

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

**Sabato 28 aprile 2018**

**CRIMM**

Centro di Ricerca e Innovazione  
per le Malattie Mieloproliferative



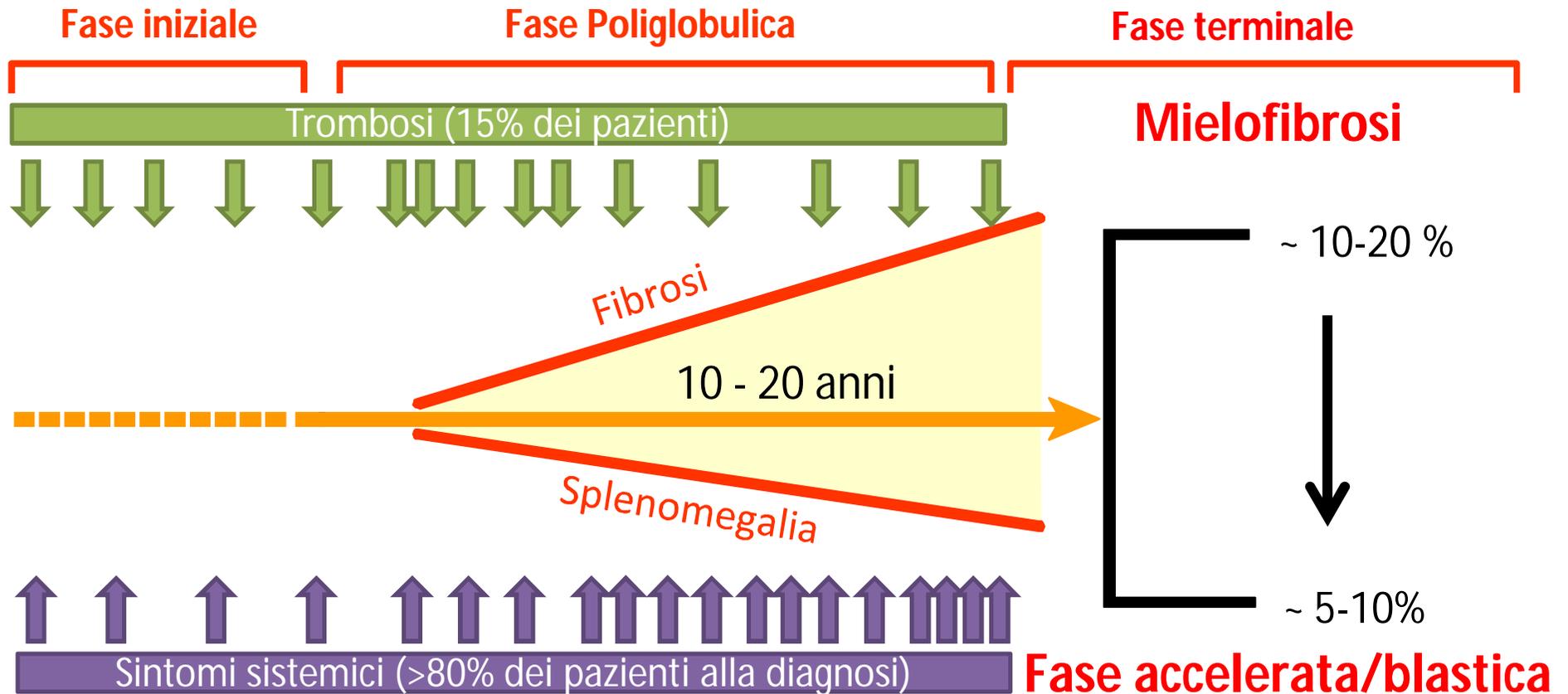
**La terapia attuale**

**Francesca Palandri**

**Istit. Seragnoli  
Bologna**



# Policitemia Vera



Srouf et al. *Br J Haematol.* 2016;174(3):382-96; Tefferi et al. *Blood* 2014; 124: 2507-13; Marchioli et al, *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2224-2232. Tefferi et al, *Leukemia.* 2013;27(9):1874-1881. Harrison C, et al. *Ann Hematol.* 2017 Aug 5 . Mesa et al. *BMC Cancer.* 2016 Feb 27;16:167. Figure modified from Barbui T et al, *Leukemia* 2013

# PV: terapia



- La decisione terapeutica riguarda il paziente nel suo complesso
- Considera l'ematocrito, ma anche la conta piastrinica e leucocitaria
- La presenza di sintomi sistemici e splenomegalia sono parametri fondamentali per la decisione terapeutica

