

A microscopic view of red blood cells, showing various sizes and shapes, some with visible nuclei, set against a dark red background.

15° corso

INCONTRI PRATICI DI EMATOLOGIA

NH Darsena Hotel
Savona

Dr. GianLuca MICHELIS

SS Ematologia - SC Medicina 1

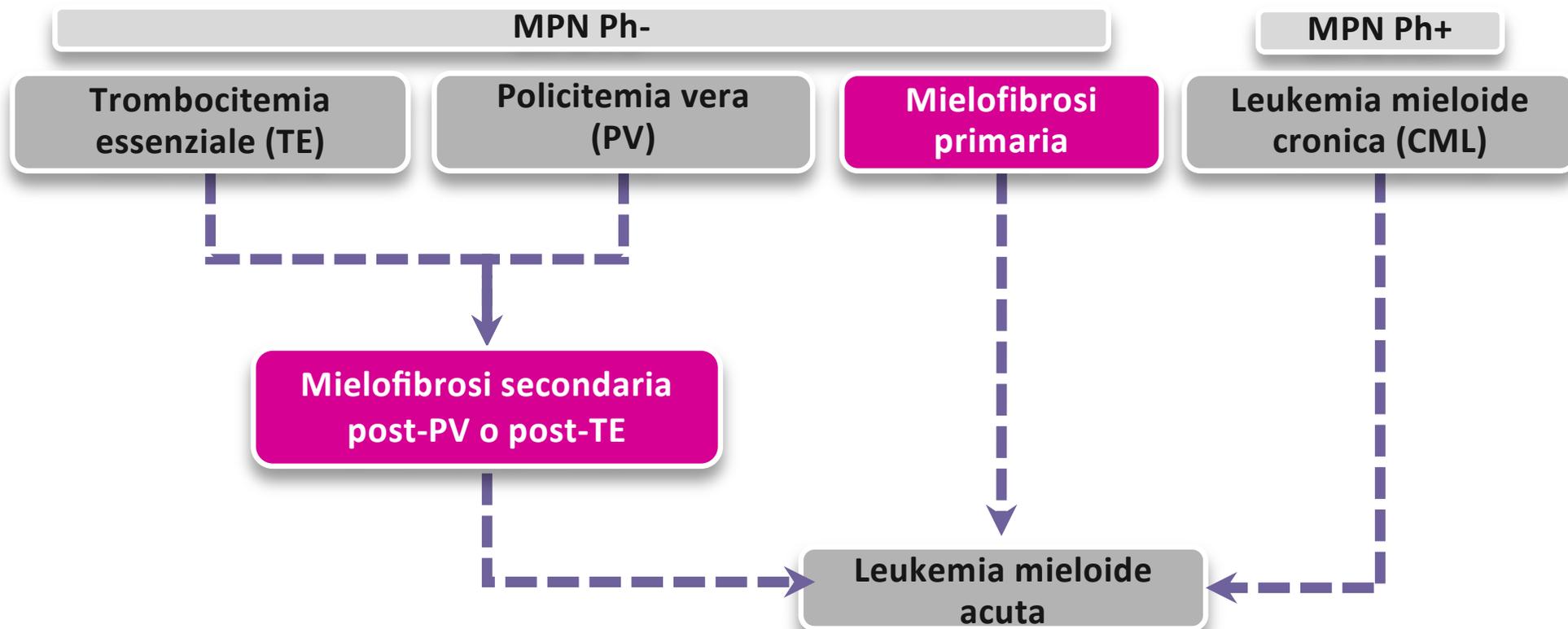
Ospedale S.Paolo SAVONA

**Policitemia Vera e Trombocitemia Essenziale:
Novità terapeutiche?**

Lo studio e le terapie delle neoplasie mieloproliferative croniche Ph negative hanno avuto un notevole sviluppo negli ultimi anni, malgrado ciò, ad oggi, non esistono ancora farmaci in grado di guarire tali patologie che, in alcuni casi, possono evolvere verso condizioni serie e irrecuperabili.



Neoplasie mieloproliferative croniche (MPN) Ph negative



MPN: Neoplasie mieloproliferative; Ph: Philadelphia
Elaborazione grafica da Ref 2-5

1. Komrokji RS, et al. Cancer Control 2012;
2. Tefferi A. N Engl J Med 2000; 342: 1255-1265;
3. Abdel-Wahab OI, et al. Ann Rev Med 2009; 60: 233-45;
4. Moulard O, et al. Eur J Haematol 2014; 92(4): 289-97;
5. Barbui T, et al. Hematologic Malignancies. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012.

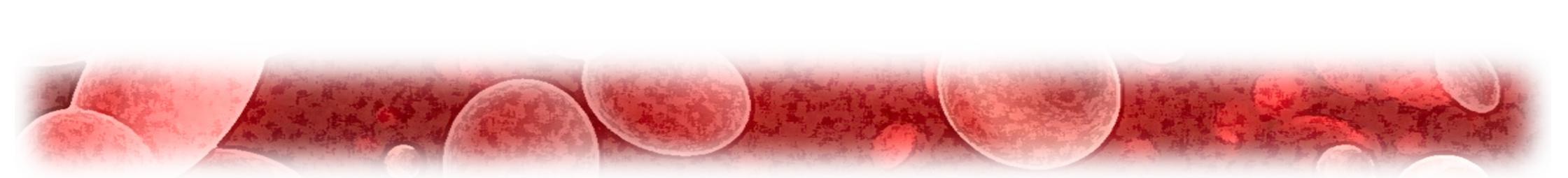
LE CONOSCENZE DELLA FISIOPATOLOGIA DI QUESTE MALATTIE SI SONO DI ARRICCHITE MEDIANTE LA SCOPERTA DI MUTAZIONI GENETICHE RICORRENTI

Mutazione JAK 2 nell'esone 14 (JAK2V617F): descritta nel 2005, è la piu' frequente, in > 95% di PV e nel 50-60% delle TE e PMF.

Mutazione MPL (recettore della trombopoietina) nella TE (mutazioni somatiche nel 1-5% dei pz) e nella PMF (nel 5-10% dei pz JAK2 NEG), le piu' frequenti sono W515L e W515K

Mutazione del gene calreticulina (CALR): è sul cr.19 e codifica per proteina multifunzione che puo' attivare la via JAK/STAT

presente in circa il 20-30% dei pazienti con TE e PMF, pressoché esclusiva dei pz non mutati per JAK 2 o MPL.



LE MUTAZIONI GENETICHE RICORRENTI
HANNO RAPPRESENTATO NON SOLO UN
AIUTO FONDAMENTALE NELLA DIAGNOSI
DI QUESTE PATOLOGIE, MA ANCHE E
SOPRATTUTTO UN TARGET TERAPEUTICO

A vertical strip on the left side of the slide shows a microscopic view of red blood cells. The cells are depicted in various shades of red and pink, with some showing a biconcave disc shape. The background is a darker, textured red.

SI TRATTA INFATTI DI MALATTIE LA CUI
DIAGNOSI DEVE RISPONDERE A CRITERI
PRECISI DEL WHO E RICHIEDE
UN'INTEGRAZIONE
PRECISA MULTIDISCIPLINARE TRA BIOLOGO
MOLECOLARE,
EMATOLOGO CLINICO E ANATOMO PATOLOGO

