



Myelofibrose

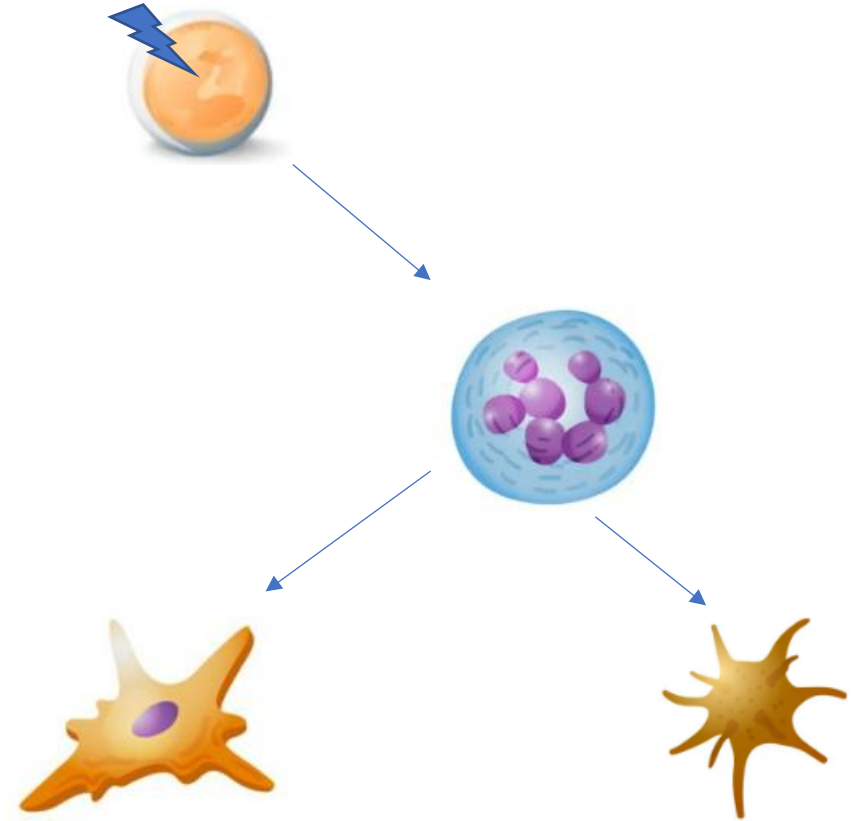
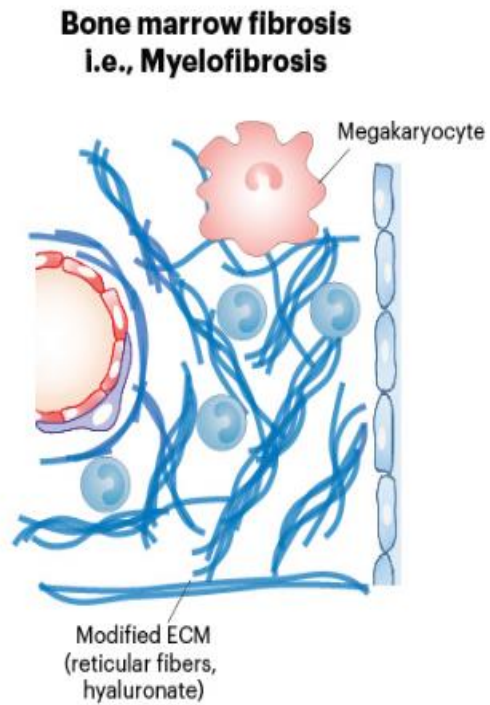
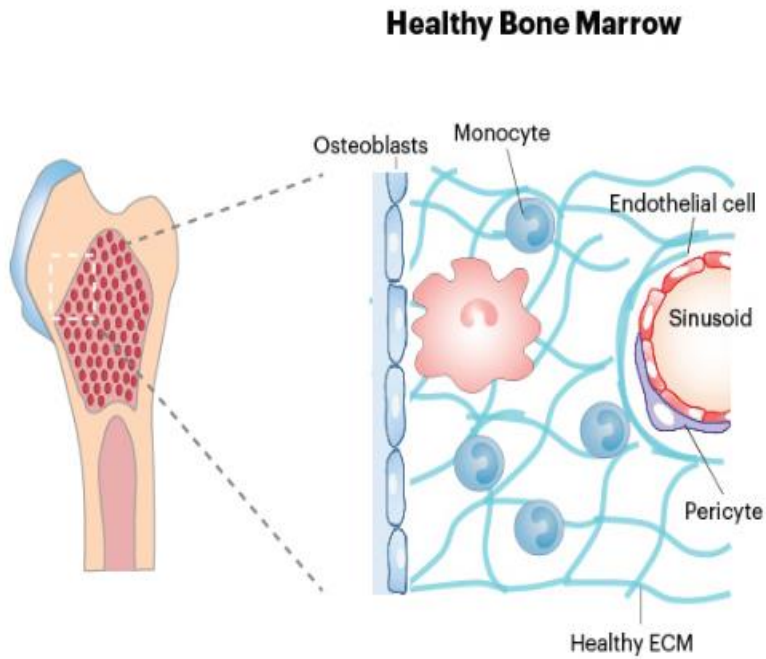
- Myelofibrose: stand van zaken
- Toekomstperspectieven voor PV en ET
- Tijd voor vragen

Myelofibrose

- Myelofibrose: stand van zaken
- Toekomstperspectieven voor PV en ET
- Tijd voor vragen

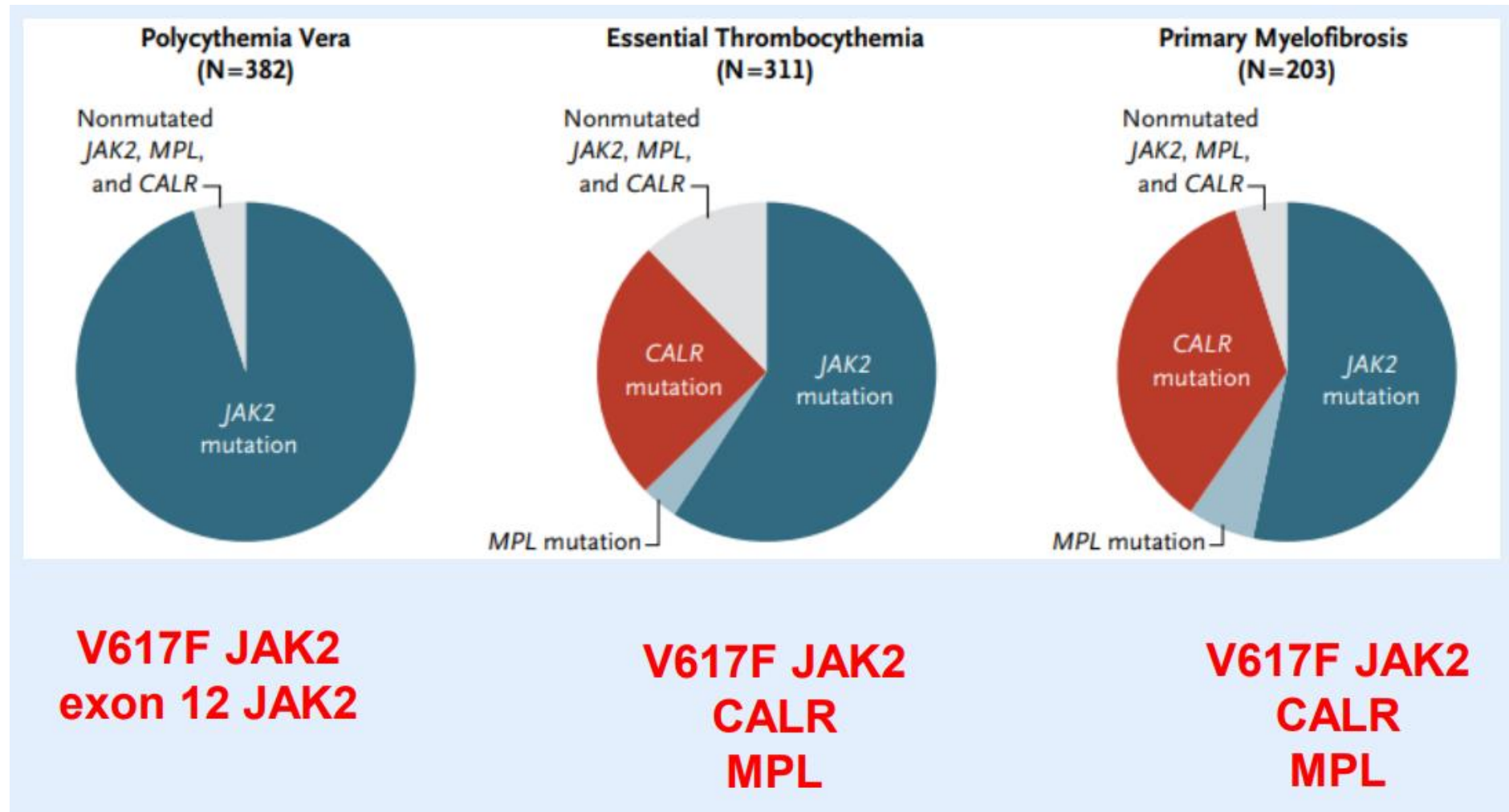
Myelofibrose

Wat is myelofibrose?



Myelofibrose

Hoe ontstaat myelofibrose?



Myelofibrose

Symptomen?



grote milt: pijnlijke en opgezette buik, snelle verzadiging, verhoogde druk in de vasculatuur van de lever

> extramedullaire hematopoïese

verstoorde productie bloedcellen: bloedarmoede, lage witte bloedcellen, en lage bloedplaatjes

> toename fibrose leidt tot ineffektieve hematopoïese

veralgemeende klachten: vermoeidheid, jeuk, onverklaarde koorts, nachtzweeten, vermagering, botpijn, concentratiemoeilijkheden

> gevorderde fibrose gaat gepaard met release cytokines die resulteert in tekens van inflammatie

Myelofibrose

verschillende oorzaken van beenmergfibrose

Table 2 Causes of myelofibrosis. (Modified from Clinical Advances in Hematology and Oncology Volume 16, Issue 9 September 2018 pp 619)

1. Infectious diseases

- Tuberculosis
- HIV infection

Endocrine disorders

- Hyperparathyroidism (primary or secondary)
- Vitamin D deficiency (nutritional or rickets)
- Osteomalacia

2. Autoimmune disorders

- Systemic lupus erythematosus
- Sjögren syndrome
- Systemic sclerosis
- Primary autoimmune myelofibrosis
- Connective tissue disease

3. Hematologic malignancies

- Myeloproliferative neoplasms (primary myelofibrosis, polycythemia vera, essential thrombocythemia)
- Myelodysplastic syndrome
- Chronic myelogenous leukemia
- Hodgkin lymphoma
- Non-Hodgkin lymphoma
- Acute myeloid leukemia (particularly acute megakaryoblastic leukemia)
- Acute lymphoblastic leukemia
- Adult T-cell leukemia/lymphoma
- Hairy Cell leukaemia
- Multiple myeloma
- Systemic mastocytosis

