



**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
AIRC Gruppo Istituto Nazionale Tumori

Linee guida

Alessandro Maria Vannucchi

***CRIMM
AOU Careggi
Università degli Studi di Firenze***



Perché le “linee guida”?

L'esperienza può essere semplicemente lo stesso errore, ripetuto abbastanza spesso.

John G. Azzopardi, patologo, professore di Oncologia presso l'Università di Londra, 1979



Per promuovere le linee guida come strumento effettivo del governo clinico e dell'organizzazione del SSN è stato attivato il **Sistema Nazionale Linee Guida**, che dovrà coordinare a livello centrale le istituzioni interessate nella elaborazione, aggiornamento e verifica di linee guida, in coerenza rispetto ai vigenti livelli essenziali di assistenza.

- **Linee guida**

- Possono essere redatte laddove siano disponibili i risultati di studi clinici di elevata qualità scientifica (ad esempio, studi clinici di fase 3 randomizzati, in cieco, con adeguato controllo....)

- **Indicazioni di consenso**

- Sono redatte da gruppi di esperti che, con varie metodologie, basandosi sulle conoscenze disponibili, trovano accordo su aspetti specifici nella gestione delle patologie

Perché “linee guida” e “consenso”?

Lo scopo ultimo delle linee guida e delle raccomandazioni di consenso è

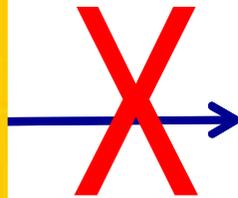
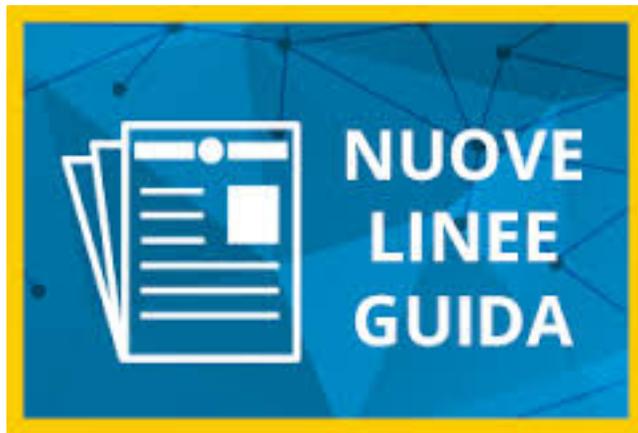
condividere le conoscenze e adeguare le azioni

- per uniformare i criteri sui quali viene effettuata una diagnosi
- per uniformare le scelte terapeutiche e valutarne l'efficacia
- per evitare che si utilizzi come esperienza...*lo stesso errore ripetuto abbastanza spesso..*

A chi servono le linee guida e indicazioni?

- **Ai medici**
- **Ai pazienti**
- **Ai decisori**
- **Alle associazioni dei pazienti**

