

Nieuwe evoluties en mogelijkheden in de behandeling van myeloproliferatieve aandoeningen

MPN

MPN

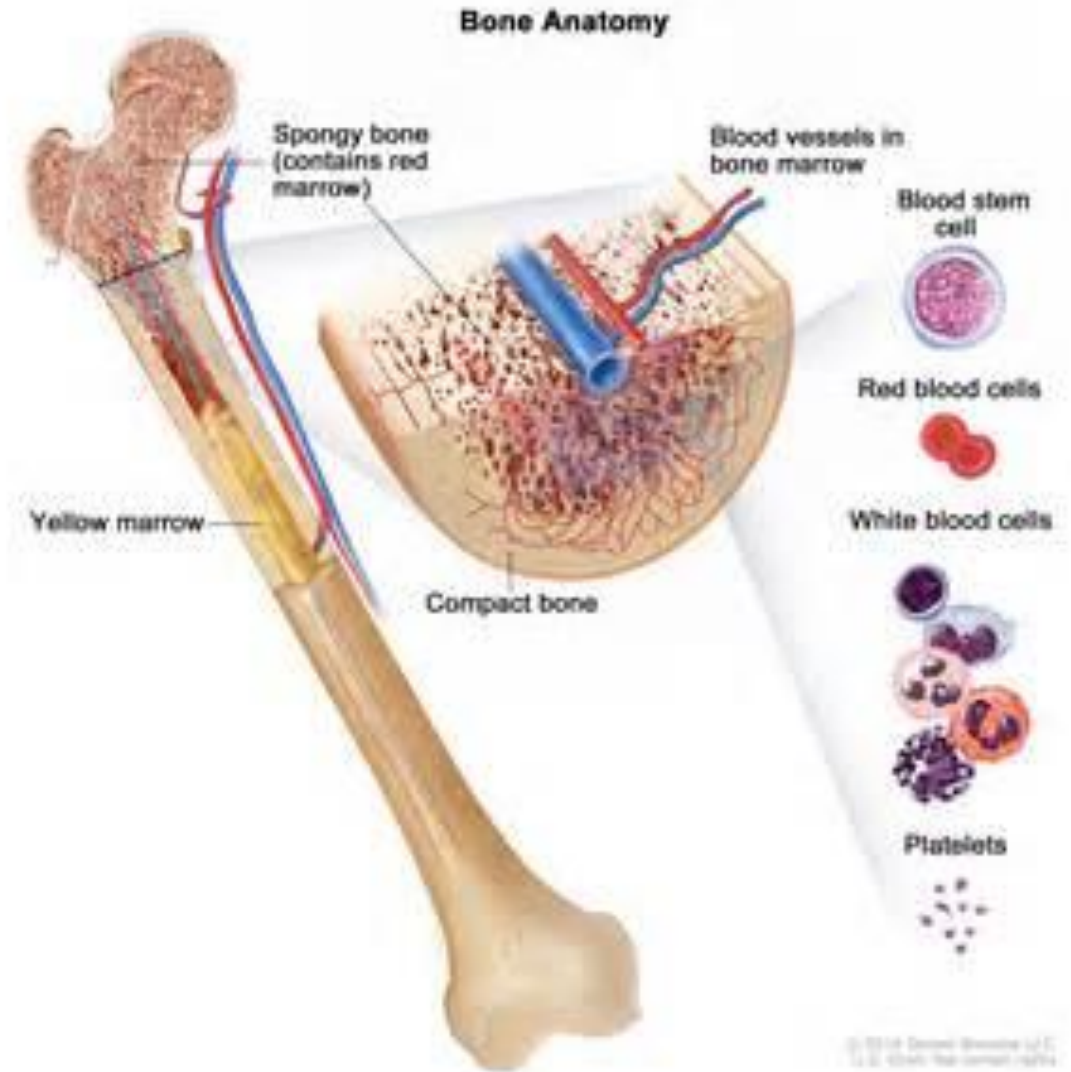
Professor Dr Timothy Devos

28 oktober 2017

MPN contactdag te Leiden – MPN Stichting

MPN

- M → MYELO
- P →
- N →

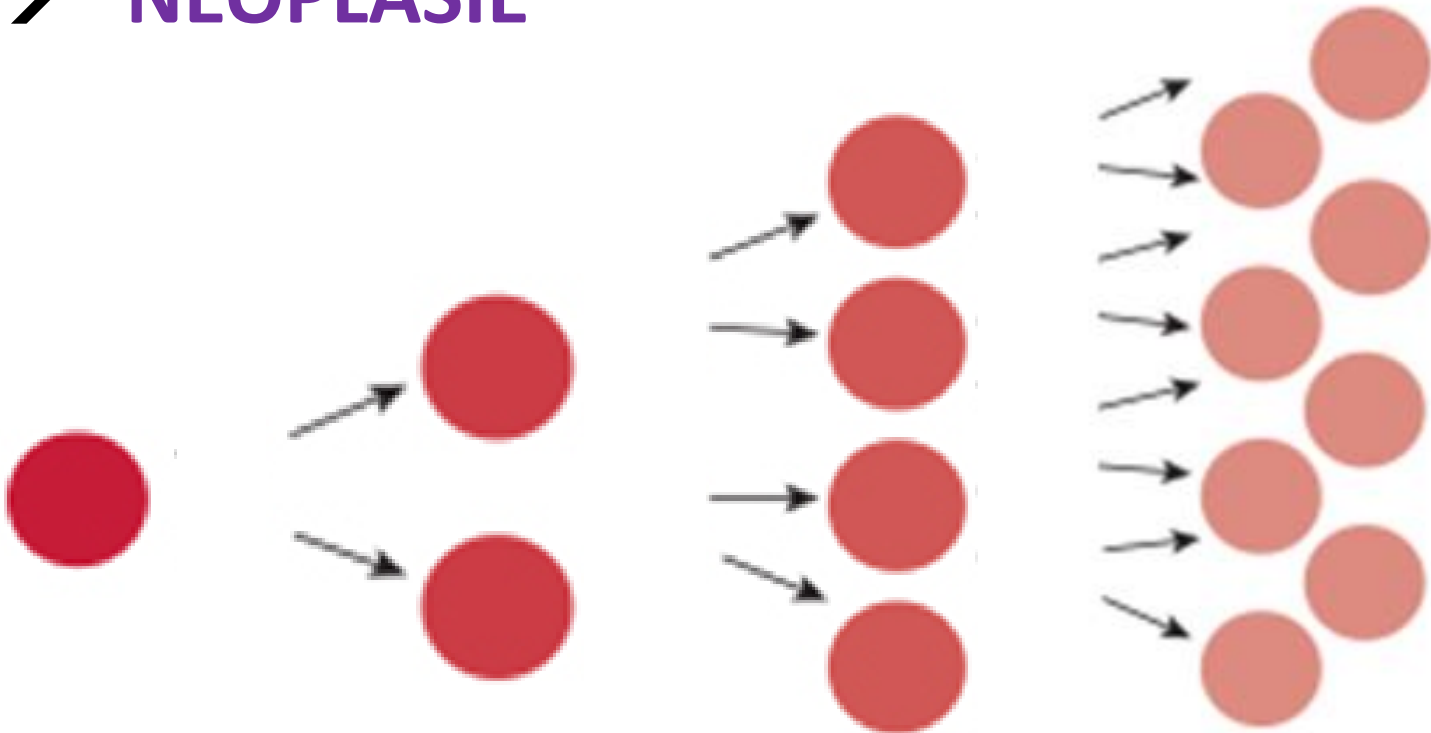


beenmerg

MPN

- **M** → MYELO
- **P** → PROLIFERATIEVE
- **N** → NEOPLASIE

**ongecontroleerde
cel-proliferatie**

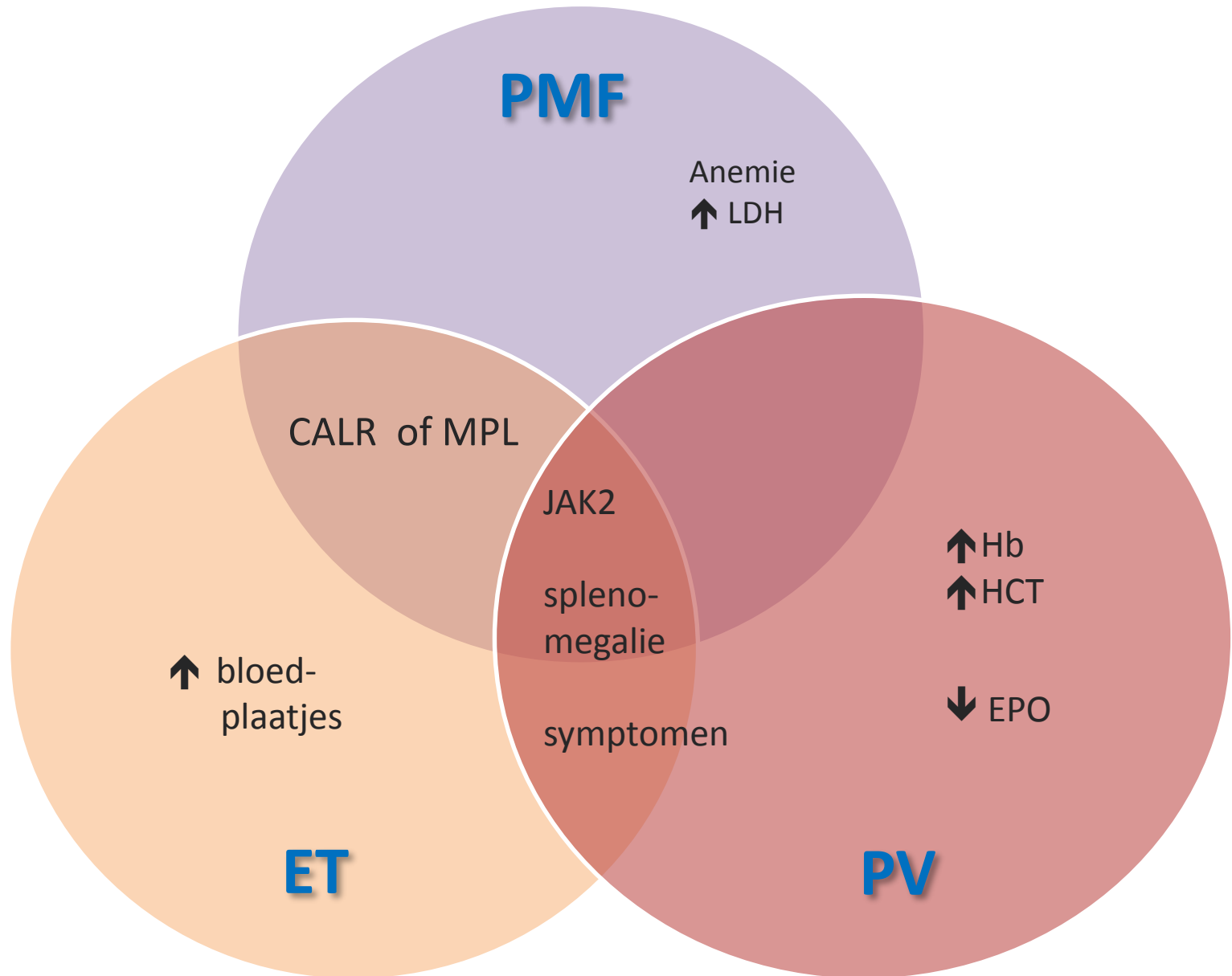


MPN

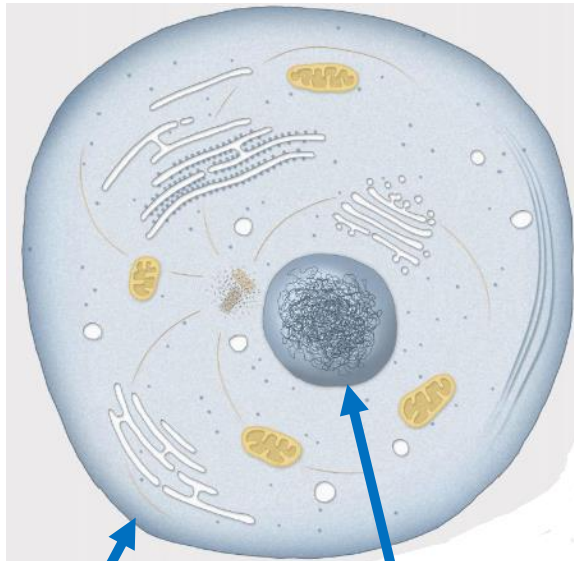
- **gemeenschappelijke kenmerken:**
 - **chronische** bloedziektes
 - één cellijn stijgt predominant maar ook de andere cellijnen kunnen meedoen
 - **verworven mutaties** in de beenmergcellen liggen aan de basis van de ziekte
 - (vaak) **miltvergroting**
 - **symptomen** als vermoeidheid, nachtzweeten en jeuk

