

**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

Emanuela Sant'Antonio

Ospedale di Lucca



Quali dati ci aiutano a scegliere: terapia proporzionale al rischio.

Trial:

- Bergamo;
- PT-1;
- ANAHYDRET;
- MPD-RC 111;
- MPD-RC 112;
- Fase II pegIFN (MDACC);
- MAJIC-ET;
- Fase II Ruxo (US-IT).

Modelli di stratificazione:

- IPSET thrombosis (2012);
- IPSET revised (2015).

Integrazione fra clinica e genetica:

- ruolo dei fattori di rischio CV;
- mutazioni del gene *CALR*;
- mutazione *JAK2V617F*.

Come si è evoluta nel tempo la stratificazione dei pazienti con ET

Il modello classico

Classe di rischio	Età > 60 anni	Precedente evento vascolare
Basso rischio	No	No
Alto rischio	Uno o entrambi dei fattori di rischio	

Il riconoscimento del ruolo dei **fattori di rischio cardiovascolare** (fumo, ipertensione, diabete, sindrome metabolica, dislipidemia)

Classe di rischio	Età > 60 anni	Precedente evento	Fattori di rischio CV*
Basso rischio	No	No	
Rischio intermedio	No	No	Sì
Alto rischio	Uno o entrambi dei fattori di rischio		

Lo score IPSET thrombosis: integra fattori di rischio CV e mutazione *JAK2*

- 891 pazienti curati in 7 centri specializzati in MPN;
- diagnosi di ET sec. criteri WHO;
- fattori di rischio CV: **ipertensione, diabete e fumo.**

Variabile	Punteggio
Età >60 anni	1
Fattori di rischio CV	1
Precedente trombosi	2
<i>JAK2V617F</i>	2

Classe di rischio IPSET	Punteggio
Basso rischio	0-1
Rischio intermedio	2
Alto rischio	>2

- la conta dei globuli bianchi e delle piastrine non è stata d'aiuto nel predire il rischio vascolare globale;
- **performance migliore** rispetto alla stratificazione classica.

IPSET thrombosis revised:

peso dei fattori di rischio CV e della mutazione di *JAK2* nei pazienti a basso e ad alto rischio

Analisi condotta su 1120 pazienti, 7 centri specializzati in MPN.

i pazienti a **basso rischio** si possono dividere in:

- «**very low**» risk, se non presentano mutazione di *JAK2*;
- «**low**» risk, se *JAK2V617F* mutati.

per i pazienti ad **alto rischio**:

- la **pregressa trombosi** pesa molto più dell'età;
- *JAK2V617F* e fattori di rischio CV hanno un ruolo nei **pazienti ad alto rischio solo per età**.

Classe di rischio	Variabili	Tasso annuale di trombosi (p/a)
Very low	nessun fattore di rischio	0.4
Low	<i>JAK2V617F</i>	1
Intermediate	età > 60 anni, ma non <i>JAK2V617F</i>	2.4
High	<i>JAK2V617F</i> + età > 60 anni o precedente trombosi	3.6

Cosa abbiamo imparato dai trial Anagrelide e Idrossiurea

- 1995, «Bergamo trial»:

HU (+ terapia antiaggregante) riduce sensibilmente il rischio trombotico versus sola terapia antiaggregante, nei pazienti con TE ad alto rischio.

- 2005, PT-1:

confronto fra Anagrelide e HU; diagnosi secondo criteri PVSG.

Nel braccio con Anagrelide: più eventi arteriosi, emorragie ed evoluzioni in mielofibrosi, ma meno trombosi venose.

Considerazioni: possibile inclusione di casi di prePMF; possibile sinergismo fra Anagrelide e aspirina: **tutti i pazienti hanno ricevuto antiaggreganti.**

- 2013, ANAHYDRET:

Anagrelide si dimostra **non inferiore** rispetto ad HU in pazienti con ET (criteri WHO). Considerazioni: popolazione più omogenea, per revisione istologica delle diagnosi; terapia antiaggregante non mandatoria.

Cosa abbiamo imparato dai trial: focus su pegInterferon

- 2016, MPD-RC 112:

risultati preliminari, **efficacia comparabile** di pegIFN e HU come terapia di **prima linea** in 31 pazienti con ET.

Considerazioni: non ancora pubblicati i dati completi.

- 2017, MPD-RC 111:

pegIFN usato come **seconda linea** in 65 pazienti con ET resistenti o intolleranti ad HU si conferma efficace, ma i suoi effetti collaterali possono limitarne l'impiego protratto.

Considerazioni: eventi avversi di grado 3 nel 38% dei casi (ET e PV).

- 2017, pegIFN al di fuori dei trial:

dati di efficacia e tollerabilità confermati anche **nella pratica clinica**, 20 pazienti con ET.

Considerazioni: i risultati dei trial sembrano replicabili al di fuori del setting sperimentale.