4. Other hematologic conditions

- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Gray platelet syndrome

Drug-associated conditions

- Thrombopoietin receptor agonist toxicity

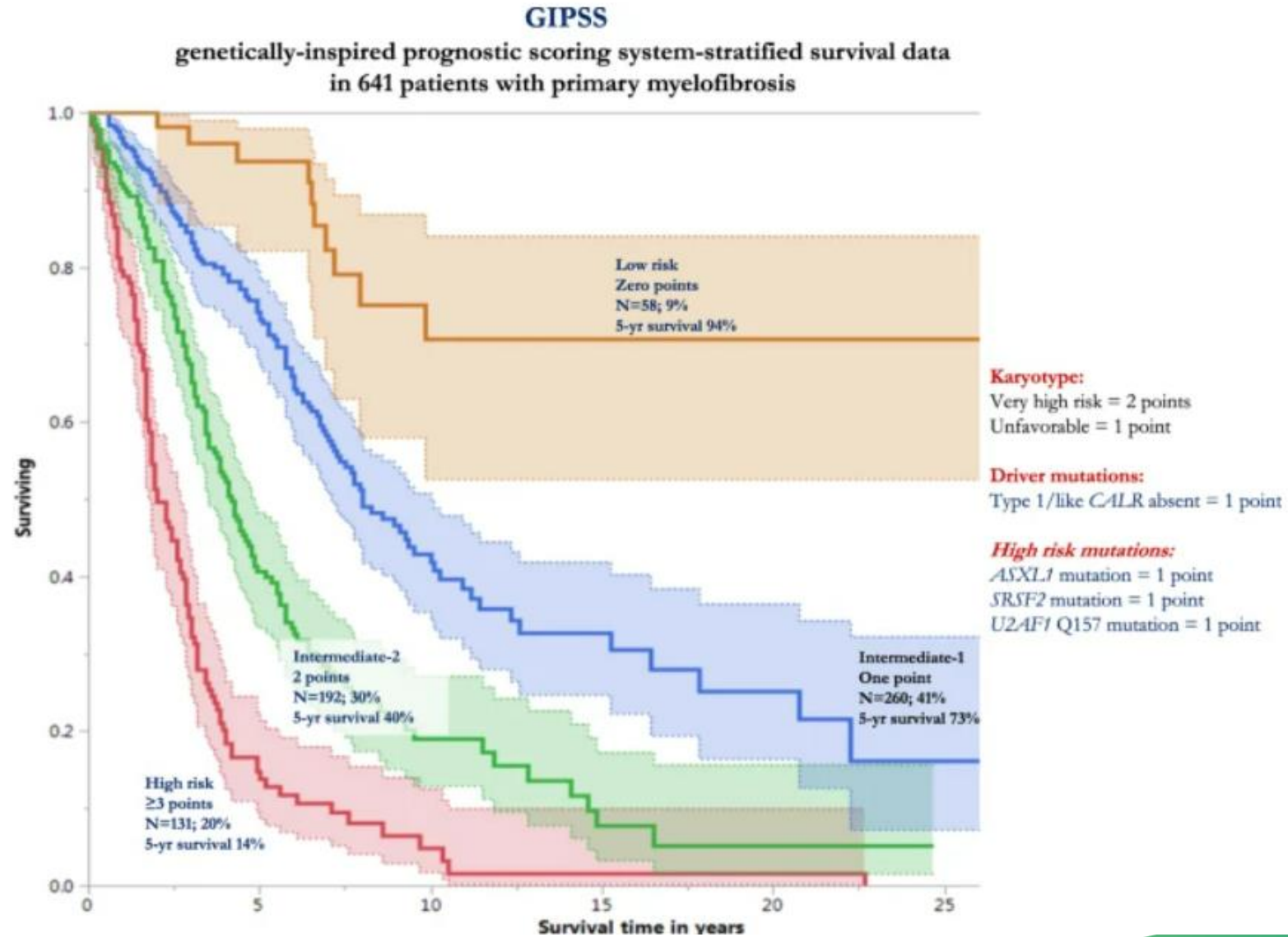
5. Miscellaneous

- Primary hypertrophic osteoarthropathy
- Paget disease
- Metastatic solid malignancies
- Pachydermoperiostosis

Myelofibrose

Prognose?

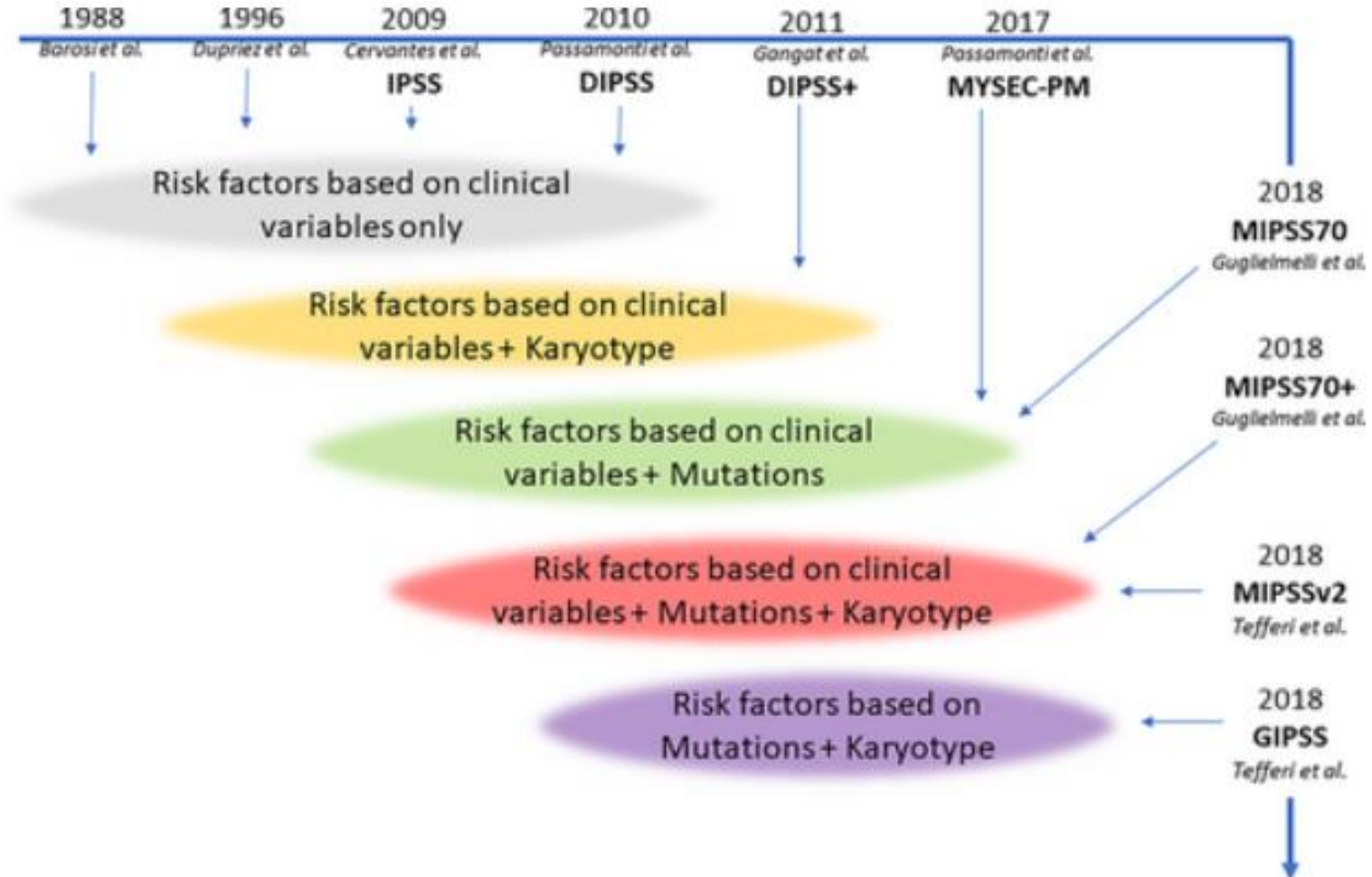
onvoorspelbaar en
zeer variabel ziekteverloop



Tefferi, A., Guglielmelli, P., Nicolosi, M. et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia* 32, 1631–1642 (2018).

Myelofibrose

Prognose?

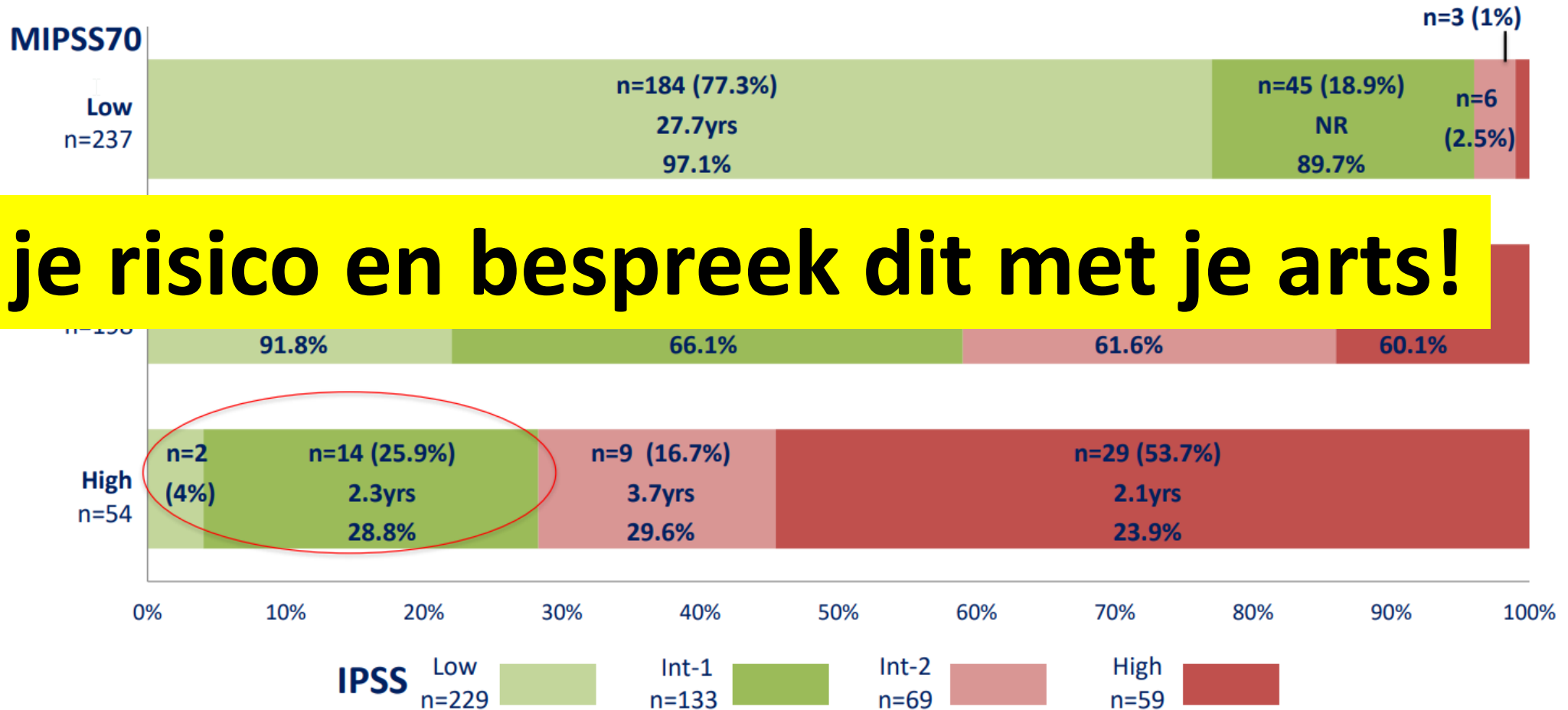


Tefferi, A. and Vannucchi, A.M. (2024), Risk models in myelofibrosis—the past, present, and future. *Am J Hematol*, 99: 519-522

Myelofibrose

Prognose?

