

## 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

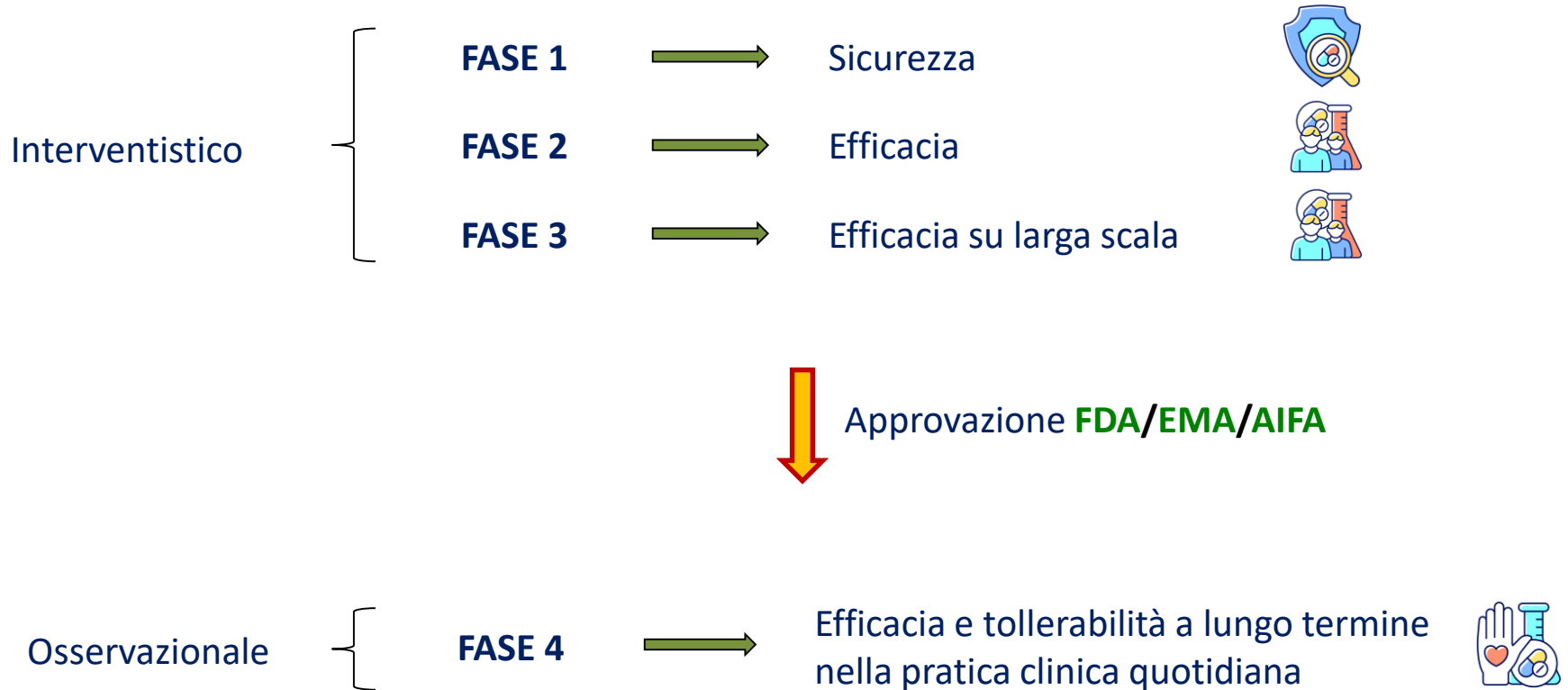
Osservazionali



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.

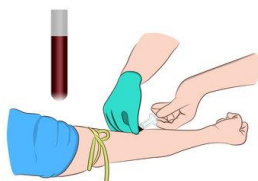
# Come si partecipa ad uno studio clinico interventivistico?

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?