Cosa abbiamo imparato dai trial: focus su pegInterferon

- 2017, studio di fase II, monocentrico, US (MDACC):

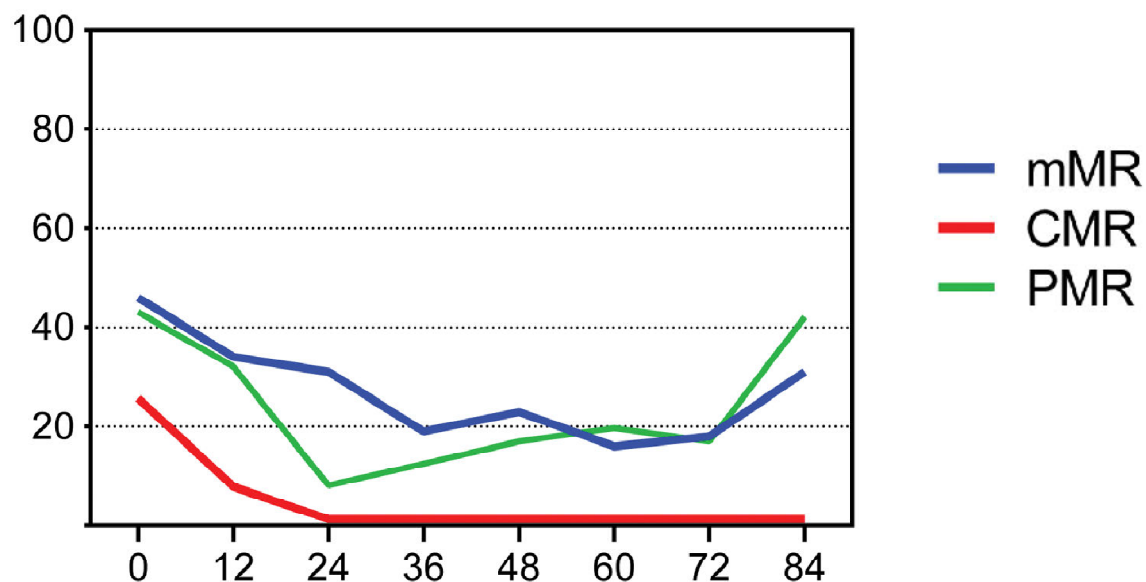
risultati a lungo termine (7 anni) di pegIFN in 40 pazienti con ET, sia in prima linea, sia in pazienti già trattati. Elevato tasso di risposte ematologiche: 80%;

Risposte di buona qualità: durata mediana 58 mesi, 18 pazienti ancora in studio;

Risposte molecolari: 37% (cinetica lenta, mediana 2 anni);

Talvolta, risposte mantenute anche dopo la sospensione del farmaco (mesi / anni);

Interruzione del trattamento per tossicità: 22%, come in studi dal follow up più breve.



Terapia attuale:

le raccomandazioni delle linee guida ELN 2018

come stratificare
i pazienti con TE:



utilizzando lo score IPSET;
viene formalmente riconosciuto il
ruolo dei fattori di rischio CV.

utilizzo dell'aspirina



- rischio **IPSET alto**;

- rischio **IPSET intermedio o basso**, se
fattori di **rischio CV** o
JAK2V617F.

1. nei pazienti ad alto rischio in base ai criteri classici (età >60 anni e/o precedente evento vascolare);
2. nei pazienti a basso rischio se sono presenti fattori di rischio CV o mutazione **JAK2V617F**.

Terapia attuale:

le raccomandazioni delle linee guida ELN 2018

utilizzo terapia
citoriduttiva



1. età >60 anni;
2. evento vascolare;
3. conta piastrinica >1.500.000/mmc.

quali farmaci utilizzare



- prima linea:
- Idrossiurea o Interferone.
 - Anagrelide o Interferone;
 - Idrossiurea (se Interferone in prima linea).

Anagrelide considerata terapia di prima linea appropriata dalla maggior parte degli esperti che hanno contribuito alle linee guida.

... e Ruxolitinib?

pazienti resistenti e/o intolleranti ad Idrossiurea

MAJIC-ET (UK): braccio Ruxo (58 paz) vs braccio BAT (52 paz);
efficacia comparabile a un anno, intesa come normalizzazione emocromo e risoluzione splenomegalia; **eventi vascolari** e **trasformazioni** sovrapponibili;
coorte eterogenea e complessa: criteri BCSH/WHO, fino a 31 anni di malattia, fino a 9 terapie precedenti;
nel braccio Ruxo: **risposte molecolari** parziali e complete, ma **significato clinico incerto**:
un paziente in risposta completa è evoluto in MF.

Studio di fase 2 (USA-IT): dati a lungo termine su 39 pazienti;
efficace e rapido nel controllare i **singoli parametri dell'emocromo**, ma numero contenuto di risposte complete (plt <400.000/mmc);
numero contenuto di eventi vascolari, nessuna trasformazione;
anche in questo studio vi sono state risposte molecolari, dopo terapia protratta;
coorte con caratteristiche più favorevoli.

In entrambi i trial: profilo di **tossicità** di Ruxo **coerente con quanto atteso**.