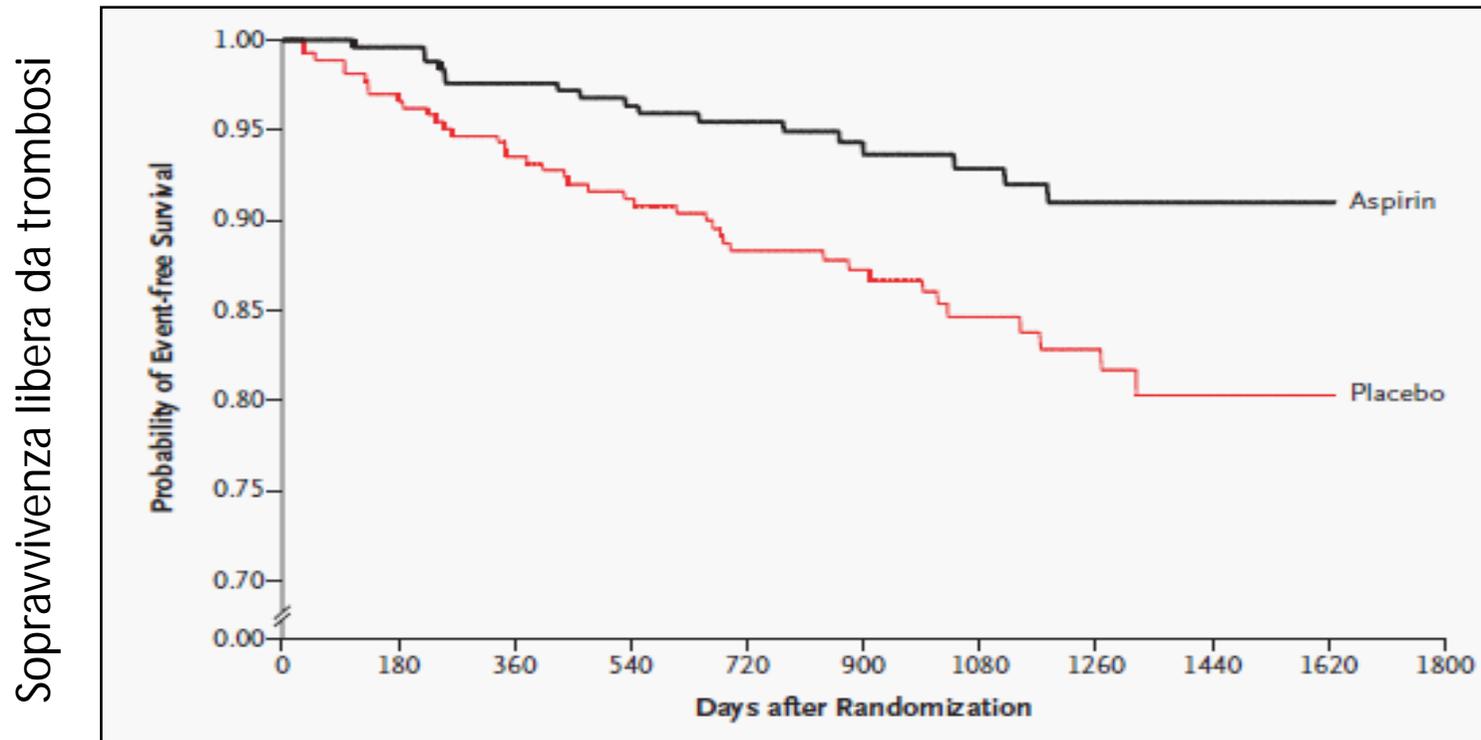
Le linee guida NON sono fatte per NON usare il cervello



Nelle malattie mieloproliferative?