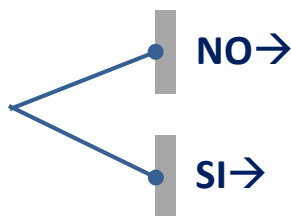
Linee Guida del National Comprehensive Cancer Network aggiornate al 2022

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

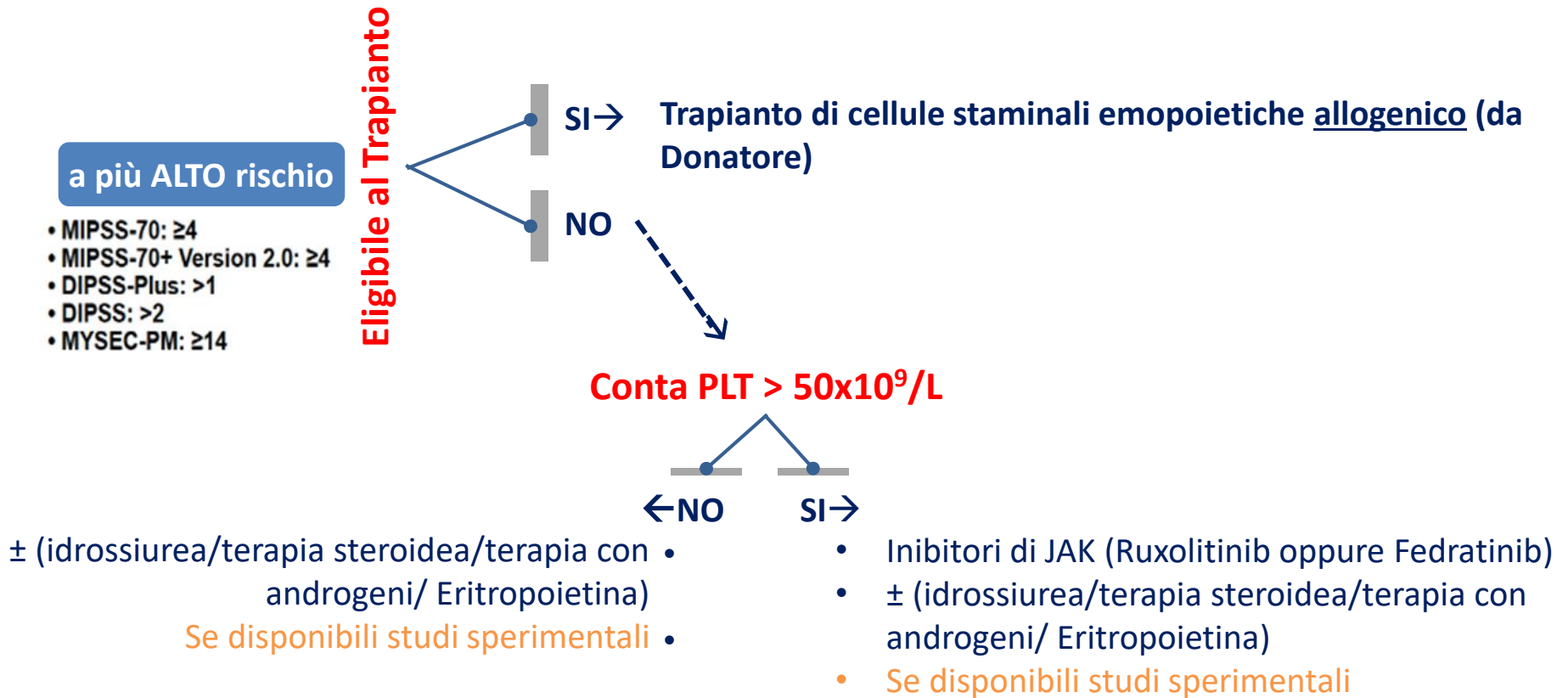
Sintomatico\*



- 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**

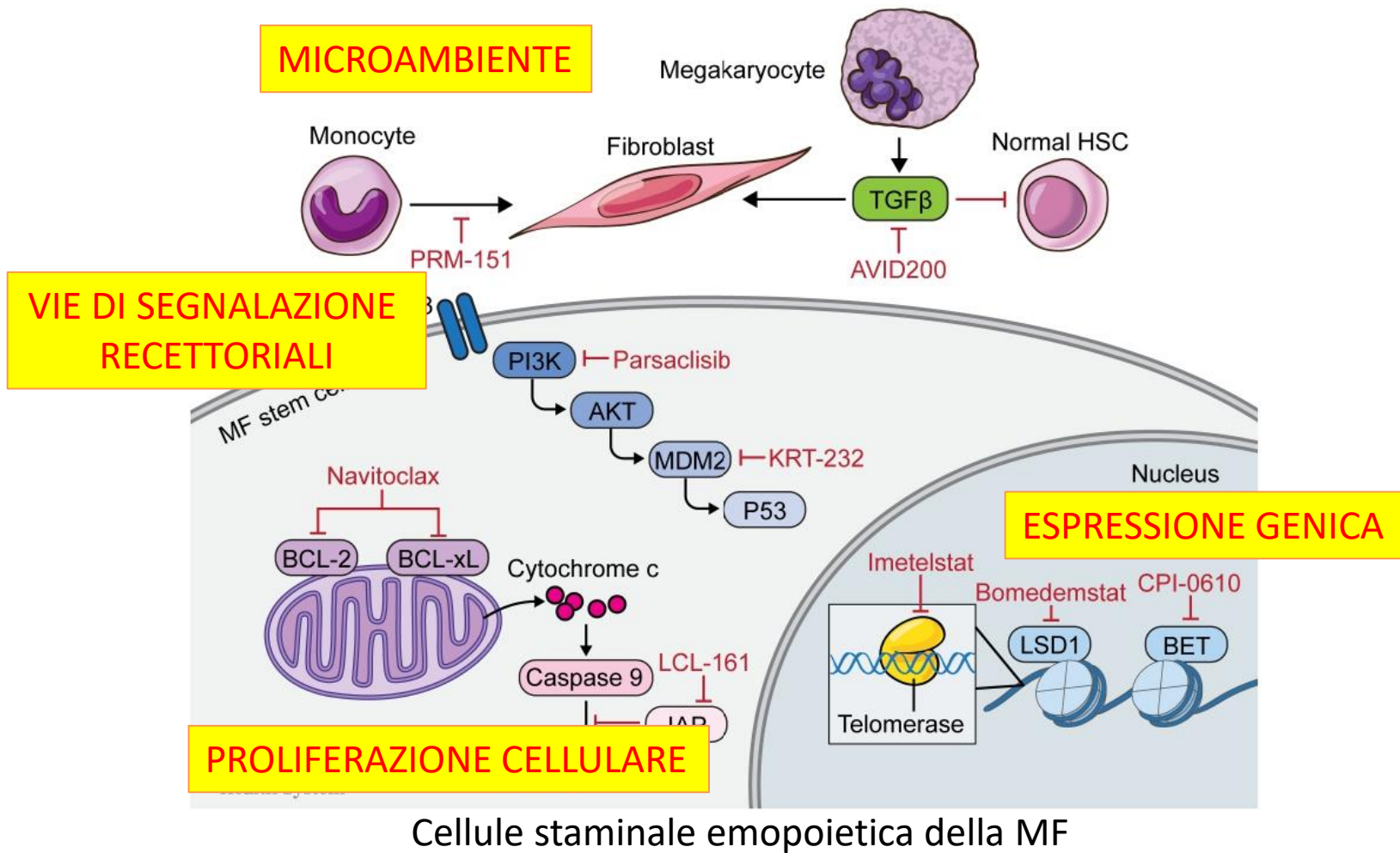
## Obiettivi secondari:

- 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
<b>Imetelstat</b>	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
<b>Pelabresib</b>	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%)
<b>Navitoclax</b>	Inibitore di BCL2/BCL-xL	II (coorte 2) n=30	-	orale	W24: 30-90%		Piastrinopenia (53%), anemia (30%), Diarrea(30%); nausea.
<b>Navtemadlin (KRT-232) in TP53 non mutati</b>	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
<b>Navitoclax</b>	Inibitore di BCL2/BCL-xL	II (coorte 3); n=32	+ Ruxolitinib	orale	W24: 52%	W24: 31%	Piastrinopenia (31%) Anemia (34%) neutropenia (19%)
<b>Pelabresib</b>	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
<b>Navitoclax</b>	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
<b>Pelabresib</b>	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%
<b>Parsaclisib</b>	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).

