

# Höhepunkte des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses New Orleans, 2009

## Myeloproliferative Neoplasien

Dr. C. Lengerke



**Medizinische Universitätsklinik  
Abt. Onkologie / Hämatologie**



# Myeloproliferative Neoplasien

## (I) Prognoseparameter:

- Prognoseparameter für thromboembolische Ereignisse
- Überleben bei OMF
- P. vera: Progression zu Myelofibrose und AML
- Neue molekulare Erkenntnisse: Haplotyp 46/1, TET2 Mutation

## (II) Therapieansätze:

- Tyrosinkinase-Inhibitoren
  - INCB018424 (Fa. Incyte)
  - CEP-701 (Lestaurtinib, Fa. Cephalon)
- Alternativen: mTOR Inhibitoren, Histon-Deacetylase-Inhibitoren
- Kombinationstherapien, IFN-alpha?



# Thromboembolische Ereignisse bei der OMF

Retrospektive Studie an 207 Patienten

- Medianes Alter 62 Jahre
- *JAK2V617F* in 63% der Fälle

## ➔ Thromboembolische Ereignisse / Risikofaktoren

	<i>VOR / BEI</i> Diagnosestellung	<i>NACH</i> Diagnosestellung
<b>Arteriell</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11% der Patienten</li> <li>• <b>Risikofaktor: Alter</b></li> <li><u>NICHT:</u> Leukozytose, Hb, Thrombozyten, <i>JAK2</i> Status/burden.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4% der Patienten</li> <li>• <b>Risikofaktoren:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hohes Hb</li> <li>- hohe Thrombozytenzahlen</li> <li>- hohes <i>JAK2</i> Allel- Last</li> </ul> </li> <li><b>Multivariat-Analyse: nur Hb</b></li> </ul>
<b>Venös</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4% der Patienten</li> <li>• Risikofaktoren: keine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8% der Patienten</li> <li>• <b>Risikofaktoren:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leukozytose</li> <li>- hohe <i>JAK2</i> Allel-Last</li> </ul> </li> </ul>

