

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

**Sabato 20 maggio 2023**

# Nuovi farmaci nella Trombocitemia Essenziale

*Dott. Alessandro Atanasio*

*CRIMM (Centro di Ricerca ed Innovazione  
nelle Malattie Mieloproliferative) - Firenze*



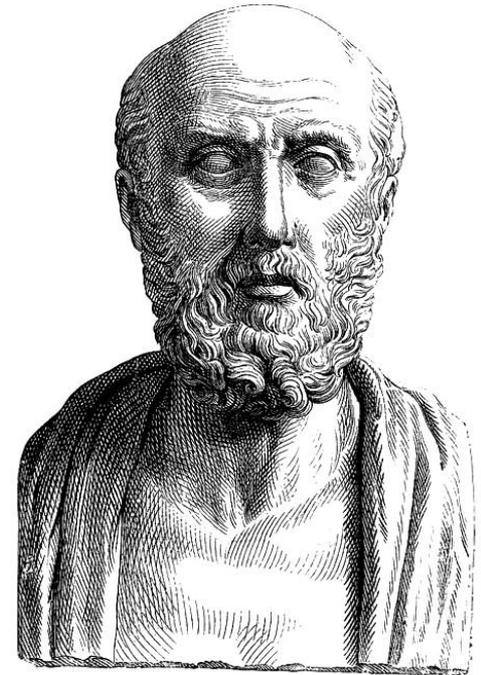
# Gestione ottimale della malattia

---

Obiettivo: «*primum non nocere*»

Negli ultimi anni abbiamo identificato meglio chi **NON** deve essere trattato:

→ evitare di causare effetti collaterali senza ottenere benefici



*Hippocrate*

# Gestione ottimale della malattia

---

1) Conoscere bene il paziente e la sua storia.

2) **Rischio IPSET-T revised** (che valuta età, storia di trombosi, mutazioni):

- **Basso:** non sono necessari farmaci citoriduttivi
- **Molto basso:** non sono necessari farmaci citoriduttivi né antiaggreganti

