



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



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

Sabato 9 Aprile 2016

“STUDI CLINICI IN CORSO”

Rajmonda Fjerza

**Centro di ricerca e innovazione per le
malattie mieloproliferative (CRIMM)**



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

A chi sono rivolti gli studi clinici?

1. Trombocitemia Essenziale ad alto rischio
2. Intolleranza o mancanza di risposta alla terapia convenzionale

A chi sono rivolti gli studi clinici?

1. Trombocitemia Essenziale ad alto rischio
2. Intolleranza o mancaza di risposta alla terapia convenzionale

Intolleranza: la comparsa di complicanze legate alla somministrazione di Oncocarbide

Resistenza :l' incapacità di ottenere un buon controllo dei segni e sintomi della malattia con la dose massima tollerata di Oncocarbide(includendo la tolleranza sia ematologica che extraematologica)



A chi sono rivolti gli studi clinici?

Intolleranza: TOSSICITA' CUTANEA



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)
- SVT-RUXO/Ruxolitinib nelle trombosi splancniche (studio di fase II)
- MPD111/Interferone 2 α peghilato (studio di fase II)
- MPD112/Interferone 2 α peghilato (studio di fase III)

Arruolamento
completato

Arruolamento
completato

Arruolamento
completato

INCORSO

INIBITORI JAK2: Ruxolitinib

Studio di fase II, in aperto, volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di INCB18424 (= Ruxolitinib) in soggetti con Policitemia Vera o **Trombocitemia Essenziale ad alto rischio** resistenti o intolleranti ad Oncocarbide

ARRUOLAMENTO

- ✓ 39 soggetti con Trombocitemia Essenziale
- ✓ 65% JAK2V617F positivi
- ✓ Conta piastrinica $>650 \times 10^9/L$ (valore medio $1000 \times 10^9/L$)

**Arruolamento
completato**

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

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)

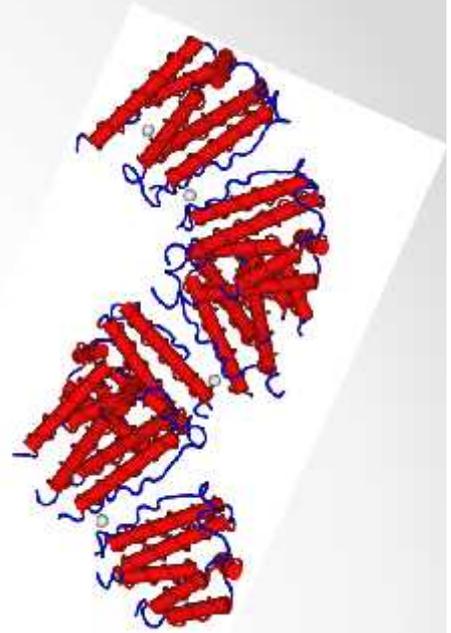
Previste 24 settimane di trattamento, con estensione per coloro che rispondono al trattamento

**Arruolamento
completato**

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- α nella TE

 Efficace nel controllare la malattia

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

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

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

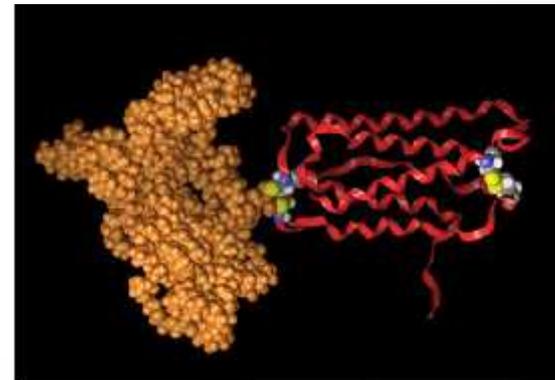
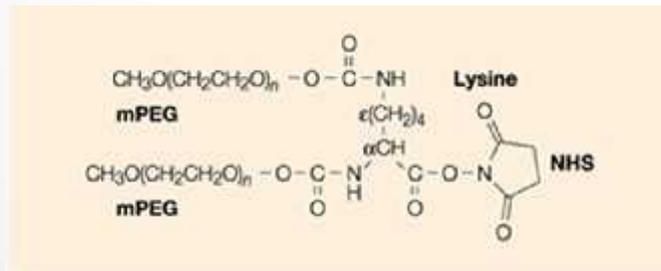
La principale causa di interruzione del trattamento è
l'INTOLLERANZA

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

PEG-INTERFERONE- α

- Aumenta l'emivita del farmaco → 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)

