



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Azienda
Ospedaliera
Universitaria
Careggi



Associazione
Italiana
Cancro

STUDI CLINICI IN CORSO nella MIELOFIBROSI

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

Sabato 9 Aprile 2016

CRIMM

**Centro di Ricerca e Innovazione per le
Malattie Mieloproliferative
AOU Careggi**

Paola Guglielmelli

CRIMM

AOU Careggi

Università degli Studi di Firenze



PROTOCOLLI CLINICI : IERI, OGGI E DOMANI.....



Studi clinici CONCLUSI



In CORSO ATTIVI oppure
in MONITORAGGIO



In PARTENZA



Studi clinici CONCLUSI



COMFORT I
COMFORT II



DEFINITA EFFICACIA e
SICUREZZA DI RUXOLITINIB



2011/2012: APPROVAZIONE
RUXOLITINIB NEI PAZIENTI
CON MIELOFIBROSI



JAKARTA
JAKARTA II



VALUTAZIONE
EFFICACIA E SICUREZZA
DI FEDRATINIB



2013: SVILUPPO DEL
FARMACO
INTERROTTO

PERSIST



VALUTAZIONE
EFFICACIA E SICUREZZA
DI PACRITINIB



2015: SVILUPPO DEL
FARMACO
RALLENTATO*

* provvedimento FDA per aumento eventi emorragici, in monitoraggio



In CORSO ATTIVI oppure
in MONITORAGGIO



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). STUDIO JUMP

Studio di fase 2 sull'uso di Ruxolitinib in pazienti con trombosi splancica associata ad una malattia mieloproliferativa cronica. Protocollo SVT-RUXO

Studio di fase 1b per la ricerca della dose al fine di valutare la sicurezza di Ruxolitinib nella Mielofibrosi primaria e secondaria con piastrine $> 50 \times 10^9/L$. PROTOCOLLO EXPAND

EFFICACIA E SICUREZZA DI RUXOLITINIB

EFFICACIA:

- Riduzione $\geq 50\%$ delle dimensioni della milza nella maggior parte dei pazienti (perdita di risposta in circa il 10% dei casi)
- Efficace anche nei pazienti con trombosi dei vasi addominali e nei pazienti con piastrinopenia ($> 50 \times 10^9/L$)

SICUREZZA:

- Anemia (34%) e piastrinopenia (15%) : causa di interruzione del farmaco in un limitato numero dei casi ma responsabile della maggior parte delle riduzioni di dosaggio
- Bassa percentuale di infezioni (Herpes Zoster)
- Nei pazienti piastrinopenici la piastrinopenia elevata è stata causa di interruzione del trattamento.



In CORSO ATTIVI oppure
in MONITORAGGIO



**EFFICACIA E SICUREZZA
DI RUXOLITINIB
IN COMBINAZIONE
(studio di fase I)**



PANOBINOSTAT
(Inibitore delle Istoni-deacetilasi)

BUPARLISIB
(BKM120: Inibitore DI PI3K)

SONIDEGIB
(LDE225: Inibitore di Smo)

EFFICACIA:

- Riduzione delle dimensioni della milza di poco superiori rispetto all'impiego di Ruxolitinib in monoterapia (ancora in discussione la possibilità di proseguire lo sviluppo clinico)
- Evidenza di un miglioramento del grado di fibrosi (sovrapponibile a quello osservato con ruxolitinib in monoterapia)

SICUREZZA:

- Anemia (10-30%) e piastrinopenia (15-30%)
- Altri eventi avversi in relazione alla diversa natura dei farmaci (depressione, iperglicemia oppure alopecia e crampi muscolari)



In CORSO ATTIVI oppure
in MONITORAGGIO



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 SIMPLIFY 2**

**EFFICACIA E SICUREZZA
DI MOMELOTINIB**

Nessun dato ancora disponibile sui protocolli di fase III

RISULTATI DEL PROTOCOLLO DI FASE I/II

- 40% riduzione delle dimensioni della milza
- Efficace sui sintomi
- Riportato un miglioramento dell' anemia in circa il 50% dei casi