Patients' Redistribution Across IPSS and MIPSS70 Risk Scores



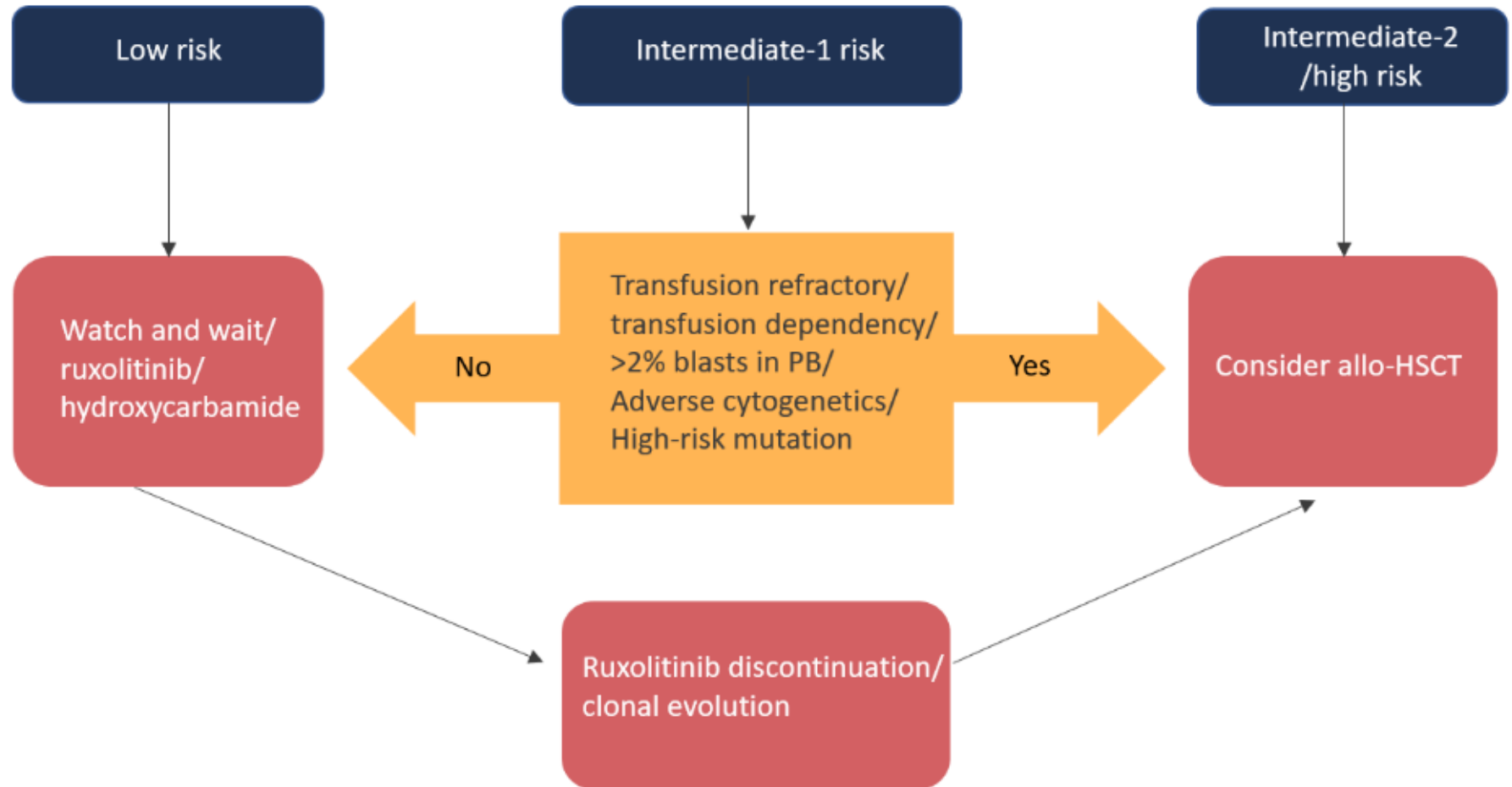
MIPSS70 = Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System for Transplant-age patients, IPSS = International Prognostic Scoring System

Guglielmelli P, et al. J Clin Oncol 2017;36:310-8

Myelofibrose

Behandeling

Figure 1. Transplantation algorithm for patients with MF based on the DIPSS+ score*



Allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; PB, peripheral blood.

**Adapted from Savani et al.¹*

Myelofibrose

Allogene stamceltransplantatie

- Enige curatieve behandeling maar niet voor elke patiënt een optie
- OS op 5y: 55%
- Wie komt in aanmerking?

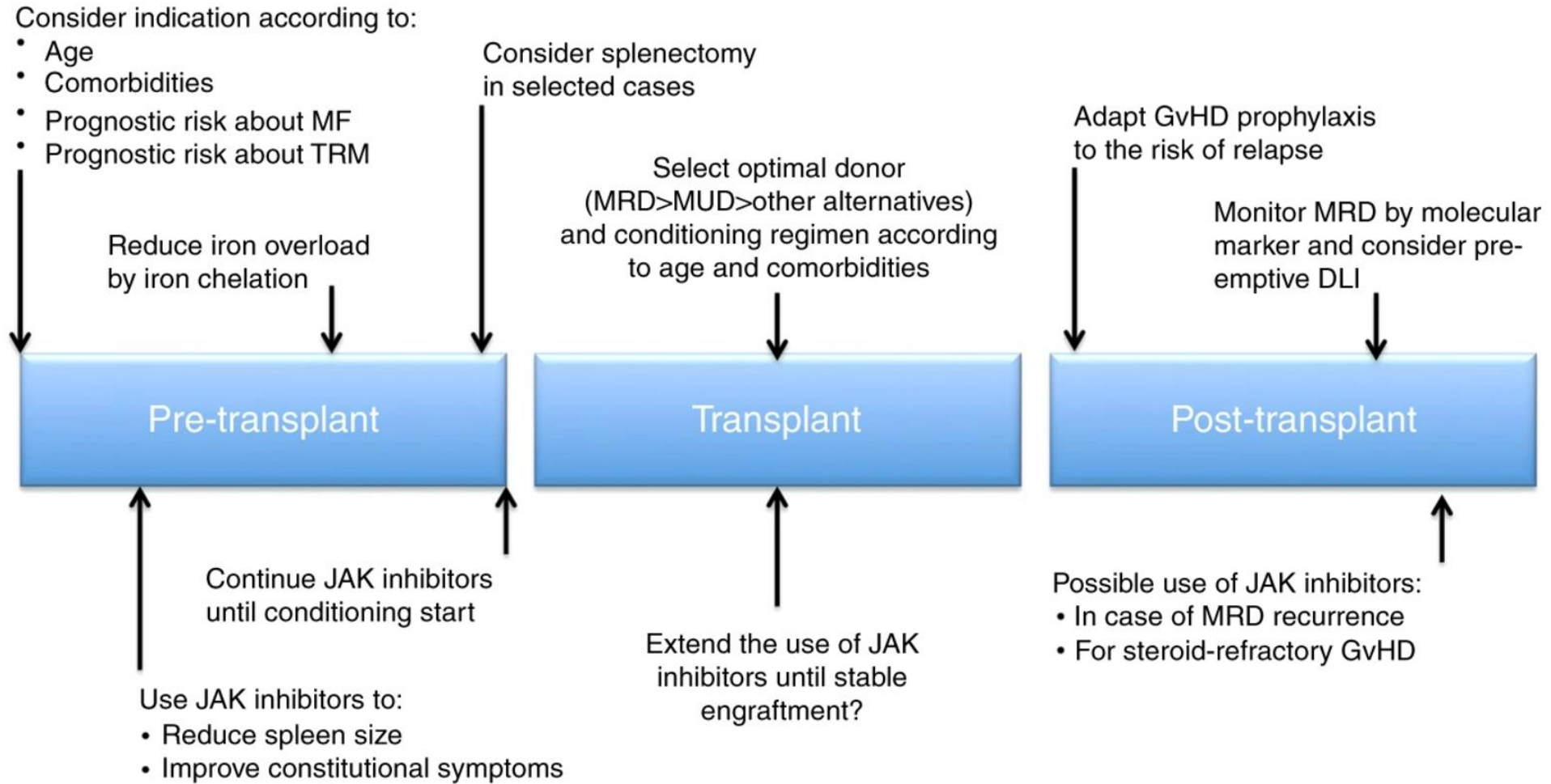
cfr ELN-EBMT guidelines 2023:

- DIPSS+ intermediair 2 of hoog risico
- DIPSS+ intermediair 1 risico met refractaire, transfusiedependente anemie
blastose >2% in PB
ongunstige cytogenetica
triple negatief en/of ASXL1 positief
- MIPSS70 hoog of zeer hoog risico



Myelofibrose

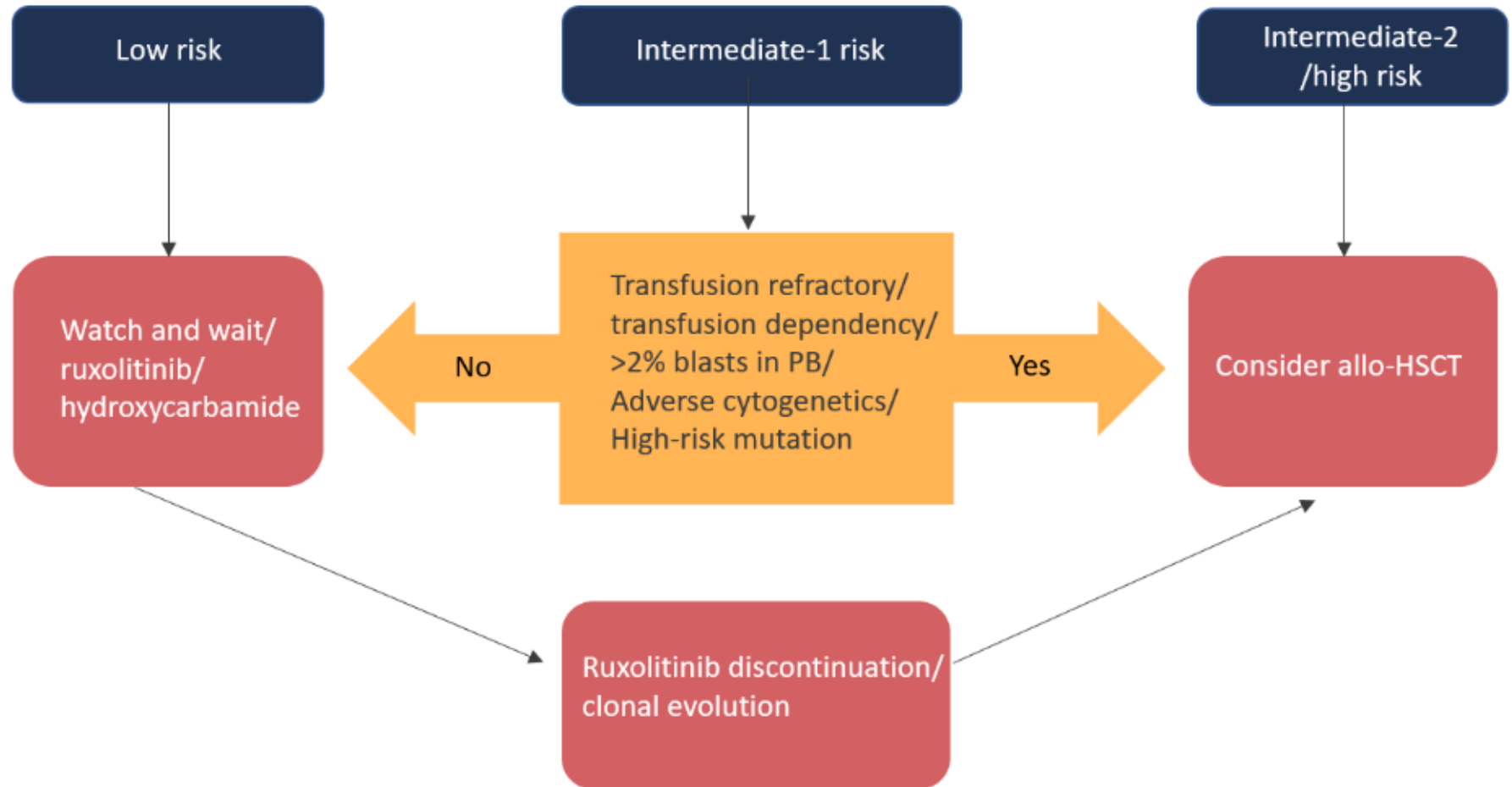
Optimizing stem cell transplantation in MF: general principles



Myelofibrose

Behandeling

Figure 1. Transplantation algorithm for patients with MF based on the DIPSS+ score*

