



Programma  
Clinical  
Molecular  
Oncology

AGIMM  
AIRC Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

# Terza Giornata Fiorentina dedicata ai pazienti con malattie mieloproliferative croniche

## Nuove Strategie terapeutiche alla Mayo Clinic

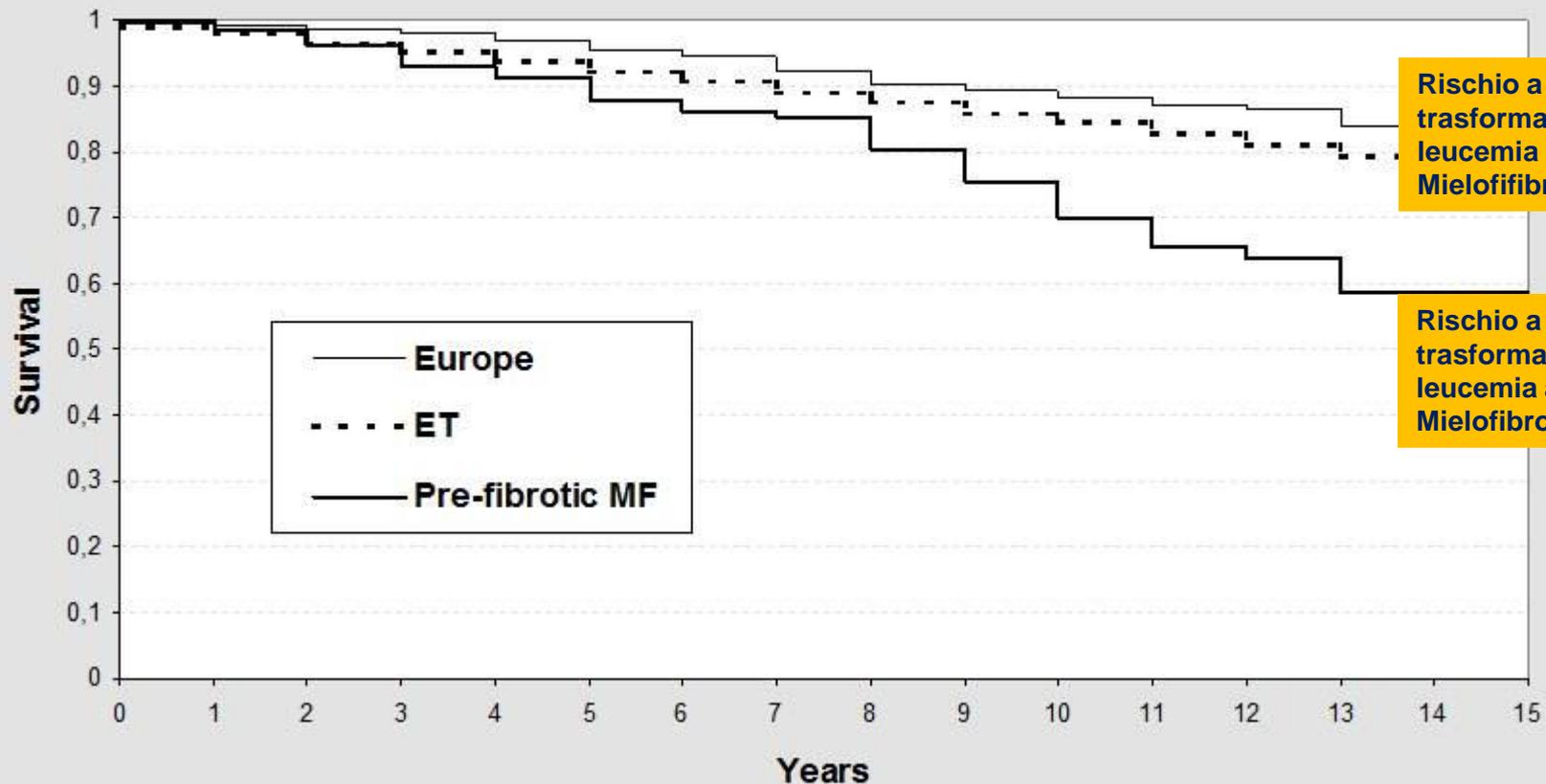
**Ayalew Tefferi**  
**Mayo Clinic, Rochester, MN**



# L'accurata diagnosi istologica distingue forme di trombocitosi con diversa sopravvivenza e rischio di trasformazione leucemica

