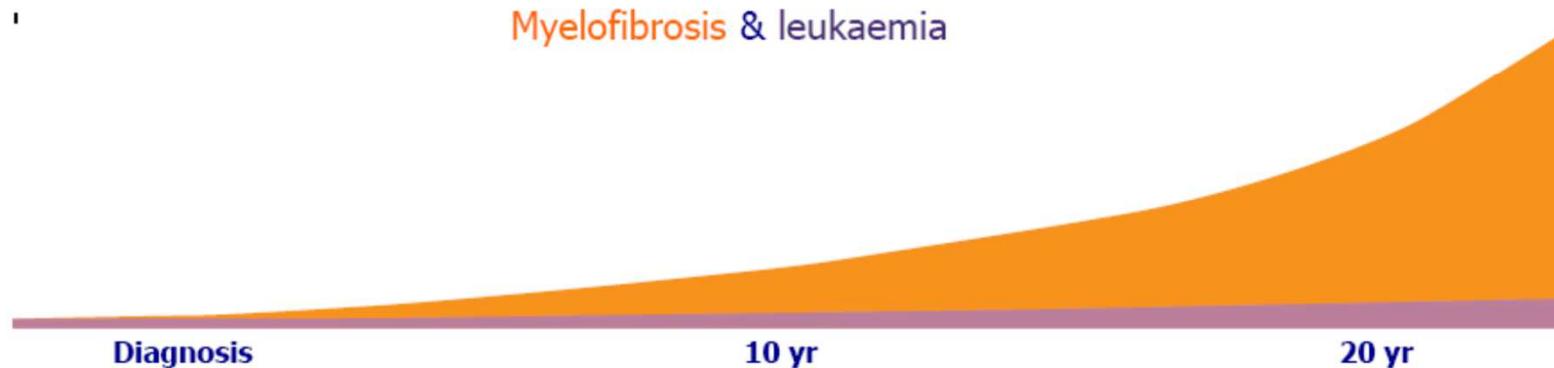
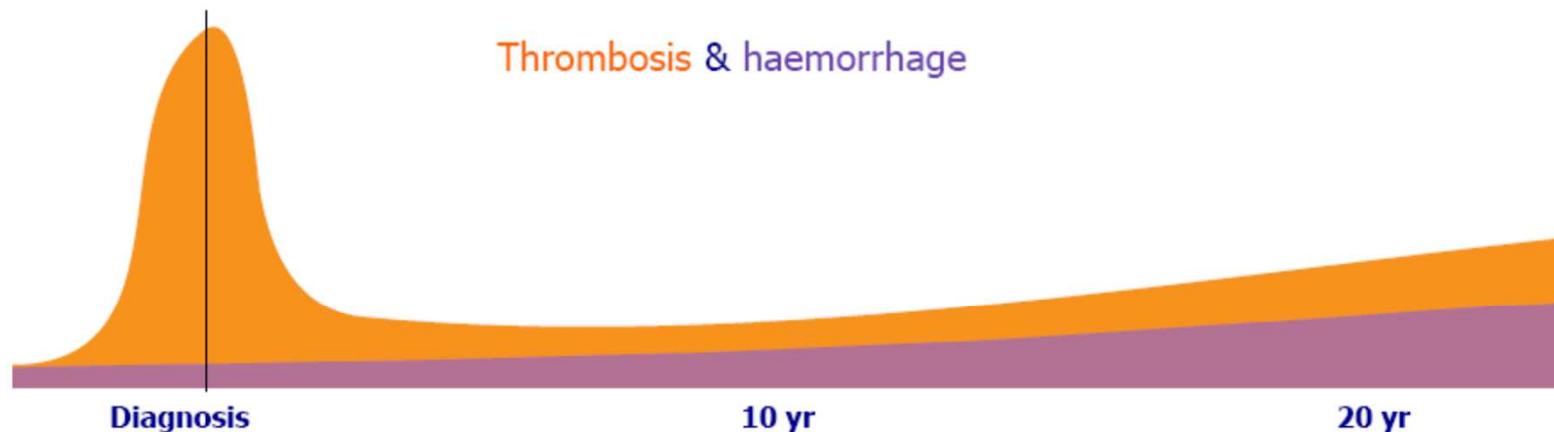


