



FRANCE INTERGROUPE
SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

Etudes & Observatoires

François Girodon

Journée FILO

24 novembre 2022



@FimMpn



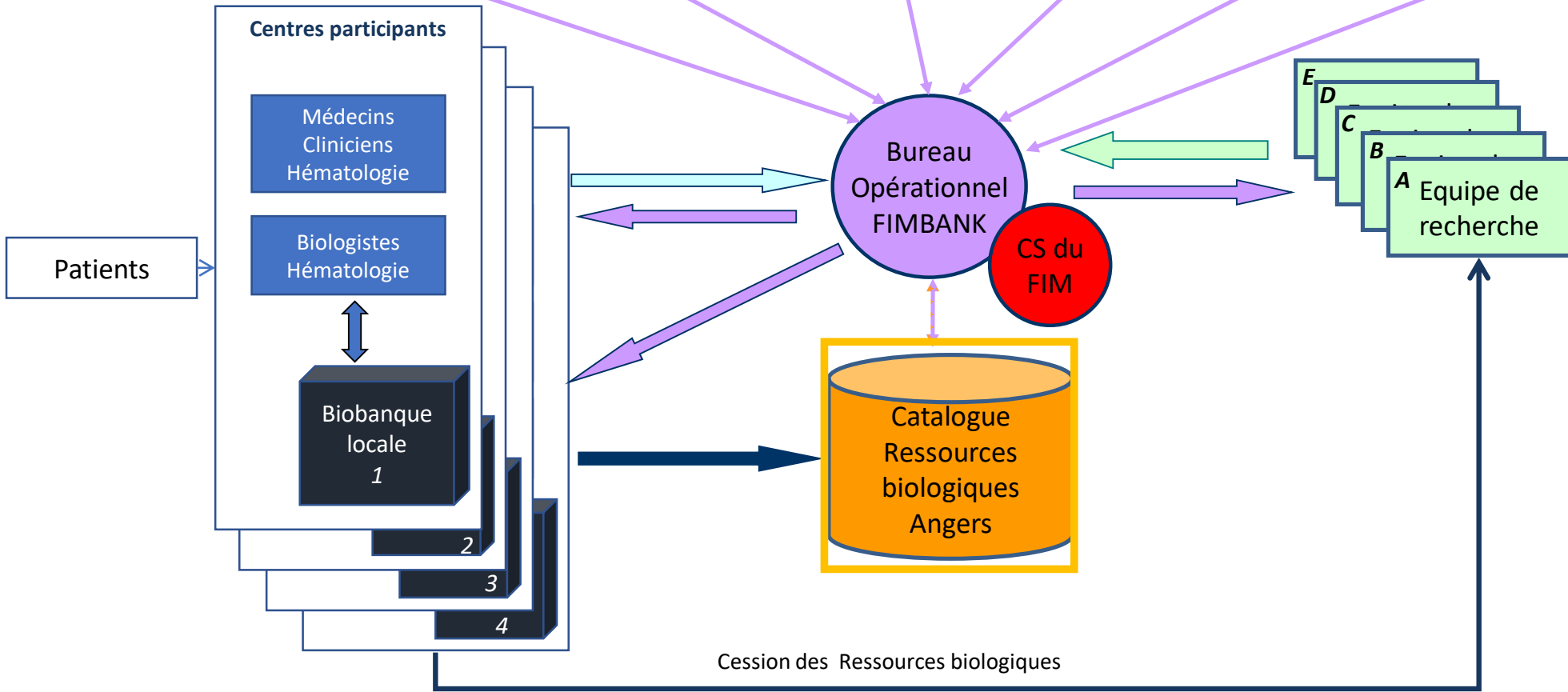
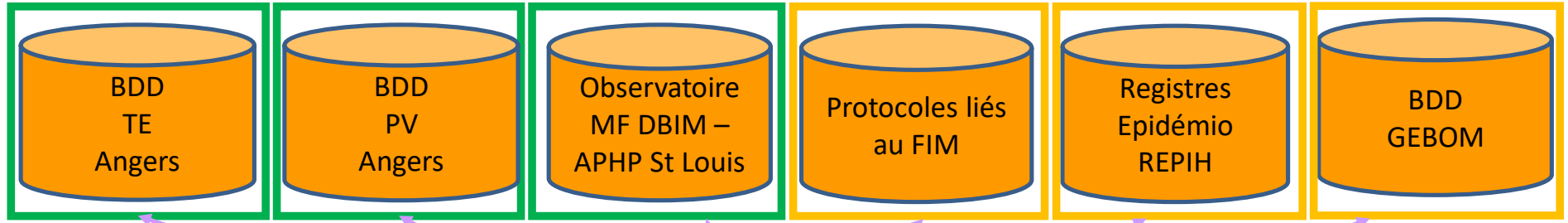
Polyglobulie de Vaquez & Thrombocytémie essentielle



