

AULA ROSSA

# Policitemia Vera

# Le Novità Terapeutiche

Alessandro M. Vannucchi

CRIMM

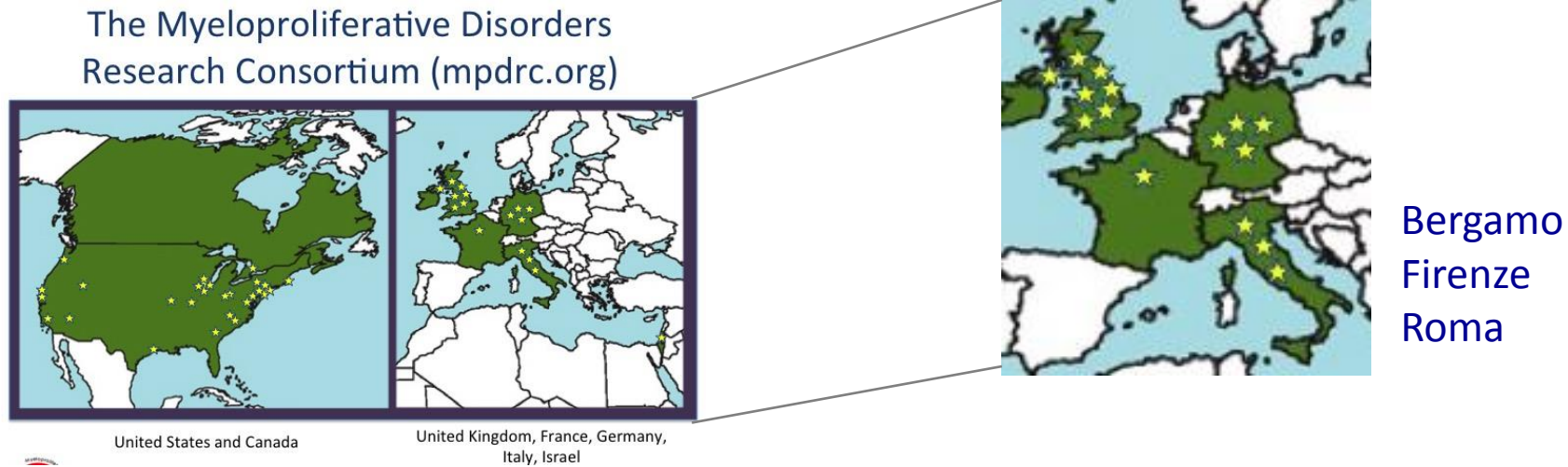
Centro di Ricerca e Innovazione per le Malattie Mieloproliferative  
AOU Careggi



# Farmaci in Sperimentazione Clinica

- Interferone
  - Peg-Interferone
  - RoPeg-Interferone
- Givinostat
- Inibitore di MDM2

# Studio randomizzato di Fase 3 di confronto tra Oncocarbide e Interferone pegilato (Pegasys) in soggetti con PV e ET ad alto rischio (MPD-RC 112)



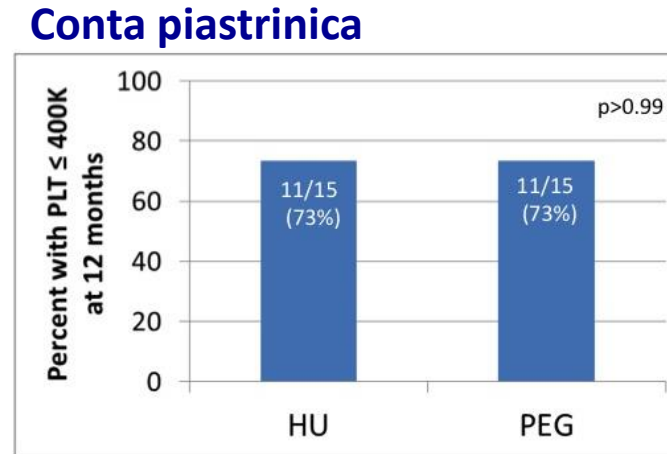
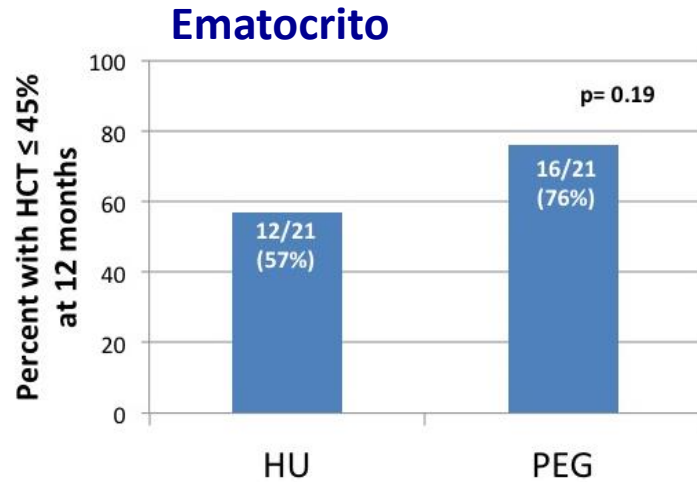
**OBIETTIVO PRIMARIO:** Confrontare le risposte ematologiche in pazienti con PV e ET ad alto rischio trattati con Interferone pegilato o Oncocarbide in maniera randomizzata