## ET and pre-fibrotic MF vs Europe\*

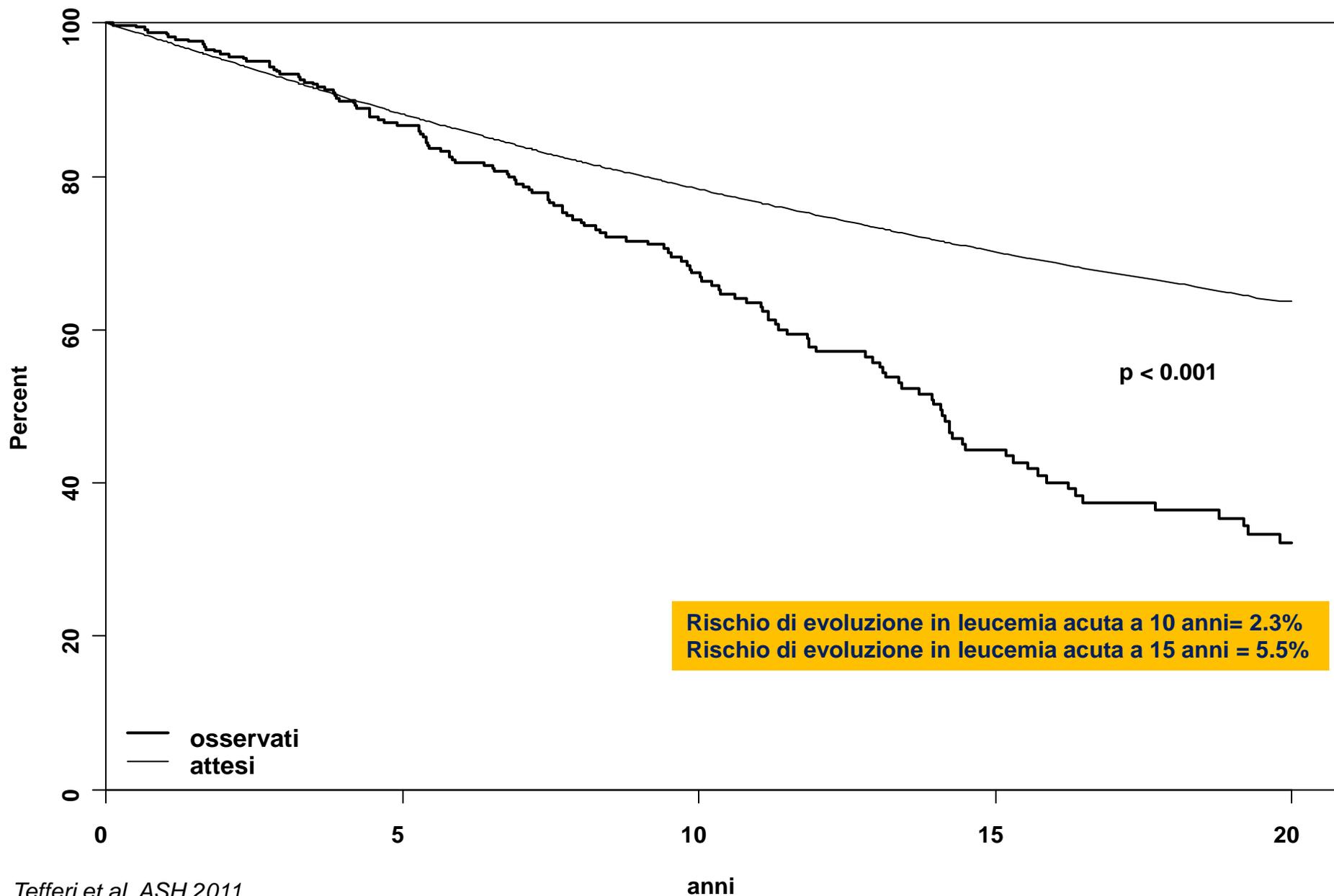
Age- and sex-adjusted actuarial survival curves



Rischio a 10 anni di trasformazione in :  
leucemia acuta < 1%  
Mielofibrosi <1%