PV, ET, MF

Overlappende kenmerken MPNs

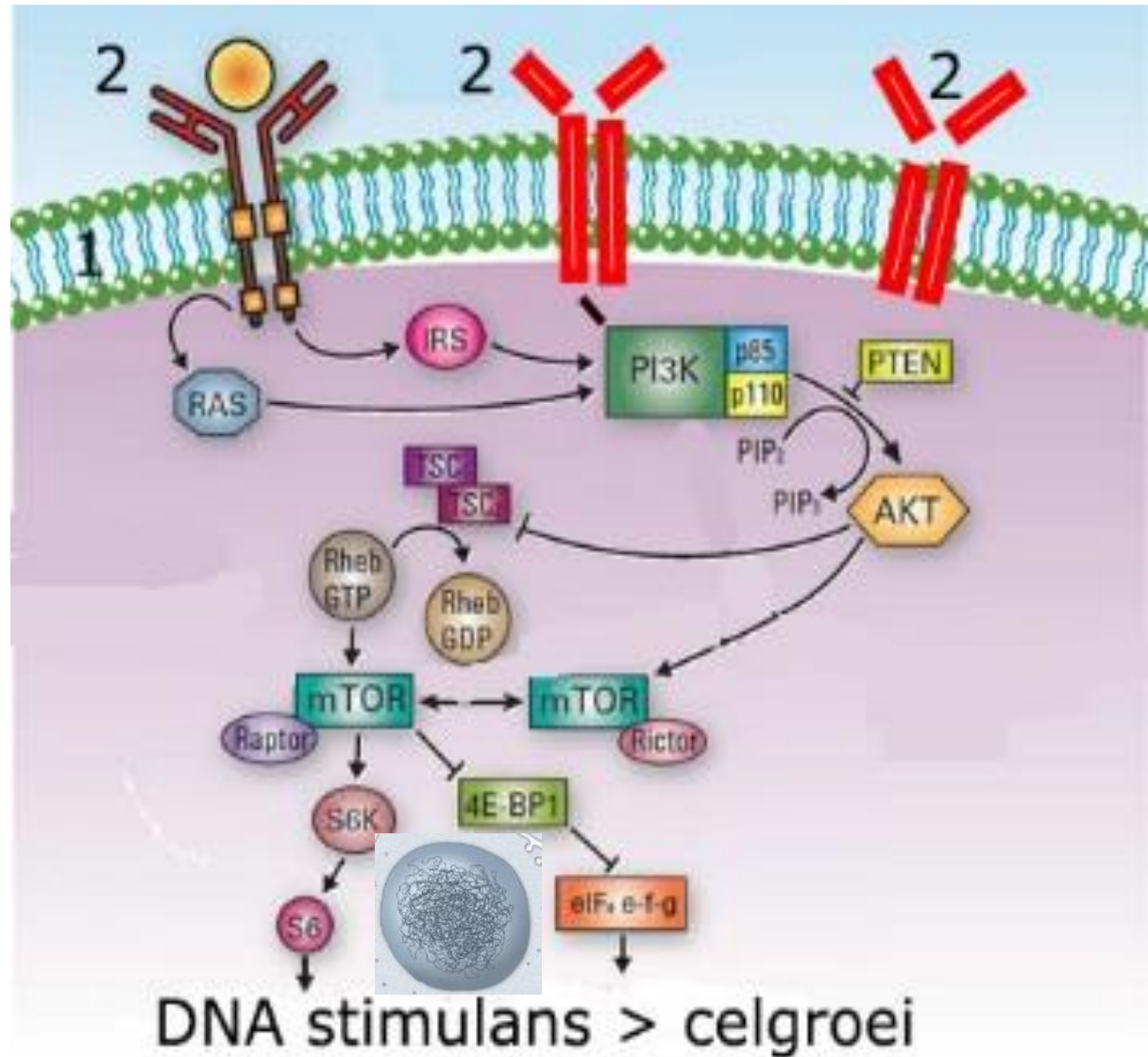


Proliferatie door groeisignalen die overstimuleren

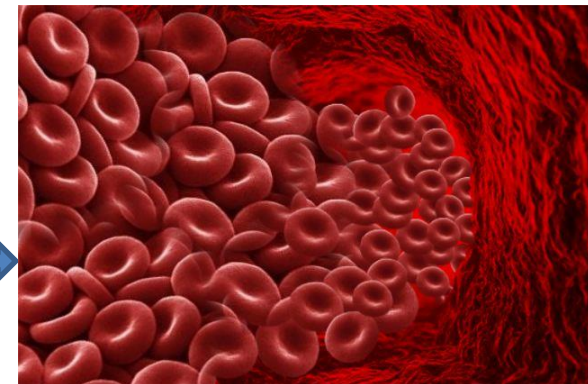
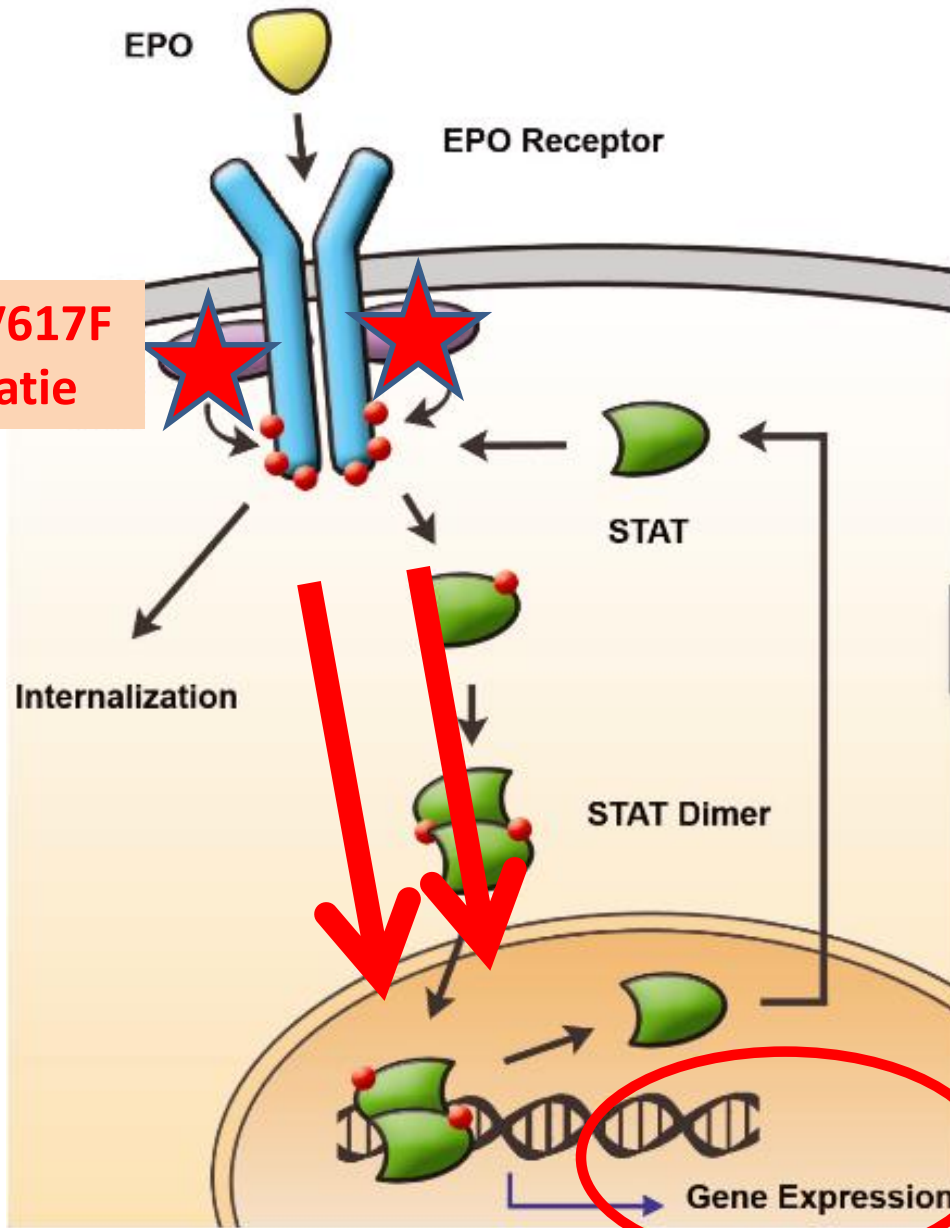


