

**Nona Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche**

Sabato 20 maggio 2023

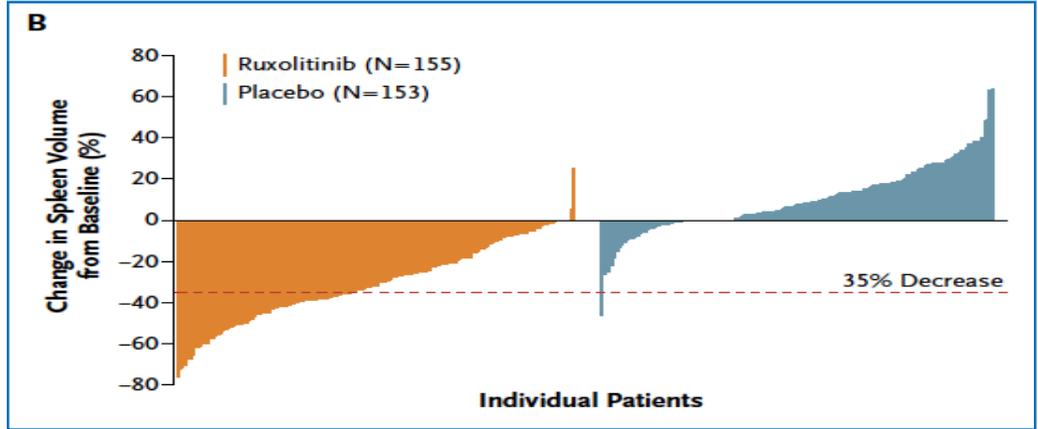
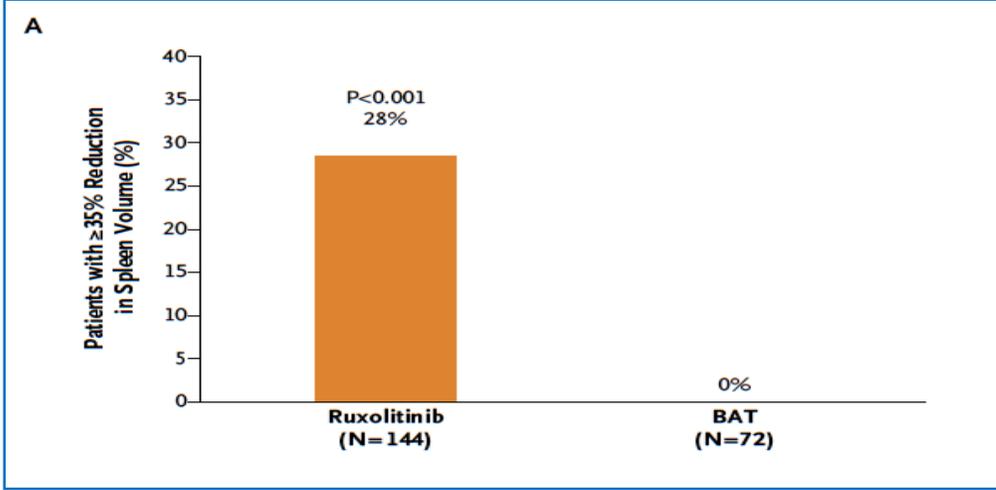
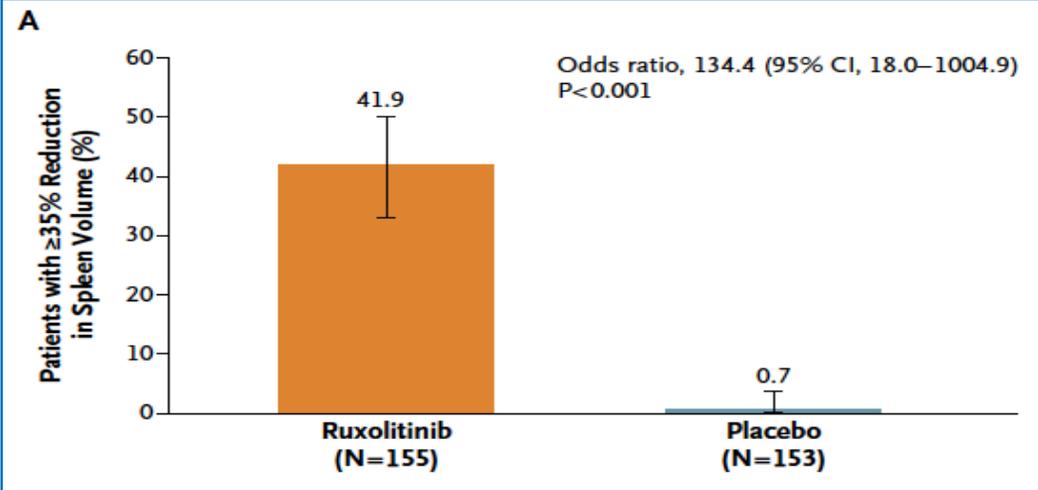
“JAK inibitori”

Massimo Breccia

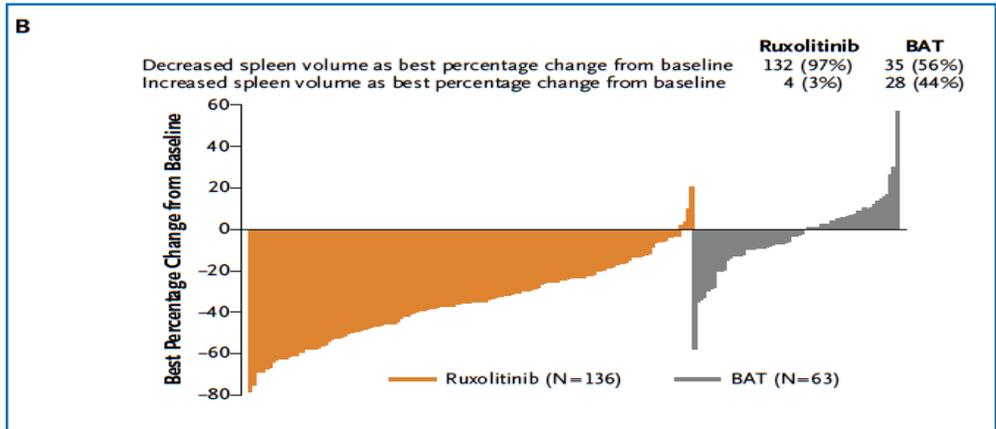
***Sapienza Università
Roma***



Ruxolitinib: COMFORT-I and –II risposte spleniche



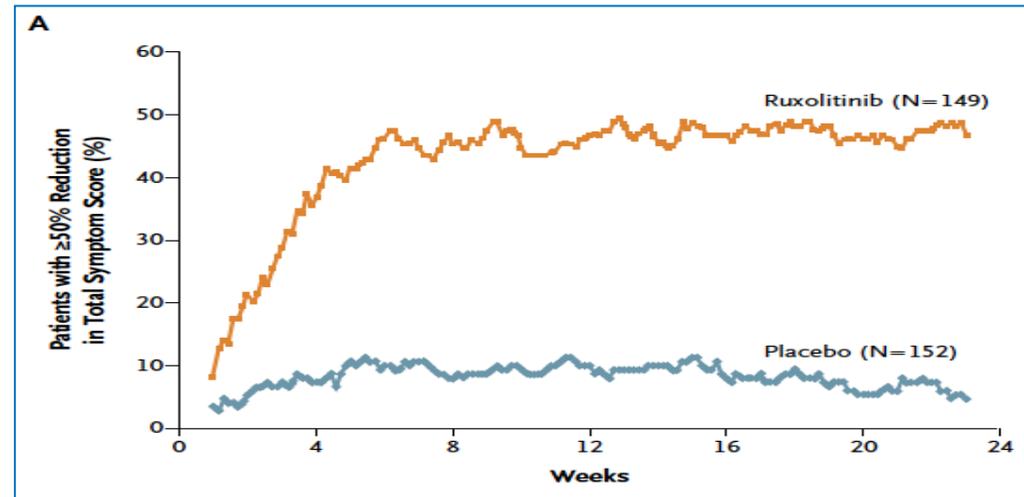
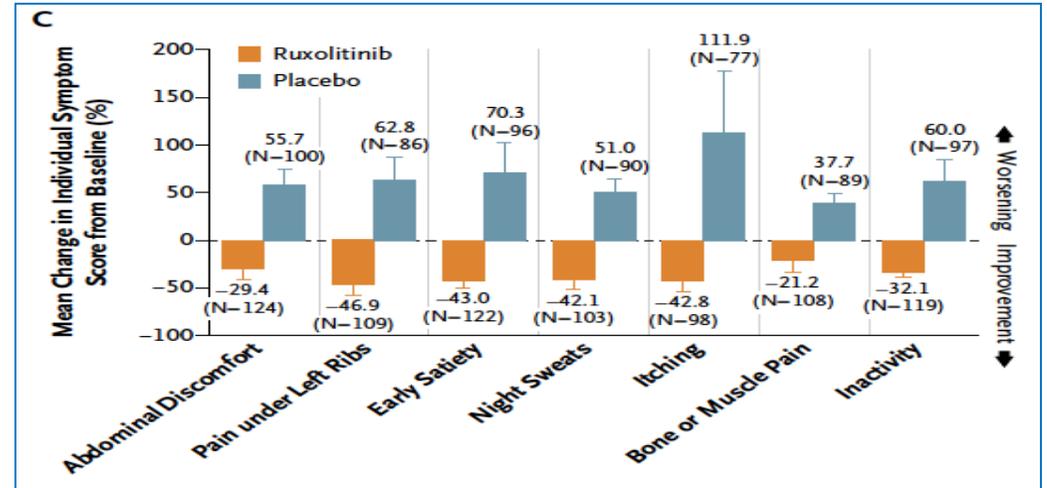
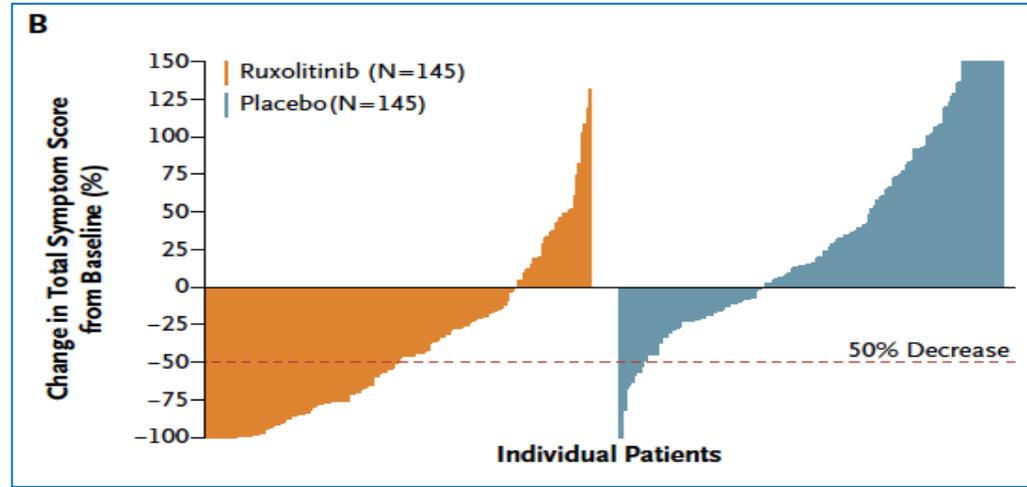
COMFORT-I¹



