

Behandlungsstrategien bei MPN und Studien der GSG-MPN

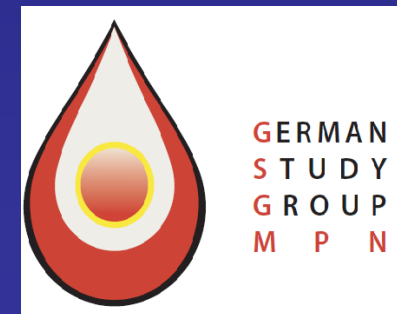


Johannes Wesling Klinikum Minden

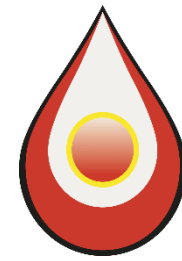
Martin Griesshammer

Direktor der Universitätsklinik für Hämatologie,
Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin
Johannes Wesling Klinikum Minden

Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum



German Study Group (GSG-)MPN Registry & Biobank



GERMAN
STUDY
GROUP
M P N

Prospective MPN-Registry

- All MPNs (incl. MPN-eo & MDS/MPN)
- Patients >18 yr
- Informed consent

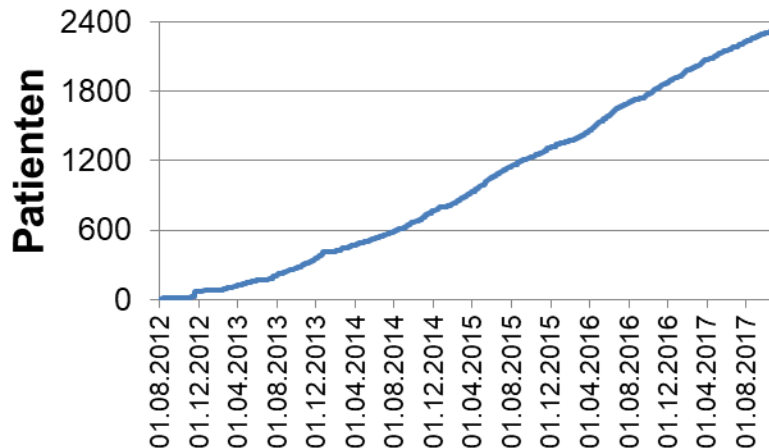
Diese illustrative Abbildung wurde urheberrechtlichen Gründen entfernt.

Current status of recruitment

- **> 3000 patients recruited**
- >12,500 biomaterial samples collected

Three health care sectors

- University hospitals
- Community hospitals
- Office-based hematologists/oncologists



n=62 centers

<https://www.cto-im3.de/gsgmpn/> or: „GSG-MPN“ in Google

Primäre Myelofibrose (PMF)

ICD-10 D47.1



Dies ist die aktuell gültige Version des Dokuments

Stand: Dezember 2018

Autoren: Martin Grießhammer, Gabriela M. Baerlocher, Konstanze Döhner, Heinz Gisslinger, Steffen Koschmieder, Petro E. Petrides, Eva Lengfelder

Zurück zum Anfang

1 Zusammenfassung

Die Myelofibrose ist eine seltene klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen. Durch eine Dysregulation des JAK2-Signalwegs kommt es zu einer abnormen Proliferation der Hämatopoese und einer pathologisch gesteigerten Freisetzung verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren mit Veränderung des Knochenmarkstromas und Faserbildung. Die Myelofibrose kann entweder de novo als primäre Myelofibrose (PMF) oder sekundär aus einer Polycythaemia Vera (PV) oder einer essentiellen Thrombozythämie (ET) als sogenannte post-PV- (post-PV-MF) bzw. post-ET-Myelofibrose (post-ET-MF) entstehen, die auch als sekundäre Myelofibrosen bezeichnet werden. Die diagnostischen Kriterien wurden zuletzt von der WHO im Jahr 2016 aktualisiert. Hier wurde auch erstmals die neue Entität der präfibrotischen (präPMF) neben der fibrotischen (overt fibrotic PMF) primären Myelofibrose definiert. Charakteristisch für die präPMF ist initial eine Thrombozytose, wohingegen bei der PMF oft anfangs schon eine Anämie vorliegt. Eine Splenomegalie bei

