



**PSDTA Neoplasie Mieloproliferative Croniche**

## **Allegato 8 : Terapia di PMF**

**A cura del Gruppo di Studio Sindromi Mieloproliferative  
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta**

**Anno di pubblicazione 2024**

Per definire il trattamento di PMF, PPV-MF e PET-MF è necessario calcolare la categoria di rischio IPSS e DIPSS e calcolare la scala dei sintomi (MPN-10).

E' raccomandato considerare la profilassi ASA per gli eventi trombotici/emorragici (Bertozzi I et al. *Am J Hematol.* 2017; 92(11):E639-E641) e correggere i fattori di rischio CV.

Anemia: iniziare terapia quando valori Hb < 10 g/dL (secondo linee guida ELN)

- Corticosteroidi (prednisone) (on label) 0.5 mg/Kg/die → effetto solo transitorio
- Eritropoietina biosimilare (off label) 30000-40000/week sc → necessario dosaggio EPO sierica < 125 IU/L. Non evidenza in pazienti con anemia severa trasfusione-dipendente
- Danazolo (off label) 600 mg/die per peso < 80 Kg o 800 mg/die per peso > 80 Kg → ritenzione idrica, irsutismo, aumento della libido, aumento delle transaminasi, cefalea
- Thalidomide (off label) 50 mg/die + Prednisone 25-50 mg/die → risposta anche nei pazienti trasfusione-dipendenti ma transitoria e elevata incidenza di neuropatia
- Terapia trasfusionale → target di Hb in base alla sintomatologia
- Terapia ferrochelante (Exjade – Desferal) → circa il 40% dei pazienti con PMF alla diagnosi sono anemici e il 25% di essi sono trasfusione dipendenti. Quindi una discreta percentuale di pazienti può andare incontro a sovraccarico di ferro. Sebbene non ci siano ancora dati in letteratura riferibili alla sola PMF, considerare una ferrochelazione nei pazienti se aspettativa di vita > 6 mesi, in paziente candidato a HSCT. Da valutare nei pazienti con fabbisogno trasfusionale > 10 sacche in 6 mesi e con ferritina > 1000 (Iurlo A, Cattaneo D. *Clin Med Insights Blood Disorders.* 2017; 26(10):2739-2754).

JAK-inibitori (ruxolitinib, fedratinib, momelotinib)

Ruxolitinib è indicato per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale.

Fedratinib è indicato per il trattamento della splenomegalia correlata alla malattia o dei sintomi in pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata (JAK) o che sono stati trattati con ruxolitinib.

Al momento non è possibile su scheda AIFA richiedere ruxolitinib dopo terapia con fedratinib.

Momelotinib è indicato per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con anemia da moderata a severa che sono affetti da mielofibrosi primaria, mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale e che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus (JAK) o già trattati con ruxolitinib.

Al momento il farmaco è disponibile con protocollo Expanded Access Program (EAP) solo per i pazienti già esposti a ruxolitinib in attesa di rimborsabilità AIFA

**Tabella 1.** Criteri di risposta alla terapia nella PMF

Response Categories	Required Criteria (for all response categories, benefit must last for ≥12 wk to qualify as response)	
CR	<b>Bone marrow:</b> <sup>a</sup> Age-adjusted normocellularity; <5% blasts; ≤grade 1 MF <sup>b</sup> AND <b>Peripheral blood:</b> Hemoglobin ≥10 g/dL and <upper normal limit (UNL); Neutrophil count ≥1 x 10 <sup>9</sup> /L and <UNL; Platelet count ≥100 x 10 <sup>9</sup> /L and <UNL; <2% immature myeloid cells <sup>c</sup>	<b>Clinical:</b> Resolution of disease symptoms; Spleen and liver not palpable; No evidence of extramedullary hematopoiesis (EMH)
PR	<b>Peripheral blood:</b> Hemoglobin ≥10 g/dL and <UNL; Neutrophil count ≥1 x 10 <sup>9</sup> /L and <UNL; Platelet count ≥100 x 10 <sup>9</sup> /L and <UNL; <2% immature myeloid cells <sup>c</sup> OR <b>Bone marrow:</b> <sup>a</sup> Age-adjusted normocellularity; <5% blasts; ≤grade 1 MF <sup>b</sup> AND <b>Peripheral blood:</b> Hemoglobin ≥8.5, but <10 g/dL and <UNL; Neutrophil count ≥1 x 10 <sup>9</sup> /L and <UNL; Platelet count ≥50, but <100 x 10 <sup>9</sup> /L and <UNL; <2% immature myeloid cells <sup>c</sup>	<b>Clinical:</b> Resolution of disease symptoms; Spleen and liver not palpable; No evidence of EMH  <a href="#">See Footnotes on MF-B (4 of 4)</a>