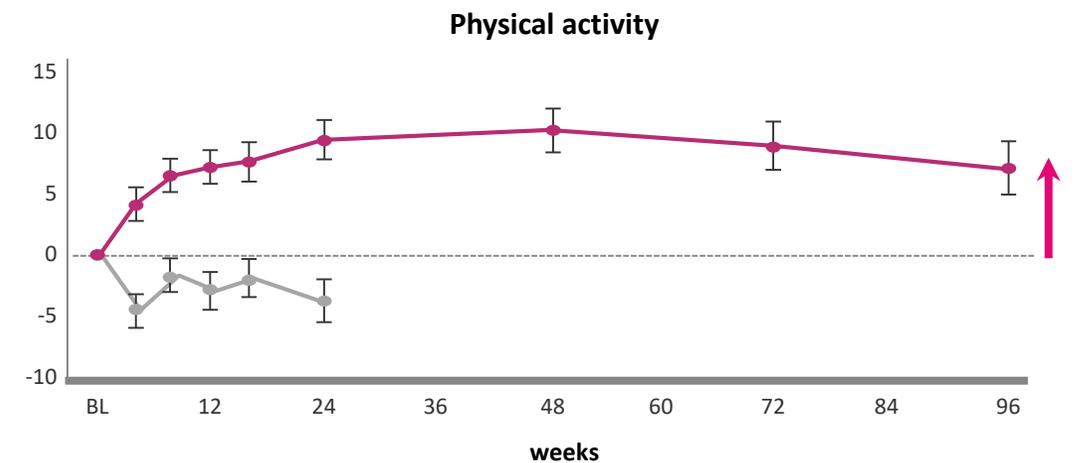
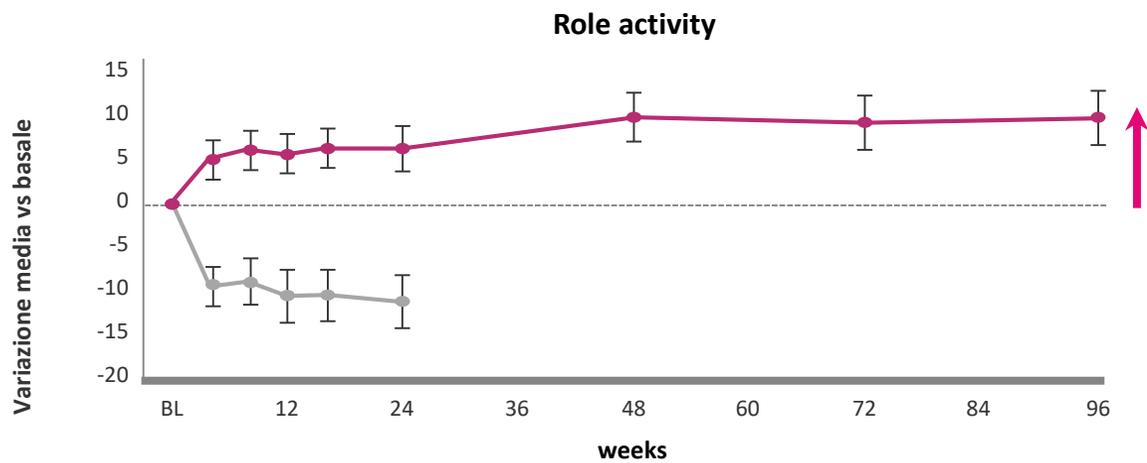
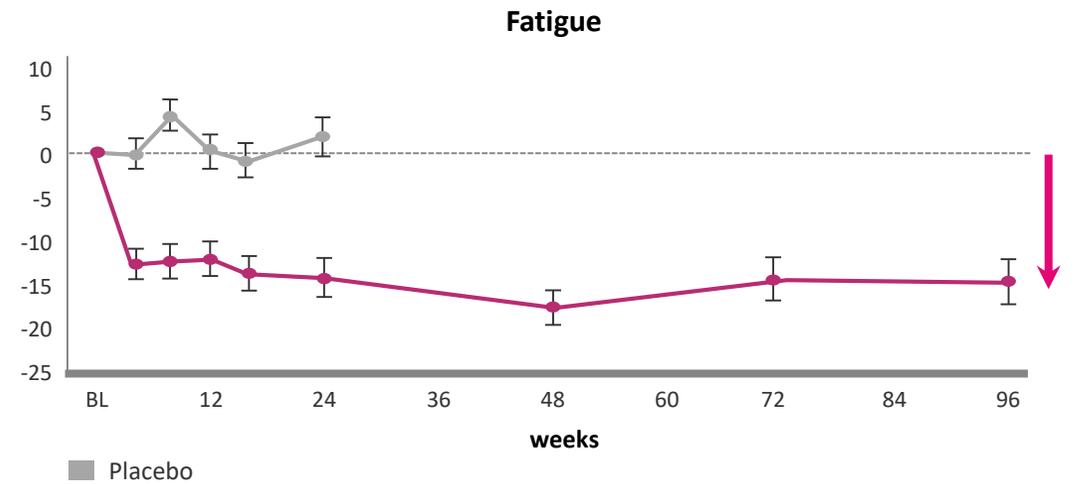
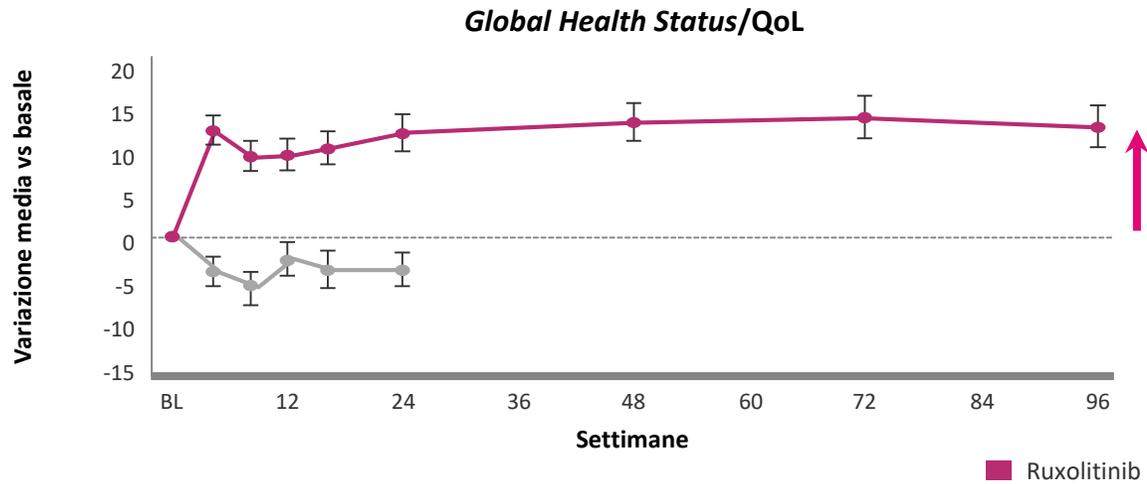
COMFORT-II²

1. From Verstovsek S, et al. *N Engl J Med.* 2012;366(9):799-807. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.
2. From Harrison C, et al. *N Engl J Med.* 2012;366(9):787-798. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