# Rischio trombotico

Categoria di rischio	Caratteristiche del paziente	Terapia
Basso	Età inferiore a 60 anni <b>E</b> Assenza di trombosi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirina</li> <li>• Salassi</li> <li>• Correggere i fattori di rischio per malattia cardio-vascolare*</li> </ul>
Alto	Età uguale o superiore a 60 anni <b>E</b> oppure <b>O</b> Precedente episodio di trombosi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirina</li> <li>• Salassi ± citoriduzione</li> <li>• Correggere i fattori di rischio per malattia cardio-vascolare*</li> </ul>

\*

- fumo
- ipertensione arteriosa
- diabete mellito
- ipercolesterolemia

# I (3) « Comandamenti» della terapia

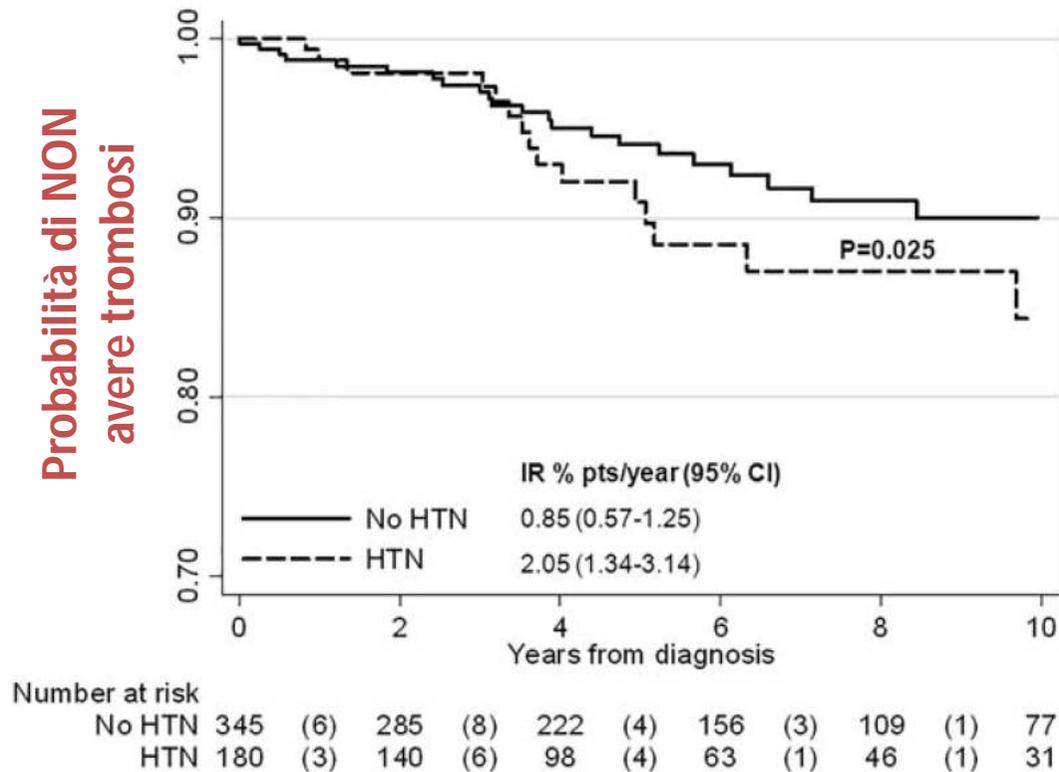
Studi clinici  