Terapia Farmacologica Policitemia vera e Trombocitemia essenziale

Monica Dr Crugnola
UOC Ematologia e CTMO
AOU Parma

Natural history



POLICITEMIA VERA

Neoplasia mieloproliferativa cronica caratterizzata da eritrocitosi in presenza di trombocitosi e leucocitosi e nel 30% dei casi è presente splenomegalia.

La **storia clinica della malattia** è caratterizzata da complicanze cardiovascolari sostenute da eventi trombotici ed emorragici (ictus, infarto del miocardio, trombosi venose profonde, tromboflebiti superficiali, e trombosi splanchniche, embolia polmonare).

Nel **10%** dei casi la PV può evolvere in mielofibrosi; nel **2-5%** dei casi può evolvere in leucemia mieloide acuta.

DIAGNOSI

CRITERI WHO 2016

Criteri maggiori:

1. Elevati livelli di emoglobina (uomini Hb > 18,5 g/dL / donne Hb > 16,5 g/dL) o di ematocrito (uomini Htc > 49% / donne Htc > 48%) o incremento massa dei globuli rossi > 25% dalla media normale del valore previsto;

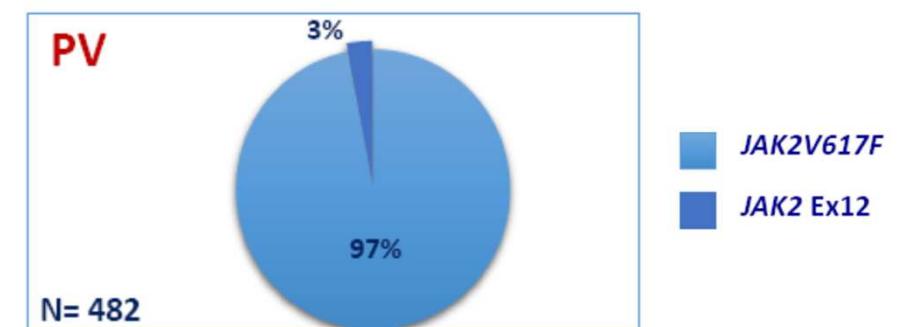
2. Biopsia osteo-midollare che mostra aumentata cellularità con iperplasia trilineare;

3. Presenza di mutazione JAK2V617F o mutazione JAK2 dell'esone 12.

Criteri minori:

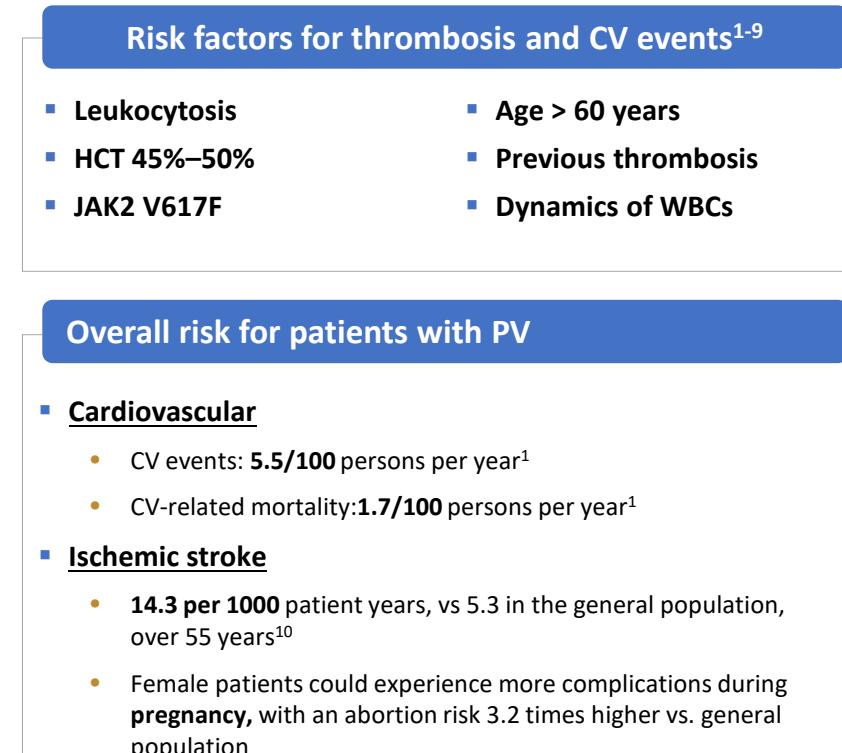
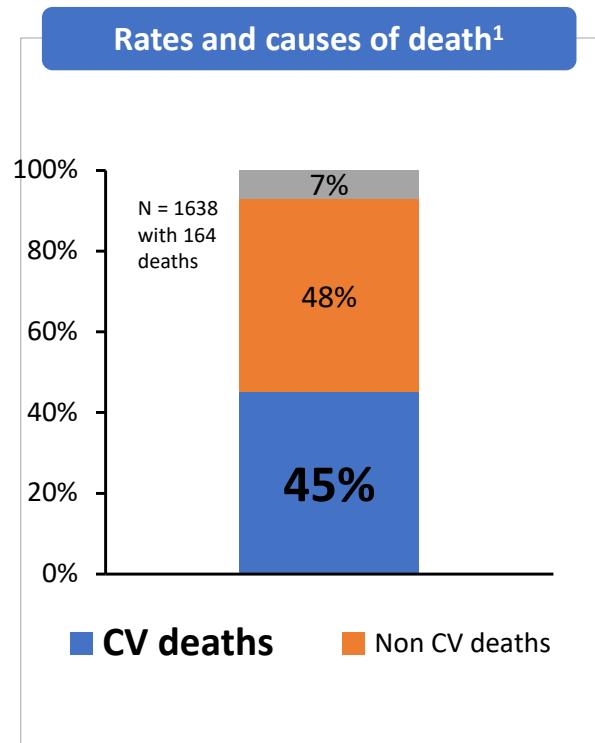
1. Livelli sierici di EPO inferiori al normale.

Requisito diagnostico: Tutti e 3 i criteri maggiori, o primi 2 criteri maggiori e il criterio minore



Principale cause di morte nel paziente con PV:

- 45% per eventi cardiovascolari



1. Marchioli R, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:2224-2232. 2. Barbui T, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:3179-3184. 3. Barbui T, et al. *Blood*. 2012;120:5128-5133.
4. Barbui T, et al. *Am J Hematol*. 2015;90:434-437. 5. Carobbio A, et al. *Blood*. 2008;112:3135-3137. 6. Carobbio A, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:2732-2736.
7. Landolfi R, et al. *N Engl J Med*. 2004;350:114-112. 8. Passamonti F, et al. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1587-1589.
9. Marchioli R, et al. *N Engl J Med*. 2013;368:22-33. 10. Zoraster RM, Rison RA. *J Med Case Rep*. 2013;7:131.

Obiettivo terapeutico nel paziente con PV:

- Ridurre il rischio trombotico
- Migliorare la sintomatologia
- Prevenire /ritardare il rischio di trasformazione in MF/AML

STRATIFICAZIONE DEL PAZIENTE con PV:

BASSO RISCHIO età <60 anni e nessun caso di trombosi

ALTO RISCHIO età ≥60 anni e almeno un caso di trombosi

*** plt > 1.5 mln/mmc*** RISCHIO EMORRAGICO

Fattori di rischio AGGIUNTI

Fattori di rischio NON modificabili

- Età
- JAK2V617F mut.
- Precedente trombosi

WARNING: Fattori di rischio MODIFICABILI

- fumo,
- ipertensione arteriosa
- obesità
- dislipidemia

Consulta con cardiologo

Consulta con
nutrizionista

Educazione del
paziente al
controllo dei
fattori di rischio
cardiovascolare

BASSO
RISCHIO



- Caratteristiche paziente basso rischio:
- età <60 anni
 - No evento TE pregresso

Current Treatment Algorithm in Polycythemia Vera



Phlebotomy to hematocrit <45% in both male and female patients

+

Once-daily aspirin (40-100 mg)

Tefferi A, Blood Cancer Journal

2018

Quali parametri ci permettono di prendere in considerazione l'avvio di una terapia citoriduttiva?