membraan

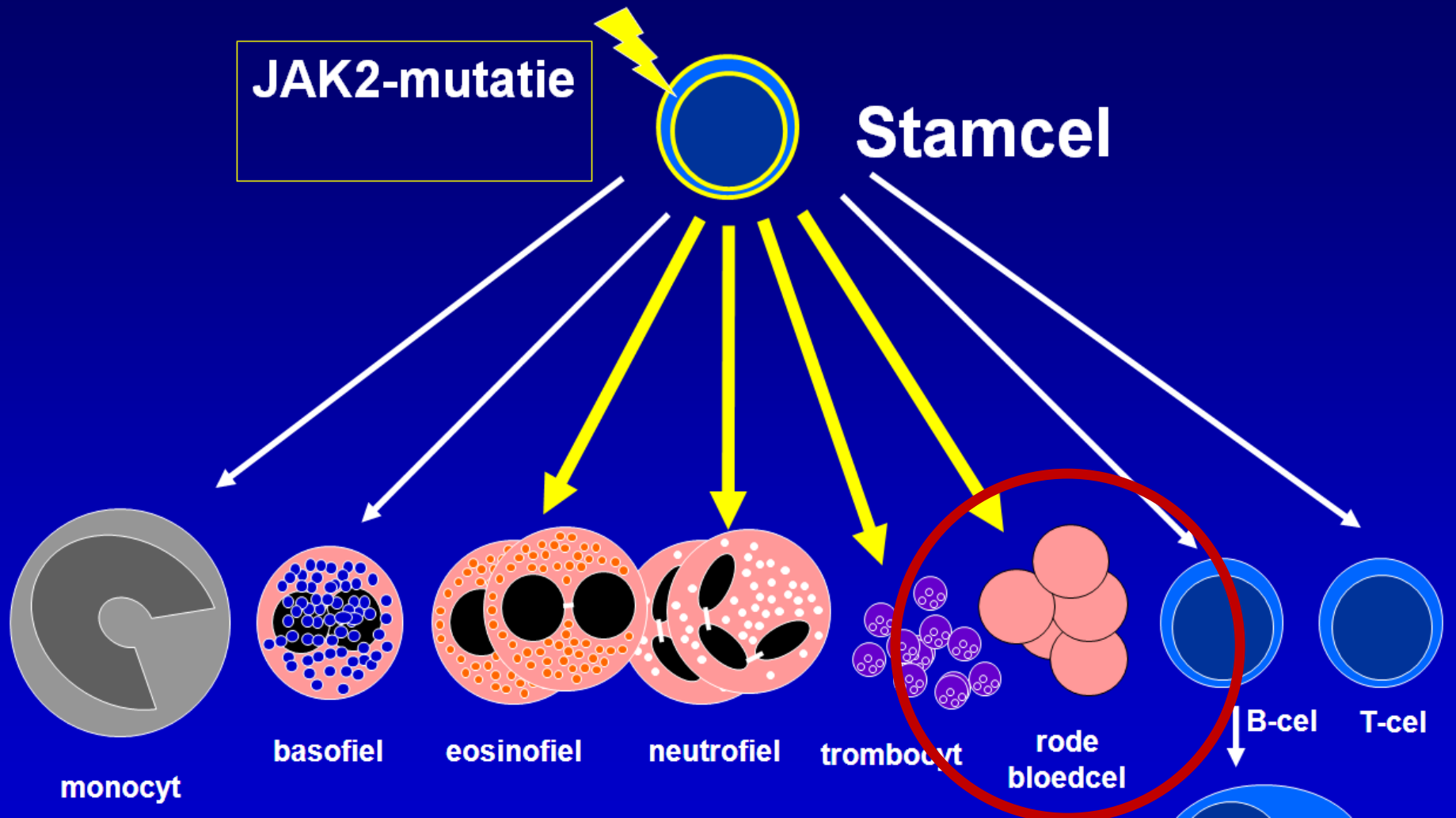
kern



**JAK2 V617F
mutatie**

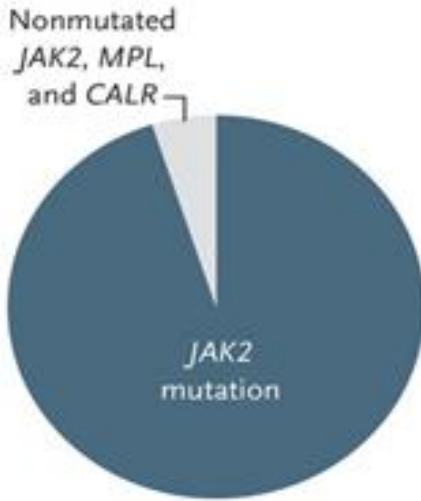


Bloedaanmaak bij PV

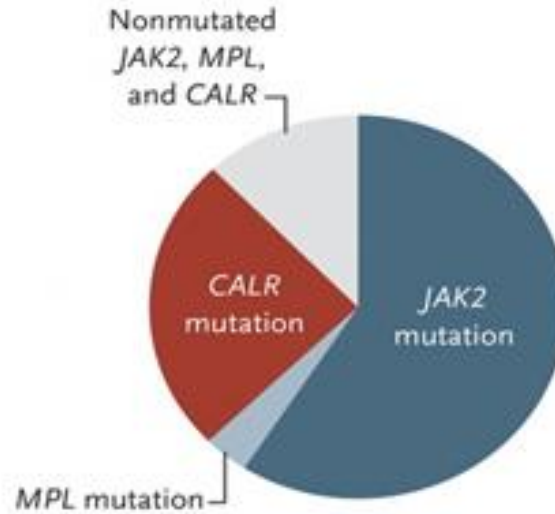


mutaties in MPN

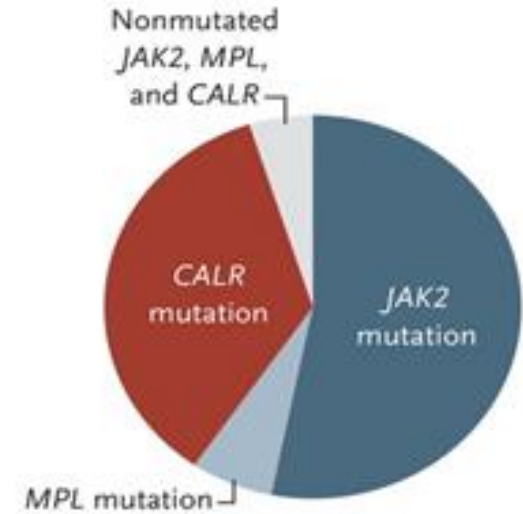
Polycythemia Vera



Essential Thrombocythemia



Primary Myelofibrosis



PV

JAK2 V617F → 95%
JAK2 exon 12 → 2%

GEEN (gedetecteerde)
mutatie → 3%

ET

V617F JAK2 + → 55-60%
CALR + → 25-30 %
MPL + → 5%

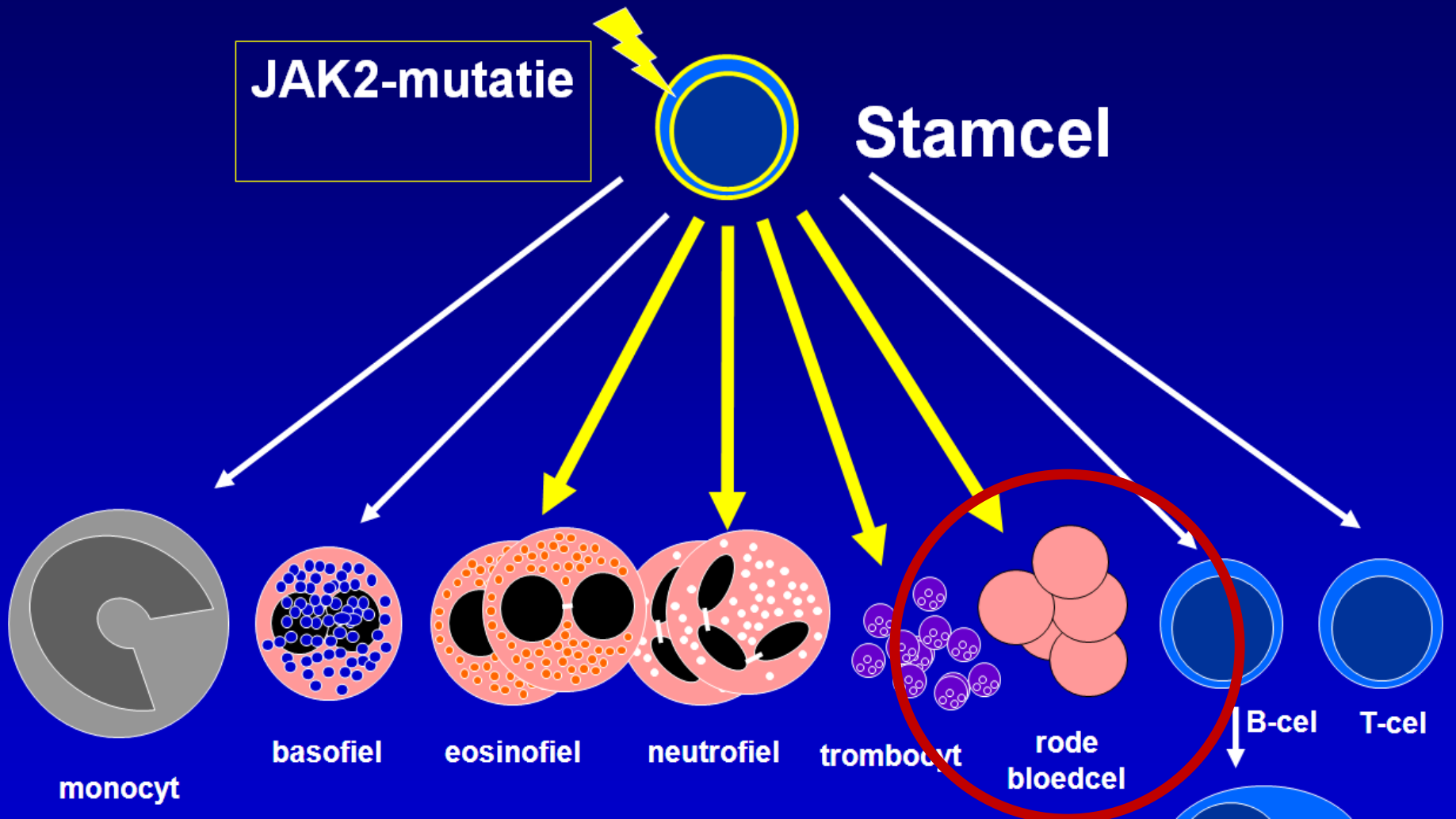
GEEN (gedetecteerde)
mutatie → 5-10 %

MF

V617F JAK2 + → 60-65%
CALR + → 20-25 %
MPL + → 5%

GEEN (gedetecteerde)
mutatie → 5-10 %

Bloedaanmaak bij PV



Polycytemia Vera (PV)