	Polycythemia vera (PV) ^a	Essential thrombocythemia (ET) ^b	Primary myelofibrosis (PMF) ^c	
Major criteria				
1	Hemoglobin >16.5 g/dl (men) >16 g/dl (women) or hematocrit >49% (men) >48% (women) or increased red cell mass (RCM)	Platelet count $\geq 450 \times 10^9/l$	prePM Megakaryocytic proliferation and atypia ^d , without reticulin fibrosis > grade 1, ^e accompanied by increased age-adjusted bone marrow cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis	overt PMF Megakaryocyte proliferation and atypia ^d accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis (grade 2 or 3)
2	BM with age-adjusted hypercellularity and trilineage myeloproliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)	BM with megakaryocyte proliferation with large and mature morphology. No significant left-shift of neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers	Not meeting WHO criteria for BCR-ABL1+ CML, PV, ET, MDS or other myeloid neoplasm	Not meeting WHO criteria for BCR-ABL1+ CML, PV, ET, MDS or other myeloid neoplasm
3	Presence of JAK2 mutation	Not meeting WHO criteria for BCR-ABL1+ CML, PV, PMF, MDS or other myeloid neoplasm	Presence of JAK2, CALR or MPL mutation or in the absence of these mutations, presence of another clonal marker ^f or absence of minor reactive bone marrow reticulin fibrosis ^g	Presence of JAK2, CALR or MPL mutation or in the absence, the presence of another clonal marker ^f or absence of evidence for reactive bone marrow fibrosis ^h
4		Presence of JAK2, CALR or MPL mutation		
Minor criteria				
1	Subnormal serum erythropoietin level	Presence of a clonal marker (e.g. abnormal karyotype) or absence of evidence for reactive thrombocytosis	Presence of one or more of the following ⁱ : <ul style="list-style-type: none"> Anemia not attributed to a comorbid condition Palpable splenomegaly Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$ Elevated LDH^j 	Presence of one or more of the following ⁱ : <ul style="list-style-type: none"> Anemia not attributed to a comorbid condition Palpable splenomegaly Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$ Elevated LDH^j Leukoerythroblastosisⁱ
<p>Abbreviations: BM, bone marrow; CML, chronic myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome.</p> <p>a PV diagnosis requires meeting either all three major criteria or the first two major criteria and one minor criterion.</p> <p>b ET diagnosis requires meeting all four major criteria or first three major criteria and one minor criterion.</p> <p>c prePMF diagnosis requires all three major criteria and at least one minor criterion. Overt PMF diagnosis requires meeting all three major criteria and at least one minor criterion.</p> <p>d Small-to-large megakaryocytes with aberrant nuclear/cytoplasmic ratio and hyperchromatic and irregularly folded nuclei and dense clustering.</p> <p>e In cases with grade 1 reticulin fibrosis, the megakaryocyte changes must be accompanied by increased marrow cellularity, granulocytic proliferation and often decreased erythropoiesis (that is, prePMF).</p> <p>f In the absence of any of the 3 major clonal mutations, the search for the most frequent accompanying mutations (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1) are of help in determining the clonal nature of the disease.</p>				

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

TERAPIA E STRATIFICAZIONE
DEL RISCHIO

- **Paziente a basso rischio vascolare** (tutti i seguenti fattori):

- ◆ età < 60 anni
- ◆ assenza di precedenti eventi trombotici o emorragici
- ◆ conta piastrinica < 1.500.000/ μ l

- **Paziente ad alto rischio vascolare** (almeno uno dei seguenti fattori):

- ◆ età \geq 60 anni
- ◆ presenza di precedenti eventi trombotici o emorragici
- ◆ conta piastrinica > 1.500.000/ μ l

Il 45% circa dei pz ad alto rischio sviluppa a problemi trombotici seri se non trattato mentre la terapia citoreducente
↓ sensibilmente questo rischio.

Altri potenziali fattori di rischio trombotico al momento ancora oggetto di studio, sono la leucocitosi, lo stato di attivazione dei granulociti e delle piastrine e la presenza della mutazione JAK2 V617F.

Ruolo importante come cofattori i noti fattori di rischio CV: fumo, IA, dislipidemia, diabete, obesità), che devono essere tenuti sotto controllo.

TE Terapia

- Obiettivo: prevenire le complicanze trombotiche ed emorragiche.
- **Non tutti i pazienti necessitano di terapia citoreducente** alla diagnosi. Secondo le linee guida attualmente in uso (European LeukemiaNet Guidelines, 2011), solo i pz ad alto rischio vascolare.
- **I criteri di risposta alla terapia** (definiti ad opera dell'European LeukemiaNet): piastrine $< 400.000/\mu\text{l}$ e GB $< 10.000/\mu\text{l}$ + scomparsa della splenomegalia e dei sintomi sistemici, se presenti all'esordio.
- **Farmaci antiaggreganti**, (Aspirina a basse dosi), in tutti i pz, ad eccezione di quelli con precedenti manifestazioni emorragiche o patologie GI potenzialmente emorragiche (gastrite ulcerosa).
-

LE DECISIONI TERAPEUTICHE SI BASANO SULLA CATEGORIA DI RISCHIO DEL SINGOLO PAZIENTE

Terapia TE

- **HU**: antimetabolita 15-20 mg/kg/die: dose iniziale di 1000-1500 mg/die fino a risposta, poi dose modulata in base all'emocromo, in genere 500-1000 mg/die. Buon controllo delle complicanze vascolari, buona qualità di vita. Non fare \downarrow GB < 2.500/mcL. **1° linea per la TE.**
- **ALFA Interferone** controindicato nei disturbi mentali o tiroidei
attività antiproliferativa sulla linea megacariocitaria. Risposta nel 70-80% dei pz (inizialmente 3 MU/die poi 9 MU alla settimana.
I problemi:
 - 1) via di somministrazione (sottocutanea tre volte alla settimana)
 - 2) effetti collaterali, interruzione del trattamento nel 20-30% pzi.L'assenza di rischio mutageno e teratogeno lo rende particolarmente sicuro nei pz < 40 anni e gravide.
- **ANAGRELIDE** soppressione selettiva della megacariocitopoiesi. Controindicazioni severe (insufficienza cardiaca, epatica, o renale. 0,5 mg x 2 al di (max 10 mg/die in genere 1-2 mg/die). Effetti collaterali: cefalea, ritenzione idrica, disturbi GI, cardiovascolari e neurologici. Per i cardiopatici valutazione ECG ed ecocardiografica prima e durante il trattamento).

PELABRESIB: BET INIBITORE CHE DEREGLA L'ESPRESSIONE DEL GENE NF-Kb

Gli inibitori **BET** sono una classe di farmaci che bloccano una famiglia di **proteine** contenenti bromodomini e domini extra-terminali (**BET**).

Le **BET** proteine sono tra i più importanti regolatori della trascrizione genica.

Meeting Abstract | 2023 ASCO Annual Meeting I

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.7019 Journal of Clinical
Oncology - published online before print May 31, 2023

**Pelabresib (CPI-0610) monotherapy in high-risk
essential thrombocythemia refractory or intolerant to
hydroxyurea: Preliminary results from MANIFEST study.**

Francesco Passamonti, Andrea Patriarca, Steven

Knapper, Candido Rivera, Joseph Scandura, Timothy

Devos, ...

TERAPIA NELLA PV

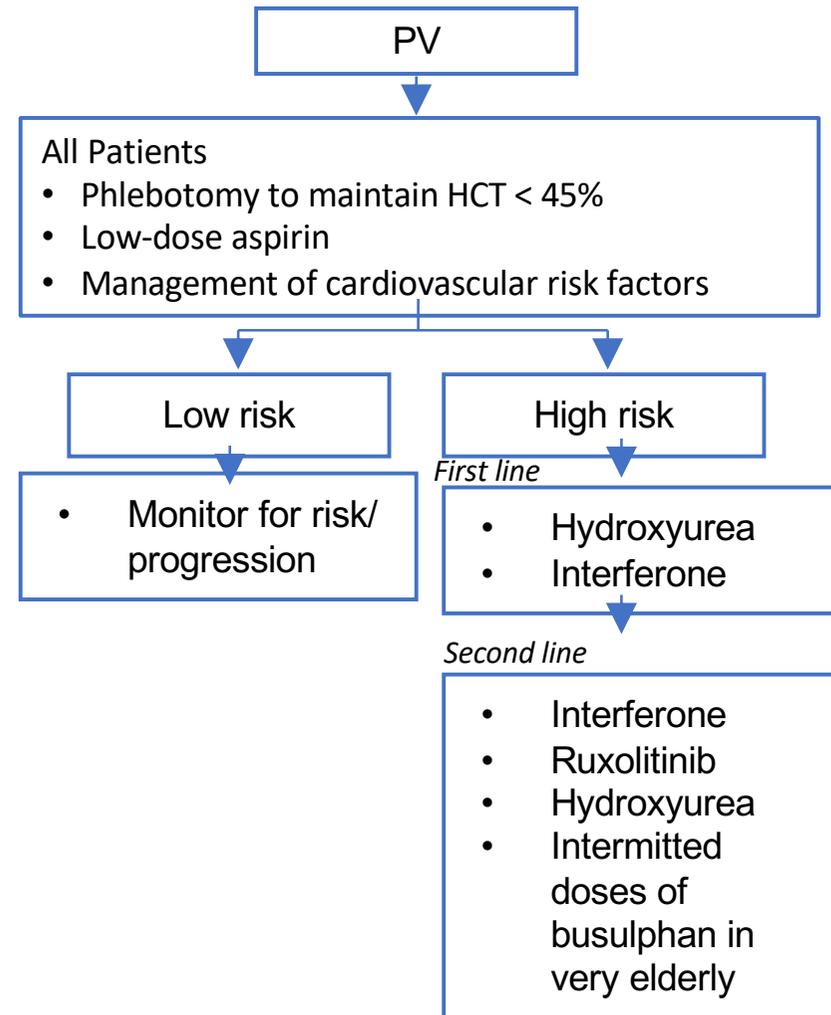
Le novità più importanti riguardano
senza dubbio la policitemia vera la cui
DIAGNOSI PRECISA diventa
fondamentale per un corretto
approccio terapeutico