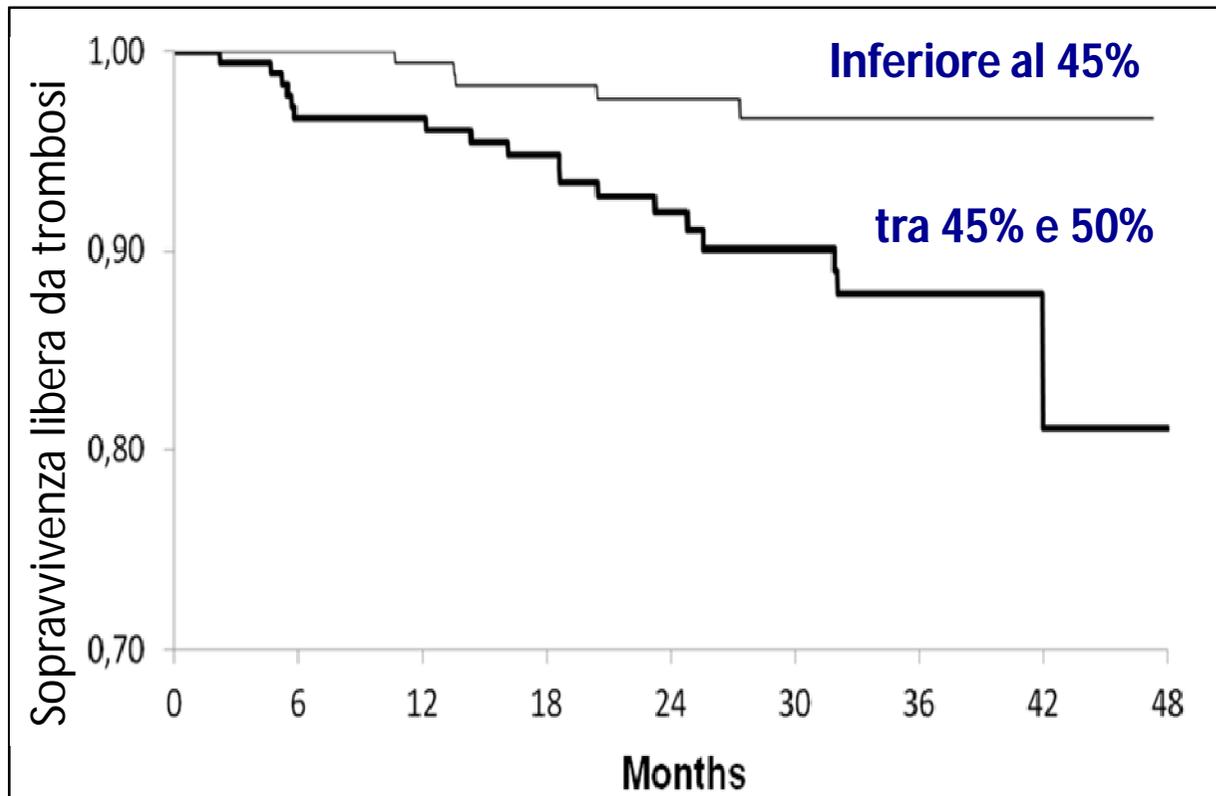
- Fino a pochi anni fa, sono stati pochi gli studi clinici con valenza tale da generare linee guida, quindi le indicazioni disponibili sono prevalentemente derivate dal consenso di gruppi di esperti internazionali piuttosto che da rigorose decisioni basate *sulla evidenza*

Aspirina è superiore al placebo nel ridurre le trombosi in pazienti con policitemia vera. Studio ECLAP.