Rischio a 10 anni di trasformazione in :  
leucemia acuta 6%  
Mielofibrosi 12%

# Curva di sopravvivenza in 337 pazienti con PV della Mayo Clinic rispetto alla popolazione US di controllo

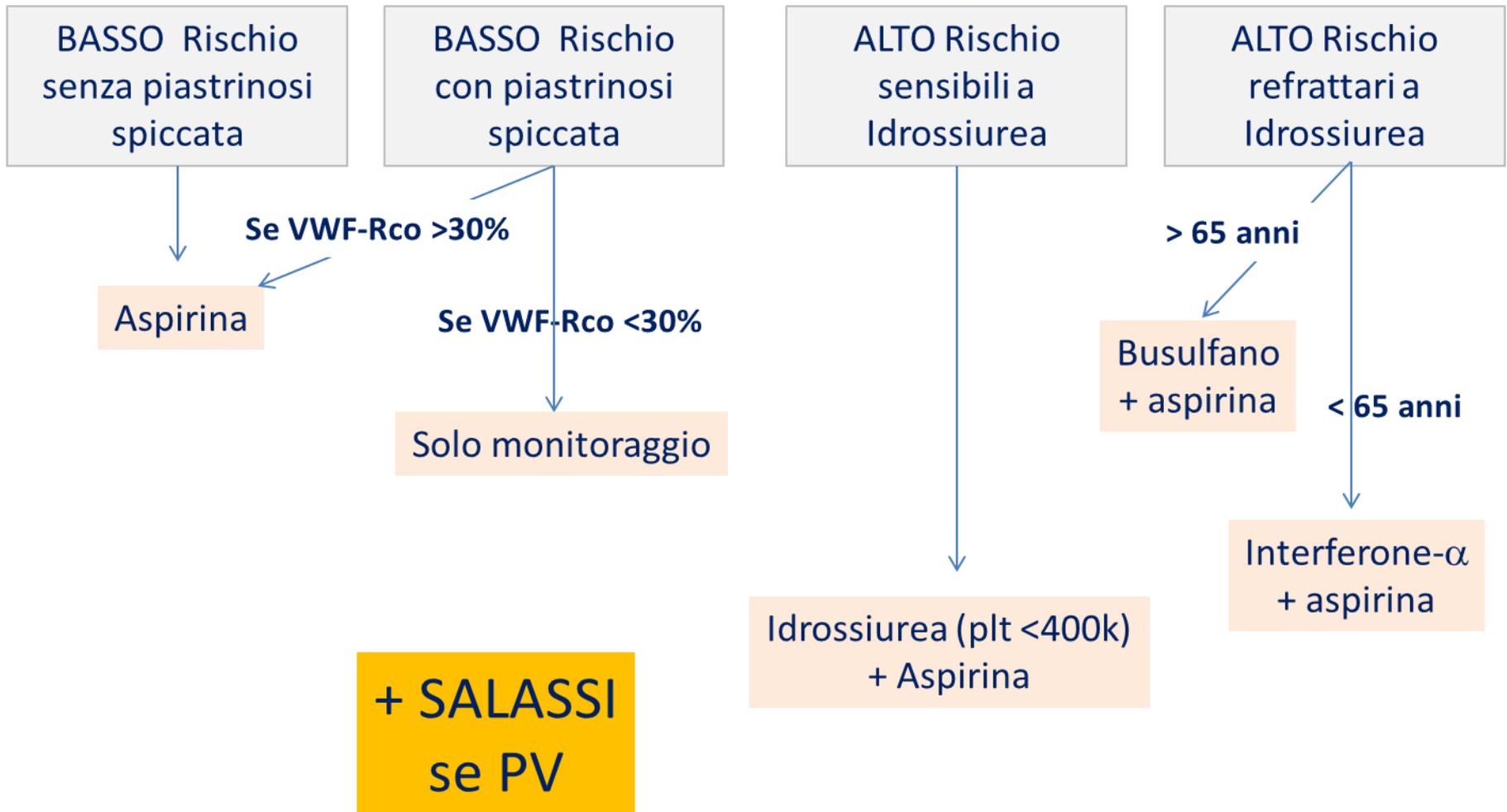


# Stratificazione del rischio trombotico nella PV e nella TE

RISCHIO		
BASSO	Età < 60 anni + non storia di trombosi + conta piastrinica < 1 milione	Il rischio trombotico non è aumentato rispetto ai controlli
ALTO	Età ≥ 60 anni oppure storia di trombosi	Rischio trombotico significativamente aumentato
BASSO CON TROMBOCITOSI ELEVATA	conta piastrinica >1 milione	Rischio trombotico basso????

I dati dimostrano un ridotto rischio trombotico per una conta piastrinica > 1 milione che si può associare alla comparsa di sanguinamenti in caso di terapia con aspirina oppure per la comparsa di una sindrome definita « S. da von willebrand acquisita»

# Algoritmo terapeutico attuale per PV e ET alla Mayo Clinic



VWF-Rco= dosaggio del fattore di von willebrand

# Considerazioni ulteriori circa il trattamento della policitemia vera e della trombocitemia essenziale

1. Quale è il ruolo dell'interferone (Pegasys)?
2. Quale è il ruolo dei JAK2 inibitori?
3. Quanto basso deve essere mantenuto l'ematocrito?
4. Come possiamo ottimizzare ulteriormente la terapia?
5. Quali pazienti possono essere considerati idonei per uno studio clinico?

## PLENARY SCIENTIFIC SESSION:

Tiziano Barbui, et al.

### A Large-Scale Trial Testing the Intensity of Cyto-reductive Therapy to Prevent Cardiovascular Events in Patients with Polycythemia Vera (CYTO-PV trial): Multicenter Italian study Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2012; 120: 4.