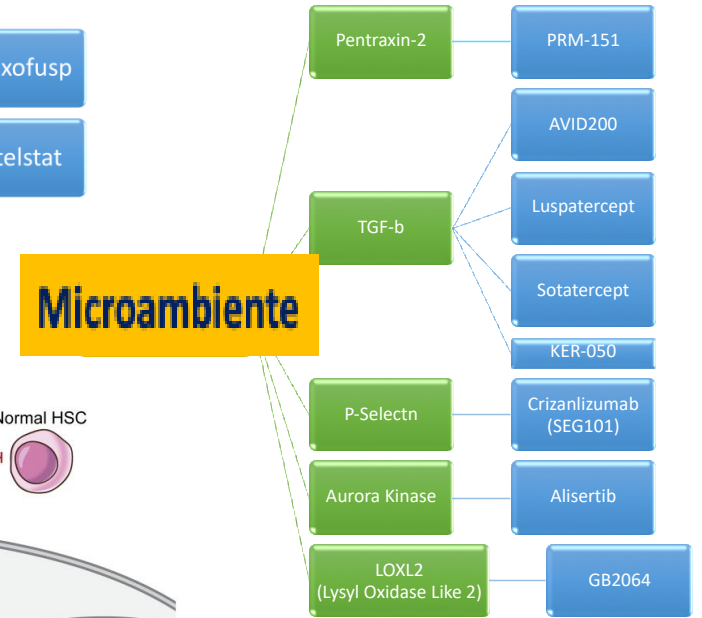
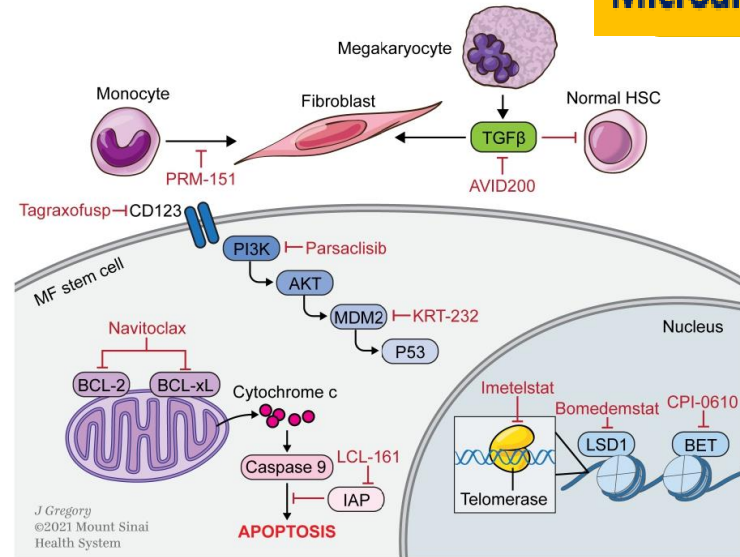
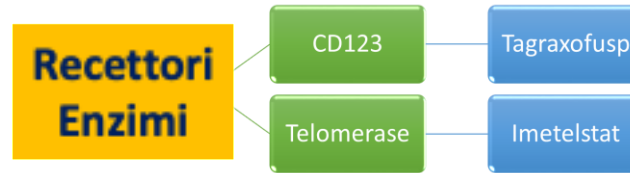
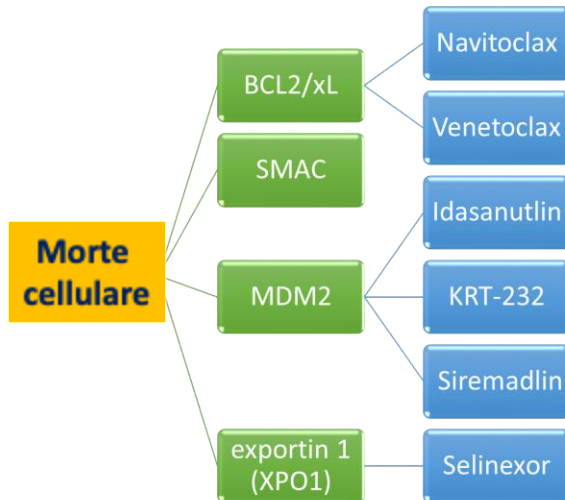
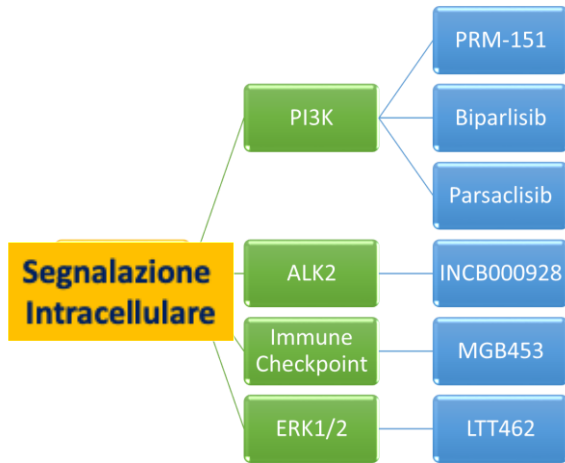
Studio di fase II	Cohort 1 NTD, no Rux (n = 20)	Cohort 2 NTD + Rux (n = 14)	Cohort 3A TD, no Rux (n = 21)	Cohort 3B TD + Rux (n = 19)
Aumento medio di Hb di $\geq 1,5$ g/dL	3 (15)	8 (57)	–	–
Raggiungimento della TI $\geq 12$ settimane	–	–	2 (10)	6 (32)
$\geq 50\%$ riduzione della necessità trasfusionale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