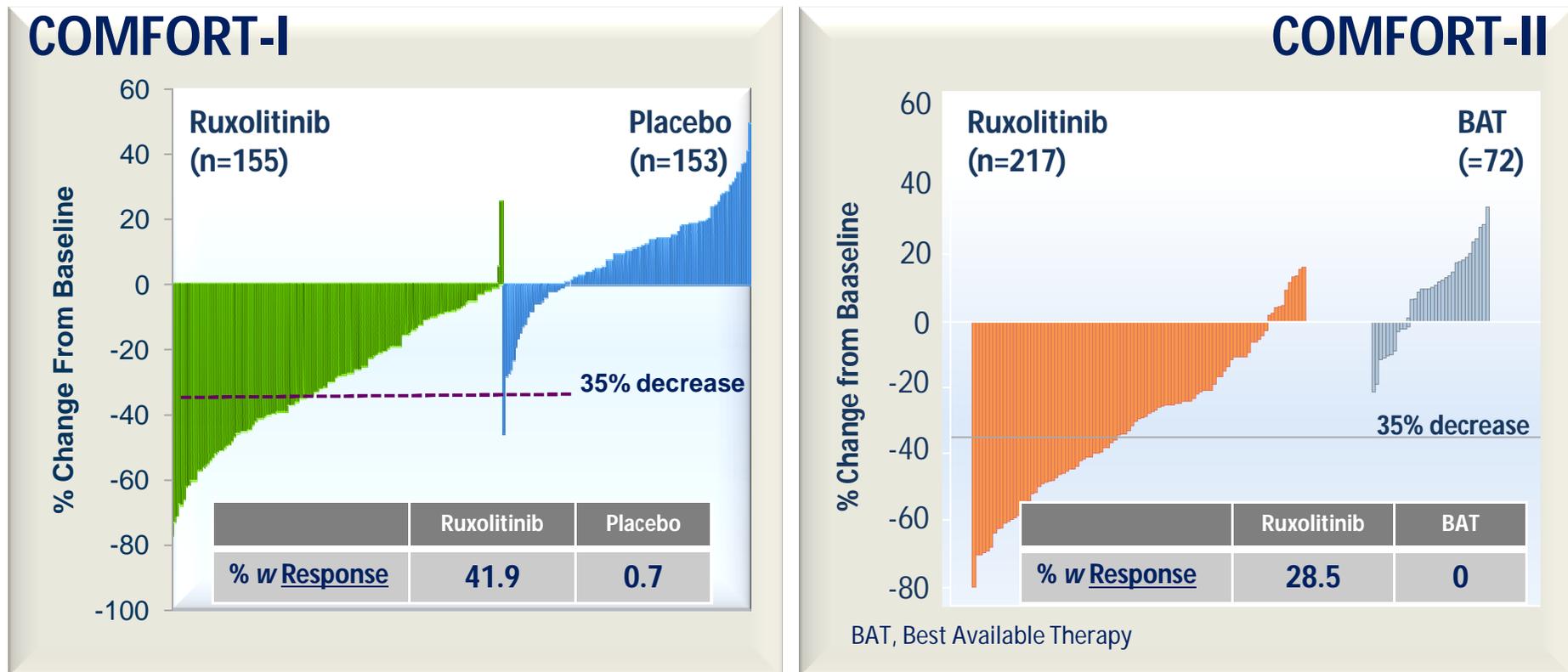


Per *consensus*: si è ampliato l'uso anche ai pazienti con trombocitemia essenziale e mielofibrosi

**Il valore ematocrito <45% è superiore al 45% - 50% nel ridurre le trombosi in pazienti con policitemia vera.
Studio Cyto-PV.**

