



**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

# La terapia attuale

***Margherita Maffioli***

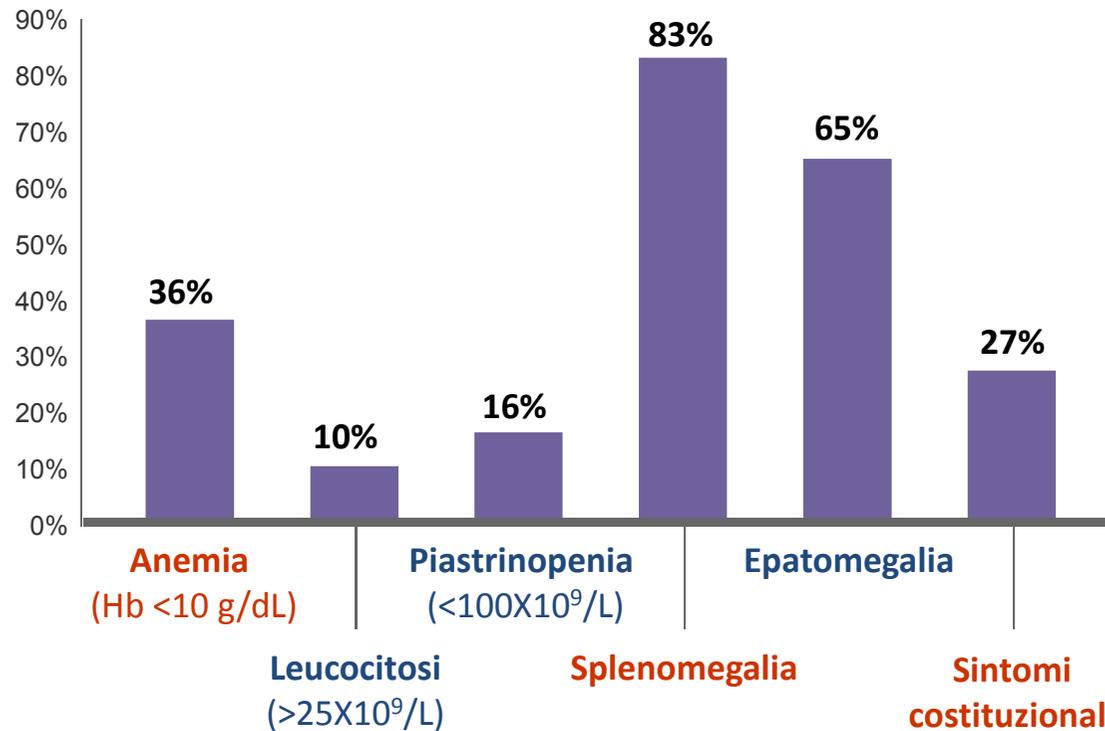
S.C. di Ematologia

ASST dei Sette Laghi

Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi  
Università degli Studi dell'Insubria, Varese



# Eterogeneità clinica nella mielofibrosi



Pazienti valutati: n = 525

Passamonti *et al*, Blood 2010;115:1703-8

## Come individuare i pazienti da avviare a strategie terapeutiche differenti?

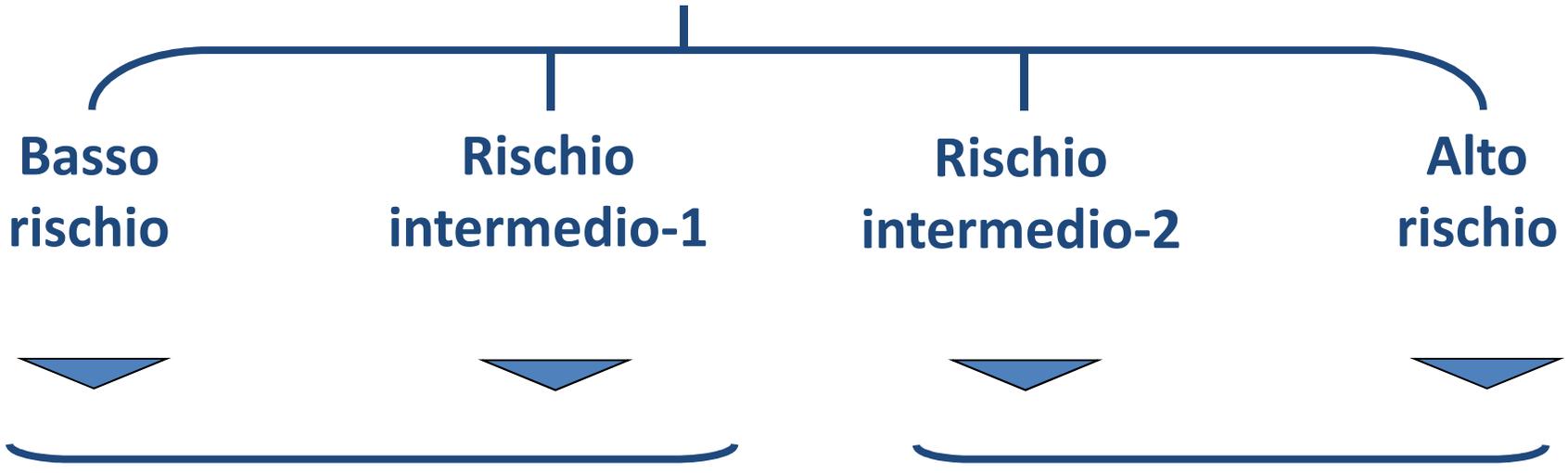
	IPSS	DIPSS	DIPSS Plus
Età superiore a 65 anni	✓	✓	✓
Globuli bianchi superiori a 25.000/mmc	✓	✓	✓
Emoglobina inferiore a 10 g/dL	✓	✓	✓
Presenza di blasti su sangue periferico $\geq 1\%$	✓	✓	✓
Presenza di sintomi sistemici (febbre, sudorazioni notturne, perdita di peso)	✓	✓	✓
Piastrine inferiori a 100.000/mmc			✓
Alterazioni citogenetiche sfavorevoli			✓
Dipendenza dalle trasfusioni			✓