IP : V. Ugo

Base
existante

Base en cours de
construction

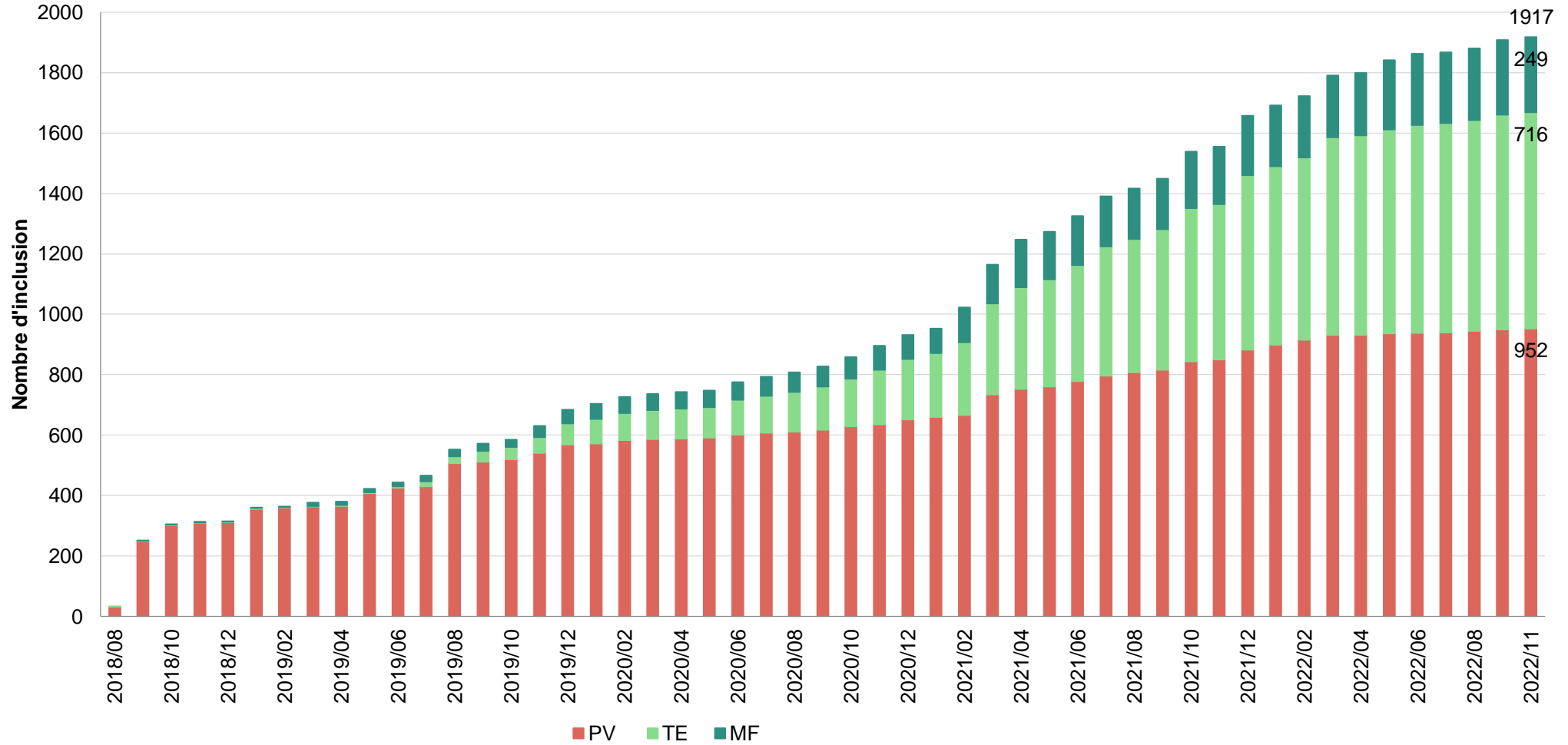


Cession des Ressources biologiques

BDD : Base de données
CS : Conseil Scientifique

REPIH : Réseau d'étude en EPIdémiologie des Hémopathies malignes

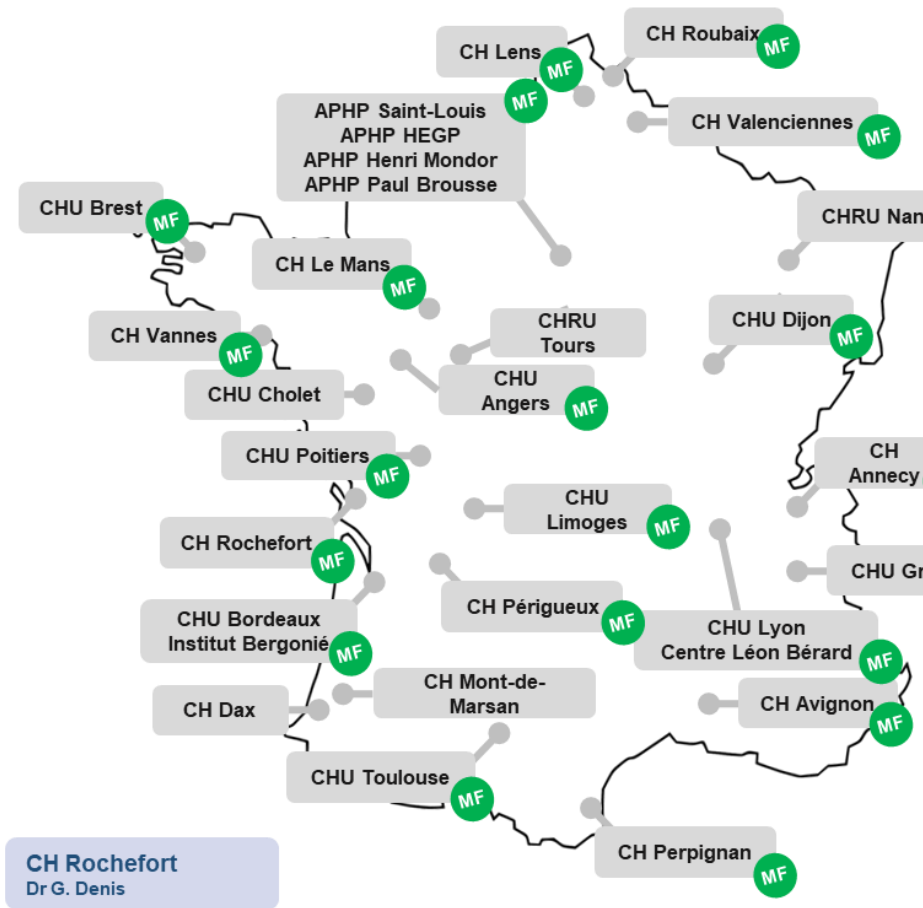
Inclusions cumulées par SMP



Carte des centres participants



Centre/Ville Clinicien référent Biologiste référent Biobanque : responsable	CH Dax Dr F. Lifermann
APHP HEGP Dr L. Darnige	CHU Dijon Pr F. Girodon Pr F. Girodon Biobanque : Pr A. Bonnin
APHP Henri Mondor Dr L. Roy Dr I. Sloma Biobanque : Dr I. Sloma	CHU Grenoble Dr S. Courby Pr P. Mossuz Biobanque : Pr P. Mossuz
APHP Paul Brousse Dr L. Legros Biobanque : Dr C. Verstuyft	CH Le Mans Dr K. Laribi Dr M. Coudé Biobanque : Dr M. Coudé
APHP Saint Louis Pr JJ. Kiladjian Dr B. Cassinat Biobanque : Pr C. Chomienne	CH Lens Dr L. Stalnikiewicz
Centre Léon Bérard Dr F. Nicolini	CHU Limoges Dr S. Girault
CHU Angers Dr F. Boyer Pr V. Ugo Biobanque : Dr O. Blanchet	CHU Lyon Dr F. Barraco
CH Annecy Dr P. Cony-Makhoul	CH Mont-de-Marsan Dr S. Madene
CH Avignon Dr B. Slama	CHRU Nancy Dr D. Ranta Dr M. Muller Biobanque : Dr M. Muller
CHU Bordeaux Pr C. James Dr O. Mansier Biobanque : Pr P. Dubus	CH Périgueux Dr M. Robles
CHU Brest Pr JC. Ianotto Pr E. Lippert Biobanque : Pr E. Lippert	CH Perpignan Dr F. Vacheret
CH Cholet Dr A. Blouet	CHU Poitiers Dr E. Cayssials Dr JC. Chomel Biobanque : Dr JC. Chomel



CH Rochefort Dr G. Denis	CH Roubaix Dr M. Wemeau	CH Valenciennes Dr N. Cambier	CHU Nantes	CH Bayonne Dr F. Bauduer
CHU Toulouse Dr S. Tavitian Dr V. De Mas Biobanque : Dr V. De Mas	CHU Toulouse Dr S. Tavitian Dr V. De Mas Biobanque : Dr V. De Mas	CH Vannes Dr M. Mercier	CHU Rennes	CHU Clermont-Ferrand Dr B. De Renzis Pr M. Berger / Dr B. Lebecque
CHRU Tours Dr A. Machet Dr S. Lachot / Dr MH Estienne-Felix Biobanque : Pr S. Guyetant	CH Valenciennes Dr N. Cambier	Institut Bergonié Dr G. Etienne	CHU Saumur	CH Libourne Dr D. Lara
				IPC Marseille Dr J. Rey Dr A. Murati
				CH Morlaix Dr V. Rebiere
				CH Quimper Dr L. Le Clech Dr A. Chauveau

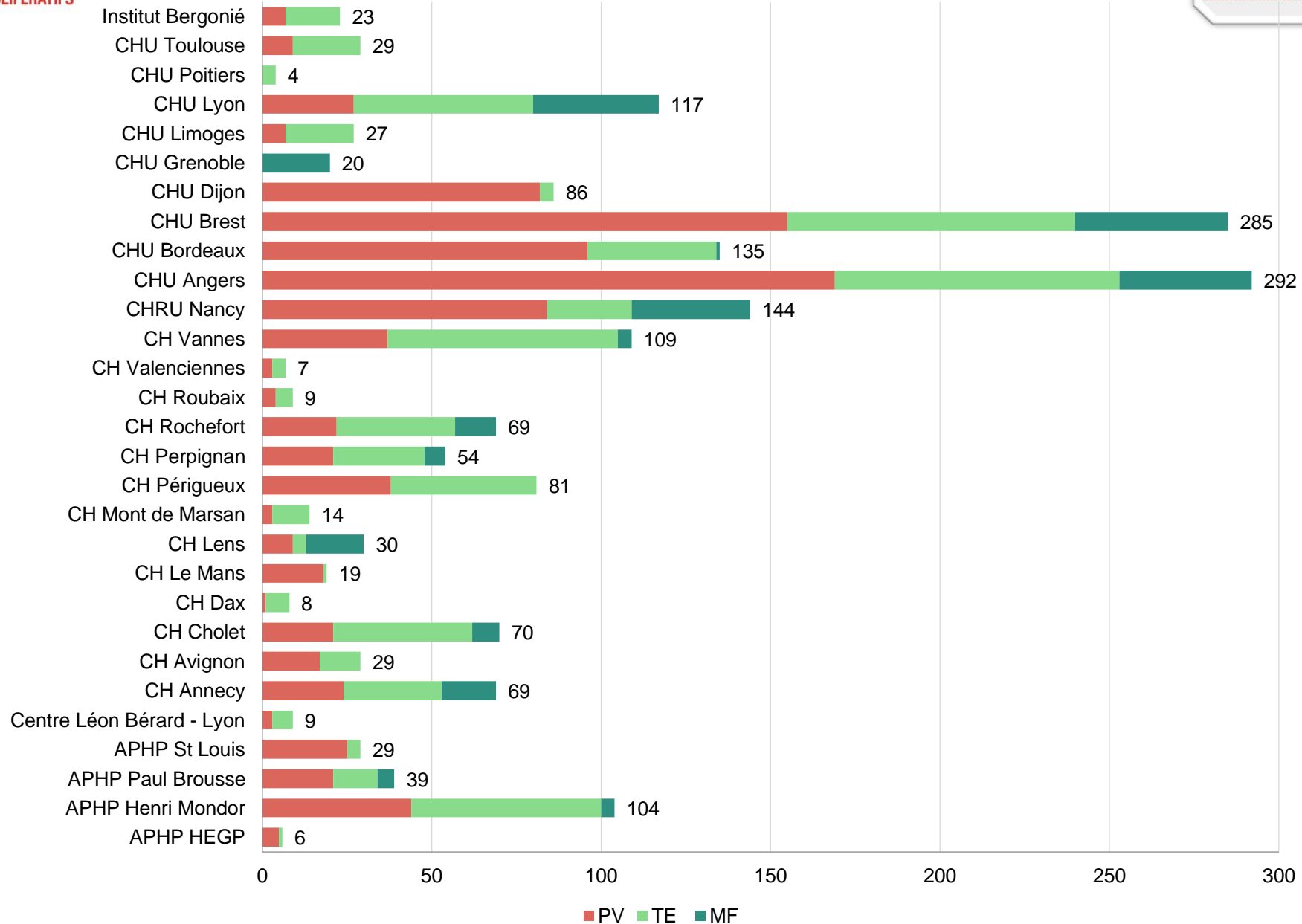
Ouverture prochaine ou inclusions à venir