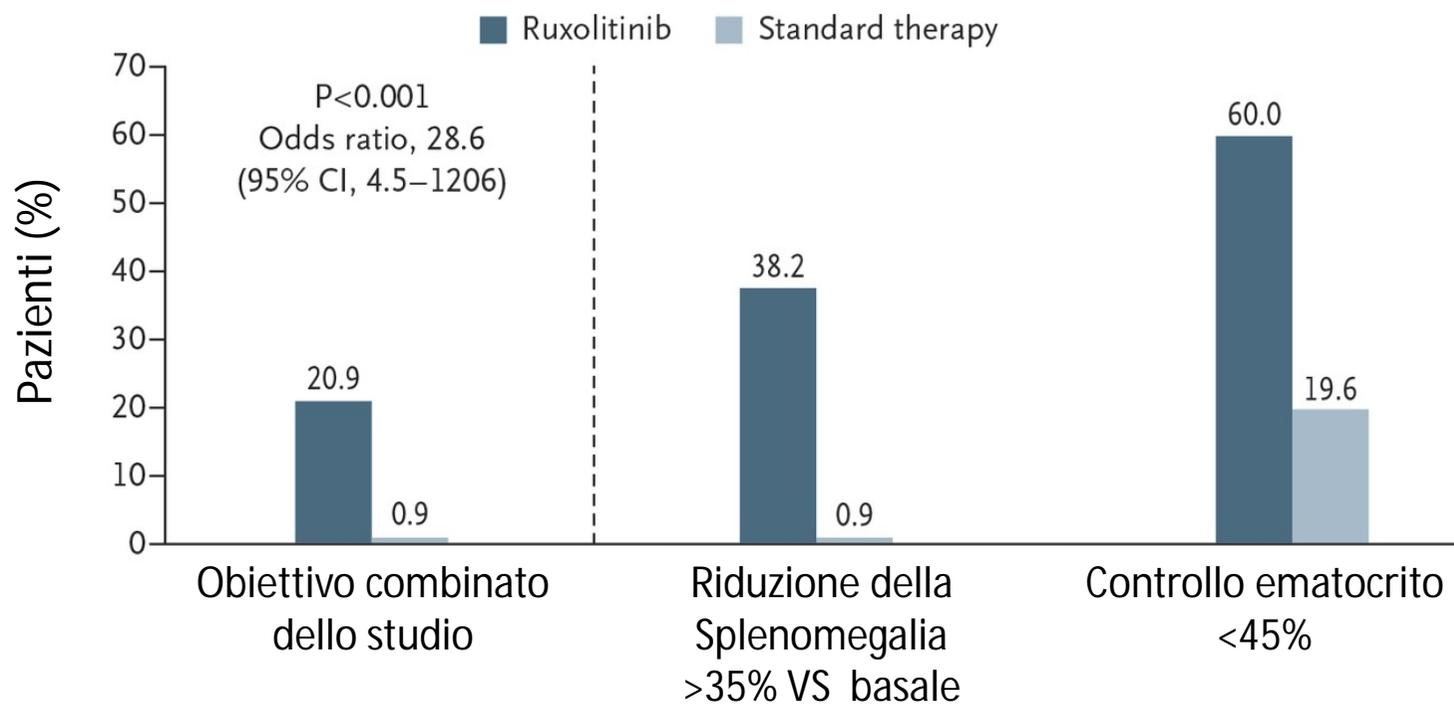


Ruxolitinib è superiore al placebo e alla terapia convenzionale nel ridurre la splenomegalia in pazienti con mielofibrosi. Studi COMFORT



-> questi studi hanno portato **all'approvazione del farmaco** da parte degli enti regolatori americano (FDA), europeo (EMA), e di altri paesi

In pazienti con policitemia vera refrattari o intolleranti a idrossiurea, Ruxolitinib è risultato superiore alla terapia convenzionale. Studio RESPONSE



-> questo studio ha portato **all'approvazione del farmaco con questa indicazione** da parte degli enti regolatori americano (FDA), europeo (EMA), e di altri paesi

Trapianto nella mielofibrosi: raccomandazioni da un **PROCESSO DI CONSENSO** di esperti del EBMT e ELN

1. **Tutti i pazienti con MF con malattia intermedio 2 o alto rischio** secondo lo score IPSS o DIPPS, di età inferiore a 70 anni, **devono** essere considerati candidati al trapianto
2. **I pazienti con MF con malattia rischio intermedio 1** di età inferiore a 60 anni, sono **potenziali** candidati al trapianto nel caso in cui siano dipendenti da trasfusioni, abbiano una splenomegalia refrattaria al trattamento, più del 2% di blasti nel sangue o una citogenetica sfavorevole. Sebbene sia necessaria ulteriore validazione, anche la presenza di mutazioni di *ASXL1* o la triplo-negatività **può** rappresentare un criterio a favore del trapianto.
3. **I pazienti con MF con malattia a basso rischio non hanno** attualmente indicazione al trapianto

