

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

Sabato 20 maggio 2023

**Nuovi farmaci e
protocolli attivi**

Dr. Giacomo Coltro

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.



Si distinguono due tipi di studi clinici



Sperimentali
(o interventistici)



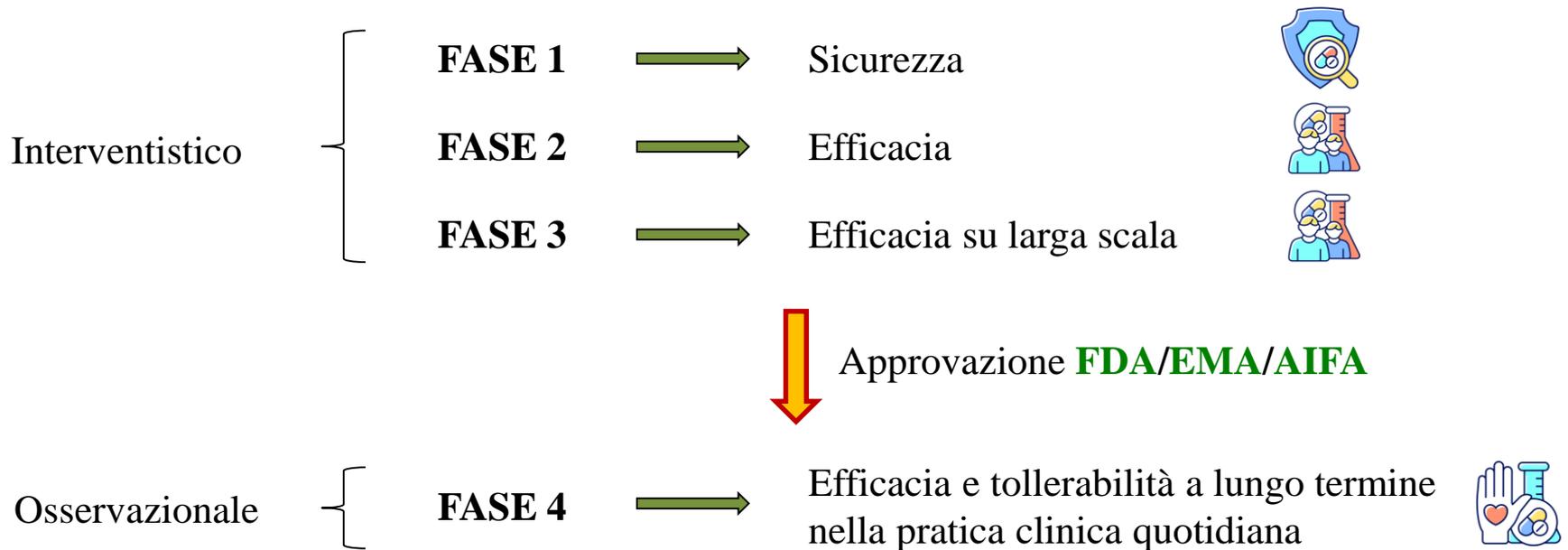
Osservazionali

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 pratica clinica



Come sono organizzati gli studi 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.

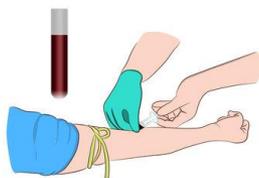
Come si partecipa ad uno studio clinico interventivistico?

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.

Perché nuovi farmaci nella Policitemia Vera?



Salassi

- Mantenere un valore di ematocrito <45% può risultare difficile
- Può determinare carenza di ferro



Idrossiurea
+/- salassi

- Tossicità cutanea a lungo termine
- Mancanza di efficacia
- Intolleranza al farmaco



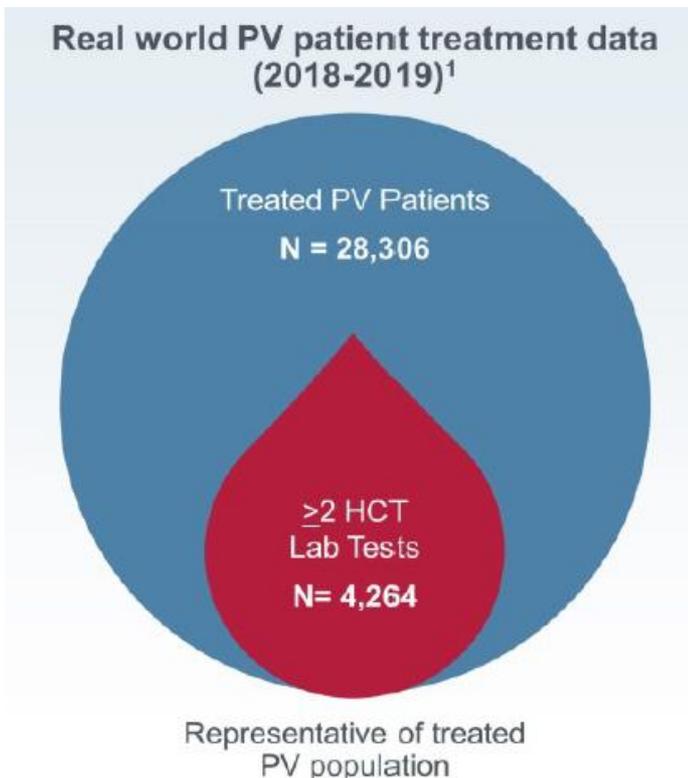
Jakavi
(ruxolitinib)