Driver da considerare per l'avvio della terapia citoriduttiva secondo raccomandazioni ELN:

- Eccessivo numero di salassi;
- Scarsa tolleranza ai salassi;
- Splenomegalia progressiva;
- Sintomi clinicamente rilevanti;
- Progressiva piastrinosi ($> 1.500 \times 10^9/L$ o $> 1.000 \times 10^9/L$ con von Willebrand significativamente ridotto ed età >60 anni (<30%) e leucocitosi ($> 15.000 \times 10^9/L$)

**ALTO
RISCHIO**

Caratteristiche paziente alto rischio:

- età \geq 60 anni e/o
- Evento TE pregresso

Current Treatment Algorithm in Polycythemia Vera

Phlebotomy to hematocrit <45% in both male and female patients

+
Once-daily aspirin (40-100 mg)

+
cytoreduction

Add hydroxyurea (500 mg BID starting dose)

Arterial thrombosis history

Consider twice-daily aspirin

Venous thrombosis history

Add systemic anticoagulation

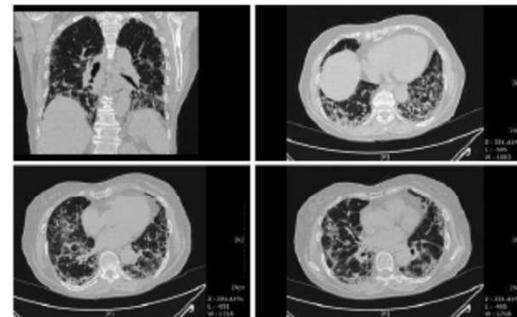
Hydroxyurea intolerant or resistant

Ruxolitinib (INF alpha)
Busulfan

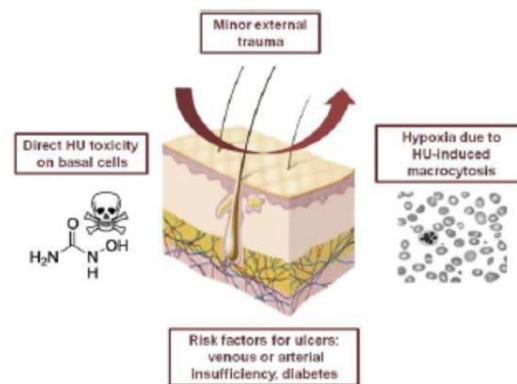
Hydroxyurea-related toxicity in with Ph'-negative MPN

[15-25% dei pazienti]

