



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Azienda
Ospedaliera
Universitaria
Careggi



Italiano
Tumori
Association
Research

STUDI CLINICI IN CORSO nella MIELOFIBROSI

**Quinta
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche**

Sabato 9 Maggio 2015

Paola Guglielmelli

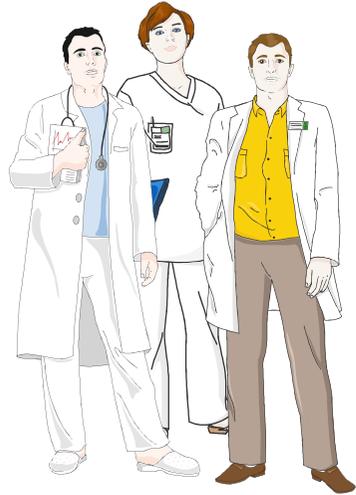
***Laboratorio Congiunto MMPC,
AOU Careggi
Università degli Studi di Firenze***



laboratorio congiunto sulle
malattie mieloproliferative croniche

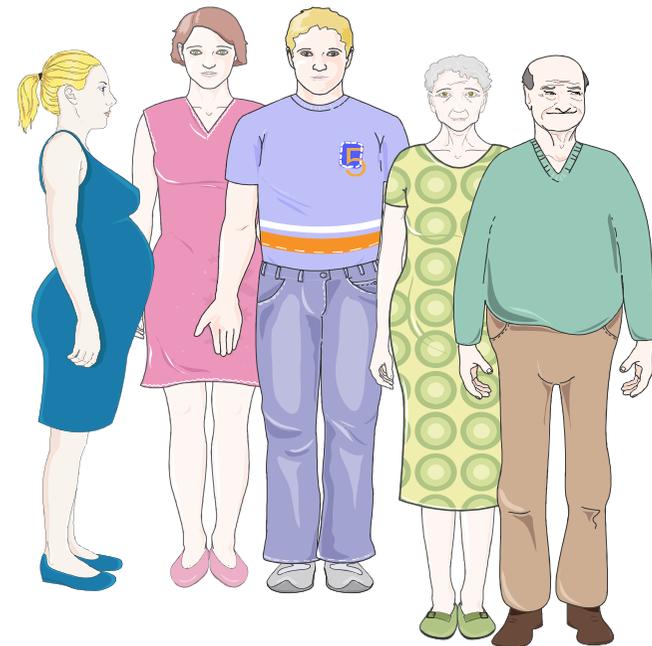


Quale protocollo è adatto a me?



- Diagnosi
- Stadio della malattia
- Criteri di inclusione ed esclusione
- Compliance

- Fiducia
- Disponibilità
- Impegno lavorativo
- Contingenze



QUALCOSA E' CAMBIATO.....

APPROVAZIONE FDA/EMA:



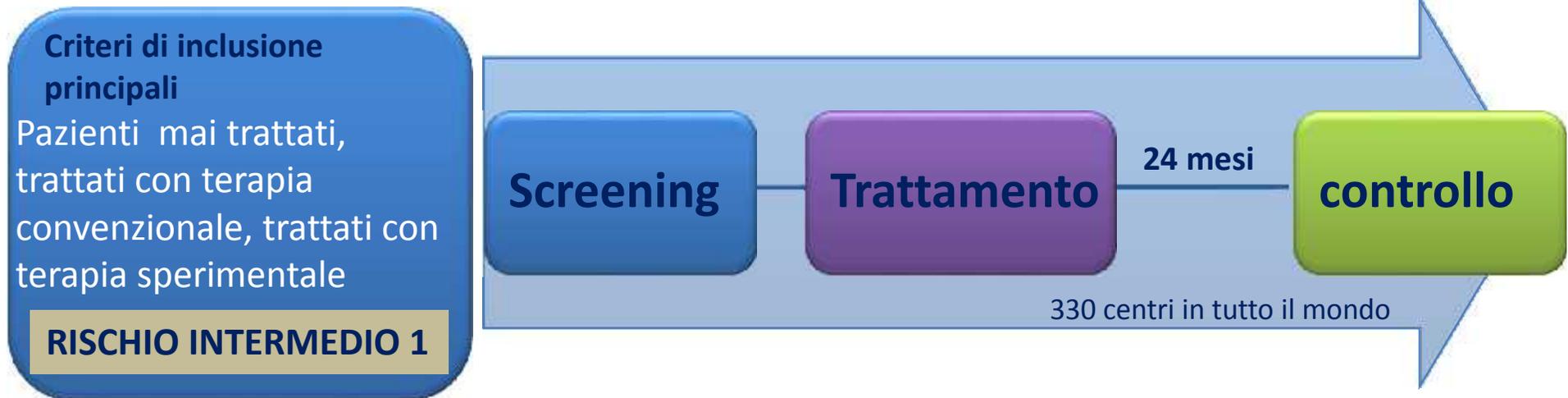
Pazienti con MF primaria e secondaria a PV o TE con milza grossa e sintomi correlati alla malattia: febbre, sudorazioni, perdita di peso

