

Settima
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche

Sabato 13 Maggio 2017

CRIMM
Centro di Ricerca e Innovazione per le
Malattie Mieloproliferative
AOU Careggi

POLICITEMIA VERA: Le novità 2017

Alessandro Maria Vannucchi

CRIMM
AOU Careggi
Università degli Studi di Firenze



Argomenti

- Nuovi criteri per la diagnosi (WHO 2016)
- Fattori di rischio generali
- Novità in tema di terapia
 - Ruxolitinib
 - Interferone
- Prospettive per nuovi studi clinici

Revisione dei Criteri Diagnostici della WHO per la Policitemia Vera nel 2016

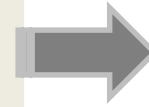
- **Perché?**

- Sottostima della diagnosi sec. criteri del 2008 nel 30-65% dei soggetti nei quali si dimostrava un aumento della massa eritrocitaria
- Dimostrazione dell'elevata sensibilità e specificità della biopsia osteomidollare
- Dimostrazione dell'esistenza di una forma iniziale (“**mascherata**”) di Policitemia Vera (PV)
- Necessità di distinguere le forme “mascherate” di PV dalla Trombocitemia Essenziale

Confronto tra i Criteri Diagnostici della WHO 2008 → 2016 per la Policitemia Vera

1. Modifiche nella definizione dei livelli “soglia”

- Hb >18.5 g/dL (U)
>16.5 g/dL (D)
- Massa isotopica >25% normale
- Hb or Hct >99th percentile dei valori di riferimento
- Hb >17 g/dL (U), >15 g/dL (D) qualora si sia verificato un aumento rapido di >2 g/dL di Hb senza terapia marziale



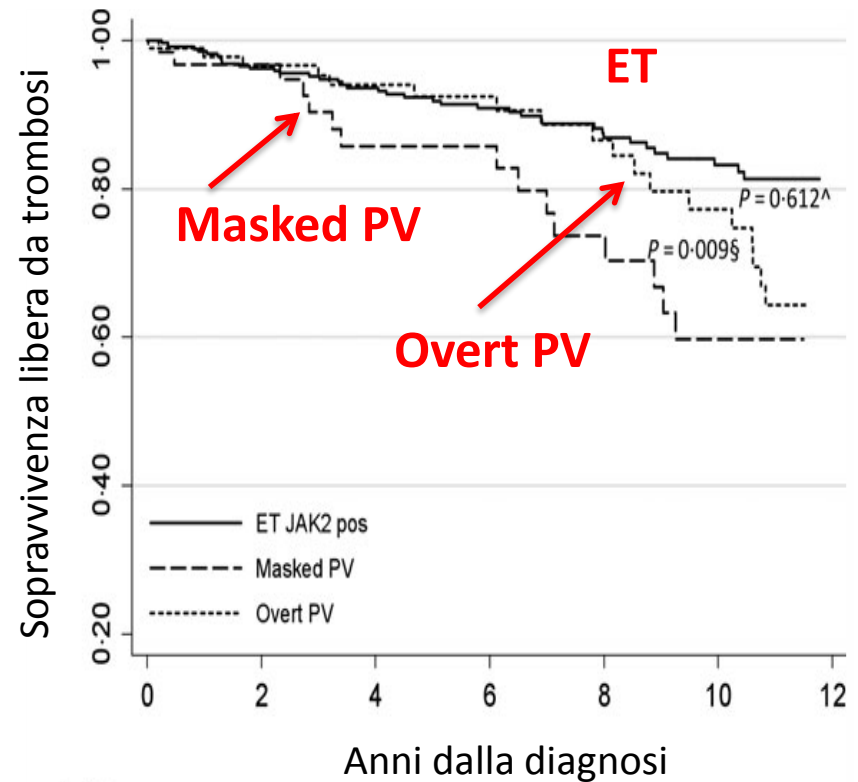
- Hb >16.5 g/dL (U)
>16.0 g/dL (D)
- *oppure*
- Hct >49% (U)
>48% (D)

2. Inclusione della biopsia osteomidollare come criterio maggiore

- Sebbene non sempre strettamente necessaria, la BOM permette di apprezzare la presenza eventuale di una fibrosi iniziale nel midollo, che è un criterio associato alla prognosi e permette la diagnosi differenziale con forme di mielofibrosi pre-fibrotica