COMFORT-I: risposta dei sintomi

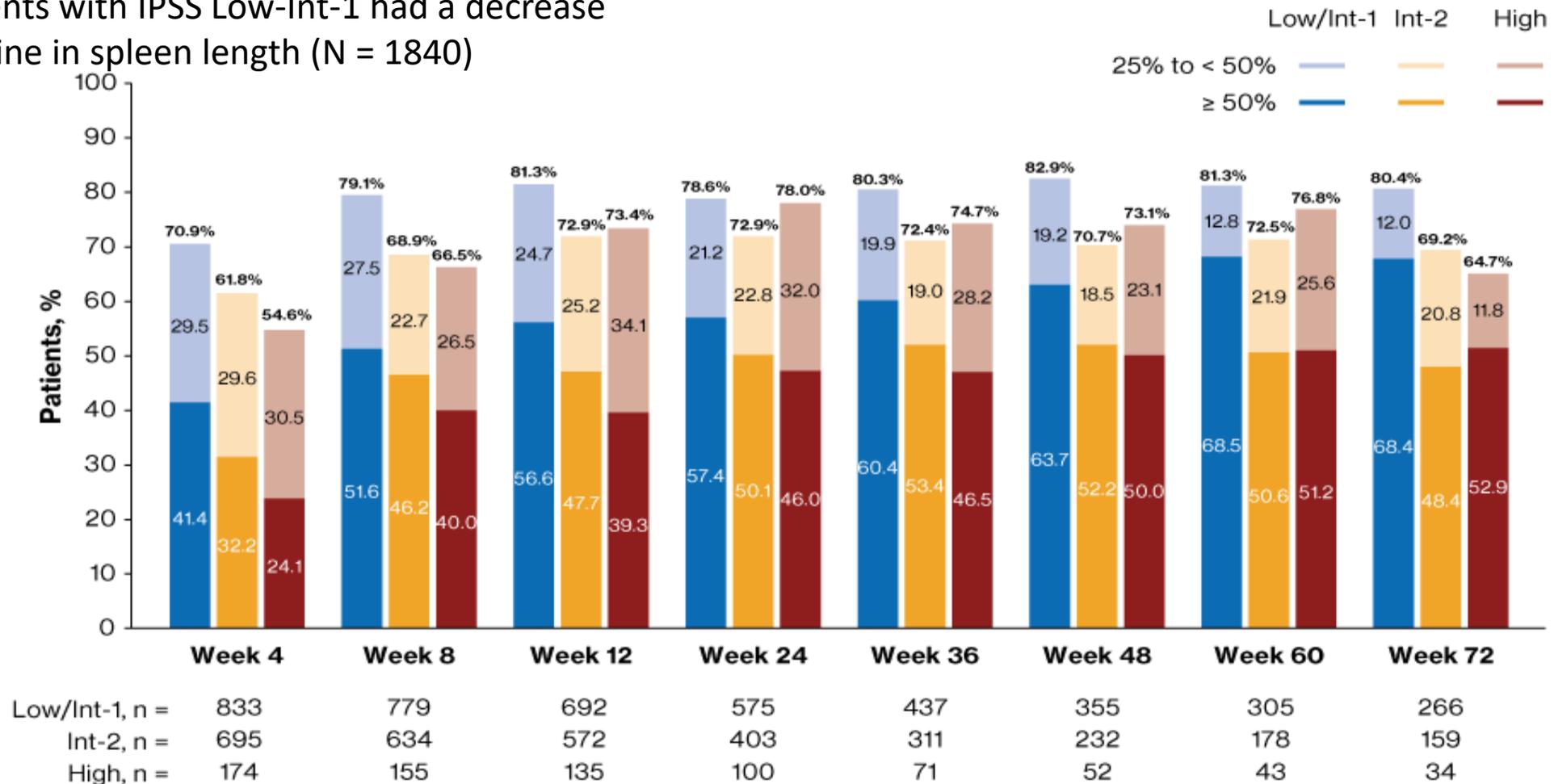


La QoL migliora e si mantiene nel tempo

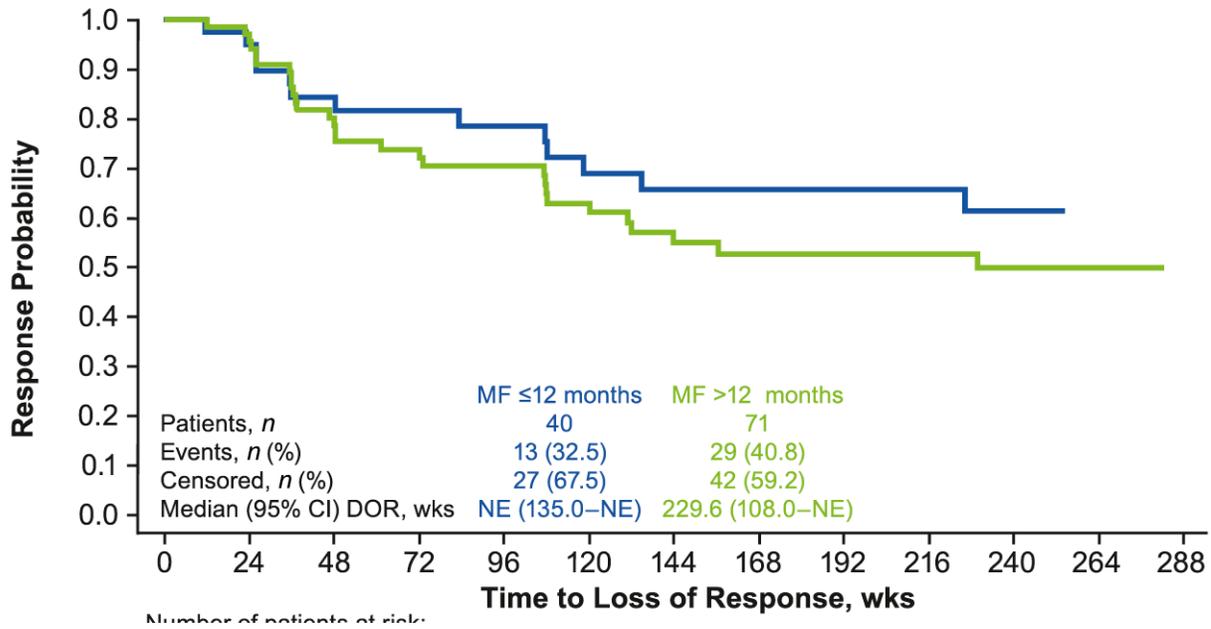


Studio JUMP: risposte spleniche anche nei pazienti con rischio inferiore

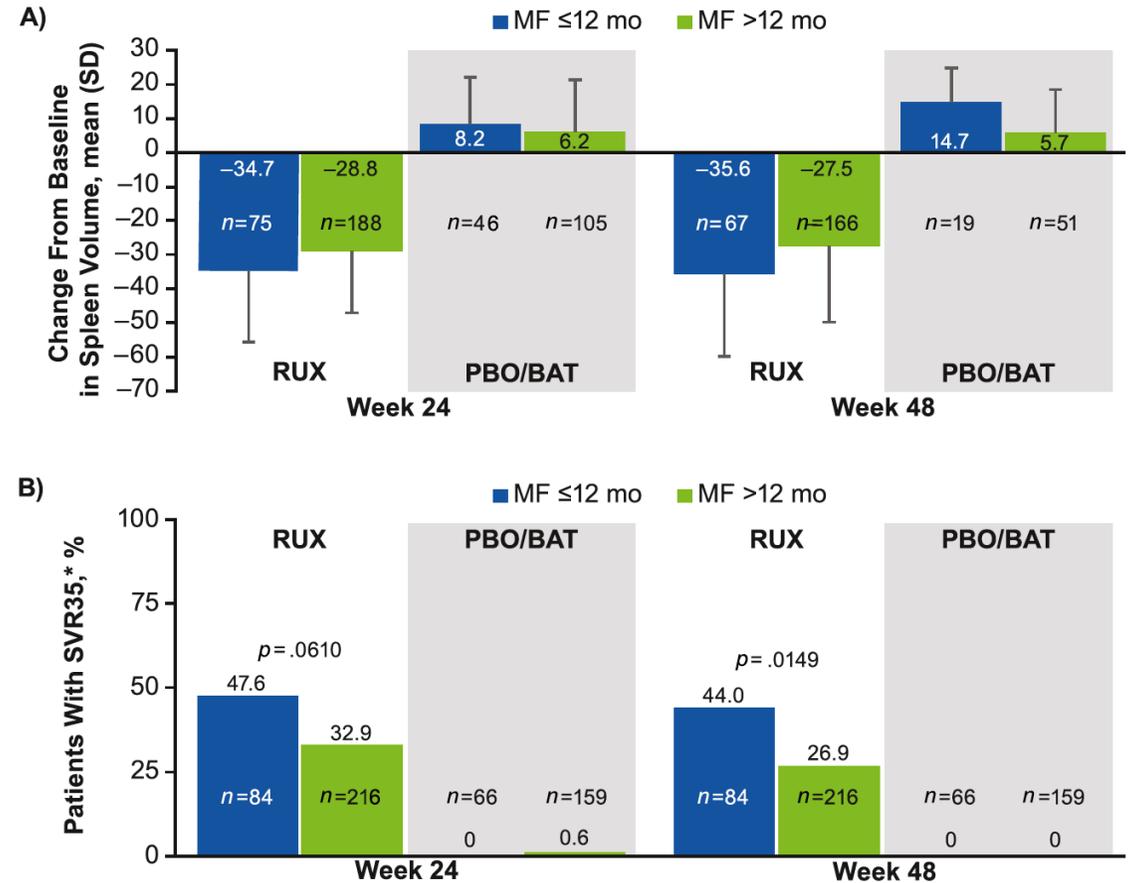
More patients with IPSS Low-Int-1 had a decrease from baseline in spleen length (N = 1840)



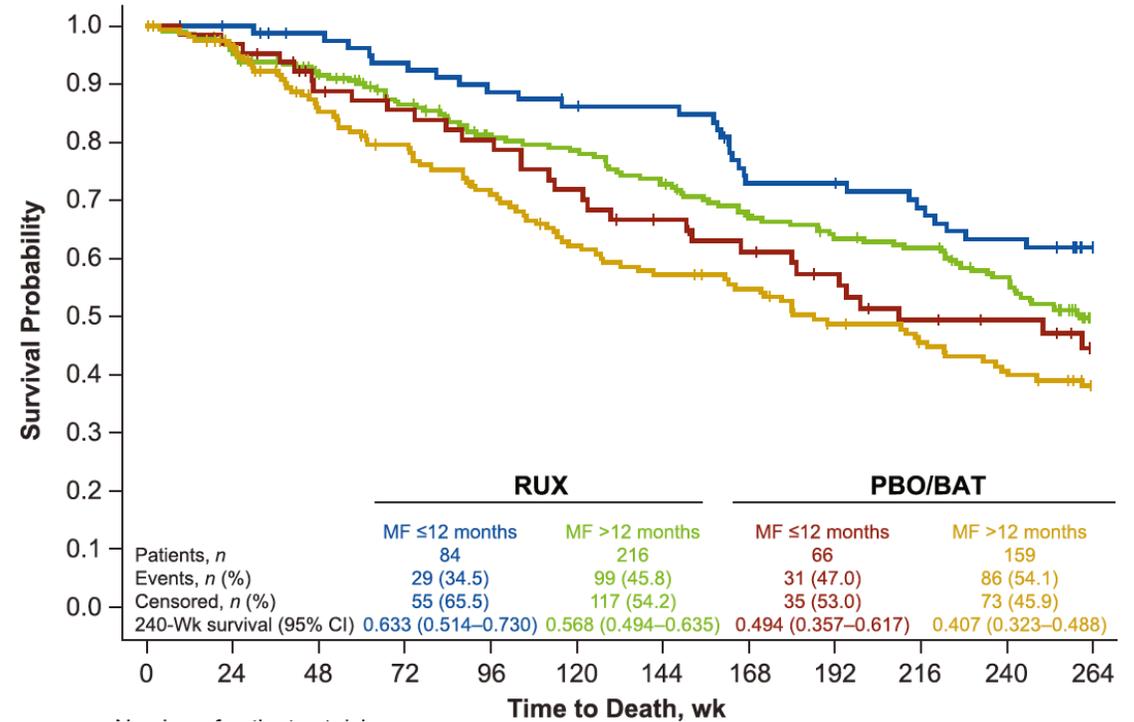
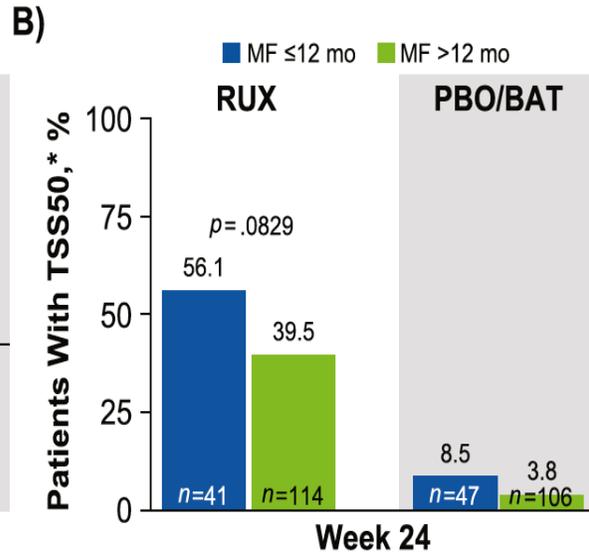
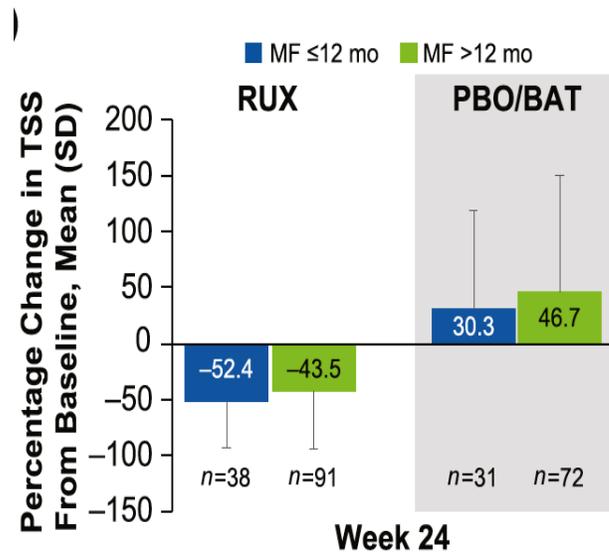
Se si inizia prima la risposta splenica è migliore



- 84 hanno ricevuto ruxo <12 mesi e 216 dopo 12 mesi
- **Sono state osservate meno anemia e trombocitopenia nei pazienti che hanno iniziato precocemente**
- La SVR era più alta per i pazienti che avevano iniziato ruxolitinib prima (47,6% vs. 32,9% alla settimana 24, $p = 0,0610$; 44,0% vs. 26,9% alla settimana 48, $p = 0,0149$).