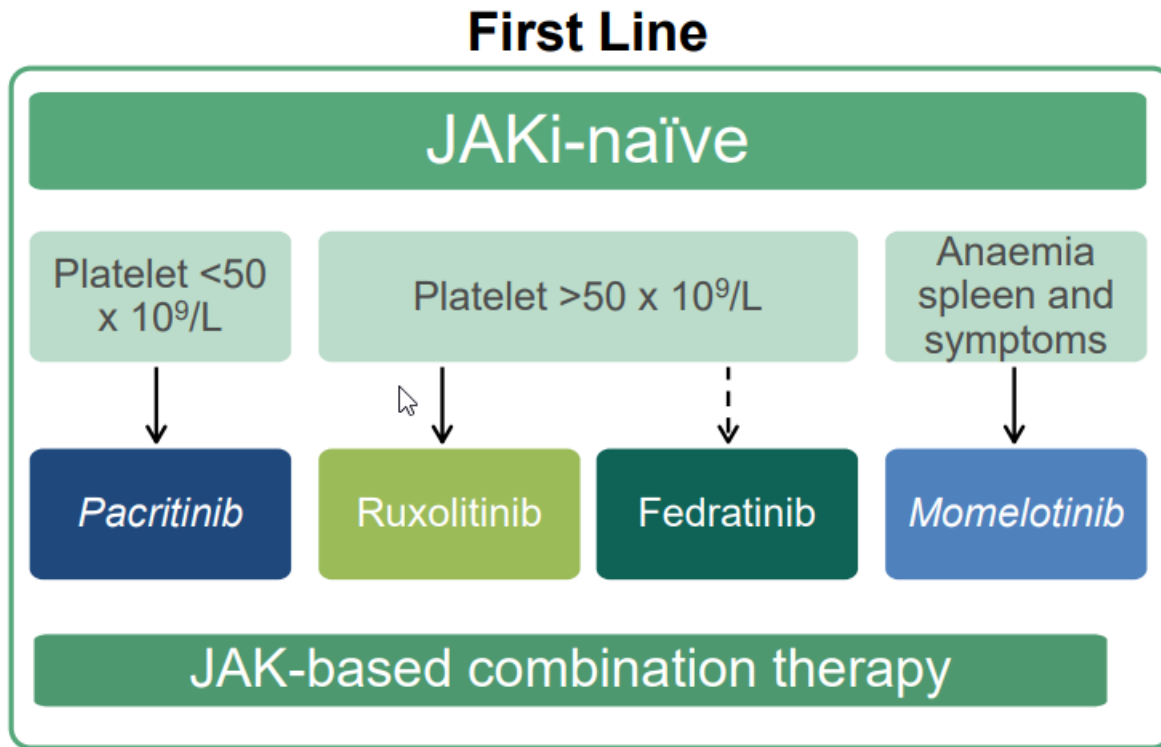


Allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; PB, peripheral blood.

**Adapted from Savani et al.¹*

Myelofibrose

JAKinhibitoren

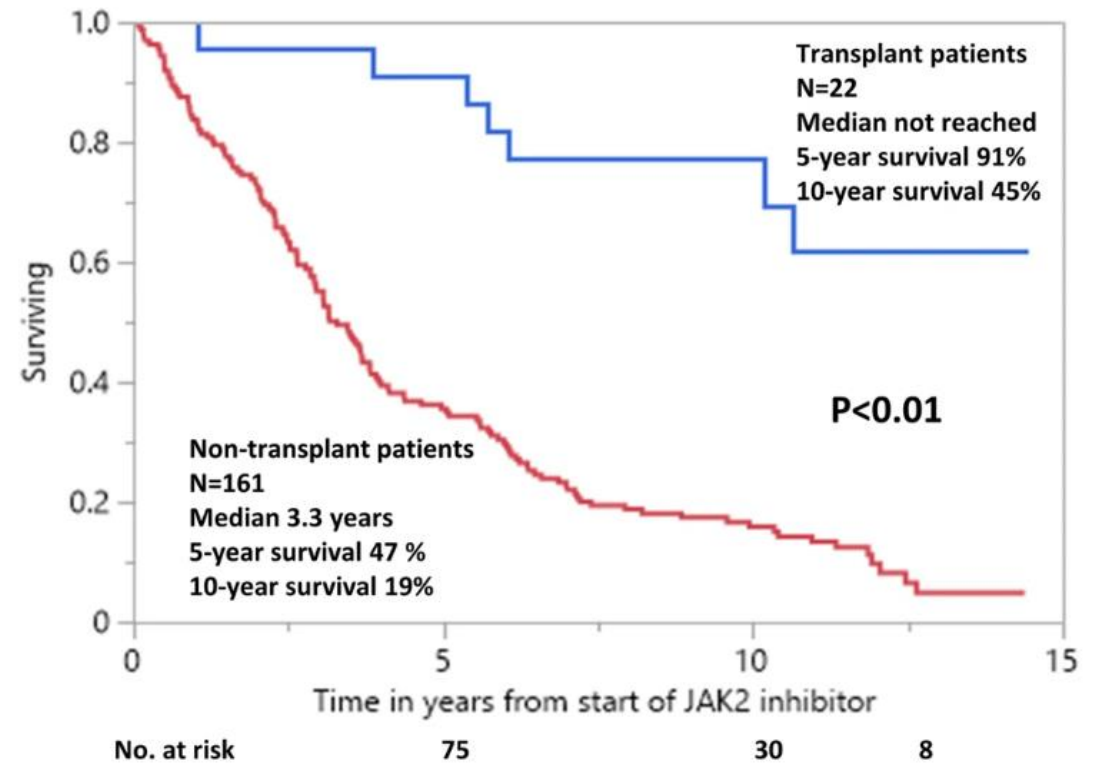
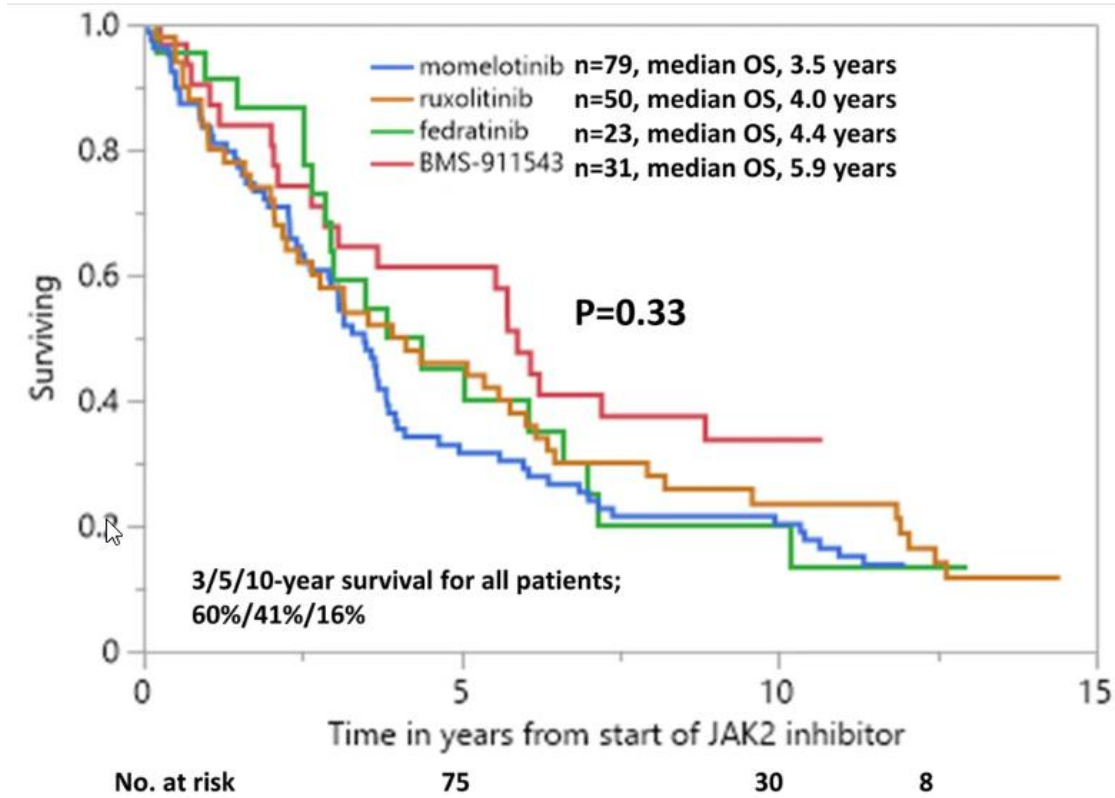


gelijkaardige toxiciteit:

- dosisdependente anemie/trombopenie
- infectierisico: herpes zoster!
- verhoogd risico op huidkanker
- withdrawal syndroom

- GI toxiciteit: Fedratinib > Momelotinib > Pacritinib > Ruxolitinib
- hoofdpijn, duizeligheid
- MACE: Pacritinib > Momelotinib >>>> Fedratinib = Ruxolitinib

Myelofibrose



Predictors of inferior survival

- Age > 65 years
- Transfusion-dependent anemia**
- Unfavorable karyotype
- Absence of Type 1/like *CALR* mutation**
- Presence of *ASXL1/SRSF2* mutation**
- Absence of Spleen response**
- Absence of Anemia response**

Bold font represents variables retaining significance on multivariable analysis

Myelofibrose

Medical need in myelofibrose

Ruxolitinib



- verbetering levenskwaliteit
- meeste long-term data en veiligheidsgegevens beschikbaar



- niet curatief, beperkt disease modifying effect
- verlies van respons na 2-3j therapie
- dosislimiterende cytopenie
- frequent vroegtijdig stoppen van therapie:
 - intolerantie, progressie, suboptimale respons, allotransplant

Myelofibrose

Medical need in myelofibrose

Combinatietherapie upfront of 'rescue' met combinatie?

- | | |
|--------------------------------|---|
| - Navitoclax (BCL-XL en BCL2i) | TRANSFORM1 (reported) en 2 (voortijdig gestopt) |
| - Parsaclisib (PI3K inhibitor) | 2 ^e lijnsstudie gestopt |
| - Pelabresib (BET inhibitor) | MANIFEST2 (reported) |

Selinexor en Navetamadlin

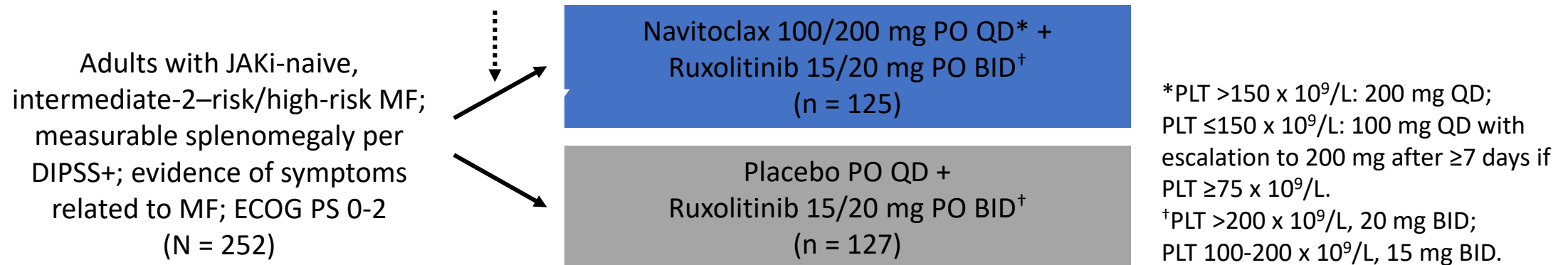
- Combinatie JAKi?
- mCALR?
- Mutatiespecifieke JAKi

Myelofibrose

TRANSFORM-1

International, randomized, double-blind phase III trial; data cutoff: April 13, 2023;
median follow-up: 14.9 mo (range: 0.0-29.5)

*Stratified by risk (intermediate-2 vs high risk),
PLT (\leq vs $>200 \times 10^9/L$)*