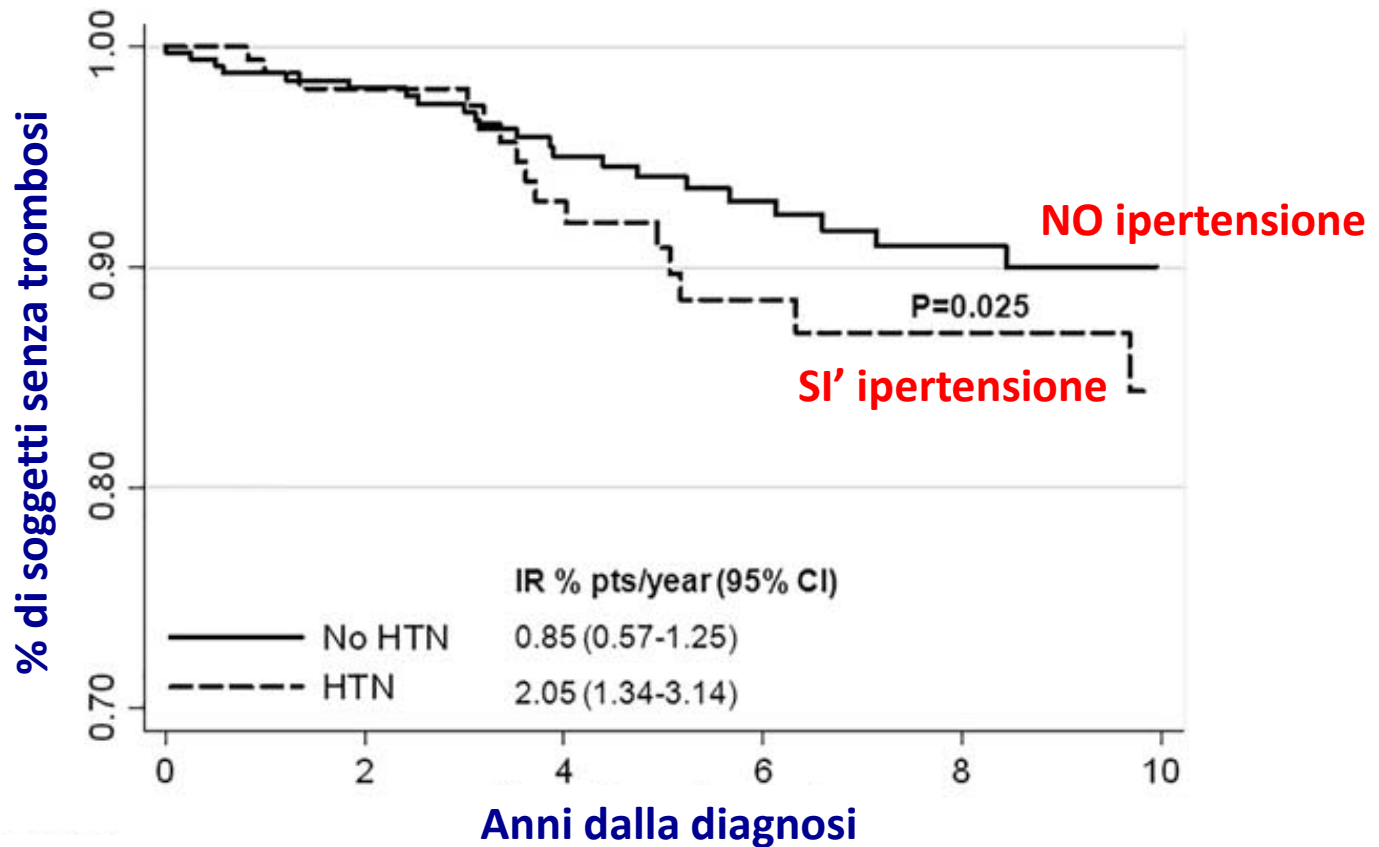
Implicazioni dei nuovi criteri diagnostici

- I “nuovi” livelli di emoglobina ed ematocrito si riscontrano in almeno il 5% della popolazione sana
- I “nuovi” criteri potrebbero risultare in un numero eccessivo di esami non diagnostici
- I “nuovi” criteri devono essere utilizzati ed interpretati da ematologi esperti



- I pazienti con PV mascherata presentavano un più elevato numero di eventi trombotici, dovuto ad un trattamento meno intensivo

Fattori di rischio aggiuntivi nella PV: la ipertensione arteriosa



- La presenza di ipertensione arteriosa aumenta il rischio di trombosi di 2 volte
- ...ed il fumo di sigarette di 7 volte!