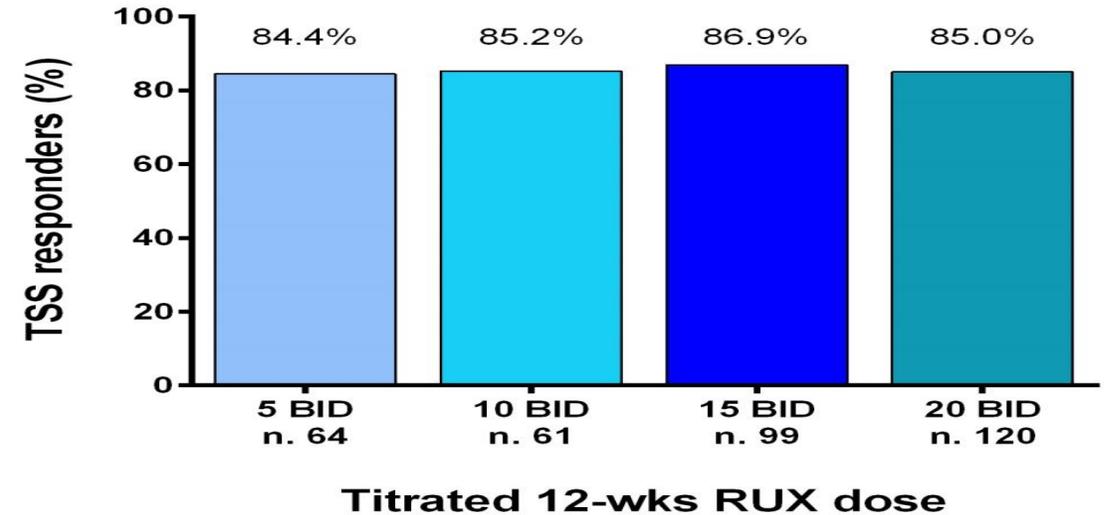
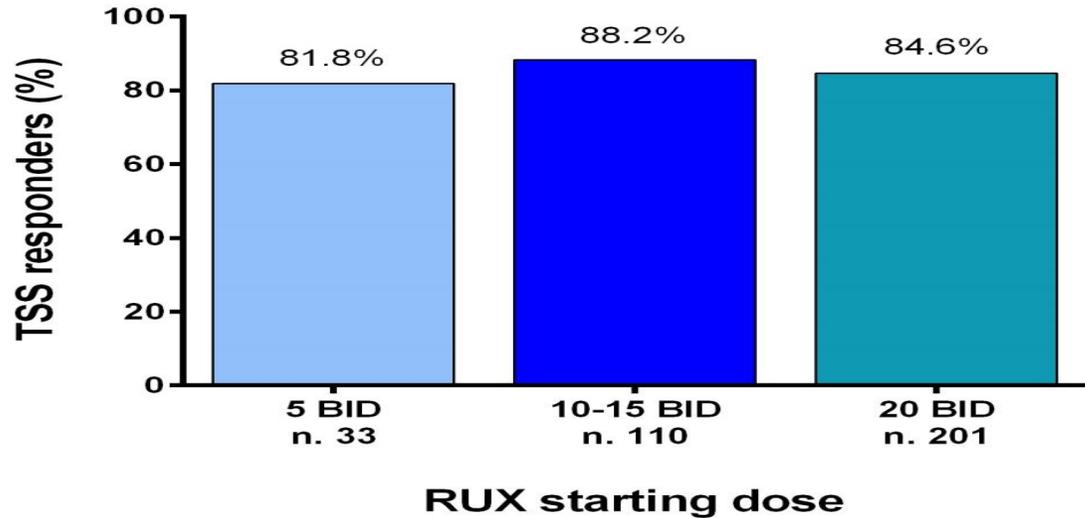
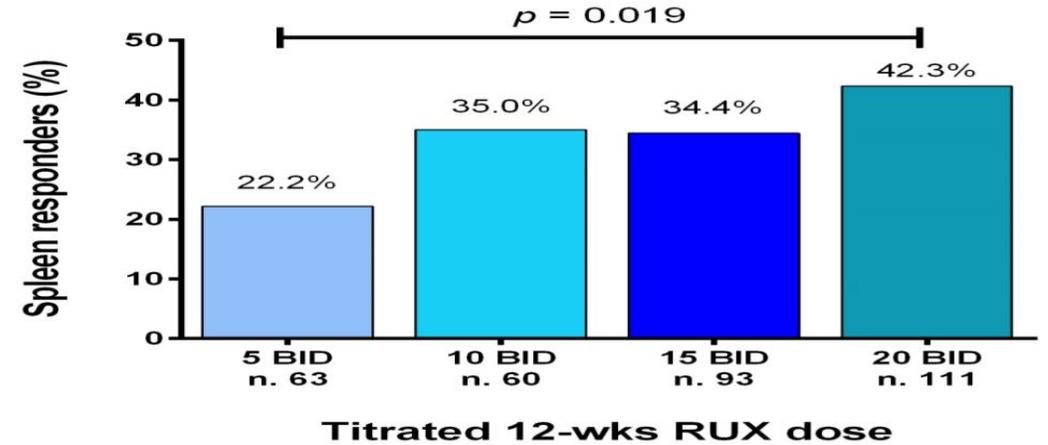
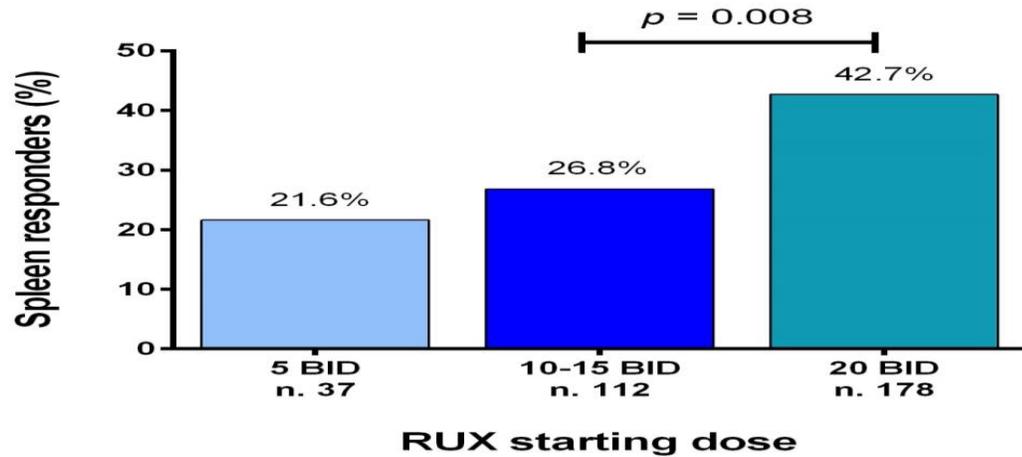


Se si inizia prima anche i sintomi migliorano prima



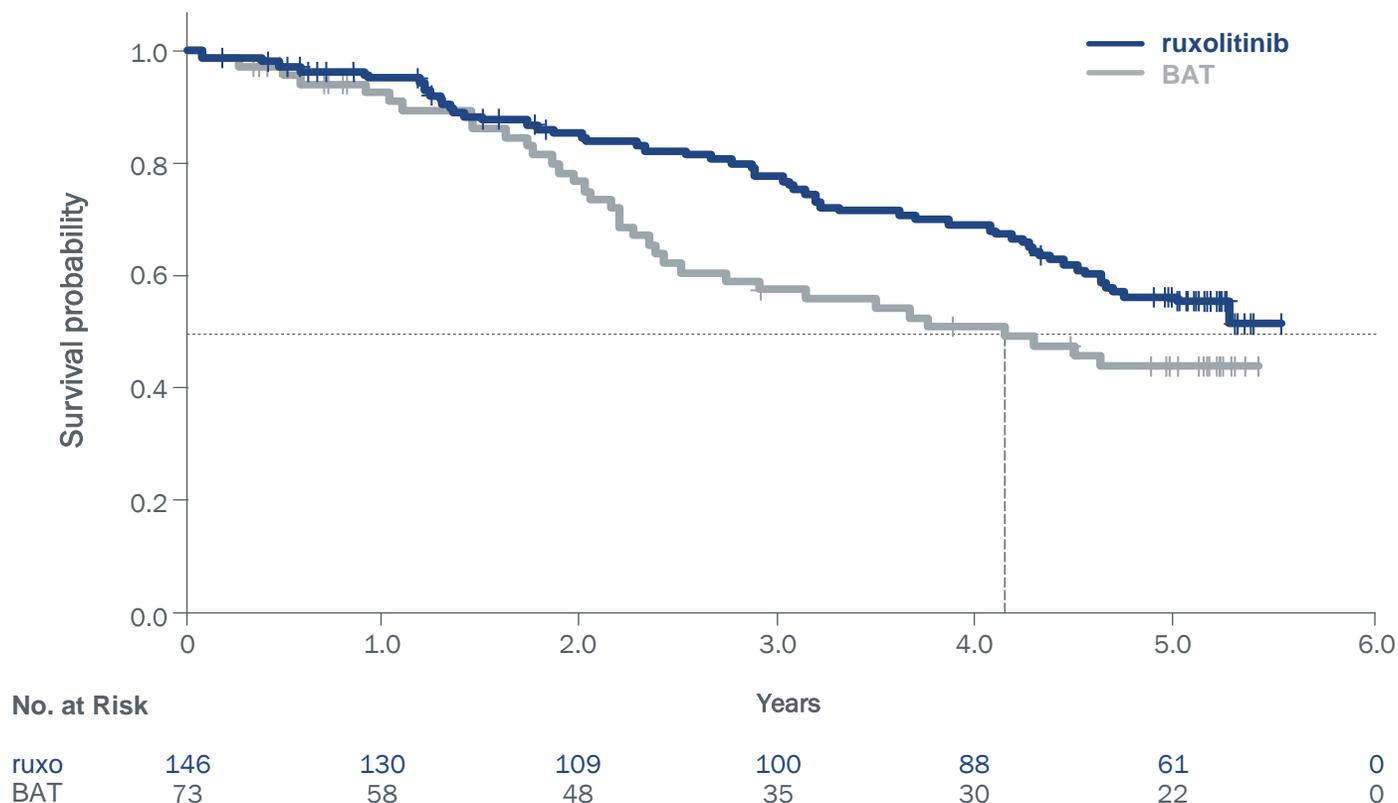
- 525 pz inclusi (84 hanno ricevuto ruxo <12 mesi e 216 dopo 12 mesi)
- Alla settimana 240, l'OS era significativamente migliorata tra i **pazienti che avevano iniziato ruxolitinib prima** (63% [IC 95%, 51%-73%] vs. 57% [IC 95%, 49%-64%])

La dose iniziale e il mantenimento di questa si associa a risposte migliori



Ruxolitinib migliora la sopravvivenza rispetto alla terapia convenzionale

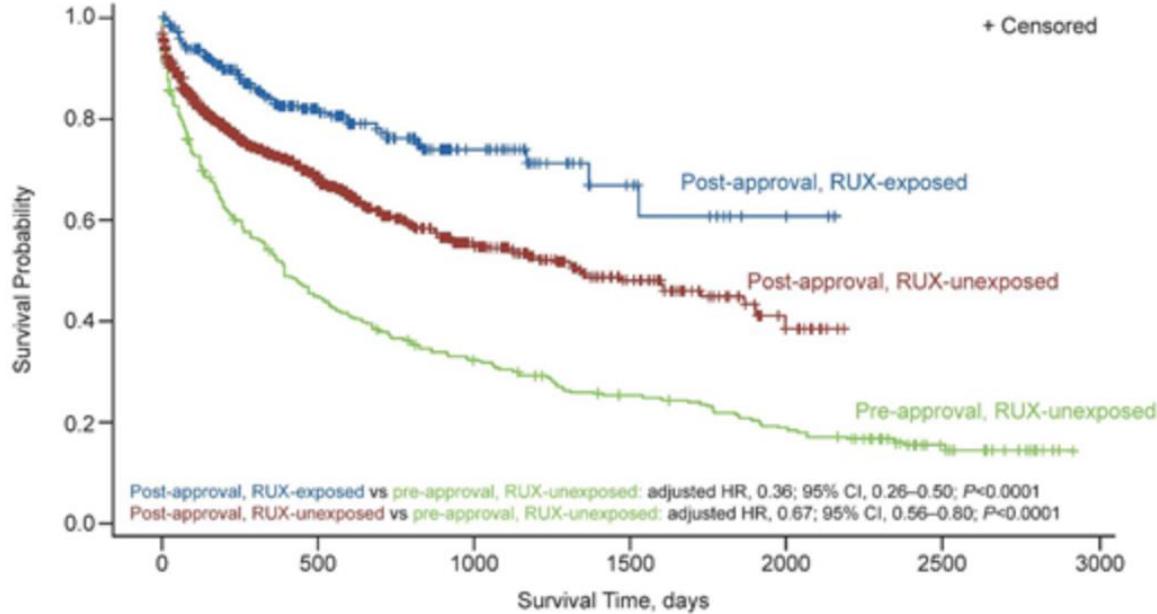
COMFORT-II: 5-year follow-up



33% reduction in risk
of death with ruxo vs BAT
(HR=0.67; 95% CI: 0.44-1.02; P=0.06)