Primary endpoint: SVR₃₅ at Wk 24 (SWR_{35W24}) assessed for superiority by MRI/CT using IWG criteria

Secondary endpoints: change in TSS from BL to Wk 24 using MFSAF v4.0; SVR₃₅ at any time; duration of SVR₃₅; anemia response using IWG criteria

Safety endpoints: AEs

Myelofibrose

TRANSFORM-1

- In this analysis, phase III TRANSFORM-1 trial met its primary endpoint by demonstrating significantly improved SVR₃₅ at Wk 24 with navitoclax + ruxolitinib vs placebo + ruxolitinib in patients with JAKi-naive MF
 - SVR₃₅ at Wk 24: 63.2% vs 31.5%, respectively ($P < .0001$)
 - No significant difference in TSS response observed between treatment arms
- Safety profile of combination regimen was tolerable and managed with dose modifications
 - Most common AEs were thrombocytopenia, anemia, and neutropenia
- Investigators concluded that these early data from first randomized trial of navitoclax + ruxolitinib combination in patients with JAKi-naive MF are encouraging
 - Other analyses ongoing to assess OS and responses in patient subgroups

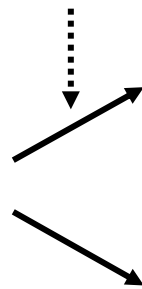
Myelofibrose

MANIFEST-2

- Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (data cutoff: Aug 31, 2023)

Stratified by DIPSS risk (Int-1 vs Int-2 vs high), platelet count (100-200 vs >200 x 10⁹/L), and spleen volume (<1800 vs ≥1800 cm³)

Adults with JAK inhibitor-naïve MF (primary or post ET/PV) with TSS ≥10 (≥3 for 2 symptoms) using MFSAF v4.0; DIPSS score ≥Int-1; spleen volume ≥450 cm³ by CT/MRI; ECOG PS ≤2 (N = 430)



Pelabresib 125 mg PO QD x 14 days + **ruxolitinib** per label* x 21-day cycles (n = 214)

Placebo PO QD x 14 days + **ruxolitinib** per label* BID x 21-day cycles (n = 216)

*10-15 mg BID starting dose based on platelet count with mandatory dosage increase of 5 mg after cycle 1 to a maximum 25 mg BID dose.

- **Primary endpoint:** SVR35 response at Wk 24
- **Key secondary endpoints:** TSS absolute change from baseline and TSS50 response at Wk 24, safety

Myelofibrose

MANIFEST-2

- Pelabresib + ruxolitinib showed greater treatment benefits vs placebo plus ruxolitinib in patients with JAK inhibitor–naive MF
 - Significantly greater SVR35 at Wk 24 (65.9% vs 35.2%; $P < .001$) with high proportion of patients maintaining benefit
 - Positive trend toward improved TSS and TSS50 responses; twice as many patients had both SVR35 and TSS50 response (40.2% vs 18.5%)
- Higher rate of Hb responses and fewer patients requiring transfusion with pelabresib plus ruxolitinib
- Safety profile of pelabresib plus ruxolitinib comparable to ruxolitinib; fewer grade ≥ 3 AEs observed with pelabresib vs placebo
- Investigators concluded that pelabresib plus ruxolitinib had positive impact on the 4 hallmarks of MF, including significantly reduced spleen volume and improvement in symptoms, bone marrow fibrosis, and anemia

Myelofibrose

- Selinexor: XPORT-MF-034 trial in combinatie met Ruxolinitib, 1^e lijn, fase 1

Treatment dose	Spleen volume reduction of $\geq 35\%$	Reduction of $\geq 50\%$ in total symptom score
Efficacy evaluable population receiving 60 mg	91.7%	77.8%
Intent-to-treat population receiving 60 mg	78.6%	58.3%
Efficacy evaluable population receiving 40 mg	50.0%	57.1%
Intent-to-treat population receiving 40 mg	40.0%	40.0%

- Navtemadlin: MDM2 inhibitor, Boreas studie, fase 1B/2 dr Mascarenhas EHA 2023: 35% afname in miltvolume bij 1/3 van de patiënten die niet respondeerden op Ruxolinitib

Myelofibrose

- Myelofibrose: stand van zaken
- Toekomstperspectieven voor PV en ET
- Tijd voor vragen

Polycythemia vera

Behandeling op geleide van tromboserisico

Categorie	Eigenschappen
Laag risico	<60j en geen VG van trombose
Hoog risico	>60j of VG van trombose

Aderlatingen en lage dosis ASA voor iedereen

ELN richtlijnen voor cytoreductieve therapie

Hoog risico PV maar ook laag risico PV, in de volgende specifieke situaties:

- Frequente nood aan flebotomie
- Ernstige ziektegerelateerde symptomen
- Plaatjes $> 1500 \times 10^9/l$ (bloedingsrisico!)
- Progressieve leukocytose

1^e lijn cytoreductieve therapie: Hydrea en Interferon

Polycythemia vera

Box 1 ELN 2021 Criteria to Define Intolerance/Resistance to Hydroxycarbamide

Criteria to define the intolerance to hydroxycarbamide (at least one of the following)
Occurrence of grade 3–4 AEs or prolonged grade 2 non-hematological toxicity
Occurrence of haematologic toxicity (Hb <100 g/L, platelet count <100 × 10 ⁹ /L, neutrophils <1 × 10 ⁹ /L) at the lowest dose to achieve a response
Development of non-melanoma skin cancers
Occurrence of vascular events (defined as clinically relevant bleeding and thrombosis, either venous or arterial)
Criteria to define the resistance/insufficient clinical response to hydroxycarbamide (at least one of the following)
Persistent total symptom score ≥20 or an itching score of 10 for at least 6 consecutive months
Persistent thrombocytosis (platelet count >1000 × 10 ⁹ /L) and/or microvascular symptoms (eg, erythromelalgia, headaches, tingling)
Symptomatic or progressive splenomegaly (defined as spleen increase by at least 5 cm below the low costal margin in 12 months)
Progressive leukocytosis (defined as an increase of at least 100% if baseline <10 × 10 ⁹ /L) and/or persistent leukocytosis (defined if >15 × 10 ⁹ /L for consequent 3 months)
Required >6 venesections in a year to attain target Hct <0.45

Abbreviations: Hb, hemoglobin; AE, adverse event; Hct, hematocrit.

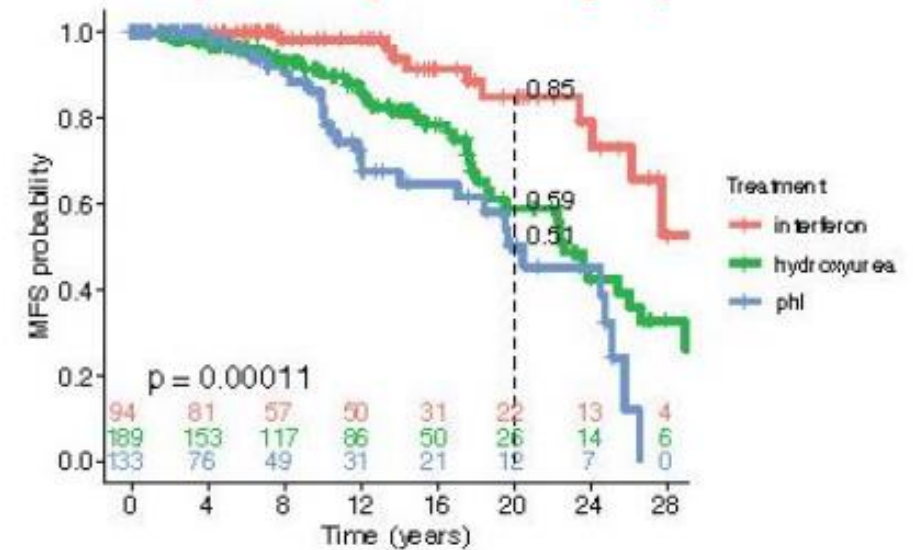
Polycythemia vera

Retrospectieve studie 470 patiënten PV behandeld met rIFNalfa, Hydroxyurea of flebotomie

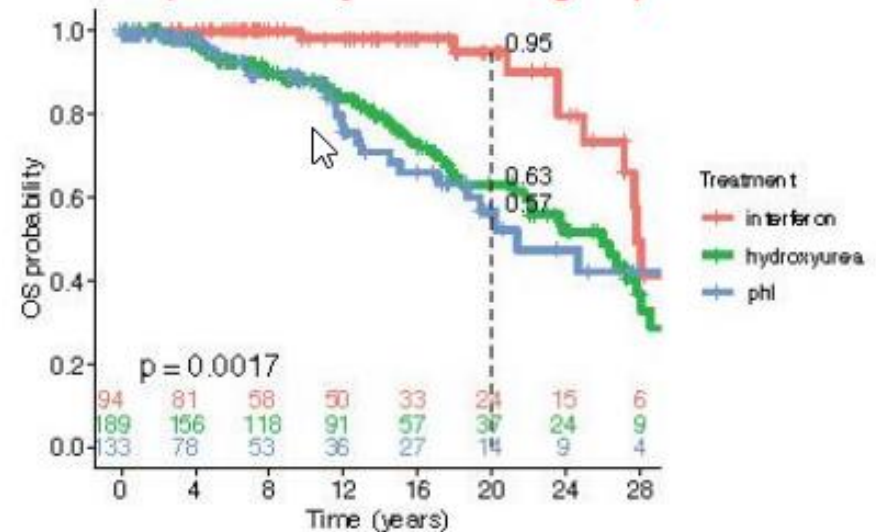
Myelofibrose vrije overleving en overall survival waren beter met IFN behandeling

Behandeling met flebotomie alleen was geassocieerd met een hoger risico op myelofibrose in vergelijking met rIFNalfa en Hydroxyurea

