

Thank

You

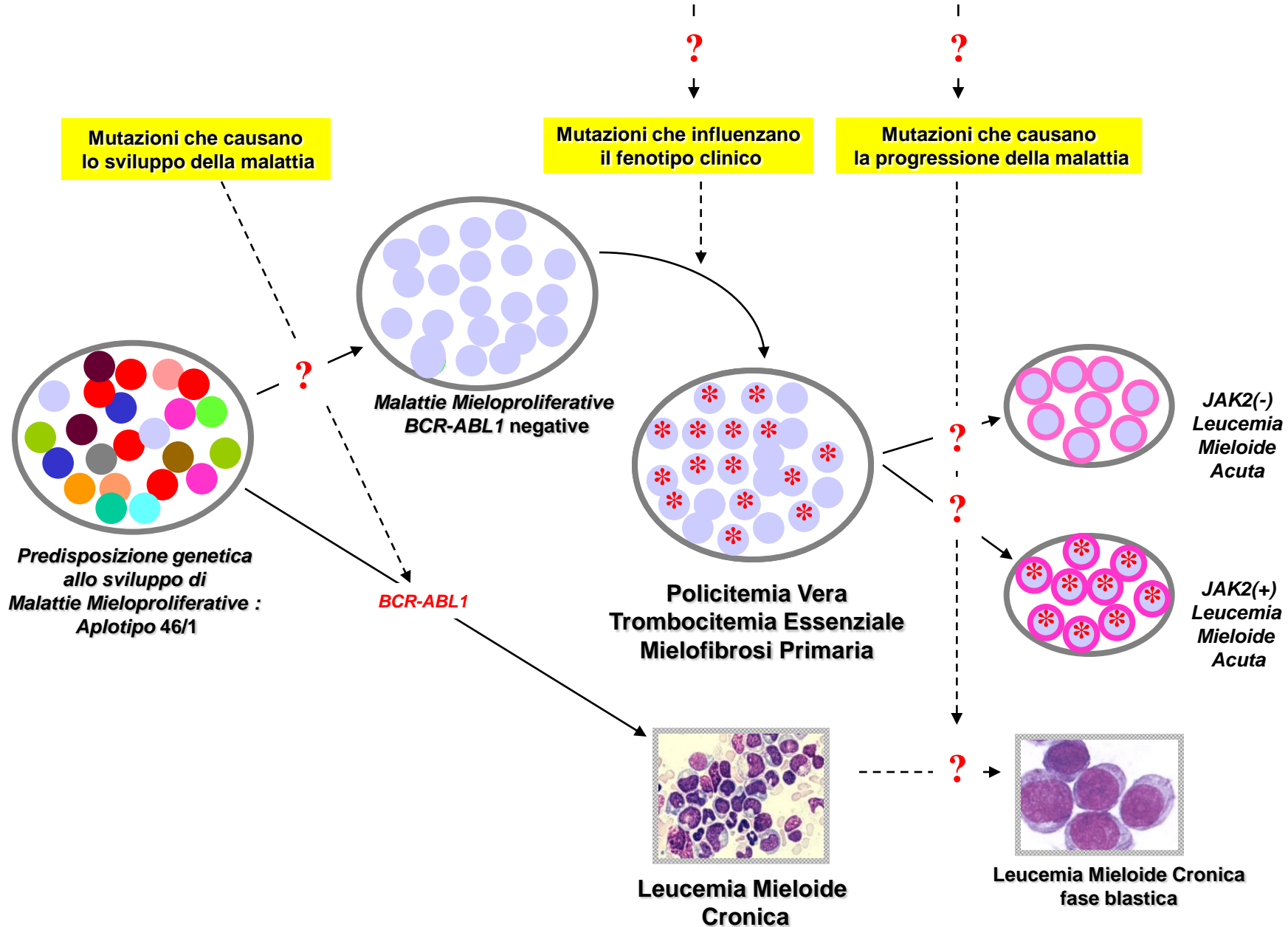
The first Florence Day for patients with Myeloproliferative Neoplasms 2011