- Perdita di efficacia (25%)
- Effetti avversi a breve termine (citopenie)
- Effetti avversi a lungo termine (infezioni, malattie autoimmuni)



Besremi
(ropeginterferon
alfa-2b)

Perché nuovi farmaci nella Policitemia Vera?



- Il **49%** dei pazienti studiati ha presentato almeno un valore di ematocrito >45%
- Il **22%** dei pazienti studiati presentava un valore di ematocrito costantemente >45%
- Tra i pazienti ad alto rischio solo **25%** presentava valori di ematocrito costantemente <45%
- Tra i pazienti con precedenti trombosi circa il **40%** ha presentato un nuovo episodio trombotico in corso di trattamento

Il ferro nella Policitemia Vera

POLICITEMIA VERA

FERROPORTINA
Trasporta il ferro
attraverso la cellula

EPCIDINA
Inibisce la
ferroportina

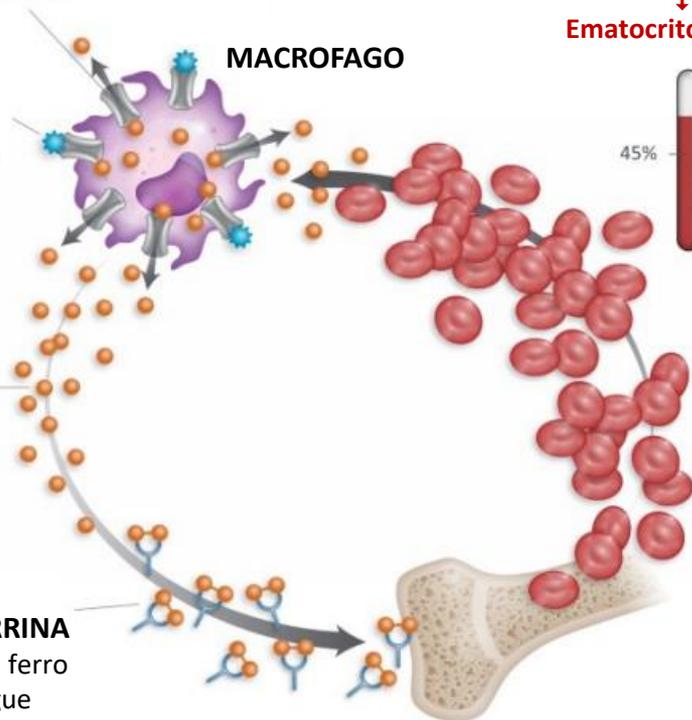
FERRO

TRANSFERRINA
Trasporta il ferro
nel sangue

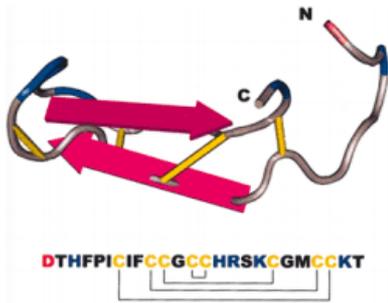
MACROFAGO

Eccessiva produzione
di GRC
↓
Ematocrito elevato

45%



RUSFERTIDE (PTG-300) nella Policitemia Vera



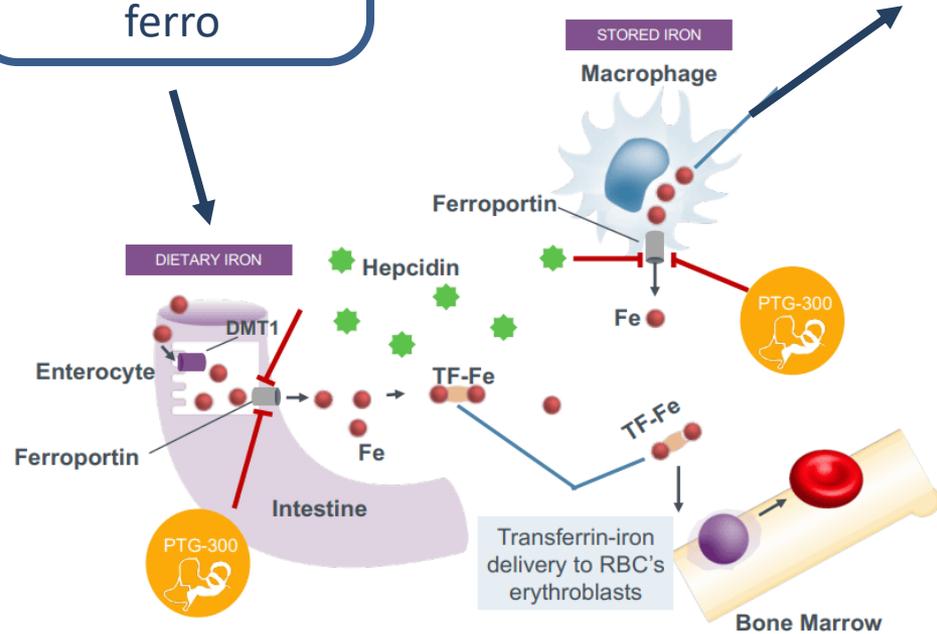
Hepcidin



PTG-300

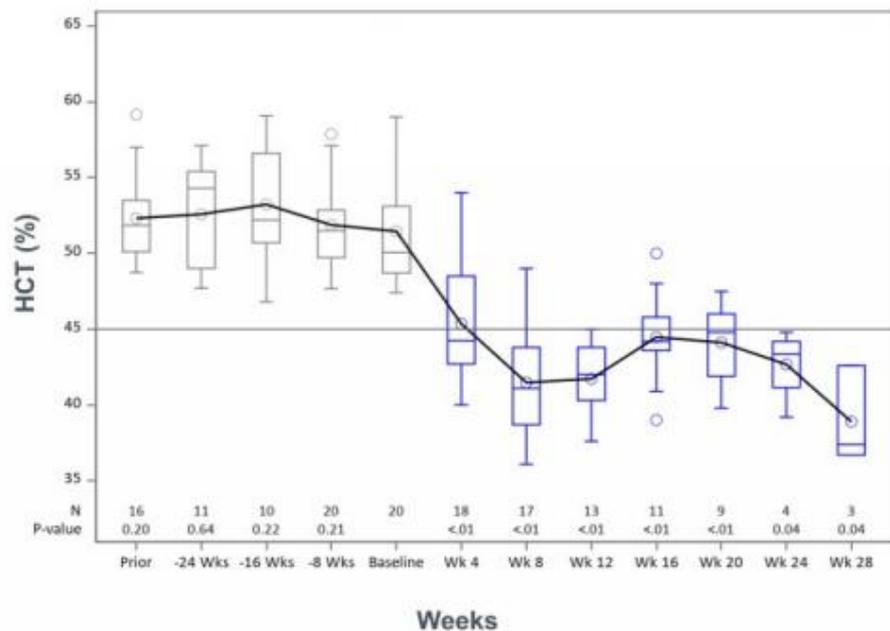
Riduce
l'assorbimento
intestinale del
ferro

Riduce il rilascio
di ferro dai
macrofagi

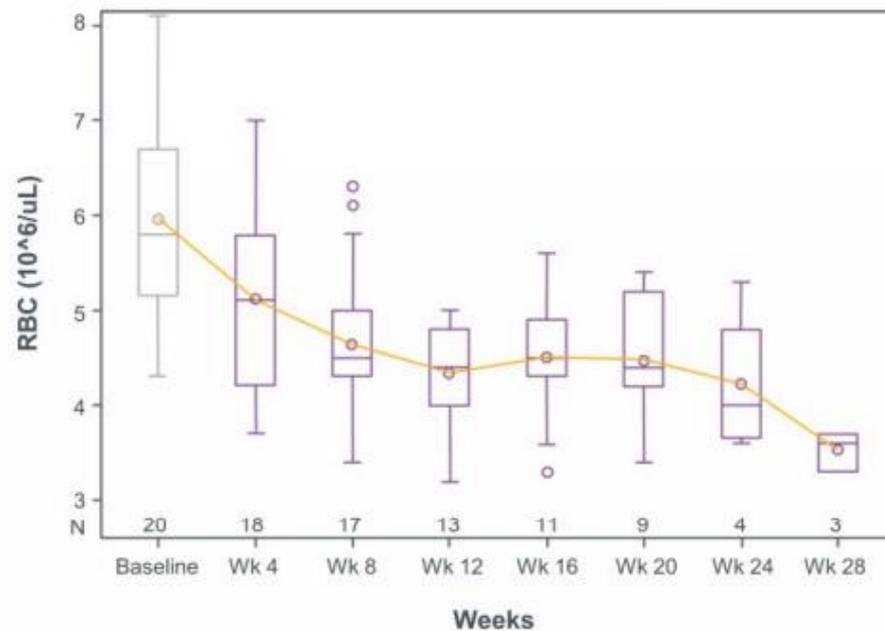


RUSFERTIDE (PTG-300): Dati preliminari (studi e REVIVE e PACIFIC)

