

## Highlights from EHA

Report dei gruppi di lavoro >>  
[ Leucemia mieloide cronica ]

Relatore: **G. SAGLIO**

27-28 ottobre 2008

Borgo S. Luigi – Monteriggioni (Siena)

## Gruppo di lavoro

2

[ Leucemia mieloide cronica ]

SALVATORE BERRETTA

CHIARA GHIGGI

ANDREA CAMERA

GERARDO MUSURACA

FRANCA FALZETTI

ILARIA PROSERPIO

MONICA FUMAGALLI

GIORGIO SERGNESE

3

Abbiamo bisogno di una terapia addizionale all'imatinib 400 mg nella CML?

## Sì perché?

4

- Ci sono resistenze primarie e acquisite:
  - nel 7-8% all'imatinib sono primarie
  - nel 7-8% all'imatinib sono acquisite
- Come causa di resistenza acquisita ci sono mutazioni puntiformi che sono insensibili all'imatinib.

## Perché nei linfomi di nicchia (es. LNHT) senza terapia non c'è lo stesso sforzo industriale?

5

- Problemi economici?
- Problemi di immagine/marketing?
- Malattia modello?
  - ▣ Solo per MPS?
  - ▣ Per tutte le malattie ematologiche?

## Due possibili strategie per migliorare la terapia della CML

6

1. Identificare il prima possibile e trattare più intensamente i casi “resistenti”
2. Colpire forte e subito

## Identificare i resistenti/intolleranti (34%) il più presto possibile: **come?**

7

- Fattore prognostici: Sokal's risk ? Altri?
- Valutazione precoce della risposta e della sensibilità della malattia.
- Livelli plasmatici di TKI
- Il test diagnostico “minimale” è la citogenetica (?)

Possibilità future: SNPs, Farmacogenomica, GEP

## Quando si può essere “sicuri” della farmacoresistenza?

8

- Guidelines del LeukemiaNet
- Mutazioni? Passenger and driver?
- ACA?

