



Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi



FONDAZIONE CAREGGI  
ONLUS

**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

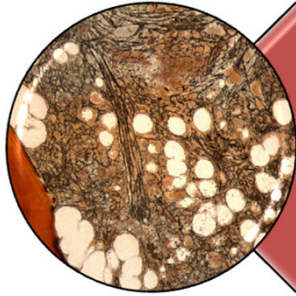
**2017: le novità**

***Paola Guglielmelli***

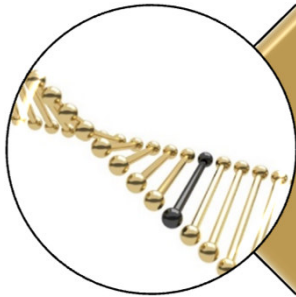
***CRIMM  
AOU Careggi  
Università degli Studi di Firenze***



## Quali Novità ci sono....



Diagnosi



Impatto delle  
mutazioni



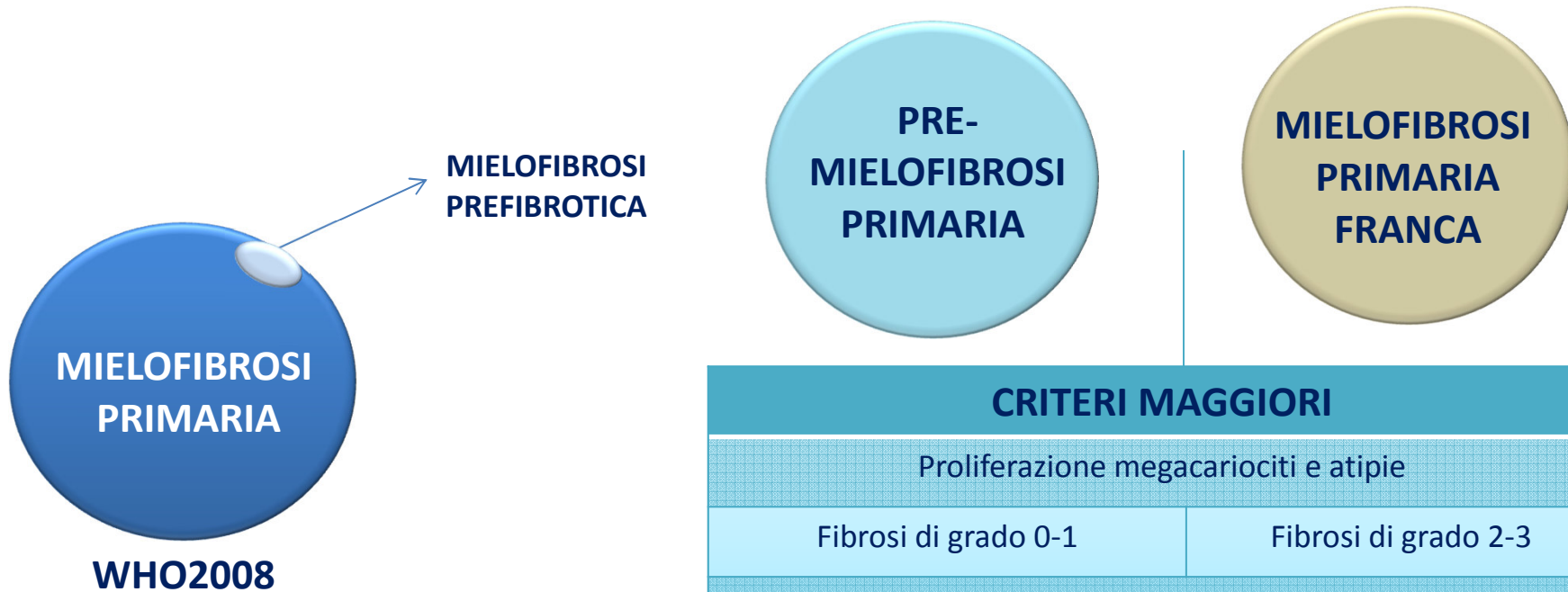
Protocolli Clinici :  
Passato e Futuro

# Revisione dei Criteri Diagnostici della WHO per la MIELOFIBROSI nel 2016

- **Perché?**

- Dimostrazione dell'elevata sensibilità e specificità della biopsia osteomidollare
- Migliore caratterizzazione molecolare
- Necessità di distinguere le forme di mielofibrosi pre-fibrotica dalla Trombocitemia Essenziale