Response Categories	Required Criteria (for all response categories, benefit must last for ≥12 wk to qualify as a response)
Progressive disease <sup>d</sup>	Appearance of a new splenomegaly that is palpable at least 5 cm below the left costal margin (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 x 10 <sup>9</sup> /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 clinical improvement (CI) after achieving complete response (CR), partial response (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
Clinical improvement (CI)	The achievement of anemia, spleen, or symptoms response without progressive disease or increase in severity of anemia, thrombocytopenia, or neutropenia <sup>e</sup>
Anemia response	Transfusion-independent patients: a ≥2 g/dL increase in hemoglobin level <sup>f</sup> Transfusion-dependent patients: becoming transfusion-independent <sup>g</sup>
Spleen response <sup>g,h</sup>	A baseline splenomegaly that is palpable at 5–10 cm, below the LCM, becomes not palpable <sup>i</sup> or A baseline splenomegaly that is palpable at >10 cm below the LCM, decreases by ≥50% <sup>j</sup> A baseline splenomegaly that is palpable at <5 cm below the LCM, not eligible for spleen response A spleen response requires confirmation by MRI or CT showing ≥35% spleen volume reduction
Symptoms response	A ≥50% reduction in the MPN-SAF TSS <sup>j</sup>

**Tabella 2.** Criteri di resistenza e intolleranza a ruxolitinib per l'uso di fedratinib o momelotinib in II linea

**Recidivato:** < 30% di riduzione nelle dimensioni della milza (o < 10% di riduzione nel volume della milza) alla fine del trattamento con ruxolitinib rispetto al basale, dopo una iniziale risposta. I pazienti dovevano aver assunto il trattamento per ≥ 3 mesi.

**Refrattario:** < 30% di riduzione nelle dimensioni della milza (o < 10% di riduzione del volume) alla fine del trattamento con ruxolitinib rispetto al basale e fallimento dei criteri di risposta durante il trattamento con ruxolitinib. I pazienti dovevano aver assunto il trattamento con ruxolitinib per ≥ 3 mesi.

**Intollerante:** trattamento con ruxolitinib per ≥ 28 giorni, complicati sia i) da sviluppo di fabbisogno di trasfusione di globuli rossi (≥ 2 unità/mese per 2 mesi), o ii) da tossicità per eventi avversi (AEs) di Grado ≥ 3, come trombocitopenia, anemia, ematomi, e /o emorragie in corso di terapia con ruxolitinib.

### **\*\*HSCT-Trapianto di cellule staminali**

Il trapianto allogenico di cellule staminali rimane l'unica opzione terapeutica potenzialmente curativa per la mielofibrosi, tuttavia rimane gravato da un elevato tasso di mortalità e morbilità (complessivamente fino al 50%, oltre al rischio di mancato attecchimento o poor graft function), anche perché si tratta sovente di pazienti di età > 60 anni, con patologie concomitanti e con performance status talora non ottimale. Pertanto, il paziente affetto da mielofibrosi potenzialmente candidabile a trapianto deve essere riferito precocemente al medico trapiantologo per stabilire l'idoneità alla procedura. Peraltro negli ultimi anni si sono resi disponibili nuovi trattamenti utilizzabili nel pre trapianto al fine di ridurre le dimensioni spleniche e i sintomi costituzionali, in modo da poter migliorare ulteriormente gli outcome di sopravvivenza.