Treatment—ELN Guidelines 2018

- **The 2018 ELN guidelines provide recommendations on ruxolitinib**

- Indications for cytoreductive therapy include
 - Poor tolerance of phlebotomy or frequent phlebotomy requirement
 - Symptomatic or progressive splenomegaly
 - Severe disease-related symptoms
 - Platelet counts $> 1,500 \times 10^9/L$
 - Leukocyte count $> 15 \times 10^9/L$



Trattamento dei pazienti a basso rischio (< 60 anni, no trombosi)

- **SALASSOTERAPIA**: per ↓ incidenti cardiovascolari mantenere HCT < 45% sia nei maschi che nelle femmine. 250-500 ml di sangue anche ogni 2 giorni (nell'anziano e nel cardiopatico salassi meno abbondanti e meno frequenti). Escluso l'utilizzo dei chemioterapici (solo se il salasso non è efficace)
- **ASPIRINA A BASSE DOSI (100 mg /die)** profilassi primaria di eventi vascolari sia arteriosi che venosi
(studio ECLAP 2004: significativa riduzione delle morti cardiovascolari e degli eventi non fatali) - stroke, IMA, TV e EP , senza aumentare il tasso di emorragie.

PAZIENTI AS ALTO RISCHIO (eta' > 60 anni o precedenti vascolari maggiori) o PV con malattia progressiva (↑ fabbisogno di salassi, leucocitosi, splenomegalia progressiva), sintomi sistemici, prurito intrattabile (aggiungere ai salassi terapia mielosoppressiva)

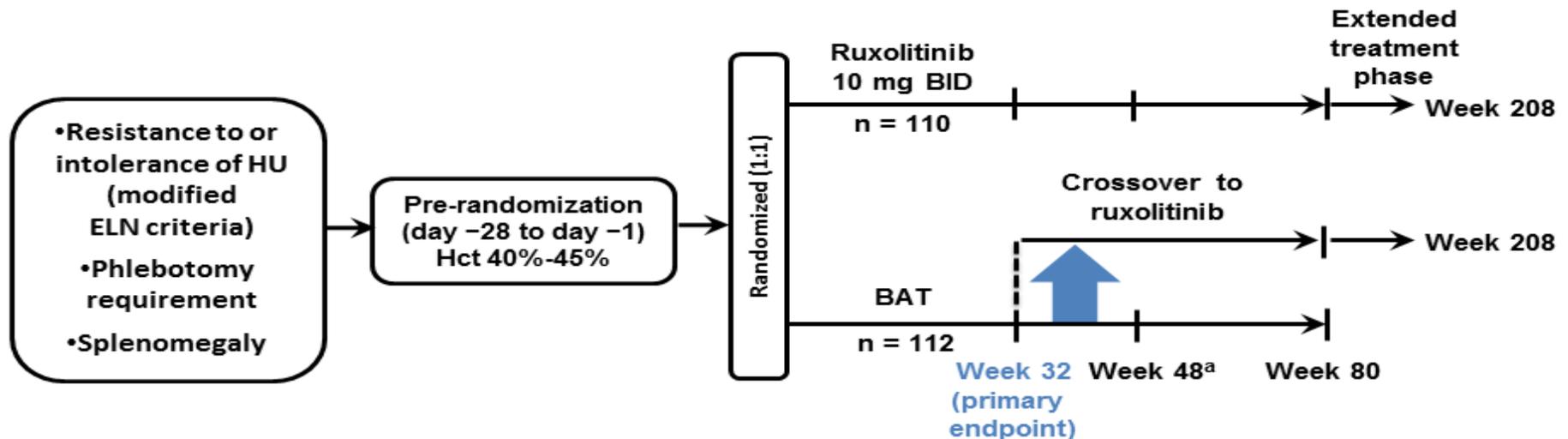
- **HU**: antimetabolita. 1° linea, prevenzione secondaria o primaria di nuovi eventi CV. Cautela nel giovane per il rischio di leucemia
(farmaco o evoluzione PV ? La somministrazione sequenziale di alchilanti (Busulfano,clorambucile) e P32 puo' determinare maggiore frequenza di LA.
- **Ropeginterferone Alfa 2b**: indicazione negli adulti affetti da PV senza splenomegalia sintomatica
- **Ruxolitinib**
- **BUSULFANO**: pz > 70 anni, a dosi intermittenti, alchilante potenzialmente leucemogeno (cotinuativamente e per lunghi periodi). NO GIOVANI

Ruxolitinib nella PV

- Studio RESPONSE, trial multicentrico internazionale in aperto: **pz con splenomegalia resistenti o intolleranti a HU con necessita' di salasso.**
- **valutare l'efficacia e la sicurezza di Ruxolitinib** (10 mg x 2 al dì) confrontando i risultati con quelli derivati dall'impiego della terapia standard (HU nella maggior parte dei casi o IFN, anagrelide o farmaci immunomodulatori). Condotto da Alessandro Vanucchi dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria di Firenze, pubblicato su [The New England Journal of Medicine](#) e ha rivelato che nei **pz trattati con Ruxolitinib: ↓HCTe del volume della milza n una significativa proporzione di pz ↓flebotomie, generale ↓sintomatologia PV e minore incidenza di eventi trombotici.**
- Circa il 25% dei pazienti con PV trattati con HU **sviluppa effetti collaterali o non risponde adeguatamente al trattamento,**
Con un trattamento che consenta di mantenere l'ematocrito al di sotto del 45% si riduce di 4 volte il rischio di trombosi o di morte per cause cardiovascolari.

RUXOLITINIB NEI PAZIENTI GIOVANI CON PV, AD ALTO RISCHIO.

RESPONSE TRIAL DESIGN

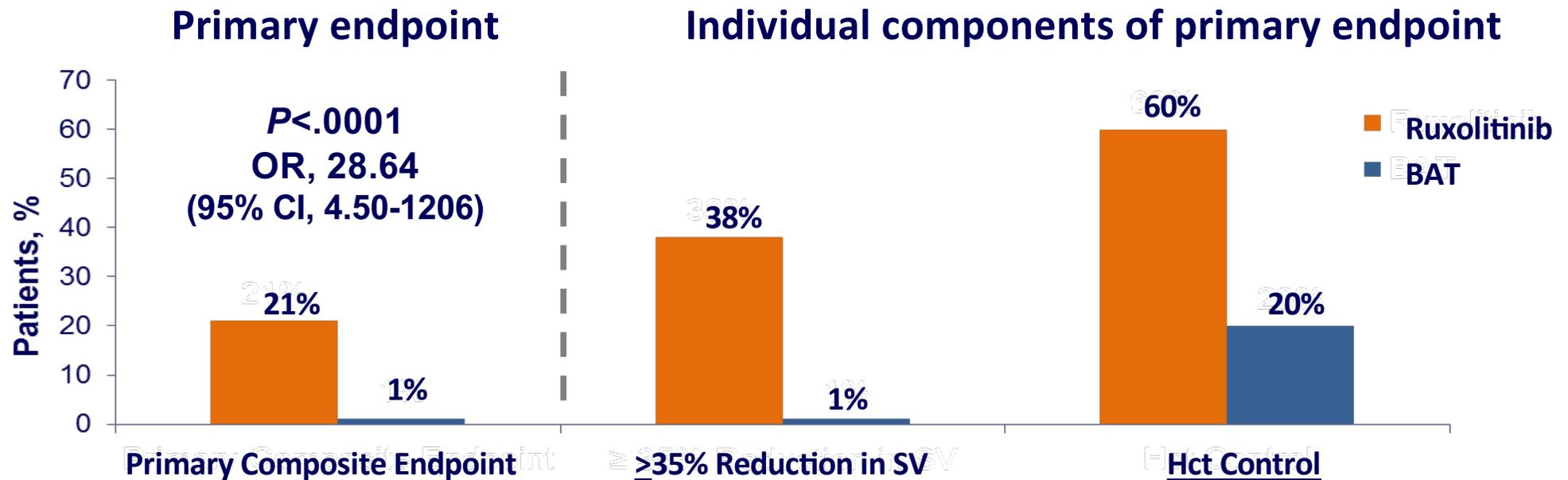


- Ruxolitinib-randomized patients were individually Treated for efficacy and safety (to a maximum of 25 mg BID)
- Investigator-selected BAT as monotherapy (HU, IFN/peg-IFN, anagrelide, pipobroman, IMiDs, or observation); BAT could be changed in case of lack of response or BAT-related toxicity requiring drug discontinuation