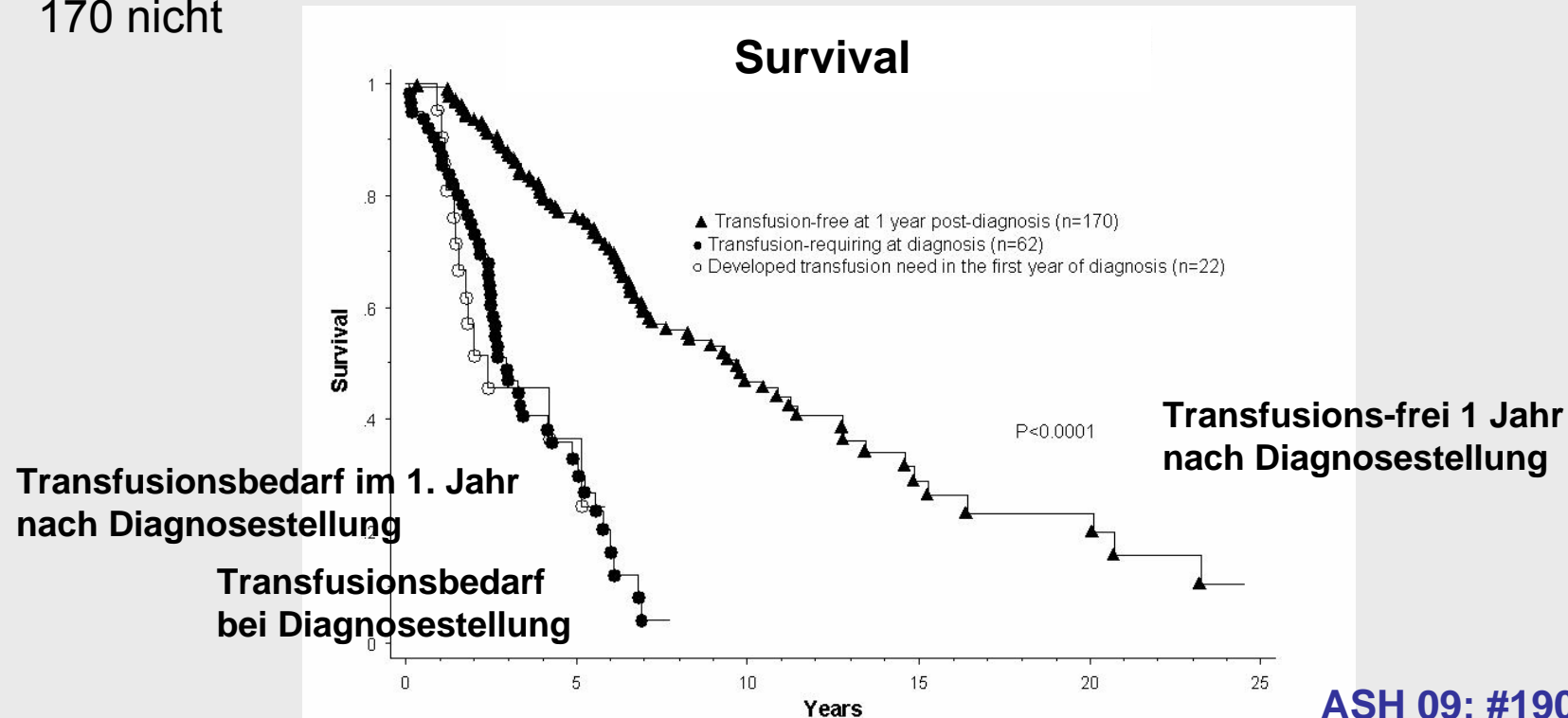
ASH 09; #3915



# Transfusionsbedürftigkeit im 1. Jahr als Prognoseparameter bei der OMF

Retrospektive Studie an 254 Patienten

- Medianes Alter 59 Jahre
- *JAK2V617F* in 62% der Fälle, *TET2* mutations in 13% der Fälle
- Transfusionsbedarf:  
62 Patienten bei Diagnosestellung, 22 im 1. Jahr danach  
170 nicht



ASH 09; #1909



# **P.vera: Hohes JAK2 V617F mutant allele burden akzeleriert die Entwicklung von Myelofibrose aber nicht den Übergang in AML**

**Prospektive Studie an 338 Patienten**

## Ausgangspunkt der Studie:

Patienten mit Myelofibrose nach P.vera haben die höchste mutierte Allel-Last (Blood 2008)

## Eingeschlossene Patienten:

Hochrisiko-Konstellation: regelmäßig Aderlässe, ASS; ggf. zytoreduktive Therapie

320 JAK2 (V617F)

14 JAK2 exon 12 Mutation

4 keine der zwei Mutationen aber typischer Phänotyp

## Verlauf:

Progress der Erkrankung in 18 Patienten (8 post-PV Myelofibrose, 10 AML)

## Auswertung:

**JAK2 mutant allele burden korreliert mit dem Progressions- und Myelofibrose-freiem Überleben** (HR: 1.025, 95% CI 1.005-1.046;  $P = .015$ ; bzw. HR: 1.04, 95% CI: 1.004-1.08;  $P = .029$ ), in einer Multivariatanalyse auch unabhängig vom Parameter Alter.

Aber: **NICHT mit dem Risiko des Übergangs in AML**

ASH 09; #751



## Der JAK2 46/1 Haplotyp favorisiert die Entwicklung verschiedener MPN Formen

404 V617F positive Patienten; 1492 Kontroll-Probanden

- JAK2 46/1 kann deutlich häufiger bei MPN-Patienten mit JAK2 V617F oder anderen Mutationen (MPL exon 10, JAK2 Exon 12) festgestellt werden
- V617F entwickelt sich präferentiell auf dem 46/1 Chromosom

Jedoch:

- Kein Unterschied hinsichtlich Sequenz, Splicing, JAK2 Expression zu anderen Haplotypen
- Keine Assoziation mit Laborcharakteristika oder klinischem Verlauf

ASH 09; #433



## JAK2 46/1 Haplotyp: Ein Risikofaktor für das Budd-Chiari-Syndrom

Retrospektive Studie an 28 Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom (BCS)

- Patienten behandelt im Zeitraum 1985 – 2008
- Latente MPN in 58,5 % der idiopathischen BCS
- Hohe Prävalenz des 46/1 Haplotyps (16 von 28 Patienten) sowohl bei JAK2 positiven (50%) als auch bei JAK2 negativen Patienten (64,3%)
- Präsenz von 46/1 auch bei gesunden Verwandten
- Deutlich jüngeres Erkrankungsalter für BCS bei 46/1 Haplotyp und JAK2 Negativität: 24 versus 37,6 Jahre (p=0.024)

### Schlussfolgerung:

Patienten mit 46/1 haben möglicherweise eine Prädisposition zu BCS unabhängig von JAK2V617F.

Möglicherweise verleiht der 46/1 Haplotyp funktionelle Wachstumsvorteile (z.B. durch höheres Ansprechen von JAK2 auf Zytokine).

Weitere Keimbahnmutationen könnten die Aquisition von JAK2V617F modulieren

ASH 09; #434



## TET2 bei MPN: Ein Merkmal für eine progrediente und aggressivere Erkrankung ?

96 MPN; TET2 Mutation: 20.8% (20/96) der Fälle

- TET2 Mutationen können in **allen MPN Arten** detektiert werden
- TET2 Mutationen bei Diagnosestellung sind **häufiger mit zusätzlichen Mutationen** assoziiert (Zeichen von Progress ??)