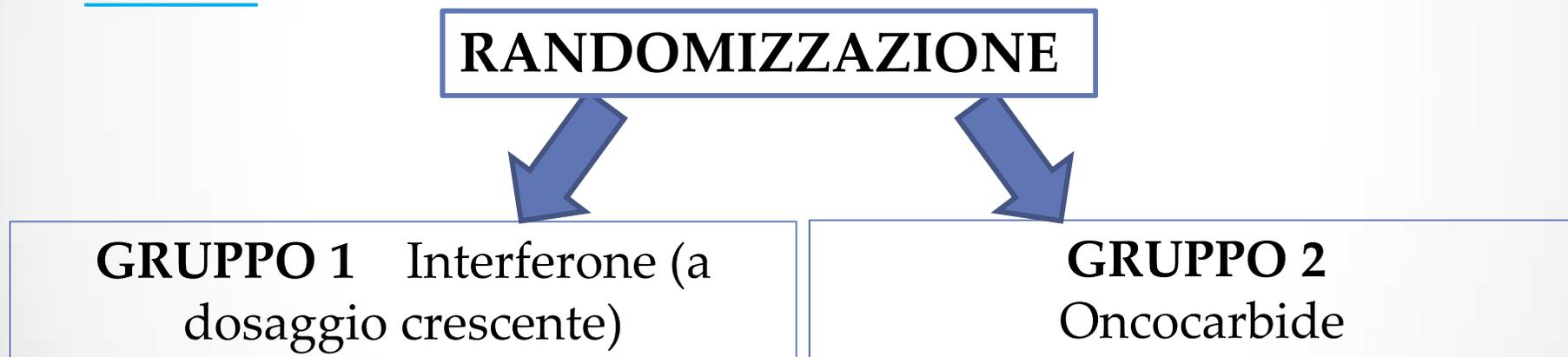
GRUPPO 2- Interferone (a dosaggio crescente) in aggiunta a Oncocarbide fino alla sospensione di questo

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



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



MPD 112 – Principali criteri d'inclusione

- Diagnosi di ET o PV in base ai criteri WHO (2008)
- **ET ad alto rischio:**
 - Età > 60 anni/presenza di trombosi/eritromelalgia/cefalea/splenomegalia(>5cm)/
Piastrine > $1500 \times 10^9 / L$ /precedente emorragia correlata alla ET/ diabete o ipertensione sotto terapia farmacologica per almeno 6 mesi.
- **PV ad alto rischio:**
 - Età > 60 anni/presenza di trombosi/eritromelalgia/cefalea/splenomegalia(>5cm)/
Piastrine > $1000 \times 10^9 / L$ / diabete o ipertensione sotto terapia farmacologica per almeno 6 mesi
- PV o ET diagnosticate meno di 3 anni prima dello studio
- Mai trattati con farmaci citoriduttivi tranne idrossiurea per un massimo di 3 mesi
- Assenza di EPN nota (emoglobinuria parossistica notturna)



CRITERI D'ESCLUSIONE

- ▶ **Pazienti che hanno effettuato terapia con inibitori di JAK2**
- ▶ **Storia di disturbi psichiatrici (ad esempio depressione, ideazione suicidaria , psicosi)**
- ▶ **Storia di malattia autoimmune (es. epatite , ITP , sclerodermia , psoriasi grave che colpisce > 10% del corpo , artrite reumatoide)**
- ▶ **Grave retinopatia (ad esempio la retinite da CMV, degenerazione maculare) o disturbo oculistico clinicamente rilevante**
- ▶ **Disfunzione tiroidea non adeguatamente controllati**
- ▶ **Nessun precedente esposizione a qualsiasi formulazione di interferone**
- ▶ **Storia di alcolismo o abuso d'alcol nell'ultimo anno**

Obiettivi

Obiettivo primario:

Efficacia di Pegasys sulla risposta ematologica e clinica

Obiettivi secondari:

- Valutazione tossicità
- Effetto sui biomarcatori di malattia
- Effetto sulla sopravvivenza ed evoluzione
- Effetto su eventi trombotici maggiori



Questionario sull' impatto dei sintomi nelle malattie mieloproliferative croniche