Ematocrito



Globuli rossi



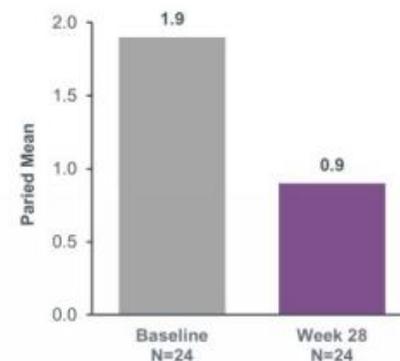
— Screening — PTG-300 — Mean

— Screening — PTG-300 — Mean

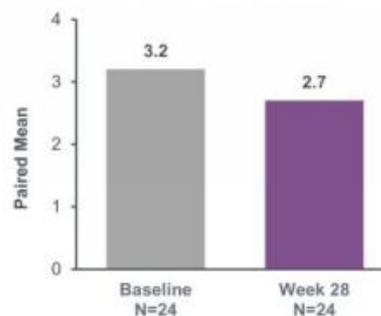
RUSFERTIDE (PTG-300): Dati preliminari (studi e REVIVE e PACIFIC)



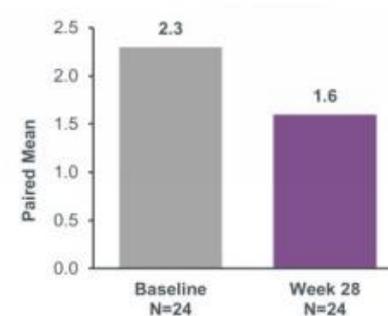
Problemi di concentrazione



Fatica



Prurito



Studio PROTAGONIST

Uno studio di fase 3 su rusfertide in pazienti con PV

Criteri di arruolamento:

- Pazienti adulti con diagnosi di PV secondo i criteri WHO
- Pazienti a basso o alto rischio trombotico
- Pazienti con elevato fabbisogno di salassi:
 - ≥ 3 nei 6 mesi precedenti
 - ≥ 5 nei 12 mesi precedenti
- Se terapia citoriduttiva: trattamento stabile con idrossiurea (2 mesi), ruxolitinib (2 mesi) o interferone (6 mesi)

Obiettivo (*endpoint*) primario:

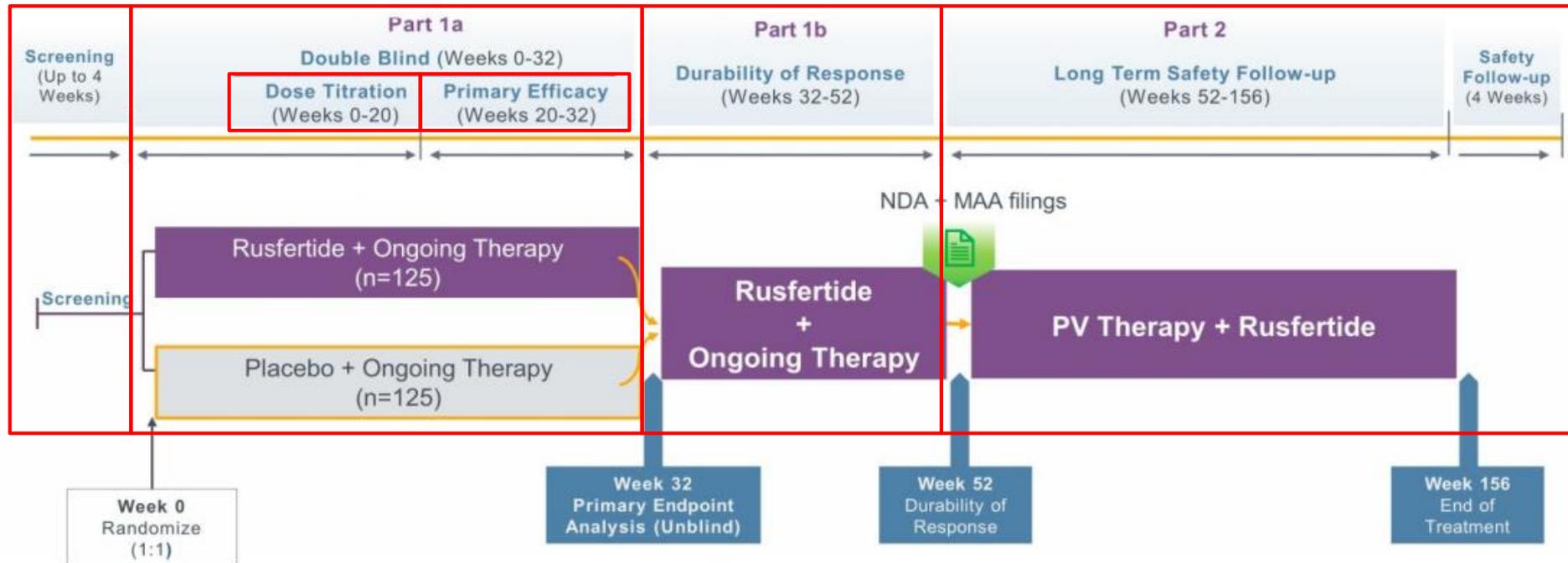
- Assenza di indicazione alla flebotomia tra la settimana 20 e 32 di trattamento