- Fever
- Pneumonitis

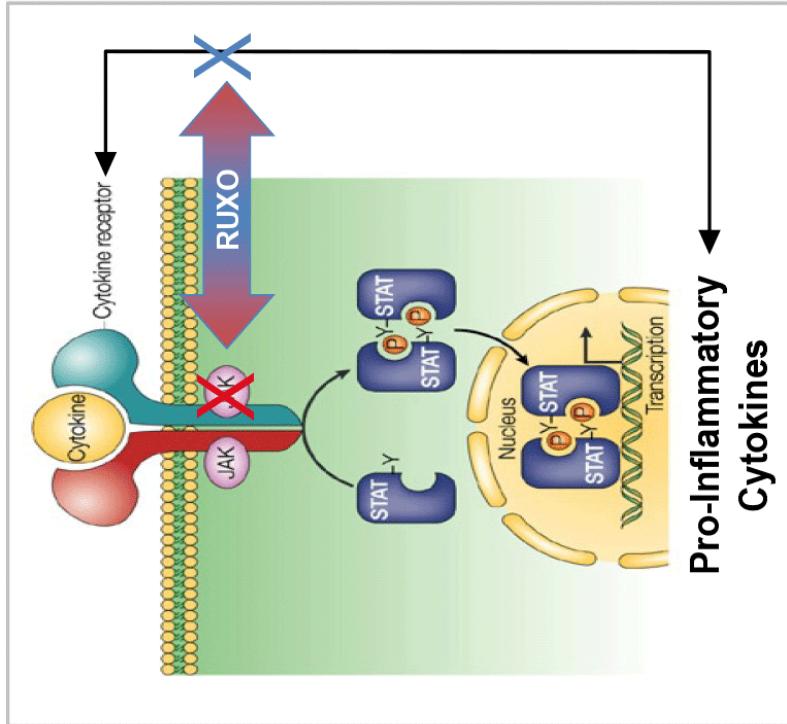


- Mucocutaneus(3-4%)



Ruxolitinib is a JAK1 and JAK2 Inhibitor

- Potential mechanism of action:
 - Inhibits signaling of cytokine and growth factor receptors that use JAK1 and JAK2 for signaling
 - Suppresses the growth (JAK2 inhibition) of malignant cells
 - Down-regulates the cytokines (JAK1 and JAK2 inhibition) that contribute to hypermetabolic state
- Not selective for JAK2V617F (patients with and without JAK2 mutation benefit)



Pesu M, et al. *J Immunol Rev*. 2008;223:132-142.

Ruxolitinib



EFFICACIA rispetto alla BAT negli studi Response:

- Maggiore controllo dell'ematocrito <45% sul lungo termine **in assenza di salassi**
- Maggiore controllo della **sintomatologia** a lungo termine
- Riduzione della splenomegalia a lungo termine

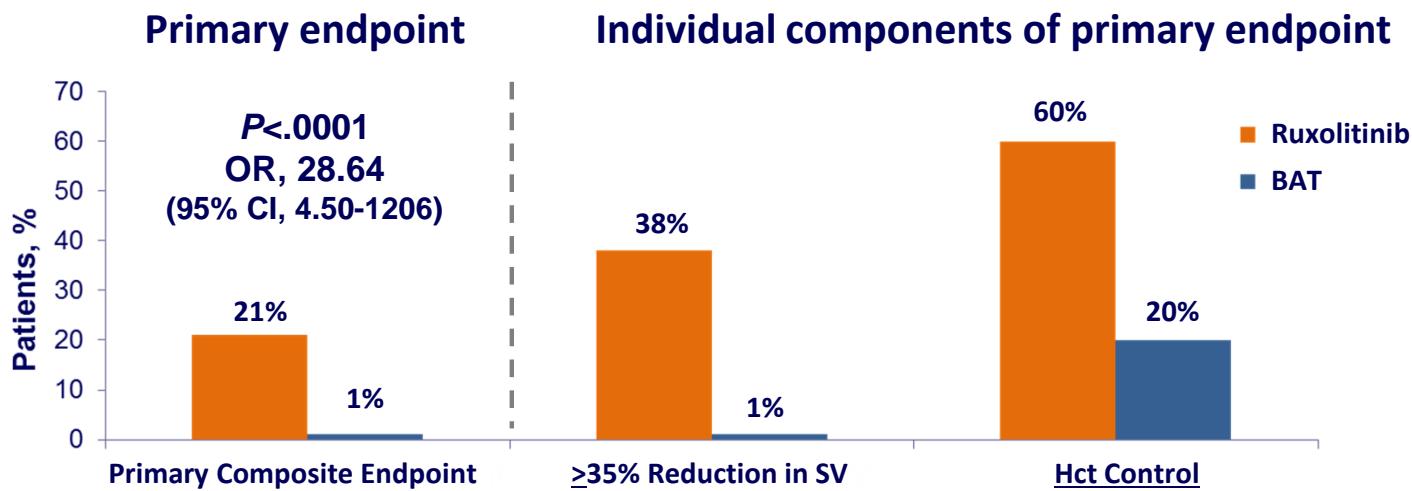


SICUREZZA:

- Buon profilo di sicurezza (in linea con il meccanismo molecolare del farmaco) a lungo termine
- **Eventi Tromboembolici** (per 100 pax/anno) 1,2 Ruxo vs 2,7 braccio cross-over vs 8,2 BAT
- Raccomandazioni prima di iniziare la terapia: screening infettivologico

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.



