

Aula Gialla

“Nuovi farmaci e protocolli attivi”

Paola Guglielmelli

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

Sabato 20 maggio 2023

CRIMM

***Centro di Ricerca ed Innovazione per le Malattie Mieloproliferative
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Università degli Studi di Firenze***



Che cos'è uno studio clinico?

Uno studio clinico (*clinical trial*) è una ricerca medica condotta con lo scopo di raccogliere dati sulla **SICUREZZA** e sull'**EFFICACIA** di nuovi farmaci.



Sperimentali
(o interventistici)

Si distinguono due tipi di studi clinici

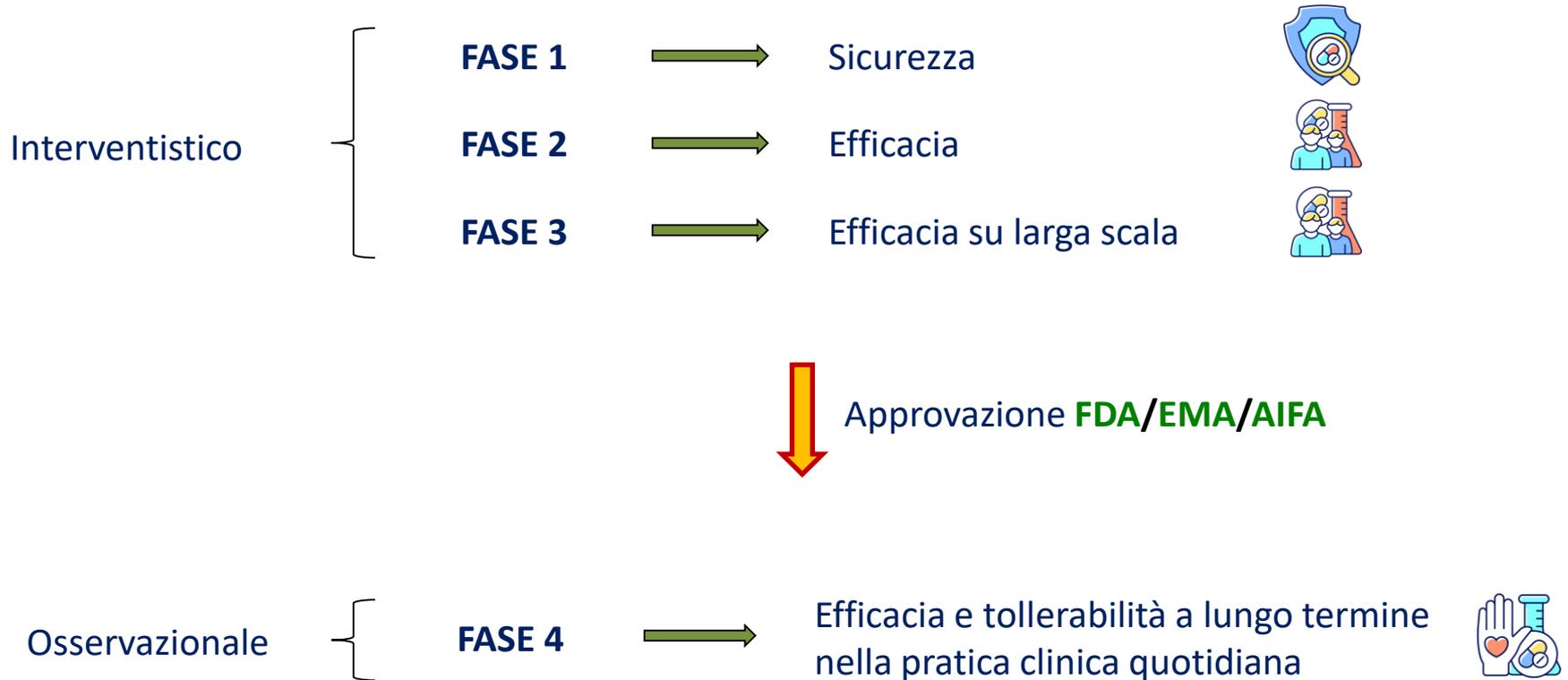
Osservazionali



Presuppongono un'azione diretta dei ricercatori → ad esempio attraverso la *somministrazione di farmaci*

Presuppongono la raccolta da parte dei ricercatori di dati su farmaci già approvati e utilizzati nella normale pratica clinica

Che sono organizzati gli studio clinici?