Cervantes F *et al*, Blood 2009;113:2895-2901

Passamonti *et al*, Blood 2010;115:1703-8

Gangat N *et al*, J Clin Oncol 2011;29(4):392-7

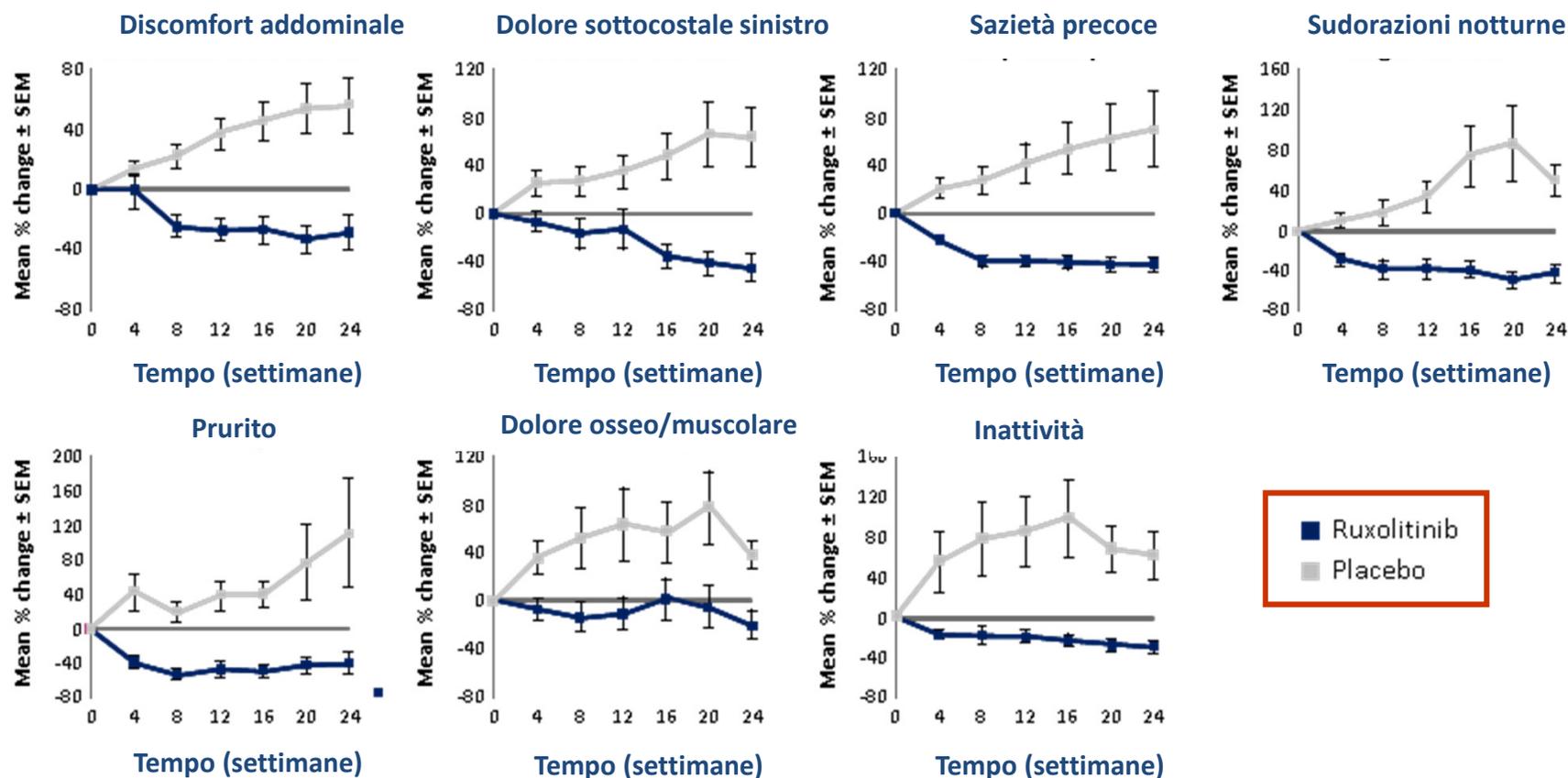
# Diagnosi di Mielofibrosi



- Osservazione
- Terapie convenzionali (es. idrossiurea)
- Ruxolitinib in presenza di aumento delle dimensioni della milza e/o sintomi costituzionali (IPSS intermedio-1)
- Terapie sperimentali

- Valutare l'opzione trapiantologica (età, altri problemi clinici, donatore)
- Ruxolitinib in presenza di aumento delle dimensioni della milza e/o sintomi costituzionali
- Farmaci anti-anemici
- Terapie sperimentali