Coordination : Valérie UGO
valerie.ugo@chu-angers.fr

Cheffe de projet : Léa SUREAU
lea.sureau@chu-angers.fr



Nombre d'inclusion par centre et par SMP





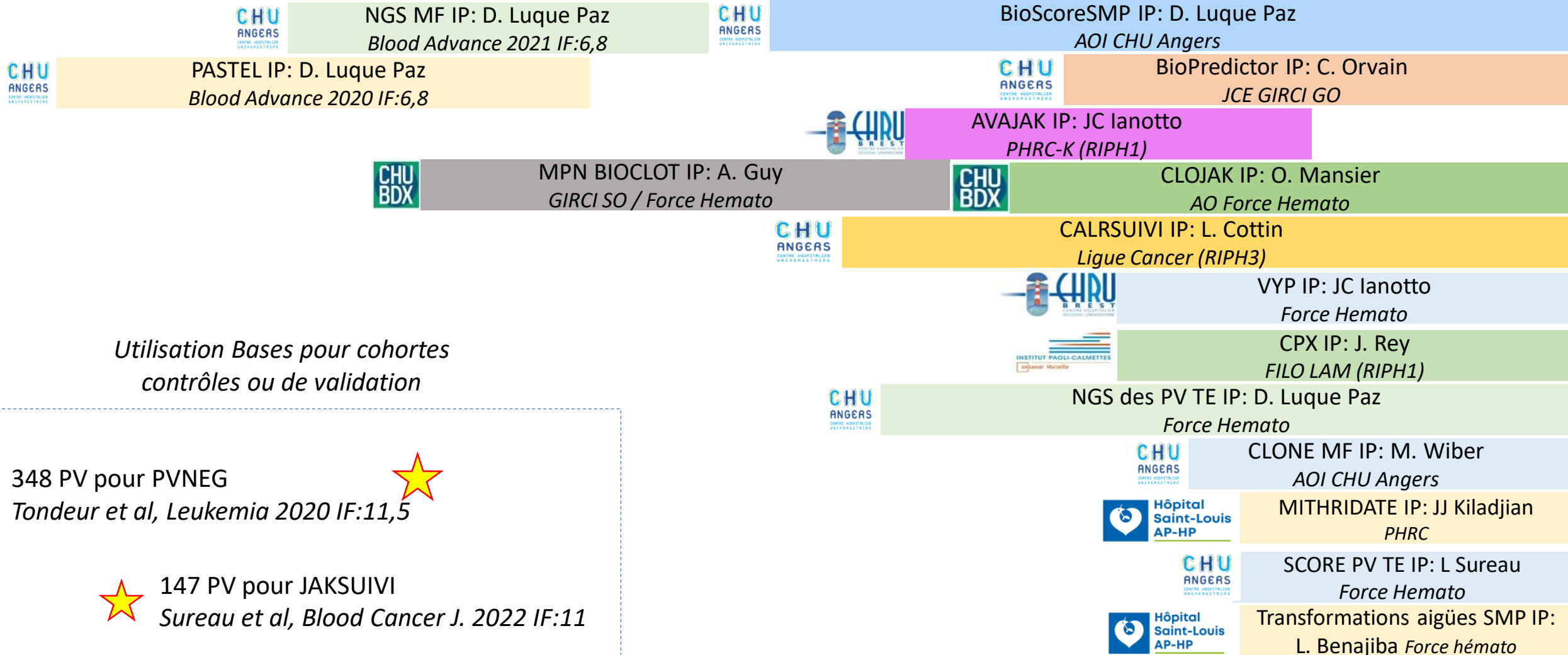
FRANCE INTERGROUPE
SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

Etudes du FIM supportées par la BCB FIMBANK

Ouverture des bases / Début des inclusion



2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023



*Utilisation Bases pour cohortes
contrôles ou de validation*

348 PV pour PVNEG

Tondeur et al, Leukemia 2020 IF:11,5 ★



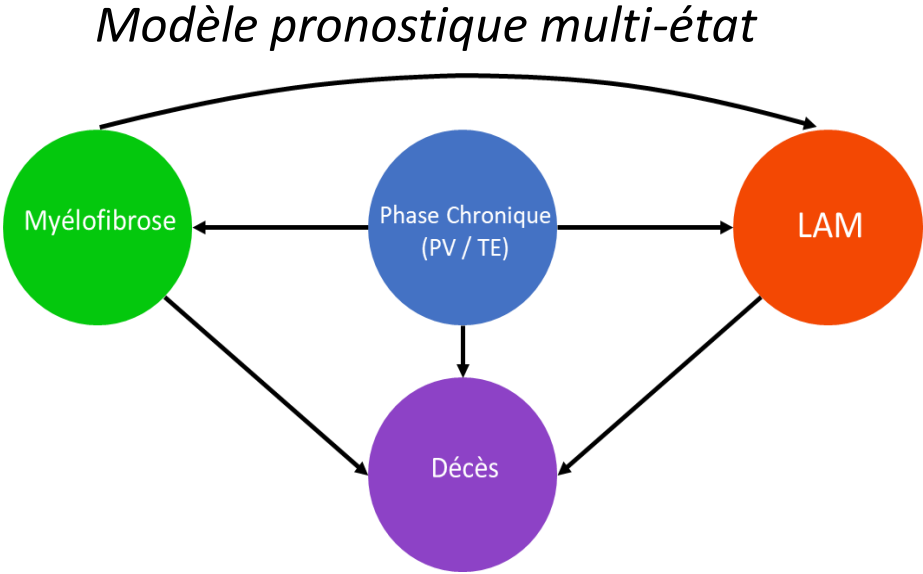
147 PV pour JAKSUIVI

Sureau et al, Blood Cancer J. 2022 IF:11

➤ **500 PV issues de FIMBANK**

Objectif principal

Identifier des groupes moléculaires associés à un pronostic péjoratif



Etude des syndromes myéloprolifératifs mutés *CALR* de faible charge allélique

IP : Laurane COTTIN

Objectif principal

- Les patients *CALR*+ de faible charge allélique présentent-ils un phénotype ou une évolution particulière ?

Méthodologie

- recueil de tous les *CALR* mutés sur au moins 3 ans (entre 2010 et 2017)
- % de patients avec une faible charge allélique de *CALR* (**VAF < 20%**)
- Données clinico-biologiques des faibles mutés (**FIMBANK ou CRF papier**)
- Réglementaire : FIMBANK ou formulaire de non opposition

Etat d'avancement

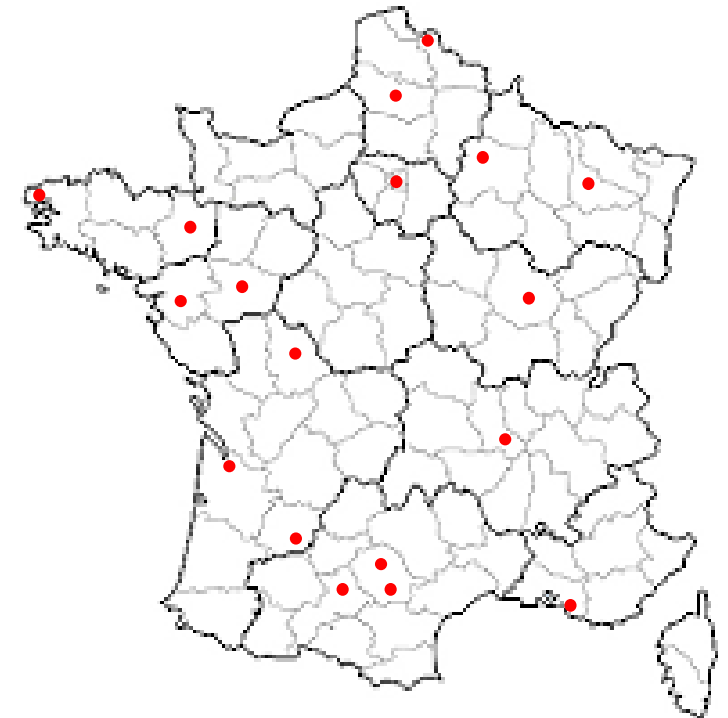
18 centres participants à ce jour

>1300 patients *CALR*+ screenés : 116 low VAF (VAF < 20%)

Recueil de données en cours de finalisation

Comparaison à une cohorte « *CALR* normal »

- Extraction FIMBANK pour les TE
- Observatoire pour les MF
- Quantification de la mutation sur différentes populations cellulaires (centres intéressés)



Impact du diagnostic de NMP, des mutations additionnelles et du traitement cytoréducteur

➤ Rationnel

IP : E LIPPERT

- **Les thrombocytoses TN posent des problèmes diagnostiques**

Intérêt de la BOM, mais besoin d'une expertise (18% de changement de catégorie après relecture GEBOM)

Intérêt du NGS mais incertitude si BOM Nle (CHIP ?)

- **Et donc des questions de prise en charge : cytoréduction ?**

Dans une cohorte de 130 pts, pas de différence de survenue de thrombose entre « vrais » NMP vs non NMP, uniquement différences de transformation (MF/LA)

En revanche, risque accru de thrombose chez les patients TN vs NMP avec mutation driver (toutes), surtout chez les patients non cytoréduits -> intérêt d'élargir les indications de cytoréduction ?

➤ Questions

- Appréciation du risque évolutif selon
 - Diagnostic histologique
 - Profil mutationnel
 - Cytoréduction
- Existence d'un sous-groupe avec variant constitutionnel de JAK2 avec histologie « MPN-like » ?