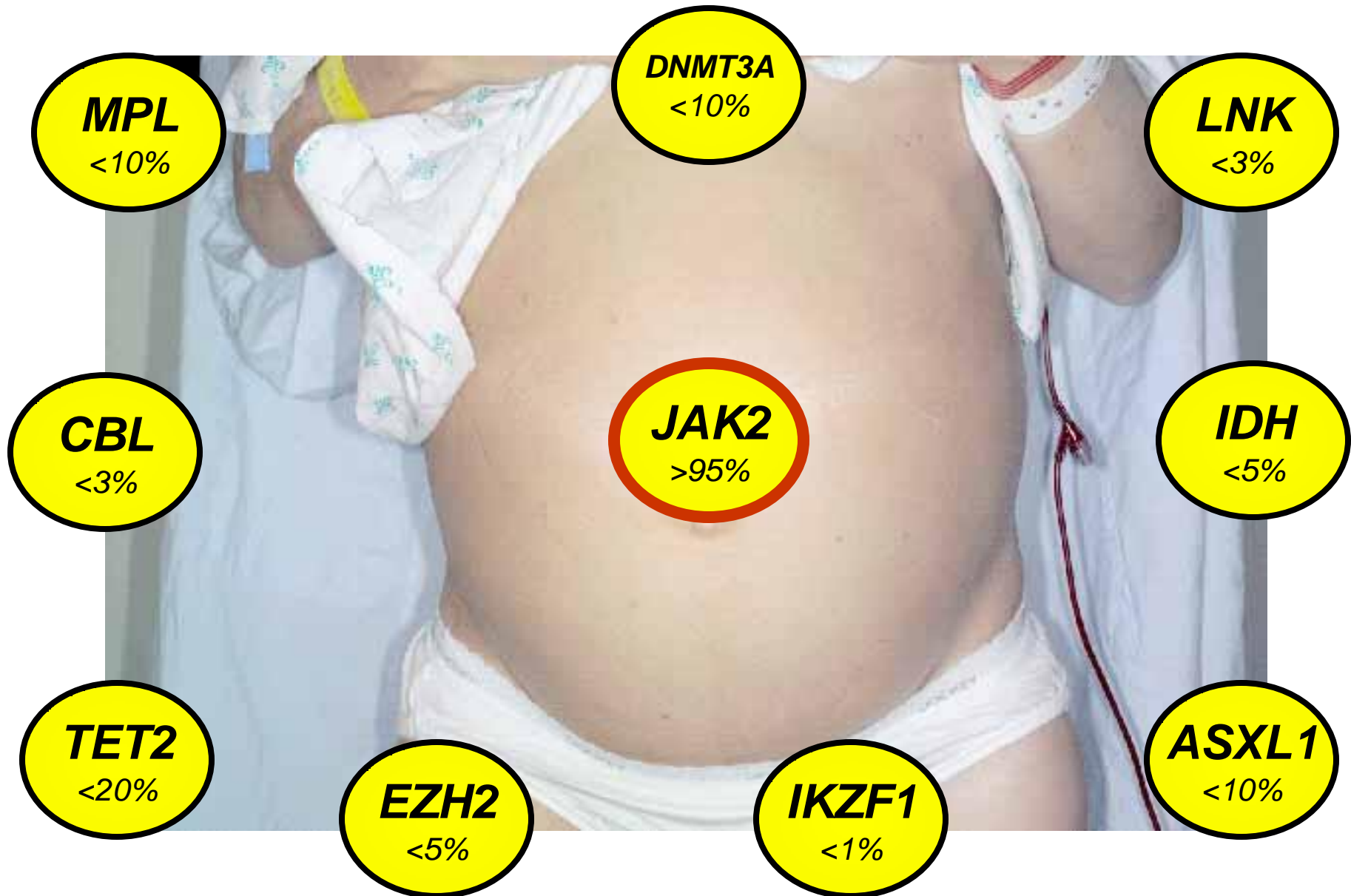
I farmaci JAK2 inibitori

Ayalew Tefferi
Mayo Clinic, Rochester, MN

JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH1/2, IKZF4, LNK, EZH2, DNMT3A



Quale molecola viene utilizzata come marker diagnostico e quale come target nella terapia delle Malattie Mieloproliferative?



INCB01424 in ET e PV

Verstovsek et al.

ASH 2010 abstract #461

39 pazienti con ET

34 pazienti con PV

Intolleranti o “refrattari” a Idrossiurea

Risposta al farmaco (ET)

26% CR (Risposta Completa) con INCB01424

Vs.

Busulfano >80% CR e assenza di evoluzione in leucemia in pazienti con età > 60 anni dopo un F/U medio di 72 mesi; Shvidel L, et al. *Leukemia*. 2007;21:2071-2072.

PEG-Interferone: 76% CR associata a casi di remissione molecolare; Quintás Cardama A, et al. *J Clin Oncol*. 2009;27:5418-5424.