Va sottolineato il fatto che non esistono studi randomizzati che paragonino il trapianto ad altre terapie né che confrontino condizionamenti mieloablativi VS ridotti o non mieloablativi. Un vasto studio retrospettivo condotto dall'EBMT su 2224 pazienti con mielofibrosi, ha paragonato 781 pazienti trattati con regimi mieloablativi con 1443 pazienti trattati con regimi ad intensità ridotta, senza evidenziare differenze significative in termini di attecchimento, GVHD, TRM e OS, con un trend verso una percentuale più elevata di recidiva con i regimi di condizionamento a ridotta intensità. Uno studio retrospettivo del CIBMTR su 872

pazienti, pubblicato nel 2023 ha concluso che l'associazione busulfano-fludarabina (sia nella versione mieloablatica sia in quella ad intensità ridotta) è associata ad outcomes più favorevoli. Nell'ambito dei condizionamenti ad ridotta intensità in uno studio retrospettivo dell'EBMT pubblicato nel 2021 su 556 pzienti è stato dimostrato un vantaggio per i regimi contenenti busulfano. Recentemente si è infine evidenziato che un condizionamento comprendente 2 agenti alchilanti (busulfano + thiotepa) riduce potenzialmente il rischio di recidiva rispetto ai regimi che contengono un solo alchilante: lo schema TBF (thiotepa-busulfano alla dose di 3.2 o 6.4 mg/kg totali-fludarabina) è quello attualmente di prima scelta anche presso il nostro Centro. Sono in studio regimi di condizionamento potenzialmente meno tossici, contenenti ad esempio il treosulfano in sostituzione del busulfano.

Gli score clinici attualmente a disposizione giocano un importante ruolo nella decisione riguardo all'eventuale trapianto allogenico.

Le raccomandazioni proposte sia dalla consensus ELN/EBMT pubblicata nel 2015 ed aggiornata nel 2023 (in base alla revisione dei dati 2015-2022), sia dalle Linee Guida ELN sulle malattie mieloproliferative Ph negative aggiornate nel 2018, si basano sugli score IPSS, DPSS e DPSS-plus.

Con l'avvento dell'NGS, sono stati proposti gli score MIPSS70 e MIPSS70 + (utilizzabili nei pazienti al di sotto dei 70 anni), che oltre alle caratteristiche cliniche tengono conto delle anomalie citogenetiche e molecolari. Un ulteriore score, il GIPSS, si basa principalmente sulle alterazioni citogenetiche. Questi score sembrano garantire una migliore stratificazione dei pazienti consentendo scelte terapeutiche maggiormente adeguate ed in particolare una migliore selezione dei pazienti candidabili a trapianto allogenico (principalmente le categorie MIPSS70 high e very high – Tefferi Am J Hematol 2021).

Uno score recentemente proposto, utile per ottimizzare il timing del trapianto, è infine il RR6, che valuta la risposta al Ruxolitinib prendendo in considerazione le dimensioni spleniche, le trasfusioni e il dosaggio di Ruxolitinib somministrato al baseline e a 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia.

Di seguito il collegamento per il calcolo degli score MIPSS70: <http://www.mipss70score.it/>,

Inoltre, per le mielofibrosi secondarie a PV ed ET è stato messo a punto lo score MYSEC: <http://www.mysec-pm.eu>

Purtroppo gli score sopra citati risultano utili nel predire la prognosi dei pazienti non trapiantati e nella valutazione dell'indicazione al trapianto, ma resta molta incertezza sul loro ruolo nel predire l'outcome post trapianto.