- Etude des caractéristiques des **patients atteints de SMP diagnostiqué avant 30 ans**
- **Démarches réglementaires en cours (étude sur données).** Identification et inclusion à FIMBANK
- Risques thrombotiques/évolutifs et les modalités de prise en charge thérapeutique
- Etudes ancillaires dont anapath (GEBOM), profil moléculaire (NGS)...
- Liens avec le groupe SMP familiaux et collaboration pédiatres (en cours)



Diagnostic de NMP (PV, TE et MFP)
+
Age au diagnostic <30 ans
+
Diagnostic fait entre 2005 et 2020

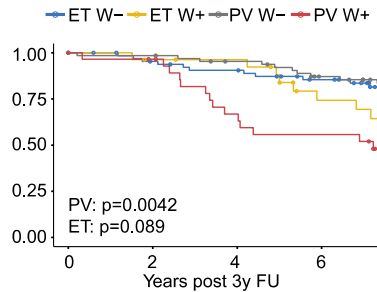


Développement d'un outil dynamique pour l'identification des patients atteints de PV & TE à haut risque d'évolution



FH AAP-I 2022

IP : Léa SUREAU



Etude JAKSUIVI: l'évaluation de paramètres cliniques et biologiques à 3 ans de suivi permet d'identifier les patients avec un risque accru de décès et de transformation hématologique

Sureau et al. Blood Cancer Journal 2022

Objectif principal

Développer un **score pronostique dynamique** permettant d'identifier les patients de haut risque

Méthodologie

Inclusion: Diagnostic de PV ou TE inclus dans FIMBANK

Etude non interventionnelle avec utilisation d'une cohorte constituée (FIMBANK)

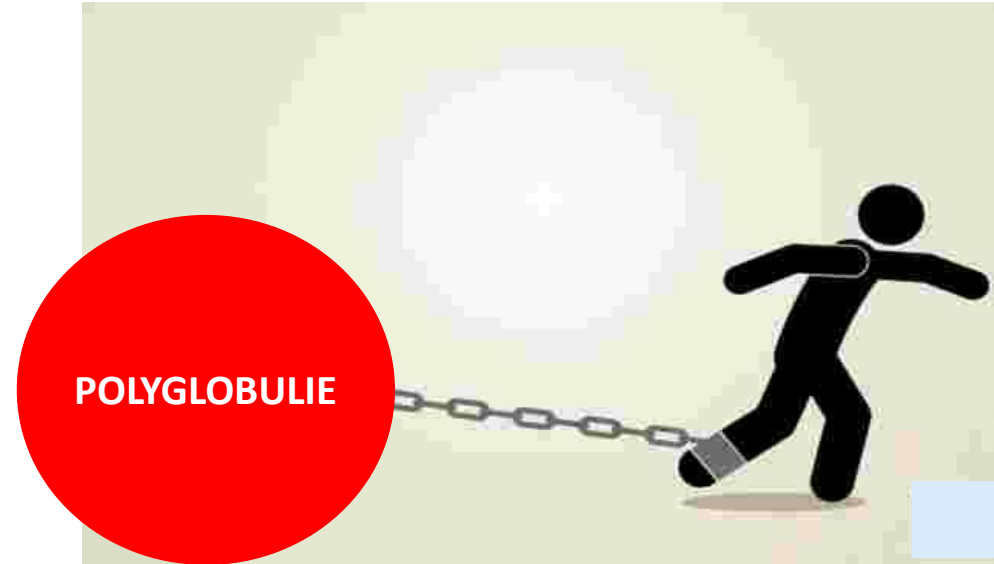
Objectifs secondaires

Décrire les performances du score développé pour prédire les événements

Déterminer le délai après lequel surviennent les événements afin d'identifier la fréquence à laquelle doit être répétée l'évaluation pronostique

Identifier des trajectoires latentes des paramètres de la NFS associées à un pronostic péjoratif

Une polyglobulie mal étiquetée, une érythrocytose idiopathique ?



SOS NGS-POLYGLOBULIE

Contacter :

betty.gardie@inserm.fr

françois.girodon@chu-dijon.fr



Formes familiales de SMP

Christine Bellanné-Chantelot, Pierre Hirsch,
François Delhommeau, Isabelle Plo,
Jean-Christophe Ianotto



Myélofibroses

IP : JJ Kiladjian - ARC: VRolland-neyret@chu-grenoble.fr

- Phase Ib/II : Ruxolitinib + Peg-IFN α 2a (1ère ligne) MFP et post-PV ou TE
 - **Fermée aux inclusions LPLV/11/2021=> Analyse**
 - **37 patients inclus au total dans 6 centres FIM** (dont 18 dans la phase 1 de recherche de dose)
 - *Critère de jugement principal à 12 mois : diminution splénomégalie de plus de 50%*
 - *Critères secondaires:*
 - *Réponse hématologique*
 - *Réponse moléculaire (JAK2 et mutations additionnelles par NGS)*
 - *Réponse histologique*
 - *Réponse immunologique*
 - *Evolution profil cytokinique*

ASH 2022
Comm' orale

→ Etude FIM NGS MF : Les mutations isolées d'*ASXL1* ne sont pas de mauvais pronostic (*Luque Paz et al. Blood Adv. 2021*)



Hypothèse

Une meilleure compréhension de l'architecture clonale des myélofibroses *ASXL1*-muté pourrait permettre d'affiner le pronostic des patients.

Objectif principal

Identifier des groupes de patients *ASXL1*-muté au profil d'architecture clonale similaire.

Critère de jugement principal

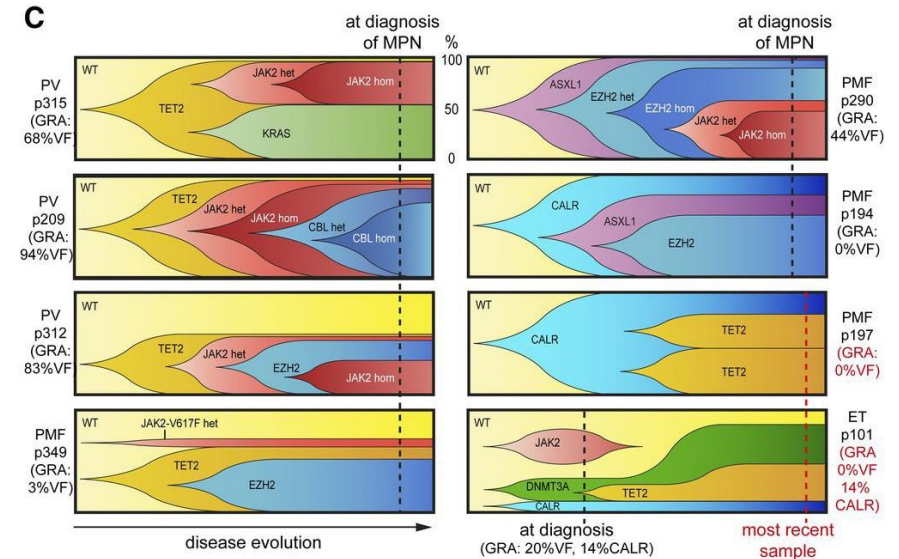
Architecture clonale définie par:

Nombre et ordre d'acquisition des mutations

Branching mutationnel

Présence de clones distincts

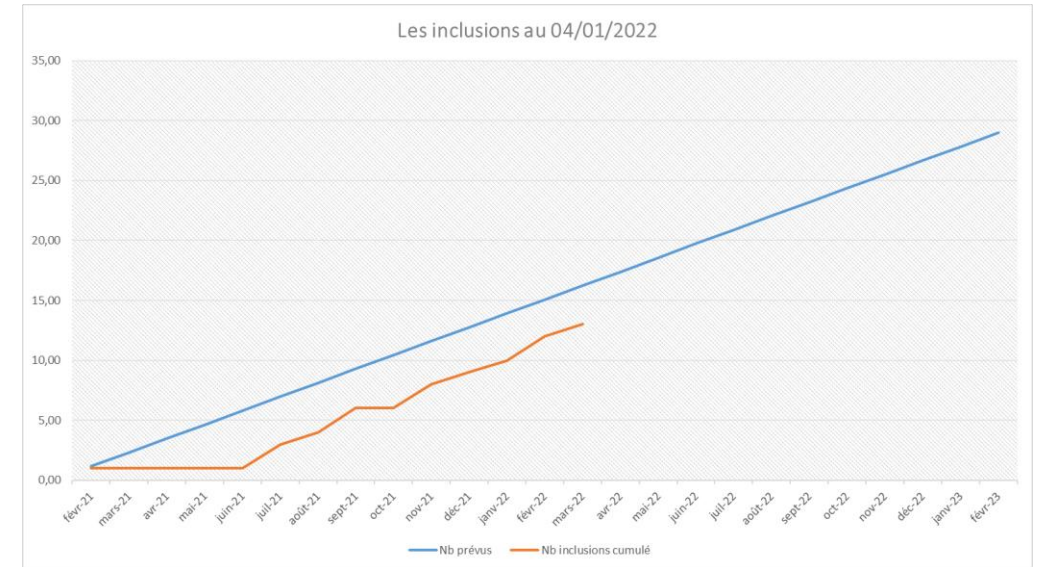
Transition vers l'homozygotie de chaque clone



Ouvert

IP : M Robin

- **Pts MFP ou II, <70ans, critère allogreffe, pas de donneur HLA-id**
 - Recrutement 24 mois. Suivi pt 12 mois
- **Objectif principal:** survie sans maladie et sans rejet à 12 mois post greffe (seuls les patients greffés sont pris en compte dans le calcul)
 - > 55% vs 30% attendu => 35 pts
 - **Conditionement**
 - Fludarabine 30 mg/m²/j 5 j J-5, -4, -3, -2 -1
 - Thiotepa 5mg/kg/j 1j J-6
 - Tréosulfan 10 gr/m² /j for 3 j J-4, -3, -2
 - **Prophylaxie GVH**
 - Cyclosporine J-1
 - Mycophenolate mofetil J+1
 - Cyclophosphamide J3 et J5



Inclusions en cours /28 prévues

- 2 décès:
 - 1 hémorragie cérébrale avant l'allogreffe
 - GVH
- 1 patient en réa pour Covid à 9 mois AlloG
- 1 patient avec rejet aigü en cours d'organisation de seconde haplo
- 1 patient : boost de CD34+ pour mauvaise prise du greffon