Raccolta dati nel tempo



Mosè scarica i 10 Comandamenti

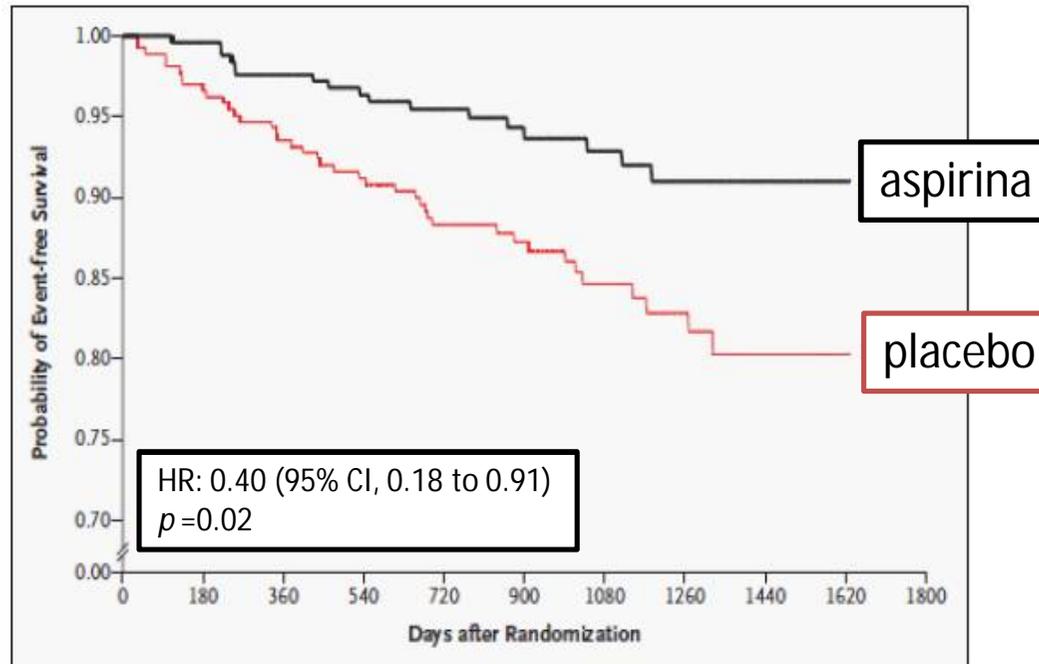
# Il primo comandamento: *controlla i fattori di rischio cardiovascolare*

- Fattori di rischio CV:
- Ipertensione
  - Diabete
  - Sovrappeso
  - Ipercolesterolemia
  - Ipertrigliceridemia
  - Fumo



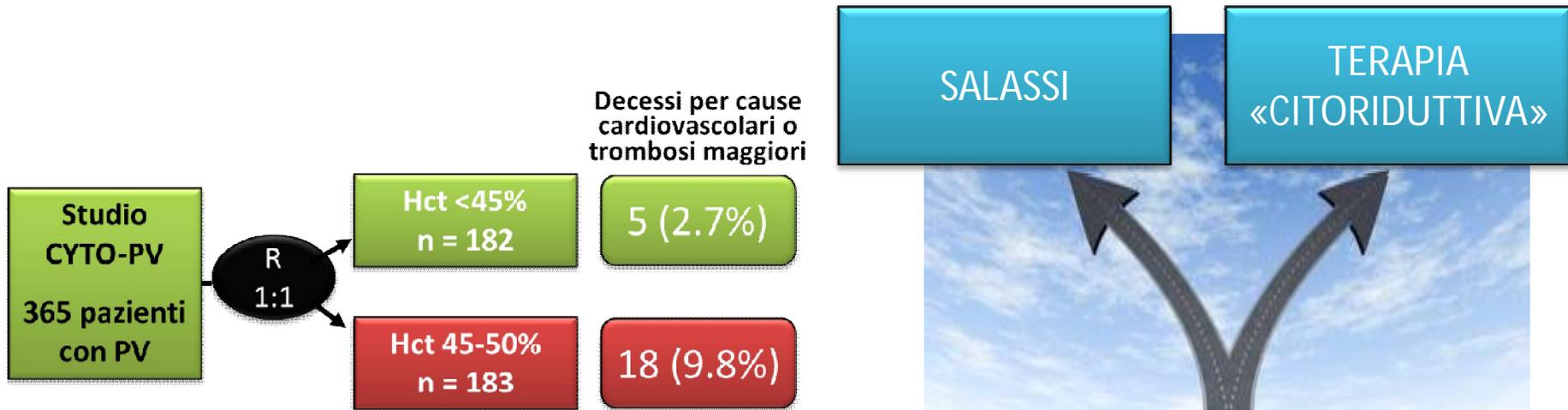
I pazienti con ipertensione hanno una maggiore probabilità di avere un evento trombotico

# Il secondo comandamento: *assumi aspirina a basse dosi*



- STUDIO ECLAP
- 518 pazienti con PV hanno assunto o aspirin (100 mg/al giorno) o placebo
- **La probabilità di NON avere un evento trombotico maggiore o di morire per cause cardiovascolari era MINORE nei pazienti trattati con aspirina**