Risposta al farmaco (PV)

50% CR (Risposta Completa) con INCB484

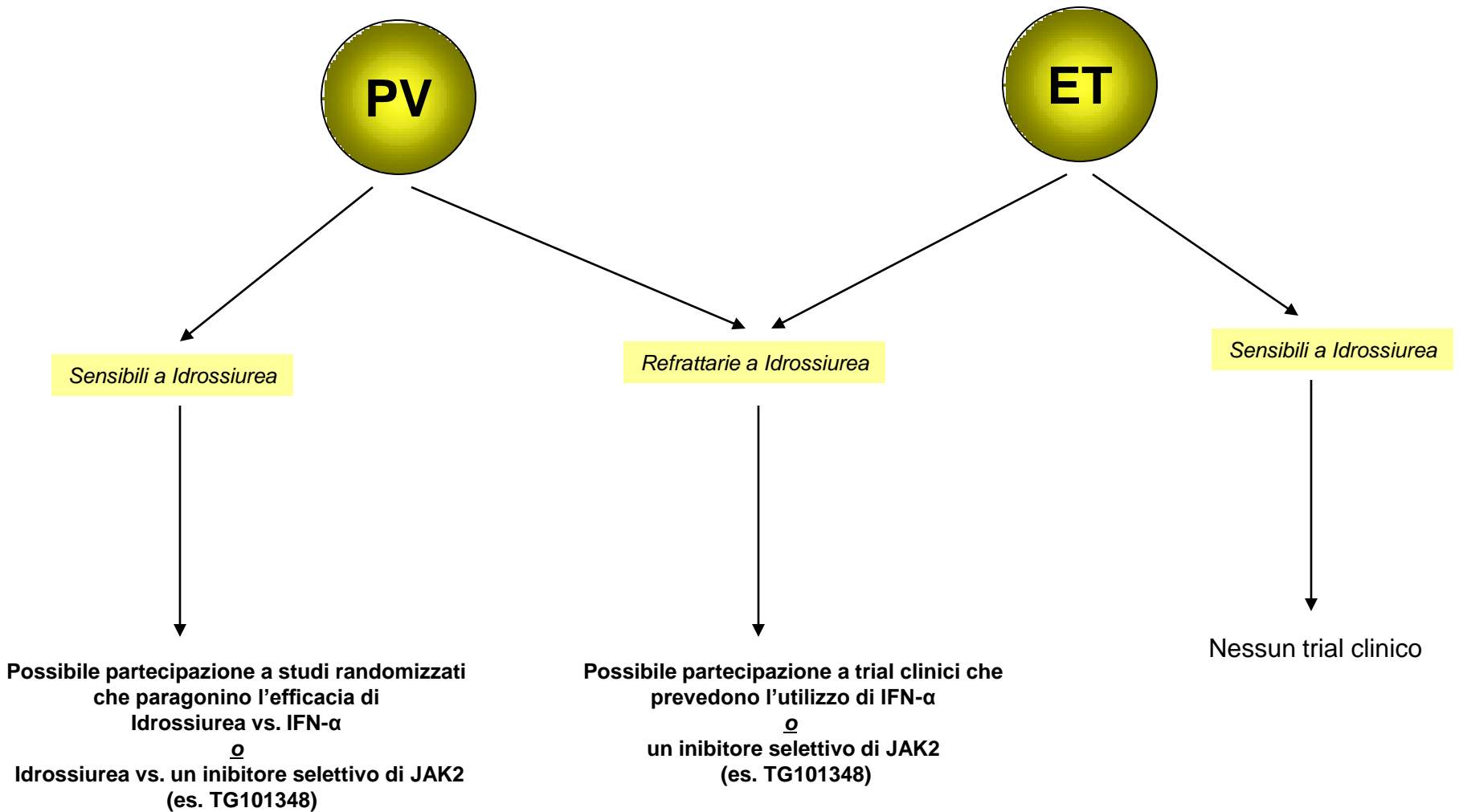
Vs.

PEG-Interferone 70% CR associata a casi di remissione molecolare; Quintás-Cardama A, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:5418-5424.

Pipobromano >70% CR; Najman A, et al. *Blood.* 1982;59:890-894.

Busulfano >70%; Messinezy M, et al. *Br J Haematol.* 1985;61:657-666.; D'Emilio A, et al. *Br J Haematol.* 1987;65:121-122.

Qual è il trial clinico più indicato?