ASH 09; #438;

TET2 Mutations in Polycythemia Vera (PV) in Some Cases Follow Rather Than Precede JAK2 V617F Mutation, Are **Not a Disease-Initiating Event**, Affect Mainly Erythropoiesis, and **Contribute to Increased Aggressivity** of PV Clone

N=40 Patienten mit P. vera

ASH 09; #3913



## INCB018424 (424; Fa. Incyte) bei OMF

### Langzeit-Follow-up und Dosisoptimierung

#### Update einer prospektiven Studie an 155 Patienten

- INCB018424 (424): selektiver oraler JAK1/2 Inhibitor
- Bereits in Phase I/II Studien getestet: **Thrombopenie = Dosis limitierende Toxizität** (30% der Pat. bei 25 mg BID)

#### Aktuell:

- ⇒ Medianer Follow-up: 1+ Jahre
- ⇒ Endpunkte: Milzvolumen (MRT) und Leistungsfähigkeit (6-Min-Gehtest) nach 1,3,6 Mo
- ⇒ Dosis: meistens **15 bis 20 mg BID**; **individuelle Dosisoptimierung reduziert drastisch die Thrombopenie-Rate (n=35, < 5%) bei erhaltener Wirksamkeit**
- ⇒ Wirksamkeit: **gute, schnelle und anhaltende Reduktion des Milzvolumens und der Allgemeinsymptome** (fatigue, Muskelschmerzen, abdominelle Beschwerden, Nachtschweiss, Pruritus) und **Steigerung der Leistungsfähigkeit**.
- Verlauf: Klinisches Ansprechen bleibt, 74% der Patienten sind immer noch in Therapie; AML in 3 Patienten
- ⇒ SAEs in 12 Patienten (durch KM-Suppression oder Exazerbation der Beschwerden bei Unterbrechung der Behandlung)

ASH 09; #756



# INCB018424 (424; Fa. Incyte) bei P.vera und ET

Fortgeschrittene HU-refraktäre PV (n=34) und ET (n=39)

## Phase II Studie

### P. vera Patienten:

34/34 Therapie über 3 Monate, 20/34  $\geq$  6 Monate

#### Ansprechen:

**94% der Patienten erreichen CR oder PR**

> 75% haben zwei von 3 hämatologischen Parametern danach im Normbereich (Hkt, Thrombozyten, Leukozyten) vs. 38% bei unbehandelten Patienten

24/34 Patienten Aderlass-abhängig => nach 2 Wochen Therapie **alle kein Aderlass**

21/34 Splenomegalie => **60% dauerhafte Milzreduktion größer 50%**

26/34 **Pruritus** => **alle: schnelle, dauerhafte und signifikante Besserung**

**Knochenschmerzen, Nachtschweiss, Fieber: signifikante Besserung**

#### Unerwünschte Ereignisse (Grad 2):

**Anämie (12%)**

**Thrombopenie (6%)**

} **reversibel nach Dosisreduktion / Pause**

ASH 09; #311



# INCB018424 (424; Fa. Incyte) bei P.vera und ET

Fortgeschrittene HU-refraktäre PV (n=34) und ET (n=39)

## Phase II Studie

### ET Patienten:

39/39 Therapie über 3 Monate, 17/39  $\geq$  6 Monate

#### Ansprechen:

**61% der Patienten erreichen CR oder PR**

> 50% haben mindestens 2 von 3 hämatologischen Parametern danach im Normbereich (Hkt, Thrombozyten, Leukozyten) vs. 38% bei unbehandelten Patienten

4/39 Splenomegalie => **alle Milzreduktion größer 50%**

**Knochenschmerzen, Nachtschweiß, Fieber, Fingerdysästhesien: deutliche Besserung**

#### Unerwünschte Ereignisse (Grad 2):

**Anämie (18%)**

**Thrombopenie (6%)**

} **reversibel nach Dosisreduktion / Pause**

ASH 09; #311



## **INCB018424 (424; Fa. Incyte) bei P.vera und ET**

Fortgeschrittene HU-refraktäre PV (n=34) und ET (n=39)

Phase II Studie

### **Schlussfolgerung:**

INCB018424 wird gut toleriert und ist effektiv bei Patienten mit fortgeschrittener PV/ET die Hydroxyurea-refraktär sind.

Keine Daten bis jetzt zu Thrombosen:

ggf. jedoch wirksam, da die Leukozytose – als bekannter unabhängiger Risikofaktor – ebenfalls reduziert wird.