# Il terzo comandamento: *tieni l'ematocrito sotto il 45%*

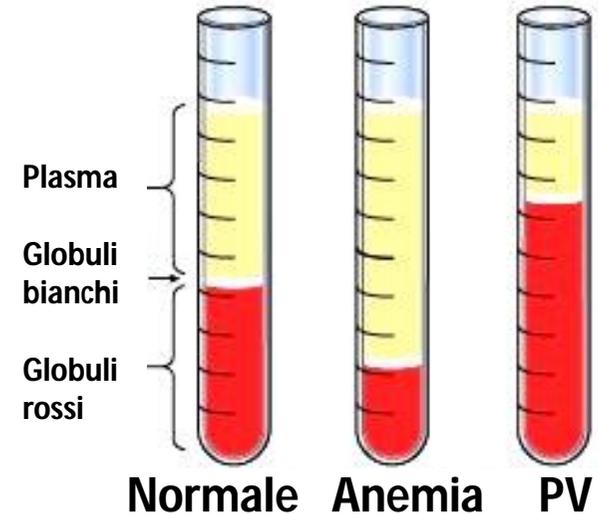


- STUDIO CYTO-PV
- 365 pazienti con PV hanno mantenuto Hct < 45% o tra 45-50%
- **La probabilità di NON avere un evento trombotico maggiore o di morire per cause cardiovascolari era MINORE nei pazienti con ematocrito < 45%**

# Salasso terapeutico nella PV

- Prima linea di terapia nei pazienti a basso rischio (età <60 yr, no precedente trombosi), può associarsi a terapia citoriduttiva nei pazienti ad alto rischio
- Con un salasso si rimuovono dal circolo sanguigno 350 o 400 ml di sangue. Il sangue contiene per il 40-45% una parte solida costituita dai globuli rossi (in grande maggioranza), dai globuli bianchi e dalle piastrine e una parte liquida (il plasma) che contiene proteine, grassi, oligoelementi.

- Con il salasso da un lato si rimuovono meccanicamente i globuli rossi, riducendo l'ematocrito di circa 2 punti percentuali. Dall'altra si rimuove il ferro contenuto nei globuli rossi (con un salasso di 400 ml si rimuovono circa 200 milligrammi di ferro) e che è la benzina per la produzione dei globuli rossi
- La siderocarenza è un effetto voluto della salassoterapia, e non va corretta



# Idrossiurea nella PV

- Citoriduzione in **pazienti ad alto rischio** (età  $\geq 60$  yr e/o precedente **trombosi**)
- Citoriduzione in pazienti a **basso rischio se**: leucocitosi, piastrinosi massiva, splenomegalia sintomatica, sintomi sistemici progressivi

Risultati di idrossiurea in studi con coorti molto numerose:

- **Risposte ematologiche nel 90% dei casi**
- **Circa un paziente su 5 sospende la terapia perchè:**
  - Non controlla bene l'ematocrito (3.3%)
  - Non controlla bene la leucocitosi e la piastrinosi (1.6%)
  - Sviluppa una splenomegalia progressiva (0.8%)
  - Sviluppa una tossicità ematologica (es: calo conta piastrinica) (1.7%)
  - Sviluppa una tossicità extra-ematologica (9%)
    - **Aftosi del cavo orale, ulcere perimalleolari**
    - **Disturbi gastrointestinali, febbre**

# Interferone nella PV

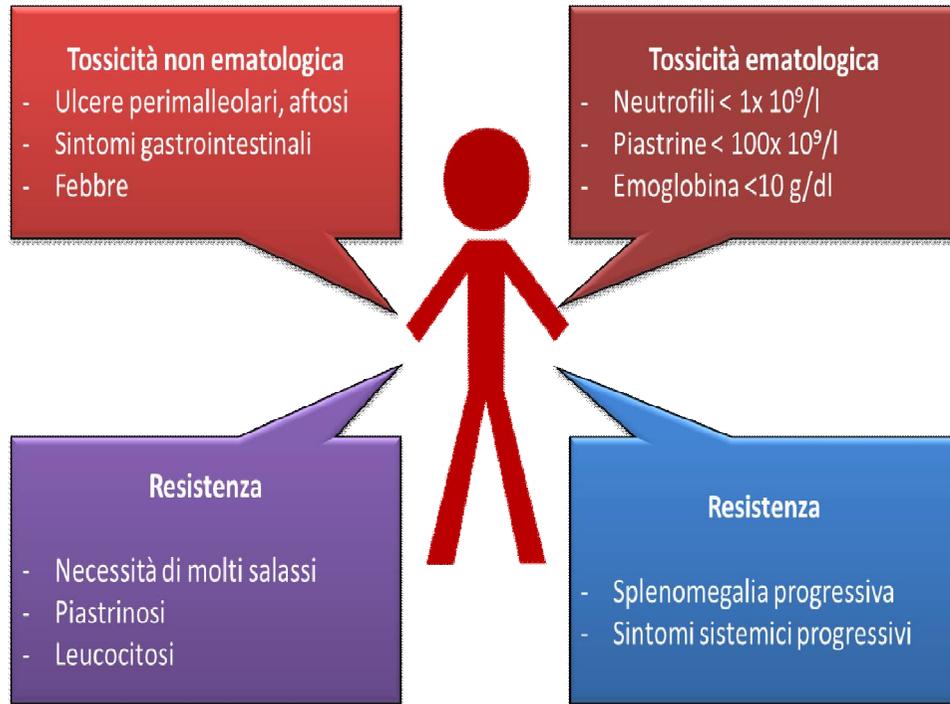
L'Interferone- $\alpha$  può essere usato nella terapia di prima e di seconda linea nella PV, ma è "off-label" in Europa

