

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



Venerdì 15 aprile 2011

Altri farmaci per Policitemia Vera e Trombocitemia essenziale

Alessandro M. Vannucchi

Università degli Studi - Firenze

- Givinostat
- Interferone
- INC424 (Ruxolitinib)

Rivolti a:

soggetti con Policitemia Vera o Trombocitemia
Essenziale «ad alto rischio» e che non rispondano o non
tollerino la terapia «convenzionale»

Che cosa significa «ad alto rischio»?

Il «rischio» si misura in termini di probabilità di avere eventi trombotici

| Categoria di rischio | Età superiore a 60 <u>o</u> un precedente evento trombotico | Fattori di rischio cardiovascolare |
|----------------------|---|------------------------------------|
| Bassa | NO | NO |
| Intermedia | NO | SI |
| Alta | SI | ---- |

Quale è la terapia «convenzionale» legata al «rischio»?

La terapia «convenzionale» ha la finalità di ridurre, per quanto possibile, il rischio di nuove o recidivanti trombosi

| Categoria di rischio | Policitemia Vera | Trombocitemia Essenziale |
|----------------------|---------------------|---------------------------|
| Bassa & Intermedia | Salassi + ASA | Solo osservazione (+) ASA |
| Alta | Oncocarbide * + ASA | |

* Meno comunemente, altri farmaci citotossici

Che cosa significa «resistente» o «intollerante» alla oncocarbide?

Resistenza : indica la incapacità di ottenere un buon controllo dei segni e sintomi della malattia con la dose massima tollerata di Oncocarbide

Intolleranza : indica la comparsa di complicanze legate alla somministrazione di Oncocarbide

Givinostat

- E' un farmaco che agisce inibendo l'espressione di JAK2 attraverso un meccanismo ancora largamente da chiarire
- Studio di Fase II presso i centri di Bergamo, Pavia e Firenze
- Lo studio ha arruolato 29 soggetti refrattari/intolleranti a HuOH:

12 PV, 1 ET, 6 PMF, 5 PPV-MF, 5 PET-MF

- Il farmaco è stato somministrato per via orale, una volta al giorno, con dosaggio crescente secondo tolleranza
- Durata della terapia: 24 settimane
- Attualmente disponibile in una fase di estensione per quei soggetti che abbiano presentato una risposta clinica

Givinostat

bjh research paper

2010 Aug; 150(4):446-55.

A pilot study of the Histone-Deacetylase inhibitor Givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms

Alessandro Rambaldi,¹ Chiara Maria Dellacasa,¹ Guido Finazzi,¹ Alessandra Carobbio,¹ Maria Luisa Ferrari,¹ Paola Guglielmelli,² Elisabetta Gattoni,³ Silvia Salmoiraghi,¹ Maria Chiara Finazzi,¹ Silvia Di Tollo,⁴ Carmine D'Urzo,⁴ Alessandro M. Vannucchi,² Giovanni Barosi³ and Tiziano Barbui¹

¹*Haematology, Ospedali Riuniti Di Bergamo,*

Largo Barozzi, Bergamo, ²Haematology,

University of Firenze, Viale Morgagni, Firenze,

³Clinical Epidemiology and Centre for the Study of Myelofibrosis, Fondazione Istituto Di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico S. Matteo,

Viale Golgi, Pavia, and ⁴Clinical Re-D

Department, Italfarmaco SpA, Via dei Lavoratori, Cinisello Balsamo (MI), Italy

- Ben tollerato.
- Effetti collaterali più comuni: disturbi gastro-intestinali e piastrinopenia
- PV: in ca la metà dei casi, efficace contro il prurito, la splenomegalia, ha ridotto la frequenza dei salassi
- MF: modesta efficacia

Givinostat: *studio N. 2*

Studio di Fase II del farmaco **GIVINOSTAT** in combinazione con Idrossiurea in pazienti con PV JAK2V617F-mutati non responsivi alla terapia con Oncocarbide (HuOH)