(Analisi condotta su 75 di 168 pazienti in studio da almeno 1 aa)

**OBIETTIVO SECONDARIO:**

- Tossicità e tollerabilità
- Sopravvivenza globale e evoluzione in mielofibrosi o leucemia
- Incidenza di trombosi maggiori
- Variazione di alcuni parametri biologici associati alla malattia

# Analisi Preliminare (2016)



- **La risposta ematologica** si è ottenuta nel 27% dei pazienti trattati con oncocarbide rispetto al 29% di quelli trattati con interferone
- Non differenze significative nella riduzione della **mutazione JAK2V617F** né sul miglioramento dei parametri della **biopsia osteomidollare**
- Più frequenti eventi di tossicità di grado 3 nel gruppo IFN rispetto alla oncocarbide: 47% rispetto al 14%
- **I risultati definitivi potrebbero essere disponibili entro l'anno**

## **Studio di Fase 2 con Interferone pegilato (Pegasys) in soggetti con PV e ET con resistenza o refrattarietà ad oncocarbide (MPD-RC 111)**

- Sono stati inclusi 84 pazienti con policitemia vera.
- La maggior parte dei pazienti (72%) ha continuato la terapia per almeno un anno.
- Gli effetti collaterali più comuni, in genere moderati, sono stati la comparsa di patologie autoimmuni e modificazioni dello stato psicologico.
- I parametri ematologici sono stati ben controllati nel 60% dei casi, mentre la riduzione della splenomegalia si è avuta in pochi casi.
- Non si sono osservati miglioramenti sostanziali nella biopsia del midollo osseo.
- Sono stati osservati casi di progressione della malattia e di eventi trombotici.

# Ropeginterferone alfa-2b

- Una nuova variante di **interferone alfa-2b**, prodotto con una innovativa tecnologia di modificazione/pegilazione (monopegilato) che comporta una maggior stabilità della molecola
- **La frequenza di somministrazione è ogni 14 giorni** (o anche una volta al mese nel mantenimento a lungo termine), e questo probabilmente contribuisce ai minori effetti collaterali osservati rispetto alle alte preparazioni di interferone pegilato
- In **sperimentazione clinica** dal 2010
- Lo studio di fase II **PEGIVERA** ha portato prove preliminari di efficacia e di sicurezza, con buona tollerabilità, nel trattamento a lungo termine di pazienti con PV

## Studio di Fase 3 PROUD- & CONTINUATION-PV

- Arruolati pazienti con policitemia vera «ad alto rischio» sia al primo trattamento che già trattati con oncocarbide.
- Presentati i risultati a **2 anni di trattamento** (2017).
- Il controllo dei parametri ematologici (ematocrito, conta piastrinica, conta leucocitaria) è risultato migliore con RoPeg-IFN che oncocarbide.
- Si è osservata una maggiore riduzione della **quantità di mutazione JAK2 V617F** nel gruppo trattato con RoPeg-IFN.
- Si sono osservati più eventi cardiovascolari e effetti collaterali endocrini e psichiatrici nel gruppo trattato con RoPeg-IFN, ma il numero totale di effetti collaterali è risultato uguale nei due gruppi.
- **Lo studio prosegue per la valutazione nel lungo termine**