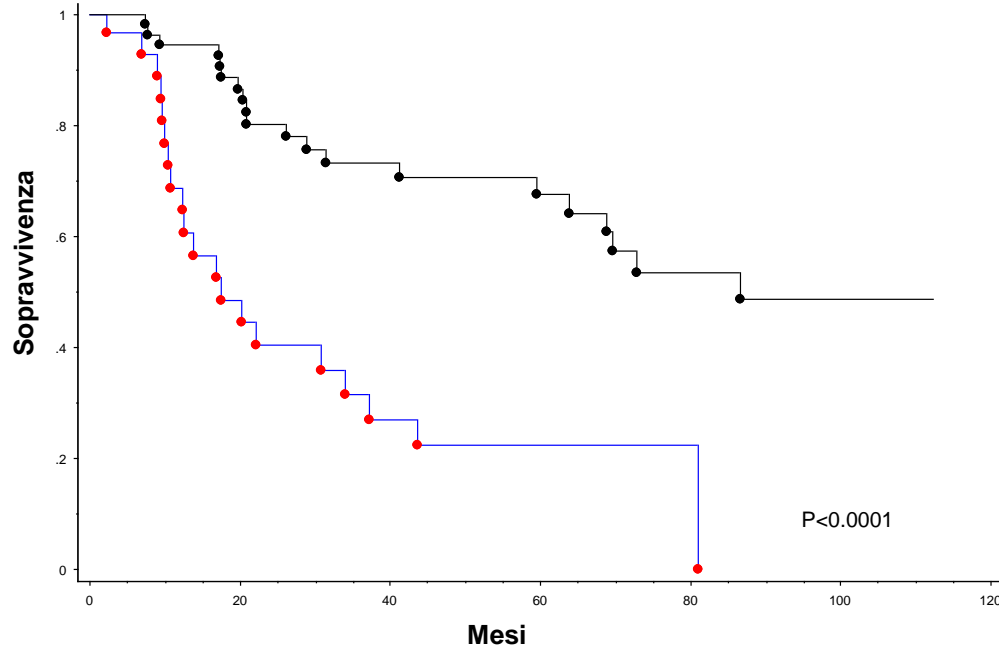
I livelli plasmatici di alcune citochine pro infiammatorie nella mielofibrosi sono più elevati e correlano con fenotipo clinico e prognosi