Obiettivi (*endpoint*) secondari:

- Numero di salassi in corso di trattamento
- Miglioramento dei sintomi in corso di trattamento
- Sicurezza del farmaco

Studio PROTAGONIST

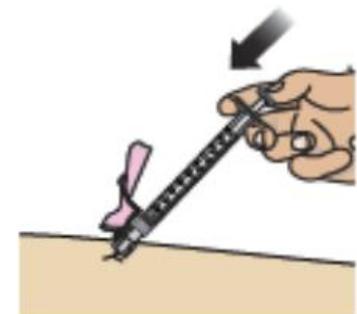
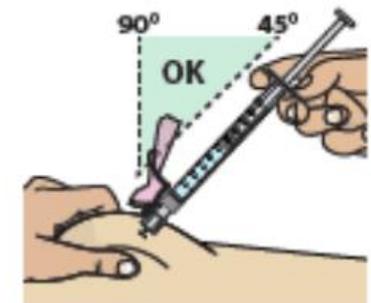
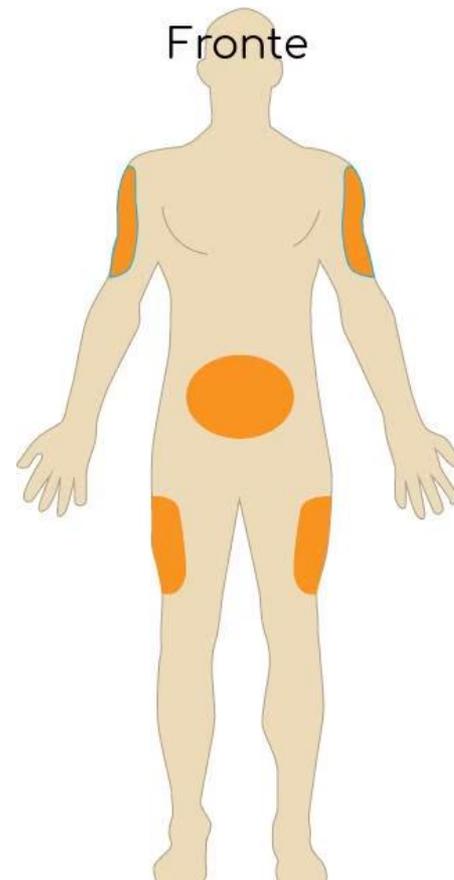
Uno studio di fase 3 su rusfertide in pazienti con PV

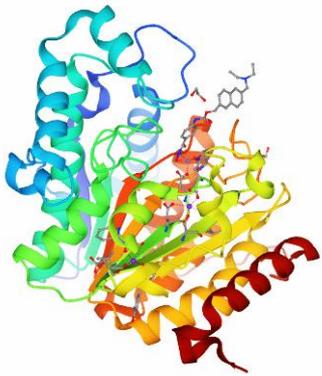


Studio PROTAGONIST

Uno studio di fase 3 su rusfertide in pazienti con PV

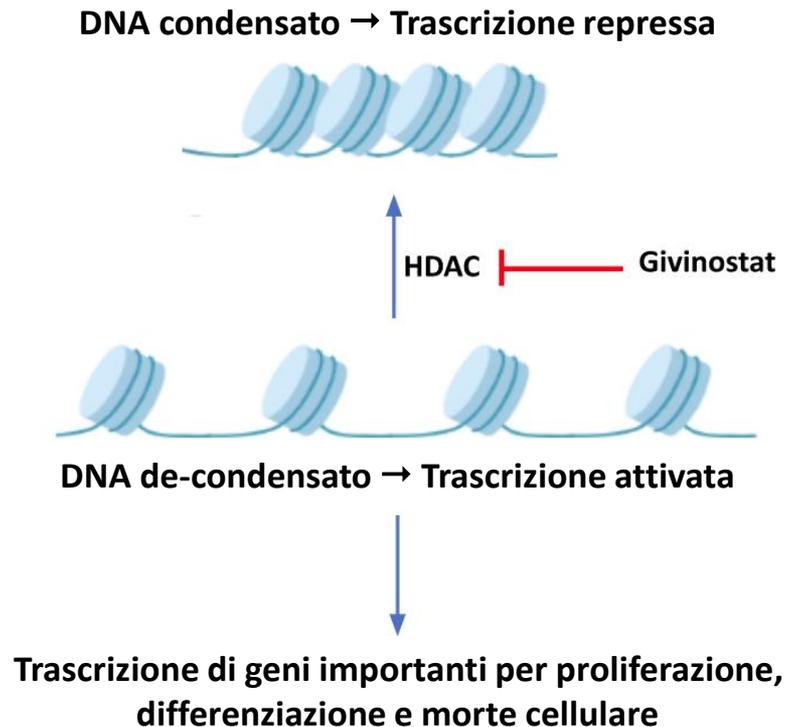
Rusfertide viene somministrato tramite **iniezione sottocutanea una volta a settimana**.