# Studio COMFORT-I: riduzione della sintomatologia\* nel tempo in corso di terapia con Ruxolitinib

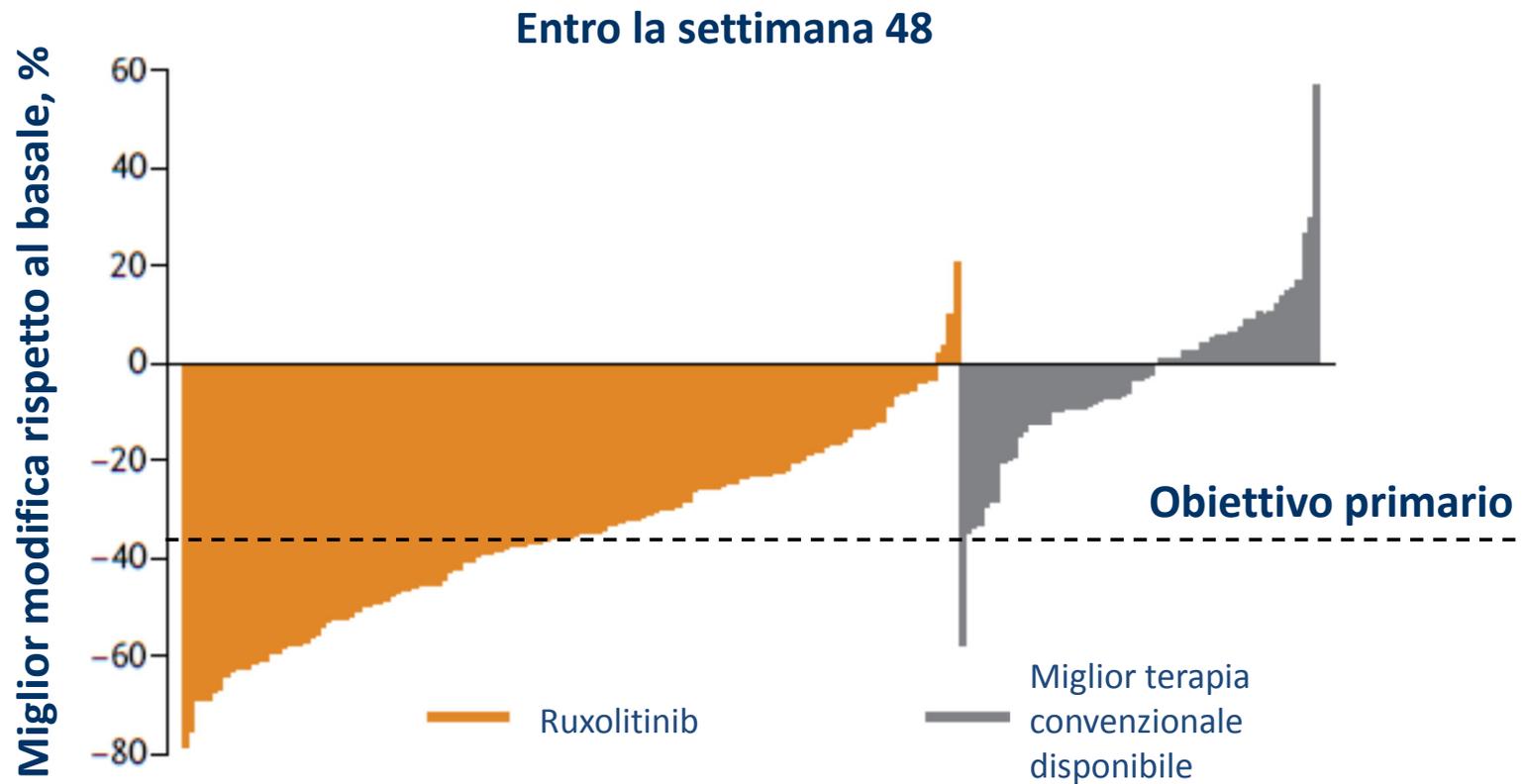


TSS: Total Symptoms Score; PGIC: Patient Global Impression of Change.

\* Valutata con il questionario Modified MFSAF v2.0

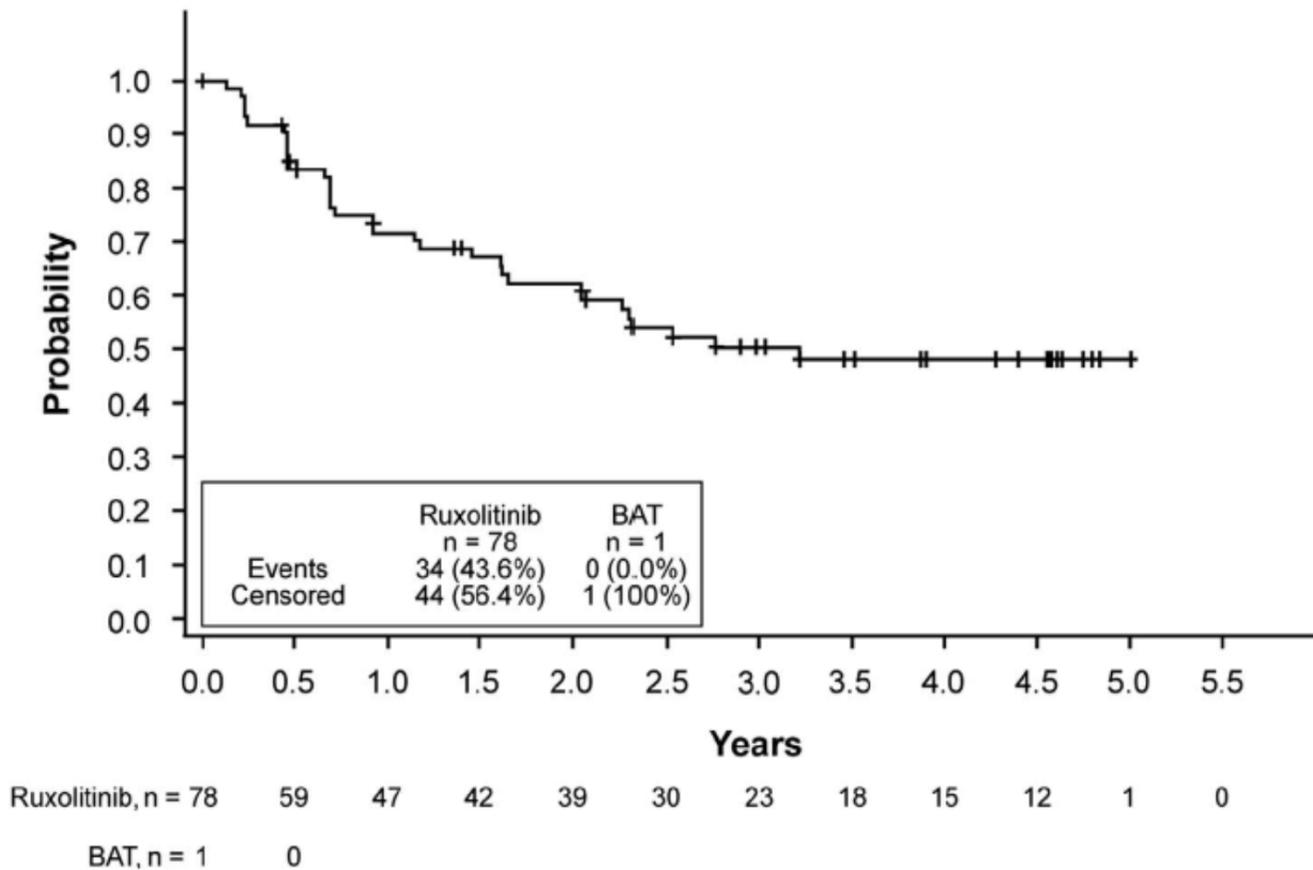
Mesa RA *et al*, J Clin Oncol. 2013; 31(10):1285-92

# Ruxolitinib nello studio COMFORT-II: Riduzione delle dimensioni della milza



# Durata della risposta splenica in corso di terapia con Ruxolitinib

Risultati dello studio COMFORT-II a 5 anni di *follow up*



**Probabilità a 5 anni di mantenere una risposta splenica: 48%**

# Ruxolitinib: *follow up* a 5 anni degli studi COMFORT-I e -II

- Il 53% dei pazienti ottiene una risposta in termini di riduzione della splenomegalia  $\geq 35\%$  in corso di trattamento
- Riduzione dei sintomi nella maggior parte dei pazienti
- Miglioramento della sopravvivenza – analisi *post hoc* e retrospettive suggeriscono di sì
- Possibile effetto su fibrosi e carica di alleli mutati nel lungo periodo
- La probabilità di mantenere la risposta sulla splenomegalia a 5 anni è del  $\sim 50\%$
- Non efficace nel trattamento di anemia/trasfusione-dipendenza
- Mielotossicità (piastrinopenia) limita il mantenimento della dose
- Eventi avversi di grado 3-4: anemia (22%), piastrinopenia (15%), polmonite (6%)
  - ↳ L'anemia in corso di terapia con Ruxolitinib, spesso precoce nel corso del trattamento, non comporta un peggioramento della prognosi
  - ↳ Nessun caso di anemia o piastrinopenia di grado 3-4 di nuova insorgenza dopo 42 mesi di trattamento