MFS of patients by treatment group

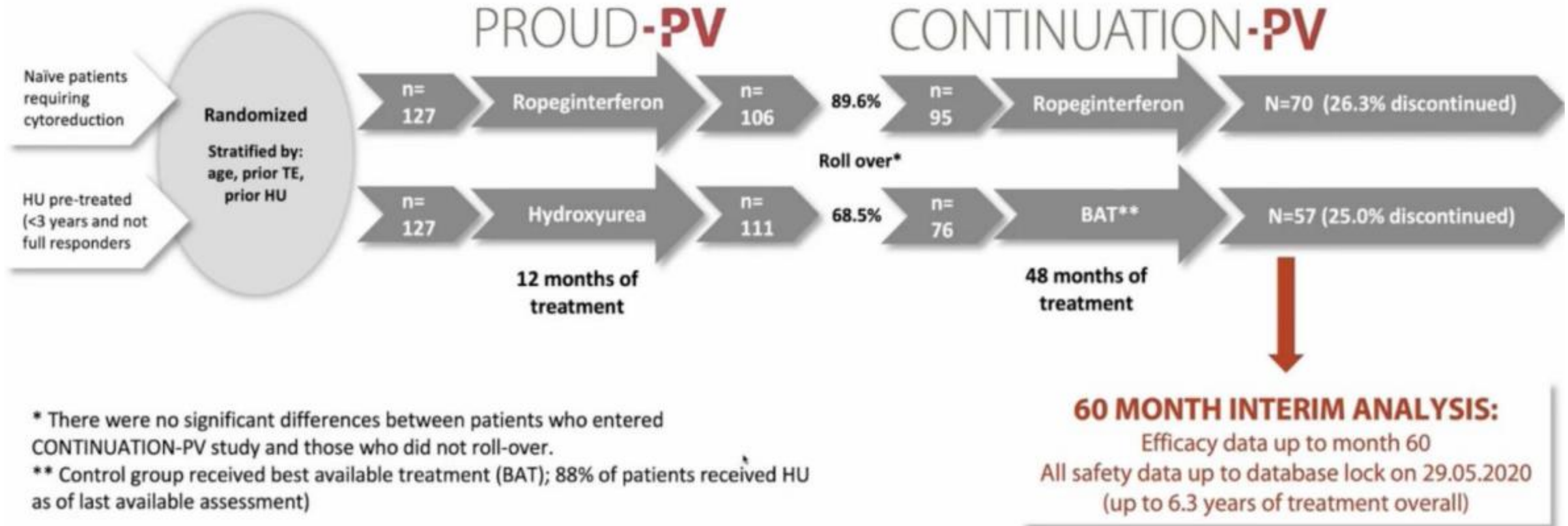


OS of patients by treatment group



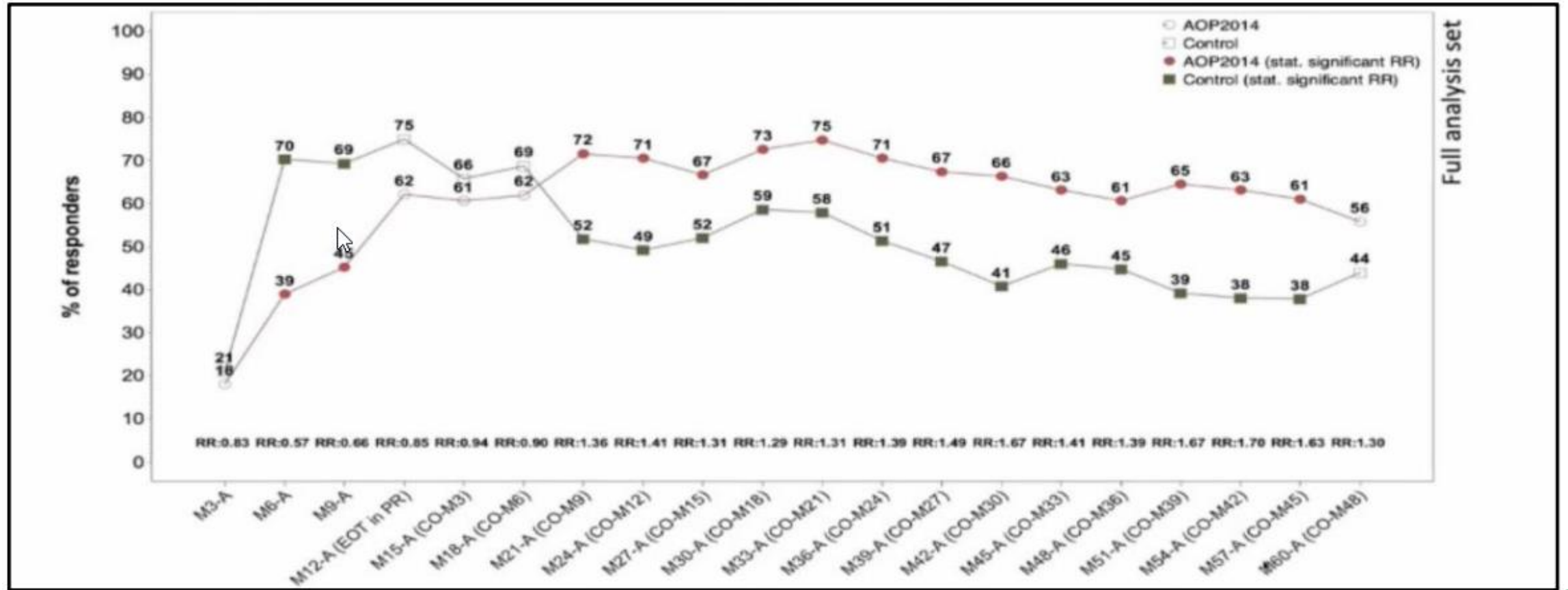
Polycythemia vera

Ropeginterferon alfa-2b: PROUD-PV and CONTINUATION-PV



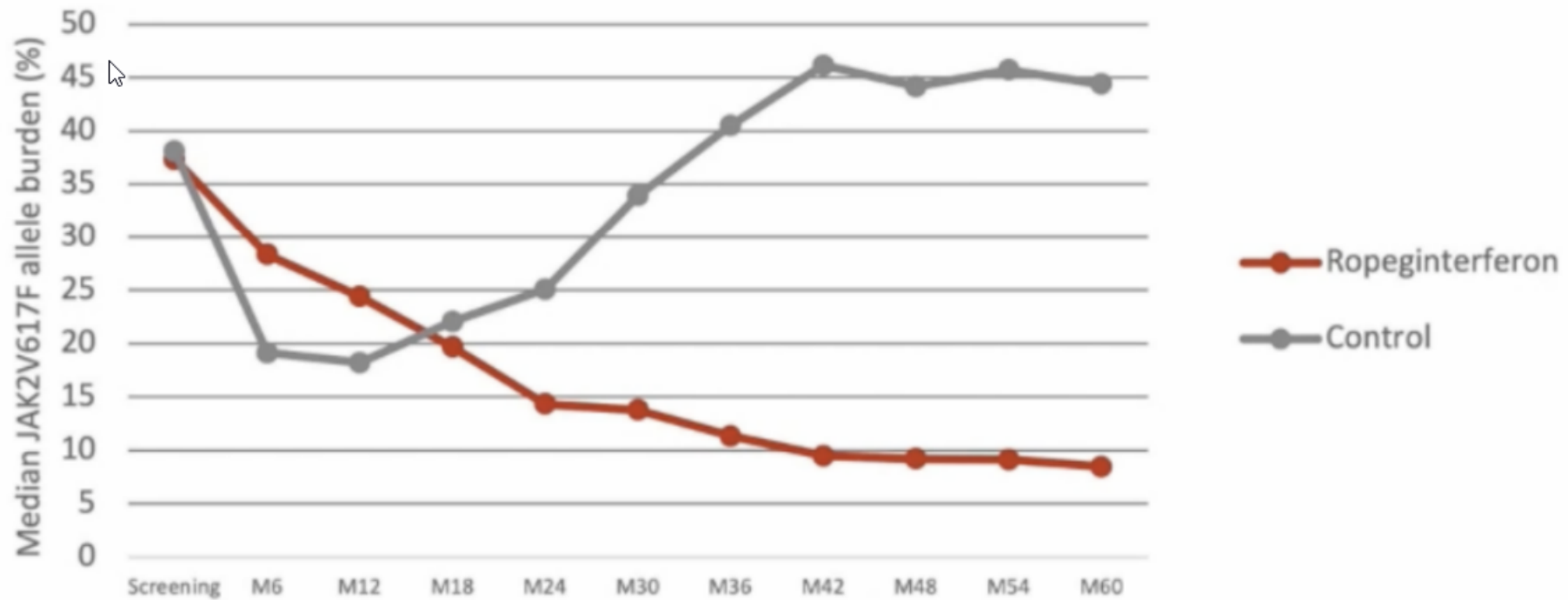
Polycythemia vera

Ropeginterferon alfa-2b: CONTINUATION-PV: Complete hematologic responses



Polycythemia vera

Ropeginterferon alfa-2b: CONTINUATION-PV: mediane JAK2 V617F allele burden



Polycythemia vera

Ropeginterferon alfa-2b: CONTINUATION-PV: nevenwerkingen IFN

Disorders by system organ class	N (%) in ropegIFN arm
Endocrine	6 (4.7%)
Autoimmune thyroiditis	2 (1.6%)
Hypothyroidism	4 (3.1%)
Hyperthyroidism	1 (0.8%)
Psychiatric	1 (0.8%)
Depression, anxiety, altered mood, nervousness	1 (0.8%)
Musculoskeletal / connective tissue	2 (1.6%)
Rheumatoid arthritis	1 (0.8%)
Sjögren syndrome	1 (0.8%)
Skin / subcutaneous tissue	2 (1.6%)
Psoriasis	1 (0.8%)
Increased antinuclear antibody	1 (0.8%)
Immune system / blood and lymphatic system	1 (0.8%)
Sarcoidosis	1 (0.8%)

Schildklieraandoeningen

Psychische problemen

Auto-immune manifestaties

Polycythemia vera

Ropeginterferon alfa-2b: terugbetalingscriteria



a) De farmaceutische specialiteit op basis van ropeginterferon alfa-2b, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt, in monotherapie, voor de behandeling van volwassen rechthebbenden met polycythemia vera die :

1. Jonger zijn dan 60 jaar bij aanvang van de behandeling en nood hebben aan cytoreductieve therapie omwille van (een voorgeschiedenis van) trombo-embolische complicaties.
2. OF jonger zijn dan 60 jaar bij aanvang van de behandeling en nood hebben aan cytoreductieve therapie omwille van :
 - Ongecontroleerde polycythemia vera symptomen.
 - EN/OF progressieve leukocytose (>15.000/microliter).
 - EN/OF trombocytose (> 1000.000/microliter).
 - EN/OF flebotomie intolerantie.
3. OF een contra-indicatie hebben voor het gebruik van hydroxycarbamide, gedefinieerd als :
 - (Een voorgeschiedenis van) Niet-melanoom huidkanker.
 - OF wondgenezingsproblemen.

Polycythemia vera

LOW-PV trial: vroegtijdige interventie in laag risico PV

Table 2. Main Efficacy Results of the Core Study.*				
Core Study (12 Months)	Randomized Groups			
	EXP (n=64)	STD (n=63)	P Value	Effect Estimate† (95% CI)
Treatment response — n (%)	52 (81.3)	32 (50.8)	<0.001	4.20 (1.77–10.23)
Hematocrit control	52 (81.3)	37 (58.7)		3.05 (1.28–7.50)
Disease progression	0 (0.0)	8 (12.7)		—‡
No. of phlebotomies per patient year — mean (SD)	2.9 (2.4)	4.2 (3.2)		1.27 (0.27–2.26)
	EXP (n=55)	STD (n=43)		
Absolute <i>JAK2V617F</i> VAF change from baseline — %, mean (SD)	-11.9 (20.7)	1.8 (9.0)		13.73 (7.00–20.46)
Partial molecular response — n (%)	16 (29.1)	0 (0.0)		—‡

Barbui T. et al., NEJM Evid 2023

* Treatment response was obtained in the core study at 12 months by randomized groups. CI denotes confidence interval; EXP, experimental group; SD, standard deviation; STD, standard group; and

† For categorical and continuous end point estimate

Table 3. Main Efficacy Results of the Extension Phase.*								
Extension Phase (24 Months)	Responders				Nonresponders			
	EXP (n=52)	STD (n=32)	P Value	Effect estimate† (95% CI)	STD to EXP (n=23)	EXP to STD (n=9)	P Value	Effect Estimate† (95% CI)
Treatment response — n (%)	43 (82.7)	19 (59.4)	0.02	3.27 (1.07–10.17)	7 (30.4)	1 (11.1)	0.39	3.50 (0.33–177.12)
Hematocrit control	43 (82.7)	20 (62.5)		2.87 (0.92–8.99)	7 (30.4)	1 (11.1)		3.50 (0.33–177.12)
Disease progression	0 (0.0)	1 (3.1)		—‡	0 (0.0)	0 (0.0)		—‡
No. of phlebotomies per patient year — mean (SD)	1.5 (1.6)	1.9 (2.0)		0.40 (–0.39 to 1.19)	4.7 (3.1)	5.9 (2.4)		–1.19 (–3.56 to 1.17)
	EXP (n=29)	STD (n=5)			STD to EXP (n=12)	EXP to STD (n=3)		
Absolute <i>JAK2V617F</i> VAF change from baseline — %, mean (SD)	-23.1 (28.9)	15.4 (30.5)		38.49 (9.76–67.21)	–4.9 (13.5)	14.7 (13.1)		–19.60 (–38.32 to –0.88)
Partial molecular response — n (%)	16 (55.2)	1 (20.0)		4.92 (0.40–257.25)	2 (16.7)	0 (0.0)		—‡

* Treatment response was obtained in the extension phase by groups of responders and nonresponders resulting from the crossover design. CI denotes confidence interval; EXP, experimental group; EXP to STD, switched from the experimental group to the standard group; SD, standard deviation; STD, standard group; STD to EXP, switched from the standard group to the experimental group; and VAF, variant allele frequency.