IL-8, IL-2R, IL-12, IL-15 e CXCL10 sono associate a ridotta sopravvivenza

Tefferi et al. J Clin Oncol. in press

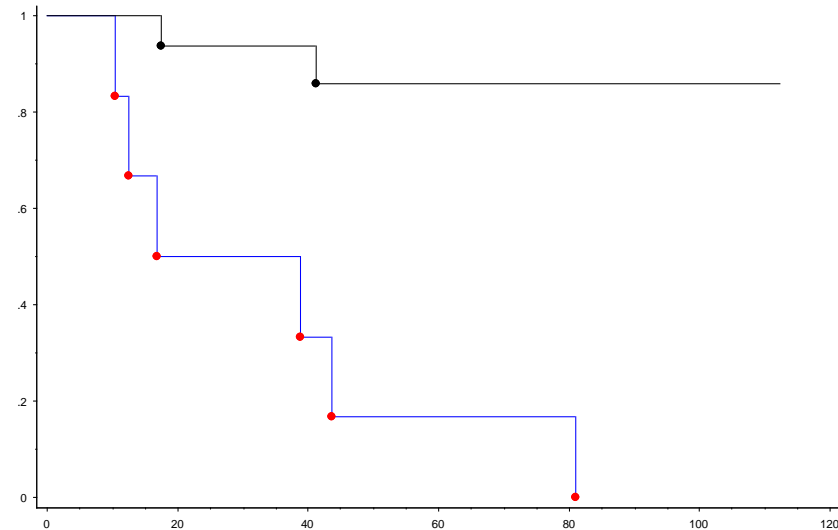
90 pazienti con PMF non trattati

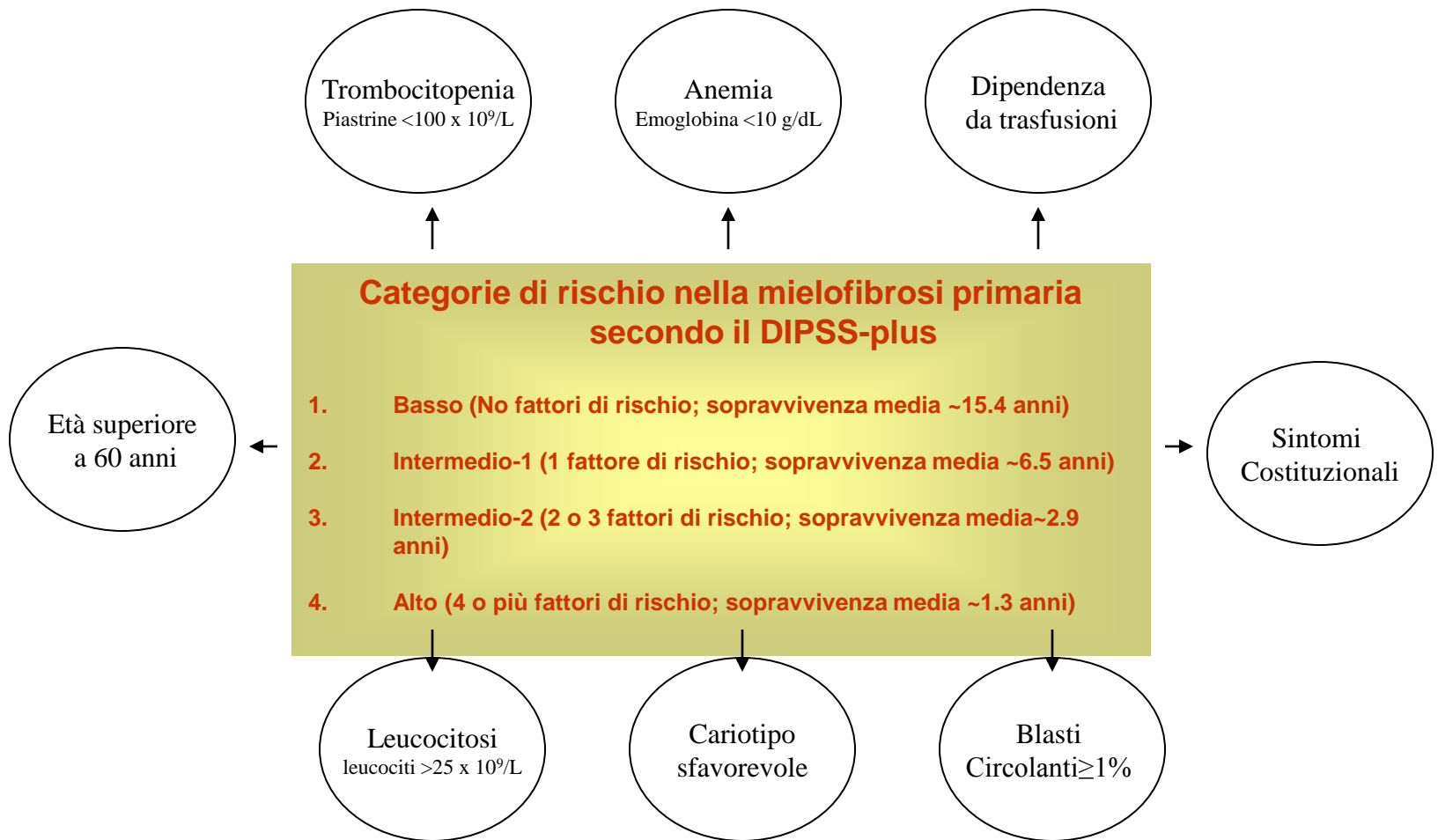
- Livelli plasmatici nella norma di IL-8 e IL-2R ($n=60$)
Sopravvivenza media ~80 mesi
- Livelli elevati di una o entrambe le citochine ($n=30$)
Sopravvivenza media ~17 mesi



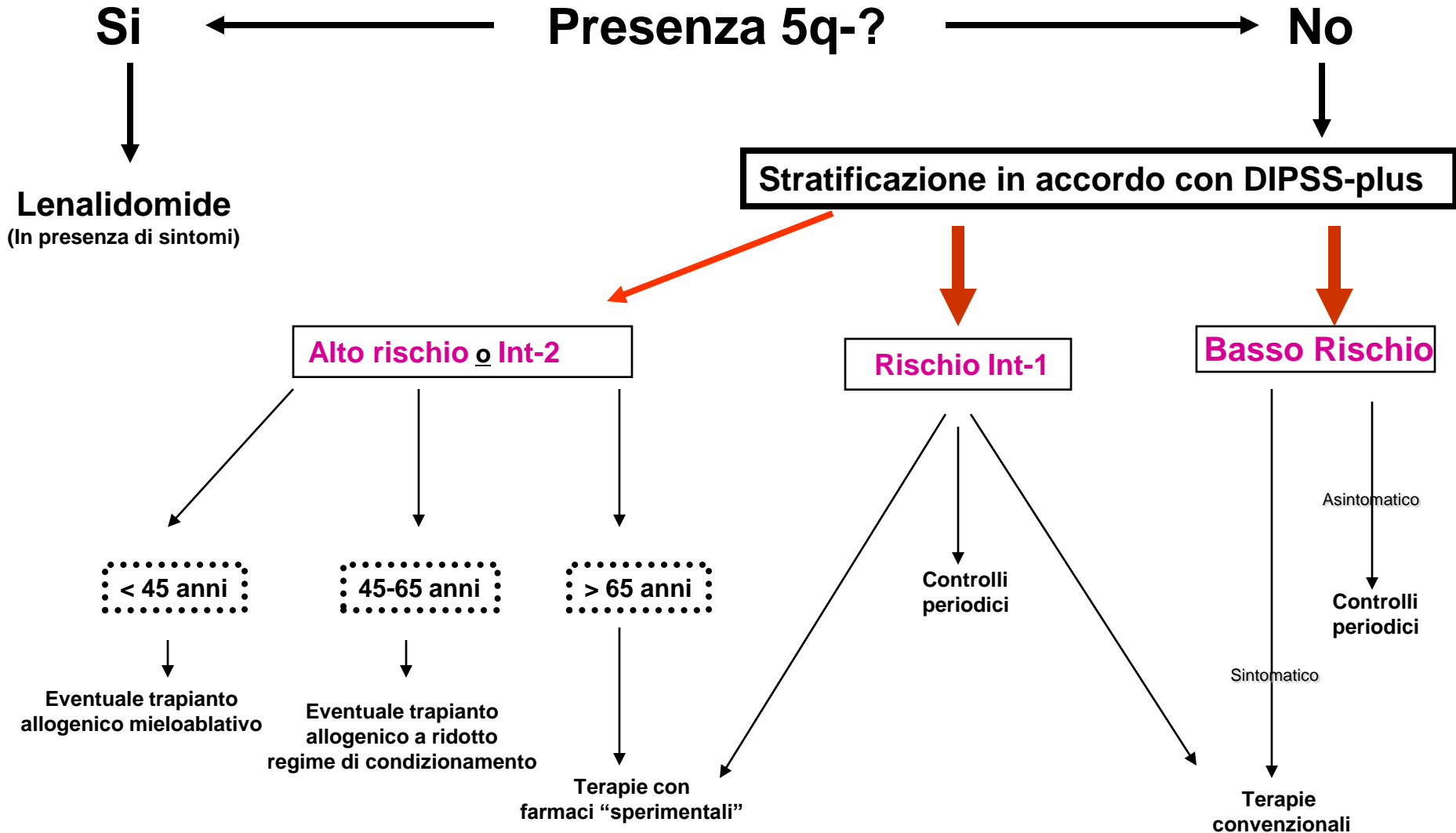
Solo pazienti a rischio intermedio-1 ; N = 27