In entrambi i casi lo studio clinico viene condotto sulla base di un **PROTOCOLLO** che descrive le finalità e modalità di svolgimento della ricerca.

Come si partecipa ad uno studio clinico interventivistico?

Esempio di studio clinico di fase 3 randomizzato



Proposta del **protocollo** al paziente e firma del **consenso informato**

Screening e valutazione di idoneità



Criteri di inclusione ed esclusione

Randomizzazione



Trattamento A



Cross-over

Trattamento B



Risultati

Hanno l'obiettivo di:

- Tutelare la sicurezza dei soggetti partecipanti.
- Rendere omogenea la popolazione in studio ai fini della valutazione dell'efficacia.

Quando proporre uno studio clinico/protocollo sperimentale (trial) nella Mielofibrosi?

- Quando un farmaco non è ancora approvato per quella specifica categoria di rischio/diagnosi
- Quando un trattamento precedente fallisce
- Quando la terapia convenzionale è controindicata

Quando proporre uno studio clinico/protocollo sperimentale(trial) nella Mielofibrosi?

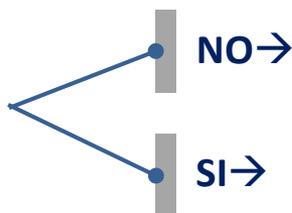
Linee Guida del National Comprehensive Cancer Network aggiornate al 2022

- Quando un farmaco non è indicato per quella specifica categoria di rischio/diagnosi
- Quando un trattamento fallisce
- Quando la terapia convenzionale è controindicata

a più BASSO rischio

- MIPSS-70: ≤ 3
- MIPSS-70+ Version 2.0: ≤ 3
- DIPSS-Plus: ≤ 1
- DIPSS: ≤ 2
- MYSEC-PM: < 14