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung

Grundlagen

Definition und Basisinformationen

Epidemiologie

Pathogenese

Vorbeugung und Früherkennung

Klinisches Bild

Krankheitsverlauf

Diagnose

Diagnose-Kriterien nach WHO

Diagnose-Kriterien der präfibrotischen PMF

Diagnose-Kriterien der PMF

Diagnose-Kriterien der Post-PV-MF und Post-ET-MF

Diagnostik

Erstdiagnose

Prognostische Faktoren und Risikostratifizierung

Entwicklung von Prognose-Scores

Behandlungsalgorithmus PMF

Risikostratifizierung nach IPSS bei Diagnose oder nach DIPSS im Verlauf der PMF

Niedrigrisiko

Intermediär-1-
risiko

Intermediär-2-
risiko

Hochrisiko

Falls Splenomegalie oder konstitutionelle
Symptome dann Ruxolitinib

- Watch & Wait, falls keine konstitutionelle Symptome oder Splenomegalie
- Klinische Studien

- Allo PBSCT (Alter \leq 70 Jahre)
- Klinische Studien

GSG-MPN: Aktuelle Studienaktivitäten



MPN-BioRegisterstudie

Studie zur Erfassung von Hauttoxizität

Studie zur Erfassung von Schwangerschaftsverläufen bei ET und PV

Phase-Ib/II Studie zur Kombination Ruxolitinib/ Pomalidomid bei MF (POMINC)

Neue, innovative Projekte

Phase-III Studie mit Ruxolitinib vs BAT bei PV und ET (Ruxo-BEAT)

Internationale Kooperationen „ERNEST“, QOL....

Ruxolitinib versus Ruxolitinib plus alloSCT in MF

Wissenschaftliche Projekte zur Grundlagenforschung

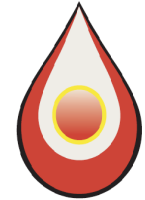
Studien zu seltenen MPN (Mastozytose, HES)