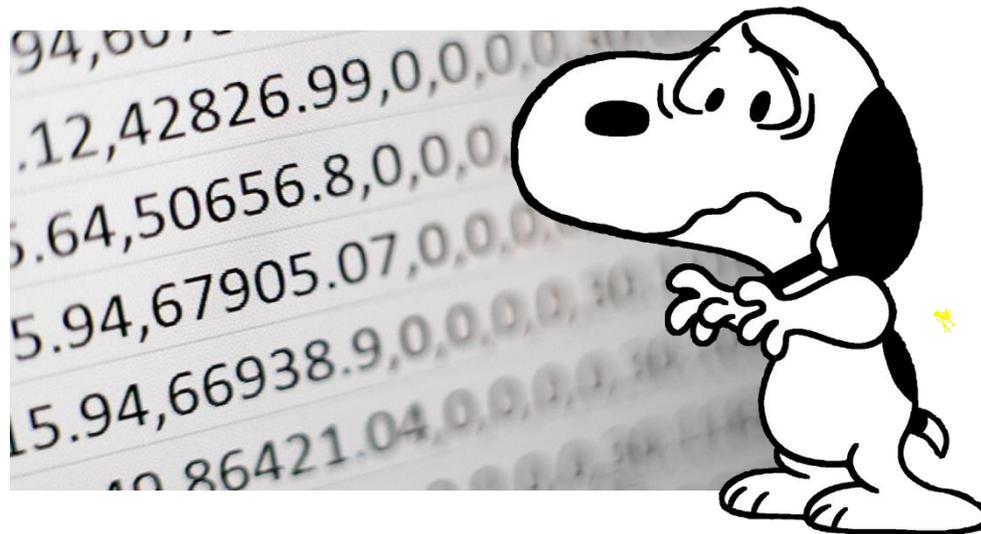


# Gestione ottimale della malattia

---

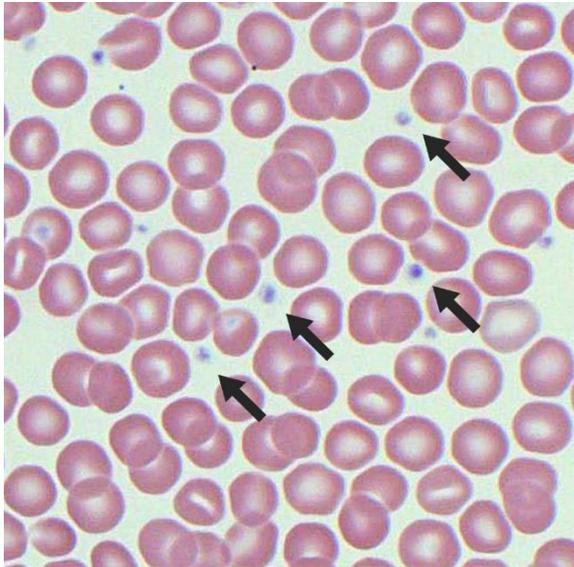
Gli studi hanno dimostrato che **il numero di piastrine non è correlato al rischio trombotico.**

*Es. se le piastrine passano da 450 a 650 non bisogna preoccuparsi!*



# Gestione ottimale della malattia

---



Quando trattare anche i pazienti a basso rischio trombotico?

- **Piastrine**  $>1500 \times 10^6/L$  per il rischio emorragico

- **Sintomi** che impattano sulla qualità della vita

# Cosa vogliamo ottenere dalle nuove terapie?

---

Eliminare:

- Il rischio di **trombosi** nei pazienti in terapia
- Il rischio di **evoluzione** di malattia in mielofibrosi e/o in leucemia mieloide acuta
- Effetti collaterali** della terapia cronica



# Ruxolitinib

---



**Inibitore di JAK, approvato per mielofibrosi e polcitemia vera**

## **Studio di fase 3: MAJIC-ET**

Il più grande studio con Ruxolitinib nei pazienti con TE

I risultati a lungo termine su 110 pazienti analizzati per una mediana di trattamento circa 2 anni in confronto ad **idrossiurea**:

- **Nessuna differenza** di efficacia per sintomi e per risposta ematologica
- **Nessuna differenza** per trombosi, emorragie, evoluzione di malattia

# Problematiche degli studi clinici nella trombocitemia essenziale

---

- 1) Sono farmaci che spesso vengono sviluppati per le altre malattie mieloproliferative
- 2) Non abbiamo **criteri di risposta** ottimali (il farmaco riduce le piastrine ma ridurrà anche il rischio trombotico?)
- 3) Per dimostrare riduzione del rischio di trombosi o evoluzione di malattia sono necessari **studi con molti pazienti e con trattamenti per lunghi periodi di tempo**



# 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)

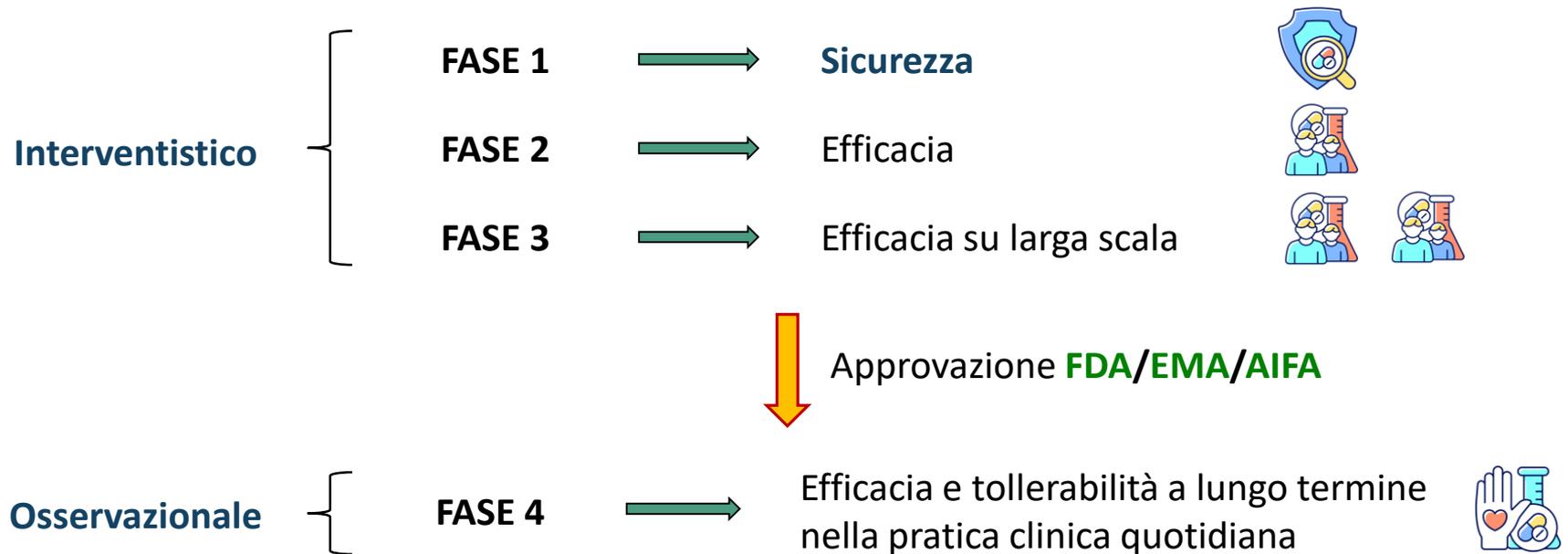
Presuppongono un'azione diretta dei ricercatori → ad esempio attraverso la **somministrazione di farmaci**