First author, year	No. Di pazienti	Tipo di IFN	Riduzione dei salassi, n (%)	Libertà dai salassi, n (%)	Sospensioni, nel 1 anno, n (%)	Sospensioni, in totale
Sacchi, 1994	22	hi-IFN	21 (95)	21 (95)	0	0
Muller, 1995	15	$\alpha$ 2b	7 (47)	NA	4 (27)	6 (40)
Taylor, 1996	17	NA	14 (82)	9 (53)	2 (12)	6 (35)
Foa, 1998	38	$\alpha$ 2a	19 (50)	11 (29)	11 (29)	16 (42)
Gilbert, 1998	31	$\alpha$ 2b	NA	NA	NA	7 (23)
Stasi, 1998	18	hi-IFN	17 (94)	11 (61)	0	NA
Heis, 1999	32	NA	28 (87)	2 (6)	4 (12)	10 (31)
Radin, 2003	12	NA	5 (42)	1 (8)	NA	NA
Silver, 2006	55	$\alpha$ 2a, $\alpha$ 2b	55 (100)	53 (96)	NA	8 (14)
Samuelsson, 2006	21	peg- $\alpha$ 2b	7/9 (78)	4/9 (44)	NA	7/23 (30)
Kiladjian, 2008	37	peg- $\alpha$ 2a	37 (100)	36 (97)	3 (8)	13 (35)
Quintas-Cardama, 2009	40	peg- $\alpha$ 2a	32 (80)	28 (70)	10%	22%
Crisà E, 2017	30	peg- $\alpha$ 2a	26 (87)	21 (70)	NA	20%

- IFN può ottenere delle risposte ematologiche e ridurre il rischio trombotico
- Circa il 30% dei pazienti interrompono la terapia per tossicità