^a The primary analysis occurred after all Randomized patients completed Week 48 . *Vannucchi AM, et al. EHA 2014 abst. LB2436*

RESPONSE: Primary Response

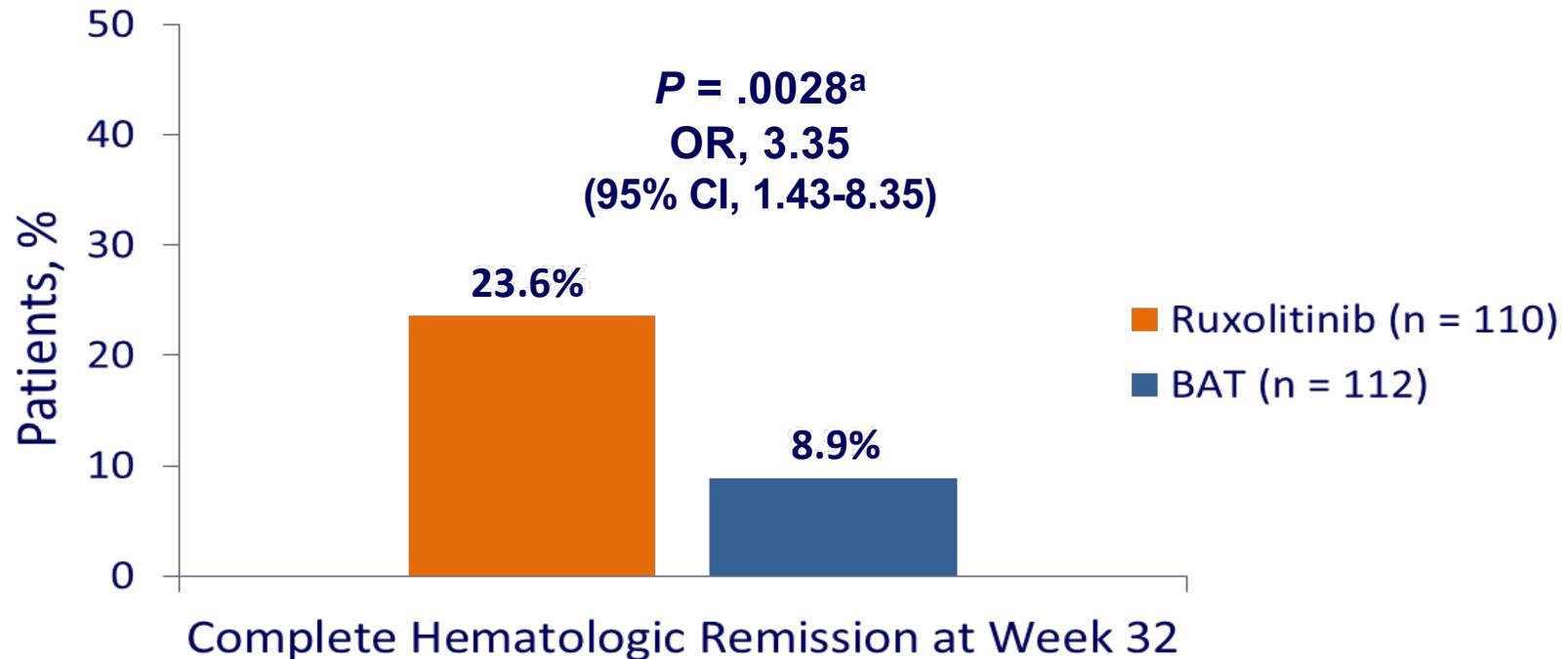
- **Primary endpoint (composite):** Percentage of patients who achieved both Hct control (Hct <45% and no phlebotomy) and spleen response (reduction of SV to $\leq 35\%$ from baseline assessed by MRI) at week 32.



- 77% of patients randomized to ruxolitinib met at least 1 component of the primary endpoint

Complete Hematologic Remission

- CHR is defined as Hct control, PLT count $\leq 400 \times 10^9/L$, and WBC count $\leq 10 \times 10^9/L$

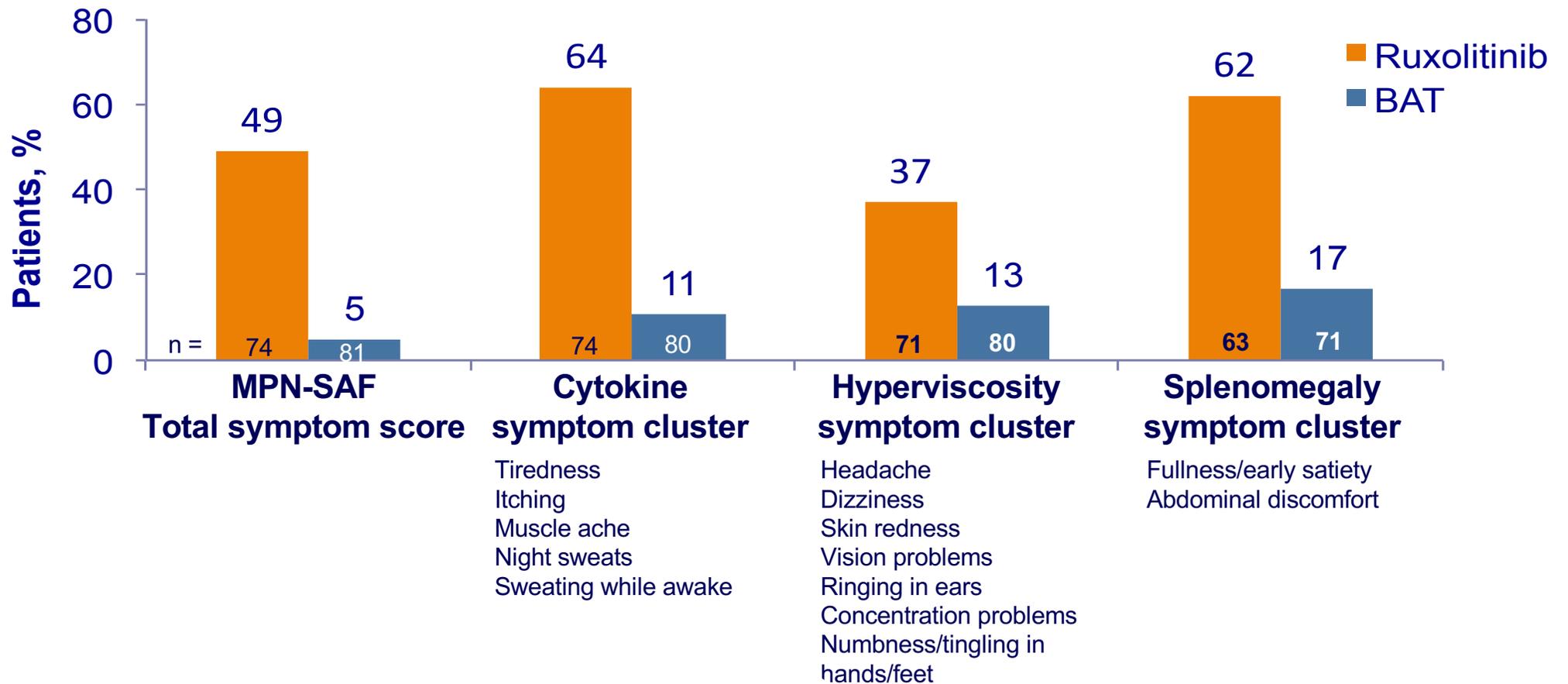


- **88.5% of patients who achieved CHR had a durable response at week 48**

^aP value, odds ratio and 95% CI were calculated using stratified exact Cochran-Mantel-Haenszel test by adjusting for the WBC/PLT status (abnormal vs normal) at baseline. WBC/PLT status was defined as abnormal if WBC count was $>15 \times 10^9/L$, and/or PLT count $>600 \times 10^9/L$.