- Risico op thromboses (viskeus of stroperig bloed)
- Symptomen:
 - Vermoeidheid
 - Jeuk
 - Hoofdpijn, wazig zicht
 - (nacht) zweten
 - Rood aanlopend gezicht (plethora)
 - Pijnlijke extremiteiten (erythromelalgie)
- **JAK2 V617F mutatie aanwezig in 95%**



PV: 3 pijlers van de behandeling

- Hematocriet < 45 % houden
- Lage dosis aspirine
- Risicofactoren hart- en bloedvaatziekten onder controle houden
 - overgewicht
 - hypertensie
 - roken
 - diabetes
 - cholesterol



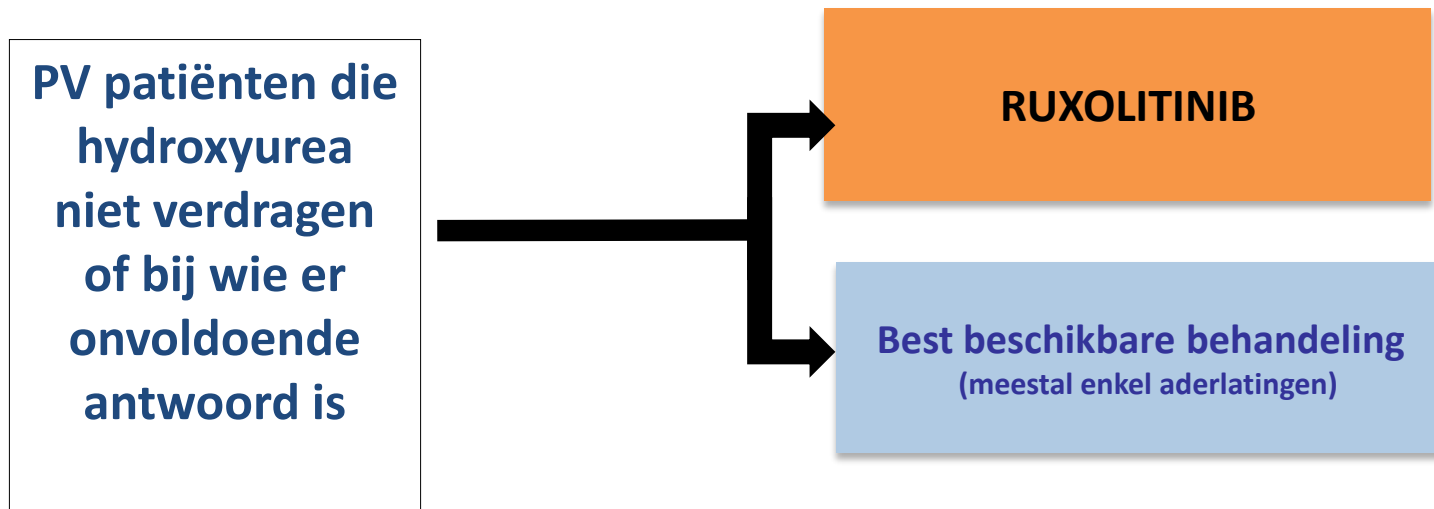
PV: klassieke behandelingen

- Hematocriet < 45 % houden
 - ADERLATINGEN
 - Hydroxyurea (HYDREA®)
 - Interferon



PV: nieuwe evoluties

➤ JAK remmer RUXOLITINIB (JAKAVI®)