# WHO2016



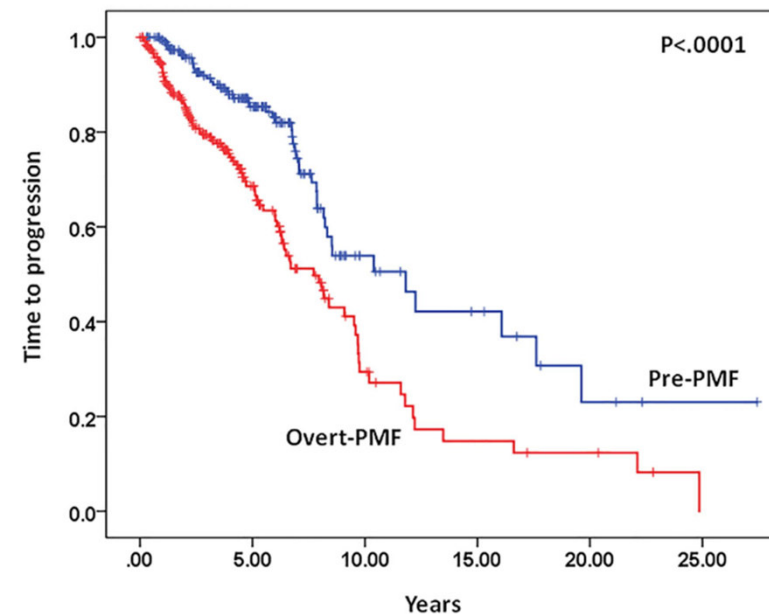
CRITERI MAGGIORI	
Proliferazione megacariociti e atipie	
Fibrosi di grado 0-1	Fibrosi di grado 2-3
Presenza delle mutazioni ( JAK2, CALR, MPL, o altri marcatori di clonalità)	
CRITERI MINORI	
Anemia, leucocitosi $\geq 11.000$ , milza palpabile, > LDH	
	Leucoeritroblastosi