SMP & LA secondaires

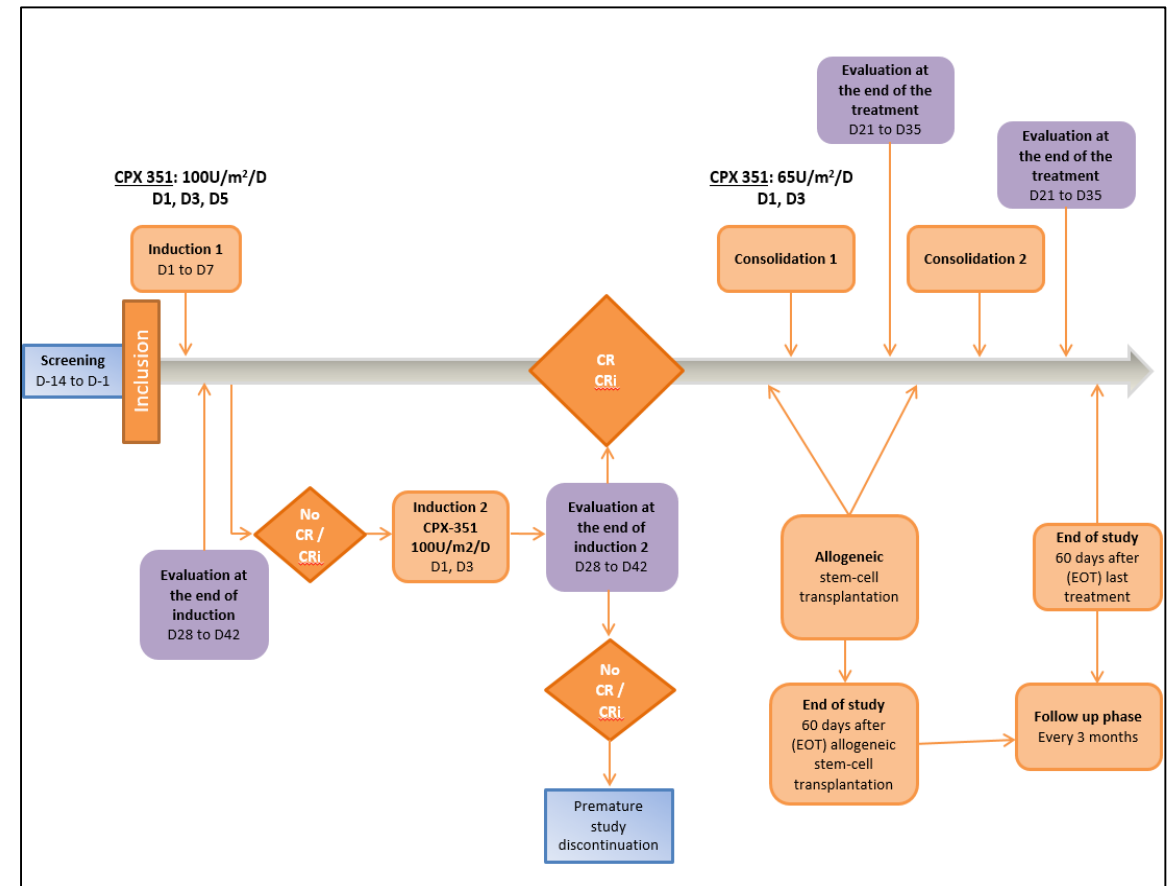
dans les LAM secondaires post-SMP

IP : Jérôme Rey / Bio: Anne Murati

ARC: VRolland-neyret@chu-grenoble.fr

➤ CPX-351 Formulation liposomale de cytarabine-daunorubicine (VYXEOS®)

- **Phase II multicentrique**, non randomisé
 - 42 patients - 40 centres (FILO, FIM, ALFA)
 - Période d'inclusion: 3 ans
- **Critères d'inclusion:**
 - Diagnostic de LAM secondaire (OMS 2016) avec un antécédent de NPM (TE, PV, et MF)
 - Eligible pour chimiothérapie standard intensive
- **Objectif principal**
 - Taux de rémission (RC/RCi) après CPX
- **Etudes biologiques :**
 - NGS ciblé myéloïde et CGH array => résistance CPX351?
 - Single-cell RNA-Seq : profil transcriptionnel avant et après traitement (5 patients)



Etude TA SMP traitées par VIDAZA seul ou en association dans les phases accélérées post-SMP (AREB-2/LAM) non éligible à l'allogreffe

IP : JC Ianotto

- **Analyse rétrospective des cas pris en charge entre 01/2019 et 01/2022**
 - Traitement par 5-AZA seul ou en association dans les phases accélérées post-SMP (AREB-2/LAM) non éligible à l'allogreffe (*les plus âgés*)
 - **150 cas attendus**, tout centre du FIM
- Règlementaire en cours, noter les cas**
- Description des caractéristiques des patients en PhAcc post-SMP, de leur traitements actifs, de leur devenir...
 - Traitements décrits : 5-AZA seul ou avec Ruxolitinib, Venetoclax, IFN pégylé, Aracytine...
 - Objectif : définir les modalités thérapeutiques ayant les meilleurs résultats ou identifier des sous-groupes à traitement particulier



SMP & Thromboses

AOD = apixaban/rivaroxaban Versus Aspirine dans la prévention primaire des complications thromboemboliques des néoplasies myéloprolifératives mutées JAK2V617F



IP : JC Ianotto



PHRC-K 2020

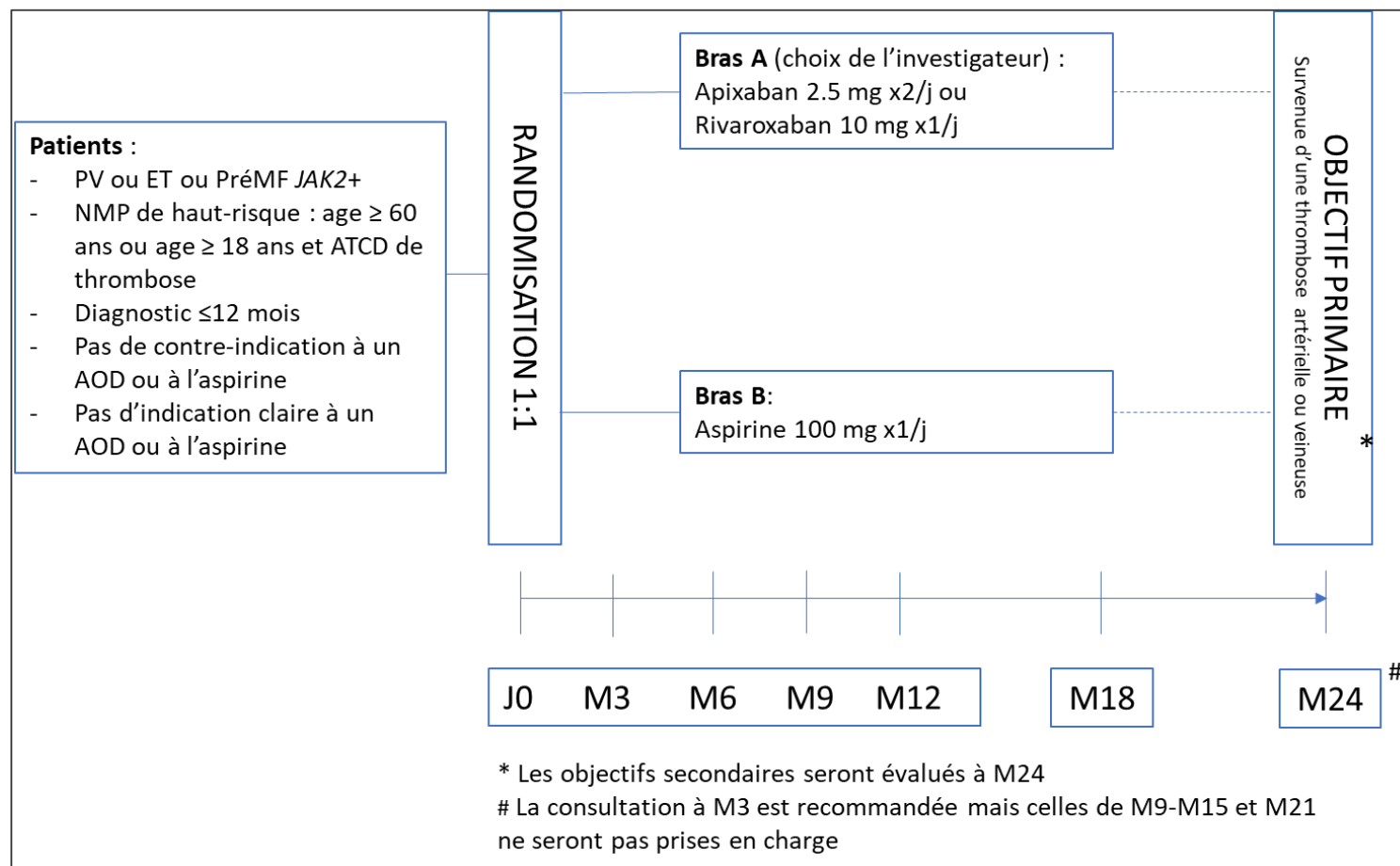
➤ **Apixaban/Rivaroxaban versus aspirine** en prévention primaire des thromboses chez les patients SMP JAK2+ de haut risque

➤ **Phase 3 randomisée** en ouvert

- 1340 patients
(1040 en France et 300 au Canada)
- 37 centres Français, 3 au Canada

Ouvert en juillet 2022

➤ 3 ans de recrutement, 2 ans de suivi



Evaluation de nouveaux biomarqueurs de thrombose dans les néoplasies myéloprolifératives



IP : C James

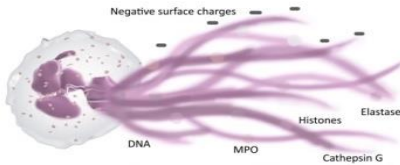
Porteur du projet API-K: Alexandre Guy



FH AAP-I 2017

- Etude multicentrique non interventionnelle (collection biologique)
- Objectif: Evaluation de biomarqueurs plasmatiques chez patients atteints de PV, TE au diagnostic dans un but pronostique