# PV non adeguatamente controllata

*quando si deve modificare la terapia con idrossiurea?*



**Quali opzioni sono disponibili?**

**Invertire  
idrossiurea ↔ IFN**

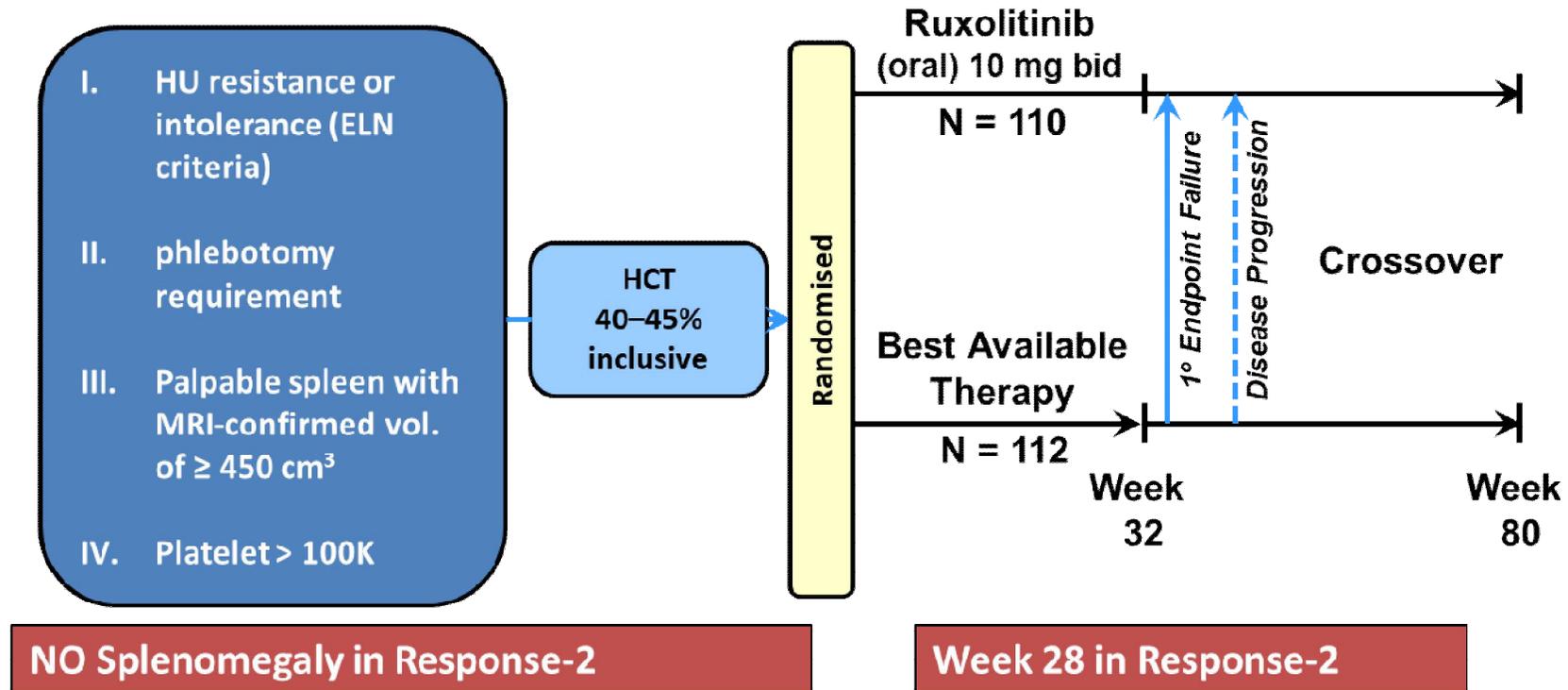
**Busulfano**

**Ruxolitinib**

Farmaco  
alchilante  
Si somministra  
in modo ciclico  
Considerare se  
età  $> 70$  anni