Studi clinici con l'inibitore di JAK2, ruxolitinib

Confronto tra ruxolitinib e miglior terapia disponibile in pazienti con PV refrattari o resistenti alla oncofarmaco

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera

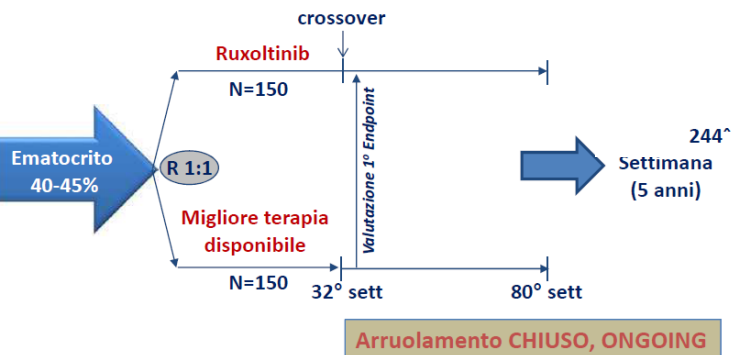
Alessandro M. Vannucchi, M.D., Jean Jacques Kiladjan, M.D., Ph.D., Martin Griesshammer, M.D., Tamas Masszi, M.D., Ph.D., Simon Durrant, M.D., Francesco Passamonti, M.D., Claire N. Harrison, D.M., Fabrizio Pane, M.D., Pierre Zachee, M.D., Ph.D., Ruben Mesa, M.D., Shui He, Ph.D., Mark M. Jones, M.D., William Garrett, M.B.A., Jingjin Li, Ph.D., Ulrich Pirron, Ph.D., Dany Habr, M.D., and Srđan Verstovsek, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2015;372:426-35.

RESPONSE

Criteri di inclusione principali

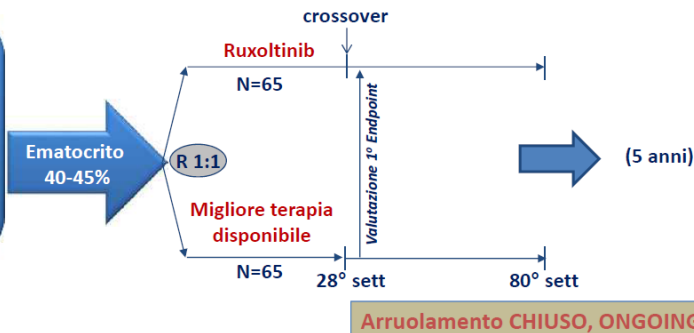
- Resistenza e/o intolleranza alla HU
- Milza almeno 5cm dall'ac
- Salassi almeno negli ultimi 3 mesi



RESPONSE-2

Criteri di inclusione principali

- Resistenza e/o intolleranza alla HU
- Assenza di milza
- Salassi almeno negli ultimi 3 mesi



Obiettivi primario:

- Efficacia di Ruxolitinib vs HU sul controllo dell'ematocrito alla settimana 28

Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study

Francesco Passamonti, Martin Griesshammer, Francesca Palandri, Miklos Egyed, Giulia Benevolo, Timothy Devos, Jeannie Callum, Alessandro M Vannucchi, Serdar Sivgin, Caroline Bensasson, Mahmudul Khan, Nadjat Mounedji, Guray Saydam

Lancet Oncol 2017; 18: 88-99

Ruxolitinib: seconda linea di trattamento dopo idrossiurea - EFFICACIA

In soggetti con PV refrattari o resistenti alla idrossiurea, il trattamento con ruxolitinib:

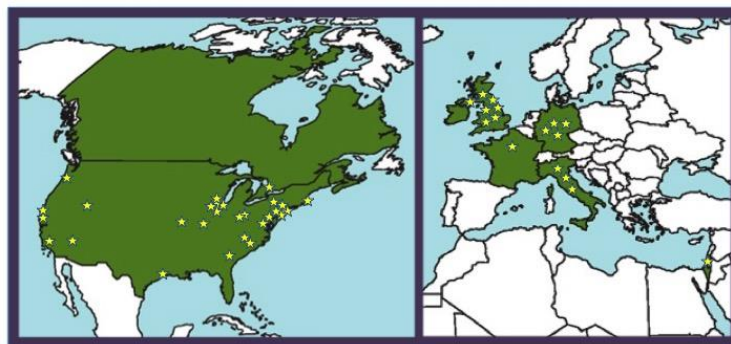
- Ha mantenuto il corretto valore di ematocrito (<45%) nel 60% dei casi
- Ha indotto un miglioramento dei sintomi associati alla malattia nel 50% dei casi; del prurito nel 68% - 95% dei casi
- In pazienti con splenomegalia, ha determinato una riduzione del volume della milza nel 38% dei casi
- Si è associato ad una riduzione degli eventi trombotici (*il dato deve essere confermato con studi ad hoc*)

Ruxolitinib: seconda linea di trattamento dopo idrossiurea – EFFETTI COLLATERALI

- Generalmente ben tollerato sotto il profilo dei valori delle cellule ematiche (rarissime le riduzioni di neutrofili, globuli rossi, piastrine)
- Rari gli effetti collaterali extra-ematologici (diarrea, stanchezza, ...)
- Non si è osservato un aumento significativo del numero di episodi infettivi batterici o fungini
- Si è osservato un'augmentata incidenza di manifestazioni da virus erpetico (herpes simples, herpes zoster) -- → *gestione specifica del singolo caso*
- Possibile un certo aumento dei tumori cutanei non-melanoma, in genere osservato in soggetti con fattori di rischio e storia di lunga esposizione alla oncocarbide), *dato da confermare*

Risultati preliminari “ad interim” dello studio randomizzato di confronto tra oncocarbide e Interferone pegilato (Pegayss) in soggetti con PV e ET ad alto rischio

The Myeloproliferative Disorders
Research Consortium (mpdrc.org)



United States and Canada

United Kingdom, France, Germany,
Italy, Israel



Bergamo
Firenze
Roma

OBIETTIVO PRIMARIO: Confrontare le risposte ematologiche in pazienti con PV e ET ad alto rischio trattati con Interferone pegilato o Oncocarbide

(Analisi condotta su 75 di 168 pazienti in studio da almeno 1 aa)

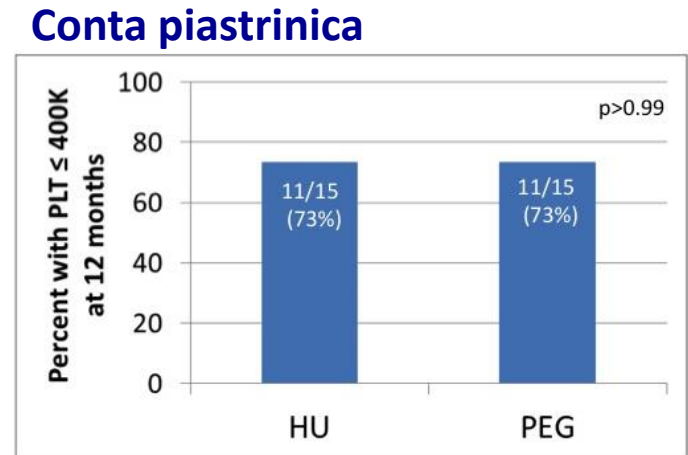
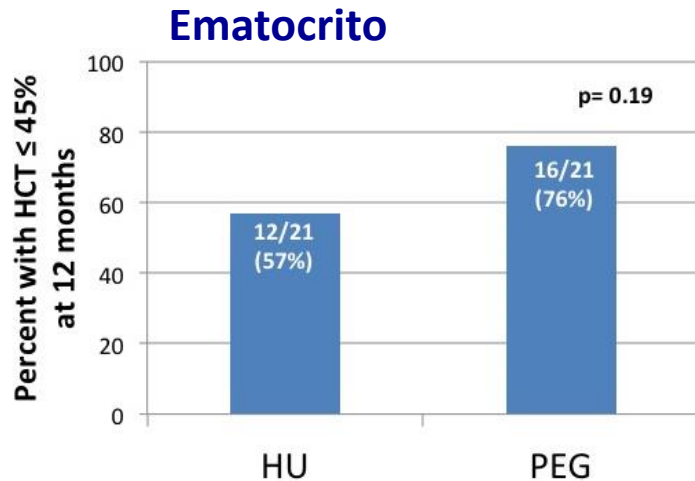
OBIETTIVO SECONDARIO:

- Tossicità e tollerabilità
- Sopravvivenza globale e evoluzione in mielofibrosi o leucemia
- Incidenza di trombosi maggiori
- Variazione di alcuni parametri biologici associati alla malattia

Eventi avversi associati al trattamento con oncocarbide o interferone

Adverse Event	ONCO	Peg-IFN	P Value*
	HU (n=36)	PEG (n=36)	
Abdominal pain	2 (6%)	7 (19%)	0.07
Anemia	6 (17%)	7 (19%)	0.76
Depression	-	10 (28%)	<0.001
Diarrhea	5 (14%)	7 (19%)	0.53
Dyspnea	1 (3%)	7 (19%)	0.02
Fatigue	10 (28%)	18 (50%)	0.05
Flu-like symptoms	1 (3%)	12 (33%)	<0.001
Headache	4 (11%)	7 (19%)	0.33
Injection site reaction	-	9 (25%)	0.001
Leukopenia	3 (8%)	8 (22%)	0.10
Nausea	7 (19%)	7 (19%)	0.99
Pain	9 (25%)	11 (31%)	0.60
Pruritus	3 (8%)	10 (28%)	0.03
Thrombocytopenia	7 (19%)	6 (17%)	0.76
Overall (grade 1+)	32 (89%)	36 (100%)	0.04
Overall (grade 3+)	5 (14%)	17 (47%)	0.002

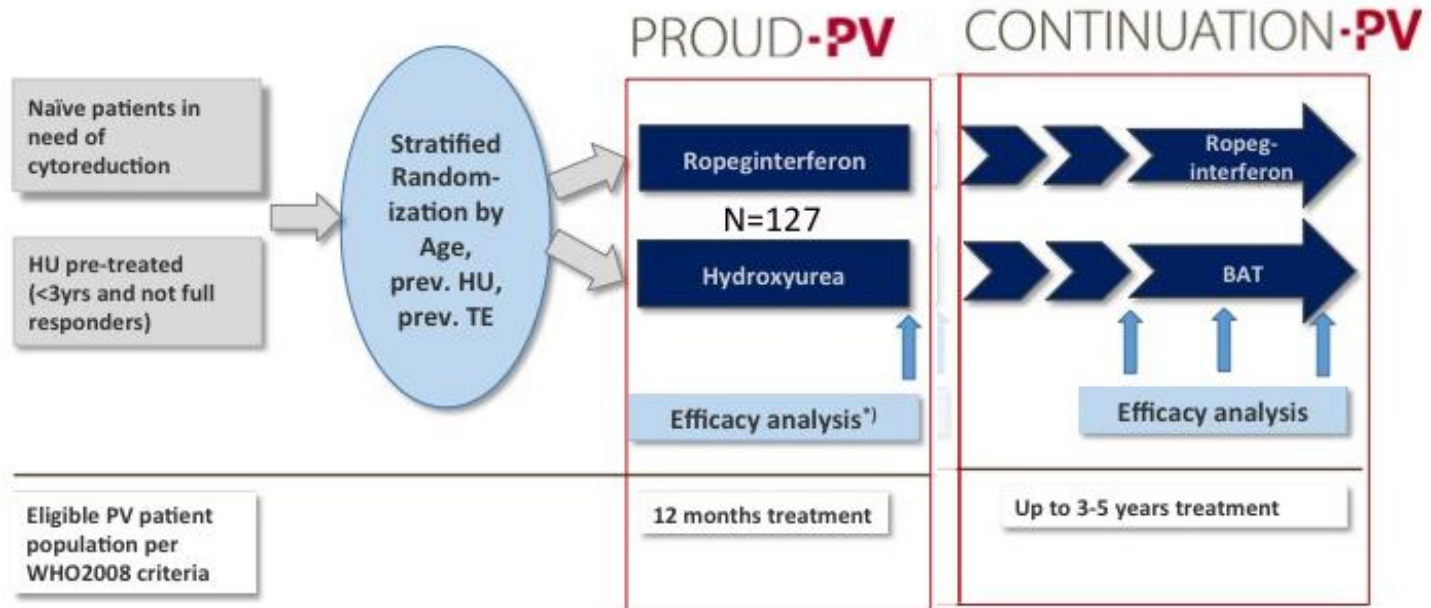
Nessuna differenza tra oncoarbide e interferone nella risposta ematologica, molecolare, istologica