- Livelli plasmatici nella norma di IL-8 e IL-2R ($n=21$)
Sopravvivenza media "non valutata"
- Livelli elevati di una o entrambe le citochine ($n=6$)
Sopravvivenza media ~17 mesi





Algoritmo di trattamento nelle mielofibrosi



Farmaci inibitori di JAK, ATP mimetici, nei trial clinici delle mielofibrosi

	Anti-JAK2 IC50 (selettività per JAK1/JAK3)	Target non appartenenti alle chinasi JAK
INCB018424 (Studio fase 1/2) N=153	5.7 nM (x1.0/x98)	Nessuna delle 28 protein chinasi valutate
TG101348 (Studio fase 1/2) N=59	3 nM (x35/x332)	FLT3 RET
CYT387 (Studio fase 1/2) N=60	18 nM (x0.6/x8.6)	JNK1 CDK2
CEP-701 (Studio fase 1/2)	1 nM (x?/x3)	FLT3 TrkA
SB1518 (Studio fase 1/2)	22 nM (x58/x24)	FLT3
AZD1480 (Studio fase 1/2)	0.26 nM (x5/x15)	TrkA Aurora A FGFR1
LY2784544 (Studio fase 1/2)	Dati insufficienti	Dati Insufficienti

Terapia con farmaci inibitori di JAK nelle mielofibrosi: Cosa conosciamo su efficacia e tossicità?

>90% dei pazienti inclusi in ciascuno studio appartiene alla fascia di rischio alto o intermedio-2

		Efficacia su splenomegalia secondo i criteri IWG	Efficacia su prurito		Piastrinopenia di grado 3/4
INCB018424 (n=153)					
MTD (25 mg BID; n=47)		49%	?		29%
ITD tutti i pazienti (n=153)		44%	82%		20%
TG101348 (n=59)					
MTD (680 mg QD; n=34)		50%	100%		28%
ITD tutti i pazienti (n=59)		47%	100%		24%
CYT387 (n=60)					
MTD (300 mg QD; n=27)		46%	83%		26%
ITD tutti i pazienti (n=60)		47%	92%		27%

Terapia con farmaci inibitori di JAK nelle mielofibrosi: Cosa conosciamo su efficacia e tossicità?

>90% dei pazienti inclusi in ciascuno studio appartiene alla fascia di rischio alto o intermedio-2