# Ruxolitinib nella PV

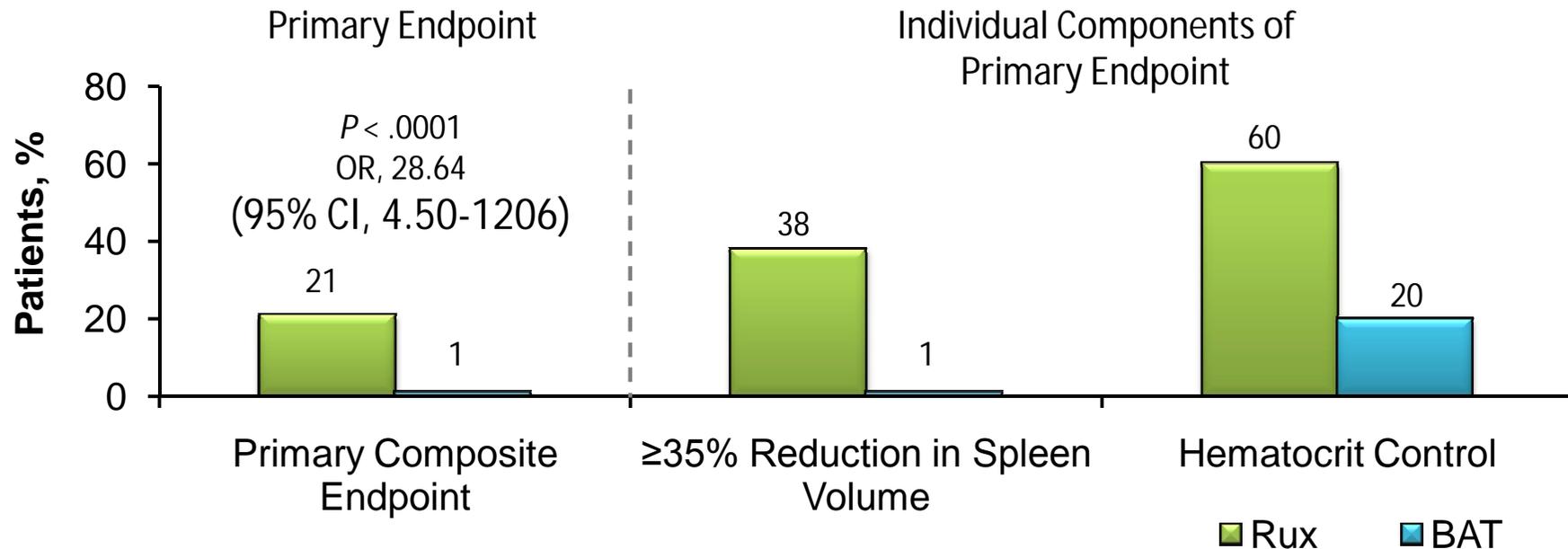
## Studi RESPONSE



- **Primary composite endpoint:** haematocrit control (phlebotomy independence from week 8 to 32, with  $\leq 1$  phlebotomy post randomization) in the absence of phlebotomy and 35% reduction in spleen volume at week 32 (this latter absent in Response 2)
- **Secondary endpoints:** complete haematological remission at week 32 (absence of phlebotomy requirement, PLT count  $\leq 400 \times 10^9/\text{L}$ , and WBC count  $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ ); % of patients who maintain primary endpoint response for  $\geq 48$  weeks; Symptom improvement (MPN-SAF diary) and quality of life (EORTC QLO-C30; PGIC).