La consensus del 2015 identificava i seguenti fattori di rischio specifici che determinano un elevato rischio trapiantologico:

- Aver effettuato più di 20 trasfusioni di emazie prima del trapianto
- Trapianto da donatore non HLA-identico
- ECOG PS>2
- Indice di comorbidità elevato (HCT-CI>3)
- Presenza di ipertensione portale
- Splenomegalia>22 cm

Recentemente Gagelmann e colleghi hanno proposto un modello potenzialmente predittivo dell'outcome trapiantologico, che tiene conto di fattori clinici, molecolari e trapianto-specifici (**MTSS score**) e può integrare l'indice di Sorror in questo setting di pazienti:

- Donatore non familiare con mismatch HLA (2 punti)
- Genotipo con mutazione driver non CALR/MPL (2 punti)
- Età > 57 anni (1 punto)
- Leucocitosi (1 punto)
- Trombocitopenia (1 punto)
- Mutazione ASXL1 (1 punto)
- Karnofsky < 90% (1 punto)

L'MTSS score identifica 4 categorie di rischio:

- LOW (0-2): OS a 5 anni 90%, NRM a 5 anni 10%
- INTERMEDIATE (3-4): OS a 5 anni 77%, NRM a 5 anni 22%
- HIGH (5): OS a 5 anni 50%, NRM a 5 anni 36%
- VERY HIGH (6-9): OS a 5 anni 22%, NRM a 5 anni 57%

*Questo score, nonostante alcune limitazioni, è potenzialmente utile per un ulteriore miglioramento della selezione dei pazienti.*

Il seguente link consente il calcolo di tutti gli score necessari alla valutazione del paziente con mielofibrosi potenzialmente candidabile a trapianto allogenico: <https://pmfscorescalculator.com/>

Sulla base delle raccomandazioni del 2023 si forniscono pertanto le seguenti indicazioni in merito al trapianto allogenico:

- I pazienti con mielofibrosi primitiva, score DIPSS intermedio2 o alto, oppure MIPSS70/MIPSS70 plus ad alto rischio sono candidati al trapianto, in particolare se MTSS score basso o intermedio (i pazienti con MTSS score elevato vanno valutati caso per caso in discussione collegiale)
- I pazienti con mielofibrosi secondaria e score MYSEC intermedio2 o alto sono candidati al trapianto.
- I pazienti a rischio DIPSS intermedio 1 o con MIPSS70/MIPSS70 plus intermedio, con rischio MTSS basso (per MTSS superiori si valuta caso per caso in discussione collegiale) dovrebbero essere valutati per un trapianto allogenico su base individuale considerando la preferenza del paziente, la possibilità di arruolamento in protocolli sperimentali, e altre caratteristiche di rischio ( come ad esempio la presenza di mutazione di TP53).
- Per i pazienti di età superiore a 70 anni occorre valutare caso per caso.
- I pazienti in evoluzione blastica devono ricevere terapia di debulking e riconsiderati per il trapianto all'ottenimento di una remissione completa o parziale. Per i pazienti in fase accelerata non è così chiaro il beneficio di una terapia di induzione della remissione pre trapianto.

Per quanto riguarda il timing ottimale per il trapianto:

- tempestivo per i pazienti con rischio DIPSS intermedio2 o alto
- in base a RR6

#### Terapia con JAK-2 inibitori pre trapianto

Il trattamento con JAK-2 inibitori (in particolare ruxolitinib o fedratinib in caso di insufficiente risposta al ruxolitinib) pre-trapianto (bridge-to-transplant) è indicato nei pazienti con splenomegalia sintomatica e/o sintomi costituzionali ed IPSS int-2/alto, per i quali è dimostrato un miglioramento della sopravvivenza in caso di risposta al trattamento rispetto a coloro che non rispondono o perdono la risposta. Inoltre, nei pazienti responsivi a terapia con JAK-2 inibitori può verificarsi un miglioramento del performance status, rendendoli maggiormente eleggibili al trapianto; infine, la terapia con JAK-2 inibitori pre-trapianto può ridurre il rischio di GVHD e di graft-failure mediante la down-regolazione delle citochine infiammatorie.