ASH 09; #311



# CEP701 (Lestaurtinib; Fa. Cephalon) bei OMF JAK2V617F positiv

## Multizentrische Open Label Phase I/II Studie

### CEP701:

- Bereits als Flt3-Inhibitor bei AML eingesetzt
- Inhibiert sowohl mutiertes als auch nicht-mutiertes JAK2
- Niedrige Serumspiegel aufgrund hoher Plasmaproteinbindung
- **Deshalb: Dosiseskalerungsstudie** mit neuer Verabreichung in **Kapselformat**
- per os **BID : 80mg bis 160 mg** für mindestens 28 Tage, falls keine Toxizität weitere 6 Monate oder länger

### Ansprechen:

Deutliche Reduktion der Splenomegalie

Reduktion des mutierten JAK2 (%) im peripheren Blut nach 12 -24 Wochen Therapie  
(von 66,4% auf 49,6%)

ASH 09; #754



# CEP701 (Lestaurtinib; Fa. Cephalon) bei OMF JAK2V617F positiv

## Multizentrische Open Label Phase I/II Studie

### Nebenwirkungen:

#### *Darreichungsform*

	<i>Flüssigkeit (konventionell)</i>	<i>Kapsel (neu)</i>
<b>Diarrhoe</b>	5 / 7 (2 Grad 3 bei 100 mg)	2 / 12 (beide bei 140 mg)
<b>Übelkeit</b>	2 / 7 (Grad 2)	2 / 12 (Grad 2)

1 death, unrelated

ASH 09; #754



## CEP701 (Lestaurtinib; Fa. Cephalon) bei PV oder ET, JAK2V617F positiv

Open Label Studie; n=39 Patienten

27 PV, 12 ET; Hochrisikogruppe (hohes allele burden; Zustand nach Thrombosen, HU)  
22 Frauen, 17 Männer  
Alter 38 – 80 Jahren

Dauer der Studie: 18 Wochen (abgeschlossen: 15 Patienten)

### Ansprechen:

83% Reduktion der Splenomegalie (> 5m bis nicht mehr tastbar)

100% Reduktion des Pruritus (5/5 Patienten)

3/5 Patienten: weniger Aderlässe. Aber eher höhere Leukozyten und Thrombozahlen !

3/15 Patienten: Leichte (15% oder mehr) Reduktion der JAK2 Allel-Last

Nebenwirkungen: v.a. gastrointestinal (dosisabh.); Thrombosen: 3 ven, 2 art. !!

Interpretation: CEP-701 wirkt, kann aber das Thrombose-Risiko nicht effektiv kontrollieren. (CEP-701 in anderen hämatol. Neopl. *nicht* thrombogen).

ASH 09; #753



# mTOR Inhibitoren (RAD001) bei OMF (interm./hohes Risiko n. Lille) Klinisches Ansprechen

Phase I/II Studie; n=9 Patienten

## Hypothese aus in vitro Studien:

RAD001 inhibiert stark die Proliferation von Zelllinien mit JAK2V617F Mutationen und reduziert die klonogene Aktivität von CD34+ Zellen von MPN Patienten

## Ansprechen:

2 gutes Ansprechen, 3 moderates Ansprechen, 3 ohne Ansprechen

Ansprechen: Milzgröße, Symptome

Keine Modifikation der JAK2V617F Allel-Last

ASH 09; #307



# Histon Deacetylase Inhibitoren (LBH589; Panobinostat) bei OMF (Lille I/II)

Phase I/II Studie; n=12 Patienten

LBH589 inhibiert HDAC und HSP90; induziert CXCR4

## Hypothese:

Expression von CXCR4 wird MPN Zellen wieder zurück in das KM bringen

## Ansprechen:

- Besserung bei ca. 30% der Patienten, Rest: stable disease.
- 1 Patient zeigt komplette Rückbildung der Splenomegalie und Rückgang der Transfusionsbedürftigkeit

ASH 09; #308



## Kombinationstherapien ? Interferon ?

### Treatment in Vitro with a Combination of Bcl-XI Inhibitor-ABT-737 and a JAK2 Inhibitor Selectively Eliminates JAK2V617F MPN Progenitor Cells

#### Hypothese:

Ausnutzung synergistischer Effekte

z.B. mit Inhibitoren der antiapoptotischen Proteine BCL2 und BCL-X, die bei P.vera Erythroblasten wirksam sind

ASH 09; #752

### Interferon-Alpha preferentially targets JAK2V617F-positive rather than wild-type early progenitor cells in myeloproliferative disorders

#### Experimentelle Studie zu Interferon $\alpha$ :

- antiproliferative Wirkung
- reduziert die Klonogenität von JAK2V617F positiven Progenitoren ohne Beeinträchtigung der gesunden CD34+ Zelle
- treibt Stammzellen in den Zellzyklus (Maus)

ASH 09; #436



**VIELEN DANK !**