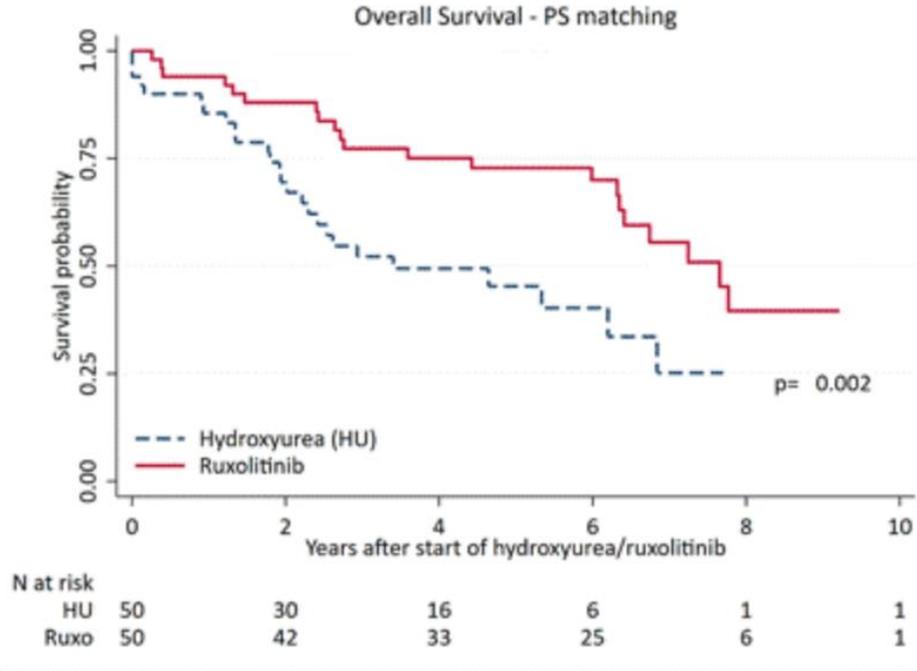
- Median OS for patients who started with BAT was 4.1 years
 - All patients who started with BAT and who remained within the study crossed over to receive ruxo
 - Median time to crossover to receive ruxo was 75 weeks
- After adjusting for crossover using an RPSFT model, there was a 56% reduction in risk of death with ruxo (HR=0.44; 95% CI, 0.18-1.04)

Ruxolitinib e sopravvivenza: dati nella pratica clinica



HR, hazard ratio; MF, myelofibrosis; OS, overall survival; RUX, ruxolitinib.

Medi-Care analysis in 1677 MF patients



ERNEST project in 1010 MF patients

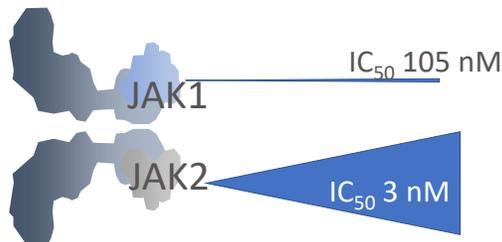
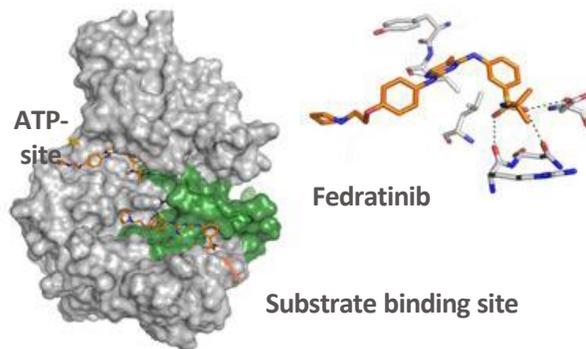
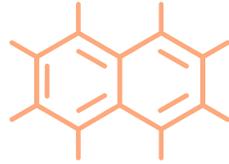
Non c'è consenso per definire il fallimento a ruxolitinib

Eterogeneità dei criteri

- Resistenza primaria/refrattarietà
- Ricaduta o perdita della risposta iniziale; resistenza secondaria (risposta splenica)
 - alla riduzione della dose di ruxolitinib o a una dose stabile
- Intolleranza al Ruxo; tossicità correlate al trattamento
 - mielosoppressione, citopenie ad esordio precoce, immunosoppressione/infezioni
- Progressione della malattia
 - Malattia in fase accelerata, trasformazione leucemica, citopenie tardive

Fedratinib

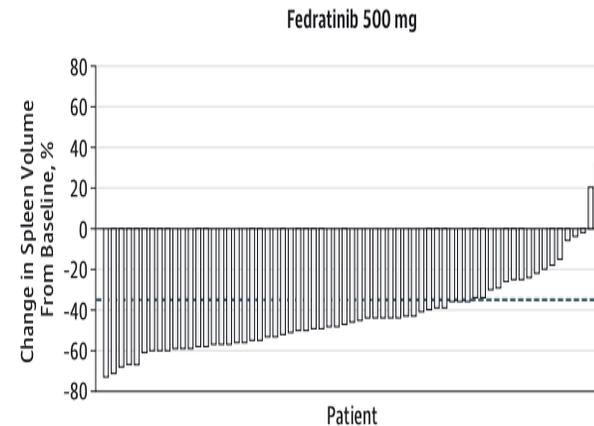
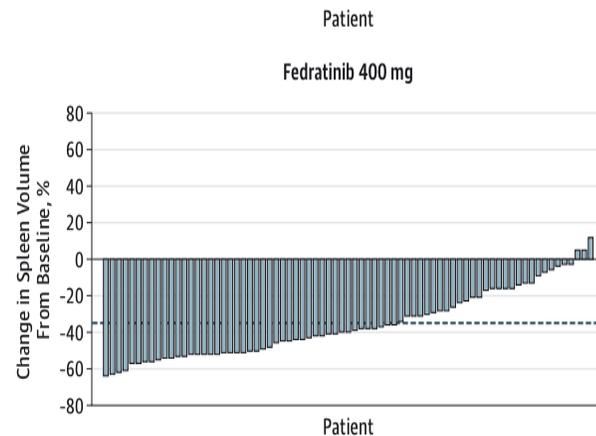
FEDRATINIB is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with INT-2 or HR MF



- Un inibitore della chinasi orale con attività contro JAK2 e FLT3 attivati mutazionalmente
- Attività inibitoria simile su JAK2 V617F wild type e mutato
- L'inibitore più selettivo di JAK2 con una maggiore attività inibitoria per JAK2 (35 volte maggiore rispetto a JAK1) rispetto ai membri della famiglia JAK1, JAK3 e TYK2 (preservando così la corretta funzione immunitaria)
- L'emivita di Fedratinib (41 ore) consente la somministrazione una volta al giorno

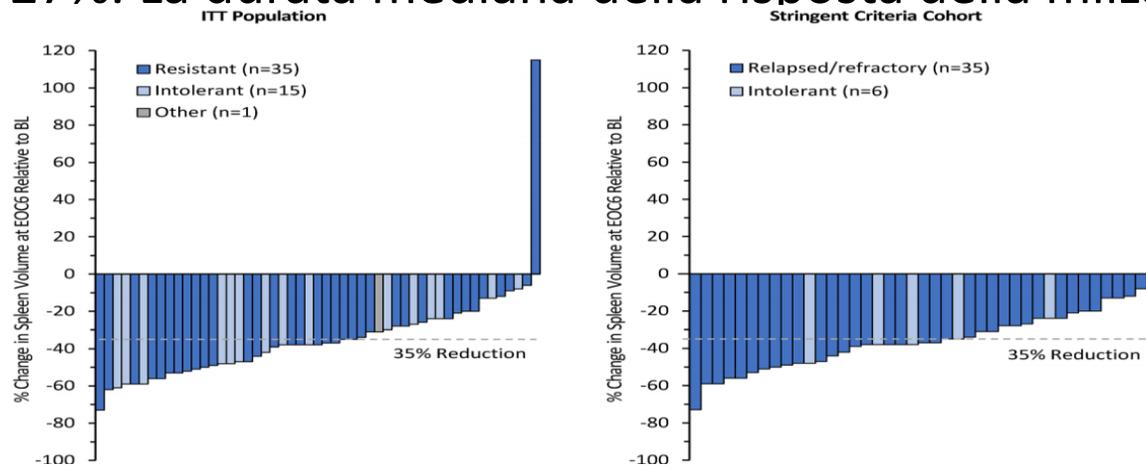
Fedratinib nelle MF: il trial JAKARTA-1

- Studio di fase 3 in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo
- 289 pazienti interm2/MF ad alto rischio sono stati arruolati e randomizzati a fedratinib 400 mg o 500 mg vs placebo per almeno 6 cicli consecutivi di 4 settimane
- Endpoint primario: risposta della milza (riduzione >35% del volume della milza rispetto al basale)
- Endpoint raggiunto dal 36% dei pazienti con 400 mg e dal 40% con 500 mg vs 1% con placebo. Risposta ai sintomi nel 36% e nel 34%, rispettivamente.
- Eventi avversi comuni: anemia, sintomi gastrointestinali e aumento dei livelli delle transaminasi epatiche, della creatinina sierica e degli enzimi pancreatici. L'encefalopatia è stata segnalata in 4 donne che hanno ricevuto fedratinib 500 mg/die. Una diagnosi di encefalopatia di Wernicke è stata supportata dalla risonanza magnetica in 3 casi e sospettata clinicamente in 1 caso.

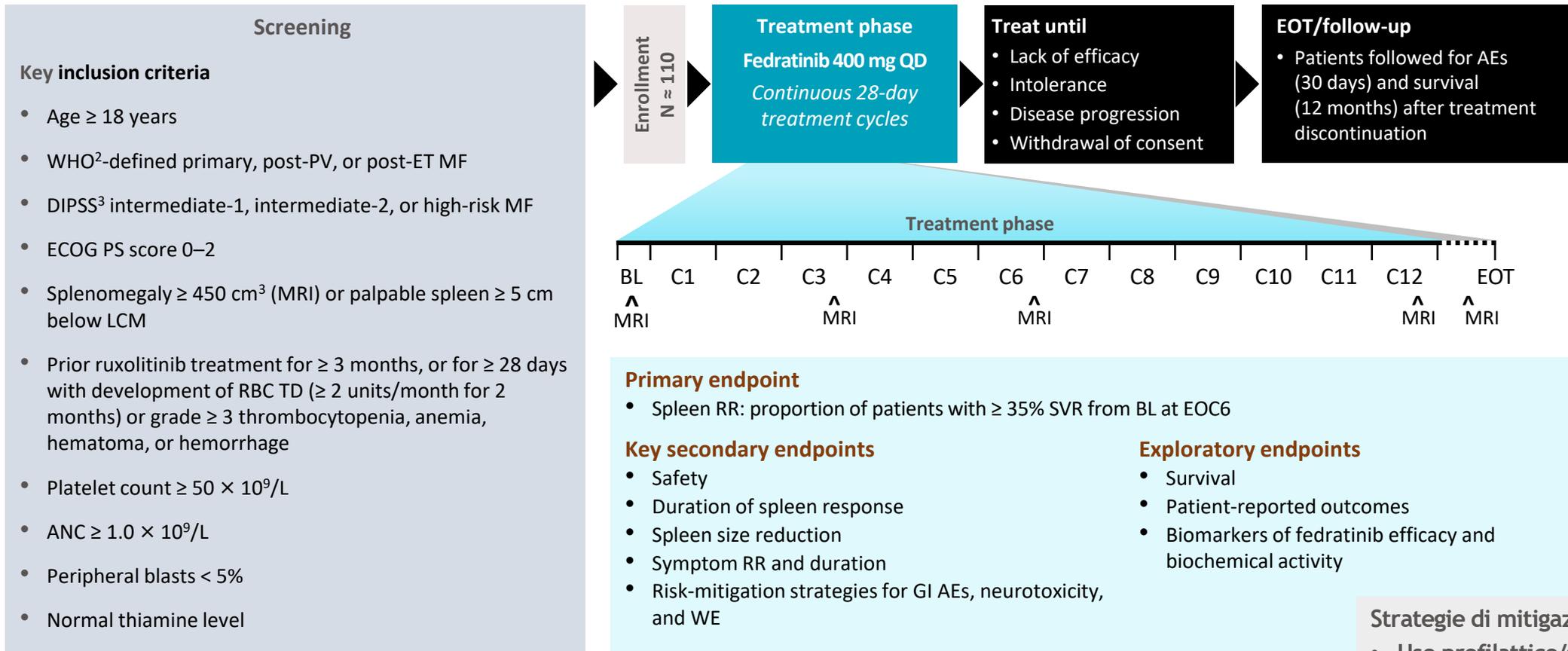


Fedratinib nella MF: JAKARTA-2 trial

- Studio a braccio singolo, in aperto, non randomizzato, di fase 2, multicentrico
- 97 pazienti resistenti/intolleranti a ruxolitinib con rischio int2/alto
- I pazienti hanno ricevuto fedratinib per via orale alla dose iniziale di 400 mg una volta al giorno, per sei cicli consecutivi di 28 giorni. L'endpoint primario era la risposta della milza (definita come la proporzione di pazienti con una riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza come determinato dalla TC e dalla risonanza magnetica in cieco presso un laboratorio di imaging centrale).
- L'analisi "per protocollo" ha mostrato una risposta del volume della milza del 55% (53% nei pazienti con risposta stabile o assente durante il ruxo, 38% nei pazienti con progressione della malattia e 61% in quelli con perdita di risposta)
- Recentemente è stata eseguita un'analisi ITT: risposta del volume della milza nel 31% e controllo dei sintomi nel 27%. La durata mediana della risposta della milza non è stata raggiunta.