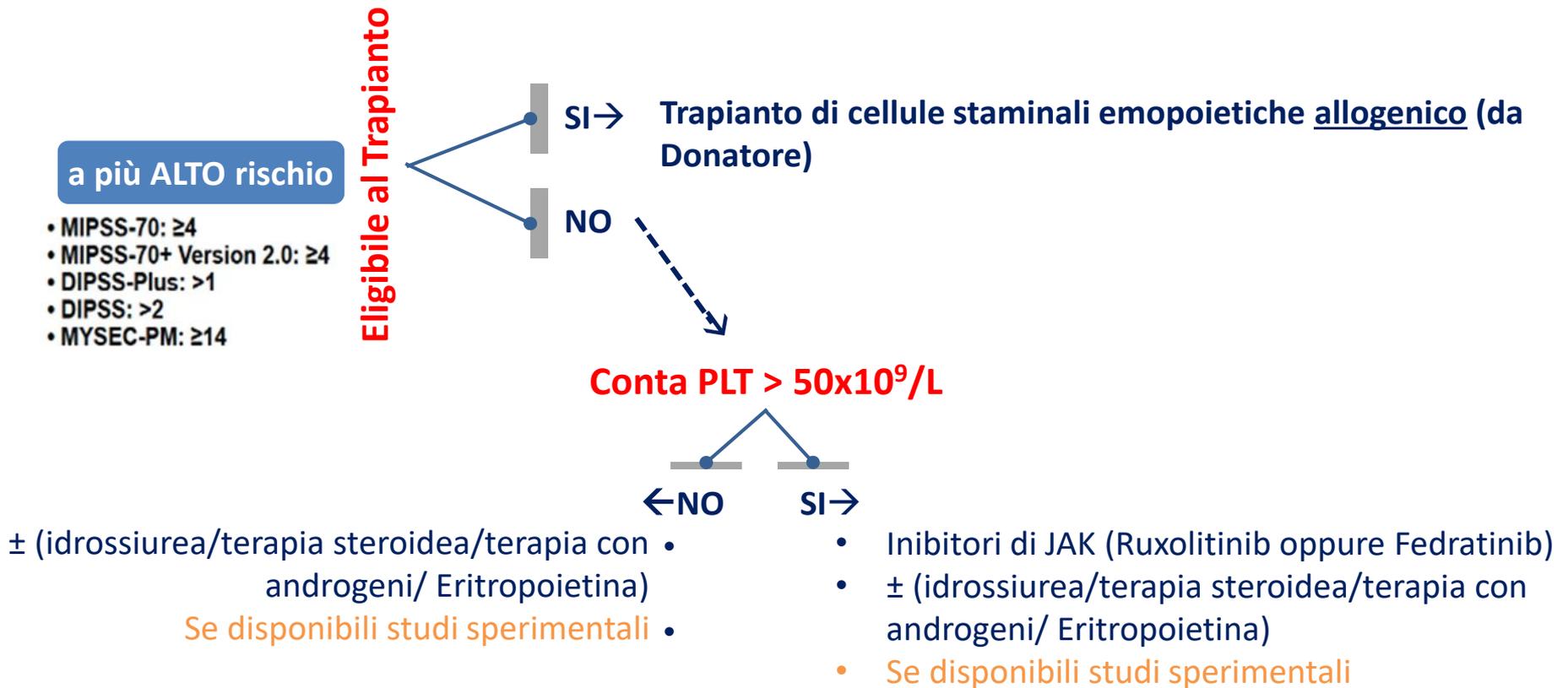
Sintomatico*



- Sola osservazione
- Se disponibili studi sperimentali
- Sola Osservazione
- Inibitori di JAK (Ruxolitinib oppure Fedratinib)
- Idrossiurea (Oncocarbide)
- Se disponibili studi sperimentali

Quando proporre uno studio clinico/protocollo sperimentale(trial) nella Mielofibrosi?

Linee Guida del National Comprehensive Cancer Network aggiornate al 2022



Quali obiettivi hanno / dovrebbero avere gli studi clinici/protocolli sperimentali di fase II e III nella MF ?

Obiettivi Primari:

- Riduzione del volume della milza (SVR 35)
- Riduzione/scomparsa dei sintomi associati alla malattia
- Miglioramento dell'anemia / riduzione della dipendenza alle trasfusioni

Obiettivi secondari:

- Mantenimento della risposta
- Effetto sulla sopravvivenza globale
- Effetto sulla qualità di vita (QoL)
- Effetto sulla fibrosi
- Effetto sulla mutazione genetica

Obiettivi ancillari:

- Studi in vitro/ex-vivo per definire effetti del farmaco sulle cellule malate o sul microambiente

Quali obiettivi hanno / dovrebbero avere gli studi clinici/protocolli sperimentali di fase II e III nella MF ?

Obiettivi Primari:

- Riduzione del volume della milza (SVR 35)
- Riduzione/scomparsa dei sintomi associati alla malattia
- Miglioramento dell'anemia / riduzione della dipendenza alle trasfusioni
- **Miglioramento della sopravvivenza globale**
- **Riduzione del rischio di progressione**