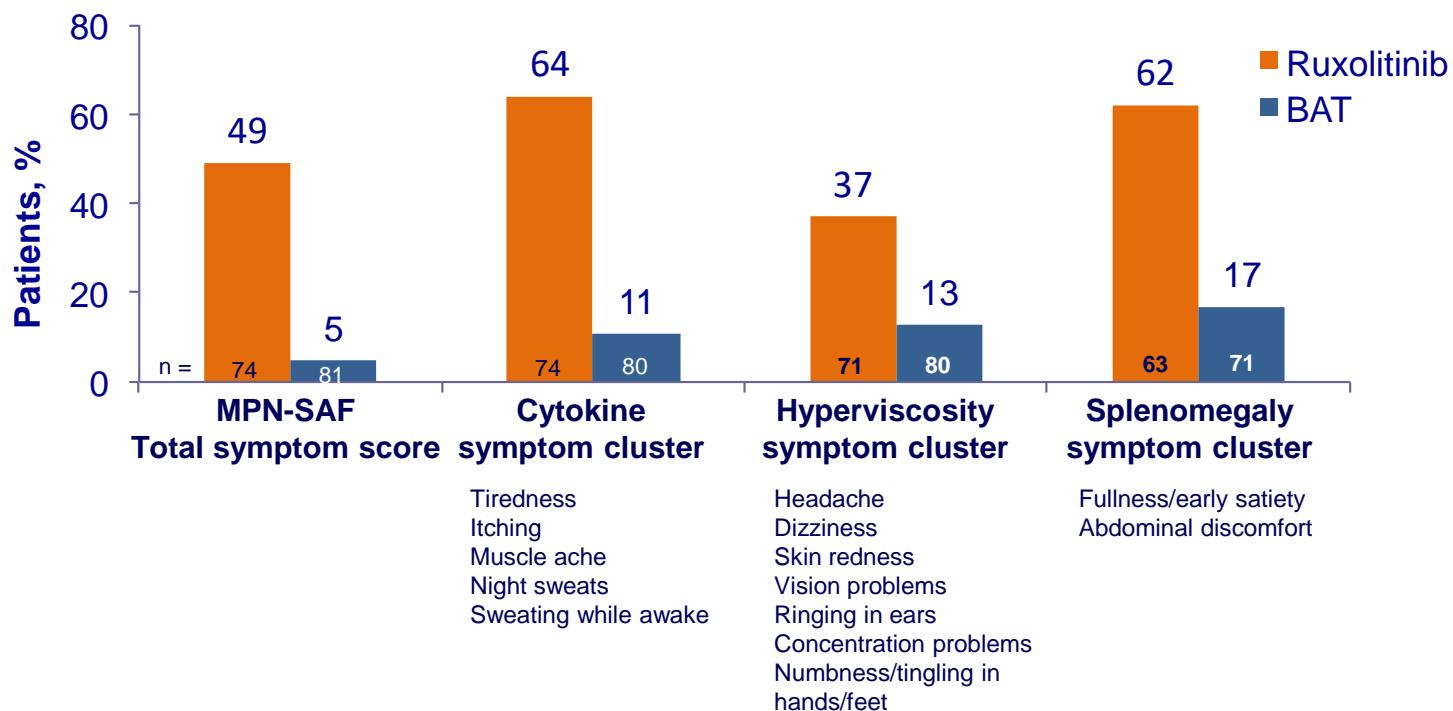
- 77% of patients randomized to ruxolitinib met at least 1 component of the primary endpoint

SV, spleen volume

Vannucchi AM, et al. NEJM, 2015; 372:426-35

Improvement in Symptoms

Percentage of patients with a ≥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