Wissenschaftliche Projekte zur Versorgungsforschung

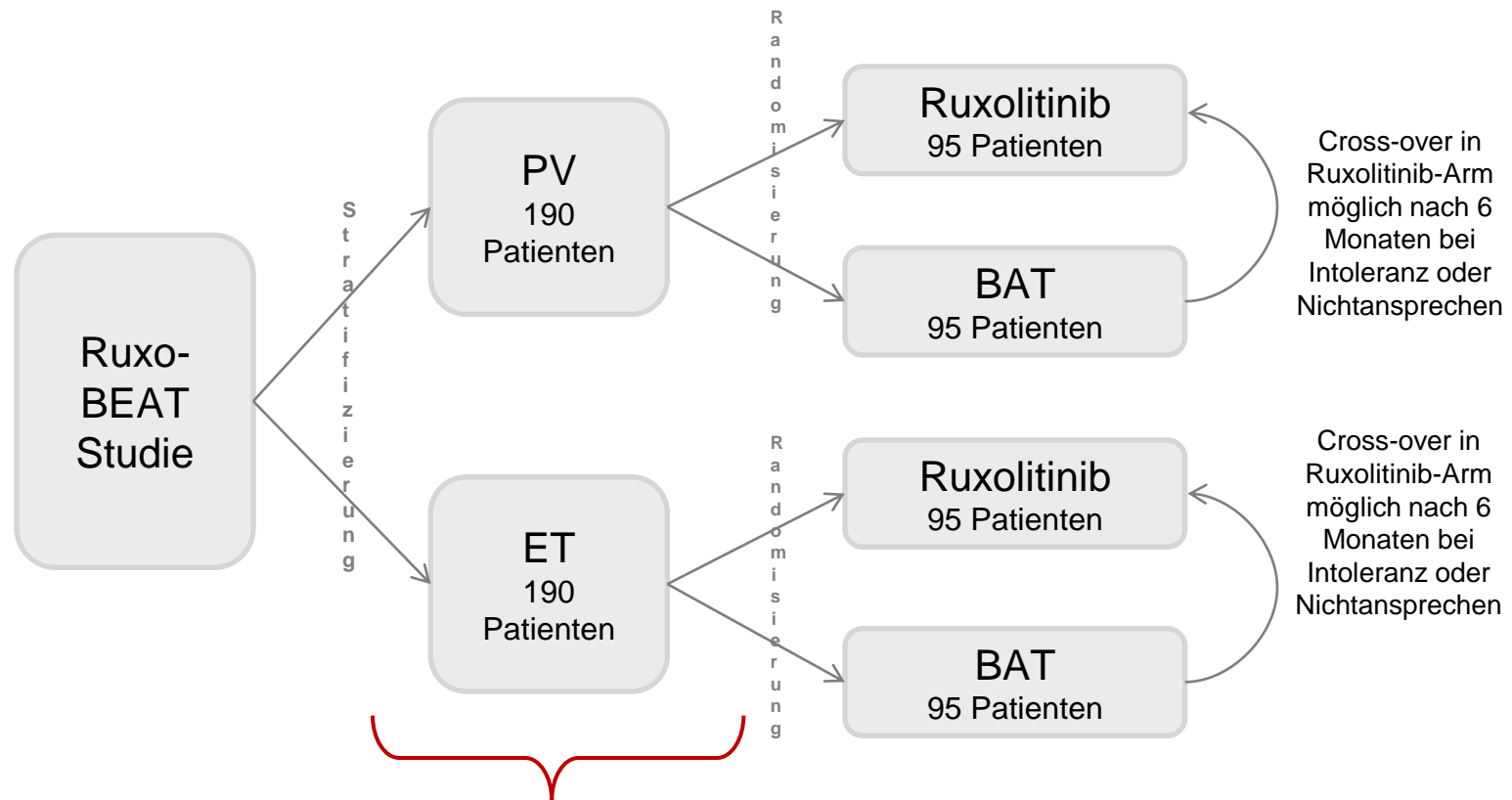
Ruxo-BEAT: Ruxolitinib im Vergleich zur best-verfügbaren Therapie:

=> Hochrisiko-Polyzythämia vera

=> Hochrisiko-Essentielle Thrombozythämie



GERMAN
STUDY
GROUP
M P N



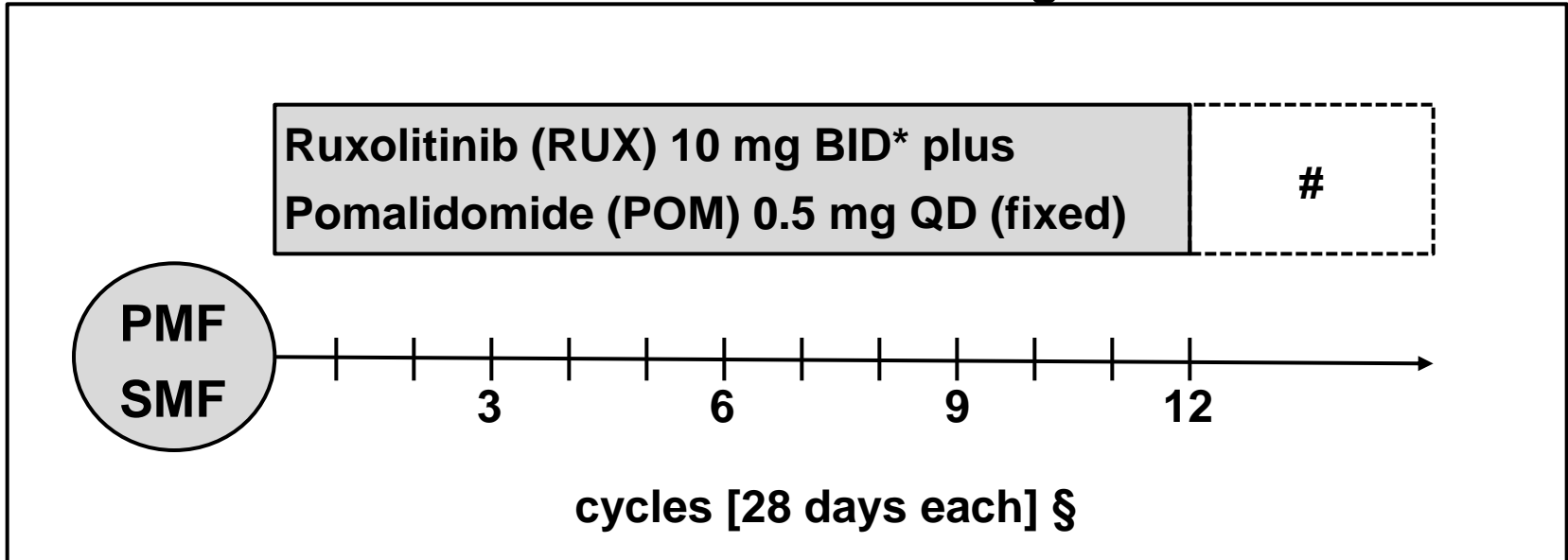
Cross-over in Ruxolitinib-Arm möglich nach 6 Monaten bei Intoleranz oder Nichtansprechen

Cross-over in Ruxolitinib-Arm möglich nach 6 Monaten bei Intoleranz oder Nichtansprechen

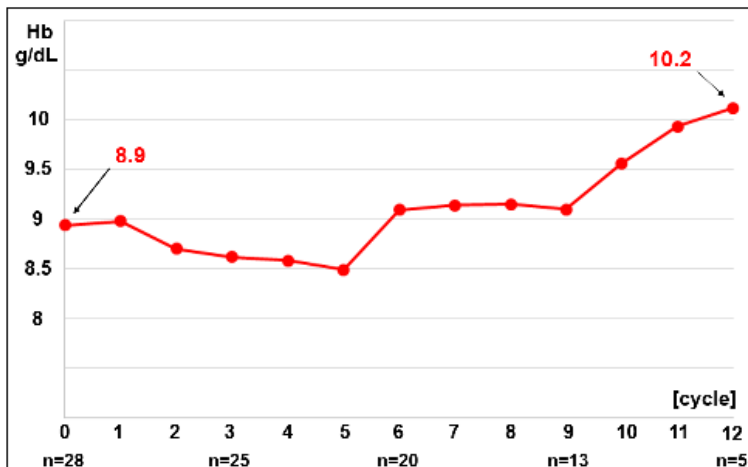
Mit Indikation zur Zytoreduktion

POMINC Study Design, Phase Ib/II

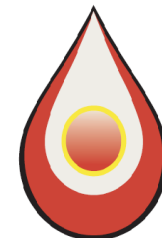
EudraCT: 2012-002431-29 / ClinicalTrials.gov: NCT01644110



Mean Hemoglobin Over Time



- * Intra-patient dose modification of RUX allowed
- § Evaluation of safety and efficacy every 28 days
- # Treatment continuation on a case-by-case decision



GERMAN
STUDY
GROUP
MPN

German GSG-MPN Allo-Ruxo trial

Myelofibrosis [primary or post ET / PV] [age: 18 – 70 years]

IPSS (DIPSS) intermediate-2 or high

JAK2 inhibitor (ruxolitinib)

donor Search [HLA-ident. sibling or 10/10 MUD]

donor available
[within 3 months]

no donor
[within 3 months available]

Bu/Flu RIC and allo SCT

continue ruxolitinib

DLI if JAK2 pos. and/or < 95 %
chimerism after withdrawal of
immunosuppression



GERMAN
STUDY
GROUP
M P N

Contemporary management of patients with *BCR-ABL1*-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy

Table 1. Obstetrical outcome (live births versus miscarriages) in 492 ET patients with 793 pregnancies reported in 10 retrospective publications with ≥ 4 patients and with ≥ 9 pregnancies that have been reported since 2000.