Marqueurs d'intérêt associés à la NETose

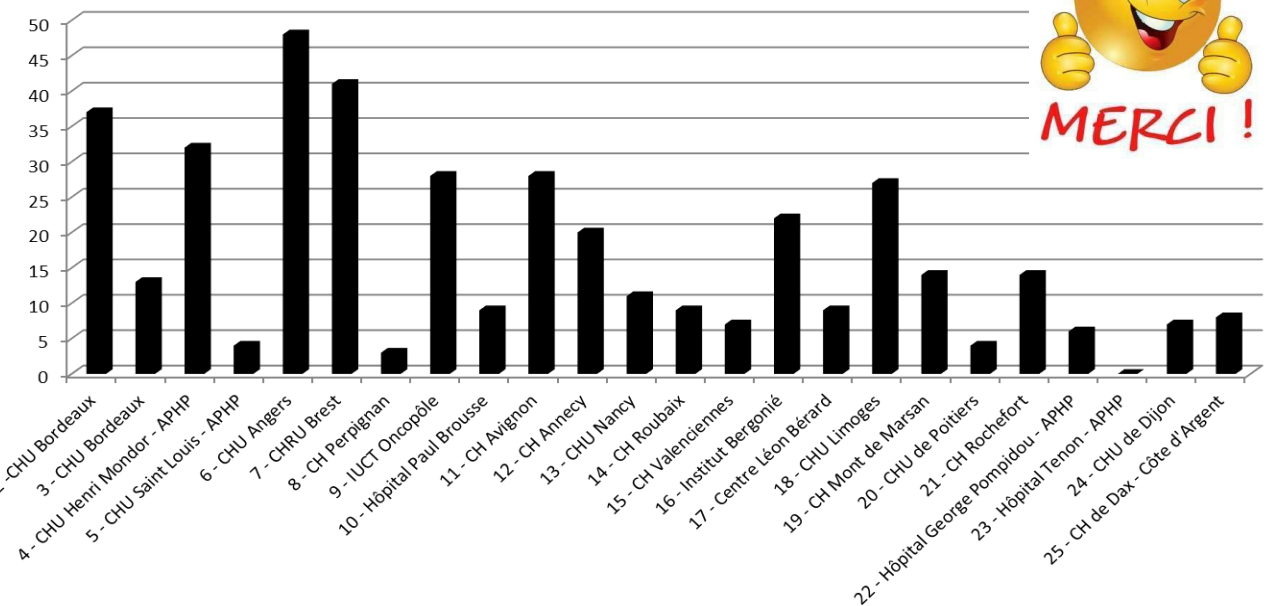


Fermée inclusions 31/01/2022

➤ **Bilan définitif des inclusions : n = 397**

**Agenda: Finalisation Transfert des échantillons vers CRB-CHU Bordeaux => analyses fin 2022
+ monitoring e-CRF FIMBANK**

Bilan des inclusions par centre



SYndromes myéloprolifératifs avec NFS « normale » et complications THROMbotiques
Clinical Trial NCT04539678



IP : **Thrombosis with Non-Proliferative Complete Blood Count Indicative of Underlying Myeloproliferative Neoplasm, Sythrom, a Study on Behalf of the FIM Group**

- Etude de cohorte avec su (Note d'information à re
- Inclusion rétrospective et
- **INCLUSIONS Terminées**

Critères d'inclusion

- ≥ 18 ans
- **Événement thrombotique** artériel ou profond **vérifié par imagerie** ay diagnostic de NMP
- Argument en faveur d'une NMP, m ou MPL) et/ou BOM, et/ou pousse progéniteurs
- NFS sans signe de myéloprolifératic

Yannick LE Bris, PhD, PharmD^{1,2*}, Jean Galtier^{3*}, Dina Naguib, MD^{4*}, Mathieu Wemeau, MD^{5,6*}, Jean Claude Chomel, MD^{7*}, Laurence Legros, MD, PhD^{8*}, Yan Beauverd, MD^{9*}, Lise Willems, MD^{10*}, Guillaume Denis, MD^{11*}, Françoise Boyer-Perrard, MD^{12*}, Damien Luque-Paz, PharmD, PhD^{13*}, Kamel Laribi^{14*}, Mélanie Mercier, MD^{15*}, Pascale Cony-Makhoul, MD^{16*}, Olivier Herault, MD¹⁷, Lydia Roy, MD^{18*}, Pierre Sujobert, MD, PhD^{19*}, Lenaig Le Clech, MD^{20*}, Sylvie Tondeur, PharmD PhD^{21*}, Gaelle Laboure, MD^{22*}, Jerome Rey, MD^{23*}, Guillou Sophie, MD^{24*}, Cedric Pastoret, MD, PhD^{25*}, Pascaline Etancelin, MD^{26*}, Suzanne Tavitian, MD^{27*}, Charles Bescond, MD^{28*}, Francois Girodon, MD, PhD²⁹, Shanti Amé, MD^{30*}, Viviane Dubruille, MD^{31*}, Eric Lippert, MD, PhD^{32*}, Chloe James, MD, PhD^{33*}, Barbara Burroni, MD^{34*}, Marc Fouassier, MD^{35*}, Marie C Béné, PharmD, PhD^{1*} and Jean Christophe Ianotto, MD, PhD^{36*}

ASH 2022
Poster

Intérêt de la réalisation de la masse sanguine chez les patients avec thrombose splanchnique JAK2 mutés et hémoglobine normale



Jean Galtier – C. James

Rationnel

- Cohorte de l'IWG-MRT + AGIMM : 518 patients
Sant'Antonio, E. *et al. American Journal of Hematology* (2020).
 - JAK2: 90%, PV: 37%
 - **24% des PV diagnostiquées par BOM**
 - Hypertension portale, splénomégalie
= **perte de 3 points d'Hb après SVT**
- THS et diagnostic de SMP Kiladjian, J.-J. *et al. Blood* (2008)
 - 62 THS avec mutation JAK2V617F
 - NFS peu fiable - Hb > critères OMS 2008 dans 10% des cas - **VGI > 125% dans 60% des cas**
 - Impact de l'**hémodilution** (HTP et splénomégalie)

Questions

- Combien de mPV démasquées par une masse sanguine au diagnostic de THS JAK2 muté à hb/ht normales ?
- Place de la masse sanguine dans le suivi de ces patients ?

Etude rétrospective

Ouvert

Critères d'inclusion

- Thrombose splanchnique: PVT, S/MVT, BCS
- Mutation JAK2 V617F
- Hémoglobine et hématocrite normales
- Ayant bénéficié d'une MS lors du bilan de NMP