Paz. Con PV trattati con idrossiurea o salassi;  $n = 365$

Mantenuti ad Hct  $<45$ ;  $n = 182$

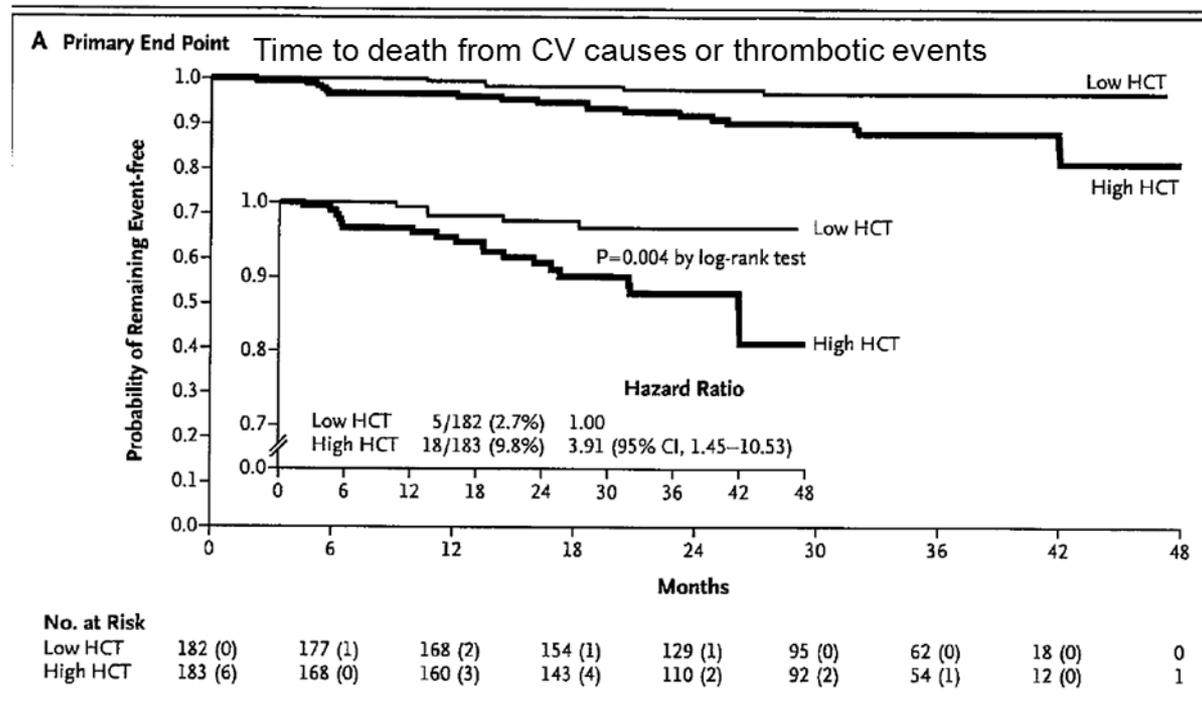
Mantenuti ad Hct 45 to 50;  $n = 183$

FU mediano; 31 mesi

Dose più elevata e frequente di HU nel gruppo basso Hct

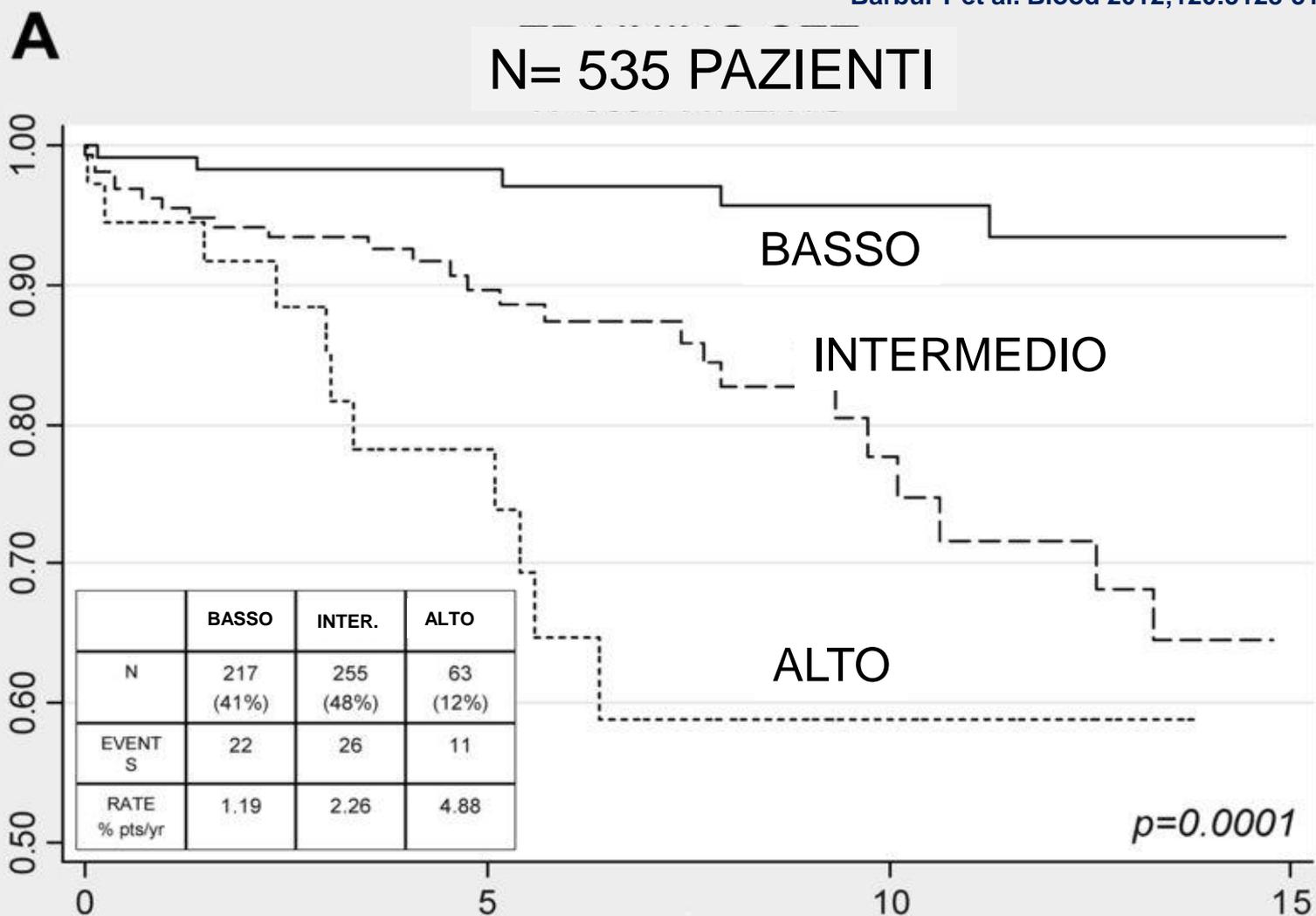
Leucociti più elevati nel gruppo alto Hct  
Nessuna differenza nella conta piastrinica

Nessuna differenza tra i due gruppi in termini di mortalità globale, evoluzione fibrotica o leucemica, emorragia o neoplasie secondarie



# Curve di sopravvivenza libera da trombosi

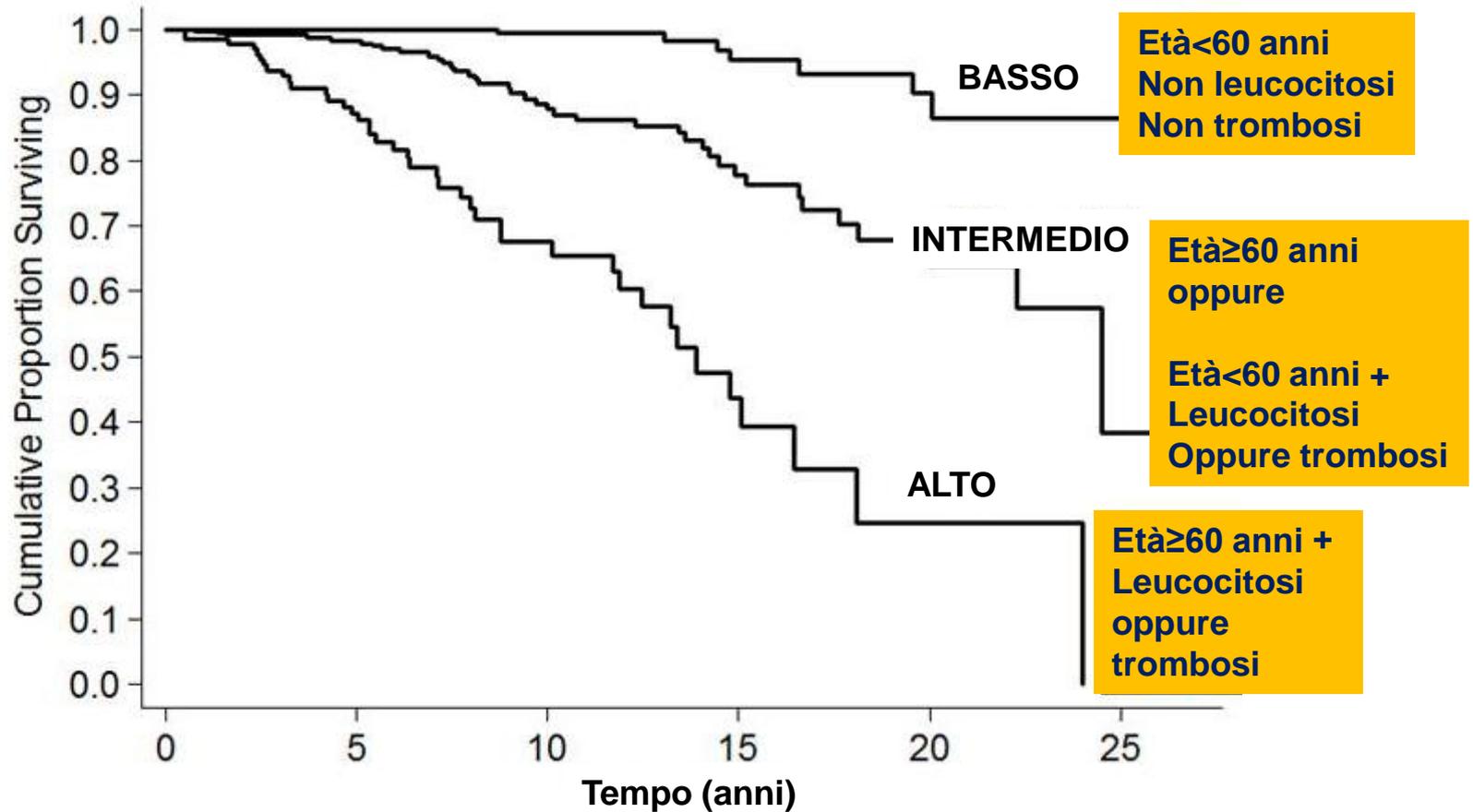
Barbui T et al. Blood 2012;120:5128-5133