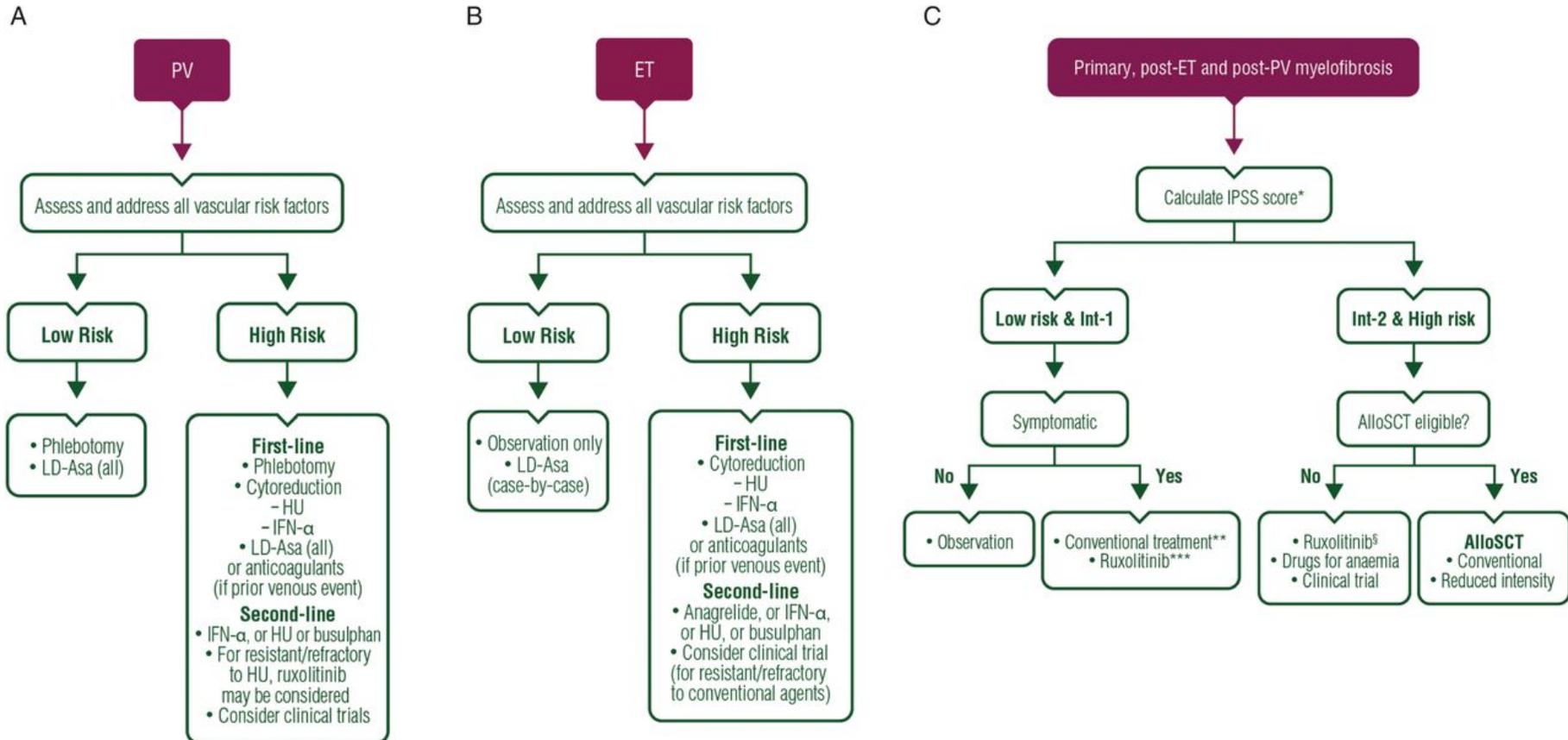
Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet

Tiziano Barbui, Giovanni Barosi, Gunnar Birgegard, Francisco Cervantes, Guido Finazzi, Martin Griesshammer, Claire Harrison, Hans Carl Hasselbalch, Rudiger Hehlmann, Ronald Hoffman, Jean-Jacques Kiladjian, Nicolaus Kröger, Ruben Mesa, Mary F. McMullin, Animesh Pardanani, Francesco Passamonti, Alessandro M. Vannucchi, Andreas Reiter, Richard T. Silver, Srdan Verstovsek, and Ayalew Tefferi

Concetti critici:

- Diagnosi
- Comunicazione con il paziente
- Classificazione del rischio
- Finalità del trattamento