Osservazionali

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

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.

# Interferone

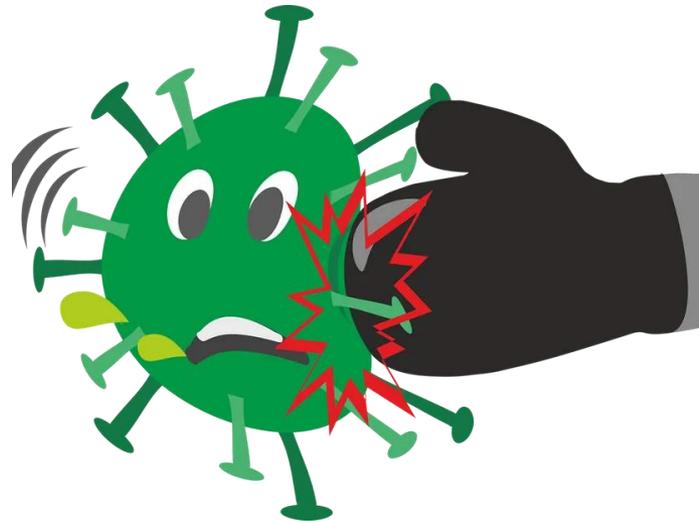
---



**Citochina coinvolta nella risposta infiammatoria**

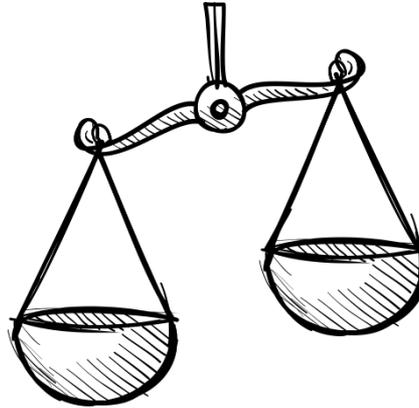
Utilizzata da tanti anni nelle malattie mieloproliferative

Vantaggi e svantaggi → formulazioni **pegylate**



# Interferone

---



Gli studi delle formulazioni **pegylate** nella TE hanno dimostrato:

- Alto tasso di **risposta** ematologica
- Alto tasso di **discontinuazione** del farmaco per effetti collaterali, progressione o decisione del paziente
- *In rarissimi casi remissione completa di malattia*

# Ropeginterferon alfa-2b

---



**Interferone modificato, iniezione sottocute ogni 2 settimane**

**Studio di fase 3 randomizzato vs anagrelide: SURPASS-ET (in corso)**

Pazienti:

- ad alto rischio,
- refrattari o intolleranti ad **idrossiurea**
- Piastrine  $>450'000/uL$  con emoglobina  $>10\text{ g/dL}$
- Globuli bianchi  $>10'000/uL$

Obiettivi principali:

Sicurezza ed efficacia (risposta clinica ed ematologica)

# Bomedemstat

---



Inibitore di LSD1, farmaco orale

## **Studio di fase 2 (terminato)**

### Pazienti:

- ad alto rischio,
- refrattari o intolleranti ad idrossiurea, interferone o anagrelide
- Piastrine  $>450'000/uL$  con emoglobina  $>10 g/dL$

### Obiettivi principali:

Sicurezza ed efficacia (piastrine  $<400'000/uL$  e assenza di eventi trombotici)

# Bomedemstat

---



**Risultati** su 73 pazienti trattati per circa 2 anni:

- 94% ha raggiunto la risposta (un paziente ha avuto evento trombotico)
- Buona risposta sui sintomi
- Non ha indotto anemia
- Effetti collaterali principali: disgeusia (43%), stipsi, diarrea, stanchezza, dolori articolari

Attualmente in corso la fase di espansione dello studio che ci fornirà dati a lungo termine

# Pelabresib

---



Inibitore di BET, farmaco orale

## **Studio di fase 2: Manifest-1 braccio 4**

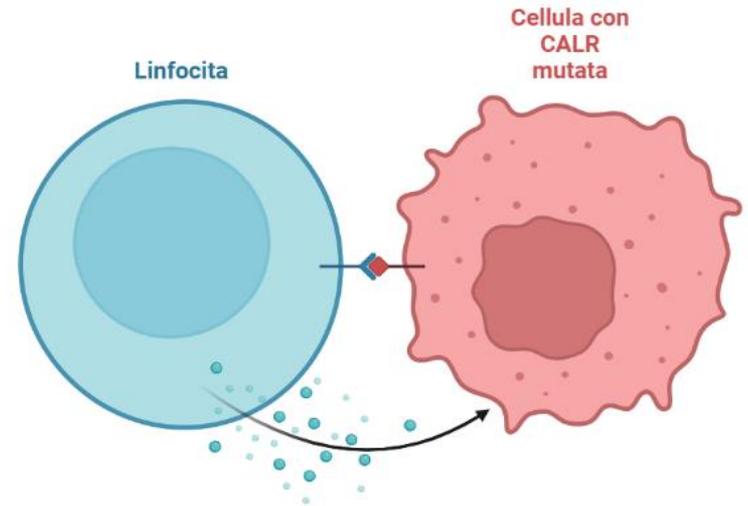
- I risultati nella TE non sono ancora stati resi pubblici
- Il farmaco sembra essere molto promettente nella mielofibrosi, riducendo sintomi e splenomegalia, senza indurre anemia

# Terapie anti CALR

---

Nei pazienti con mutazione di CALR la proteina **calreticulina** mutata si presenta sulla superficie della cellula, stimolandola in maniera anomala a proliferare.

Recentemente sono in sviluppo terapie in grado di colpire questo bersaglio.



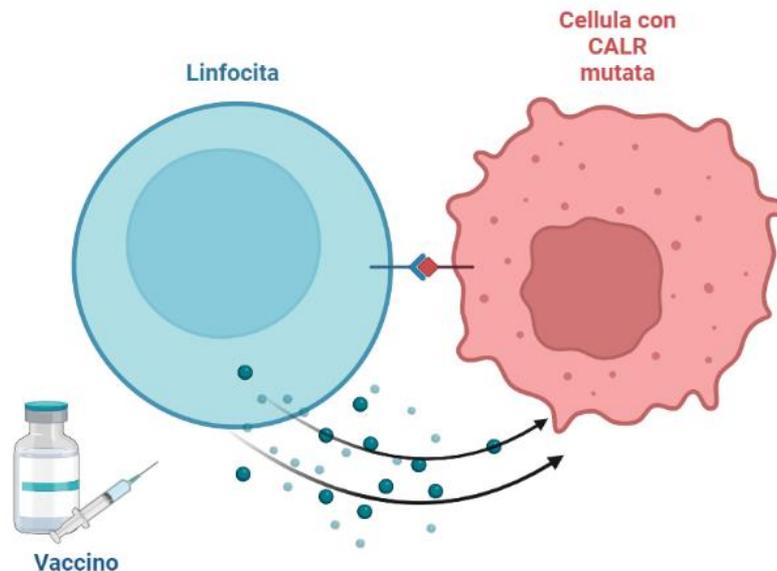
# Vaccino anti-CALR



Questa proteina può essere riconosciuta dal sistema immunitario che tenta di eliminare la cellula di malattia.