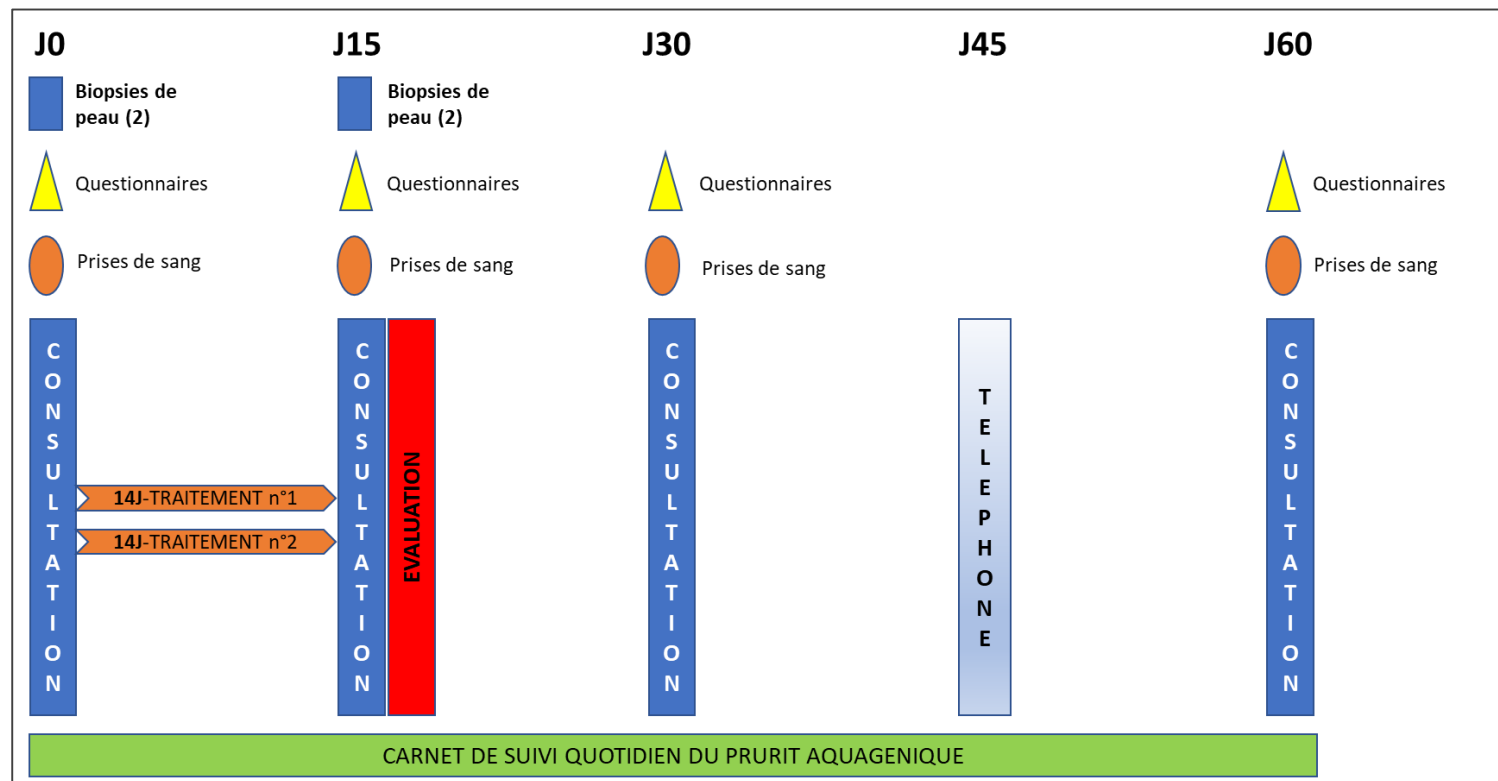
PHRC-I-2017

IP : JC Ianotto

jean-christophe.ianotto@chu-brest.fr

Ouvert

- **Phase 3 randomisée** en double aveugle/double placebo pour les patients souffrant de prurit aquagénique persistant malgré le traitement de leur SMP
- **Critères:** Prurit EVA $\geq 6/10$, TT cytoréducteur >3 mois
- **TT: Aprépitant 80 mg vs. Hydroxyzine 25 mg sur 14J**
- **Objectif principal :** réduction de l'intensité du PA à J15
- Etudes corrélatives avec biopsies cutanées / cytokines avant/après.



8 Centres ouverts :

Angers : F. Boyer

Brest : JC Ianotto

Caen : G. Damaj

Grenoble : F. Garban

Lyon : FE. Nicolini

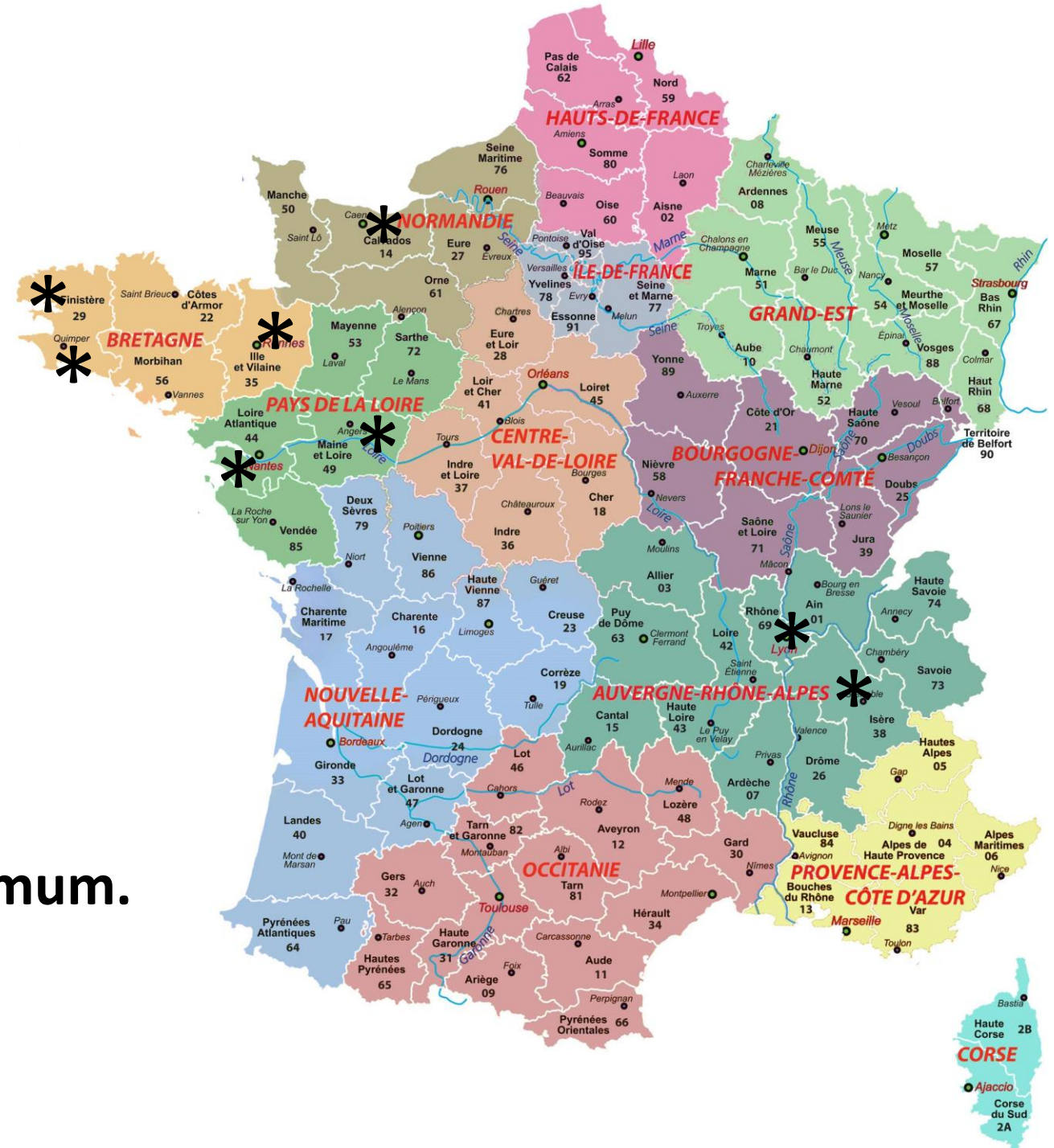
Nantes : V Dubruille

Quimper : L. Le Clech

Rennes : M. Bernard

56 patients inclus sur les 72 minimum.

Ouvert jusqu'à Avril 2023.



IP: S. Giraudier

E. Lippert, J.C. Ianotto, J. Riou

Ouvert

Etude longitudinale de la QDV des patients SMP selon les traitements reçus
E-cohorte

⇒ Création d'une plateforme internet dédiée aux patients:

Etude PROSPECTIVE :

- La QDV suivant la pathologie et les traitements reçus
- Une nouvelle échelle de prurit
- L'impact des comorbidités sur la QDV et dans la prise en charge des SMP
- Vérifier que la sélection via internet n'induit pas de biais dans la sélection des patients

⇒ Etude sur **900-1000 patients**. Durée prévue : 48 mois après l'installation du site



QUALI-VIE

Appel à participation
NOUS AVONS BESOIN DE VOUS!

Vous avez une **Néoplasie Myélo-Proliférative**
(Thrombocytémie essentielle, Polyglobulie de Vaquez ou myélofibrose)?

Vous souhaitez participer à une **étude de qualité de vie en ligne**
en répondant à quelques questionnaires?

Parlez-en à votre hématologue puis
connectez vous!

Une étude nationale est en cours à laquelle vous pouvez participer!

IP: L. Legros, J.J. Kiladjian

MC Bene
P Morel


Une fiche saisie pour **TOUS** les patients porteurs de PV, TE ou MF vus en consultation jusqu'en juin 2020

Une fiche pour tous les patients pour lesquels on aura connaissance du décès quelle qu'en soit la cause

CRF (filo.webtrial.fr)

1793 inclusions / 295 Covid+



ASH 2022
Poster



IMPACT OF THE COVID-19 EPIDEMIC ON PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIA: THE FRENCH PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY COVIM

L. Legros^{1,2}, F. Boyer Perrard^{2,3}, D. Ranta^{2,4}, L. Roy^{2,5}, M. Ojeda-Uribe⁶, S. Giraudier^{7,8}, N. Parquet⁹, J.C. Ianotto^{10,11}, M. Womeau^{10,11}, I. Plantier^{10,11}, F.E. Nicolini^{11,12}, E. Lippert^{12,13}, P. Cony-Makhoul^{13,14}, F. Barraco^{14,15}, L. Stalnikiewicz^{15,16}, F. Garban^{16,17}, B. Dupriez¹⁷, F. Girodon^{17,18}, A. Brignier⁹, Y. Arkam^{18,19}, M. Meunier^{18,19}, C. James^{19,1}, V. Rolland-Neyret¹⁶, V. Ugo^{20,1}, P. Morel²¹, MC Bene^{22,1}, and JJ Kiladjian^{23,1}; France Intergroupe des Néoplasies Myéloprolifératives, FIM collaborative group.

1. Department of Clinical Hematology, APHP-Université Paris Saclay-Hôpital Bichat, France; 2. FIM, Paris, France; 3. CHU d'Angers, France; 4. CHU Nancy, France; 5. Hematology Department, Hospital Hôtel Dieu, Orléans, France; 6. Department of Hematology and Cellular Therapy Mulhouse, France; 7. Sorbonne Research Institute, Paris, France; 8. Pharmacology, Sorbonne University, Sorbonne University, Paris, France; 9. Department of Hematology, CHU de Saint-Etienne, France; 10. Service d'Hématologie, CHU de Saint-Etienne, France; 11. Hematology department & CHU, CHU, Centre Léon Bérard, Lyon, France; 12. CHU de Saint-Etienne, France; 13. Service d'Hématologie, CHU Arnaud-Devouès, Clermont-Ferrand, France; 14. Department of Hematology, CHU Lyon Sud, France; 15. CHU de Lille, France; 16. Department of Hematology, CHU Grenoble Alpes, France; 17. CHU de Dijon, France; 18. Service d'Hématologie, CHU Mulhouse, France; 19. Hematology Service, CHU de Bordeaux, France; 20. Hematology, CHU de Angers, France; 21. Service d'Hématologie, CHU de Tours, France; 22. Hematology, Centre Léon Bérard, France; 23. Centre d'Hématologie, CHU de Saint-Louis, Paris, France

INTRODUCTION

Myeloproliferative neoplasia (MPN), i.e. polycythemia Vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and myelofibrosis, either primary (PMF) or post PV or ET, are hematological malignancies of high prevalence with about 10,000 patients followed in France. These patients were considered at high risk of developing severe forms of coronavirus 2019 disease (COVID-19) because of their median age (around 65 years old), the frequency of cardiovascular complications of these thrombogenic diseases and the impact of cytoreductive treatments on immune cells.