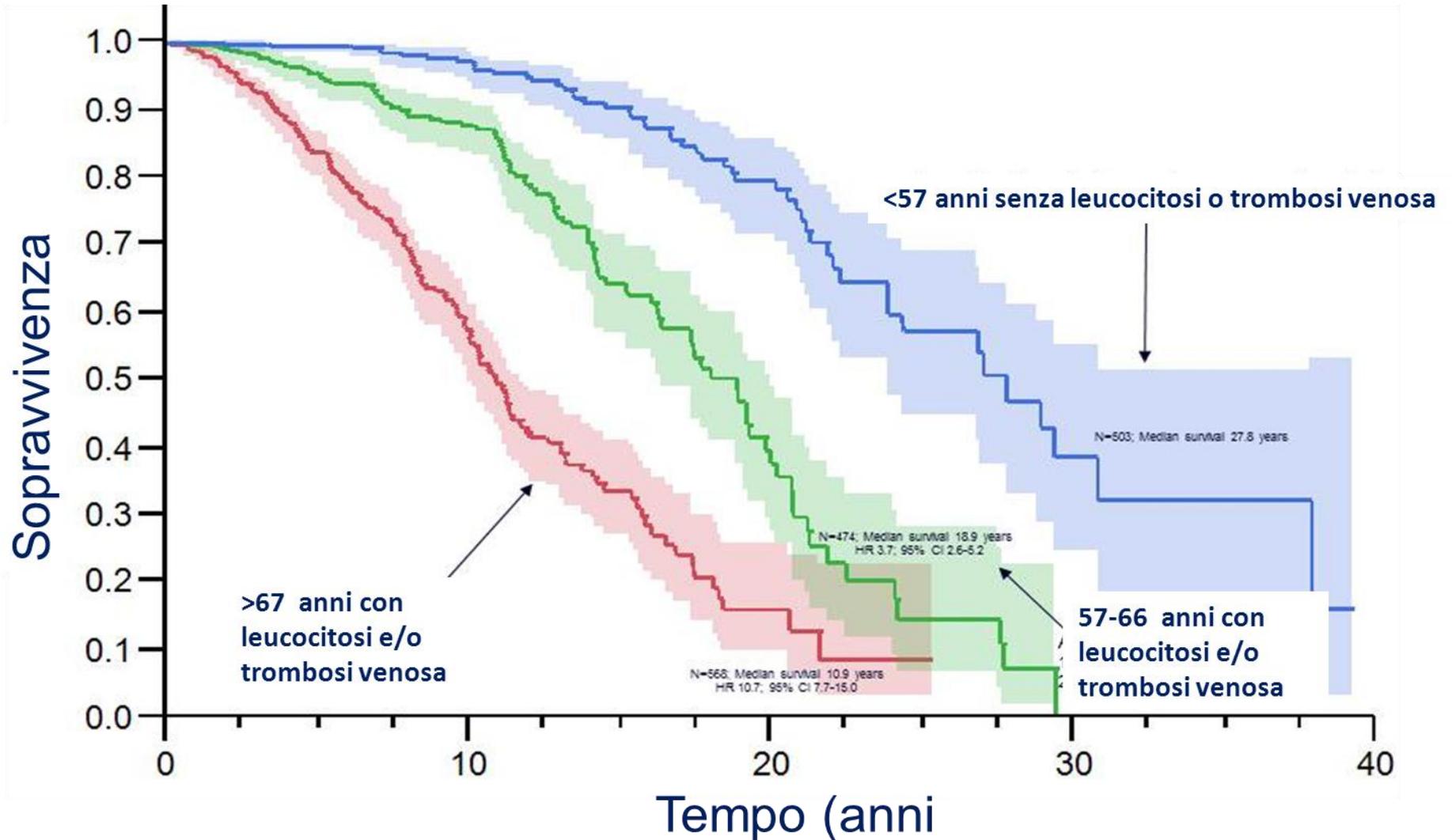
trombosi 2; JAK2V617F 2; età >60 aa 1; fattori di rischio cardiovascolari 1