- EVENTI AVVERSI: Piastrinopenia (32%), Neuropatia (40%), aumento enzimi epatici (15%)



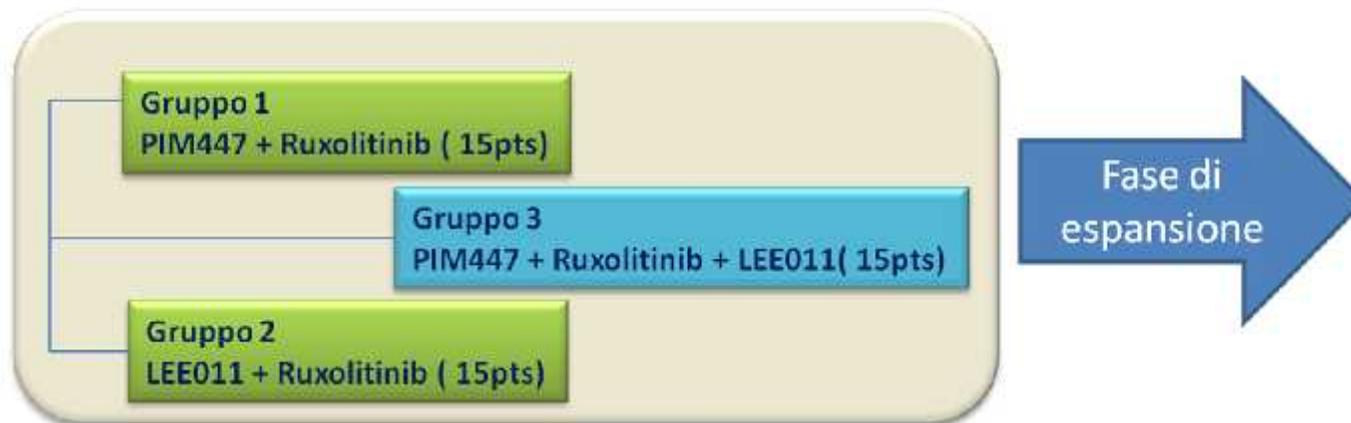
In CORSO ATTIVI oppure
in MONITORAGGIO



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**

**SICUREZZA (ed EFFICACIA)
DELLA TRIPLA
COMBINAZIONE**

FASE RICERCA DELLA DOSE



Nei modelli murini la tripla combinazione ha dimostrato un maggior e rapida efficacia nella riduzione delle dimensioni della milza e della carica allelica di JAK2 rispetto all'uso dei farmaci in monoterapia



In CORSO ATTIVI oppure
in MONITORAGGIO



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



In PARTENZA

“Studio prospettico, di fase 2, di PRM-151 in soggetti affetti da mielofibrosi primaria (MFP), mielofibrosi post-policitemia vera (MF post-PV) o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (MF post-TE)”

ATTIVAZIONE PREVISTA PER
META' MAGGIO (Pavia)

- **PRM-151 (Pentraxina-2 umana ricombinante (PTX-2)) - Fase II: 33 pts**
- **Risultati dei pazienti che hanno completato 18 mesi di trattamento (13 pazienti)**
 - 4 gruppi di trattamento
 - Effetto sulla fibrosi midollare (regressione/stabilizzazione) in circa il 50% dei casi
 - Correlazione tra riduzione della fibrosi e miglioramento di anemia e piastrinopenia
 - Evidenza di trasfusione –indipendenza (globuli rossi e piastrine)
 - Evidenza in alcuni casi di riduzione $\geq 50\%$ delle dimensioni della milza (30%)
 - Efficace sui sintomi.



In PARTENZA

Studio Randomizzato di fase 2 a singolo cieco, multicentrico, volto alla valutazione dell'attività di due dosi di Imetelstat (GRN163L) in pazienti con mielofibrosi a rischio alto o intermedio-2 refrattari /resistenti ai JAK inibitori.