IN ITALIA RIMBORSABILE da OTTOBRE 2014:



Pazienti con MF primaria e secondaria a PV o TE a **rischio INT-2 o Alto** (IPSS) con milza grossa e sintomi correlati alla malattia

**Studio di accesso allargato al ruxolitinib in pazienti con mielofibrosi primaria (PMF) o mielofibrosi post-policitemia vera (PPV MF) o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (PET-MF).
Protocollo JUMP**



- Risultati preliminari su 1144 pazienti
- In accordo con il meccanismo d'azione di ruxolitinib, gli eventi avversi più comuni sono stati anemia e trombocitopenia (interrotto trattamento nel 2,6% e nel 3,2% dei pazienti rispettivamente)
- le infezioni sono state principalmente di grado 1/2 (complessivamente il 5%)
- La maggioranza dei pazienti dello studio JUMP ha ottenuto riduzioni clinicamente significative delle dimensioni della milza e miglioramento dei sintomi correlati alla malattia

Arruolamento CHIUSO, ONGOING

Studio di fase 2 sull'uso di Ruxolitinib in pazienti con trombosi splancnica associata ad una malattia mieloproliferativa cronica

Protocollo SVT-RUXO



Criteri di inclusione principali

- Milza 5 cm dall'ac
- Controllo coagulazione
- $PLT > 100 \times 10^9$
- No TIPS, varici \geq grado 2
- No radioterapia milza

RISCHIO INTERMEDIO 1



- Risultati preliminari su 21 pazienti
- Profilo di efficacia e tollerabilità sovrapponibile agli altri studi
- Miglioramento delle varici esofagee

Arruolamento CHIUSO, ONGOING

**Studio di fase 1b per la ricerca della dose al fine di valutare la sicurezza di Ruxolitinib nella Mielofibrosi primaria e secondaria con piastrine > 50x10⁹/L
Protocollo EXPAND**



- **RISULTATI PRELIMINARI** (Gruppo 1= 21, GRUPPO 2 = 13)
- 97% riduzione della milza (≥50% nel 50%)
- Riduzione ≥50% sintomi: 43% GRUPPO 1 e 67% GRUPPO 2
- La dose più sicura è stata stabilita a 15mg bid per il GRUPPO 1 e 10 mg bid per il GRUPPO 2

Tollerabilità:

- Anemia e piastrinopenia di grado elevato nel 50% dei casi

Arruolamento APERTO, ONGOING

Studio di fase 1b di combinazione tra Ruxolitinib e Panobinostat (Inibitore acetilazione del DNA) nella Mielofibrosi primaria e secondaria mai trattata con JAK inibitori



Risultati Preliminari:

- 65% riduzione della milza ($\geq 35\%$ dall'arruolamento)
- 1/3 riduzione della % di JAK2V617F
- Su 11 pts valutabili la fibrosi : in 3 migliora (27%), in 6 stabile, in 2 peggiora

Tollerabilità:

- Anemia e piastrinopenia di grado elevato in 1/3 dei casi
- Diarrea soprattutto nei primi mesi di trattamento

Arruolamento CHIUSO, ONGOING

Studio di fase 1b di combinazione tra Ruxolitinib e BKM120 (PI3K inibitore) nella Mielofibrosi primaria e secondaria



Risultati preliminari

- riduzione della milza 77% ARM A e 44% ARM B
- modesta riduzione della % di JAK2V617F

Tollerabilità:

- Anemia e piastrinopenia di grado elevato in circa il 20% dei casi

Arruolamento CHIUSO, ONGOING

Studio di fase 1b/2 di combinazione tra Ruxolitinib e LDE225 (Smo inibitore) nella Mielofibrosi primaria e secondaria

Criteria di inclusione principali

- Int-1, Int-2 ed alto rischio
- Milza 5 cm dall'ac
- $Plt > 75 \times 10^9/L$
- No JAK2 inibitori in precedenza

Fase 1 di ricerca della dose

4 potenziali gruppi di dose (minimo 3 pazienti per gruppo)

Fase 2 di espansione

Arruolamento di ulteriori 46 pazienti per braccio

Obiettivi primario:

- Identificazione della massima dose tollerata
- Valutazione della sicurezza della combinazione
- Farmacocinetica

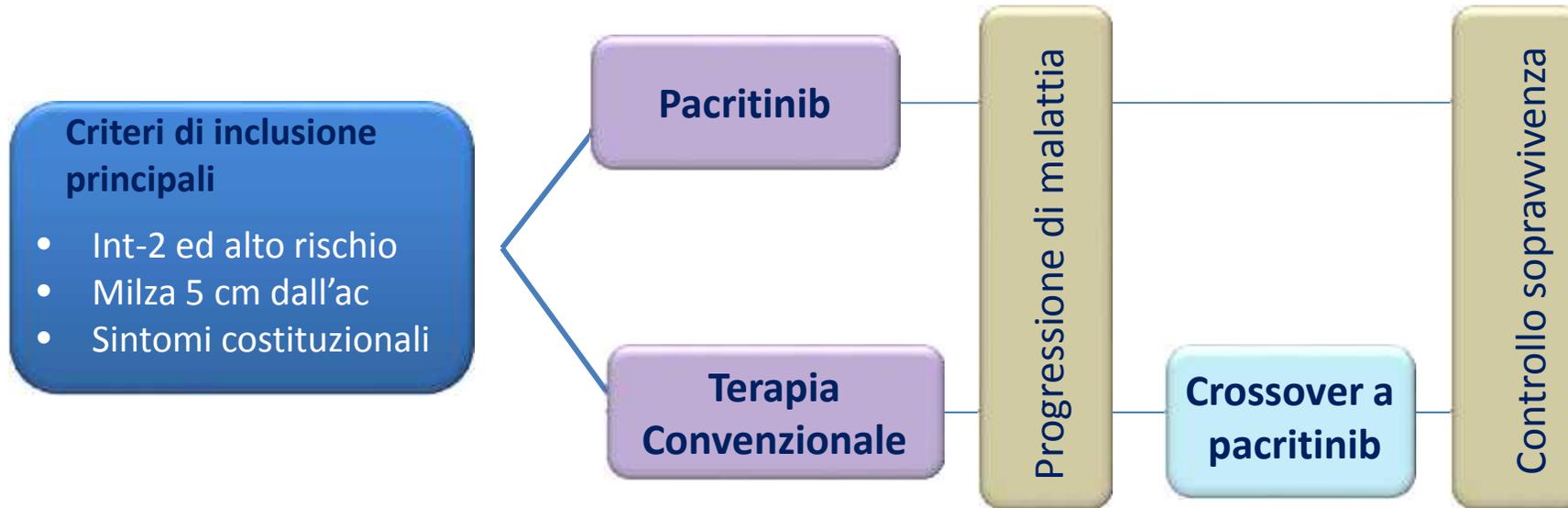
RISULTATI PRELIMINARI SU 30Pts (FASE 1)

- 70% riduzione milza $\geq 50\%$
- Ben tollerato (evento avverso dolori muscolari e aumento del CPK)

ARRUOLAMENTO CHIUSO
In attesa apertura fase di espansione

Firenze: AOU Careggi; Reggio Calabria: Az. Osp.