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



Diagnosi: criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Daniel A. Arber,¹ Attilio Orazi,² Robert Hasserjian,³ Jürgen Thiele,⁴ Michael J. Borowitz,⁵ Michelle M. Le Beau,⁶ Clara D. Bloomfield,⁷ Mario Cazzola,⁸ and James W. Vardiman⁹

¹Department of Pathology, Stanford University, Stanford, CA; ²Department of Pathology, Weill Cornell Medical College, New York, NY; ³Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ⁴Institute of Pathology, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁵Department of Pathology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD; ⁶Section of Hematology/Oncology, University of Chicago, Chicago, IL; ⁷Comprehensive Cancer Center, James Cancer Hospital and Solove Research Institute, The Ohio State University, Columbus, OH; ⁸Department of Molecular Medicine, University of Pavia, and Department of Hematology Oncology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; and ⁹Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL

- Stabiliscono una serie di variabili ben definite (ematologiche, cliniche, molecolari) la cui combinazione **deve essere utilizzata** per fare diagnosi
- Si basano sulle più attendibili informazioni scientifiche disponibili al momento e derivano dal **consenso di esperti** appartenenti a discipline diverse
- Sono soggetti a modifiche nel tempo in relazione all'avanzamento delle conoscenze

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report

Ayalew Tefferi,¹ Francisco Cervantes,² Ruben Mesa,³ Francesco Passamonti,⁴ Srdan Verstovsek,⁵ Alessandro M. Vannucchi,⁶ Jason Gotlib,⁷ Brigitte Dupriez,⁸ Animesh Pardanani,¹ Claire Harrison,⁹ Ronald Hoffman,¹⁰ Heinz Gisslinger,¹¹ Nicolaus Kröger,¹² Juergen Thiele,¹³ Tiziano Barbui,¹⁴ and Giovanni Barosi¹⁵

¹Mayo Clinic, Rochester, MN; ²Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain; ³Mayo Clinic, Scottsdale, AZ; ⁴Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italy; ⁵MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ⁶University of Florence, Florence, Italy; ⁷Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; ⁸Service d'Hématologie Clinique, Centre Hospitalier de Lens, Lens, France; ⁹Department of Haematology, St. Thomas Hospital, London, United Kingdom; ¹⁰Mount Sinai School of Medicine, New York, NY; ¹¹Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ¹²University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg-Eppendorf, Germany; ¹³University of Cologne, Cologne, Germany; ¹⁴Division of Hematology and Research Foundation, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; and ¹⁵Center for the Study of Myelofibrosis, Biotechnology Research Area, Istituto Di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico S. Matteo Foundation, Pavia, Italy

- Sono un elenco di variabili ben definite (ematologiche, cliniche, molecolari) la cui combinazione **deve essere utilizzata** per stabilire la risposta dell'individuo alla terapia
- Derivano dal **consenso di esperti**
- Sono soggetti a modifiche nel tempo in relazione all'avanzamento dei progressi della terapia (=farmaci più attivi)
- Servono anche per valutare l'efficacia dei nuovi farmaci negli studi clinici, anche registrativi