AIM AND METHODS

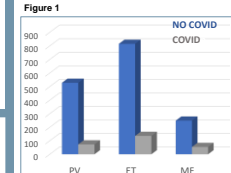

The aim of the observational COVIM study was to assess the rate of severe COVID-19 infection in subgroups of French patients with MPN during the pandemic. To this avail, it included all consecutive patients from 21 French centers seen in consultation or teleconsultation between May 12, 2020, and May 31, 2021. Cases were documented by SARS-Cov-2 PCR and/or serology and by clinical history or CT scan. Information was collected about MPN characteristics and treatment as well as the occurrence, management and outcome of COVID-19 infection and follow-up. The study has been registered on ClinicalTrials.gov (NCT 04416438).

RESULTS

- A total of 1793 consecutive patients (47% males) were included. The median age at inclusion was 67 years old (IQR 56-75). MPN subtypes were 37% PV, 45% ET and 18% MF (Figure 1).
- MPN driver mutations were 78% JAK2V617F, 14% CALR and 3% MPL while 5% of the patients had no driver mutation detected.
- The most frequent MPN treatments were hydroxyurea (HU) (57%), interferon (IFN) (19%), ruxolitinib (12%) and anagrelide (3%) alone or in combination; 15% of the patients did not receive cytoreductive therapy. The majority of patients (80%) received antiplatelet therapy as thrombosis prevention.

RESULTS

- A total of 295 episodes of COVID-19 infection were identified in 287 MPN patients including 33 severe episodes (mechanical ventilation or oxygen therapy). Seven episodes were asymptomatic, 6 associated with thrombosis (4 pulmonary embolisms, 1 splanchic, 1 stroke) and 27 with acute respiratory failure.
- Hospitalization was required for 63 patients (only conventional n=38, intensive care unit n=25).
- Cytoreductive treatment was maintained in 88% of the cases, discontinued in 12% and decreased in 1 patient respectively.
- At last follow-up, 20 patients with COVID-19 had died, as a consequence of the infection for 15 and of MPN (acute transformation) in 3 (2 unknown causes). This yields a global COVID-19 related death rate of 5.2% in patients with COVID-19.
- In the whole cohort, 58 patients died (MPN related=19; COVID=15; others=22; unknown=2).
- In univariate analysis, comparison between the MPN population with and without a COVID infection showed that older age, myelofibrosis were significant risk factors while PV, JAK2 mutation seem protector (Table 1). In multivariate analysis, only age, myelofibrosis and JAK2 positivity remained significant (Table 2).
- Risk factors of severe COVID are particularly age and hypertension. In contrast, treatment with IFN was associated with less severe forms of COVID-19 but multivariate analysis revealed an association with younger age.

	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	p value (maximum likelihood estimate)
Age	1.015	1.007 1.024	0.0005
Jak2 positivity	0.710	0.535 0.943	0.0179
Myelofibrosis	1.456	1.031 2.056	0.0331

CONCLUSIONS

This large observational and prospective cohort of patients with MPN demonstrated a rate of COVID-19 infection of 16%. Among patients with COVID-19, 22% required hospitalization. These rates indicate that the pandemic did not so dramatically affect this specific population of patients, with an overall COVID-19-related mortality 0.8%. We identified age and myelofibrosis as risk factors of COVID-19 and that patients with JAK2 mutation had a lower risk of COVID-19. This study confirmed that age, hypertension, diabetes, a pulmonary or vascular disease are risk factors of COVID-19 severe forms.

	COVID free (-)	COVID positive (+)	Comparison COVID - vs + p value	Non severe (NS) COVID	Severe (S) COVID	Comparison COVID NS vs S p value
Usual Risk Factors						
Age	68(57-75)	63(24-97)	0.0005	60,5(52-74)	74(66-78)	<0.0001
BMI	24,6(22,3-28,1)	25(17-53)	0,7	24,9(22,3-27,6)	26,7(24,2-29,1)	0,98
Hypertension	564(37%)	99(34%)	0,2	75(29%)	24(71%)	<0.0001
Diabetes	118(8%)	18(6%)	0,3	13(5%)	5(15%)	0,02
Pulmonary disease	101(7%)	20(7%)	0,96	13(5%)	7(21%)	0,0007
Vascular disease	566(38%)	105(38%)	0,51	83(32%)	22(65%)	0,0002
MPN diagnosis						0,22
PV	455(34%)	73(28%)	0,04	62(27%)	11(34%)	
ET	679(51)	136(52%)	0,12	124(53%)	12(38%)	
MF	195(15%)	54(21%)	0,01	45(20%)	9(28%)	
Driver			0,0095			0,66
JAK2	1160(79%)	201(70%)	0,0007	179(70%)	22(71%)	
CALR	195(13%)	55(19%)	0,009	48(19%)	7(23%)	
MPL	41(3%)	11(4%)	0,1	11(4%)	0	
None	70(5%)	20(7%)	0,1	18(7%)	2(6%)	
MPN-directed therapy			<0.0001			0,04
None	218(16%)	57(23%)	0,01	54(24%)	3(12,5%)	
Hydroxyurea	766(58%)	127(53%)		110(51%)	17(71%)	
IFN	292(21%)	49(17%)		49(19%)	0	0,003
Ruxolitinib	182(13%)	40(15%)		30(13%)	10(12,5%)	
Pipobroman	33(4%)	8		5	3	
Anagrelide	64(1%)	13		12	1	
Others	32	11		7	4	
Unknown	11					
Thromboprophylaxis			0,1			0,87
None	224(15%)	52(18%)		47(19%)	5(15%)	
Aspirin low dose	1040(69%)	186(65%)		163(65%)	23(67%)	
Anticoag therapy	189(13%)	42(15%)		38(15%)	4(12%)	
Both	53(3%)	5(2%)		3(1%)	2(6%)	

ACKNOWLEDGEMENTS

All patients and investigators of the COVIM study

CONTACT INFORMATION

laurence.legros@aphp.fr

Appel à Cas Cliniques

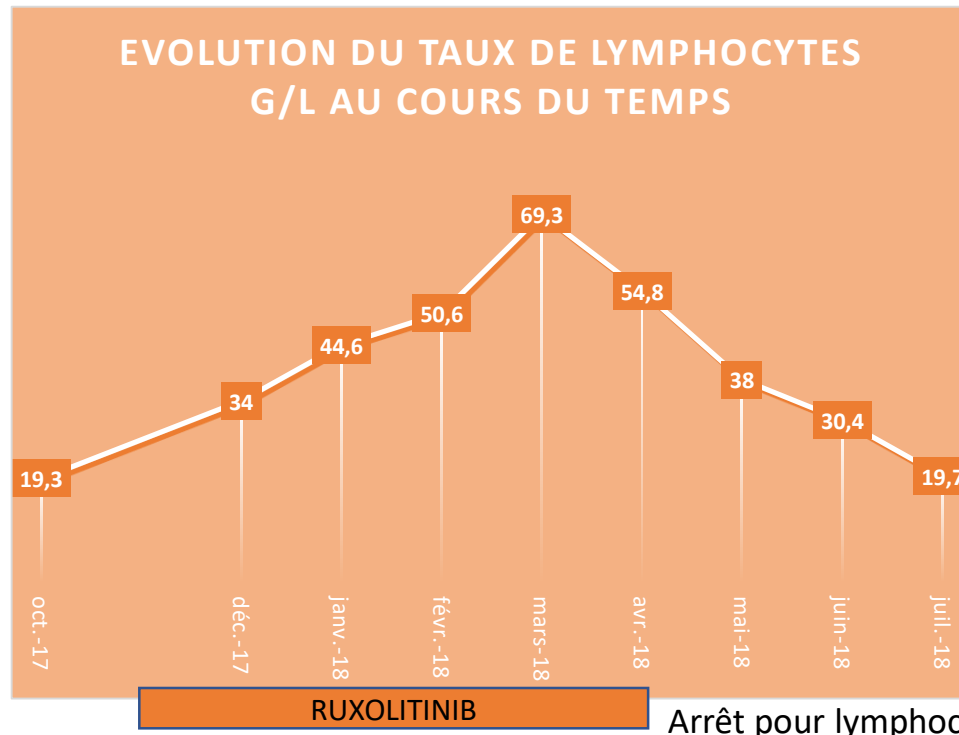
Patients en surveillance pour une LLC stade A
et traités par Ruxolitinib pour une NMP



Marie Le Cann, AP-HP-La Pitié, Paris, L. Legros, AP-HP-Paul Brousse, Villejuif

Plusieurs observations similaires au FIM

Femme, TE à 47 ans (Hu puis IFN), LLC stade A à 59 ans
en 2017 (62 ans) indication ruxolitinib (MF)



Questions/Objectifs

- Décrire l'évolution de la lymphocytose monoclonale chez les patients NMP traités par ruxolitinib
- Evaluer à moyen terme l'impact du ruxolitinib sur l'évolution de la LLC (Cf lymphomes*)
- Définir des recommandations pour le suivi
- Autres ?

*Porpaczy E, Blood, 2018

Contact: marie.lecann@aphp.fr