† For categorical and continuous end point estimates, odds ratios and mean differences are provided, respectively, with 95% CIs.

‡ Exact confidence levels are not possible with zero count cells.

Polycythemia vera

LOW-PV trial: vroegtijdige interventie in laag risico PV

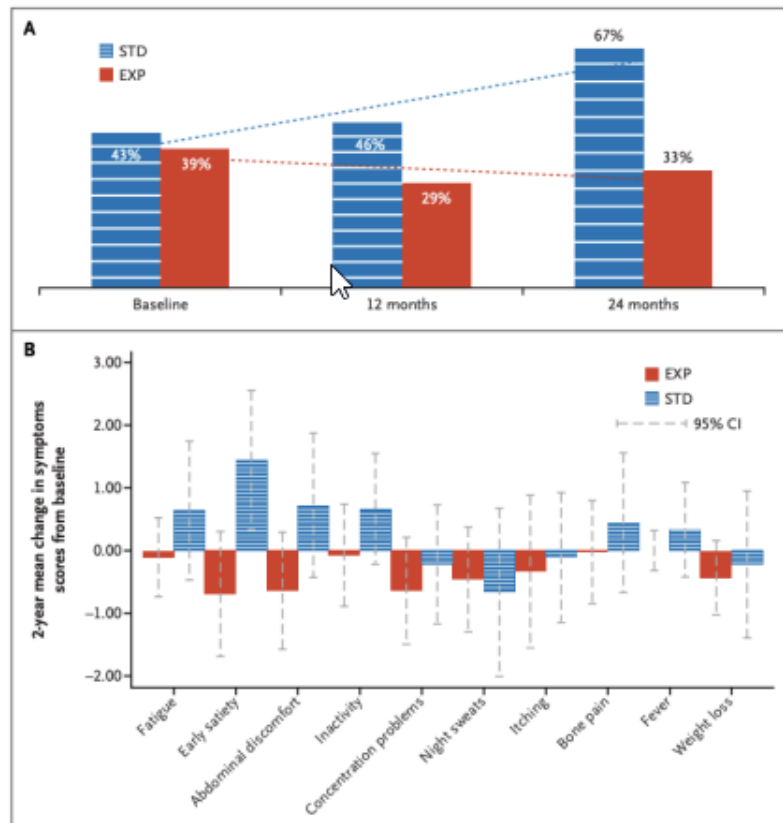


Figure 2. Change in Quality of Life over Time by Study Group.

Quality of life was measured with the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form total symptom score questionnaire. (Panel A) Percentage of patients with moderate or severe symptoms according to the classification proposed by Mesa et al.²⁵ (i.e., scores 3 to 6 = moderate; scores ≥ 7 = severe). (Panel B) Two-year score mean change from baseline (and corresponding 95% confidence interval [CI]) of each quality-of-life item in responders to the experimental group (EXP) and the standard group (STD).

Adverse Event	Experimental (n=87)		Standard (n=72)	
	Grade 1 and 2	Grade 3 and 4	Grade 1 and 2	Grade 3 and 4
Neutropenia	13 (14.9)	8 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertransaminasemia	6 (6.9)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertriglyceridemia	4 (4.6)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)
Fatigue	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)
Carditis pericardium myocardium	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin symptoms	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	3 (4.2)
Thrombosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
Acute appendicitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
Knee impingement syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
Pain not otherwise specified	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (1.4)
Flu-like symptoms	11 (12.6)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
Leucopenia	10 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	8 (9.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
Nausea	8 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asthenia	7 (8.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)
Fever	6 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperpyrexia	6 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	6 (6.9)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
Amylase increased	5 (5.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
Back pain	5 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperthermia	4 (4.6)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)
Vertigo	4 (4.6)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
Anemia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	0 (0.0)

* Values are presented as n (%). Adverse events are reported under the treatment actually received (i.e., 87 patients received ropeginterferon alfa-2b: 64 since randomization and 23 after crossover; 72 patients received phlebotomy only: 63 since randomization and 9 after crossover). All grade 3 or 4 adverse events are reported. Grade 1 or 2 adverse events that occurred in at least 5% of patients are reported.

Polycythemia vera



Volume 136, Supplement 1, 5 November 2020, Pages 35-36

634. Myeloproliferative Syndromes: Clinical

Interferon-Alpha (IFN) Therapy Discontinuation Is Feasible in Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Patients with Complete Hematological Remission

Rafael Daltro De Oliveira MD *¹, Juliette Soret-Dulphy MD *¹, Lin-Pierre Zhao MD *¹,
Clemence Marcault MD *¹, Nicolas Gauthier MD *¹, Emmanuelle Verger PhD *^{2 3},
Nabih Maslah PharmD *^{4 2}, Nathalie Parquet MD *⁵, Emmanuel Raffoux MD *⁵,
William Vainchenker *⁶, Christine Chomienne MD PhD *^{7 8}, Bruno Cassinat PharmD, PhD *^{8 2},
Lina Benajiba MD PhD *^{1 9}, Jean-Jacques Kiladjian MD PhD *^{10 3}

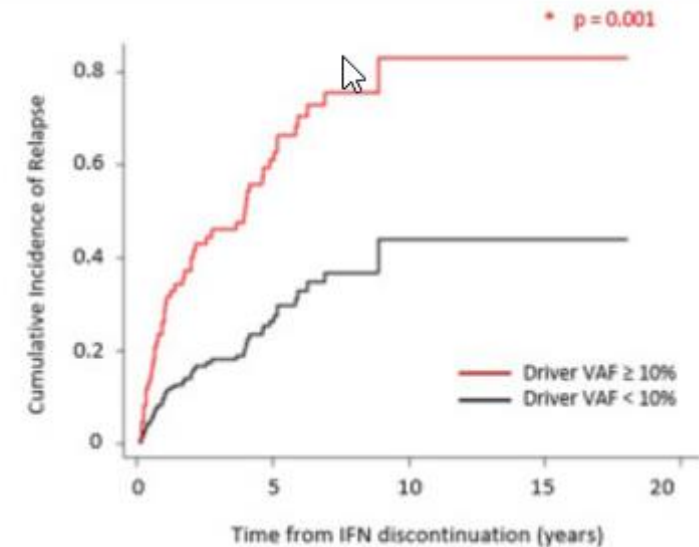


Figure A: Cumulative Incidence of relapse after IFN discontinuation, for patients with driver VAF $\geq 10\%$ at time of IFN discontinuation compared to MPN patients with VAF $< 10\%$.

VAF: Variant Allele Frequency. COX regression analysis was used for groups comparison.

Treatment free remission is mogelijk bij

- verlengde CHR
- driver VAF $< 10\%$

Polycythemia vera



A phase III, randomised, open-label, Multicenter International Trial comparing ruxolitinib with either HydRoxycarbamide or interferon Alpha as **first line** Therapy for high risk polycythemia vera

Polycythemia vera

2^e lijn: Ruxolitinib

MAJIC

**RUXOLITINIB VERSUS BEST AVAILABLE THERAPY FOR
POLYCYTHAEMIA VERA INTOLERANT OR RESISTANT TO
HYDROXYCARBAMIDE IN A RANDOMISED TRIAL**

CLAIRE N. HARRISON, JYOTI NANGALIA, REBECCA H. BOUCHER, AIMEE JACKSON, CHRISTINA YAP, JENNIFER O'SULLIVAN, SONIA FOX, ISAAK AILTS, AMYLOU C DUECK, HOLLY L. GEYER, RUBEN MESA, WILLIAM DUNN, EUGENE NADEZHDIN, NATALIA CURTO-GARCIA, ANNA GREEN, BRIDGET WILKINS, JASON COPPELL, JOHN LAURIE, MAMTA GARG, JOANNE EWING, STEVE KNAPPER, JOSEPHINE CROWE, IOANNIS KOUTSAVLIS, ANNA L GODFREY, SIAMAK ARAMI, MARK W. DRUMMOND, JENNIFER BYRNE, FIONA J CLARK, CAROLYN MEAD-HARVEY, JOANNA E BAXTER, MARY FRANCES McMULLIN AND ADAM J MEAD

Polycythemia vera

Nieuwe geneesmiddelen

- Beïnvloeden ijzermetabolisme: Rusfertide = hepcidin mimetic: vermindert de beschikbaarheid van ijzer voor erythropoïese: betere controle Hct en minder nood aan aderlatingen
 - 2 gelijkaardige producten: Sapablursen, SLN124
- Givinostat = histone deacetylase (HDAC) inhibitor
- Bomedemstat = LSD1 inhibitor, LSD1: reguleert de proliferatie van hematopoïetische stamcellen en maturatie van progenitor cellen

Essentiële trombocytose

Cytoreductieve therapie

1^e lijn

Interferon alfa

Hydroxycarbamide

2^e lijn

Anagrelide

Hydroxycarbamide

Interferon alfa

Busulfan

Echter niet zo eenvoudig!