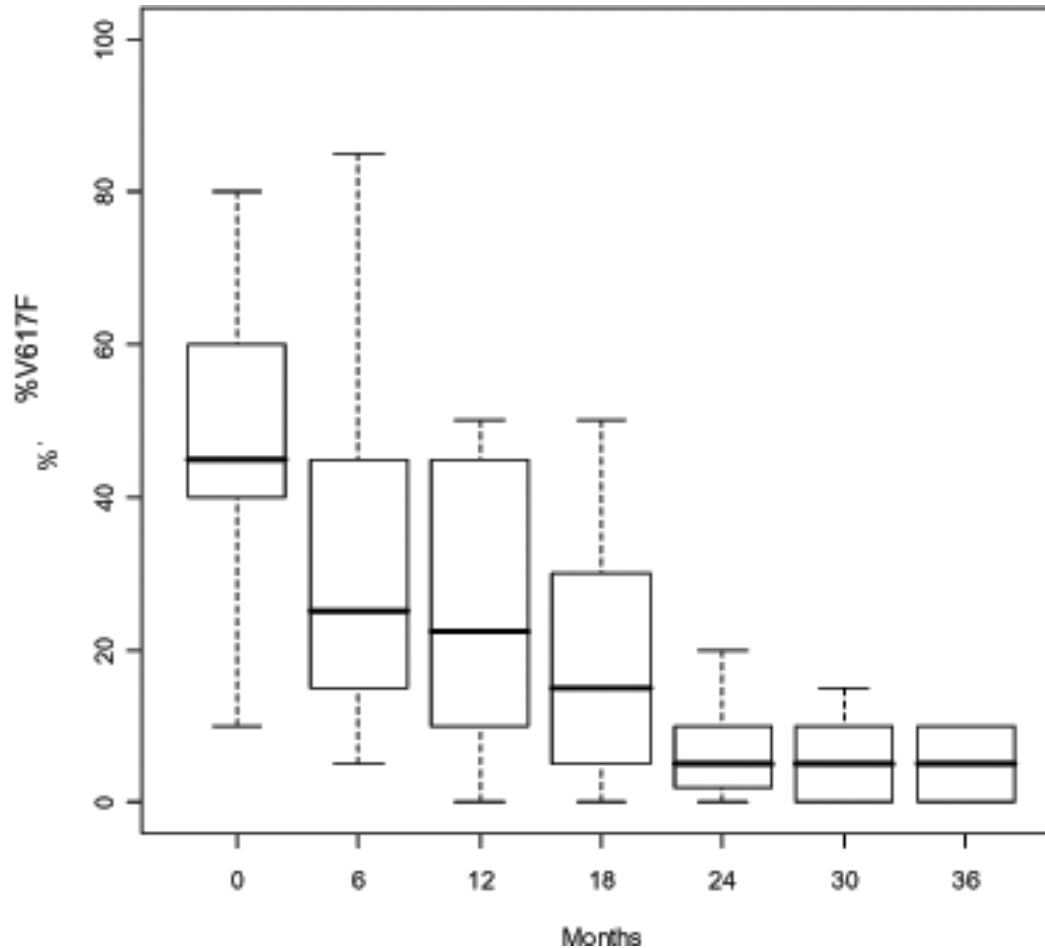
- Studio randomizzato: **Gruppo A** (50 mg/die + HuOH) *versus* **Gruppo B** (50 mgx2/die + HuOH)
- Studio multicentrico italiano
- **Primi risultati attesi entro il 2011**

Interferone

- Approvato nel 1986 per la leucemia a cellule capellute
- Già dimostrato efficace nella Policitemia Vera ma poco tollerato per i frequenti effetti collaterali
- Un suo derivato, l'Interferone alfa Pegilato, è stato dimostrato efficace con minor effetti collaterali.
- Nella Trombocitemia Essenziale l'Interferone pegilato ha mostrato una buona efficacia ma nessun reale vantaggio in termini di tossicità.

Interferone

Peg IFN-alfa-2a induce una riduzione della mutazione *JAK2V617F*



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

- 84 soggetti con Policitemia Vera ad alto rischio
- 84 soggetti con Trombocitemia Essenziale ad alto rischio
- 20 soggetti con PV o ET e trombosi splancnica

Scenari:

- Gruppo 1: solo Interferone, a dosaggio crescente
- Gruppo 2: aggiunta di Interferone , a dosaggio crescente, in corso di Oncocarbide fino alla sospensione di questa 24 mesi di trattamento, con estensione per coloro che rispondono

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

- 306 soggetti con Policitemia Vera ad alto rischio
- 306 soggetti con Trombocitemia Essenziale ad alto rischio

Distribuzione “random” dei soggetti:

- Gruppo 1: Interferone, a dosaggio crescente
 - Gruppo 2: Oncocarbide
- 24 mesi di trattamento, con estensione per coloro che rispondono

Studio di fase III, randomizzato, in aperto, in pazienti con Policitemia Vera resistenti o intolleranti ad Oncocarbide con il farmaco INC424 *versus* la miglior terapia convenzionale in atto (RESPONSE)