RESPONSE 1 studie: PV-patiënten met vergrote milt

RESPONSE 2 studie: PV-patiënten zonder vergrote milt

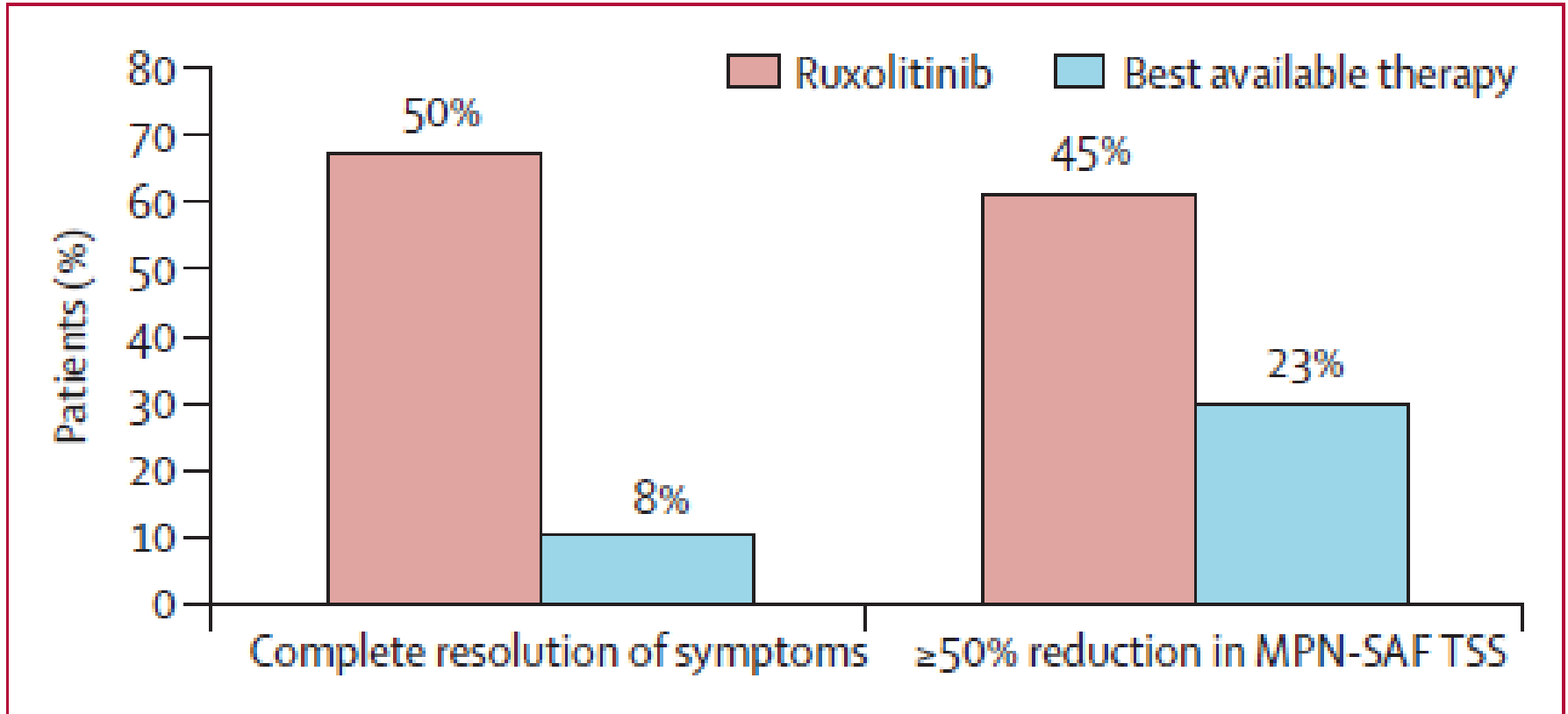
RESPONSE 2 studie

- bereiken van een Hct controle bij 62% van de PV-patiënten die ruxolitinib innemen (na 28 weken) (tov. 17% in de controle groep)
- 80% in ruxolitinib groep-flebotomie-vrij tov. 40% in de controle groep
- betere symptoomcontrole

Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study

Francesco Passamonti, Martin Griesshammer, Francesca Palandri, Miklos Egyed, Giulia Benevolo, Timothy Devos, Jeannie Callum, Alessandro M Vannucchi, Serdar Sivgin, Caroline Bensasson, Mahmudul Khan, Nadjat Mounedji, Guray Saydam

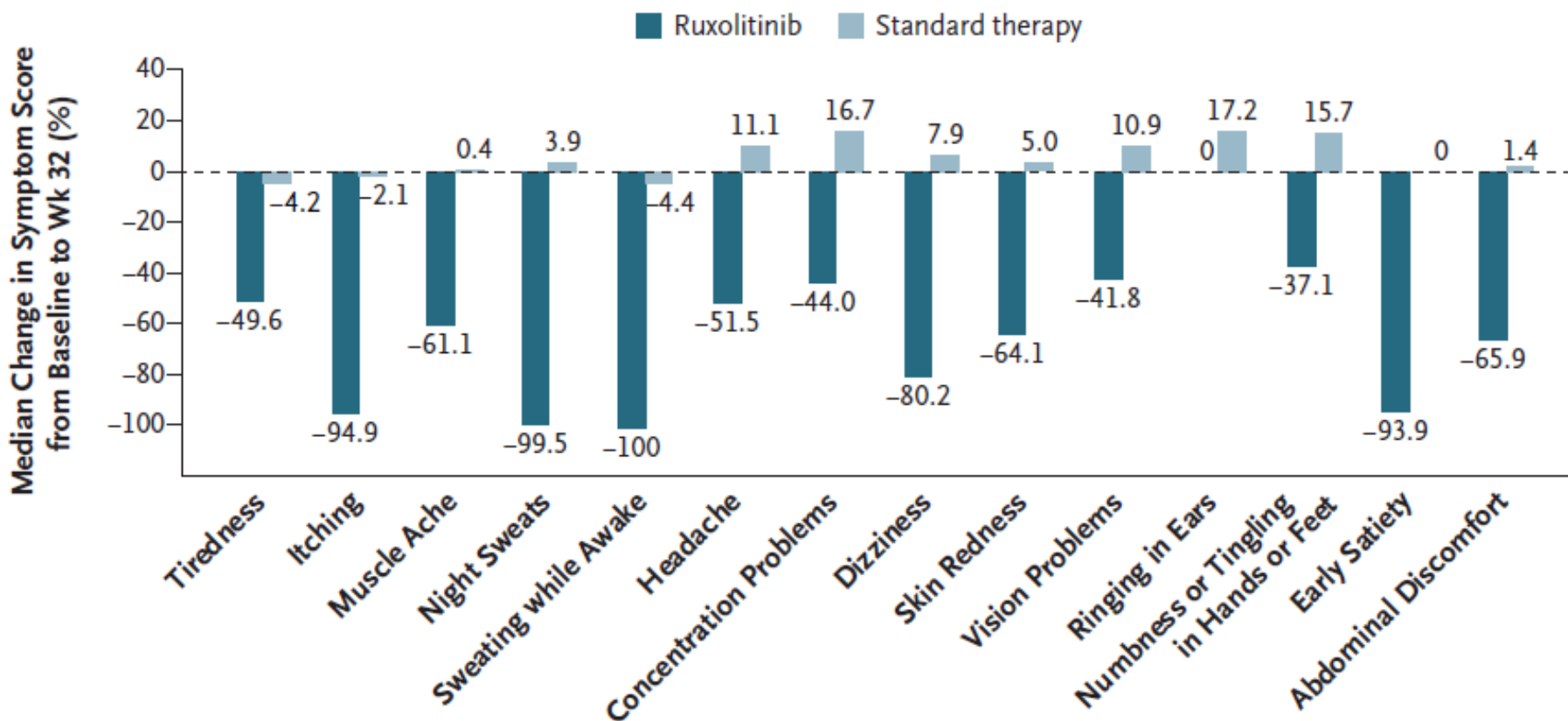
RESPONSE 2 studie



volledig verdwijnen van de PV-gebonden symptomen bij 50% in de ruxolitinib-arm (tov. 8% in de controle groep)

RESPONSE studie

B



PV: nieuwe evoluties

- Op het Amerikaans congres (ASH) te San Diego (dec 2016): data van een studie met nieuw, langwerkend interferon: ROPEGINTERFERON
 - * spuitje in de huid om de 2 weken
 - * resultaten na 1 jaar, in vergelijking met Hydrea®: niet-inferieur
 - * interferon is een traagwerkende molecule: uitkijken naar de resultaten op langere termijn
- Mogelijks ook effect op daling (tot zelfs verdwijning) van de JAK2 V617F mutatie
 - potentieel tot moleculaire remissies?