Tale terapia va iniziata almeno due mesi prima del trapianto e la dose del farmaco deve essere incrementata fino alla massima dose tollerata; il tapering del farmaco dovrebbe iniziare 5-14 giorni prima dell'avvio della chemioterapia di condizionamento pre-trapianto (a seconda degli studi) fino a sospensione appena prima dell'inizio del regime di condizionamento o durante il condizionamento stesso, ed essere pianificato in modo da evitare sindromi da rebound per sospensione troppo rapida del farmaco.

#### Splenectomia pre-trapianto

La splenomegalia imponente può limitare il performance status del paziente e quindi renderlo ineleggibile al trapianto, inoltre può influire negativamente sull'attecchimento. Tuttavia la splenectomia si può associare a significativa morbidità e mortalità legata a sanguinamento, trombosi, complicanze infettive (tali complicanze si verificano nel 30% circa dei pazienti); la mortalità perioperatoria si situa in un range che va dal 5 al 10%. La splenectomia si associa inoltre ad un maggior rischio di PTLD e GVHD post trapianto. Non vi sono studi decisamente a favore o contrari alla splenectomia (o irradiazione splenica) pre trapianto, anche se recenti analisi sottolineano un miglioramento dell'outcome nei pazienti con splenomegalia massiva sottoposti a splenectomia prima della procedura trapiantologica. La splenectomia è pertanto tutt'ora da valutare caso per caso.

L'irradiazione splenica pre-trapianto a scopo citoriduttivo può essere indicata per pazienti selezionati che perdono la risposta ai JAK2 inibitori e non possono essere avviati ad intervento chirurgico.

#### Ferrochelazione pre trapianto

Nei pazienti candidati a trapianto trasfusione-dipendenti è importante il monitoraggio del sovraccarico marziale trasfusionale (mediante risonanza magnetica epatica) e l'utilizzo precoce della ferrochelazione.

#### Monitoraggio post trapianto e gestione della recidiva

Il monitoraggio della malattia minima residua ove possibile deve essere utilizzato per identificare i pazienti che ottengono una remissione completa post trapianto e come marcatore precoce di recidiva.

Recidiva:

- Sospensione terapia immunosoppressiva
- DLI
- Secondo trapianto (in casi molto selezionati)

### Primary graft failure (PRGF) e poor graft function (PGF)

L'incidenza di graft failure nei pazienti con mielofibrosi va dal 2 al 24% a seconda degli studi, che non sono concordi nell'identificare dei fattori di rischio certi per questa complicanza.

La poor graft function si verifica fino al 10% dei pazienti, che possono rimanere trasfusione-dipendenti per lunghi periodi dopo il trapianto. La terapia consiste in un boost di cellule CD34+; più recentemente questi pazienti vengono trattati con eltrombopag ad alte dosi (che attualmente va però richiesto off label in questo setting di pazienti).

### BIBLIOGRAFIA

- Kroger NM, Deeg JH, Olavarria E et al. Indications and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 2015; 29:2126
- Kroger NM, Bacigalupo A, Barbui T et al. Indications and management of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. *Lancet Haematol* 2024; 11: e62
- Bacigalupo A, Innocenti I, Rossi E. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: 2021. *Front Immunol.* 2021 May 4;12:637512
- McLornan DP, Yakoub-Agha I, Robin M. State of the art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. *Haematologica* 2019; 104: 659
- Polverelli N, Farina M, D'Adda M et al. How We Manage Myelofibrosis Candidates for Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Cells.* 2022 Feb 5;11(3):553
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2023; 98: 801
- Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *JCO* 2018; 36: 310
- Passamonti F, Giorgino T, Mora B et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocytemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017; 31: 2726
- Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R. Comprehensive clinica-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 2019; 133: 2233
- Polverelli N, Mauff K, Kroger N et al. Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: a retrospective analysis by the Chronic Malignancies Working Party on behalf of EBMT. *Am J Hematol* 2021; 96(1): 69
- Polverelli N, Hernandez-Boluda JC, Czerw T. Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a Position Paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol* 2023; 10: e59
- McLornan DP, Hernandez-Boluda JC, Czerw T. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions and management strategies for graft failure, poor graft function and relapse: best practice recommendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia* 2021; 35 (9): 2445