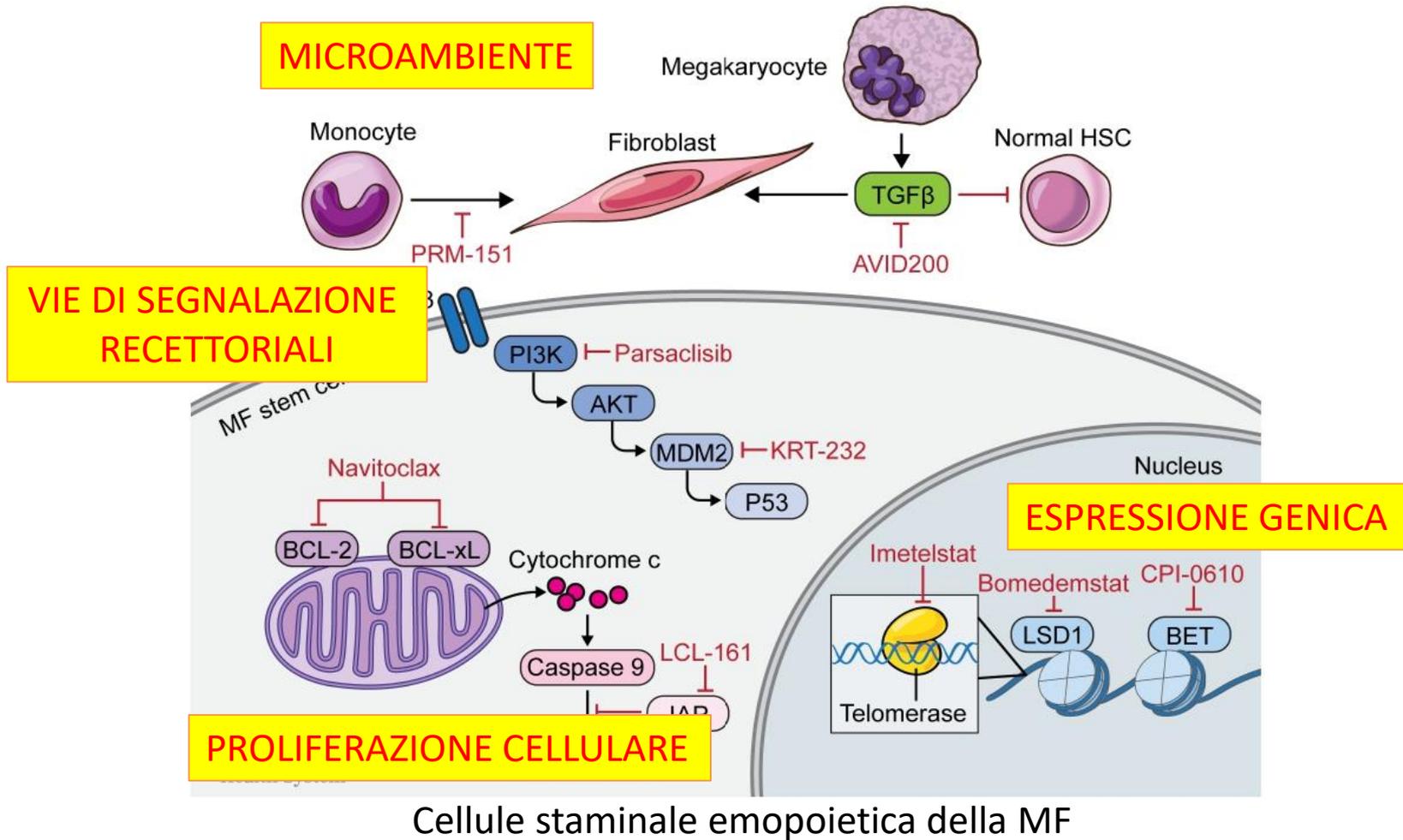
Obiettivi secondari:

- Mantenimento della risposta
- Effetto sulla sopravvivenza globale
- Effetto sulla qualità di vita (QoL)
- Effetto sulla fibrosi
- Effetto sulla mutazione genetica

Obiettivi ancillari:

- Studi in vitro/ex-vivo per definire effetti del farmaco sulle cellule malate o sul microambiente