**Essentielle
Thrombocytose
(ET)**

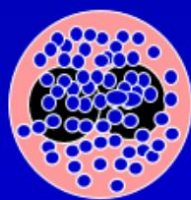
Bloedaanmaak bij ET

JAK2 V617F
mutatie of een
andere mutatie

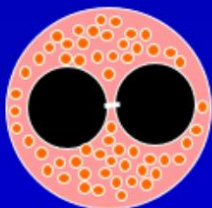
stamcel



monocyt



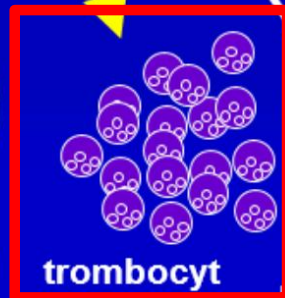
basofiel



eosinofiel



neutrofiel



trombocyt



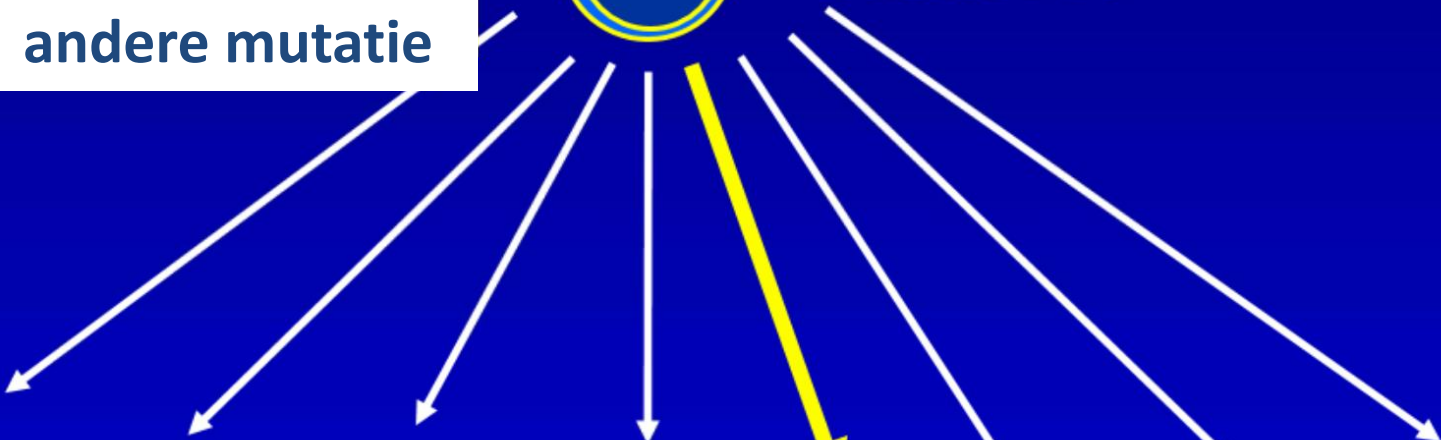
rode
bloedcel



B-cel



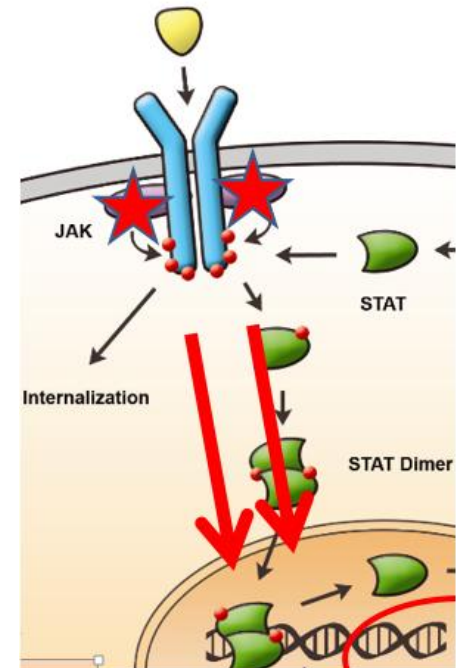
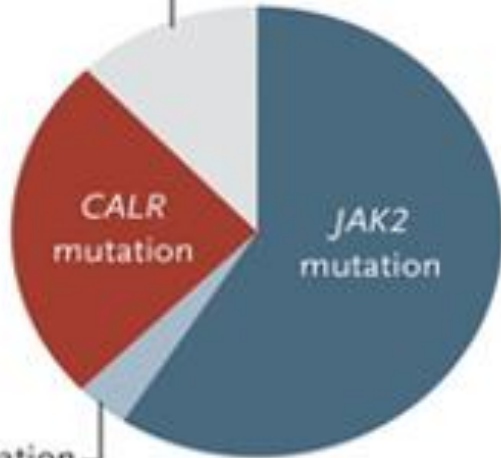
T-cel



mutaties in ET: CALR

Essential Thrombocythemia

Nonmutated
JAK2, MPL,
and CALR



ET

V617F JAK2 + → 55-60%

CALR + → 25-30 %

MPL + → 5%

GEEN (gedetecteerde)
mutatie → 5-10 %

Kenmerken CALR positieve ET-patiënten (*toev JAK2+ ET*)

- jonger
- lagere WBC, lager Hb, hogere BP
- lager thrombose risico

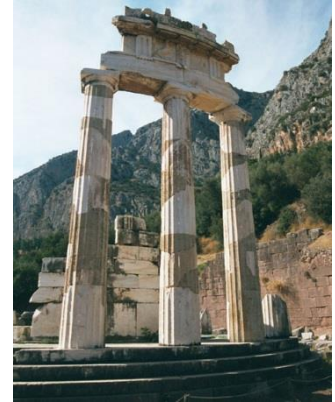
Behandeling ET: ook 3 pijlers ...

1) bloedplaatjesaanmaak onderdrukken

2) lage dosis aspirine

3) risicofactoren hart- en bloedvaatziekten onder controle houden

- overgewicht
- hypertensie
- roken
- diabetes
- cholesterol



ET: bloedplaatjesaanmaak onderdrukken



- MEDICATIE:

HYDREA[®] (hydroxyurea)

XAGRID[®] (anagrelide)

INTERFERON

ET: bloedplaatjesaanmaak onderdrukken (2)



- bloedplaatjes aantallen → verlagen tot normaalwaarden

MAAR enkel nodig indien:

- Leeftijd > 60 jaar
- Vroeger reeds een **thrombose** of een embolie doorgemaakt

Bloedplaatjes moeten ook verlaagd worden indien **BP > 1.500.000/μl**

JAK remmers en ET?

- **MAJIC-ET studie**

(Blood, 9 Aug 2017)

- hydroxyurea-resistente of intolerante ET-patiënten
- Fase 2 studie; ruxolitinib versus 'best beschikbare behandeling'
- na 1 jaar behandeling evenveel 'complete responses' (46% vs 44%)
- na 2 jaar: geen significant verschil in thrombose/bloedingen

JAK remmers en ET? (2)

- MAJIC-ET studie ... vervolg

(Blood, 9 Aug 2017)



ruxolitinib is niet superieur tov. de 'best beschikbare
behandeling' bij hydroxyurea- intolerante of
resistente ET-patiënten.

Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide

Claire N. Harrison, Adam J. Mead, Anesh Panchal, Sonia Fox, Christina Yap, Emmanouela Gbandi, Aimee Houlton, Samah Alimam, Joanne Ewing, Marion Wood, Frederick Chen, Jason Coppell, Nicki Panoskaltzis, Steven Knapper, Sahra Ali, Angela Hamblin, Robyn Scherber, Amylou C. Dueck, Nicholas C. P. Cross, Ruben Mesa and Mary Frances McMullin

Myelofibrose

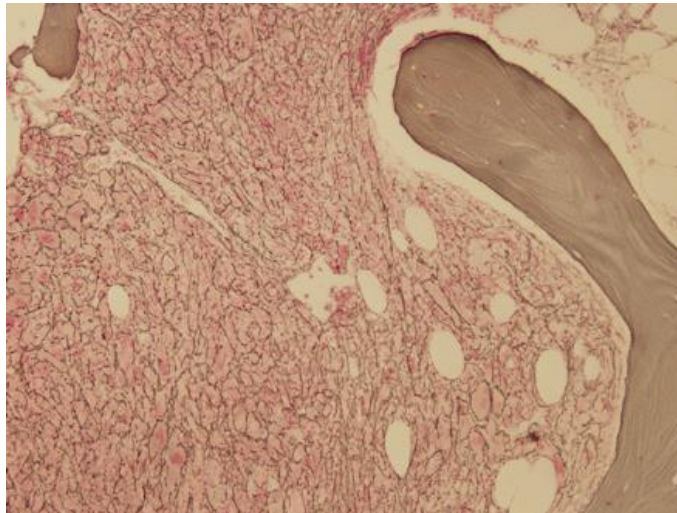
Myelofibrose

- symptomen:

vermoeidheid, vermagering, abdominale pijn, kortademig, bloedingssymptomen, **nachtzweeten**, **botpijnen**, koorts

- klinisch onderzoek:

- **vergroete milt**
- (vaak ook vergroete lever)