# Trattamento dell'anemia nella mielofibrosi

- Corticosteroidi
- Danazolo
- Eritropoietina

} ≈30-40% risposte, transitorie

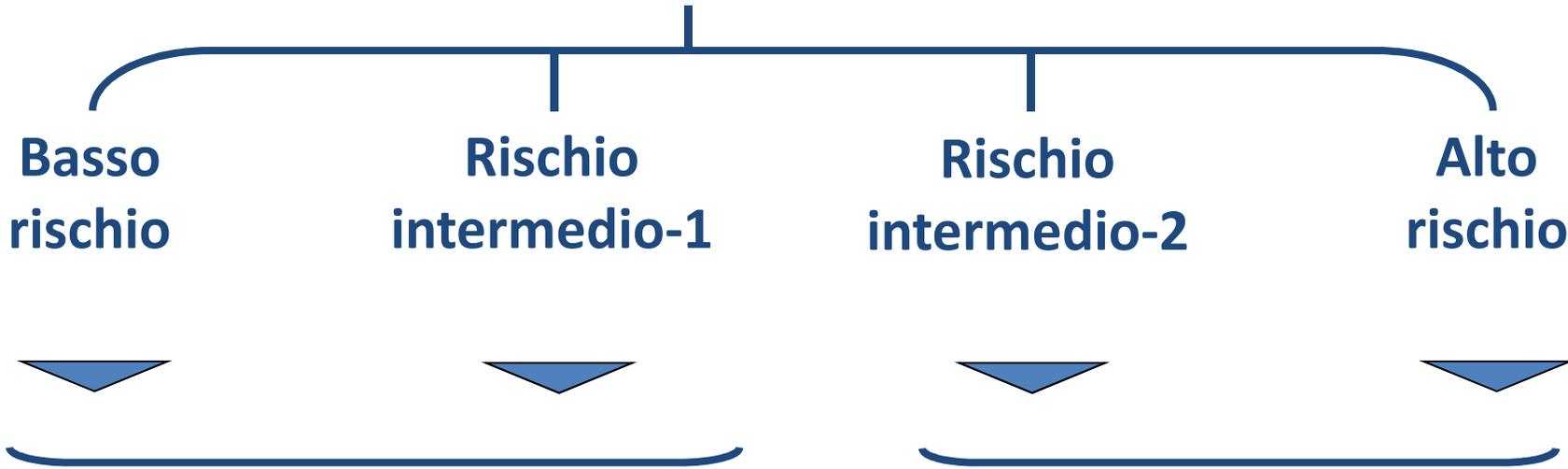
- Talidomide + Prednisone
- Lenalidomide
- Pomalidomide\*

} ≈ 20% risposte

\* no differenza vs placebo in uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti con mielofibrosi e trasfusione-dipendenza

Fontana et al, Hematology 2011; Shimoda et al, Int J Hematol. 2007 May; 85(4):338-43; Cervantes et al, Br J Haematol. 2005 Jun;129(6):771-5; Hasselbach et al, Am J Hematol. 2002 Jun;70(2):92-9; Damaj et al, Eur J Haematol. 2002 Apr;68(4):233-5; Cervantes et al, Haematologica. 2000 Jun;85(6):595-9; Tsiara et al Acta Haematol. 2007;117(3):156-61; Cervantes et al Br J Haematol. 2006 Jul;134(2):184-6; Mesa et al, Blood. 2010 Nov 25;116(22):4436-8; Tefferi et al, Blood. 2006 Aug 15;108(4):1158-64; Mesa et al, Blood. 2003 Apr 1;101(7):2534-41; Marchetti et al, J Clin Oncol. 2004 Feb 1;22(3):424-31.