Sono in sviluppo vaccini per stimolare questa risposta immunitaria

Uno **studio di fase 1** su 10 pazienti **non ha dimostrato risposta clinica né ematologica**



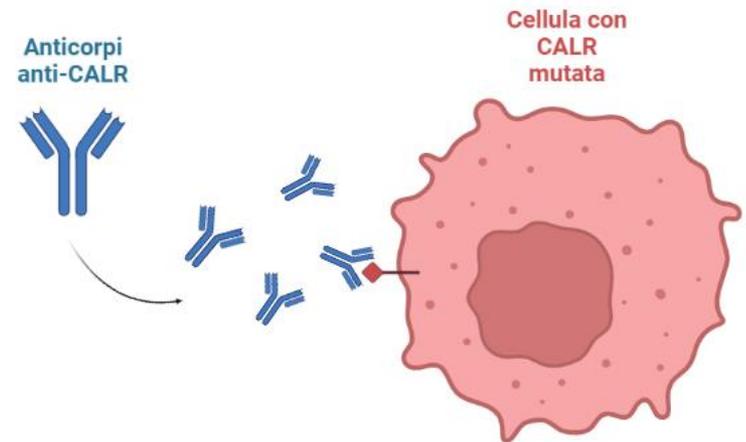
# Anticorpi monoclonali anti-CALR

---

La proteina mutata potrebbe essere colpita anche da anticorpi costruiti artificialmente e somministrati nei pazienti con malattia

Uno studio **pre-clinico (su topi)** ha dimostrato efficacia nel colpire le cellule di malattia

Sono attualmente in sviluppo i primi studi di fase 1



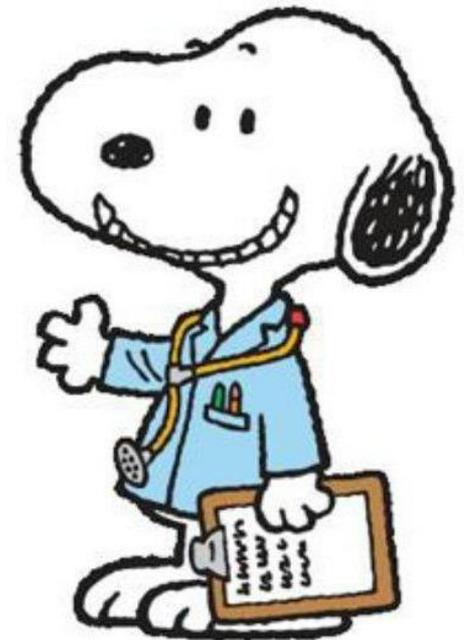
# Conclusioni

---

Il più grosso obiettivo che abbiamo raggiunto è stato capire chi **NON** trattare

I **pazienti** che hanno bisogno di farmaci alternativi sono **pochi** ma la ricerca sta testando molte molecole promettenti

Per dimostrare che un nuovo farmaco possa abbattere il rischio di evoluzione di malattia o il rischio trombotico sono necessari **studi molto lunghi** (perché per fortuna sono eventi rari nella vita di un paziente)



# 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**

# Nuovi farmaci in sperimentazione per la TE

---

Quando proporre ad un paziente un trattamento sperimentale per la trombocitemia essenziale?

- Deve avere un profilo di **tossicità** accettabile
- Deve poter migliorare la **qualità di vita**
- «se il paziente fosse mio padre o mia madre proporrei questo farmaco?»

Di quale farmaco avremmo bisogno?

- ***Dovrebbe poter ridurre il rischio di trombosi ed evoluzione di malattia***