CENTRI ITALIANI
BERGAMO (Prof. Rambaldi)*
REGGIO CALABRIA (Dr. Martino)*
FIRENZE (Prof. Vannucchi)
PAVIA (Dr. Rosti, Dra Rumi)
BOLOGNA (Prof. Cavo)
ROMA (Prof. De Stefano)
TORINO (Prof.a Cilloni, Prof. Ferrero)

Imetelstat (inibitore delle Telomerasi) – fase II:33pts

- Due gruppi di trattamento
- 20% CR+PR, trasfusione indipendenza nel 30%
- Meno efficace rispetto ad altri farmaci sulla riduzione dei sintomi
- **EVENTI AVVERSI:** anemia (30%), piastrinopenia (20%), neutropenia (18%), tossicità epatica
- Nessuna risposta nei pazienti ASXL1 mutati.

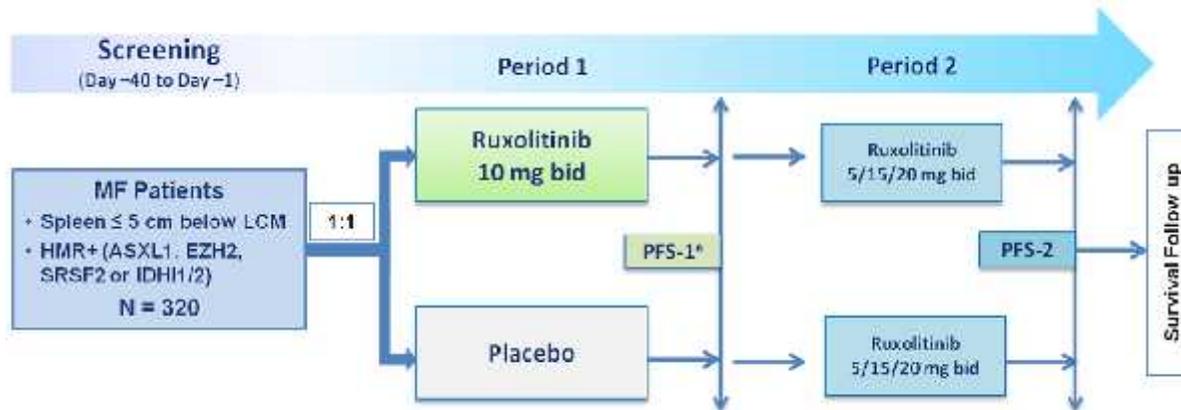


In PARTENZA

Studio di fase III, randomizzato vs placebo, doppio cieco, multicentrico, volto alla valutazione dell'efficacia e la sicurezza di ruxolitinib in pazienti con mielofibrosi precoce e mutazioni ad alto rischio prognostico. **STUDIO ReTHINK**

CENTRI ITALIANI

- VARESE (Prof. Passamonti)
- FIRENZE (Prof. Vannucchi)
- BOLOGNA (Prof. Cavo)
- ROMA (Prof.a Alimena, De Stefano)
- TORINO (Prof.a Cilloni)
- MILANO (Dr.a Iurlo)
- BARI (Prof.a Specchia)
- TERNI (Prof. Liberati)
- CATANIA (Prof. Di Raimondo)
- PAVIA (Dr.a Rumi)
- BRESCIA (Prof. Rossi)
- REGGIO EMILIA (Dr.a Tieghi)



CRITERI DI INCLUSIONE:

- Diagnosi di Mielofibrosi con un grado di fibrosi pari almeno ad MF-1;
- Presenza di almeno un gene che delinea l'alto rischio molecolare
- Milza non palpabile o palpabile a ≤ 5 cm dall'arcata;
- Pazienti scarsamente sintomatici
- Emoglobina > 10 g/dl;
- Piastrine $\geq 75,000$ /mmc;
- Conta assoluta dei neutrofili $\geq 1000/\mu\text{L}$;
- Leucociti ≤ 15.000 /mmc;

OBIETTIVO PRIMARIO :

Valutare l'impatto di ruxolitinib sulla progressione da MF precoce ad avanzata





In PARTENZA

Studio di fase Ib, in aperto, multicentrico, con ricerca della dose, volto alla valutazione della sicurezza e dell'efficacia della combinazione di Ruxolitinib ed Everolimus in pazienti con mielofibrosi prima e secondaria. **STUDIO REVEMY**

ATTIVAZIONE PREVISTA PER FINE ANNO

CENTRI ITALIANI

FIRENZE (Prof. Vannucchi)*

VARESE (Prof. Passamonti)

PAVIA (Dr. Rosti, Dr.a Rumi)

BERGAMO (Prof. Rambaldi)

...