Fedratinib: FREEDOM study design



Strategie di mitigazione degli eventi avversi:

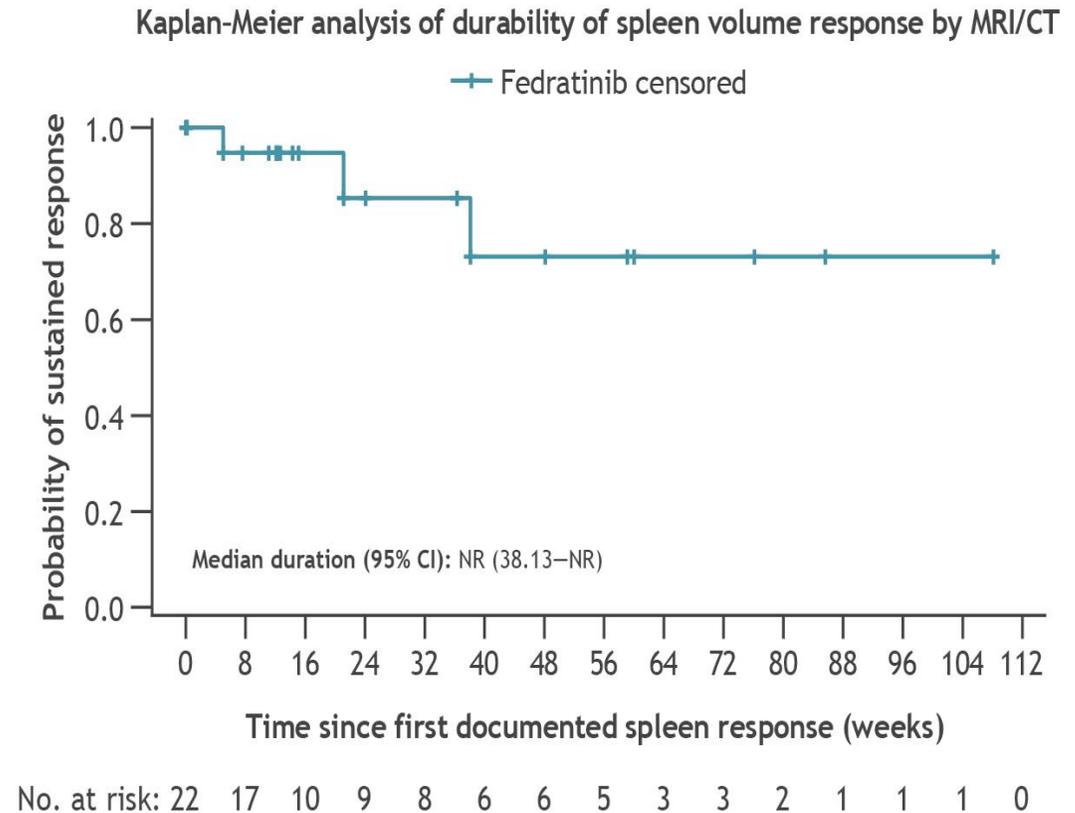
- Uso profilattico/sintomatico di Tx antiemetico/vomitico e antidiarroico
- Somministrazione di fedratinib con il cibo
- Modifiche al dosaggio di Fedratinib
- Integrazione di tiamina

- 38 pazienti sono stati arruolati e trattati (arruolamento interrotto in anticipo per Covid-19)
- Al termine del database (novembre 2021), la durata mediana del trattamento era di 38 (2-124) settimane
- 13 pazienti avevano FEDR in corso; 25 pazienti avevano interrotto FEDR

FEDR efficacia sul volume della milza e sui sintomi (N=38)

Response parameter	N*
SVR35 at EOC6 (n = 35)	9 (25.7)
Sensitivity analysis of SVRR (n = 35)	
≥ 35% SVR EOC6 (with LOCF)	13 (37.1)
Best overall response SVR35 anytime	22 (62.9)
≥ 25% SVR EOC6 (with LOCF)	24 (68.6)
Best overall response SVR25 anytime	30 (85.7)
SRR by palpation at EOC6 (n = 37)	
Anytime	25 (68)
Symptom response (n = 36)	
≥ 50% reduction in TSS at EOC6	16 (44.4)
<i>LOCF: last observation carried forward; * % of evaluable</i> ≥ 50% reduction in TSS at EOC3	21 (58.3)

- Dei rispondenti SVR35, 19/22 (86,4%) hanno mantenuto una risposta duratura al cutoff dei dati

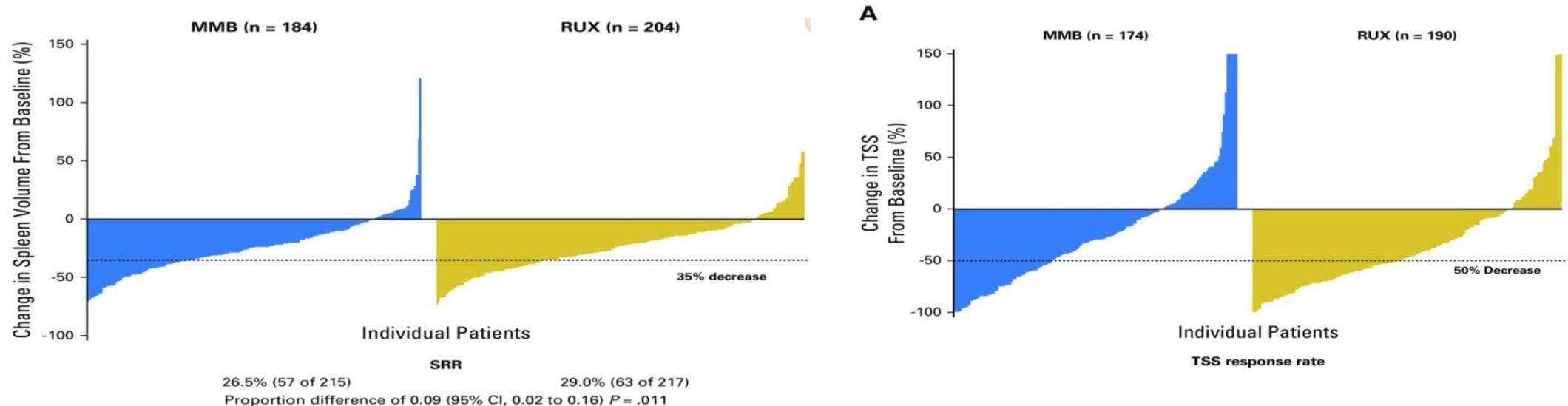


Fedratinib RWE dopo ruxo: risultati a 3 e 6 mesi

- 150 pz, prevalenza maschile, 85% MF primaria, 55% JAK2 positivi
- FEDR è stato avviato a 400 mg al giorno per il 74% dei pazienti. All'inizio della FEDR, il 43% aveva IPSS/Dynamic IPSS HR, il 37% rischio Int-2 e l'88% aveva la milza palpabile.
- La durata mediana del follow-up post-FEDR è stata di 5,1 mesi (IQR, 3,0–17,3) per i pazienti che hanno iniziato a FEDR 400 mg al giorno e 4,4 mesi (IQR, 3,0–14,3) per quelli che hanno iniziato a <400 mg al giorno.
- Al cutoff dei dati, **il 55% dei pazienti era ancora in FEDR. La ragione principale per l'interruzione di FEDR era la progressione della malattia (43%).**
- L'88% dei pazienti aveva la milza palpabile; la dimensione media della milza era di 16,0 cm (deviazione standard [SD] 5,8) al di sopra del margine costale, che è scesa a 13,2 cm (SD 7,9) a 3 mesi (P=0,0001) e a 7,2 cm (SD 7,4) a 6 mesi (P=0,012). Il numero medio di sintomi correlati alla MF è diminuito significativamente a 3 e 6 mesi
- Complessivamente, **il 65,2% dei pazienti ha manifestato una riduzione delle dimensioni della milza**, il 18,8% non ha avuto cambiamenti e il 16,0% ha avuto un aumento. La migliore variazione percentuale media delle dimensioni della milza è stata di -29,2% (mediana -9,8%); la risoluzione completa della milza palpabile si è verificata nel 21% dei pazienti.

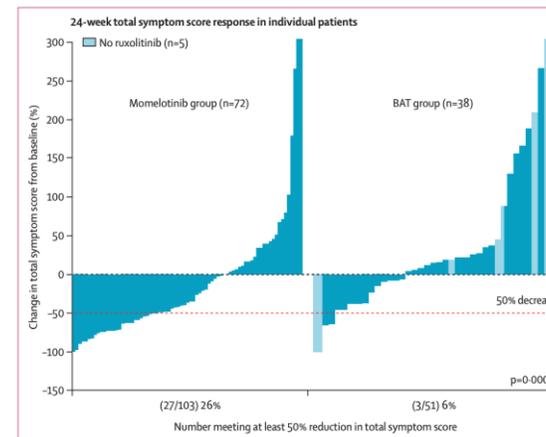
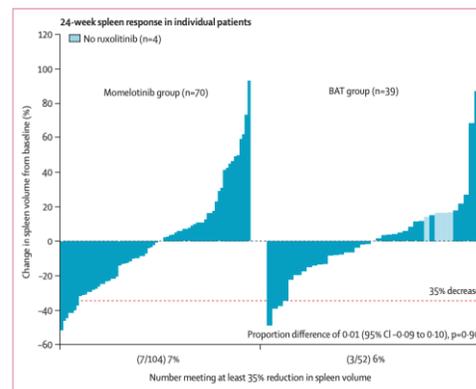
Momelotinib in MF: Simplify-1 trial

- 432 pazienti con MF interm2/ad alto rischio o sintomatica int1 sono stati arruolati e randomizzati a momelotinib 200 mg o ruxo 20 mg BID per 24 settimane
- Endpoint primario: risposta della milza (riduzione >35% del volume della milza rispetto al basale)
- **Endpoint raggiunto dal 26,5% dei pazienti con momelotinib 200 mg e dal 29% nel braccio ruxo**
- Una riduzione >50% della TTS è stata osservata rispettivamente nel 28,4% vs 42% nei bracci momelotinib e ruxo. L'indipendenza trasfusione è stata migliorata con momelotinib
- Eventi avversi comuni: anemia, trombocitopenia, infezioni (7% con momelotinib), neuropatia (10% con momelotinib di tutti i gradi <2)