## Come trattare i casi resistenti ?

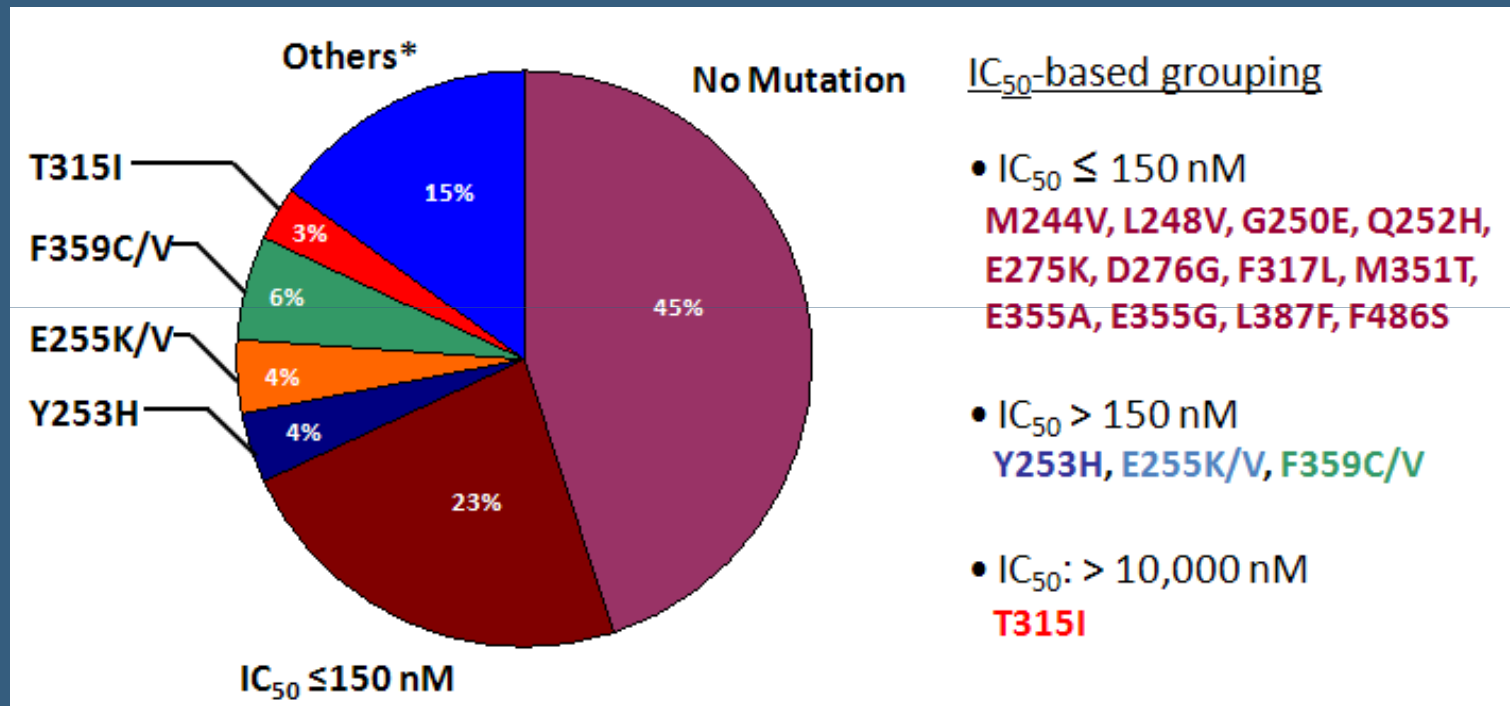
9

- Identificare i meccanismi di resistenza (es. identificare la mutazione)
- Profilo di tossicità? Età?
- AlloBMT post fallimento TKI, ha un ruolo? E se si quale?

# Mutational Analysis in CML-CP

## Baseline Mutations in Imatinib-Resistant Patients (n=192)

10



\* Mutations without available IC<sub>50</sub> data

Weisberg E et al. Br. J. Cancer 2006; 94:1765-1769.

Saglio G, et al. ASCO 2008. Abstract 7060.

Radich J, et al. European Hematology Association 2008. Abstract 0137.

# Mutational Analysis CML-CP

## Best Responses by 12 Months in Imatinib-Resistant Patients by Baseline Mutation Status

11

Mutation*	IC <sub>50</sub> (nM)	Incidence at baseline,%	MCyR n/N (%)	CCyR n/N (%)	MMR n/N (%)
No mutation		45	50/87 (60)	35/87 (40)	21/76 (28)
Any mutation		52	51/100 (51)	33/103 (32)	18/91 (20)
Unknown IC <sub>50</sub>		15	19/30 (63)	15/30 (50)	5/20 (25)
IC <sub>50</sub> ≤ 150 nM		23	26/44 (59)	18/44 (41)	12/40 (30)
IC <sub>50</sub> > 150 nM					
Y253H	700	4	1/8 (13)	0/8 (0)	0/7 (0)
E255K/V	548/791	4	3/7 (43)	0/7 (0)	1/7 (14)
F359C/V	258/161	6	2/11 (18)	0/11 (0)	0/10 (0)

\*Patients with T315I were excluded (3%); patients with multiple mutations grouped to the known and higher IC<sub>50</sub> group