Basso rischio=punti 0-1; rischio intermedio = punti 2; alto rischio  $\geq$  punti 3

# Nuovo modello prognostico per le TE (IPSET)

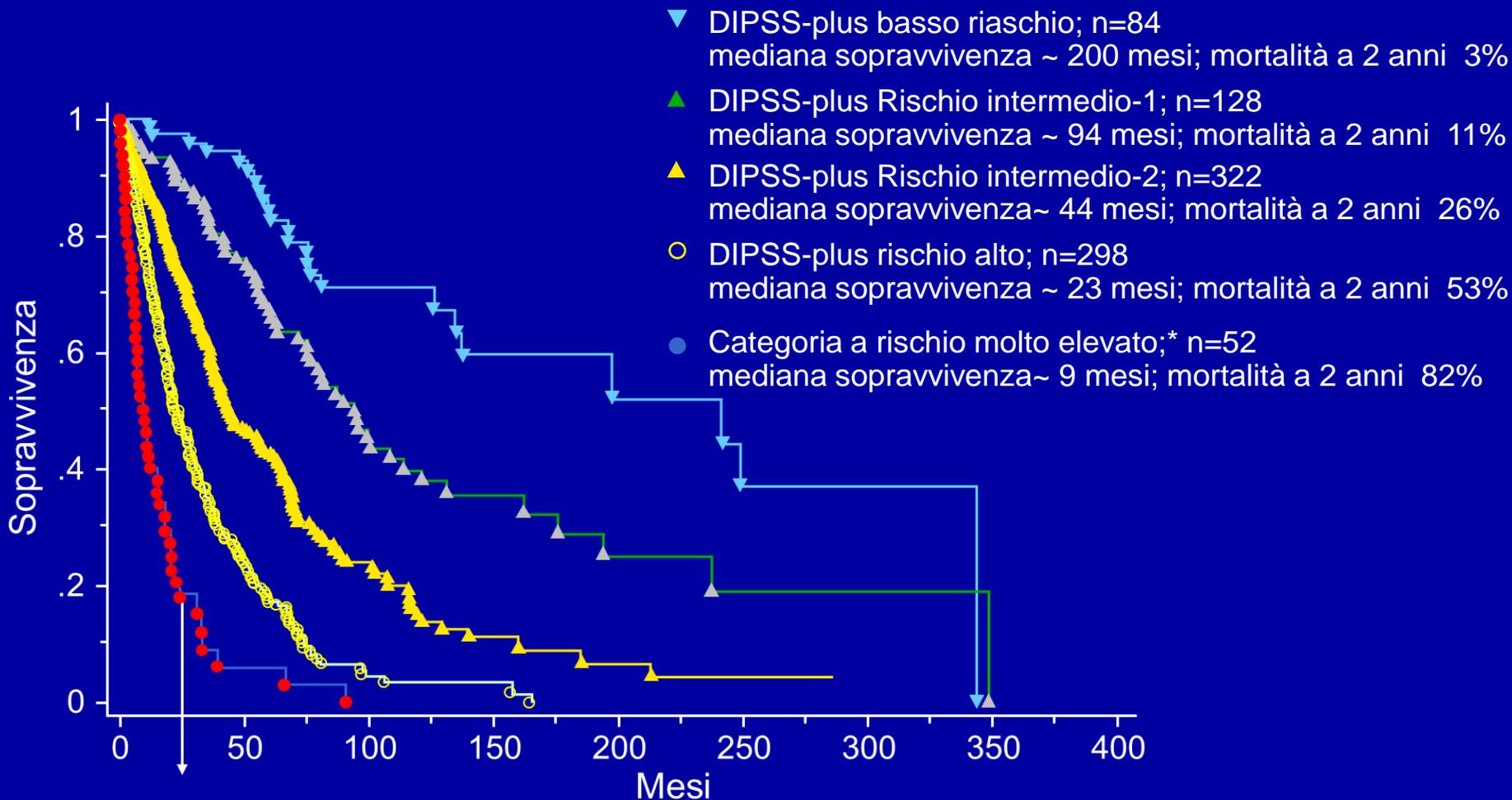


# Curve di sopravvivenza in 1,545 pazienti con PV (basate su 3 fattori di rischio: età, trombosi venosa, leucocitosi)



# Valutazione della sopravvivenza e della prognosi nella mielofibrosi primaria: Esperienza della Mayo Clinic in 884 pazienti

Basato su 8 fattori di rischio: cariotipo, necessità di trasfusioni, hb<10, Plt <100, GB >25, blasti ≥1%, sintomi costituzionali, età>65



Inv(3)/i(17q)  
Cariotipo monosomico  
2 dei seguenti: GB>40mila, blasti > 9%, cariotipo sfavorevole



# Frequenza mutazionale e distribuzione delle mutazioni nei geni *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1* e *IDH2* nella mielofibrosi primaria