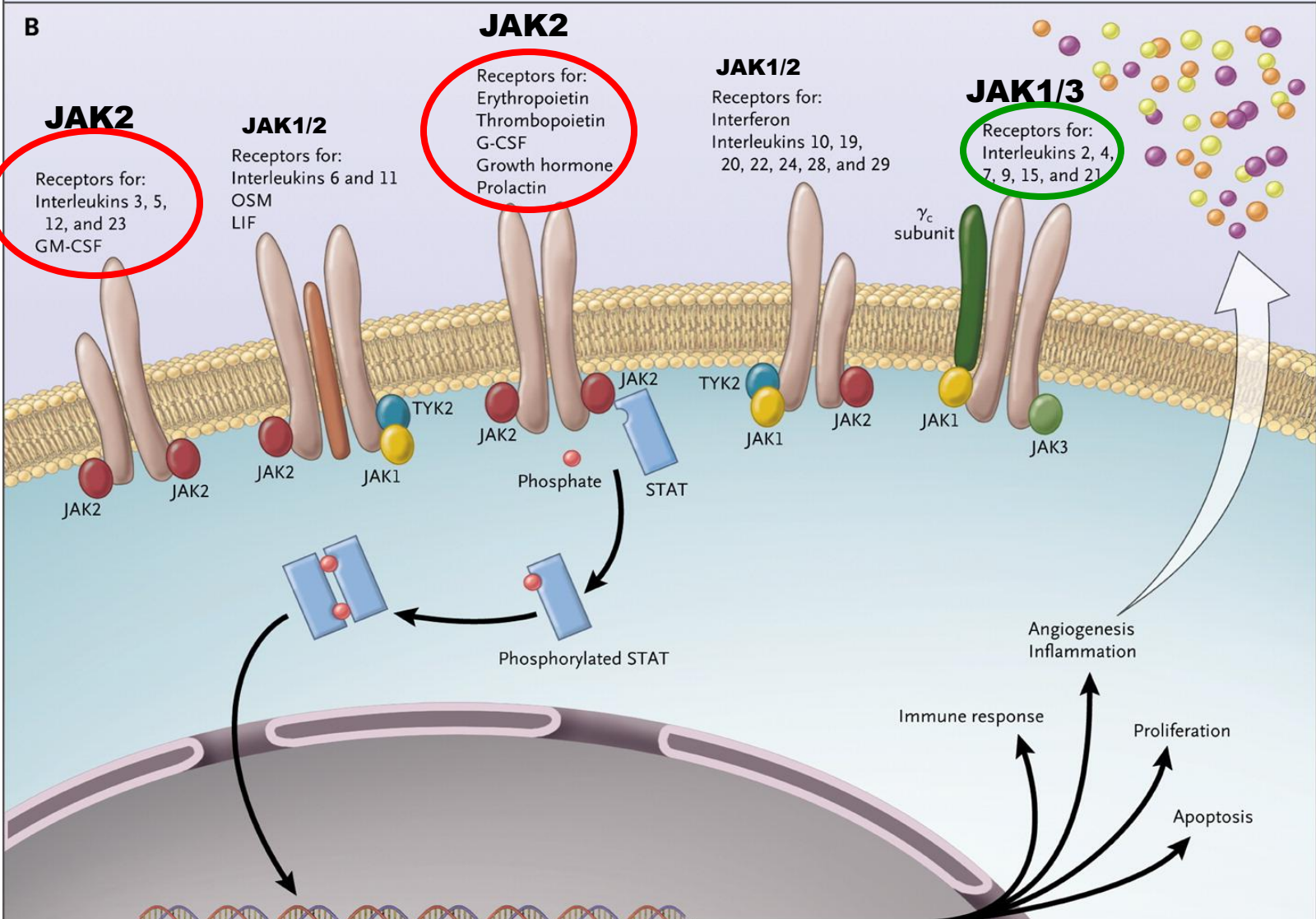
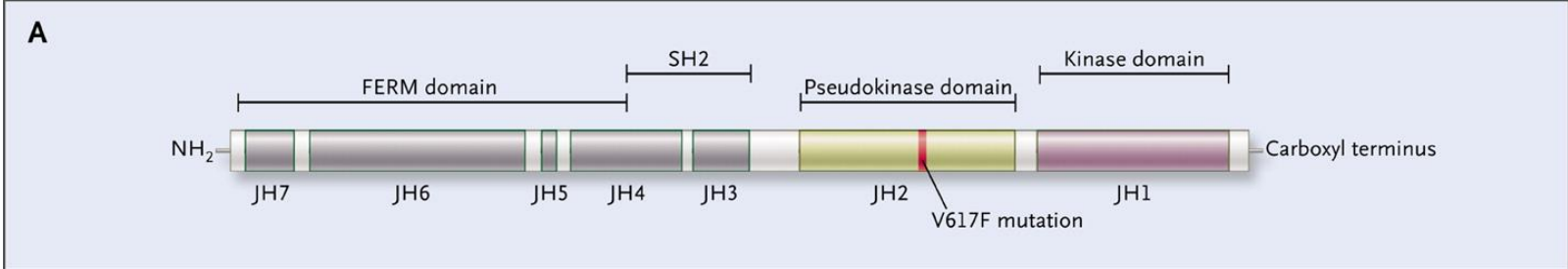
	Efficacia su Anemia secondo I criteri IWG (Trasfusione indipendenza)		Tossicità (Grado 3 o 4: Trasfusione dipendenza)		Altri effetti collaterali (grado ≥2)
INCB018424 (n=153) MTD (25 mg BID; n=47) ITD tutti i pazienti (n=153)	(?) 8%		27% 23%		Manifestazioni da aumento dei livelli di citochine
TG101348 (n=59) MTD (680 mg QD; n=34) ITD tutti i pazienti (n=59)	0% 0%		54% 35%		Nausea/vomito Diarrea Xerodermia ↑Lipasi/Amilasi ↑LFT/Creatinina
CYT387 (n=60) MTD (300 mg QD; n=27) ITD tutti i pazienti (n=60)	69% 57%	← Vantaggi CYT387 →	0% 7%		1st dose effect ↑Lipasi/Amilasi ↑LFT Emicrania Disturbi visivi