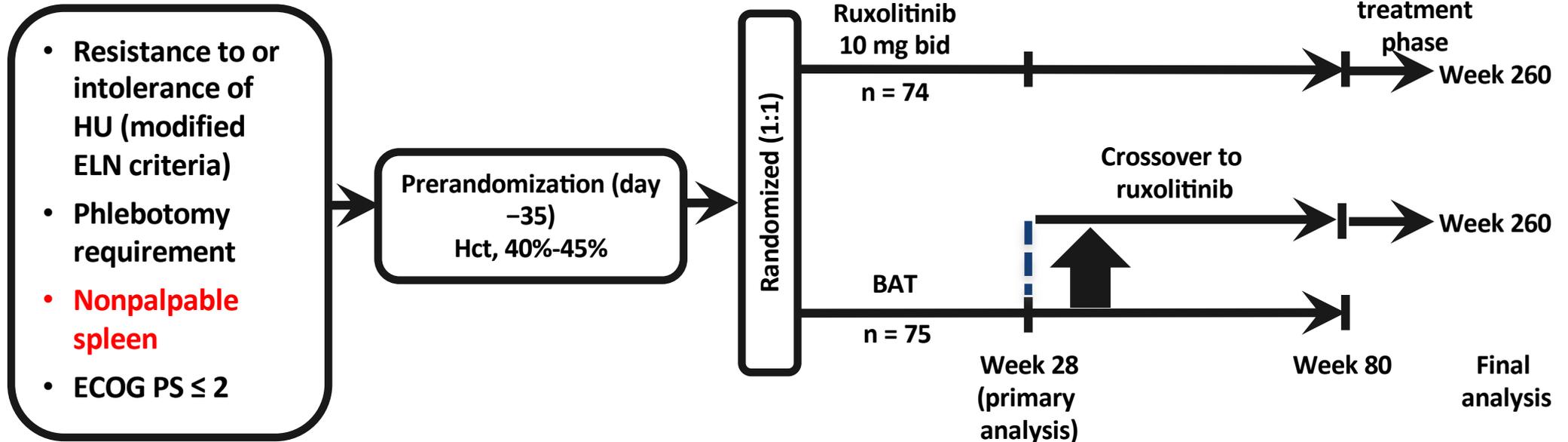
Improvement in Symptoms

Percentage of patients with a $\geq 50\%$ improvement in MPN-SAF symptom score at week 32^a



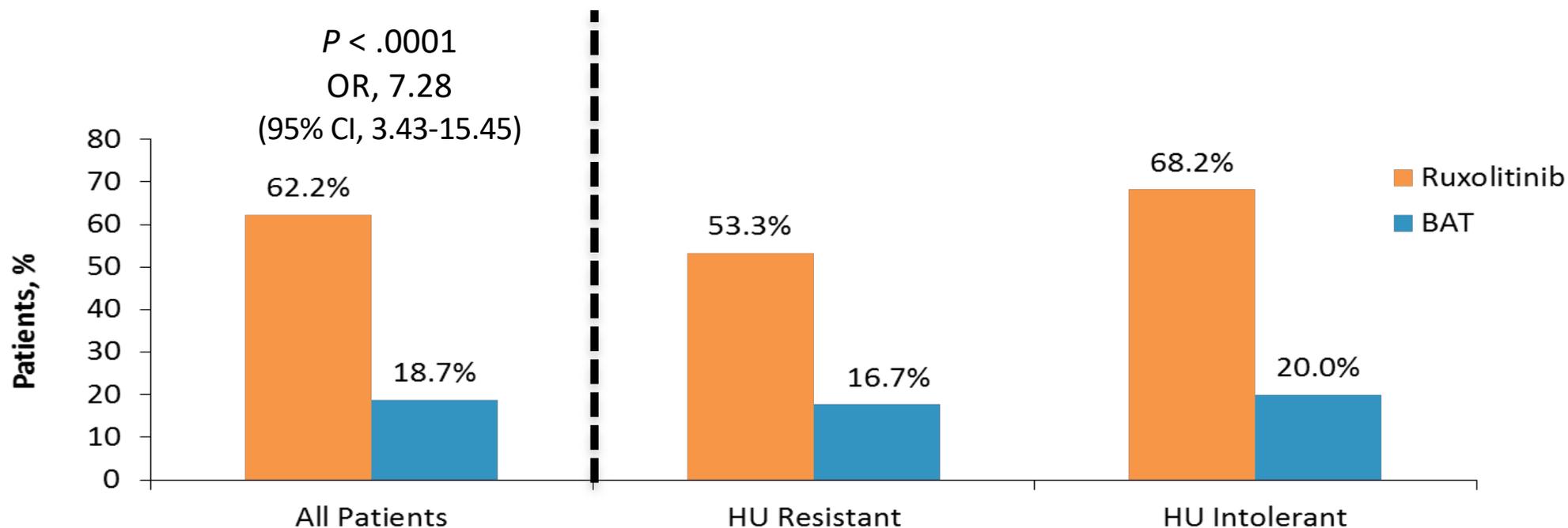
^aIn patients with scores at both baseline and week 32 MPN-SAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form

RESPONSE-2 Study Design



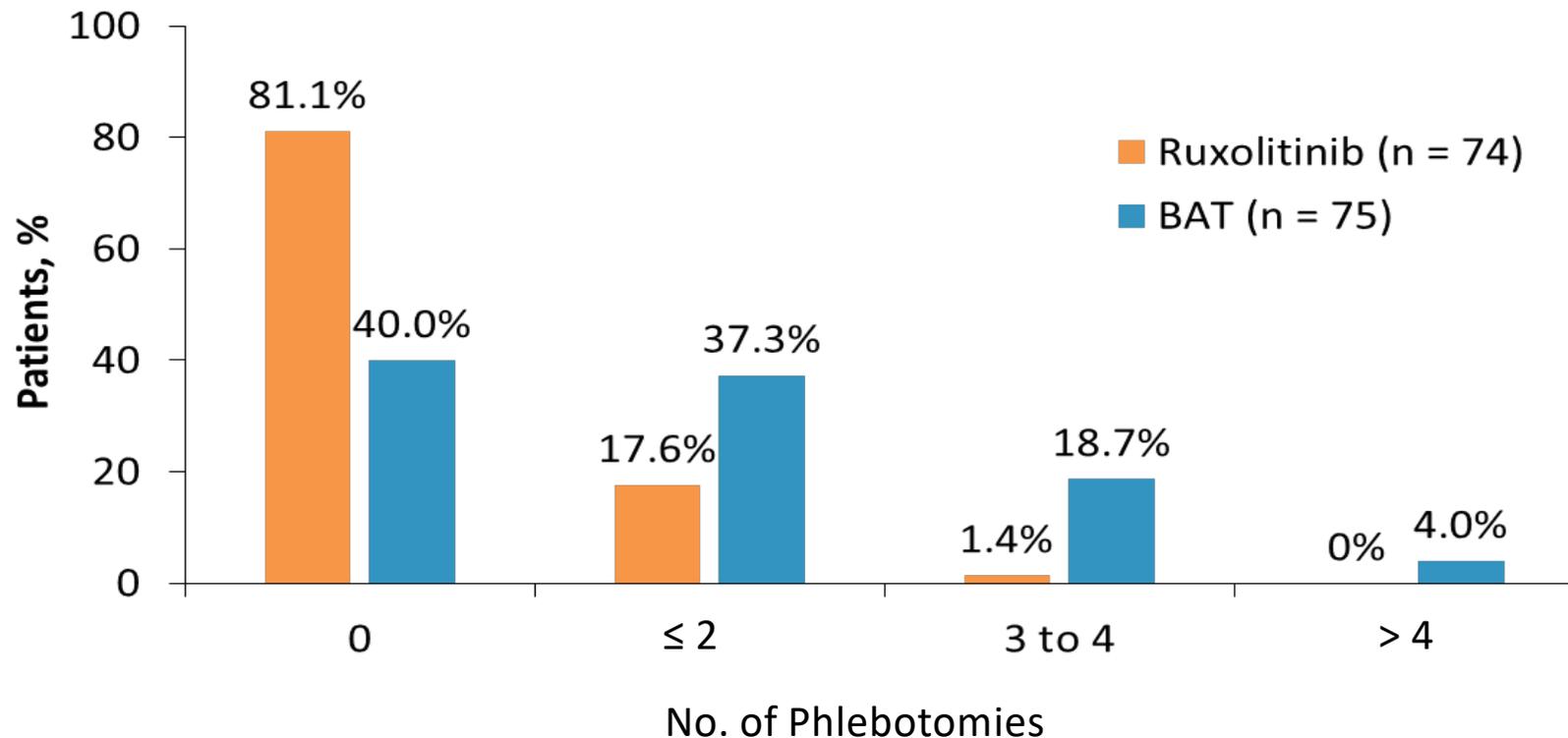
- Ruxolitinib-randomized patients had their doses individually titrated for efficacy and safety (to a maximum of 25 mg bid)
- Investigator-selected BAT as monotherapy included HU (at a tolerated dose if the patient were likely to receive benefit), interferon (IFN)/peg-IFN, anagrelide, pipobroman, immunomodulatory drugs, or no medication
- All patients received low-dose aspirin unless medically contraindicated
- Data cutoff date: 29 September 2015