PV

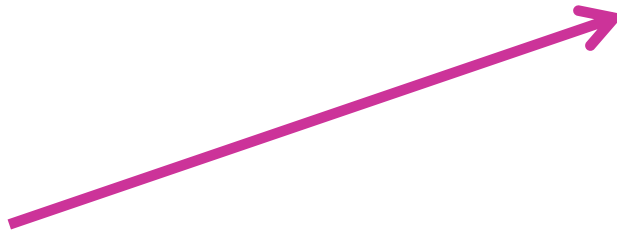


MF

PMF



ET



PPV - MF

PET - MF

Myelofibrose: behandeling gebaseerd op risico-stratificatie

1) allogene stamceltransplantatie

enkel myelofibrose-patiënten met een hoger risico

- keuze voor transplantatie ook gebaseerd op:
- leeftijd
 - co-morbiditeiten
 - voorkeur van patiënt



allogene stamceltransplantatie

prognose ~ transplantatie risico



1) supportieve therapieën: ondersteunend

- **transfusies**
- **EPO**
- **androgenen:** verbeteren anemie in ongeveer 1/3

- **miltbestraling:**
 - controle indien veel last van milt
 - tijdelijk effect

Medicatie


➤ Hydroxyurea (Hydrea®)

- miltverkleinend effect
- afname van de symptomen
- onder controle houden van hoge WBC en/of bloedplaatjes
- doch: vaak slechts tijdelijk effect

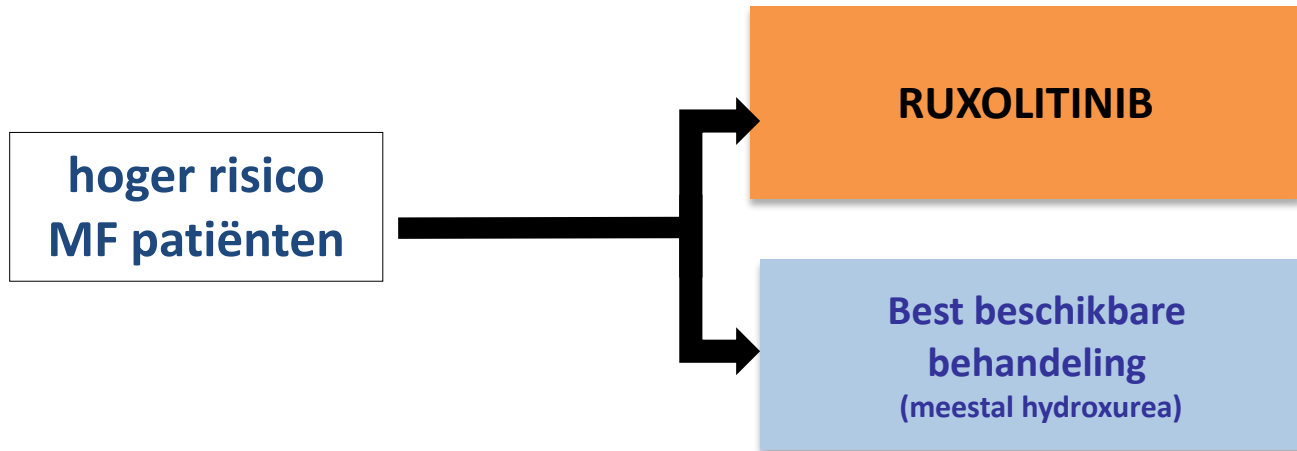
➤ JAK remmers

- krachtig miltverkleinend effect
- afname van de symptomen (nachtszweeten, jeuk, ea.)
- minder vermoeid en meer inspanningen mogelijk

JAK INHIBITOREN

Compound	Targets	Phase of study				
		I	II	III	IV	
Ruxolitinib (JAKAVI®)	JAK2, JAK1					commercieel verkrijgbaar
Momelotinib	JAK2, JAK1, TYK2, JNK1, CDK2					An aminopyrimidine derivative that preferentially inhibits JAK1 and JAK2
Pacritinib	JAK2, FLT3					Small-molecule tyrosine kinase inhibitor
NS-018	Selectieve JAK2 remmer					
Itacitinib	Selectieve JAK1 remmer					

RUXOLITINIB: COMFORT-II studie



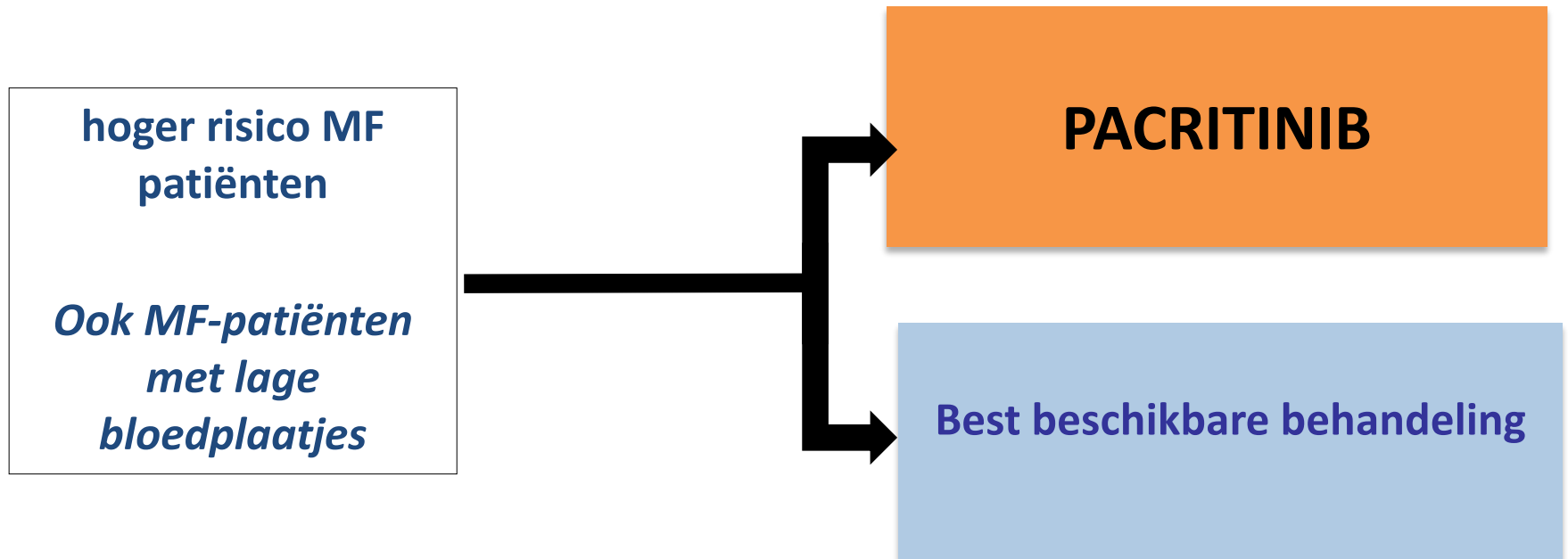
+

- afname miltvolume
- verbetering constitutionele symptomen en symptoomscores
- overlevingsvoordeel

-

- soms tijdelijke toename van anemie en transfusienood
- dosisaanpassingen volgens bloedwaarden (vooral bloedplaatjes)

PACRITINIB



PERSIST studies

PERSIST- 1 studie

- Voor MF patiënten die nog geen JAK-remmer innamen; lage BP
- na 24 weken: meer patiënten in de pacritinib-arm bereiken een duidelijke afname van miltvolume (> 35%) tov de controle groep (25 % versus 5,9%)
- ook een significante verbetering van de symptoomscores
- nevenwerkingen: meest frequent gemeld = diarree (maar mild en controleerbaar)

PERSIST- 2 studie



- Voor MF-patiënten met lage BP; inclusie mogelijk indien ze op voorhand reeds een JAK-remmer innamen.
- In de PACRITINIB-groep → significante ($\geq 35\%$) afname van het miltvolume: 18% (tov 2% in de controle groep).
- In de PACRITINIB-groep → significante afname van de symptomen ($\geq 50\%$ afname van de totale symptoom score): 25% (tov 13% in de controle groep).