← **Vantaggi INCB018424**

***Maggiore efficacia del TG101348**

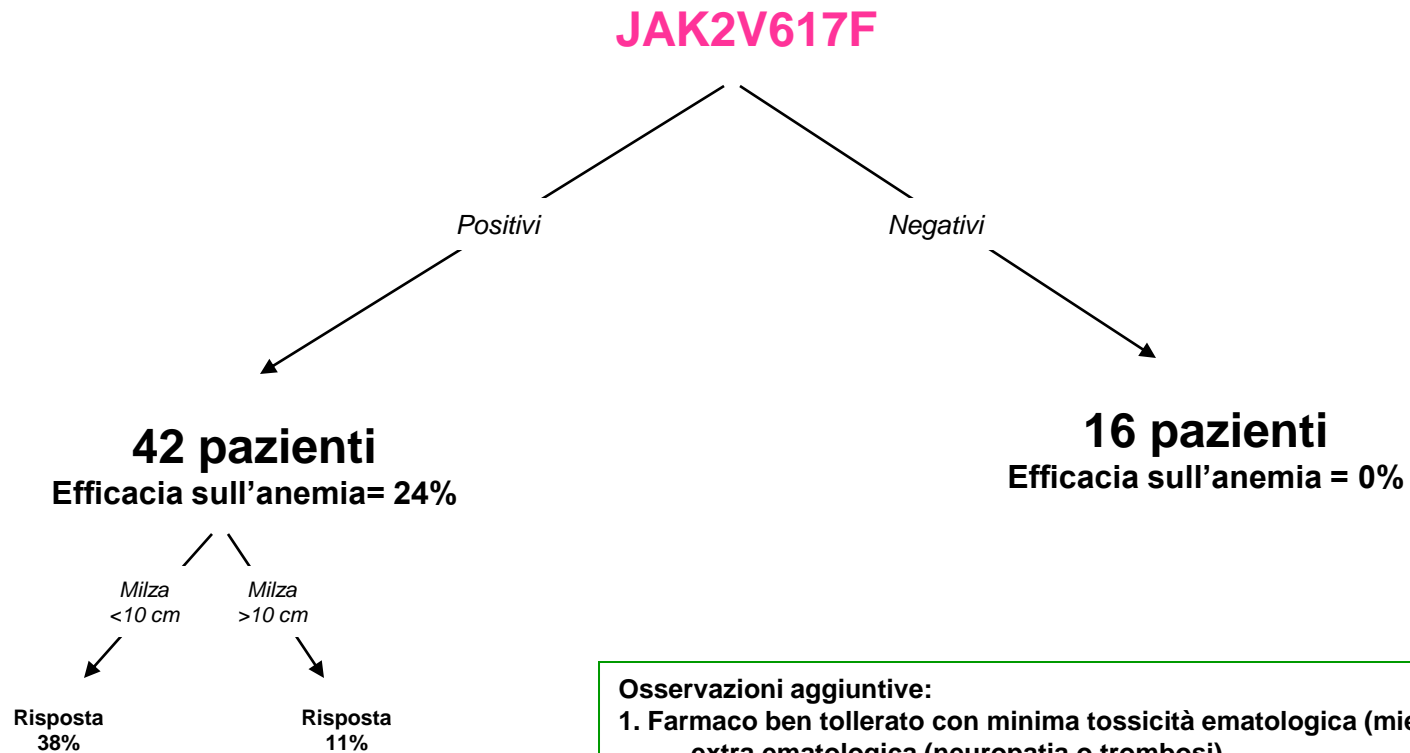
Riduzione del burden allelico di almeno il 50% nel 45% di pazienti con JAK2V617F > 20%
Normalizzazione della conta leucocitaria nel 72% dei pazienti con leucocitosi trattati con MTD
Normalizzazione della conta piastrinica nel 100% dei pazienti con trombocitosi

← **Vantaggi TG101348**



Pomalidomide 0.5 mg/giorno

Studio condotto presso la Mayo Clinic (USA) su 58 pazienti con mielofibrosi e anemia



Osservazioni aggiuntive:

1. Farmaco ben tollerato con minima tossicità ematologica (mielosoppressione) e extra ematologica (neuropatia o trombosi)
2. Aumento precoce dei basofili è un fattore predittivo di risposta sull'anemia
3. Il farmaco si è dimostrato efficace sulla piastrinopenia in pazienti con conta piastrinica <100.000 nel 58%
4. Nessuna efficacia su splenomegalia
5. Un aumento della dose fino a 2mg/gg non migliora l'efficacia sull'anemia

Qual è il trial clinico più indicato?