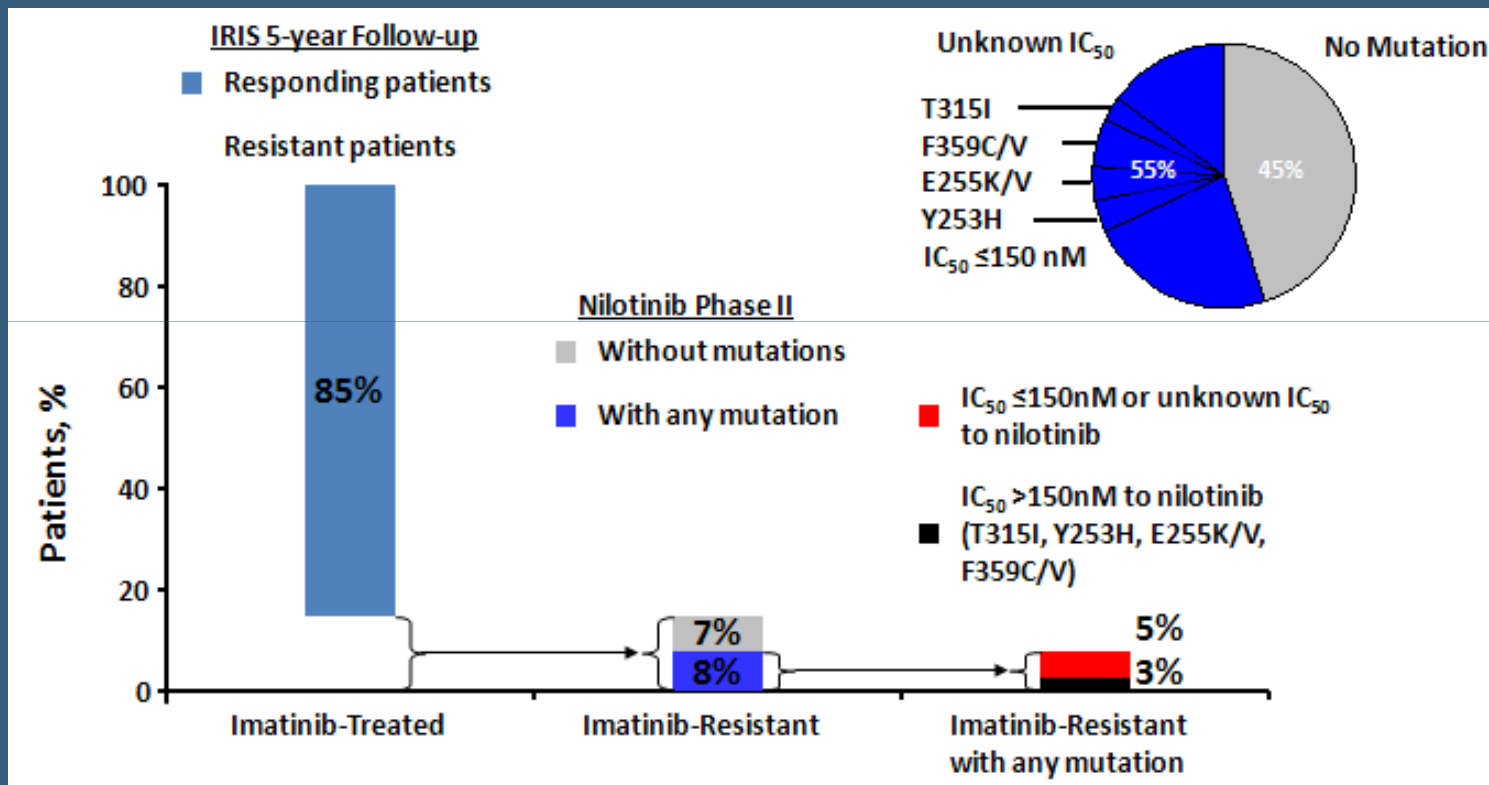
Saglio G, et al. ASCO 2008. Abstract 7060.

Radich J, et al. European Hematology Association 2008. Abstract 0137.

# Mutational Analysis in CML-CP (#0137)

## Baseline Mutations in Imatinib-Resistant Patients (n=192)

12



Druker B et al. NEJM 2006; 355:2408-2417.

