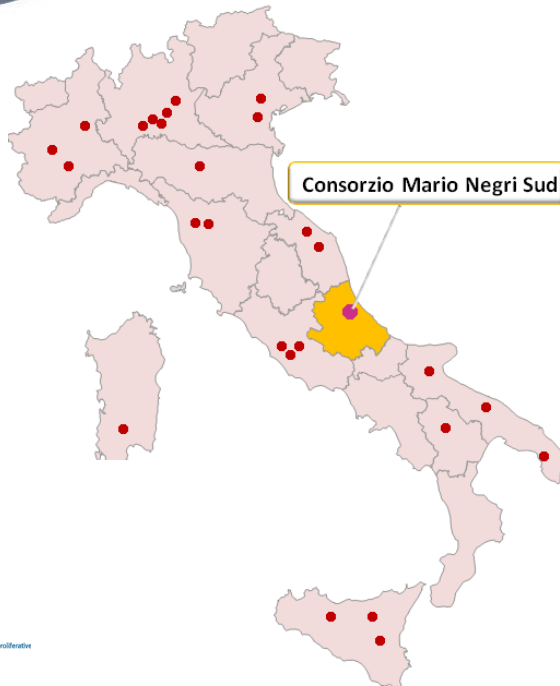
- Ha mostrato efficacia anche sull'anemia trasfusione-dipendente



- Il 50% dei soggetti trasfusione-dipendenti che hanno mostrato risposta al farmaco sono rimasti senza necessità trasfusionali per oltre un anno

## Valore ottimale di ematocrito e trombosi

- Una delle principali complicanze della Policitemia Vera sono gli eventi trombotici
- L'aumento della viscosità del sangue dovuta all'elevato ematocrito può favorire la comparsa delle trombosi, ma nessuno studio ha dimostrato quale sia il livello di ematocrito più sicuro in maniera scientificamente rigorosa



Cyto-PV is a multicenter investigator-initiated and -conducted RCT endorsed by the GIMEMA and AGIMM.

**Sponsor:** Institute for Pharmacologic Research Mario Negri Sud

**Founded** by the Italian Medicines Agency (AIFA), project FARM6YNXAN

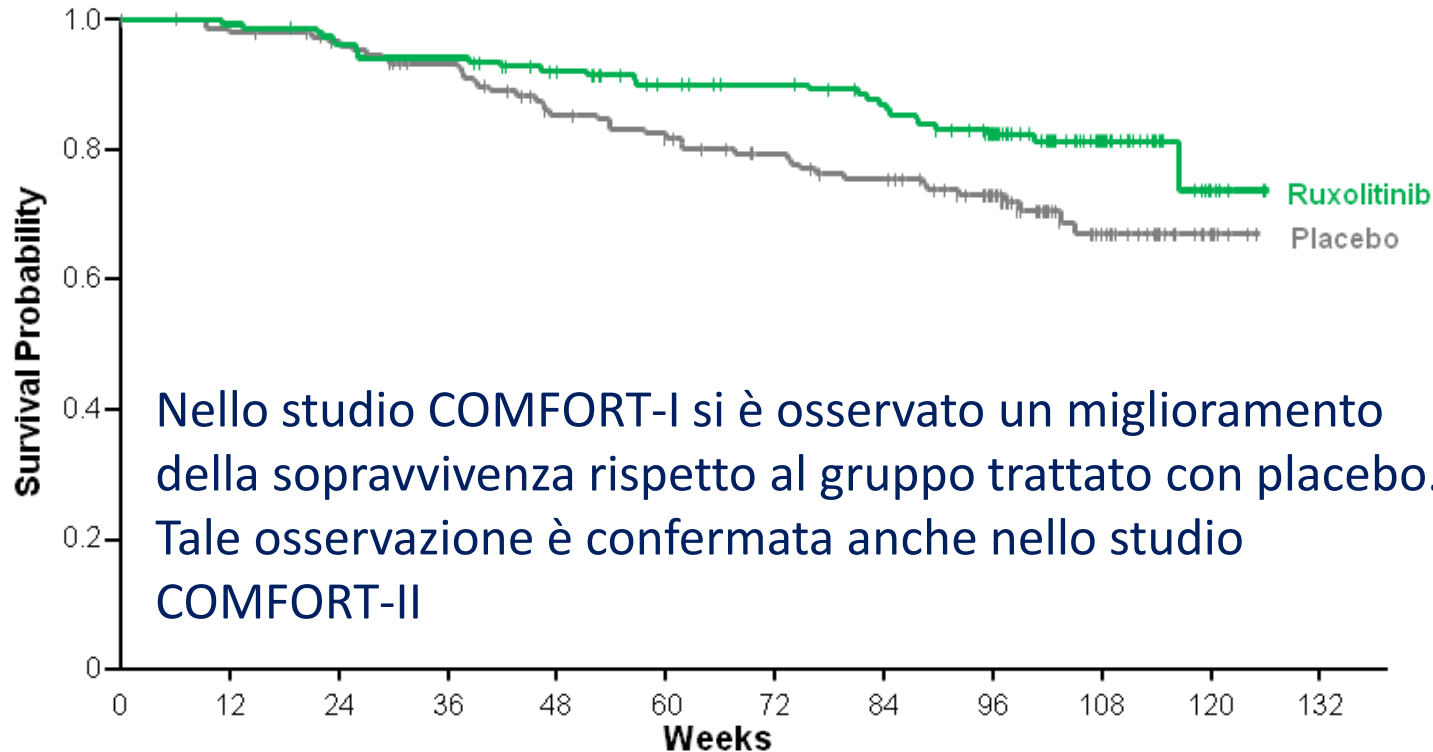
**Supported** by AIRC- Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative (AGIMM)