Table 1. Revised IWG-MRT and ELN response criteria for MF

Response categories	Required criteria (for all response categories, benefit must last for ≥12 wk to qualify as a response)
CR	Bone marrow: * Age-adjusted normocellularity; <5% blasts; ≤grade 1 MF† and Peripheral blood: Hemoglobin ≥100 g/L and <UNL; neutrophil count ≥ 1 × 10 ⁹ /L and <UNL; Platelet count ≥100 × 10 ⁹ /L and <UNL; <2% immature myeloid cells‡ and Clinical: Resolution of disease symptoms; spleen and liver not palpable; no evidence of EMH
PR	Peripheral blood: Hemoglobin ≥100 g/L and <UNL; neutrophil count ≥1 × 10 ⁹ /L and <UNL; platelet count ≥100 × 10 ⁹ /L and <UNL; <2% immature myeloid cells‡ and Clinical: Resolution of disease symptoms; spleen and liver not palpable; no evidence of EMH or Bone marrow: * Age-adjusted normocellularity; <5% blasts; ≤grade 1 MF†, and peripheral blood: Hemoglobin ≥85 but <100 g/L and <UNL; neutrophil count ≥1 × 10 ⁹ /L and <UNL; platelet count ≥50, but <100 × 10 ⁹ /L and <UNL; <2% immature myeloid cells‡ and Clinical: Resolution of disease symptoms; spleen and liver not palpable; no evidence of EMH
Clinical improvement (CI)	The achievement of anemia, spleen or symptoms response without progressive disease or increase in severity of anemia, thrombocytopenia, or neutropenia§
Anemia response	Transfusion-independent patients: a ≥20 g/L increase in hemoglobin level Transfusion-dependent patients: becoming transfusion-independent¶
Spleen response#	A baseline splenomegaly that is palpable at 5-10 cm, below the LCM, becomes not palpable** or A baseline splenomegaly that is palpable at >10 cm, below the LCM, decreases by ≥50%** A baseline splenomegaly that is palpable at <5 cm, below the LCM, is not eligible for spleen response A spleen response requires confirmation by MRI or computed tomography showing ≥35% spleen volume reduction
Symptoms response	A ≥50% reduction in the MPN-SAF TSS††
Progressive disease‡‡	Appearance of a new splenomegaly that is palpable at least 5 cm below the LCM or A ≥100% increase in palpable distance, below LCM, for baseline splenomegaly of 5-10 cm or A 50% increase in palpable distance, below LCM, for baseline splenomegaly of >10 cm or Leukemic transformation confirmed by a bone marrow blast count of ≥20% or A peripheral blood blast content of ≥20% associated with an absolute blast count of ≥1 × 10 ⁹ /L that lasts for at least 2 weeks
Stable disease	Belonging to none of the above listed response categories
Relapse	No longer meeting criteria for at least CI after achieving CR, PR, or CI, or Loss of anemia response persisting for at least 1 month or Loss of spleen response persisting for at least 1 month Recommendations for assessing treatment-induced cytogenetic and molecular changes
Cytogenetic remission	At least 10 metaphases must be analyzed for cytogenetic response evaluation and requires confirmation by repeat testing within 6 months window CR: eradication of a preexisting abnormality PR: ≥50% reduction in abnormal metaphases (partial response applies only to patients with at least ten abnormal metaphases at baseline)
Molecular remission	Molecular response evaluation must be analyzed in peripheral blood granulocytes and requires confirmation by repeat testing within 6 months window CR: Eradication of a pre-existing abnormality PR: ≥50% decrease in allele burden (partial response applies only to patients with at least 20% mutant allele burden at baseline)
Cytogenetic/molecular relapse	Re-emergence of a pre-existing cytogenetic or molecular abnormality that is confirmed by repeat testing

*MF, untreated; †Age-adjusted normocellularity for evidence of CMH implies the absence of pathologic polycythemia; ‡<2% immature myeloid cells; §<100 × 10⁹/L; ||>20 g/L; ¶>100 × 10⁹/L; **>50% reduction in palpable distance; ††>50% reduction in the MPN-SAF TSS; ‡‡>50% increase in palpable distance.

Per riassumere:

- Il **modo di operare** dei medici è ispirato largamente da linee guida, ove disponibili, e/o da indicazioni derivate dal consenso di esperti
- A questi stessi principi si riferiscono largamente le **indicazioni di prescrivibilità** dei farmaci stabilite dalle agenzie regolatorie
- L'uso di **procedure/terapie alternative** può essere preso in considerazione, *in scienza e coscienza*, nel singolo caso e se esistono comunque delle esperienze precedenti documentate, ma non può essere la regola e deve essere giustificato e laddove possibile condiviso
- L'uso di terapie **al di fuori delle linee guida e/o raccomandazioni del consenso** è sperimentale e dovrebbe essere condotto solo all'interno di studi clinici controllati



**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
AIRC Gruppo Istituto Nazionale Tumori