## LOW-PV

# Low-PV: studio randomizzato di Fase II

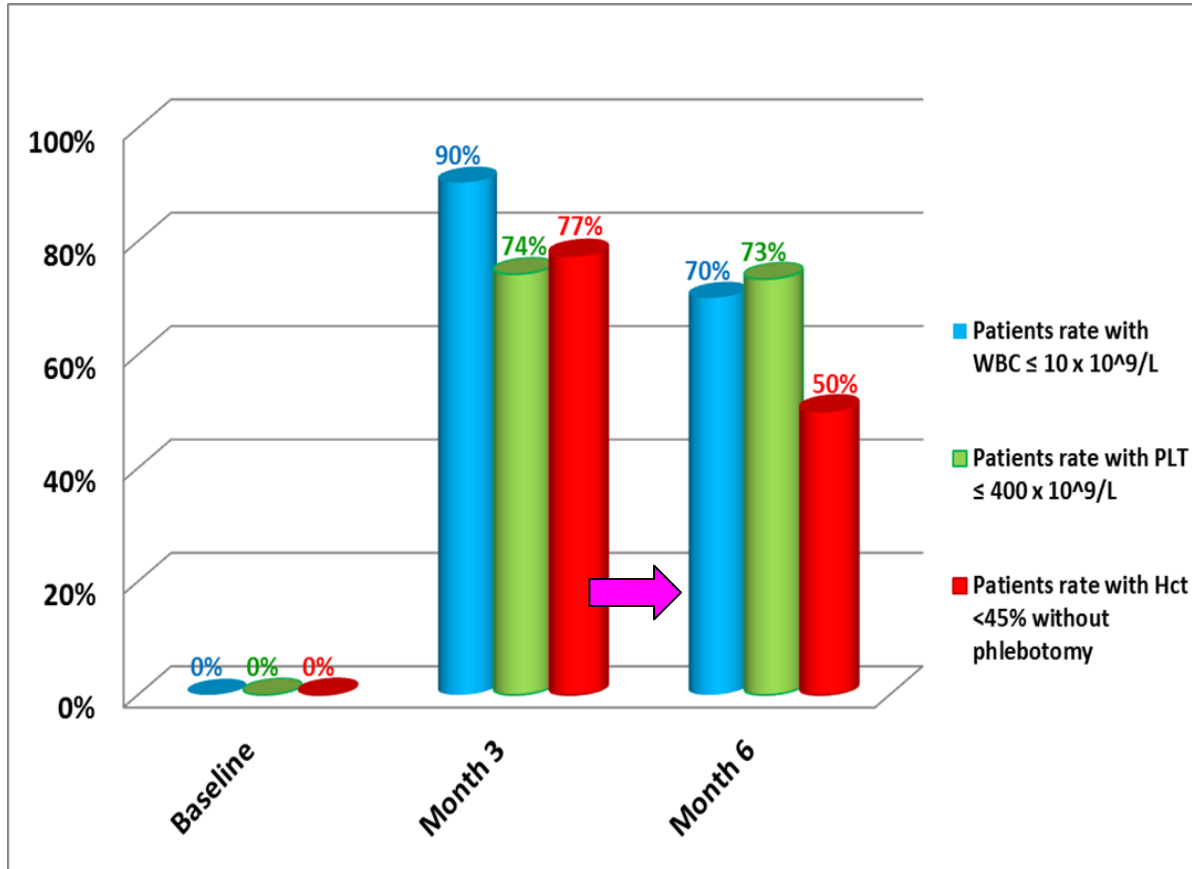
- Studio randomizzato che valuta il profilo di tossicità/beneficio di RoPeg-IFN aggiunto alla salassoterapia + aspirina in pazienti con PV “a basso rischio”.
- Pazienti randomizzati a “terapia convenzionale” verso “RoPeg-IFN”, eventualmente in associazione a salassoterapia
- **Lo studio è in corso**, sono stati inclusi ad oggi circa 1/3 dei soggetti previsti nello studio