# Efficacia di Ruxolitinib

## Controllo dell'ematocrito e riduzione della splenomegalia

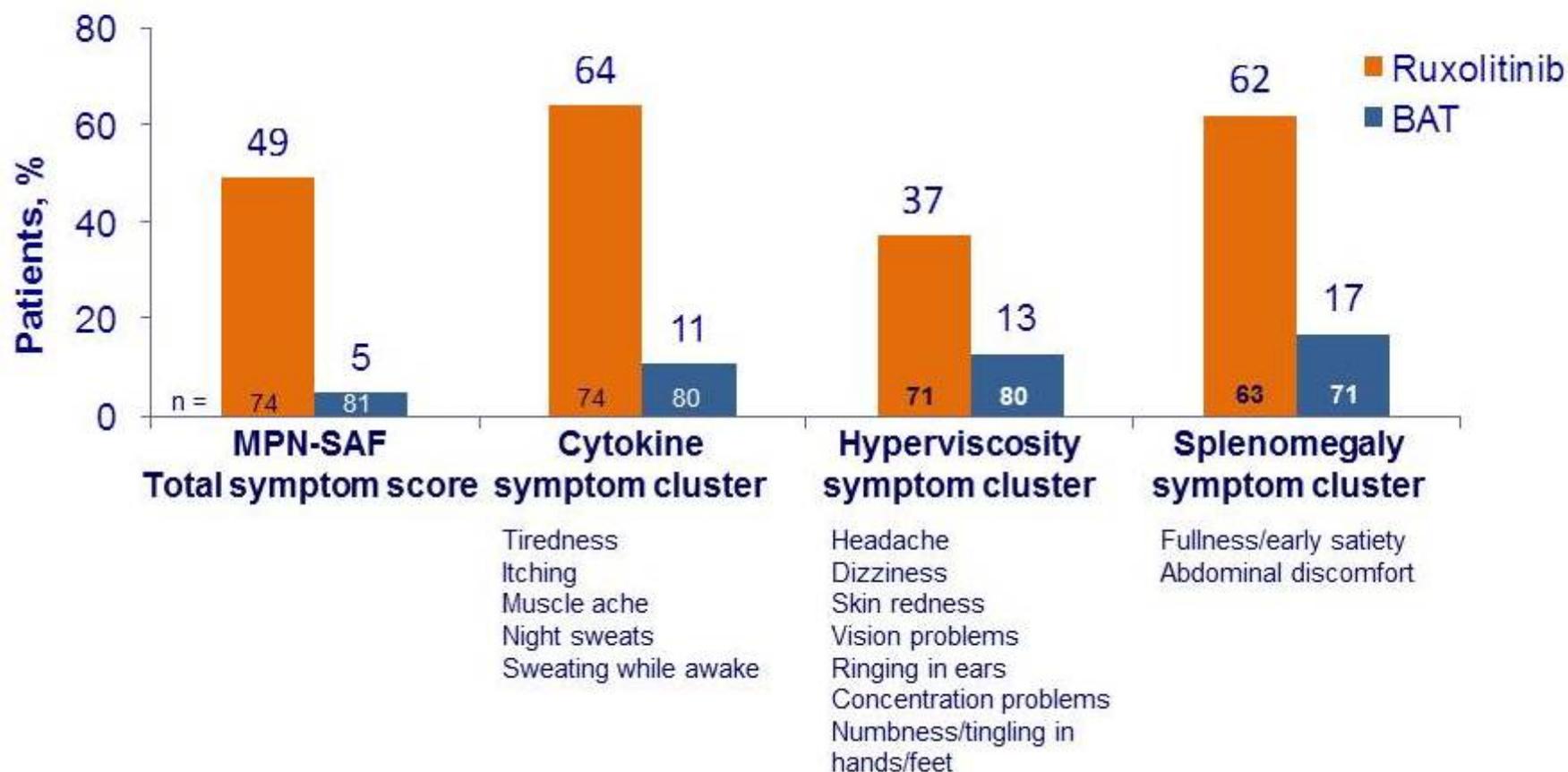


- 222 pazienti con PV intollerante o resistente a idrossiurea con splenomegalia, hanno ricevuto ruxolitinib (110 pts) o terapia standard (112 pts).
- I pazienti trattati con RUX hanno controllato meglio sia l'ematocrito che la splenomegalia

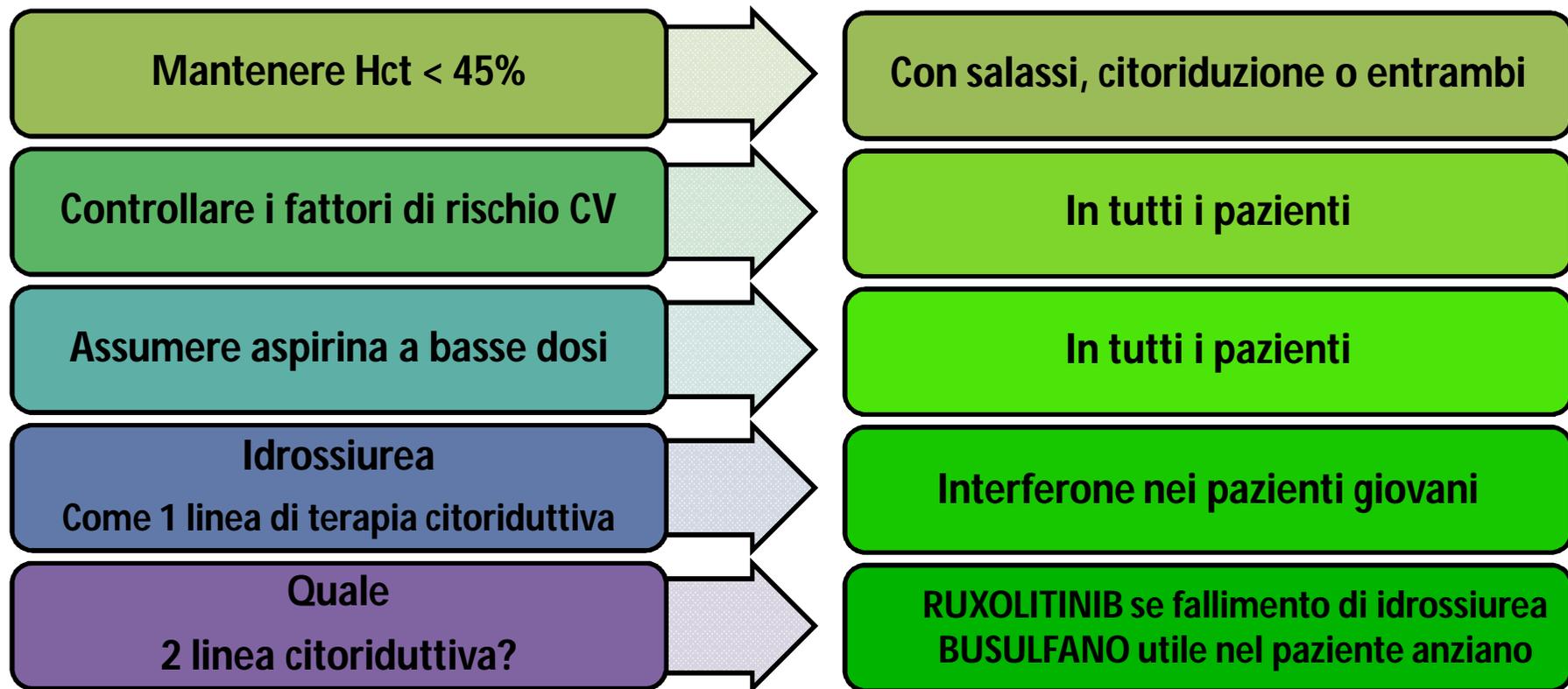
# Efficacia di Ruxolitinib

## *Risposta sui sintomi sistemici*

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



# Conclusioni



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

**Sabato 28 aprile 2018**

***Grazie!***

***francesca.palandri@unibo.it***

**CRIMM**

Centro di Ricerca e Innovazione  
per le Malattie Mieloproliferative