La MF è una Patologia Complessa



Bersagli dei Farmaci in Sperimentazione nella MF

Protocolli Sperimentali per Chi ha Fallito/Resistenti il/al Trattamento con Ruxolitinib

nome	Meccanismo di Azione	Fase di studio	In associazione / Vs	Via di somministrazione	Efficacia Su splenomegalia (SVR35)	Efficacia sui sintomi (<50% TSS)	Effetti collaterali
Imetelstat	Inibitore delle telomerasi	II (dose bassa n=48; dose alta n=59)	vs BAT	endovena	W24:10%	W24: 32%	Anemia (40%), piastrinopenia (40%), neutropenia (30%), diarrea, > enzimi epatici
Pelabresib	Inibitore di BET	III; Coorte 1 (NTD = 27; TD = 16)	-	orale	W24: 11%	W24 (incluso TD): 28%	Anemia (24%) Piastrinopenia (38%) Diarrea (34%) nausea (33%) Disgeusia (23%) Infezioni respiratorie (23%)
Navitoclax	Inibitore di BCL2/BCL-xL	II (coorte 2) n=30	-	orale	W24: 30-90%		Piastrinopenia (53%), anemia (30%), Diarrea(30%); nausea.
Navtemadlin (KRT-232) in TP53 non mutati	Inibitore di MDM2	II (dose migliore 240mg) n=44	-	orale	W24:16%	W24:30%	27% miglioramento della fibrosi midollare

BAT: miglior terapia disponibile (Best Available Therapy); (N)TD: (non) trasfusione dipendenza di GR;
TI: trasfusione indipendenza a GR); **W:** settimana (week); **OS:** sopravvivenza globale (Overall Survival); **Hb:** emoglobina

Protocolli Sperimentali per Chi non è mai stato trattato con JAK inibitori (naive)

nome	Meccanismo di Azione	Fase di studio	In associazione / Vs	Via di somministrazione	Efficacia Su splenomegalia (SVR35)	Efficiacia sui sintomi (<50% TSS)	Effetti collaterali
Navitoclax	Inibitore di BCL2/BCL-xL	II (coorte 3); n=32	+ Ruxolitinib	orale	W24: 52%	W24: 31%	Piastrinopenia (31%) Anemia (34%) neutropenia (19%)
Pelabresib	Inibitore di BET	III (coorte3); n=84	+ Ruxolitinib	orale	W24: 68%	W24:56%	Piastrinopenia 18%; Anemia 34%; Nausea 29%; Diarrea 43%; Infezioni respiratorie: 10%

Protocolli Sperimentali per Chi ha una risposta Sub-ottimale al Trattamento con Ruxolitinib (Add On)

nome	Meccanismo di Azione	Fase di studio	In associazione / Vs	Via di somministrazione	Efficacia Su splenomegalia (SVR35)	Efficiacia sui sintomi (<50% TSS)	Effetti collaterali	altro
Navitoclax	Inibitore di BCL2/BCL-xL	II (coorte 1) n=34	> Ruxolitinib	orale	W24: 30%	W24: 35%	Piastrinopenia 37%; , anemia 23%; Diarrea 30%; nausea 27%	Chi reduce la fibrosi ha una miglior OS
Pelabresib	Inibitore di BET	II; n=87 (TD=58)	> Ruxolitinib	orale	W24: 17%	W24: 38%	Piastrinopenia 26%, Anemia 21%; Diarrea 57%, nausea 39%, infezioni respiratorie 8%	W12: TD>TI 37%
Parsaclisib	Inibitore PI3Kd	II (coorte 2) NTD = 26; TD = 44	> Ruxolitinib	orale	W24: 7%	W24: 48%	Piastrinopenia 20%; Nausea 17%; Diarrea 17%; Infezioni VZV 5%	W24: >G1 riduzione fibrosi midollare: 26%

BAT: miglior terapia disponibile (Best Available Therapy); TD: trasfusione dipendenza di GR; TI: trasfusione indipendenza a GR); W: settimana (week); OS: sopravvivenza globale (Overall Survival); Hb: emoglobina

Protocolli Sperimentali per Chi è Anemico

Luspatercept è il capostipite della classe degli agenti della maturazione dei globuli rossi ed è una forma modificata del recettore dell'activina di tipo IIB, una proteina che riveste un ruolo fondamentale nel processo di formazione di nuovi globuli rossi (eritropoiesi).