# Givinostat

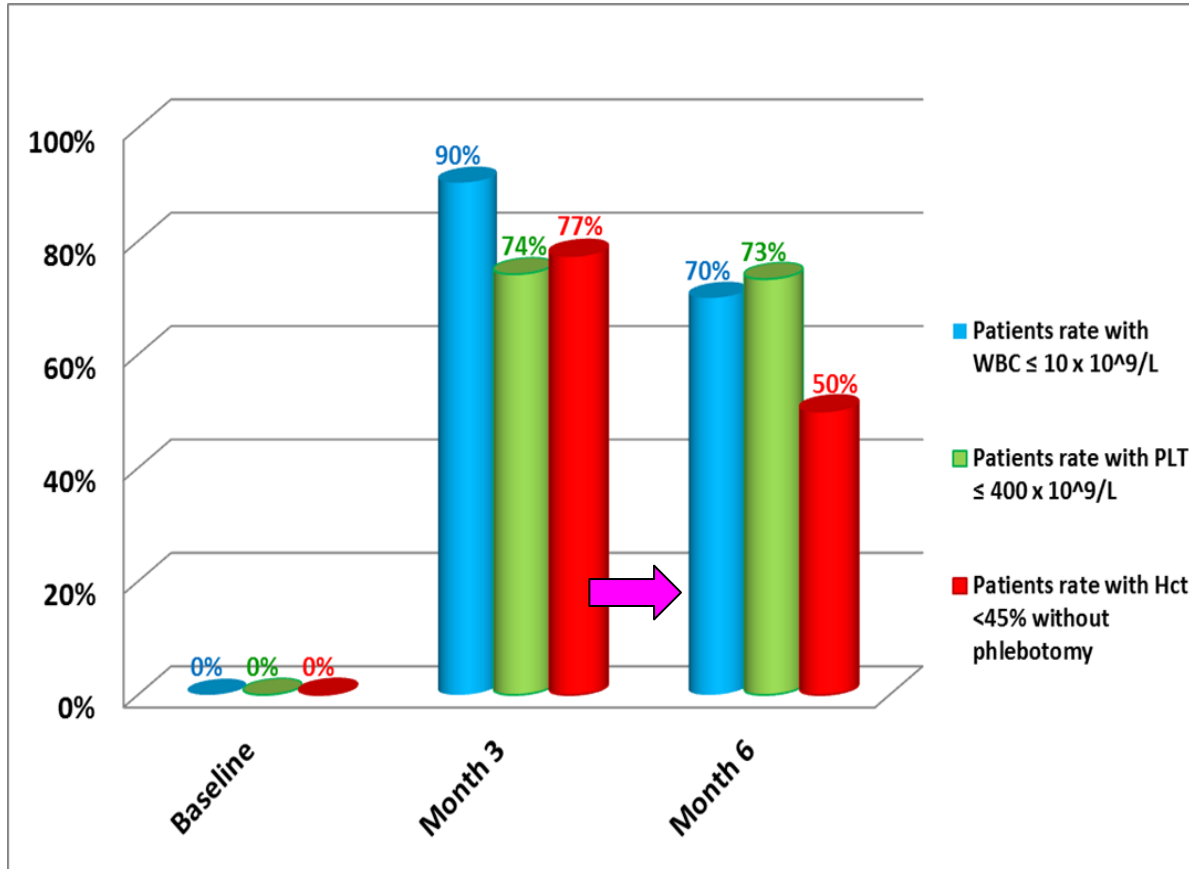
- **Givinostat** “*Uno studio in due fasi per pazienti con PV*” -
- Chiuso all’arruolamento, in corso
  - GV ha dimostrato una forte attività contro le cellule JAK2V617F mutate
  - GV ha dimostrato in due precedenti studi attività ematologica
  - GV è risultato ben tollerato nella maggior parte dei pazienti

# Givinostat : Risultati Preliminari



- Il 50% dei pazienti inclusi era stato pretrattato con oncocarbide e scarsa efficacia
- **Elevate %** di risposte sui parametri ematologici
- 50% dei pazienti ha riferito la pressochè **totale scomparsa del prurito**
- **Pochi effetti collaterali** di minore entità, soprattutto episodi di diarrea
- Il 50% dei pazienti ha dovuto ridurre la dose a causa di **piastrinopenia reversibile**

# Givinostat : Risultati Preliminari



- Il 50% dei pazienti inclusi era stato pretrattato con oncocarbide e scarsa efficacia
- **Elevate %** di risposte sui parametri ematologici
- 50% dei pazienti ha riferito la pressochè **totale scomparsa del prurito**
- **Pochi effetti collaterali** di minore entità, soprattutto episodi di diarrea
- Il 50% dei pazienti ha dovuto ridurre la dose a causa di **piastrinopenia reversibile**

**Sulla base di questi risultati è in programmazione uno studio di fase 3**

# Idasanutlin, un nuovo farmaco per la policitemia vera resistente a oncocarbide

- **Idasanutlin è un inibitore specifico della proteina MDM2** che interagisce con P53, una proteina chiave nella regolazione della crescita cellulare e nel cancro, la quale è espressa dalle cellule della PV in quantità abnormi.
- **Uno studio di Fase I** utilizzando due dosi di farmaco (100 mg e 150 mg al giorno per 5 gg consecutivi in cicli di 28 giorni), effettuato in 13 pazienti con PV, ha mostrato evidenza di efficacia e di buona tollerabilità.
- **Uno studio in corso** di fase II è rivolto a pazienti con PV intolleranti o resistenti alla oncocarbide e con malattia attiva» (necessità di salassi, con o senza splenomegalia).