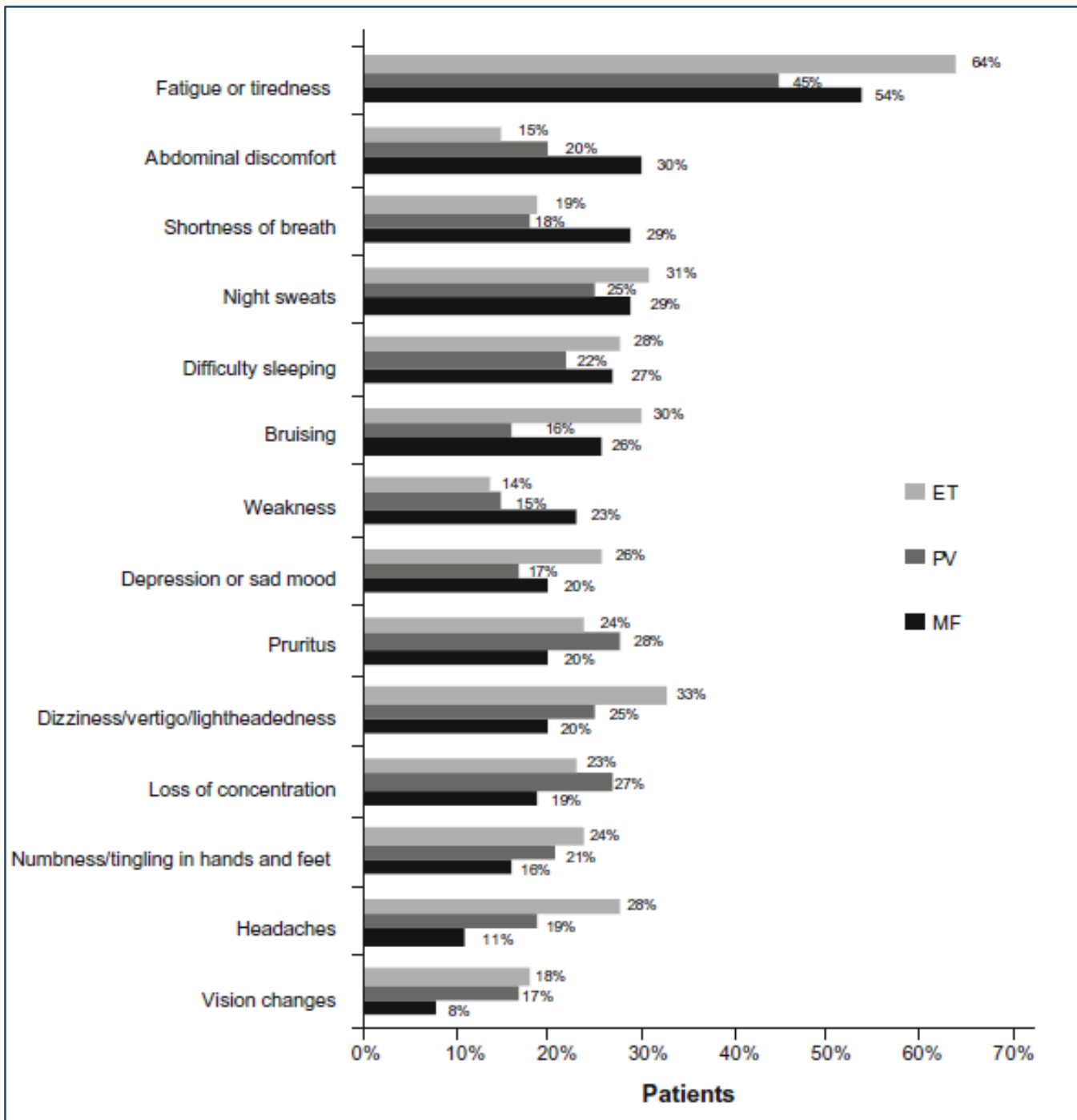
**‘FDA stop’ opgegeven in januari 2017 !
Ontwikkeling van pacritinib is hervat !**



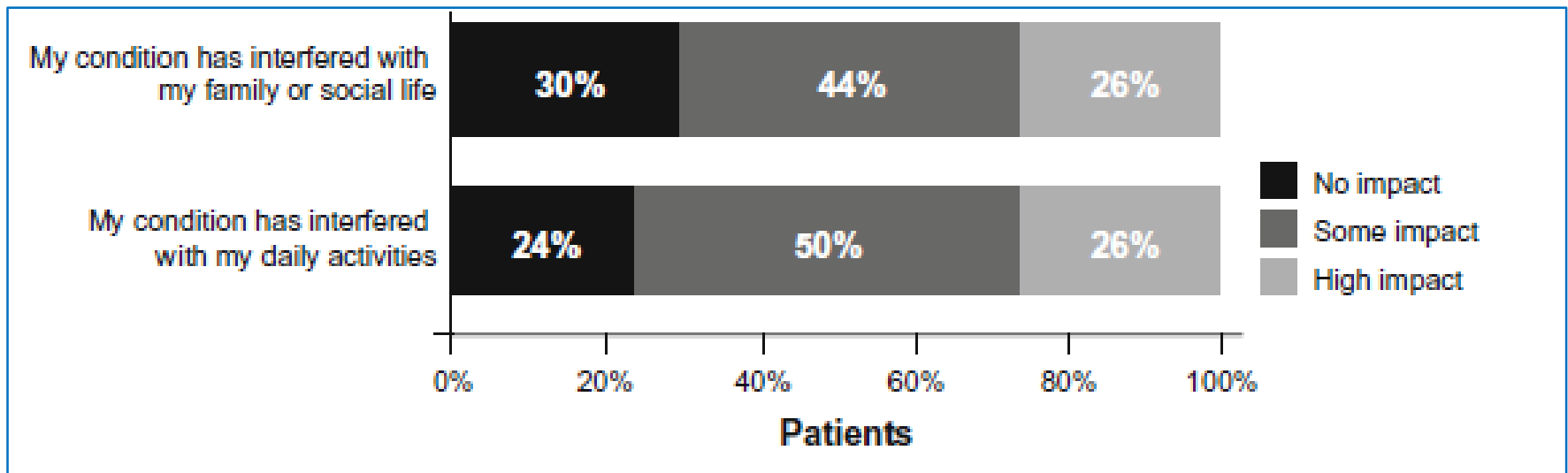
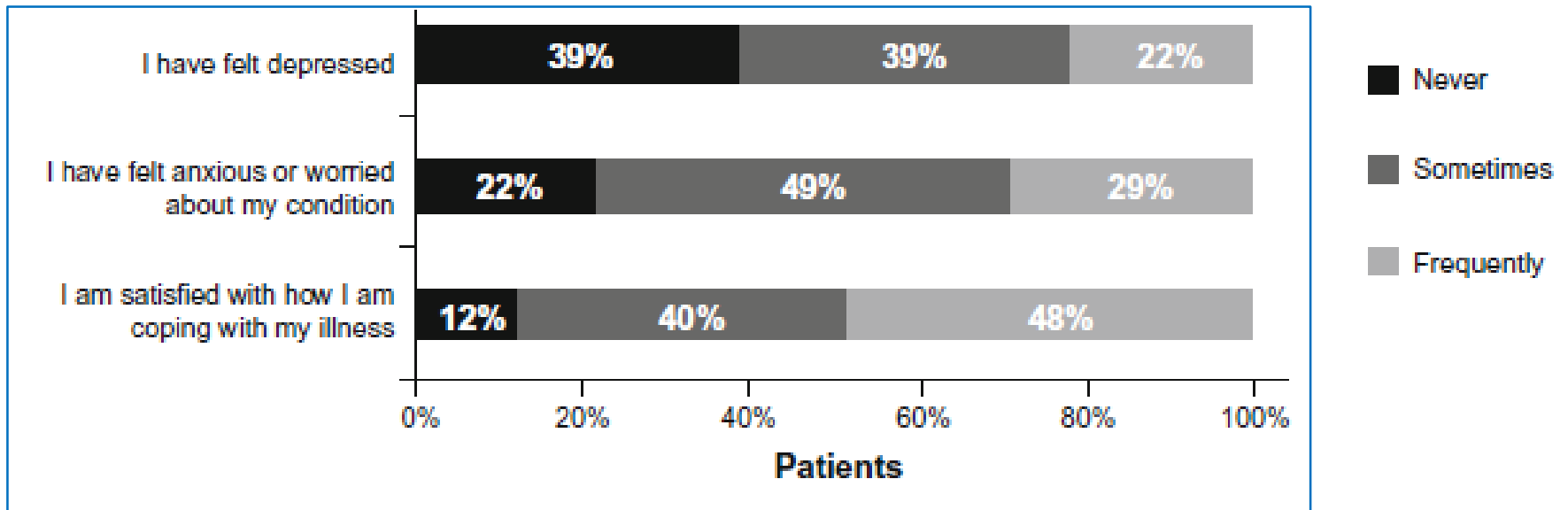
Impact van symptomen bij MPN-patiënten

Internationale MPN Landmark enquête

- meten van symptomen verbonden aan MPN en de impact op de levenskwaliteit
- impact van MPN op werkomstandigheden ea.
- zowel patiënten (n=699) als artsen (n=219) werden ondervraagd.



impact van de symptomen



impact op het werk

<i>n (%)</i>	MF (<i>n</i> = 174)	PV (<i>n</i> = 223)	ET (<i>n</i> = 302)	Total (<i>N</i> = 699)
Reduced hours at work	36 (21)	33 (15)	70 (23)	139 (20)
Voluntarily terminated your job	14 (8)	14 (6)	35 (12)	63 (9)
Been involuntarily terminated from job	3 (2)	7 (3)	4 (1)	14 (2)
Gone on disability living allowance	21 (12)	9 (4)	21 (7)	51 (7)
Taken early retirement	19 (11)	12 (5)	27 (9)	58 (8)
Taken a lower paid job	5 (3)	8 (4)	20 (7)	33 (5)

doel van de ingestelde behandeling