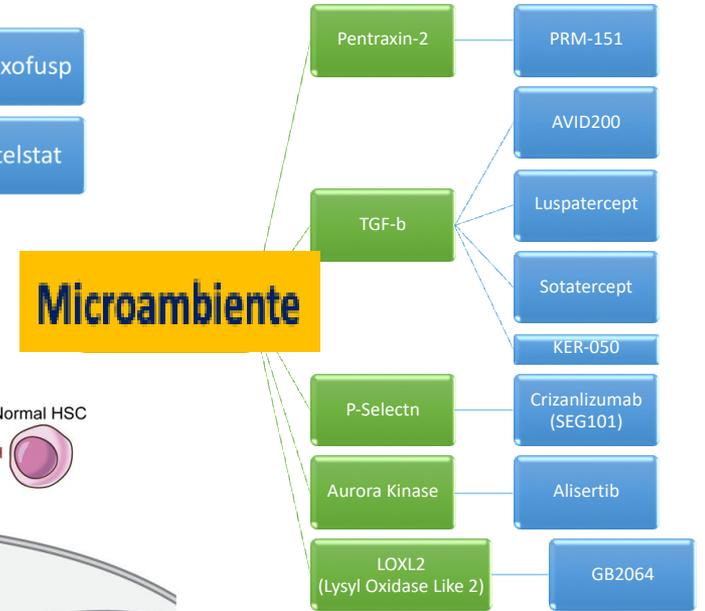
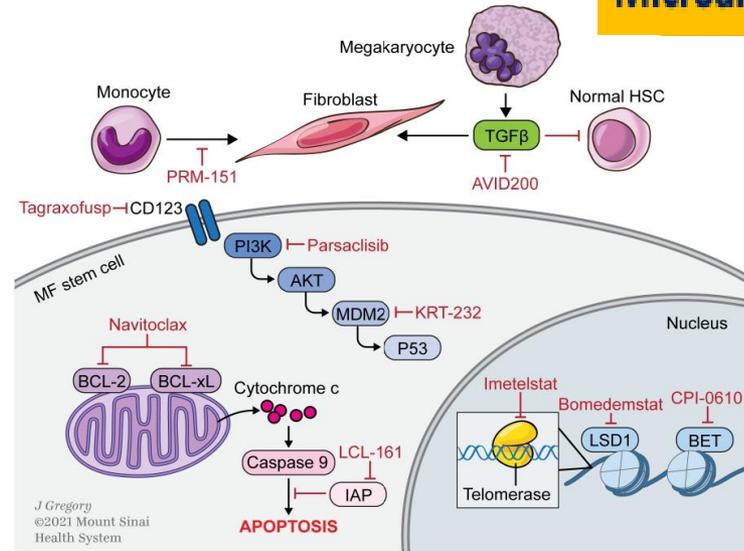
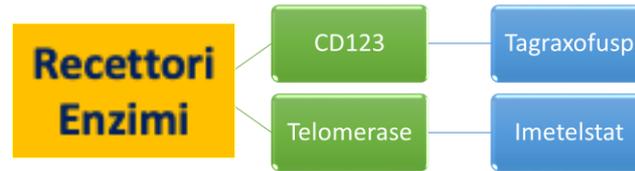
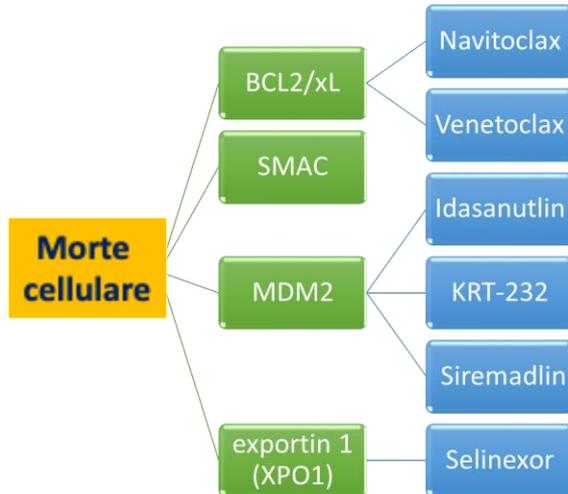
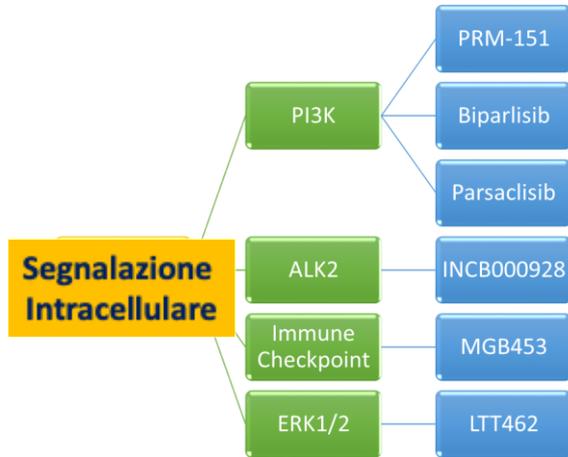
Studio di fase II	Cohort 1 NTD, no Rux (n = 20)	Cohort 2 NTD + Rux (n = 14)	Cohort 3A TD, no Rux (n = 21)	Cohort 3B TD + Rux (n = 19)
Aumento medio di Hb di $\geq 1,5$ g/dL	3 (15)	8 (57)	–	–
Raggiungimento della TI ≥ 12 settimane	–	–	2 (10)	6 (32)
$\geq 50\%$ riduzione della necessità trasfusionale	–	–	8 (38)	10 (53)