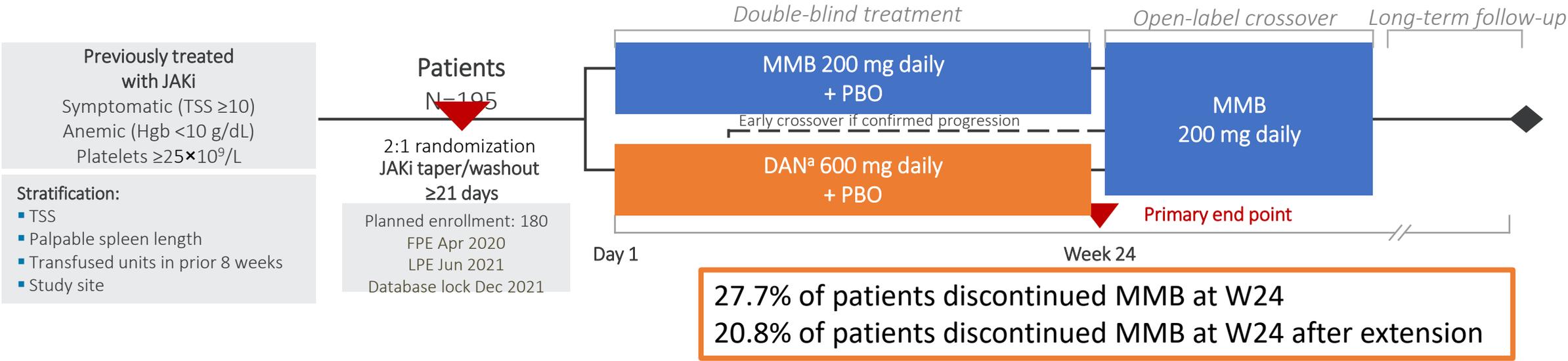


Momelotinib in MF: Simplify-2 trial

- Studio di fase 3 vs BAT: pazienti con MF e precedente trattamento con ruxolitinib per almeno 28 giorni che hanno richiesto trasfusioni di globuli rossi durante il trattamento con ruxolitinib o riduzione della dose di ruxolitinib a meno di 20 mg due volte al giorno con almeno una trombocitopenia di grado 3, nello studio sono stati inclusi anemia o sanguinamento di grado 3 o peggiore, con milza palpabile di almeno 5 cm e senza neuropatia periferica di grado 2 o superiore.
- 156 pazienti arruolati (2:1): 73 (70%) dei 104 pazienti nel gruppo momelotinib e 40 (77%) dei 52 pazienti nel gruppo BAT hanno completato la fase di trattamento di 24 settimane.
- **Il 7% dei pazienti nel gruppo momelotinib e il 6% nel gruppo BAT hanno avuto una riduzione del volume della milza di almeno il 35% rispetto al basale**
- Gli eventi avversi più comuni di grado 3 o peggiore sono stati anemia (14 [14%] su 104 nel gruppo momelotinib vs sette [14%] su 52 nel gruppo BAT), trombocitopenia (sette [7%] vs tre [6%]) e dolore addominale (uno [1%] contro tre [6%]). La neuropatia periferica si è verificata in 11 (11%) dei 104 pazienti trattati con momelotinib.



Momelotinib: MOMENTUM study design (MMB vs. Danazole in pz. sintomatici, anemici, JAKi-pre-trattati)

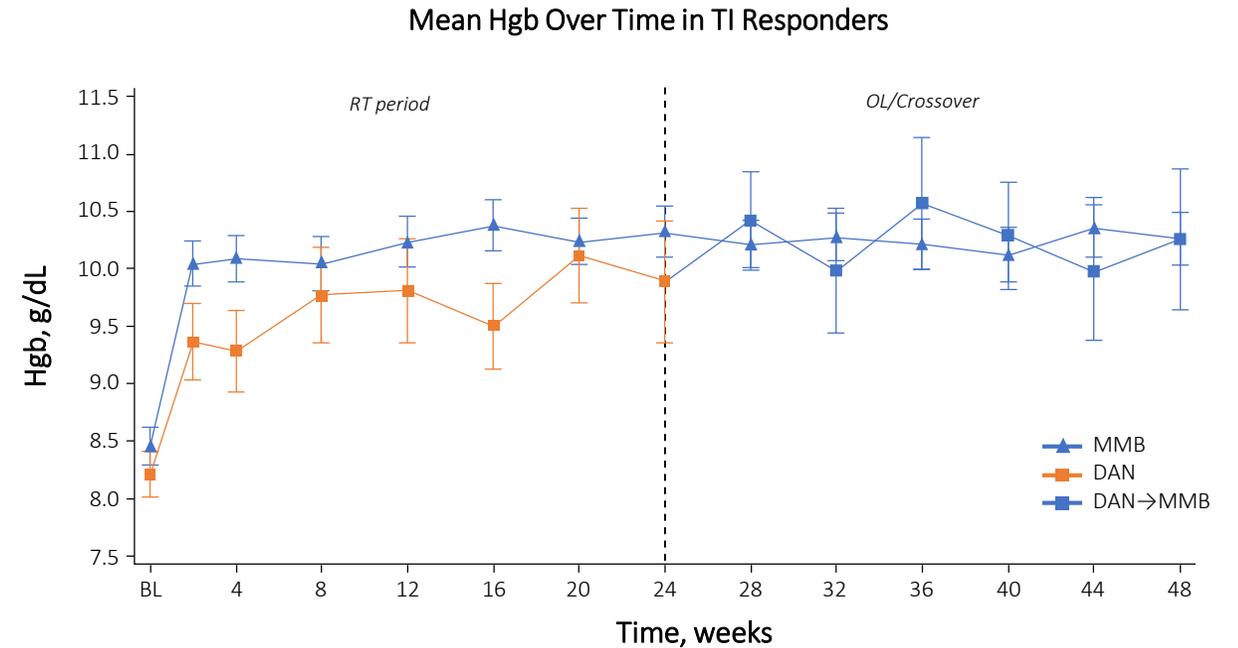
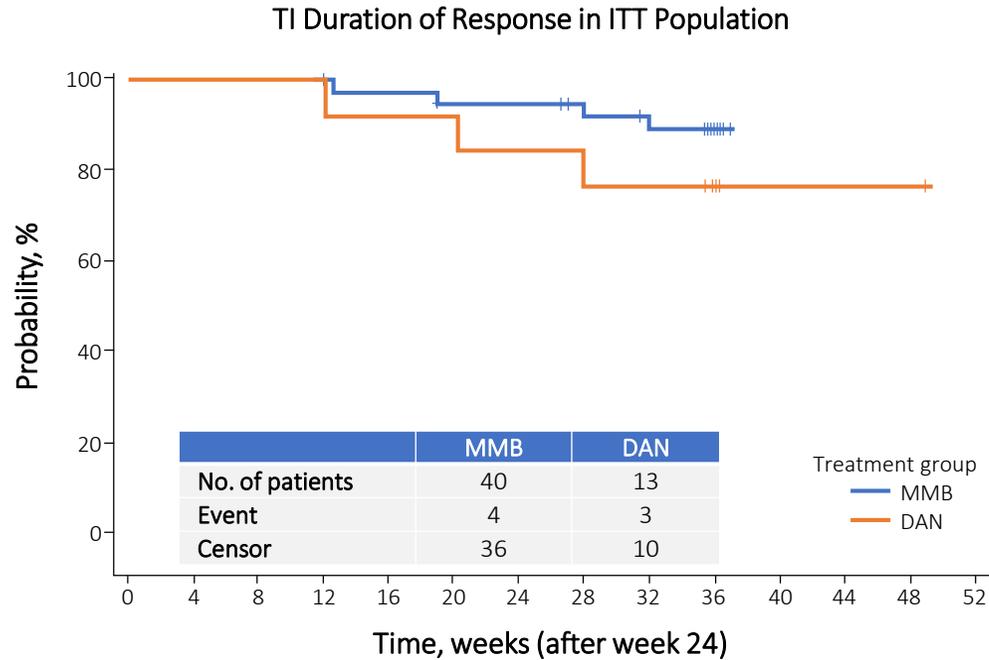


MOMENTUM Topline Results at Week 24: All Primary and Key Secondary End Points Met

	MFSAF TSS ^b response rate (primary end point)	TI response ^c rate	SRR ^d (35% reduction)
MMB (N=130)	32 (24.6%)	40 (30.8%)	30 (23.1%)
DAN (N=65)	6 (9.2%)	13 (20.0%)	2 (3.1%)
	<i>P</i> =.0095 (superior)	1-sided <i>P</i> =.0064 (noninferior)	<i>P</i> =.0006 (superior)

Gerds et al, ASH 2022, abs 627

MMB ha mostrato trasfusione indipendente sostenuta a 24 settimane



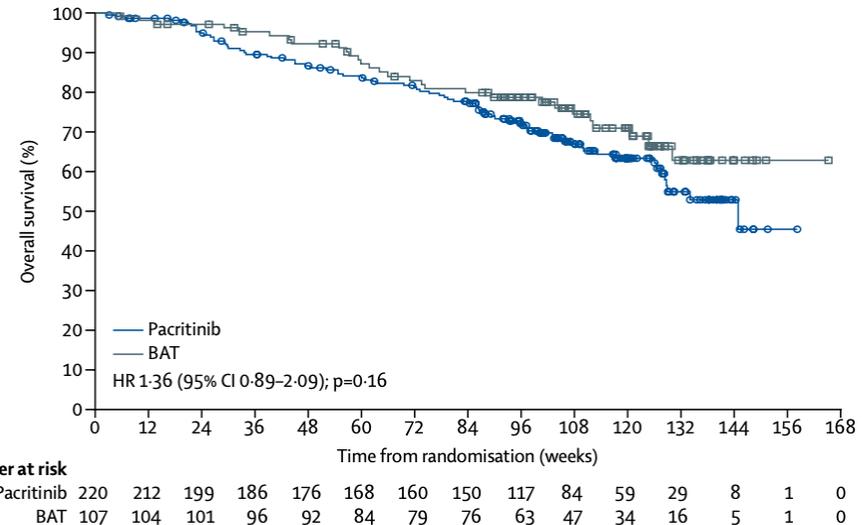
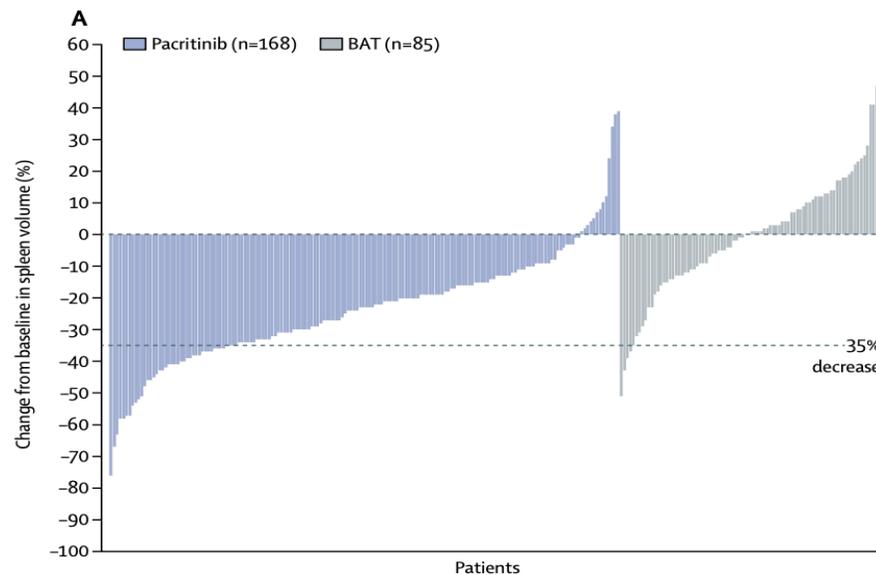
MMB (n)	40	40	40	40	38	36	36	34	32	23	0			
DAN (n)	13	13	13	13	12	12	11	11	10	9	1	1	1	0

MMB (n)	39	34	32	33	35	36	34	36	37	33	33	34	33
DAN (n)	13	11	12	11	11	12	10	11	11	7	10	9	10