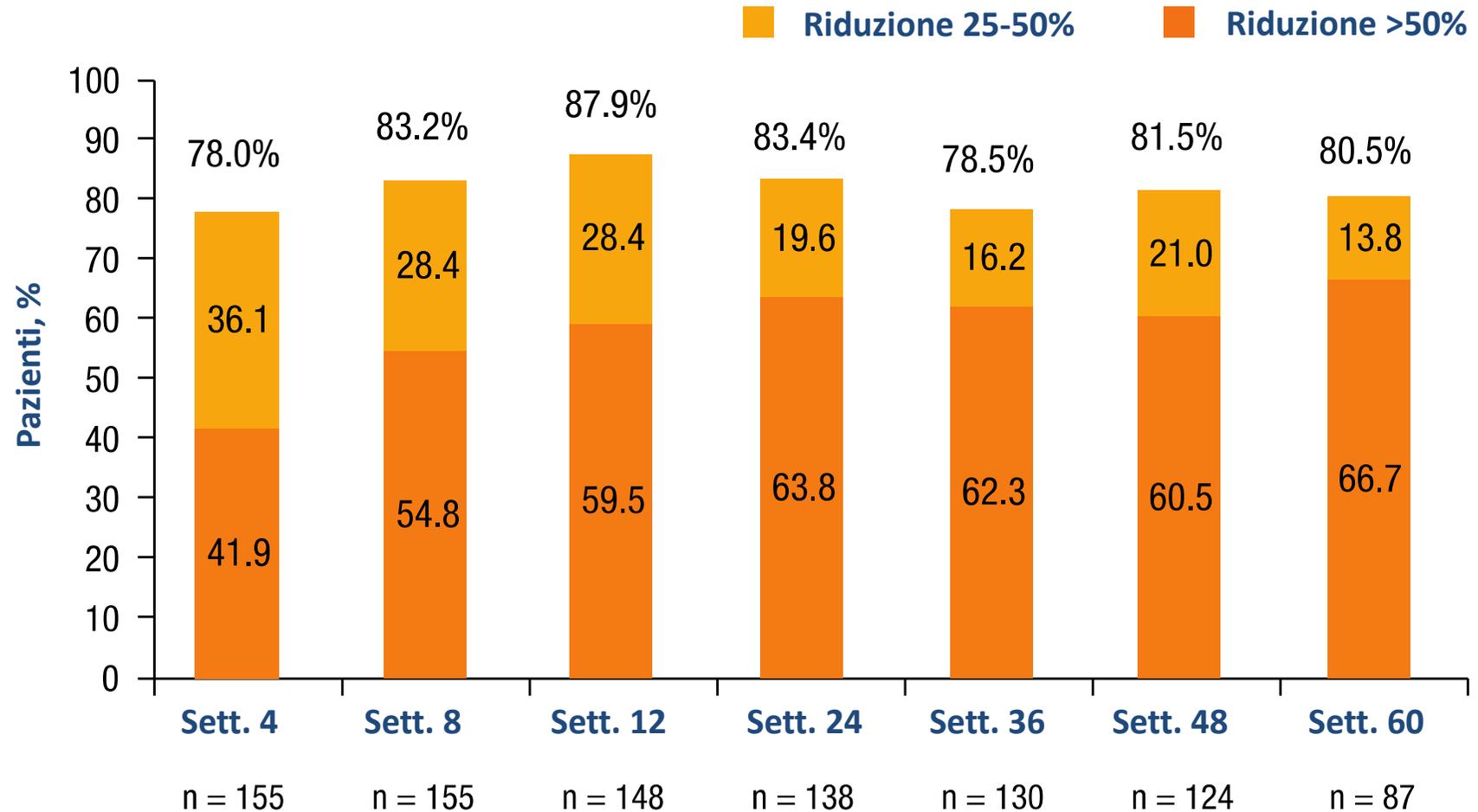
# Diagnosi di Mielofibrosi



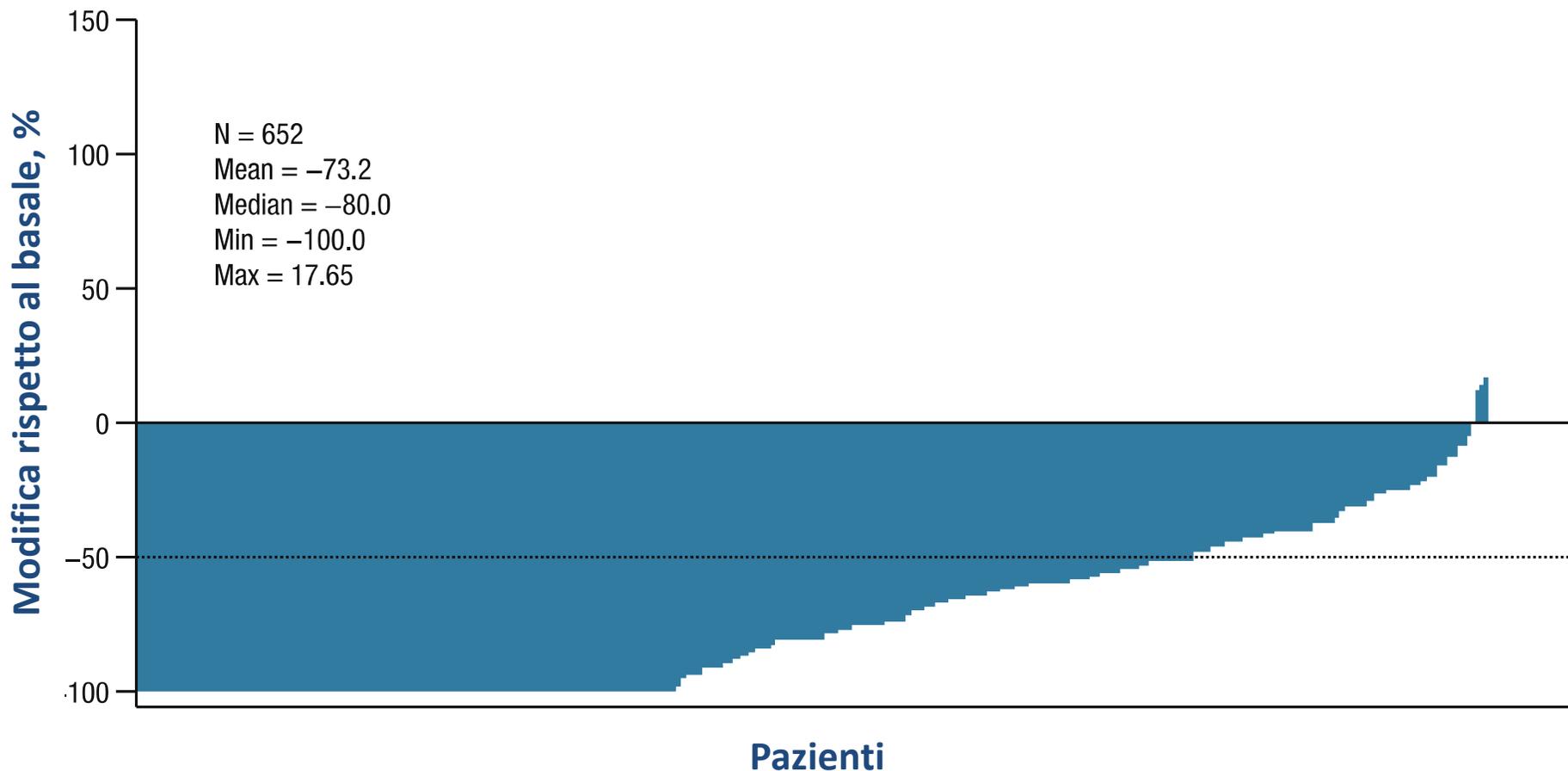
- Osservazione
- Terapie convenzionali (es. idrossiurea)
- Ruxolitinib in presenza di aumento delle dimensioni della milza e/o sintomi costituzionali (IPSS intermedio-1)
- Terapie sperimentali

- Valutare l'opzione trapiantologica (età, altri problemi clinici, donatore)
- Ruxolitinib in presenza di aumento delle dimensioni della milza e/o sintomi costituzionali
- Farmaci anti-anemici
- Terapie sperimentali