**Il punto di
vista del
PAZIENTE**



**Il punto di
vista del
MEDICO**

Canada: 60 pts
30 medici

Regno Unito: 110 pts
35 medici

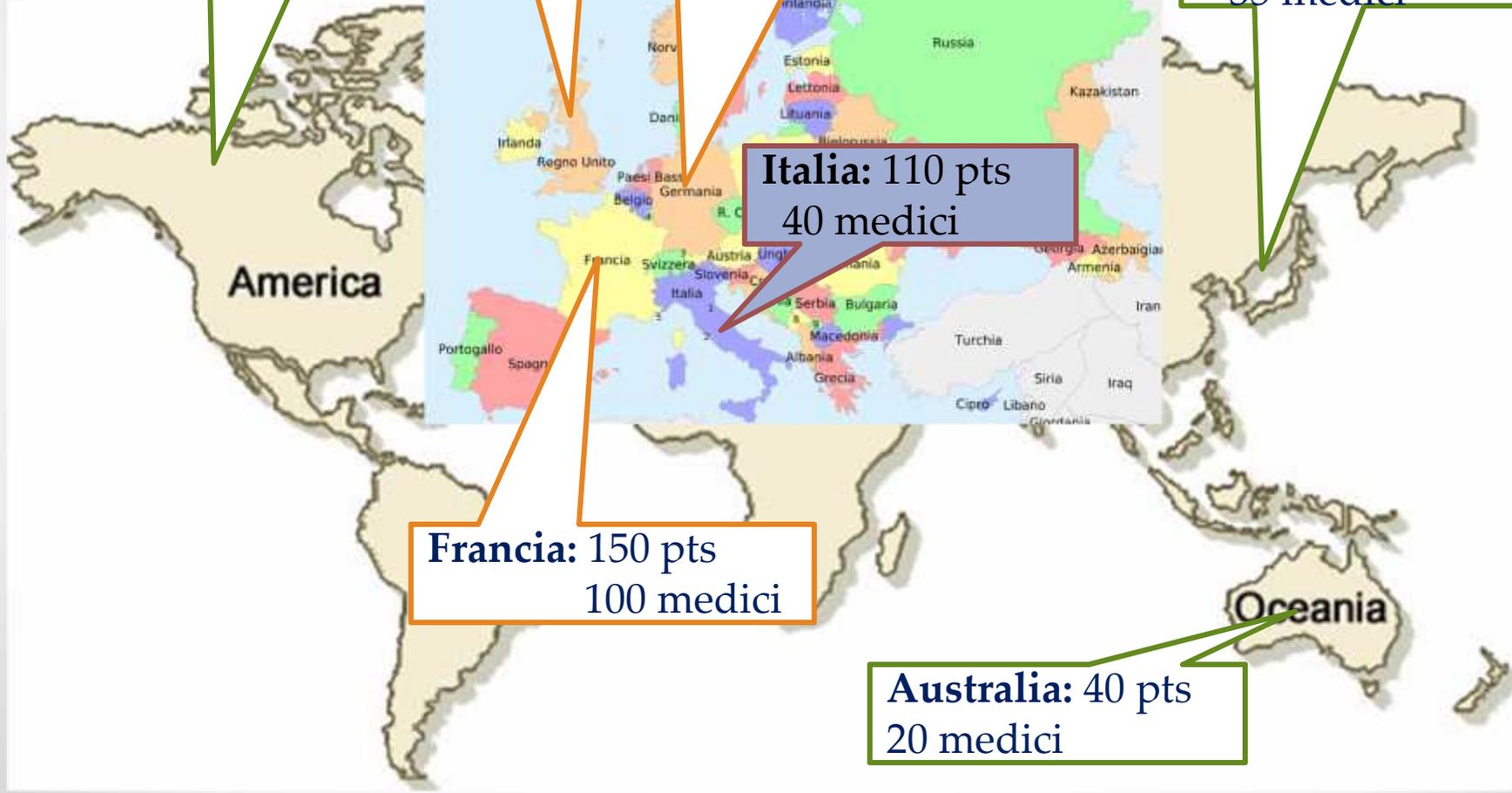
Germania: 150 pts
100 medici

Giappone: 100 pts
35 medici

Italia: 110 pts
40 medici

Francia: 150 pts
100 medici

Australia: 40 pts
20 medici



Obiettivi

1. Valutare quanto (pazienti/medici) conoscono i criteri diagnostici e le necessità cliniche delle NMP
2. Confrontare la percezione del problema “sintomi” e dei trattamenti terapeutici tra paziente e medico
3. Definire l’auto-consapevolezza del paziente sui sintomi, le necessità terapeutiche e i regimi di terapia.
4. Identificare le potenziali differenze nella comprensione delle opzioni terapeutiche tra paziente e medico.
5. Definire l’impegno economico (assenza dal lavoro, interruzione del lavoro, ecc...) di un paziente con una diagnosi di NMP.

- Questionario Anonimo da compilarsi su un sito web

- 63 domande per i pazienti e 49 domande per i medici

- Inizio raccolta dati il 25 Aprile – termine raccolta dati il 17 Luglio

Questionario sull' impatto dei sintomi nelle malattie mieloproliferative croniche



MPN
Landmark Health
Survey
Patient Survey
Prepared for: Novartis
Prepared by: Adelphi Real World Ltd
17th March 2016 v 5.0

Referente per i
PAZIENTI:
Sig.a Tina Flindt



MPN
Landmark Health
Survey
Physician Questionnaire
Prepared for: Novartis
Prepared by: Adelphi Real World Ltd
17th March 2016 v.5.0

Referente per i
MEDICI:
Dr.a Paola
Guglielmelli

paola.guglielmelli@unifi.it



GRAZIE DELL'ATTENZIONE