Primary Response: Hct Control at Week 28



- Significantly more patients randomized to ruxolitinib achieved Hct control without phlebotomy (primary endpoint) compared with those randomized to BAT

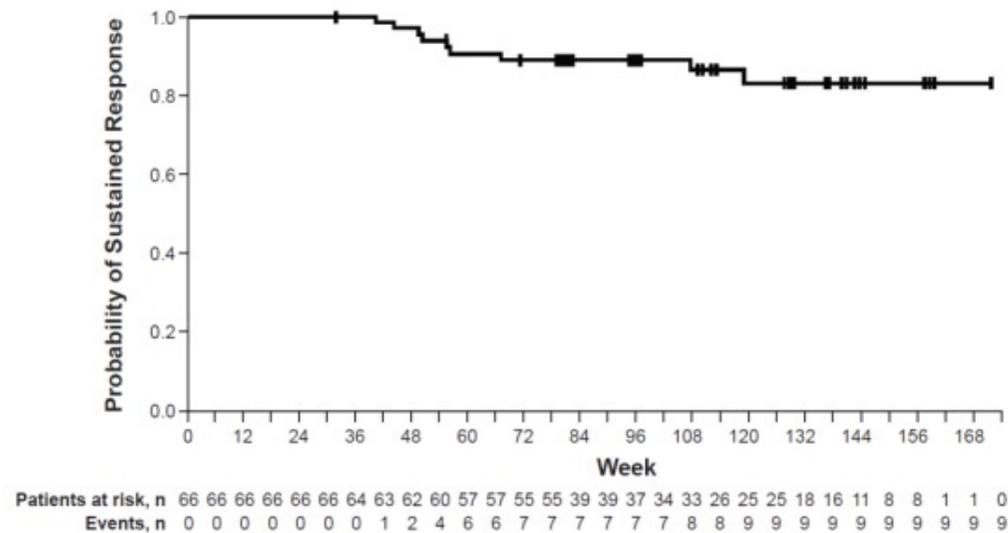
Proportion of Patients Receiving Phlebotomies Up to Week 28



- More than 80% of patients in the ruxolitinib arm did not have a phlebotomy, compared with 40% in the BAT arm
- The total number of phlebotomies was much higher in the BAT arm than in the ruxolitinib arm (98 vs 19)

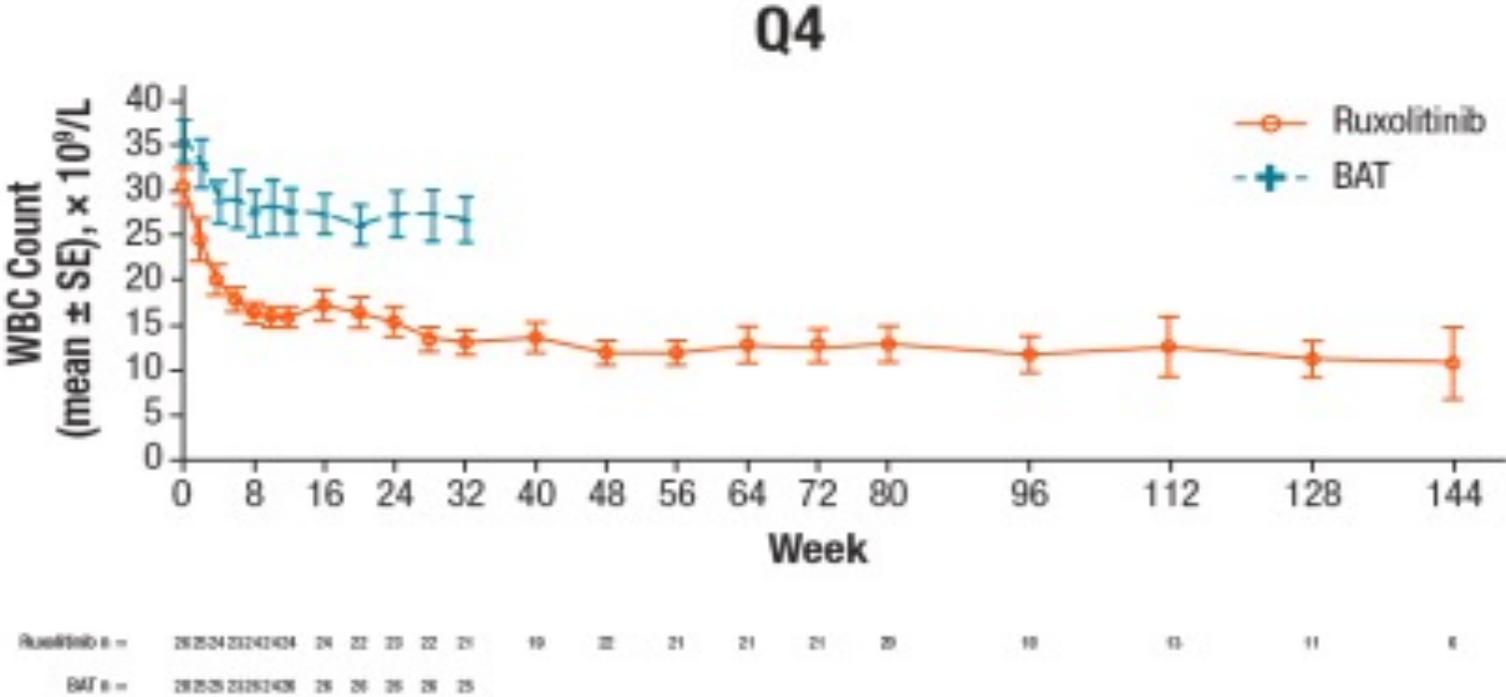
RESPONSE study - Ruxolitinib maintains hematocrit control <45%*

Ruxolitinib patients hematocrit control over time²
Follow-up at Week 80



- The probability of maintaining Hct control in the ruxolitinib arm was 97% at week 48 and 87% at week 80