**Studio AGIMM
Indipendente
Multicentrico**

Ricerca della
dose più
sicura

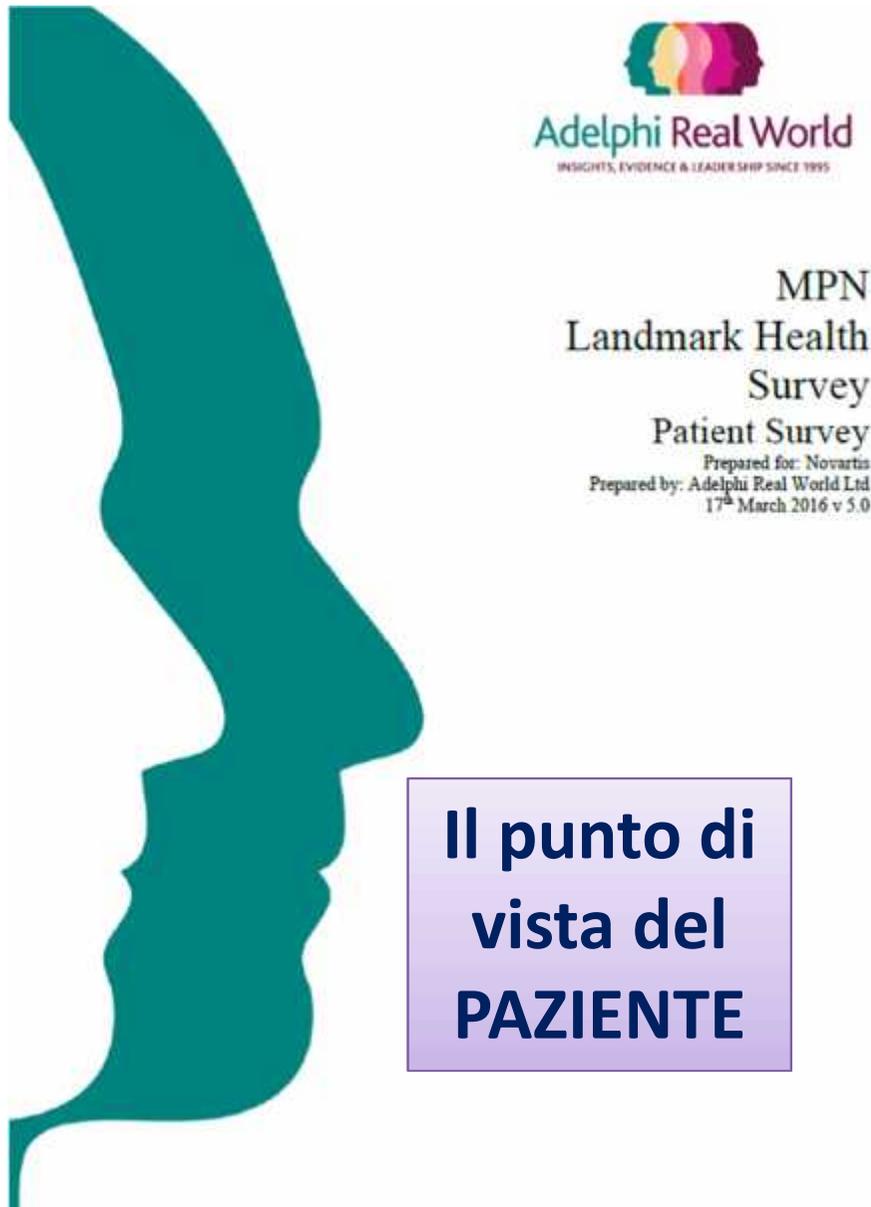
Fase di
Estensione

Fase di
Espansione

RAZIONALE:

- Nella mielofibrosi, oltre alla alterata regolazione del segnale JAK/STAT, si verifica anche l'attivazione della via AKT/mTOR.
- Studio di fase II con Everolimus nella mielofibrosi: rapida e sostenuta riduzione della splenomegalia e dei sintomi
- Terapia ben tollerata

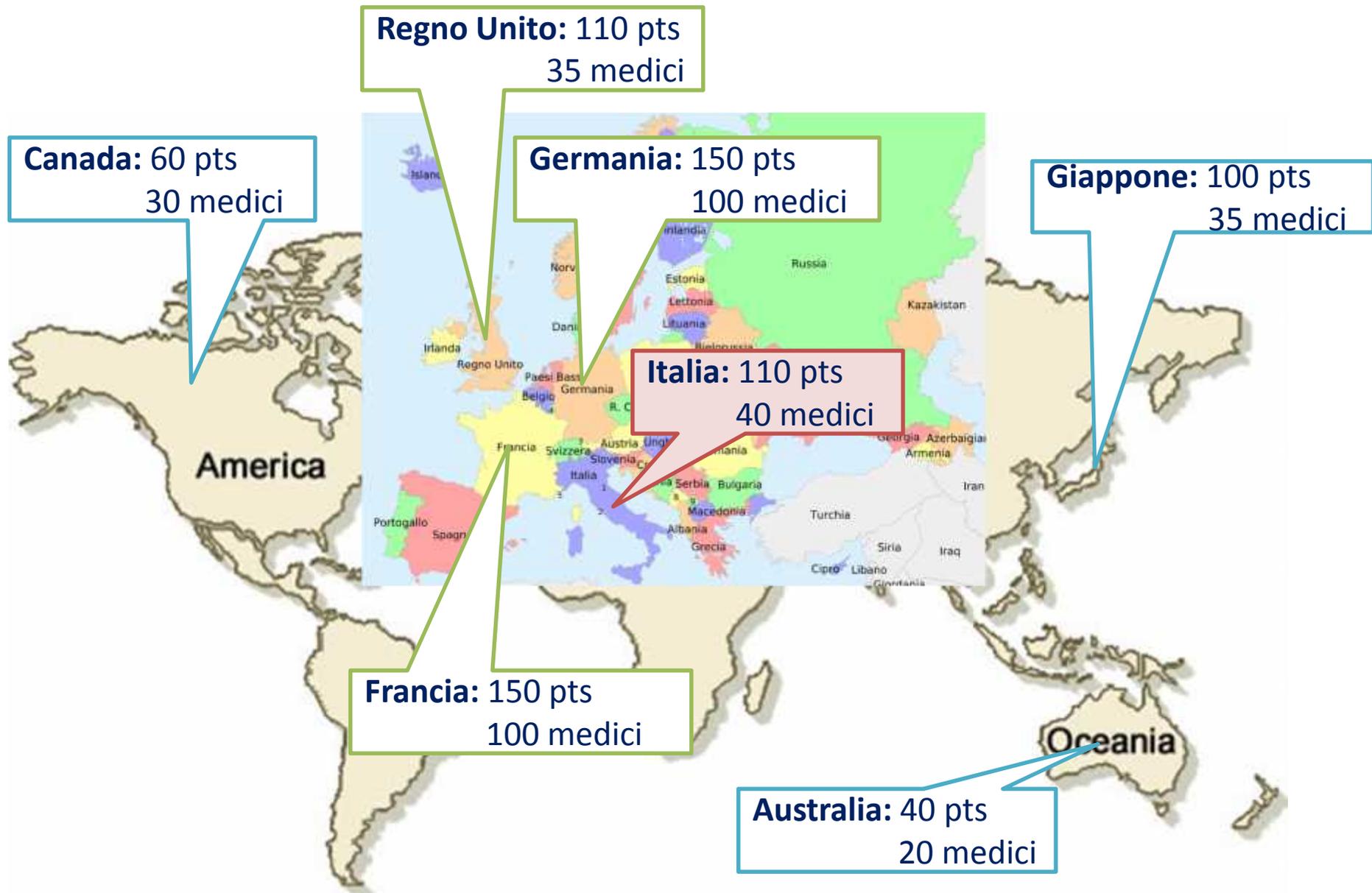
Questionario sull' impatto dei sintomi nelle malattie mieloproliferative croniche