Studio randomizzato di fase 3 con Pacritinib orale vs "migliore terapia disponibile" in pazienti con PMF, PPV-MF e PET-MF
Protocollo PERSIST



Obiettivi primario:

- Confronto efficacia tra Pacritinib e terapia convenzionale: riduzione della milza >35%

Comunicato stampa:

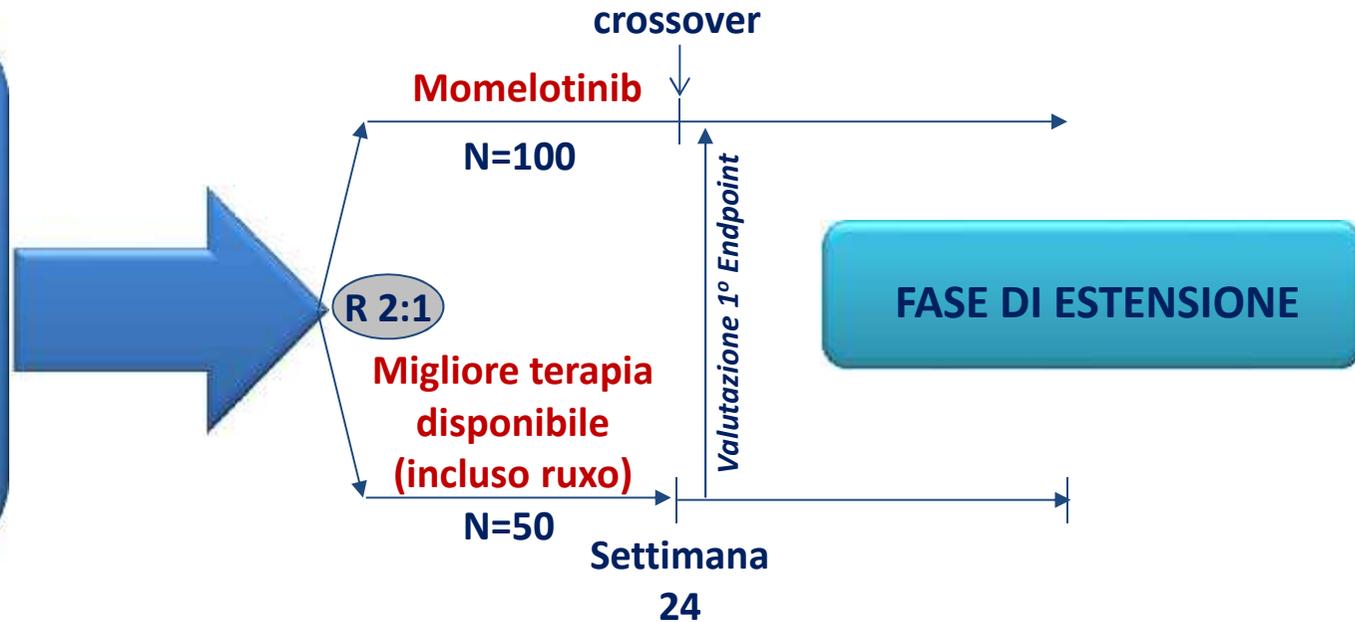
Risultati del protocollo presentati al prossimo congresso europeo (Vienna Giugno 2015)

Arruolamento CHIUSO, ONGOING

Studio di fase III, in aperto, randomizzato, per valutare l'efficacia di Momelotinib vs la migliore terapia disponibile in pazienti con MF primaria e secondaria trattati con ruxolitinib con anemia o piastrinopenia
Protocollo GS-US-352-1214

Criteri di inclusione principali

- Pretrattamento con ruxolitinib per almeno 28gg
- Trascuzione dipendenza o altri eventi avversi
- DIPSS int-2 o Alto



Obiettivi primario:

- Efficacia sulla milza alla settimana 24

Obiettivo secondario:

- Risposta sui singoli sintomi
- Persistenza della risposta sui sintomi

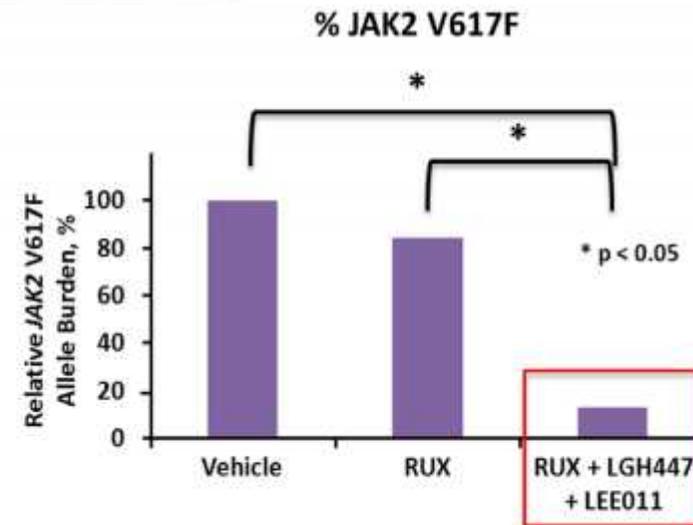
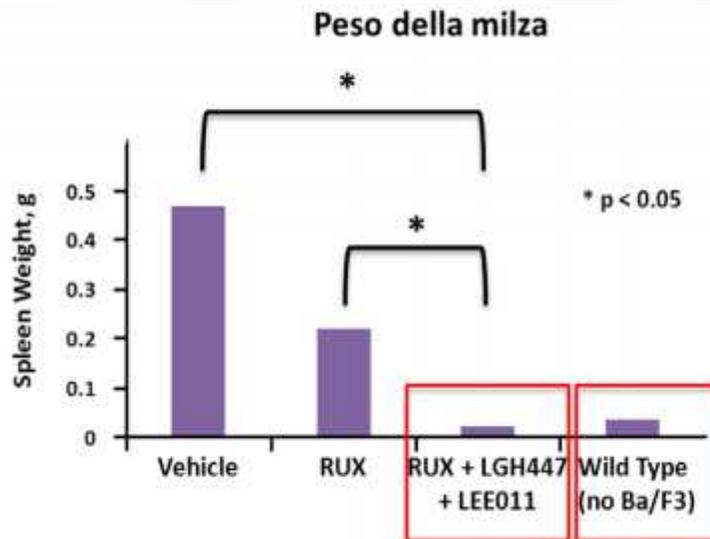
RISULTATI FASE I/II

- 46% riduzione milza $\geq 35\%$ a 6 mesi
- > 60% miglioramento dei sintomi
- 17% miglioramenti anemia
- Ben tollerato (disturbi gastro-intestinali)

Arruolamento APERTO, ONGOING

Studio di fase 1b al fine di valutare la sicurezza di Ruxolitinib (JAK inibitore) in combinazione con PIM447 (inibitore del protooncogeni PIM) e LEE011 (inibitore del ciclo cellulare) nella Mielofibrosi primaria e secondaria Protocollo CPIM447X2104C

➤ Tripla-combinazione valutata per la prima volta



Arruolamento IN APERTURA

CONSORZIO SULLE NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

MPD-RC 106: Raccolta di materiale biologico in pazienti con neoplasie mieloproliferative croniche

MPD-RC 105: Raccolta di materiale biologico in famiglie con neoplasie mieloproliferative croniche



Arruolamento APERTO, ONGOING

Bergamo, Brescia, Pavia, Genova, Firenze, Roma

NUOVI STUDI & NUOVI FARMACI NON DISPONIBILI (ANCORA)

- **Ruxolitinib nei pazienti a basso rischio ad alto rischio molecolare**
- **PRM-151 (Recombinant Human Pentraxin-2 (PTX-2)) - Fase II: 27 pts**
 - 4 gruppi di trattamento
 - 44% riduzione della fibrosi
 - Correlazione tra riduzione della fibrosi e miglioramento di anemia e piastrinopenia
- **Imetelstat (inibitore delle Telomerasi) – fase II:33pts**
 - Due gruppi di trattamento
 - 21% CR+PR, trasfusione indipendente nel 31%
 - Riduzione dei sintomi $\geq 50\%$ (39%)
 - AE di grado elevato: anemia (27%), piastrinopenia (21%: 2 casi di emorragia maggiore), neutropenia (18%), tossicità epatica
 - Nessuna risposta nei pazienti ASXL1 mutati.

JAK1 inibitori (INCB039110) – Fase II: 87pts

- Modesta risposta sulla milza
- Riduzione dei sintomi $\geq 50\%$ (30-35%)
- AE: Anemia (33%), piastrinopenia (25%)

Altri:

- Hedgehog Inibitori - Ruxolitinib + RAD001
- Decitabina -



**QUESTA E' LA MIA
DOMANDA....**