Reference	Patients	Pregnancies	Live birth	Miscarriages
[42]	9	17	11	6
[24]	12	30	17	13
[17]	16	40	25	15
[19]	58	96	62	34
[21]	36	63	38	25
[20]	92	122	92	30
[25]	13	24	15	9
[22]	158	237	168	69
[26]	4	9	6	3
[23]	94	155	109	46
Total	492	793	543 (68.5%)	250 (31.5%)

Multizentrische Pilotstudie

Adverse Event	Ruxolitinib randomised (n = 146)	Ruxolitinib randomised + Extension (n = 146)	BAT randomised (n = 73)	Ruxolitinib Crossover (n = 45)	Total Ruxolitinib (n = 191)
Exposition in patient years	170,12	409,52	66,98	79,70	489,22
Bleeding					
Hematoma	24 (14,1)	38 (9,3)	6 (9,0)	12 (15,1)	50 (10,2)
GI-Bleeding	10 (5,9)	16 (3,9)	2 (3,0)	4 (5,0)	20 (4,1)
Brain hemorrhage	2 (1,2)	2 (0,5)	0	1 (1,3)	3 (0,6)
Other	42 (24,7)	60 (14,7)	14 (20,9)	18 (22,6)	78 (15,9)
Infections					
Herpes zoster	9 (5,3)	16 (3,9)	0	6 (7,5)	22 (4,5)
Pneumonia	8 (4,7)	21 (5,1)	7 (10,5)	4 (5,0)	25 (5,1)
Sepsis/septic shock	5 (2,9)	12 (2,9)	0	3 (3,8)	15 (3,1)
Tuberculosis	1 (0,6)	2 (0,5)	0	0	2 (0,4)
UTI	23 (13,5)	37 (9,0)	5 (7,5)	10 (12,5)	47 (9,6)
Tumors					
Malignoma	12 (7,1)	31 (7,6)	3 (4,5)	4 (5,0)	35 (7,2)
NMSC (Non-melanoma skin cancer)	9 (5,3)	25 (6,1)	2 (3,0)	1 (1,3)	26 (5,3)

Aktuell existieren keine Evidenz-basierten Empfehlungen zur Infekt-Prophylaxe, gerade für Patienten in der klinischen Praxis (d.h. in ‚real life‘).

Studienleiter

Name: Prof. Dr. Florian Heidel
Adresse: Am Klinikum 1, 07747 Jena

High risk of recurrent venous thromboembolism in BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms after termination of anticoagulation. 1.)

Wille K¹, Sadjadian P², Becker T², Kolatzki V², Horstmann A², Fuchs C^{3,4}, Griesshammer M².

Blood Cancer J. 2016 Nov 4;6(11):e493. doi: 10.1038/bcj.2016.103.

Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients. 2.)

De Stefano V¹, Vannucchi AM², Ruggeri M³, Cervantes F⁴, Alvarez-Larrán A⁵, Iurlo A⁶, Randi ML⁷, Pieri L², Rossi E¹, Guglielmelli P², Betti S¹, Elli E⁸, Finazzi MC⁹, Finazzi G⁹, Zetterberg E¹⁰, Vianelli N¹¹, Gaidano G¹², Nichele I³, Cattaneo D⁶, Palova M¹³, Ellis MH¹⁴, Cacciola E¹⁵, Tieghi A¹⁶, Hernandez-Boluda JC¹⁷, Pungolino E¹⁸, Specchia G¹⁹, Rapezzi D²⁰, Forcina A²¹, Musolino C²², Carobbio A²³, Griesshammer M²⁴, Barbui T²³.