**Il punto di
vista del
PAZIENTE**



**Il punto di
vista del
MEDICO**



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

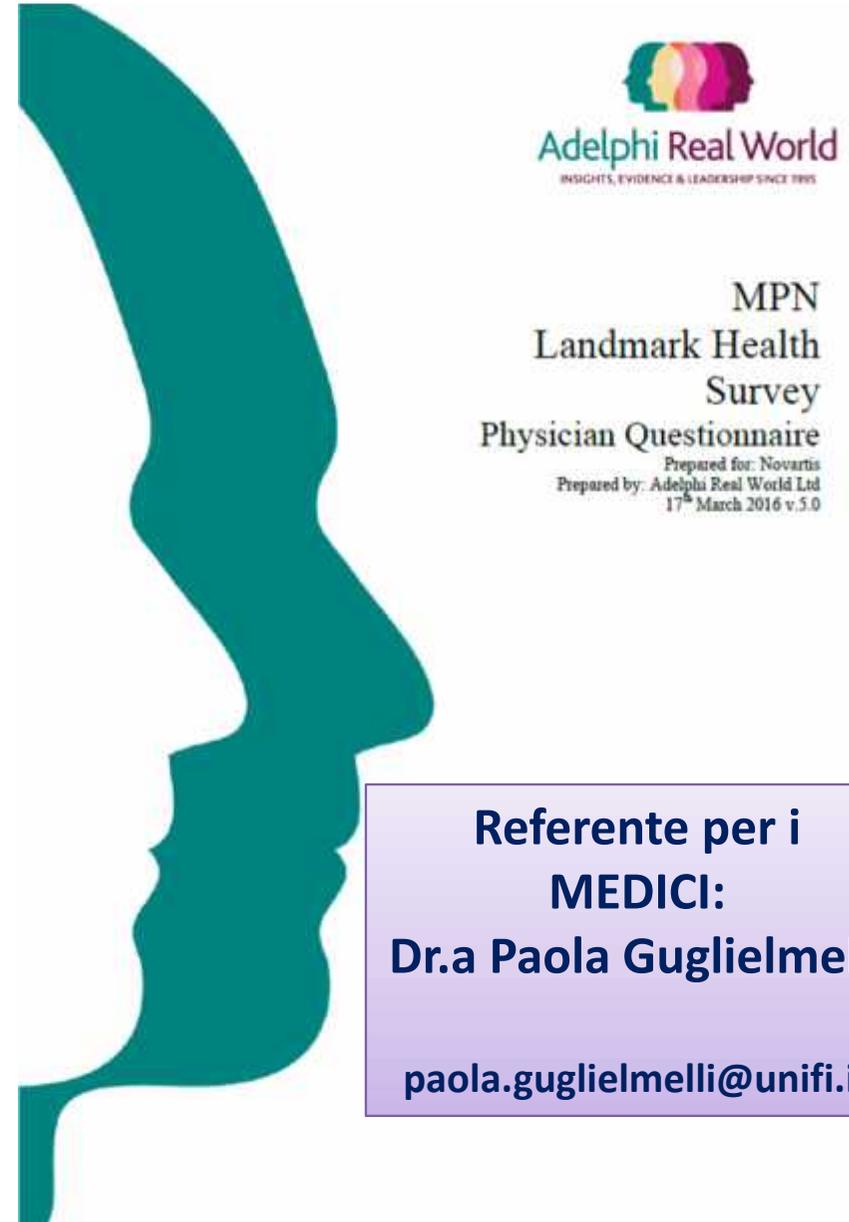
- 63 domande per i pazienti e 49 domande per i medici

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

Questionario sull' impatto dei sintomi nelle malattie mieloproliferative croniche



**Referente per i
PAZIENTI:
Sig.a Tina Flindt**



**Referente per i
MEDICI:
Dr.a Paola Guglielmelli
paola.guglielmelli@unifi.it**



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