***ASXL1*** valutato in 279: mutato in 85 (30.5%)

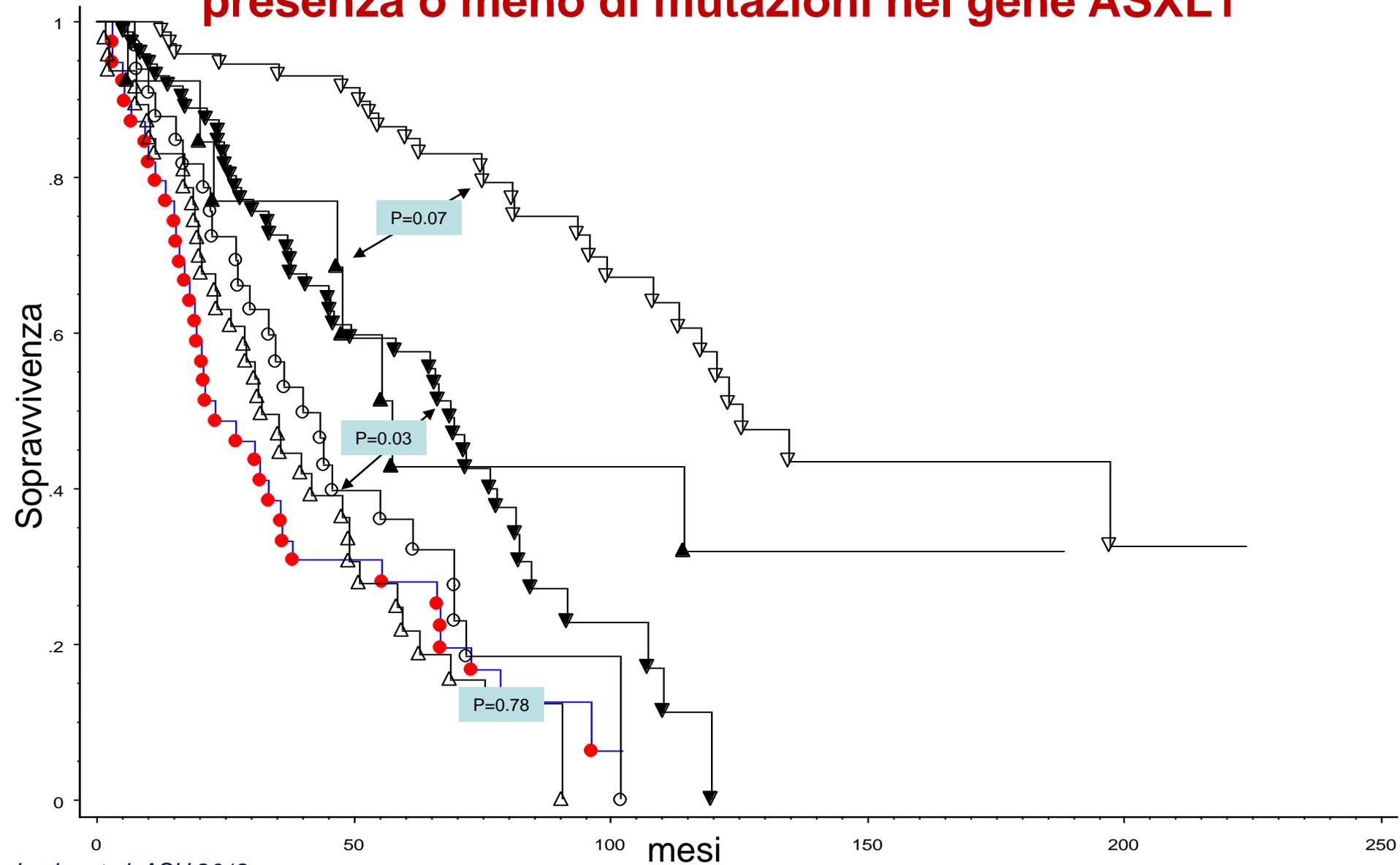
***SRSF2*** valutato in 358: mutato in 52 (14.5%)

***EZH2*** valutato in 270: mutato in 15 (5.6%)

***IDH2*** valutato in 374: mutato in 10 (2.7%)

***IDH1*** valutato in 374: mutato in 7 (1.9%)

# Sopravvivenza stratificata in accordo al DIPSS-plus in 279 pazienti con mielofibrosi primaria sub-stratificati in base alla presenza o meno di mutazioni nel gene ASXL1



# Studio clinico con Pomalidomide (0.5 mg/die) in 58 pazienti con MF e anemia alla Mayo Clinic

**JAK2 V617F**

**MUTATI**

**NON MUTATI**

**42 PAZIENTI**

**16 PAZIENTI**

RISPOSTA nella  
anemia= 24%

NESSUNA  
RISPOSTA

Milza < 10 cm

Milza > 10 cm

RISPOSTA nella  
anemia= 38%

RISPOSTA nella  
anemia= 1%

- Ben tollerata, minima mielosoppressione, neuropatia o trombosi
- Basofilia precoce predice la risposta
- Risposta piastrinica in 58% dei paz con <100k piastrine
- Nessuna risposta sulla splenomegalia
- Una dose di 2 mg non cambia la % di risposta

	JAK2 IC50 (nM)	JAK1 IC50 (nM)	JAK3 IC50 (nM)	TYK2 IC50 (nM)	Altri target	Stato attuale	Risposta sui sintomi	Risposta sulla milza	Risposta sulla anemia	Effetti collaterali
<b>Ruxolitinib</b>	2.8	3.3	428	19	Non riportati	Approvato da FDA	>50%	29% (MRI)	14%	Anemia piastrinopenia "sindrome da sospensione"
<b>SAR302503</b>	3	105	1040	405	FLT3, RET	Studio di fase -3	>50%	39%	0%	Nausea/Diarrea Anemia piastrinopenia > transaminasi > lipasi/ amilasi
<b>Lestaurtinib</b>	<1	–	3	–	FLT3, TRKA VEGFR2, RET	Studio di fase -2	NR	>18%	25%†	Nausea/Diarrea Anemia piastrinopenia
<b>CYT387</b>	18	11	155	17	PKD3, PKC $\mu$ CDK2, ROCK2 JNK1, TBK1	Studio di fase -2	>50%	45%	50%	piastrinopenia cefalea Effetti 1° dose Neuropatia periferica > transaminasi > lipasi/ amilasi
<b>SB1518</b>	23	1280	520	50	FLT3	Studio di fase -2	>50%	32% (MRI)	††	Nausea/Diarrea
<b>LY2784544</b>	–	–	–	–	–	Studio di fase -1/2	NR	>22%	NR	Nausea/Diarrea Anemia Alterati elettroliti > creatinina
<b>XL019</b>	2	134	195	344	–	sospeso	>50%	33%	NR	Neuropatia peiferica
<b>AZD1480</b>	<0.5	1.3	3.9	–	Aurora-A, TRKA FGFR1, FLT4	Studio di fase -1/2				
<b>BMS911543</b>	1.1	356	73	66	None reported	Studio di fase -1/2				
<b>NS-018</b>	<1	33	39	22	SRC, FYN ABL, FLT3	Studio di fase -1/2				