Eventi avversi

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

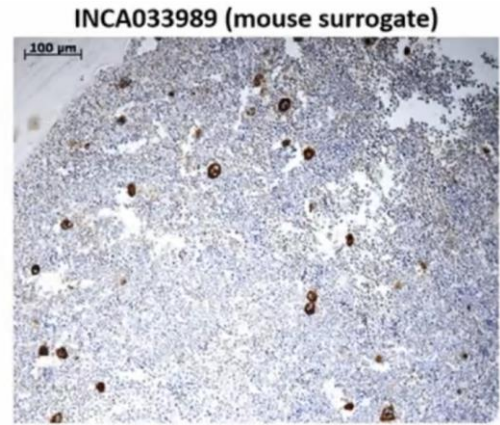
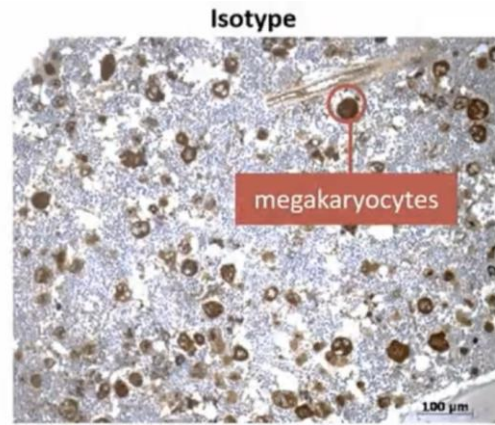
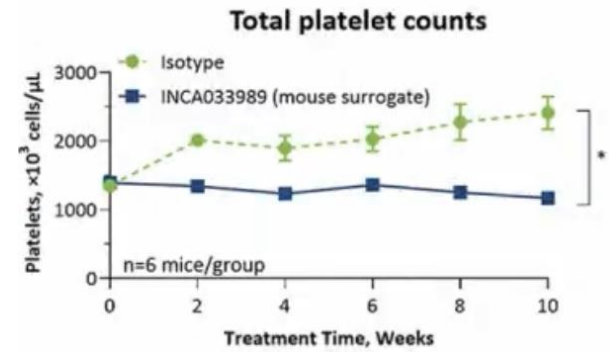
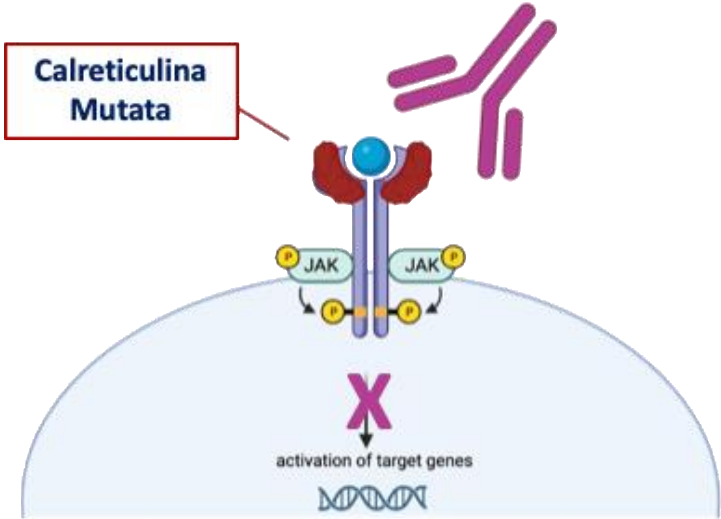
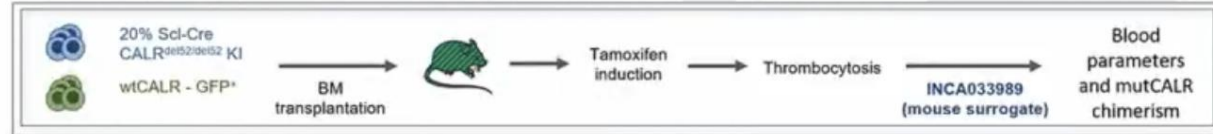
In corso: Studio di fase 3 (“INDEPENDENCE” Trial) , in doppio cieco, randomizzato per confrontare l'efficacia e la sicurezza di luspatercept rispetto al placebo in soggetti con mielofibrosi associata a neoplasia mieloproliferativa in terapia concomitante con un inibitore di JAK2 e che necessitano di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