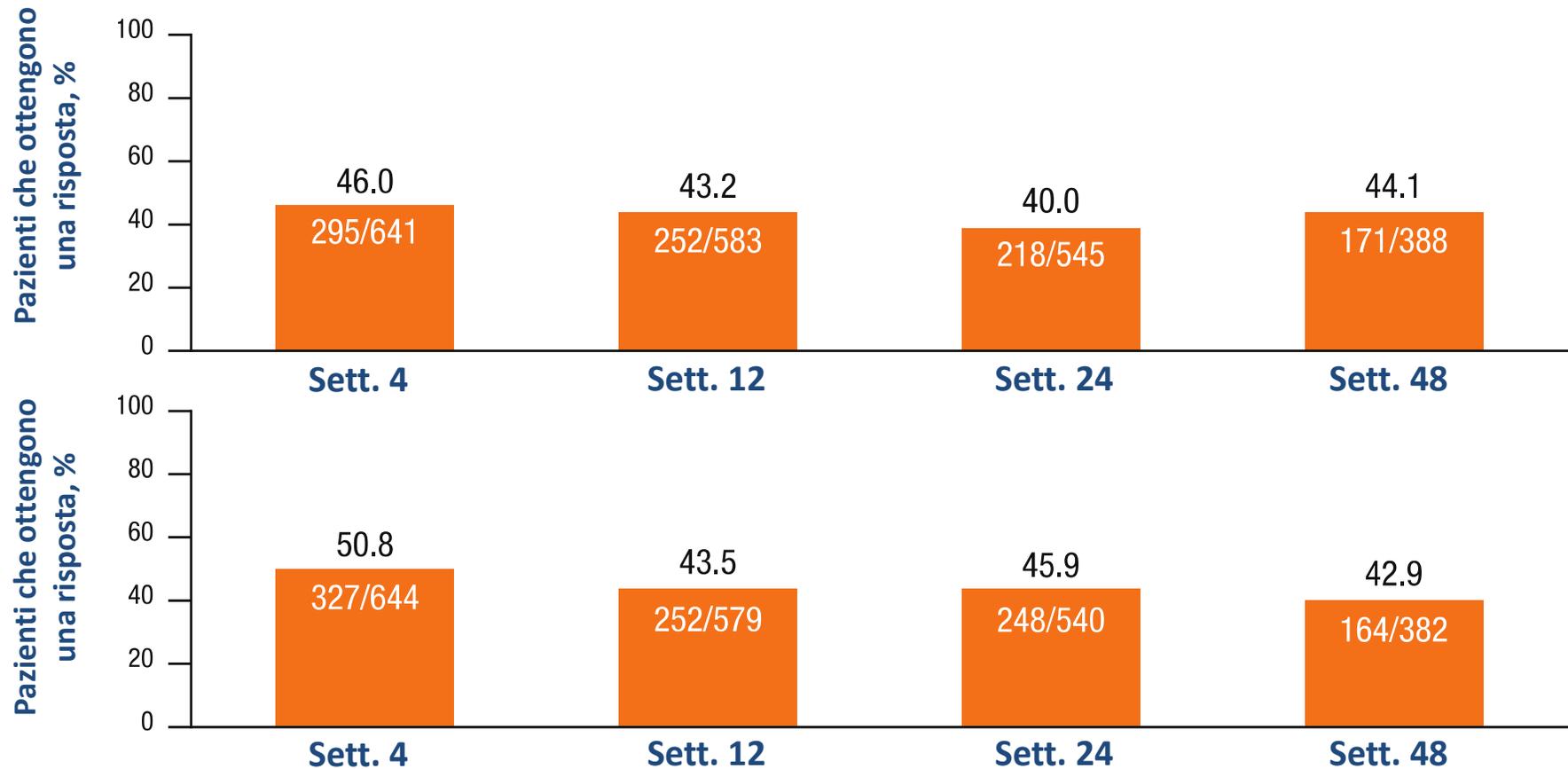
# Studio JUMP, riduzione della milza in pazienti con *score* intermedio-1



# Studio JUMP, analisi di 700 pazienti con DIPSS intermedio-1: nel 30% milza non più palpabile



# Studio JUMP, riduzione dei sintomi (scala FACT-Lym TS/FACIT Fatigue) in pazienti con *score* intermedio-1



## Eventi avversi in corso di Ruxolitinib in pazienti con mielofibrosi e score intermedio-1

STUDIO	Pazienti	Anemia	% di pazienti
JUMP	163	Tutti i gradi	54%
		Gradi 3-4	24.5%
COMFORT I	155	Tutti i gradi	96%
		Gradi 3-4	45%
COMFORT II	146	Tutti i gradi	96%
		Gradi 3-4	42%

- 11% ha avuto eventi avversi che hanno portato alla discontinuazione del trattamento
- Infezioni: riattivazione di HZV (fuoco di Sant'Antonio) nell'8% dei pazienti e bronchite nel 6,1% dei pazienti
  - Infezioni severe in >2 pazienti: polmonite (1,8%), sepsi (1,8%)
  - Epatite B in un paziente (0,6%) → STOP trattamento
  - Nessun caso di tubercolosi

Al-Ali HK *et al*, Haematologica 2016;101(9):1065-73

Giraldo P *et al*, EHA 2015; P675

Harrison C *et al*, NEJM 2012; 366(9):787-98

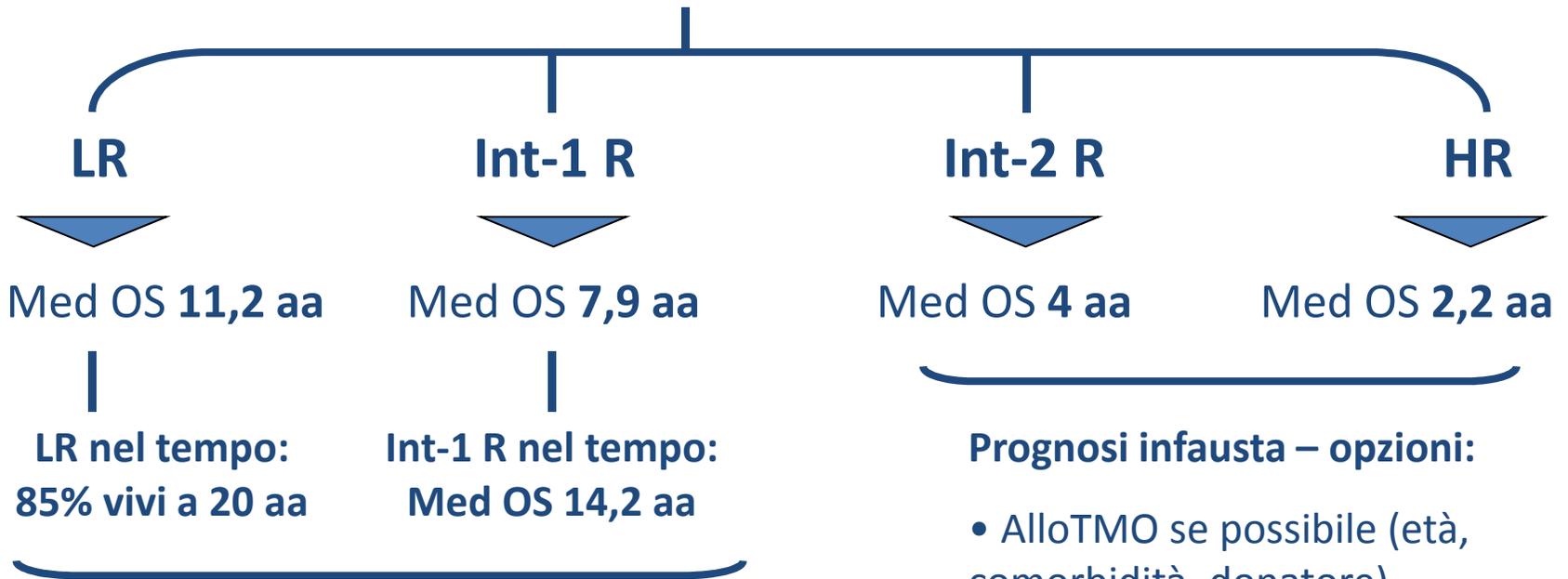
# Conclusioni

- La mielofibrosi è una patologia eterogenea sia in termini di manifestazioni cliniche che di prognosi
- Una corretta caratterizzazione della malattia può guidare le decisioni terapeutiche
- La terapia “convenzionale” comprende ormai anche Ruxolitinib
- Ruxolitinib non è tuttavia utile in tutti i pazienti
- La risposta al trattamento con Ruxolitinib può venir meno
- Necessità di proseguire con la ricerca e gli studi clinici per continuare a migliorare le prospettive di cura per i pazienti affetti da mielofibrosi