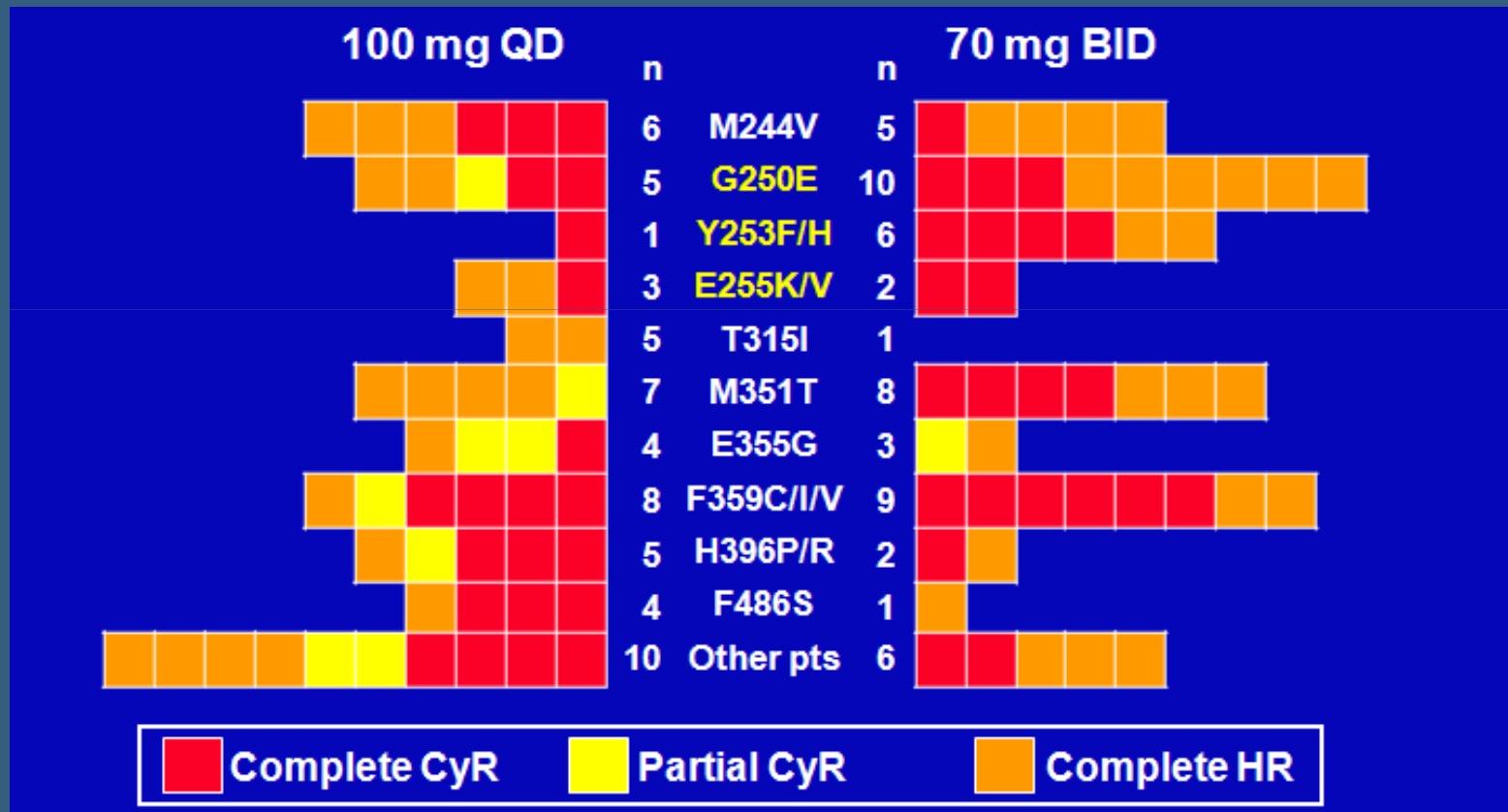
Saglio G, et al. ASCO 2008. Abstract 7060.

Radich J, et al. European Hematology Association 2008. Abstract 0137.

Dasatinib 034 study mutational analysis

**Figure 3. Best response in common baseline BCR-ABL mutations (100 mg QD and 70 mg BID)**

13



P-loop residues are highlighted

ASCO 2008

# Terapia di induzione ab-initio

14

Per tutti?

Per gruppi a rischio?

Possibilità:

1. High dose Imatinib
2. Dasatinib
3. Nilotinib
4. Combination therapies?
  - Rotazione e Sequenziale TKI terapia.
  - Contemporanea TKI terapia
  - Combinazione di TKI e farmaci diversi
5. Microambiente e suo ruolo.

# Sospendere imatinib nei responsivi? Eradicare la CML? Sono la stessa cosa?

15

- Quando sospendere?
- In chi?
- Esistono “indicatori – biomarkers” in chi sospendere IMA?
- Alpha interferone?

## Eradicare la cellula staminale leucemica della CML? possibile? Necessario?

16

- Allotrapianto
- Vaccino terapia?
- Approccio farmacologico? Arsenico? FTI?

17

## DISCUSSIONE