Diagnosi: 3 criteri maggiori +1 criterio minore

# Ruolo Diagnostico e Prognostico della Fibrosi Midollare

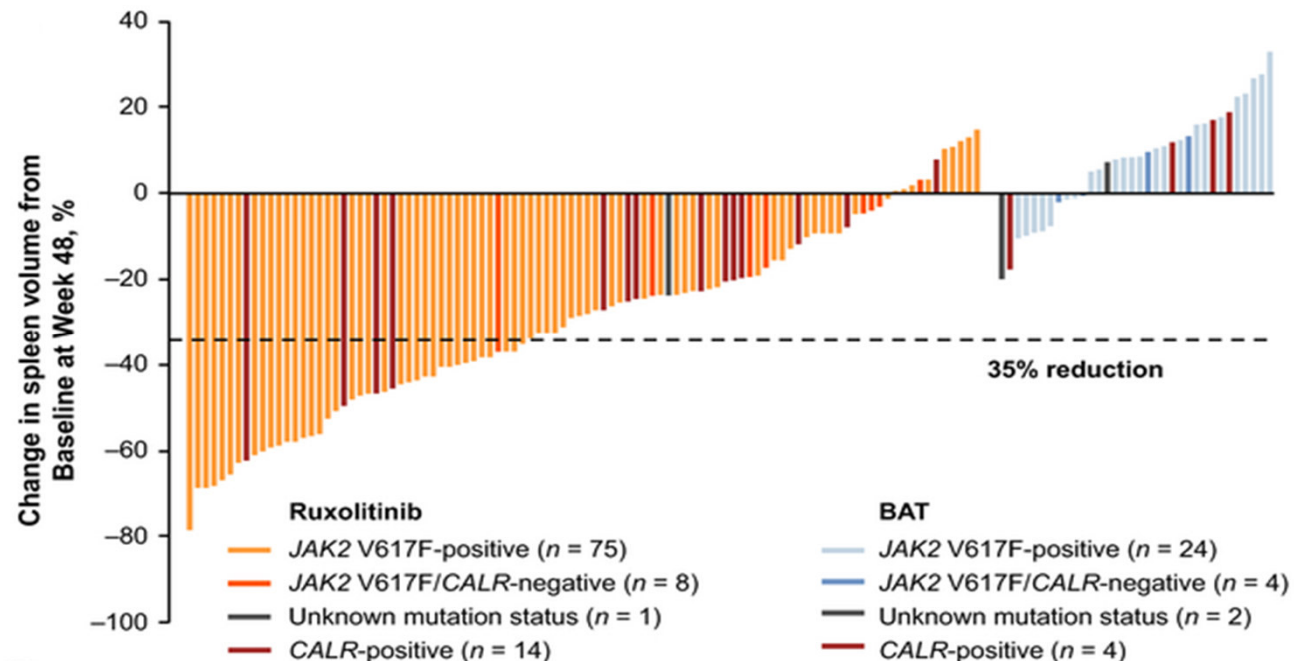
WHO2016: Pre-PMF vs Overt (Franca) –PMF

- **Caratteristiche cliniche**
- **Profilo delle mutazioni**
- **Rischio di evoluzione**



# Impatto delle mutazioni per il trattamento

- Le mutazioni driver (JAK2, MPL, CALR o tripli negativi) non influenzano la risposta clinica al trattamento con Ruxolitinib.



- Impatto delle mutazioni non-driver : *non ancora completamente chiarito*
- In letteratura sono riportati casi di negativizzazione della mutazione di JAK2 ( es. Interferone, Ruxolitinib): *non ancora chiarito il significato predittivo.*

# Mutazioni e indicazione alla terapia

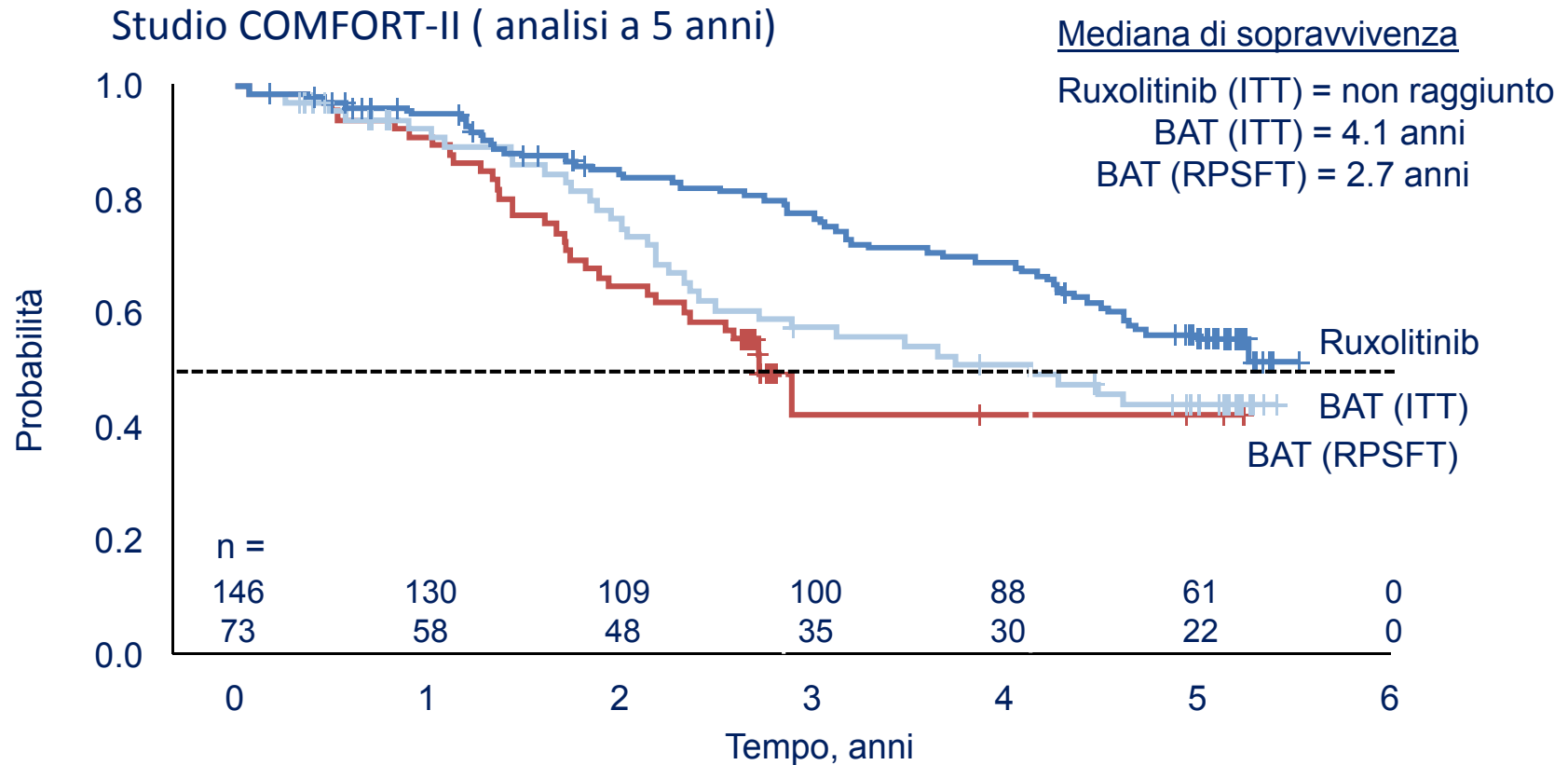
## Nel trapianto di cellule staminali emopoietiche:

Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group

NM Kröger<sup>1</sup>, JH Deeg<sup>2</sup>, E Olavarria<sup>3</sup>, D Niederwieser<sup>4</sup>, A Bacigalupo<sup>5</sup>, T Barbui<sup>6</sup>, A Rambaldi<sup>7</sup>, R Mesa<sup>8</sup>, A Tefferi<sup>9</sup>, M Griesshammer<sup>10</sup>, V Gupta<sup>11</sup>, C Harrison<sup>12</sup>, H Alchalby<sup>1</sup>, AM Vannucchi<sup>13</sup>, F Cervantes<sup>14</sup>, M Robin<sup>15</sup>, M Ditschkowski<sup>16</sup>, V Fauble<sup>17</sup>, D McLornan<sup>12,18</sup>, K Ballen<sup>19</sup>, UR Popat<sup>20</sup>, F Passamonti<sup>21</sup>, D Rondelli<sup>22</sup> and G Barosi<sup>23</sup>

Although the use of molecular risk classification for the identification of candidates for allo-SCT among intermediate-1-risk patients deserves further clinical validation, patients in this risk category who are triple negative (that is, JAKV617F, CALR and MPL negative) or ASXL1 positive, or both, should be considered for allo-SCT.

# Ruxolitinib: dati di sopravvivenza



- Recenti evidenze cliniche suggeriscono una moderata efficacia di ruxolitinib nel ridurre la carica allelica di JAK2 e nella stabilizzazione/miglioramento della fibrosi midollare



# Momelotinib

## Risultati del protocollo di fase I/II

- EVENTI AVVERSI: Piastrinopenia (32%), Neuropatia (40%), aumento enzimi epatici (15%)

		CORE *	BID**
		N=147	N=50
Risposta sulla milza	Risposte totali	<b>33%</b> 48/147	<b>72%</b> 36/50
	≥50% di riduzione (Baseline, ≥10 cm)	<b>33%</b> 44/134	<b>68%</b> 28/41
	Risoluzione completa (Baseline, >5–<10cm)	<b>31%</b> 4/13	<b>89%</b> 8/9