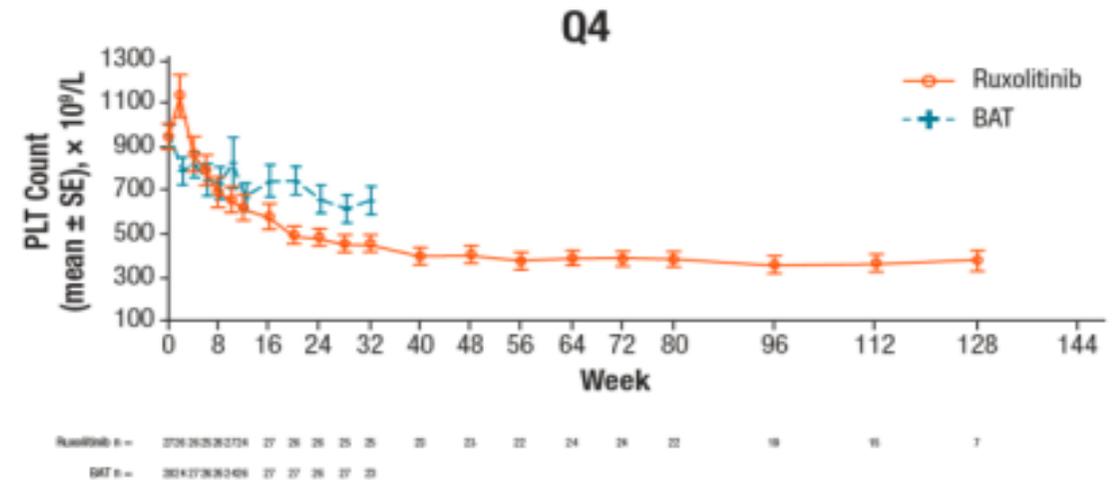
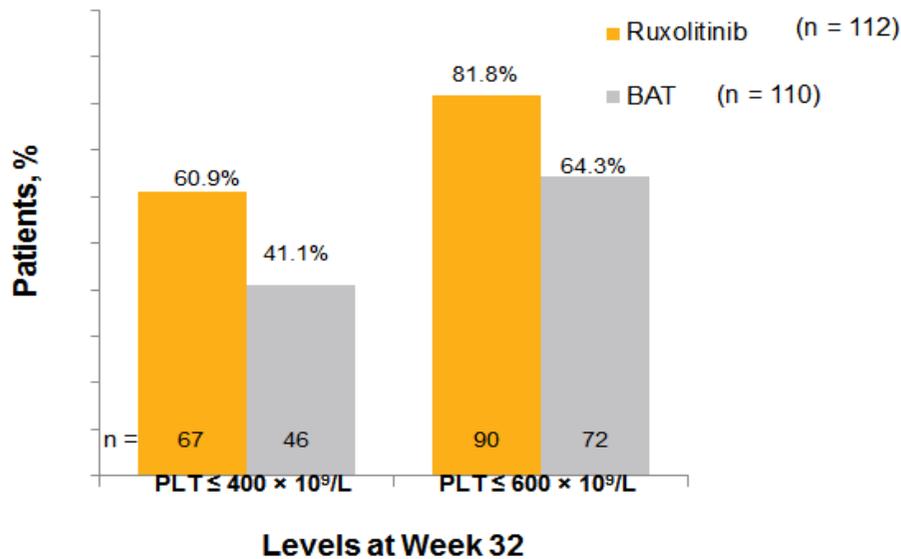
Ruxolitinib normalizes the white blood cell count



- Patients with the highest WBC counts at baseline (Q4) had the largest reductions, with mean values in the ruxolitinib arm of approximately $15 \times 10^9/L$ or lower from week 8 onward (BAT arm remained $> 25 \times 10^9/L$)

Ruxolitinib normalizes platelets count

RESPONSE study



- In comparison with BAT-treated patients, a **higher proportion of ruxolitinib-treated** patients had a PLT count ≤ 400 × 10⁹/L at week 32 (**60.9% vs 41.1%**); likewise, a **higher proportion of patients randomized to ruxolitinib** had a PLT count ≤ 600 × 10⁹/L at week 32 (81.8% vs 64.3%)
- **Patients with the highest PLT counts at baseline (Q4)** had the largest reductions, with mean values in the ruxolitinib arm of < 500 × 10⁹/L from week 20 onward

Dato che:

- **I pazienti con PV trattati con HU e ≥ 3 flebotomie/anno presentano un aumentato rischio di trombosi e sviluppano più frequentemente resistenza/ intolleranza a HU¹**
- **Il rischio di trombosi è 3,3 volte superiore nei pazienti trattati con HU e ≥ 3 flebotomie/anno.¹**

Si è visto che:

- Dopo 28 settimane dei pazienti che stavano assumendo Ruxolitinib solo il 19 % necessitava ancora di salassi, mentre lo richiedeva addirittura il 60% dei pazienti che stavano facendo la miglior terapia disponibile.
- Dopo 5 anni: I **benefici del trattamento con Ruxolitinib** si osservano non solo nei pazienti trattati **fin dall'inizio** con Ruxolitinib, **ma anche nei pazienti passati a Ruxolitinib.**

MAJIC-PV (2023)- Harrison et al.

- Studio randomizzato di fase II che ha confrontato Ruxolitinib con la migliore terapia disponibile in paziente resistenti o intolleranti all'HU.
- L'obiettivo primario dello studio era la risposta completa a un anno.
- Come obiettivi secondari sono stati valutati: la durata della risposta, la sopravvivenza libera da eventi (EFS), l'incidenza di sintomi e la risposta molecolare

- Lo studio ha sottolineato i benefici del trattamento con Ruxolitinib nei pazienti affetti da PV-HC-INT/RES rispetto ad altre opzioni terapeutiche con un INCREMENTO DEL TASSO DI CR e di RISPOSTA MOLECOLARE E UN MIGLIORAMENTO DELL'EFS.
- **PER LA PRIMA VOLTA SI DIMOSTRA CHE LA RISPOSTA MOLECOLARE CORRELA CON I PARAMETRI DI EFS, PFS E OS.**

ROPEGEINTERFERONE alfa-2b

- INDICAZIONE COME MONOTERAPIA
NEGLI ADULTI AFFETTI DA POLICITEMIA
VERA SENZA SPLENOMEGALIA
SINTOMATICA

ROPEGINTERFERONE alfa-2b

L'interferone alfa appartiene alla classe degli interferoni di tipo I che mostrano i loro effetti cellulari legandosi a un recettore transmembrana chiamato recettore dell'interferone alfa (IFNAR). Il legame con IFNAR avvia una cascata di segnalazioni a valle attraverso l'attivazione di alcune chinasi, in particolare la chinasi Janus 1 (JAK1) e la tirosina chinasi 2 (TYK2), e proteine di trasduzione del segnale e attivatrici della trascrizione (STAT). La traslocazione nucleare delle proteine STAT controlla diversi programmi di espressione genica e mostra vari effetti cellulari.

- L'interferone alfa ha mostrato un effetto inibitorio sulla proliferazione delle cellule progenitrici fibroblastiche ematopoietiche e del midollo osseo, oltre ad antagonizzare l'azione dei fattori di crescita e di altre citochine che hanno un ruolo nello sviluppo della mielofibrosi. Queste azioni potrebbero essere coinvolte negli effetti terapeutici dell'interferone alfa nella policitemia vera.
Inoltre, è stato dimostrato che l'interferone alfa può ridurre il carico allelico JAK2V617F mutato nei pazienti con policitemia vera (in circa il 95% dei pazienti è presente una mutazione puntiforme V617F nella chinasi JAK2 che costituisce un segno distintivo della policitemia vera).

Ropeginterferone Alfa 2b

Fase di titolazione

- La dose viene titolata individualmente con una dose iniziale raccomandata di 100 microgrammi (o 50 microgrammi nei pazienti sottoposti a un'altra terapia citoriduttiva). La dose deve essere aumentata gradualmente di 50 microgrammi ogni due settimane (allo stesso tempo, qualsiasi altra terapia citoriduttiva deve essere diminuita gradualmente, come appropriato) fino a raggiungere la stabilizzazione dei parametri ematologici (ematocrito $<45\%$, piastrine $<400 \times 10^9/L$ e leucociti $<10 \times 10^9/L$).

Fase di mantenimento

- La dose alla quale si ottiene la stabilizzazione dei parametri ematologici deve essere somministrata ad intervalli di due settimane per almeno 1,5 anni. Quindi, la dose può essere adattata e/o l'intervallo di somministrazione prolungato fino a ogni quattro settimane, come appropriato per il paziente.

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Malattia tiroidea preesistente, salvo quando questa possa essere controllata con il trattamento convenzionale
- Esistenza o anamnesi di disturbi psichiatrici gravi, depressione particolarmente grave, ideazione suicidaria o tentato suicidio
- Malattia cardiovascolare preesistente grave (ovvero ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia [classe NYHA ≥ 2], aritmia cardiaca grave, stenosi coronarica significativa, angina instabile) o recente ictus o infarto miocardico
- Anamnesi o presenza di malattia autoimmune
- Pazienti trapiantati immunodepressi
- Combinazione con telbivudina (vedere paragrafo 4.5)
- Cirrosi epatica scompensata (Child-Pugh B o C)
- Malattia renale allo stadio terminale (VFG < 15 ml/min)

NUOVE PROSPETTIVE

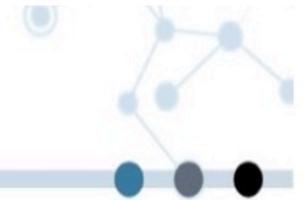
- **RUSFERTIDE:**

si tratta di un mimetico dell'EPCIDINA che si lega alla FERROPORTINA diminuendo la disponibilità del ferro nel midollo osseo e di conseguenza **causa una riduzione dell'eritropoiesi.**