- La risposta TI alla settimana 24 è stata del 31% nel gruppo MMB e del 20% nel gruppo DAN
- TI-Rb per 12 settimane consecutive è stato del 44,6% nel gruppo MMB e del 29,2% nel gruppo DAN
- La risposta TI alla settimana 24 è stata mantenuta in 36 su 40 (90%) MMB →MMB e in 10 di 13 (77%) DAN→MMB pts

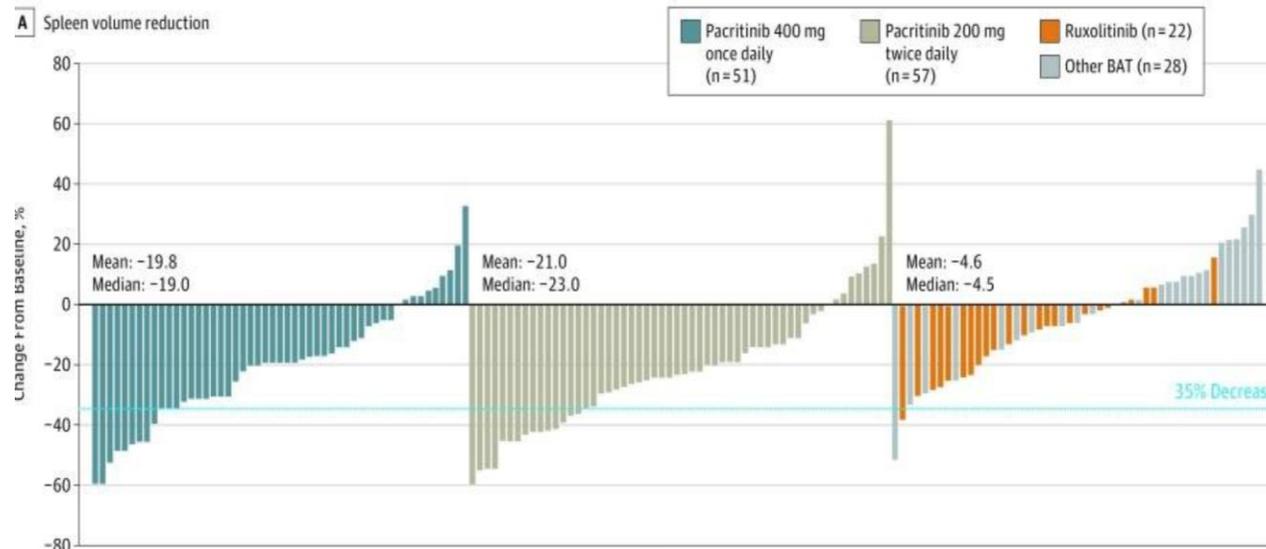
Pacritinib in MF: Persist-1 trial

- Fase 3 randomizzato vs BAT (escluso ruxo)
- 327 pazienti arruolati e randomizzati a pacritinib 400 mg QD o BAT (2:1)
- L'endpoint primario era la riduzione del volume della milza > 35% alla settimana 24
- **Riduzione del volume della milza 19% pacritinib vs 5% braccio BAT**
- Gli effetti indesiderati più comuni sono stati anemia, trombocitopenia, diarrea, aumento del rischio di insufficienza cardiaca (5%)



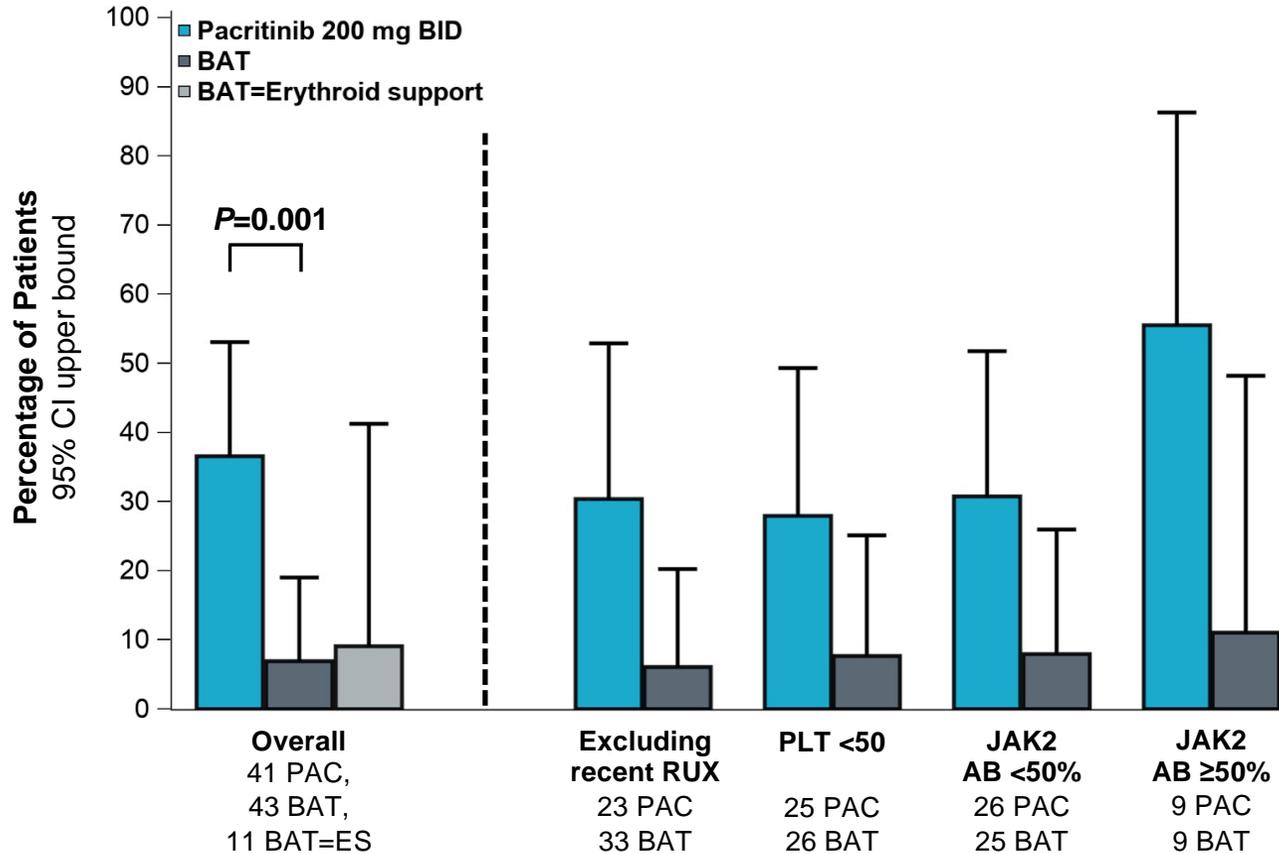
Pacritinib in MF: Persist-2 trial

- Fase 3 randomizzato vs BAT
- 311 pazienti arruolati e randomizzati a pacritinib 400 mg QD, 200 mg BID o BAT (48% precedentemente trattati con ruxo) con conta plt $\leq 100 \times 10^9/L$
- Gli endpoint co-primari erano la riduzione del volume della milza $> 35\%$ e una riduzione del 50% o più del TSS alla settimana 24
- **Riduzione del volume della milza 18% pacritinib vs 3% braccio BAT; TSS 25% contro 14%. Più risposte nel braccio pacritinib BID (anche per dipendenza da trasfusioni)**
- Gli effetti collaterali più comuni sono stati eventi avversi gastrointestinali, affaticamento, edema periferico e vertigini



Trasfusione Indipendenza con pacritinib nel PERSIST-2

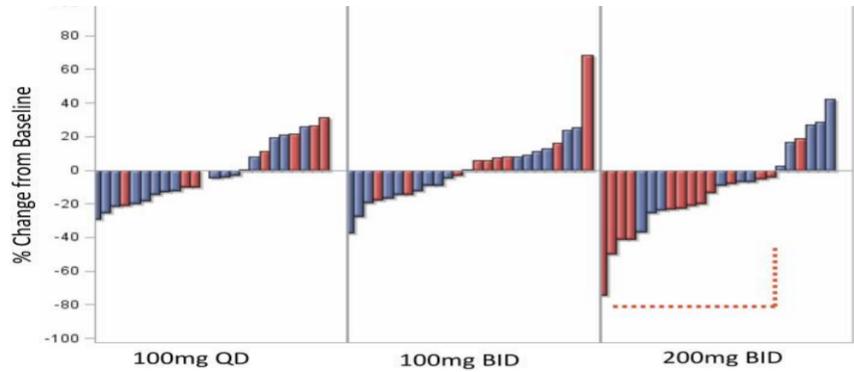
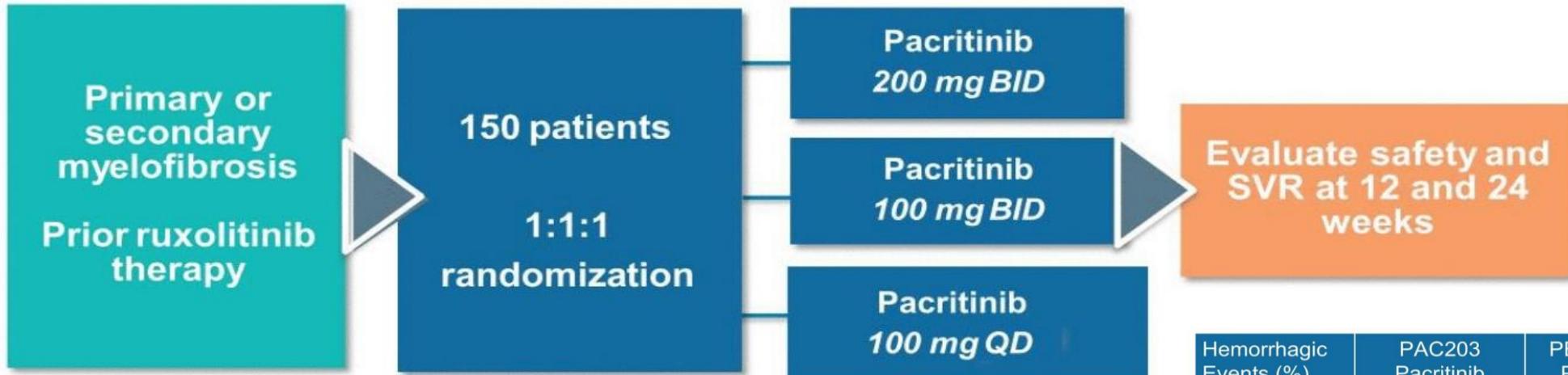
PERSIST-2 (PAC vs. BAT in JAKi exposed, PLT < 100x10⁹/L)



TI conversion rate (no RBC transfusion over 12W)

Pacritinib N=41	BAT N=43	P-value
37%	7%	0.001

Pac203 trial



Baseline platelet count
 • Red <50,000/μL
 • Blue ≥50,000/μL

Hemorrhagic Events (%)	PAC203 Pacritinib 200mg BID (N=54)	PERSIST-2 Pacritinib 200mg BID (N=106)	PERSIST-2 BAT (N=98)
Grade 3	5.6	14.2	7.1
Grade 4	0	0	1.0
Grade 5	1.9	1.9	0

Cardiac Events (%)	PAC203 Pacritinib 200mg BID (N=54)	PERSIST-2 Pacritinib 200mg BID (N=106)	PERSIST-2 BAT (N=98)
Grade 3	3.7	4.7	5.1
Grade 4	0	1.9	2.0
Grade 5	0	0	4.1

- I tassi di SVR erano più alti con **200 mg due volte al giorno** (100 mg una volta al giorno, 0%; 100 mg due volte al giorno, 1,8%; 200 mg due volte al giorno, 9,3%), **in particolare tra i pazienti con conta piastrinica al basale <50 × 10³/μL** (17%; 4 su 24).

Grazie per l'attenzione!

breccia@bce.uniroma1.it