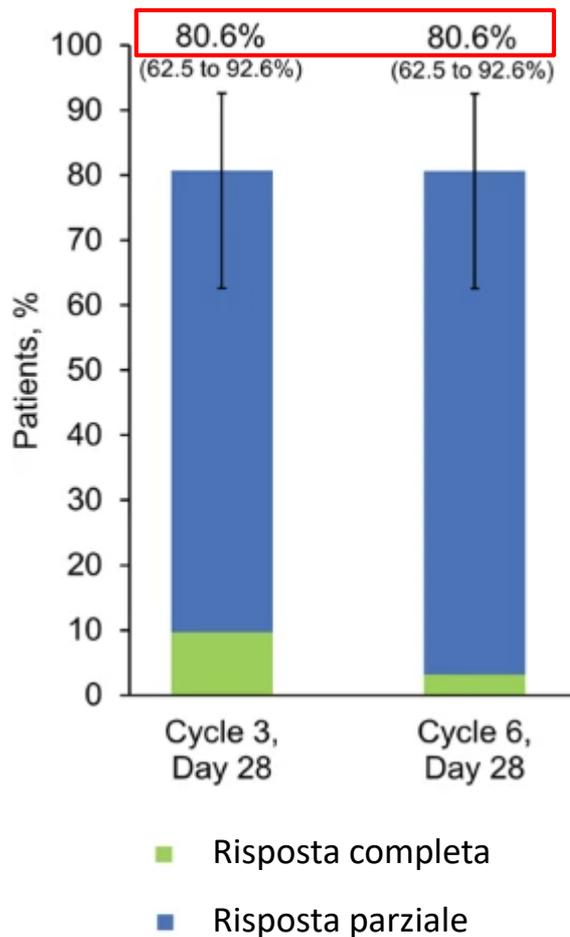
GIVINOSTAT

Givinostat è un **inibitore delle istone-deacetilasi (HDAC)**, enzimi coinvolti nella regolazione della trascrizione del DNA.

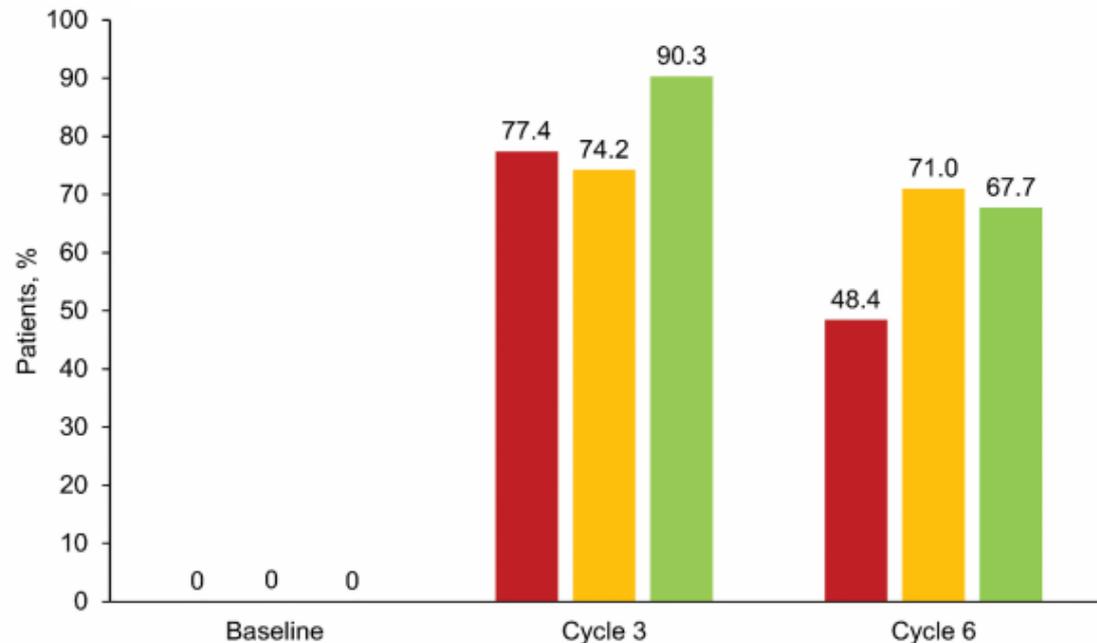


GIVINOSTAT:

Dati preliminari nella Policitemia Vera



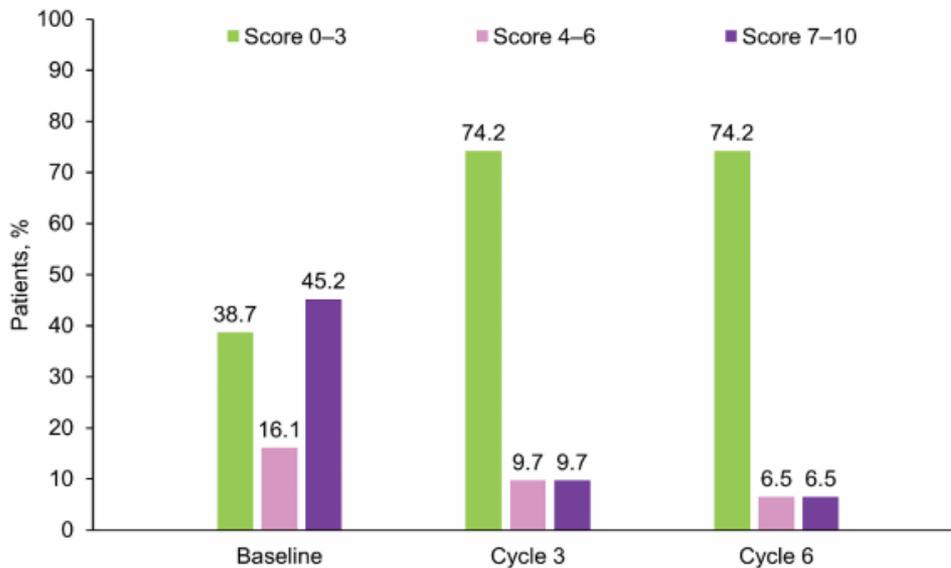
- Ematocrito <45% senza salassi
- Piastrine $\leq 450.000/uL$
- Leucociti $\leq 10.000/uL$



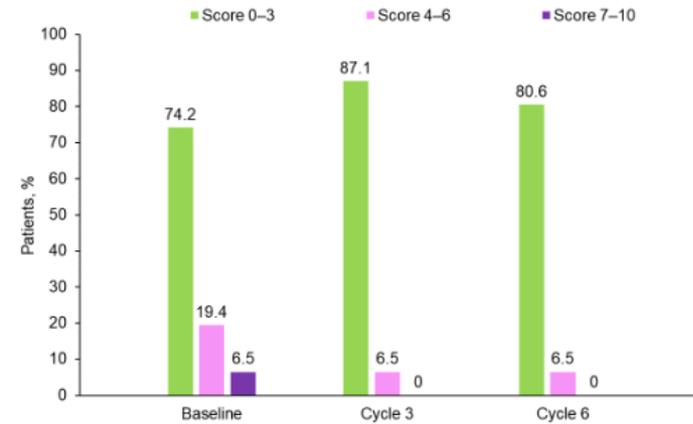
GIVINOSTAT:

Dati preliminari nella Policitemia Vera

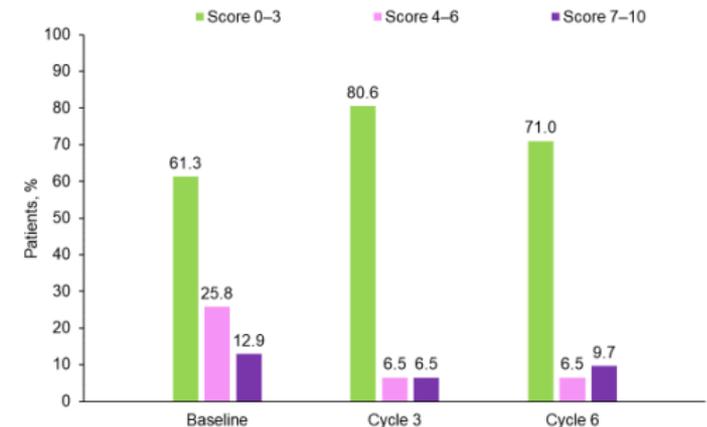
Prurito



Cefalea



Disturbi microvascolari



Studio GIVE-IN

Uno studio di fase 3 su givinostat in confronto a idrossiurea in pazienti con PV ad alto rischio

Criteri di arruolamento:

- Pazienti adulti con diagnosi di PV secondo i criteri WHO
- Pazienti ad alto rischio trombotico (>60 anni, precedenti trombosi)
- Pazienti con malattia attiva/non controllata (ematocrito elevato, leucocitosi, piastrinosi)
- Assenza di resistenza/intolleranza a un precedente trattamento con idrossiurea

Obiettivo (*endpoint*) primario:

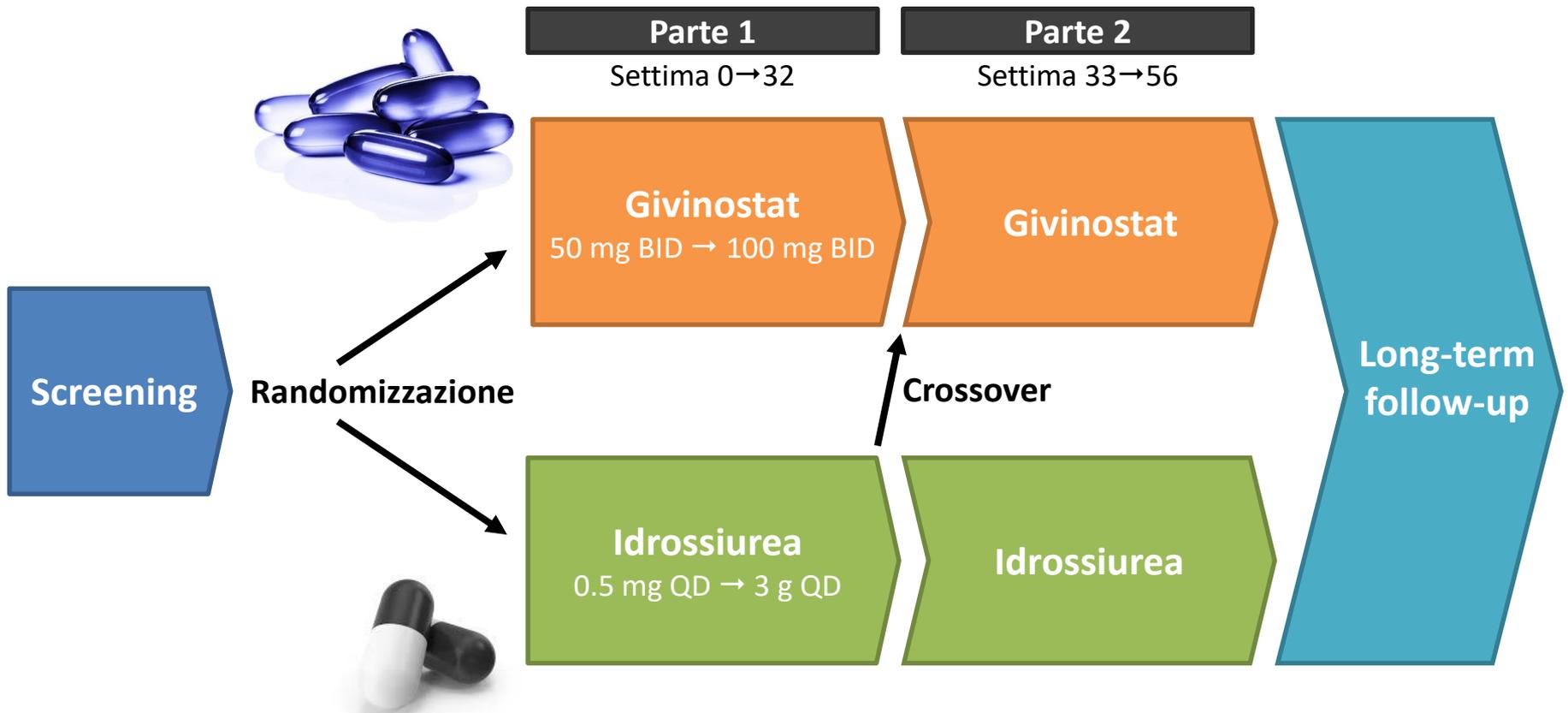
- Ottenimento di una risposta ematologica completa alla settimana 32

Obiettivi (*endpoint*) secondari:

- Durata della risposta ematologica completa
- Tempo all'ottenimento della risposta ematologica completa
- ...

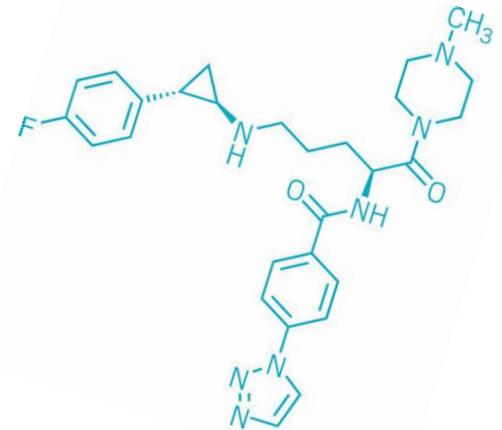
Studio GIVE-IN

Uno studio di fase 3 su givinostat in confronto a idrossiurea in pazienti con PV ad alto rischio



Ci sono altri nuovi farmaci in sviluppo per la Policitemia Vera?

BOMEDEMSTAT



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**