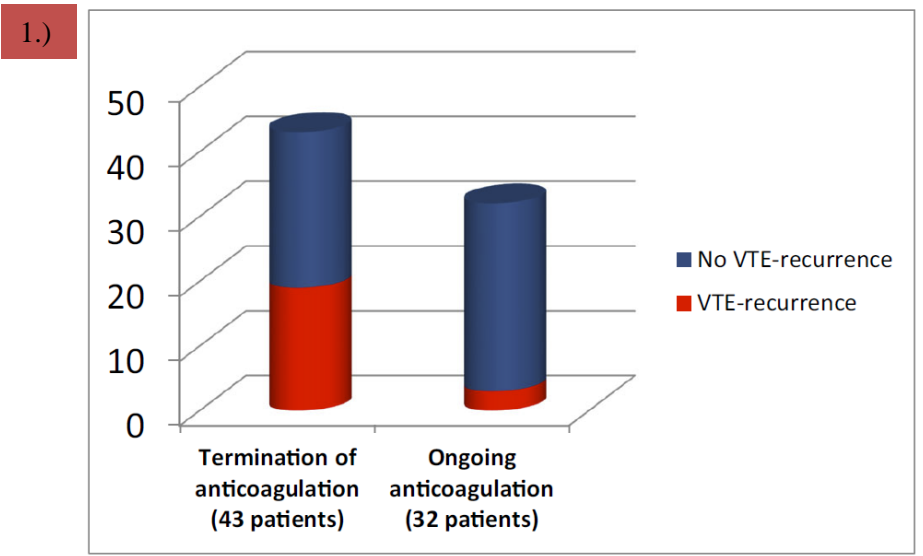
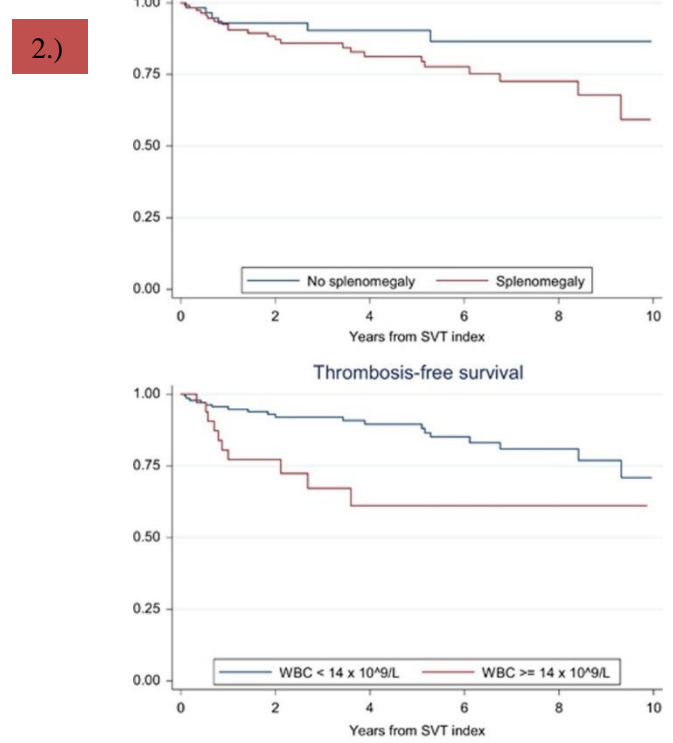


Fig. 1 Termination of anticoagulation and VTE recurrences: Regarding VTE recurrences, there were significantly ($p = 0.0127$, Chi square) more patients with a VTE recurrence ($n = 13$) after termination of anticoagulation in 36 patients compared with 3 recurrences in 35 patients with ongoing anticoagulation



Laufende Therapiestudien für MPN

(Genauere Einschlusskriterien sind den Studienprotokollen im Internet zu entnehmen: www.studienregister-online.de)