# Effetto sulla trasfusione dipendenza

Risposta in base alla dose (Core Study)	150 mg QD (n=52)	300 mg QD (n=60)	150 mg BID (n=42)	Total <sup>1</sup> (n=166)
Trasfusione dipendenza all'inizio dello studio	24	28	14	68
% di pazienti trasfusione-dipendenti alla settimana 12	63%	75%	57% <sup>2</sup>	68%
Aumenti minimo di 2 g/dL di emoglobina alla settimana 8	11%	8%	14%	13%
Risposta sulla anemia in accordo ai criteri IWG-MRT	48%	55%	36%	48%

- Dei pazienti trasfusione-dipendenti che non non raggiungono una completa trasfusione indipendenza, il 23% ottiene almeno il 50% di riduzione nella richiesta trasfusionale in periodi di 3 mesi

Inizio e durata della risposta (Core and Extension Study)	mediana	Min-Max
Tempo della risposta confermata (12 settimane) (Core; giorni) <sup>3</sup>	85	85-353
Durata del periodo libero da trasfusioni (12 settimane) (Core and Extension; giorni) <sup>3</sup>	Non arraggiunta	85-988*

- 3 soggetti aggiuntivi raggiungono la trasfusione indipendenza alla 12<sup>o</sup> settimana durante la fase di estensione dello studio

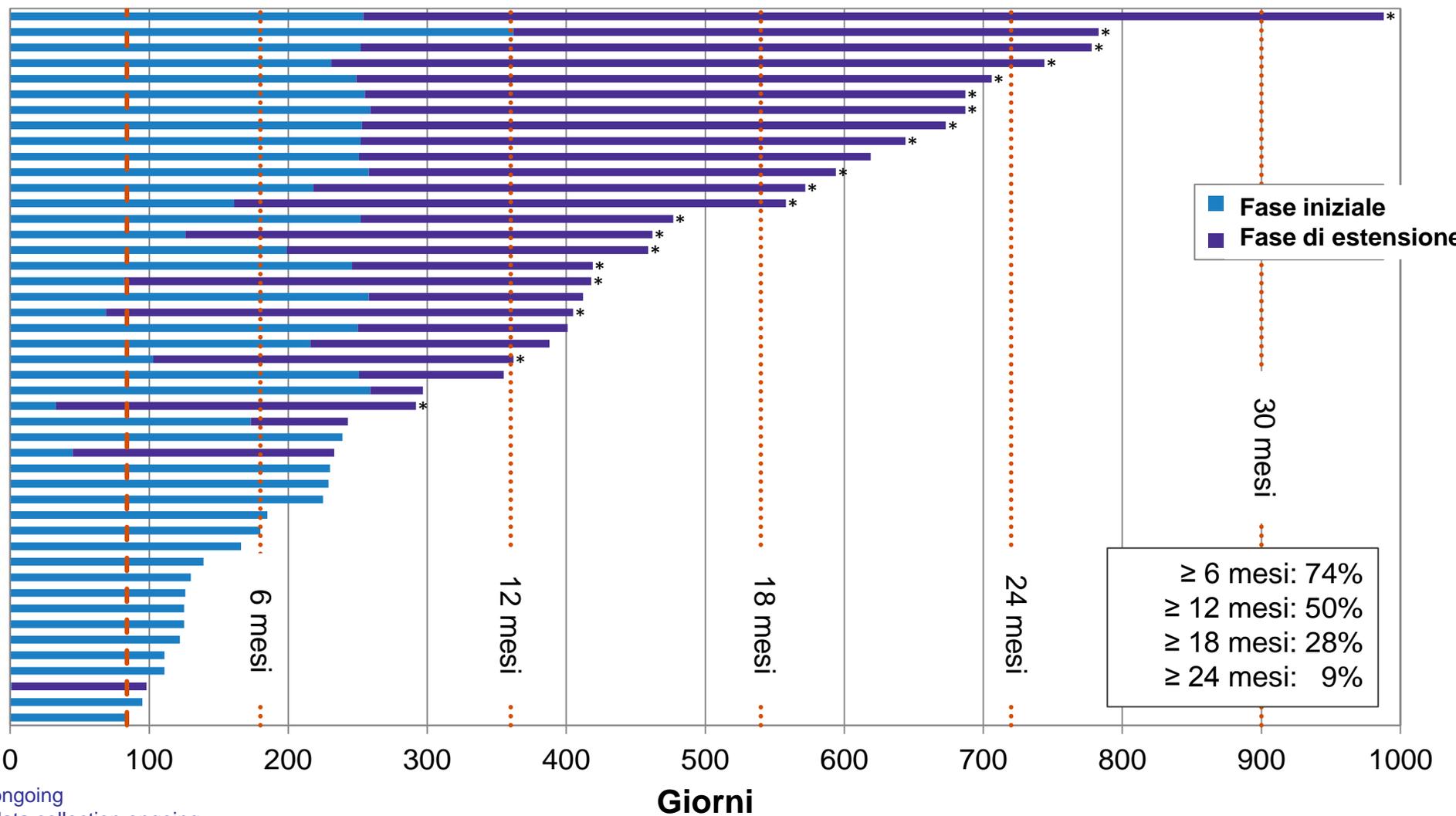
<sup>1</sup> Include 100mg QD (n=3), 200mg QD (n=3), e 400mg QD (n=6) di dose

<sup>2</sup> non statisticamente significativovs. 300mg QD

<sup>3</sup> data basata sulla risposta

\* In corso al Novembre 2012

# Durata massima del periodo libero da trasfusioni (soggetti che hanno risposto fin dall'inizio della fase iniziale dello studio; n=46)



\*ongoing  
†data collection ongoing