IPSS alla diagnosi

## Diagnosi PMF



DIPSS nel f-up

Non tutti i pazienti a rischio IPSS/DIPSS basso/intermedio-1 hanno un'evoluzione clinica favorevole: è importante identificarli

### Prognosi infausta – opzioni:

- AlloTMO se possibile (età, comorbidity, donatore)
- Ruxolitinib può migliorare OS e QoL – approvato da FDA ed EMA
- Terapie sperimentali

→ Studio cariotipo/molecolare per MRD post-alloTMO

# PV vs PMF: presentation at dgn & events

	PV	PMF
Med. age at dgn (Pt <40 y)	61 y (10%)	64 y (5.1%)
Palpable splenomegaly	36%	89%
Constitutional symptoms		27%
Vasomotor symptoms / pruritus	28.5% / 36%	
Hb <10 g/dL		36%
Plt $\leq 100 \times 10^9/L$		16.5%
Abnormal karyotype	12%	30%
Thrombosis	5.5 /100 pt-y	1.75 /100 pt-y*
Myelofibrosis transformation	9%**	-
Acute leukemia	3%**	13%***

**At dgn**

**During F-up**

\* If deaths from non-CV causes were considered as competing events → the adjusted rate of major thrombotic events would have been 2.2 /100 pt-y

\*\* Med. F-up: 6.9 y (range 0-39)

\*\*\* After a med. of 2.8 y (range 0.2-14.5)

Tefferi A *et al*, *Leukemia* 2013;27:1874-81  
 Cervantes F *et al*, *Blood* 2009;113:2895-2901  
 Passamonti *et al*, *Blood* 2010;115:1703-8  
 Marchioli R *et al*, *J Clin Oncol* 2005;23(10):2224-32  
 Barbui T *et al*, *Thromb Res* 2016;140 Suppl 1:S71-5  
 Passamonti F *et al*, *Blood* 2010;116(15):2857-8

# JUMP & COMFORT-II: hematologic AEs & infections

Hematologic toxicity

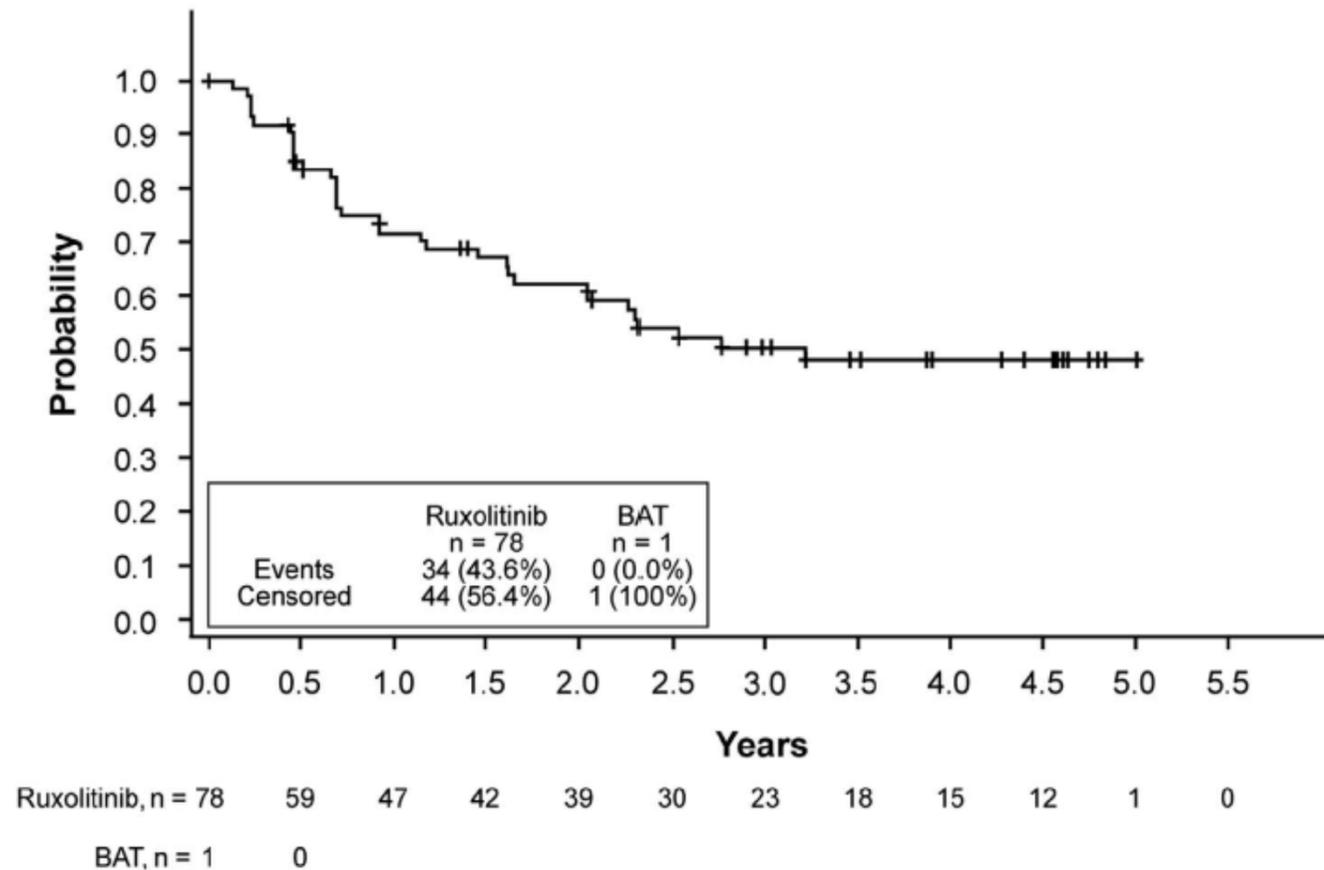
Preferred Term	All Patients N=1144	
	All Grades, n (%)	Grade 3/4, n (%)
Hematologic adverse events		
Anemia	644 (56.3)	378 (33.0)
Thrombocytopenia	483 (42.2)	143 (12.5)
Neutropenia	63 (5.5)	44 (3.9)

Infections

	Week						
	0-24 (n=146)	24-48 (n=134)	48-72 (n=116)	72-96 (n=101)	96-120 (n=93)	120-144 (n=81)	144-168 (n=72)
Infections (%)	50.0	35.1	37.9	25.7	43.0	33.3	25.0
Bronchitis (%)	3.4	6.7	8.6	3.0	10.8	4.9	4.2
Gastroenteritis (%)	5.5	3.0	0.9	1.0	2.2	1.2	0
Nasopharyngitis (%)	13.7	5.2	7.8	4.0	10.8	3.7	4.2
Urinary tract infection (%)	4.8	2.2	5.2	4.0	5.4	3.7	2.8