Vannucchi AM, et al. NEJM, 2015; 372:426-35

RESPONSE Study

Thromboembolic and other adverse events

80-Week Analysis

Exposure, Patient-Years	Ruxolitinib (n=110) 227.7		BAT (n=111) 73.6	
	n (exp adjusted rate)	n (exp adjusted rate)	All grades	Grade 3-4
All thromboembolic events	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (8.2)	2 (2.7)
All infections	67 (29.4)	9 (4.0)	43 (58.4)	3 (4.1)
Herpes zoster infection	12 (5.3)	2 (0.9)	0	0
Nonmelanoma skin cancer	10 (4.4)		2 (2.7)	
Patients with previous history	6 (24.2)		1 (22.3)	
Patients without previous history	4 (2.0)		1 (1.4)	
Disease progression	3 (1.3)		1 (1.4)	
Myelofibrosis	1 (0.4)		0	
AML				

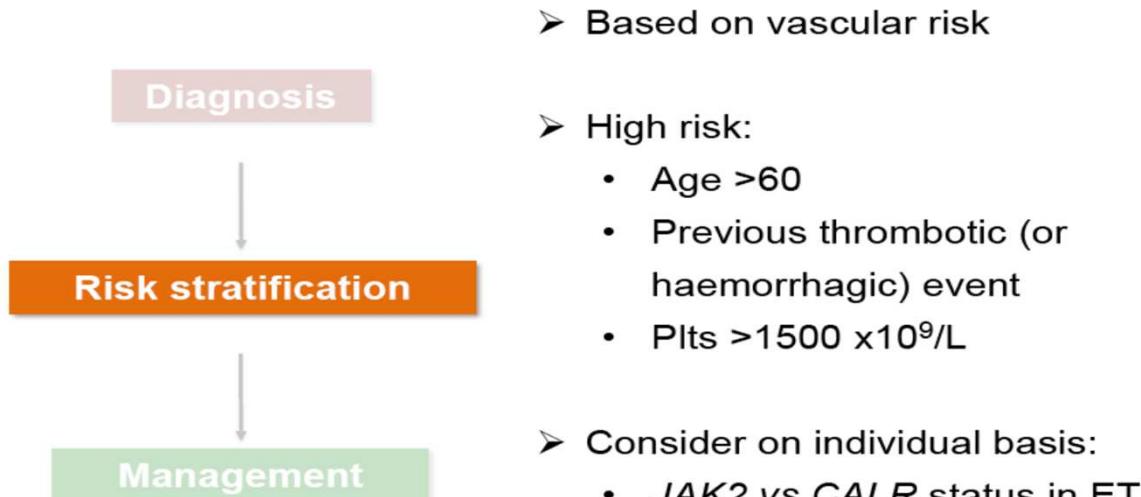
COSA CAMBIA NEL TRATTAMENTO della TROMBOCITEMIA ESSENZIALE?

Neoplasia mieloproliferativa cronica caratterizzata da piastrinosi (> 450.000 mmc)

La **storia clinica della malattia** è caratterizzata da complicanze cardiovascolari sostenute da eventi trombotici ed emorragici (ictus, infarto del miocardio, trombosi venose profonde, tromboflebiti superficiali, e trombosi splancniche, embolia polmonare).

MUTAZIONI CONVOLTE : JAK / CARL / MPL

Nel **10%** dei casi la TE può evolvere in mielofibrosi; nel **1%** dei casi può evolvere in leucemia mieloide acuta.



Farmaci disponibili:

- Cardioaspirina ± Idrossiurea
- Anagrelide
- Interferone
- Busulfano

Goals of Therapy in Patients with PV/ ET

Polycythemia Vera

- To avoid first occurrence and/or recurrence of thrombotic and bleeding complications
- To minimize the risk of acute leukemia and post-PV myelofibrosis
- To control systemic symptoms
- To treat complications (thrombosis/hemorrhage/ULCERE)
- To manage risk situations (pregnancy, surgery)