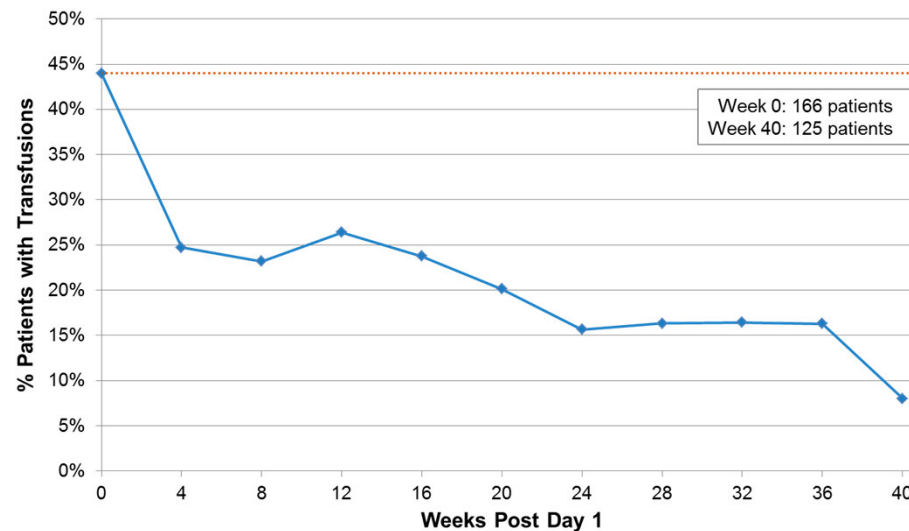
- Efficace sui sintomi (range 30-100%)

# Momelotinib

## Risultati del protocollo di fase I/II

	CORE *	BID**	
	N=111	N=40	
Risposta sull'anemia	Risposte totali	<b>41%</b> 45/111	<b>25%</b> 10/40
	Risposte nei pts trasfusione dipendenti	<b>57%</b> 41/72	<b>31%</b> 9/29
	Risposta sull'anemia nei pts con Hb ≥10 g/dL alla baseline	<b>10%</b> 4/39	<b>9%</b> 1/11

- Il 50% dei pazienti rimane trasfusione indipendente per > 1 anno



# Momelotinib

## Risultati del protocollo di fase III

### **GS-US-352-0101 (SIMPLIFY-1): Momelotinib vs Ruxolitinib**

- 432 pts arruolati
- NON INFERIORITA' vs RUXOLITINIB
- Momelotinib: risposta sulla splenomegalia a 24 settimane (**SRR24**) : 26.5% (29% per Ruxolitinib; p=0.011). Uguale risposta sui sintomi.

### **GS-US-352-1214 ( SIMPLIFY-2): Momelotinib vs migliore terapia disponibile (BAT) in pazienti con anemia o piastrinopenia già trattati con ruxolitinib**

- 156 pts arruolati
- NON SUPERIORITA' DI MOMELOTINIB
- Momelotinib: risposta sulla splenomegalia a 24 settimane (**SRR24**) : 6.7% (5.8% per BAT)

# Pacritinib

## Risultati del protocollo di fase III

Protocollo PERSIST-2 trial

Raggiunto un solo obiettivo dei due definiti dallo studio:

- Risposta sulla riduzione della splenomegalia raggiunto
- L' endpoint primario che prevedeva la riduzione  $\geq 50\%$  dei sintomi non è stato raggiunto.

→ Proposto un nuovo protocollo per definire la dose ottimale e lo schema di somministrazione

# STUDI CLINICI FUTURI

- Ruxolitinib nel trattamento di pazienti anemici con mielofibrosi.
- Pacritinib in pazienti con mielofibrosi precedentemente trattati con ruxolitinib.
- Luspatercept( ACE-536) in pazienti anemici con mielofibrosi.
- Combinazione ruxolitinib ed everolimus in pazienti con mielofibrosi

# PROTOCOLLI CLINICI con ARRUOLAMENTO ATTIVO

Studio di fase 1b al fine di valutare la sicurezza di Ruxolitinib (JAK inibitore) in combinazione con PIM447 ( inibitore del protooncogeni PIM) e LEE011 (inibitore del ciclo cellulare) nella Mielofibrosi primaria e secondaria. **Protocollo CPIM447X2104C**

**SICUREZZA ( ed EFFICACIA)  
DELLA TRIPLA  
COMBINAZIONE**

## FASE RICERCA DELLA DOSE