- **La risposta ematologica** si è ottenuta nel 27% dei pazienti trattati con oncoarbide rispetto al 29% di quelli trattati con interferone
- Non si è osservata alcuna differenza nella riduzione della **mutazione JAK2V617F** né sul miglioramento dei parametri della **biopsia osteomidollare**
- **E' necessario comunque attendere il completamento dello studio prima di trarre conclusioni definitive sui vantaggi e sulla tossicità di pegIFN rispetto a oncoarbide**

Studio PROUD: peg-proline-IFNa in PV

- **Ropeginterferon alfa-2b**: forma modificata di interferone che consente somministrazioni dilazionate (14-28 gg)

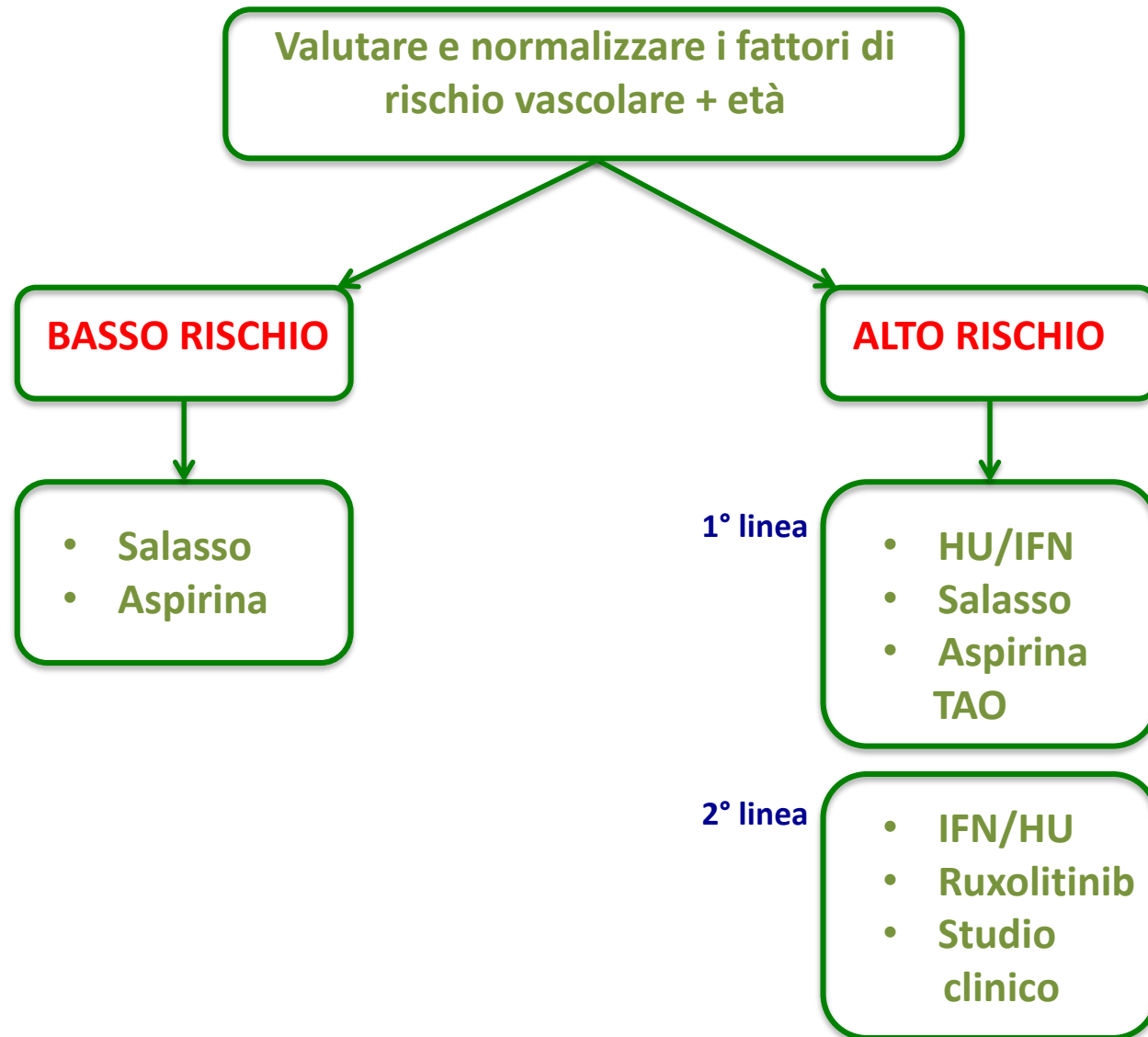


- Ropeginterferone è risultato **NON INFERIORE** a oncocarbide per la risposta ematologica (43% vs 45%)
- Ropeginterferone è risultato ben tollerato con scarsi effetti collaterali
- Un numero maggiore di tumori cutanei nella oncocarbide rispetto a ropeginterferone (*da confermare*)