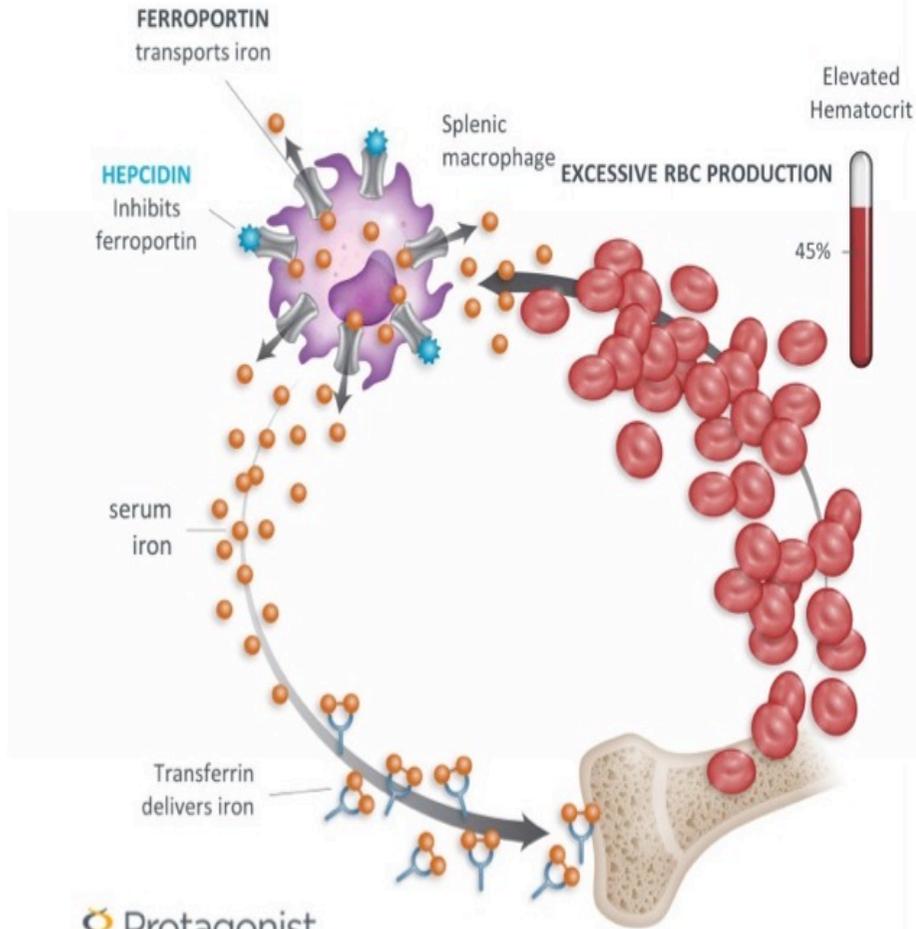
EPCIDINA

- INIBISCE IL RILASCIO DI FERRO DALLA CELLULA ALLA TRANSFERRINA CIRCOLANTE LEGANDOSI ALLA PROTEINA TRANSMEMBRANA **FERROPORTINA**, DETERMINANDONE L'INTERNALIZZAZIONE E LA DEGRADAZIONE LISOSOMIALE
- LA PRODUZIONE DI EPCIDINA E' RIDOTTA FINO ALLA SOPPRESSIONE IN CONDIZIONI DI ELEVATO FABBISOGNO DI FERRO PER L'ATTIVITÀ ERITROIDE QUALI SIDEROPENIA ED IPOSSIA, OLTRE CHE NELL'USO DI EPO.

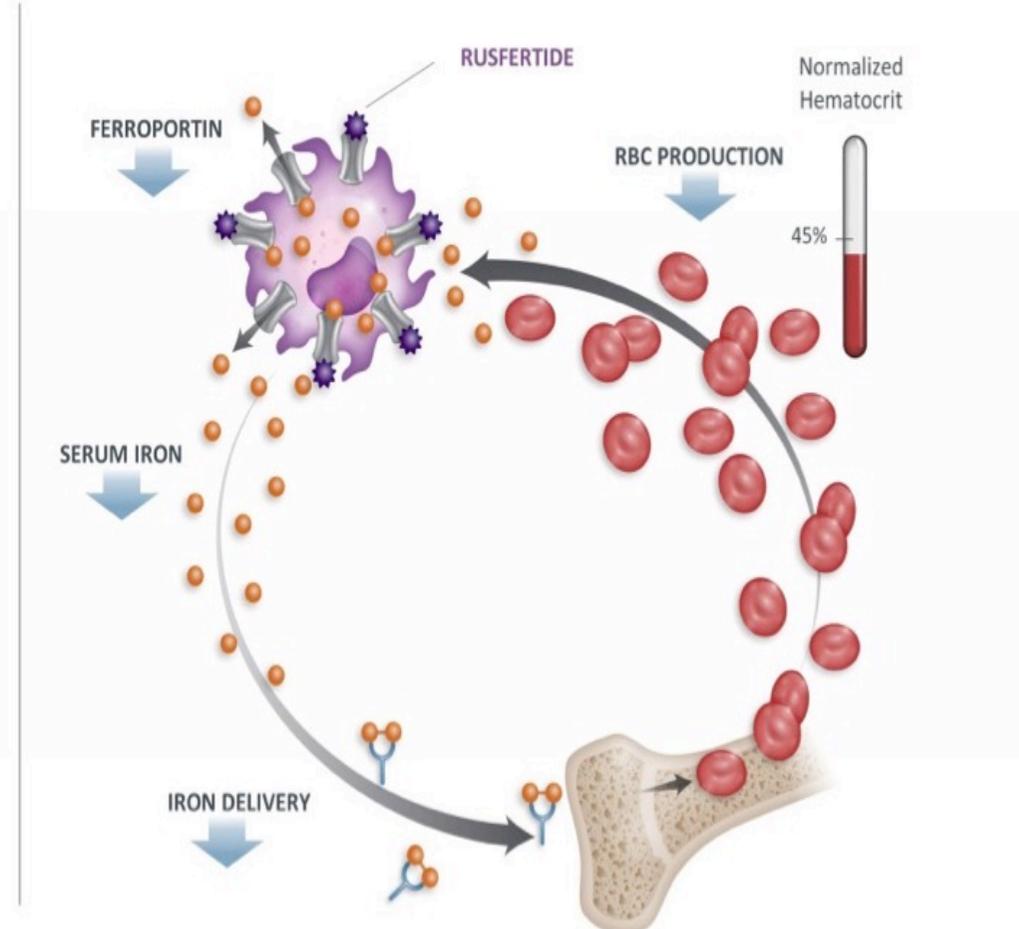
Rusfertide: Mechanistic Rationale for Potential Treatment of PV



Polycythemia Vera



MOA of rusfertide



studi

- ASH (2021), Hoffman → RUSFERTIDE è RISULTATO ESSERE UTILE NEL MANTENERE VALORI DI HCT < 45%, HA INOLTRE ELIMINATO LA RICHIESTA DI SALASSI NELL'84% DEI PAZIENTI.
- EHA 2023: PRESENTATI I RISULTATI DELLO STUDIO REVIVE DI FASE 2 (Kremyanskaya et altri) sulla tollerabilità ed efficacia del rusfertide.

Studio Revive

- I partecipanti dovevano avere una malattia dipendente da flebotomie ed essere stati sottoposti ad almeno tre salassi in 28 settimane associati o meno a terapia citoriduttiva.
- Tutti I pazienti all'inizio dello studio dovevano aver raggiunto un valore di Hct <45% prima della somministrazione del rusfertide.

Studio Revive

- Tre parti:
- 1) dose-finding iniziale e la valutazione dell'efficacia,
- 2) randomizzazione in doppio cieco con prosecuzione di rusfertide o di placebo,
- 3) terza fase prosecuzione in aperto in cui tutti i pazienti ricevevano rusfertide fino a 3 anni

STUDIO DI FASE 3 VERIFY

- Si sta confrontando IL RUSFERTIDE con il placebo per mantenere il controllo dell'ematocrito e migliorare i sintomi nei pazienti affetti da policitemia vera.

In conclusione

- Il rusfertide si è dimostrato efficace nei pazienti a cui è stato somministrato, indipendentemente dal tipo di terapia concomitante , salassi o terapia citoriduttiva
- Si è verificato un miglioramento dei sintomi (concentrazione, prurito, affaticamento...)
- Buona tollerabilità: gli eventi avversi sono stati legati soprattutto a reazioni nel sito di iniezione (eritema, prurito e dolore) che diminuiscono con il prolungarsi del trattamento



GRAZIE PER L'ATTENZIONE