# Durability of spleen response upon ruxolitinib

## 5-year COMFORT-II results

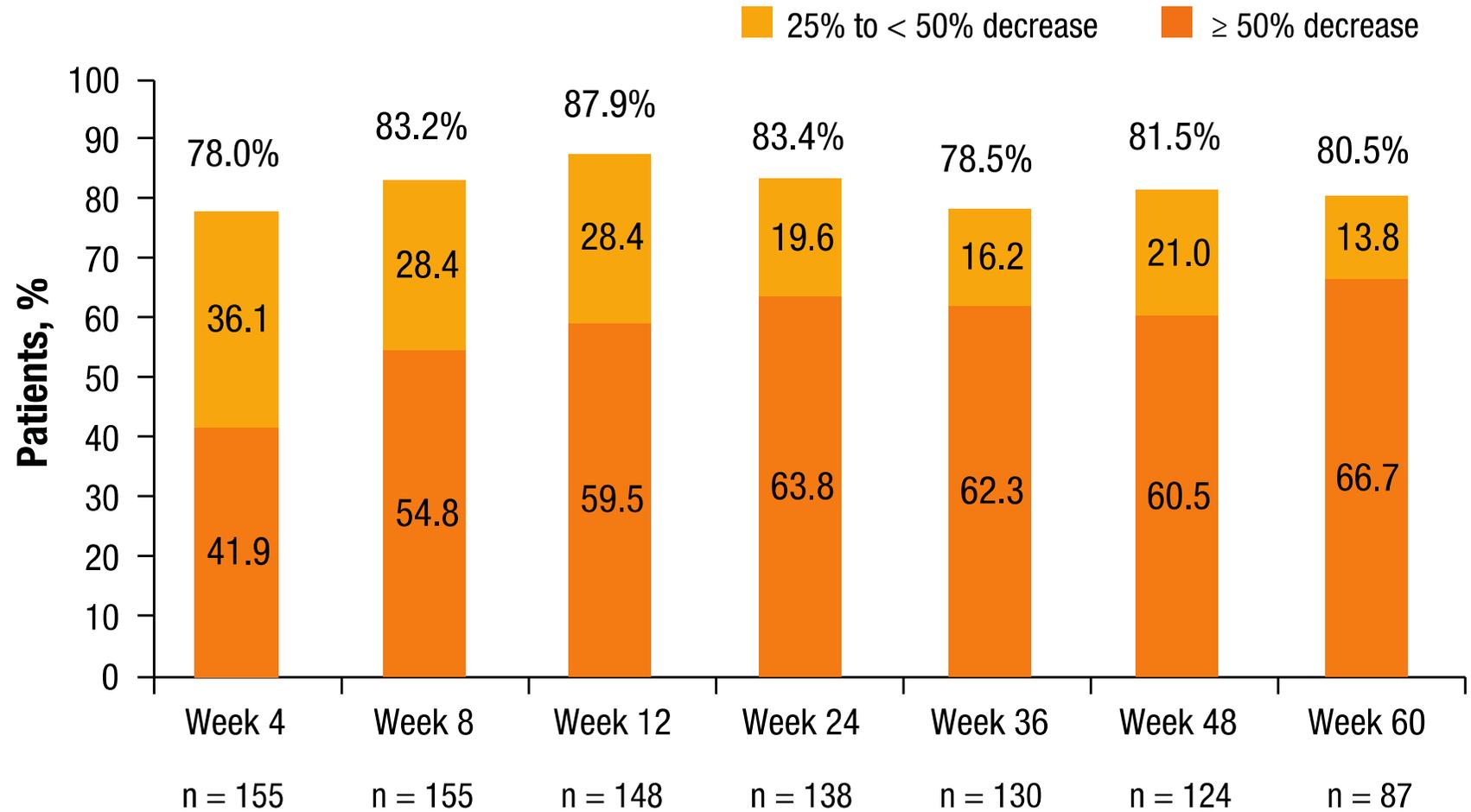


**5 yr-probability of maintaining a spleen response: 48%**

# JAK2-inhibitor persistent MPN cells

- ✓ General capacity for persistence in the absence of clonal selection
- ✓ NOT through the acquisition of second-site mutations
- ✓ Kinase inhibitor persistence can occur through reversible changes in JAK2 expression and transphosphorylation (by JAK1 and TYK2)
- ✓ Persistent JAK2 activation in the setting of JAK inhibitor exposure allows cells to survive **without reducing dependence on JAK2 expression** – consequently, treatments which lead to JAK2 degradation (HSP90 inhibitors or HDAC inhibitors) or which retain the ability to inhibit JAK2 in persistent cells have the potential to improve therapeutic efficacy in MPN pts
- ✓ **Persistence is reversible:** JAK2 inhibitor withdrawal is associated with resensitization to JAK2 kinase inhibitors and with reversible changes in JAK2 expression

# Ruxolitinib in Int-1 MF pts in the JUMP phase 3b trial



## Ruxolitinib in Int-1 MF: safety

STUDY	Patients	Anemia	% of patients
JUMP	163	All grades	54%
		Grade 3-4	24.5%
COMFORT I	155	All grades	96%
		Grade 3-4	45%
COMFORT II	146	All grades	96%
		Grade 3-4	42%

- 11% reported AEs that led to therapy discontinuation
- Infections (all grade)  $\geq 5\%$  included HZV (8%) and bronchitis (6.1%)
  - Infections G 3/4 in  $>2$  pts: pneumonia (1.8%), sepsis (1.8%)
  - Hepatitis B occurred in 1 patient (0.6%; grade 3/4) and led to therapy discontinuation
  - No cases of tuberculosis were reported

Al-Ali HK *et al*, Haematologica 2016;101(9):1065-73

Giraldo P *et al*, EHA 2015; P675

Harrison C *et al*, NEJM 2012; 366(9):787-98

***Grazie per l'attenzione***

**Margherita Maffioli**

**Tel. 0332-278115**

**[margherita.maffioli@asst-settelaghi.it](mailto:margherita.maffioli@asst-settelaghi.it)**



Ospedale  
di Circolo



Fondazione  
Macchi

Sistema Sanitario



Regione  
Lombardia



Settima Giornata Fiorentina dedicata ai pazienti con malattie mieloproliferative croniche  
Firenze, 13 maggio 2017

Obiettivo?

## ***Migliorare qualità e quantità di vita***

- Splenomegalia (dolore, senso di pesantezza, ripienezza post-prandiale precoce, aspetto)
- Sintomi (calo di peso, sudorazioni notturne, febbre, dolori ossei)
- Citopenie (anemia/trasfusione-dipendenza)
- Riduzione del grado di fibrosi
- Riduzione degli alleli mutati (risposta genetica)
- Miglioramento della sopravvivenza