Risultati a lungo termine (83 mesi di follow-up) di uno studio di fase II con interferone $\alpha 2a$ pegilato in pazienti con PV e ET

- 83 pazienti (43 PV, 40 ET)
- Il **22%** dei pazienti ha cessato la terapia per gli **effetti collaterali**, sia precoci che tardivi (anche dopo 60 mesi)
- La risposta ematologica si è ottenuta nell'80%
- Una riduzione della mutazione *JAK2V617F* si è ottenuta nel 63% dei casi, in 1/3 ca completa, talora mantenuta anche sospendendo la terapia
- Ci sono stati 8 **eventi trombotici maggiori** (10% dei pazienti)
- Sono state osservate 6 **progressioni** a mielofibrosi e 1 **trasformazione** leucemica

Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up



Il Trattamento della Persona con Policitemia Vera: “unmet needs” (i bisogni clinici non soddisfatti)

- Rischio residuo di trombosi, anche nella categoria a basso rischio
- Mancanza di studi sull'uso della terapia anticoagulante
- Non si riesce (con tutta probabilità) a ridurre la progressione in mielofibrosi o la trasformazione leucemica
- Per i casi che evolvono in leucemia, mancanza di terapie efficaci (a parte il trapianto)
- Tossicità ematologica ed extra-ematologica dei farmaci

Low-PV

Low-PV: studio randomizzato di Fase II

Studio randomizzato che valuta il profilo di tossicità/beneficio di una formulazione di Interferone (pegylated-proline-Interferon-alpha-2b (AOP2014) aggiunto alla salassoterapia + aspirina a basse dosi in pazienti con PV “a basso rischio”

Low-PV: studio randomizzato di Fase II

Promoter	Fondazione per la Ricerca Ospedale Maggiore (FROM), A.O. Papa Giovanni XXIII - Bergamo
Funder/Supplier	AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Wien, Austria
Clinical coordinator	USC Ematologia, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo
Centralized laboratory	CRIMM, AOU Careggi – University of Florence
Steering Committee	<ul style="list-style-type: none">• Prof. Tiziano Barbui (Chairman)• Prof. Alessandro Rambaldi (Principal Investigator and Co-Chairman)• Prof. Alessandro M. Vannucchi (Coordinator of AGIMM and Co-Chairman)

Screening

Pazienti con PV a basso rischio

STRATA: 1. età >/<50 anni
2. diagnosi recente o da <3 anni

Randomizzazione

Inizio

Salassi+ASA

Salassi+ASA+Peg-Prol-IFN

CORE STUDY

Visite mensili

12 MESI

Visite mensili

% dei pazienti che rispondono al trattamento

(che mantengono un valore mediano di Hct <45% senza progressione di malattia e senza necessità di altri farmaci citoriduttori)

1 anno

Responders

Non-Responders

Responders

Non-Responders

EXTENSION PHASE

Switch arm

Switch arm

Terapia convenzionale con salassi+ASA

Phlebotomy+ ASA+ Peg-Prol-IFN

Terapia convenzionale con salassi+ASA

Altri farmaci in via di sperimentazione clinica

- **Givinostat** “*Uno studio in due fasi per pazienti con PV*” - attivo
 - GV ha una forte attività contro le cellule JAK2V617F mutate
 - GV ha dimostrato in due precedenti studi attività ematologica e buona tollerabilità
 - GV ha una marcata efficacia contro i sintomi
- *...qualcosa di ulteriore in arrivo per fine anno...*



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

Sabato 13 Maggio 2017

**CRIMM
Centro di Ricerca e Innovazione per le
Malattie Mieloproliferative
AOU Careggi**



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Programma
Clinical
Molecular
Oncology

AGIMM
AIAC Gruppo Istituto Nazionale Tumori