## Valore ottimale di ematocrito e trombosi

### *Evidenze:*

- Mantenere un valore di ematocrito pari e inferiore al 45% riduce di circa 4 volte il rischio di eventi trombotici maggiori in soggetti con policitemia vera e rappresenta pertanto il nuovo **“standard terapeutico”**
- L’eventuale maggior dosaggio di idrossiurea richiesto per mantenere questo più basso livello si è dimostrato, nel tempo dello studio, **ugualmente sicuro e senza effetti collaterali importanti**

## Due anni di trattamento con ruxolitinib



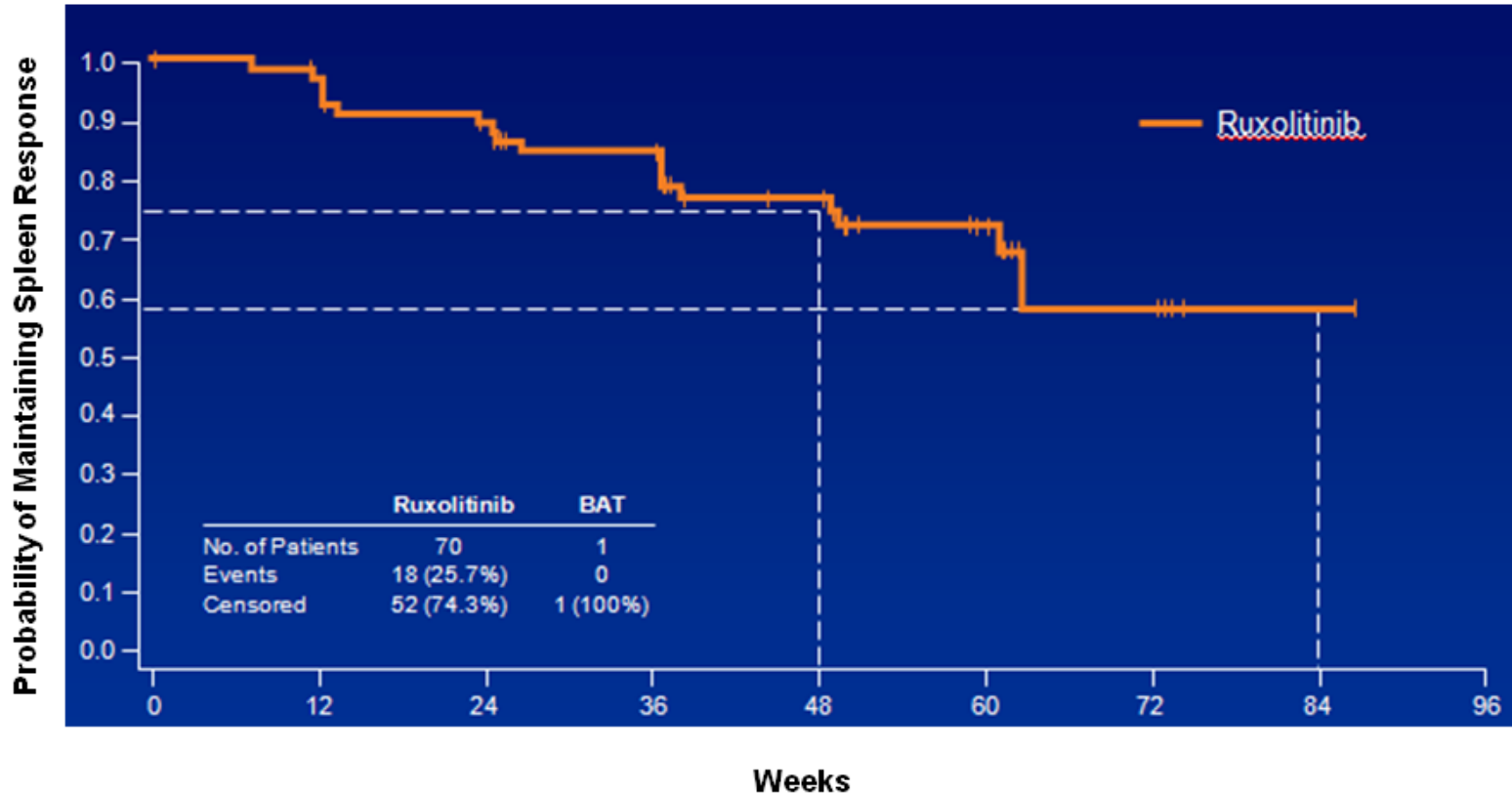
Nello studio COMFORT-I si è osservato un miglioramento della sopravvivenza rispetto al gruppo trattato con placebo. Tale osservazione è confermata anche nello studio COMFORT-II

- Questi risultati si riferiscono solo ai soggetti con malattia a rischio più elevata, inclusi in uno studio clinico con disegno non «pesato» sull'obiettivo, e **NON POSSONO NE' DEBBONO** essere generalizzati al momento attuale
- Sono quindi necessarie ulteriori validazioni a tale riguardo (registro ERNEST)





## Due anni di trattamento con ruxolitinib



- Il 58% dei soggetti con mielofibrosi trattati con ruxolitinib nello studio COMFORT-II ha mantenuto la riduzione della milza a 21 mesi dall'inizio
- Osservazioni simili nello studio COMFORT-I, nel quale il 64% dei pazienti presentava ancora una riduzione del 50% del volume splenico dopo 2 anni