Eventi avversi

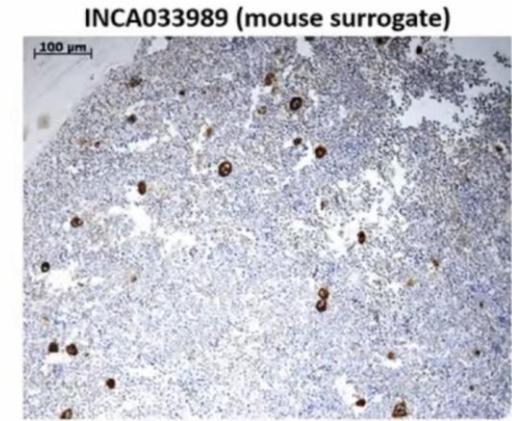
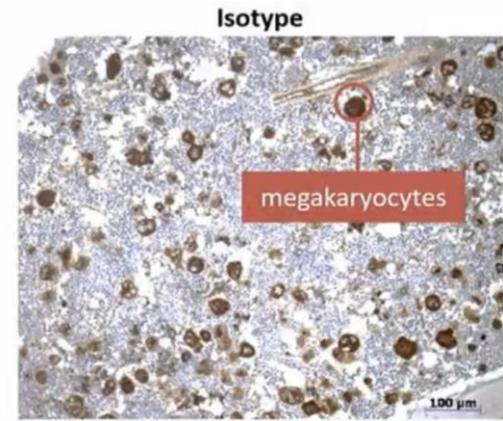
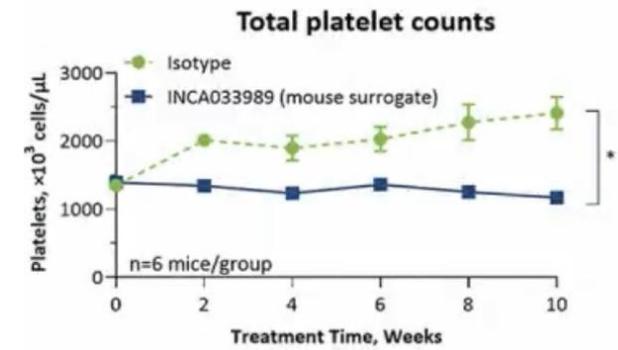
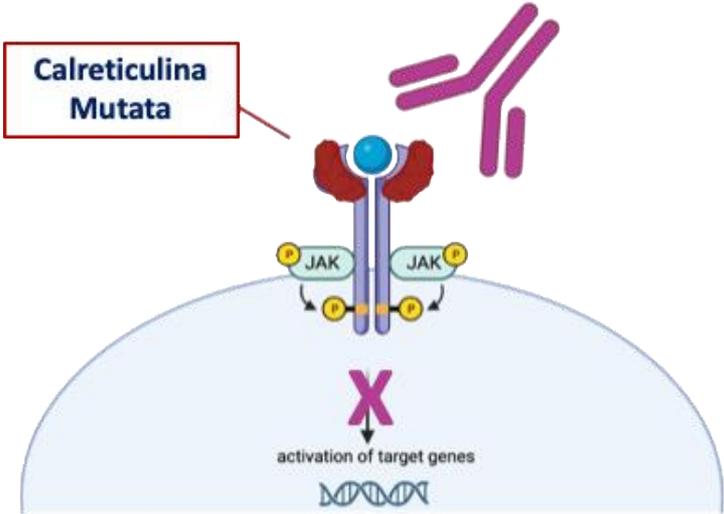
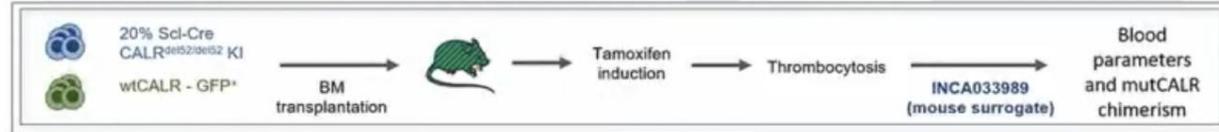
Ipertensione (11%), dolori ossei (8%), diarrea (4%).

In corso: Studio di fase 3 (“INDEPENDENCE” Trial) , in doppio cieco, randomizzato per confrontare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept rispetto al placebo in soggetti con mielofibrosi associata a neoplasia mieloproliferativa in terapia concomitante con un inibitore di JAK2 e che necessitano di trasfusioni di globuli rossi

Cosa ci Aspetta il Futuro...



INCA033989, Anticorpo Monoclonale che Antagonizza Selettivamente le Cellule CALR Mutate



Megakaryocytes stained with anti-von Willebrand factor antibody.

Sabato 18 Maggio 2024

**RESTA
COLLEGATO!!!**

IO SOTTOSCRITTO/A _____ IN DATA _____ FIRENZE, 20 MAGGIO 2023
NATO/A A _____
AI SENSI DELL'ART. 13 DEL D.LGS. N. 196/2003, CHE REGOLA IL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI,
AUTORIZZO
LA SEGRETERIA ORGANIZZATIVA DEL CONGRESSO, FACENTE CAPO AL PROFESSOR ALESSANDRO
MARIA VANNUCCHI, ALL'UTILIZZO DEL MIO INDIRIZZO DI POSTA ELETTRONICA PERSONALE PER LE
COMUNICAZIONI FUTURE RIGUARDANTI
**LA GIORNATA FIORENTINA DEDICATA AI PAZIENTI CON MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE
CRONICHE.**
INDIRIZZO E-MAIL: _____
_____ IN FEDE

**Decima
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
Malattie Mieloproliferative
Croniche**