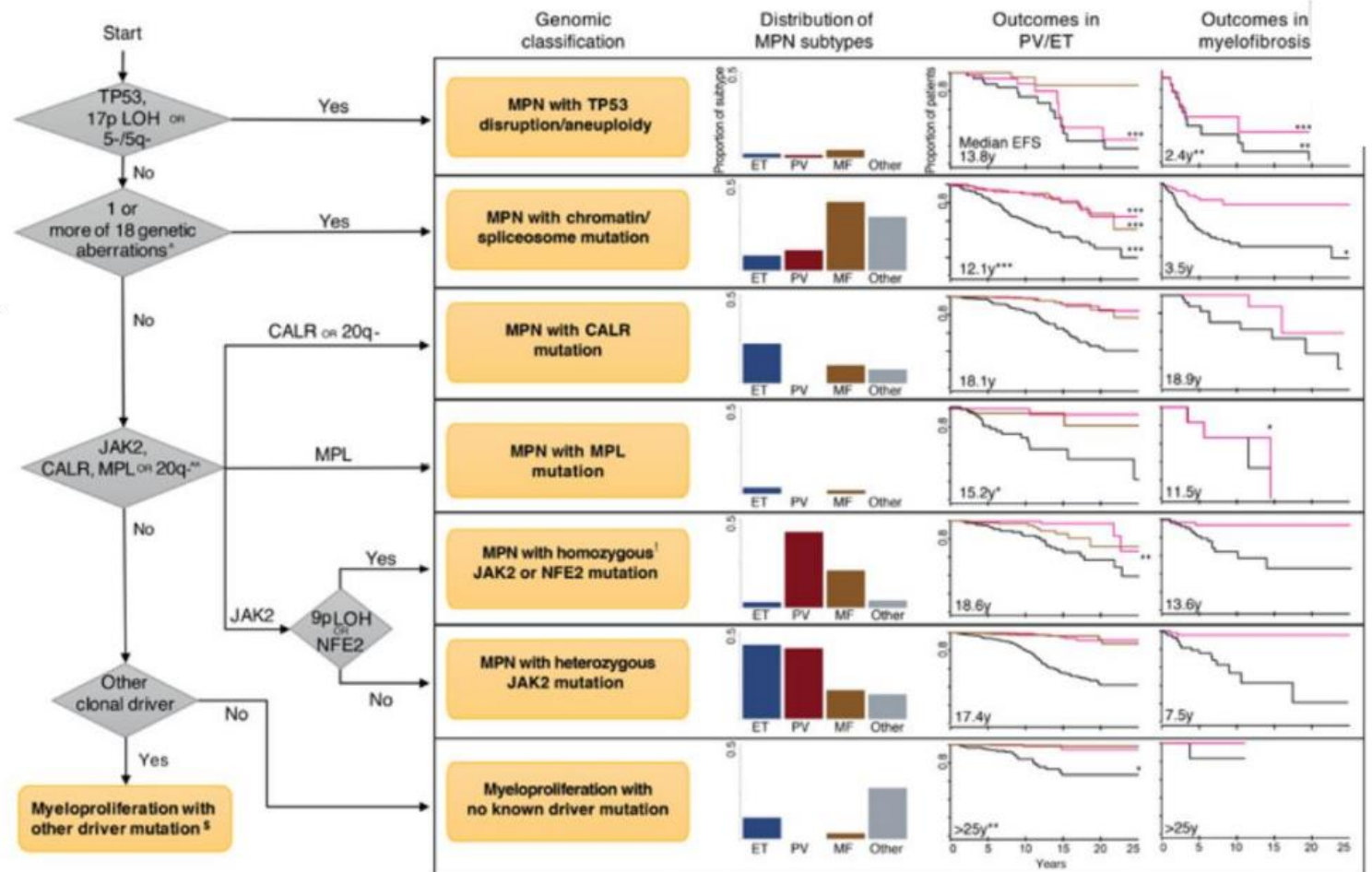
Essentielle trombocytose

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms

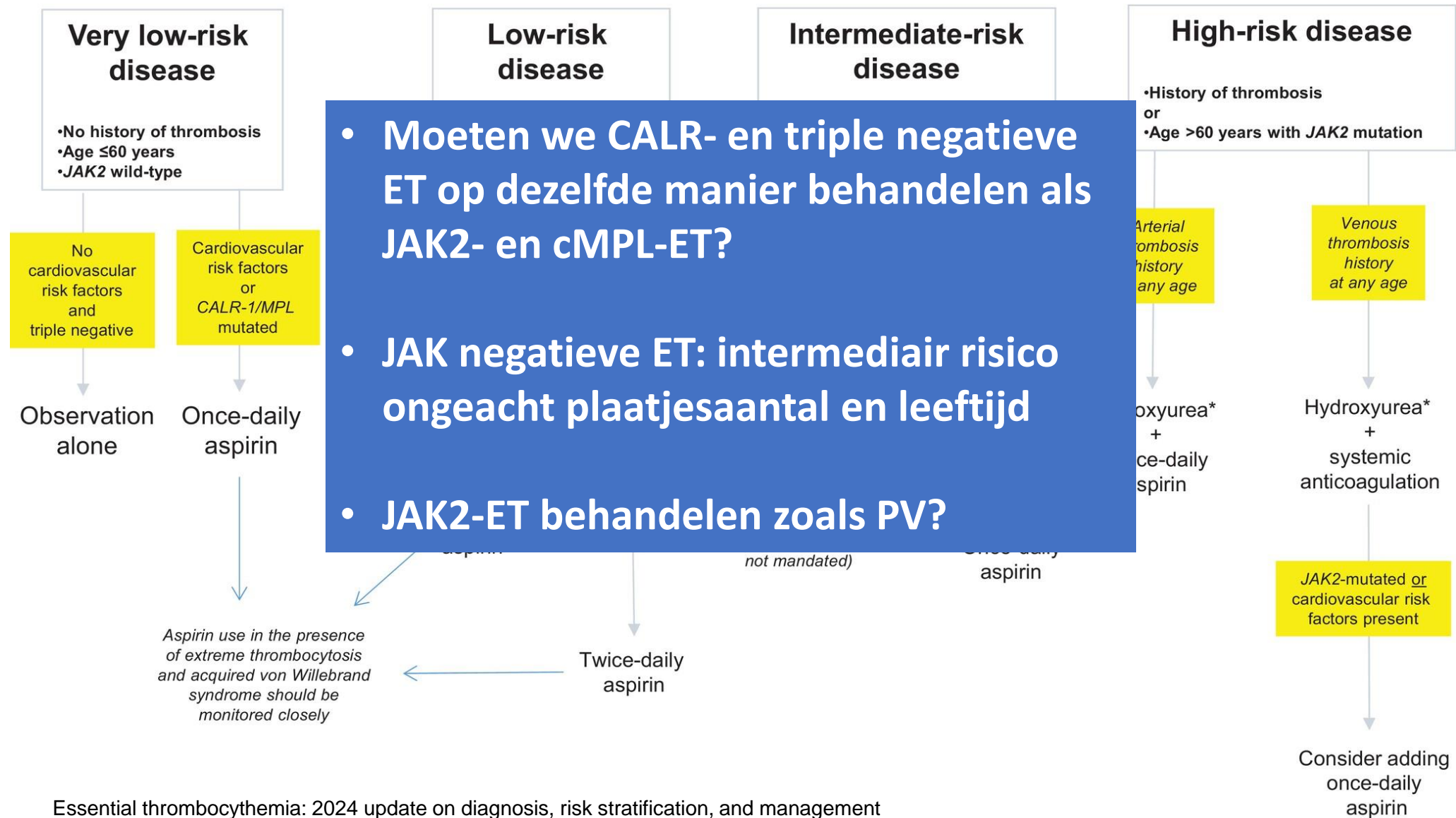
J. Grinfeld, J. Nangalia, E.J. Baxter, D.C. Wedge, N. Angelopoulos, R. Cantrill, A.L. Godfrey, E. Papaemmanuil, G. Gundem, C. MacLean, J. Cook, L. O'Neil, S. O'Meara, J.W. Teague, A.P. Butler, C.E. Massie, N. Williams, F.L. Nice, C.L. Andersen, H.C. Hasselbalch, P. Guglielmelli, M.F. McMullin, A.M. Vannucchi, C.N. Harrison, M. Gerstung, A.R. Green, and P.J. Campbell



* EZH2, IDH1/2, ASXL1, PHF6, CUX1, ZRSR2, SRSF2, U2AF1, KRAS, NRAS, GNAS, CBL, 7/7q LOH, 4q LOH, RUNX1, STAG2, BCOR

AML transformation (pink line), MF transformation (orange line), Overall survival (black line). *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 for outcome difference compared with MPN with heterozygous JAK2 mutation

Essentiële trombocytose



Essentiële trombocytose

Veiligheid gebruik Anagrelide?

- Langdurige behandeling leidt tot progressieve anemie, vnl bij CALR-ET
- Cave abrupte onderbreking Anagrelide > plotse stijging van het plaatjesaantal > trombotische complicaties zoals herseninfarct
- Progressie naar myelofibrose: geen consistente data

Essentiële trombocytose

Interferon bij ET

- SURPASS-ET: phase III Study of Ropeginterferon Alfa-2b versus Anagrelide as Second-Line Therapy in Essential Thrombocythemia
- ROP-ET: a prospective phase III trial investigating the efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in essential thrombocythemia patients with limited treatment options

Essentiële trombocytose

Interferon bij ET

European Commission approves pharmaand GmbH's Pegasys® (peginterferon alfa-2a) as a treatment for all eligible patients with the myeloproliferative neoplasms (MPNs) blood cancers polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET)

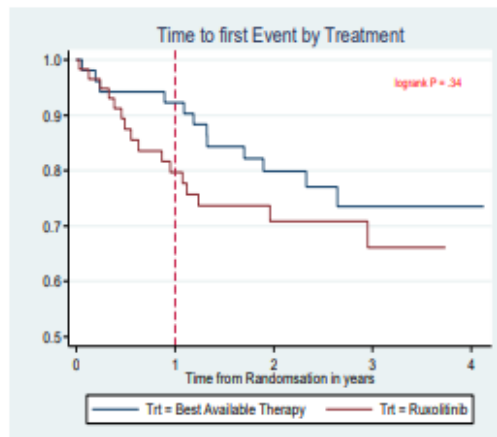
- First European Commission (EC) approval of an interferon alfa as a monotherapy treatment for adults with essential thrombocythemia (ET)
- First European Commission (EC) approval of an interferon alfa as a monotherapy treatment for adults with polycythemia vera (PV) without any restrictions
- EC approval is based on trials conducted by the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) and follows a positive opinion from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) in June 2024

Essentiële trombocytose



MAJIC

- Randomised rux vs BAT
- 110 ET refractory / intolerant to HC
- No difference in CHR at 1 yr
 - 46.5% Rux, 44.2% BAT
- No difference in survival
- No difference in transformation, thrombosis or haemorrhage



©GSTT 2020

Harrison et al, Blood 2017

Essentiële trombocytose

Nieuwe geneesmiddelen

- Bomedemstat: LDS1 inhibitor, cfr PV
- Pelabresib: cfr MANIFEST trial bij MF

Klinische studies

Niet zomaar een proefkonijn!



Deelname aan een klinische studie is de enige manier om toegang te verkrijgen tot de meest recente behandelingen, soms zelfs jaren vooraleer ze beschikbaar zijn voor anderen.

Als patiënt heb je recht op de beste behandeling, nu en niet pas binnen enkele jaren!



Klinische studies

Fase 1: is de behandeling veilig?

Fase 2: is de behandeling werkzaam?

Fase 3: is de behandeling beter dan de standaard?

ok? > registratie EMA > terugbetaling?

Fase 4: post marketing: effect op lange termijn?

Klinische studies

- Klinische studies is zorgvuldig gecontroleerd onderzoek, uitgevoerd door artsen, onderzoekers en wetenschappers
- Ze onderzoeken nieuwe of bestaande behandelingen voor myelofibrose:
 - effectiviteit, tolerantie, neveneffecten en levenskwaliteit
- Foute veronderstelling: klinische studies zijn er niet alleen voor patiënten die uitbehandeld zijn maar voor patiënten in elk stadium van de ziekte
- Placebos: worden quasi nooit gebruikt in context van kanker

Klinische studies

Pro:

- Toegang tot een veelbelovend geneesmiddel dat elders niet beschikbaar is en mogelijk beter is dan de huidige behandeling
- Patiënt is een actieve deelnemer!: vooruitgang van de kennis en de behandelingen
- Extra opvolging of onderzoeken zonder meerprijs

Con:

- Soms belastend voor u of uw familie: dagboek/vragenlijst, frequentere (invasieve) onderzoeken, frequentere ziekenhuisbezoeken
- Niet steeds een direct voordeel voor de participant
- Blootstelling aan een mogelijk risico bv onbekende bijwerkingen

Klinische studies



ClinicalTrials.gov



🏠 > Innovatie > Klinische studies > Lopende studies CTC > Studies hematologie

Studies hematologie



Klinische studies

- compassionate use: toegang tot een geneesmiddel dat nog niet geautoriseerd is
 - Onder strikte voorwaarden
 - Getest geneesmiddel dat momenteel niet beschikbaar is
 - Geen goede alternatieve behandeling beschikbaar voor de patiënt
 - Geen toegang tot klinische studies
 - Levensbedreigende, langdurige of ernstig invaliderende ziekten

- stalen



Myelofibrose

- Myelofibrose: stand van zaken
- Toekomstperspectieven voor PV en ET
- Tijd voor vragen

Vragen

Hoe zit het met de voorraad van Pegasys in België momenteel? Zijn er hier al grote problemen?

We kregen hierover ondertussen een **mededeling van het Riziv**:

Beste allen,

We willen jullie informeren dat de [communicatie](#) n.a.v. de TF Pegasys 180 µg gisteren werd gepubliceerd op de website van het FAGG.

Mogen wij jullie vragen om deze communicatie binnen jullie organisaties te verspreiden?

We willen jullie ook nog informeren dat een aankoop van strategische stock van Pegasys 180 µg lopende is om de behoeften te dekken gedurende de periode van de onbeschikbaarheid (tot 01.06.25). Zodra deze beschikbaar zal zijn, zal hierover worden gecommuniceerd.

Met vriendelijke groeten,

Cel Onbeschikbaarheden

Vragen

Beschikbaarheid Pegasys

- Hydroxycarbamide is eerste keus
- Patiënten met PV zonder symptomatische splenomegalie: Besremi
- Meerdere dosissen uit 1 spuit Pegasys
- Overwegen van dosisreductie of verlengen interval tussen dosissen
- Overweeg behandelvrij interval
- Alternatief geneesmiddel

Grootste nood:

- Zwangere MPN patiënten
- ET met intolerantie Hydrea en Anagrelide

Vragen

Is vermoeidheid een gekend symptoom van PV?

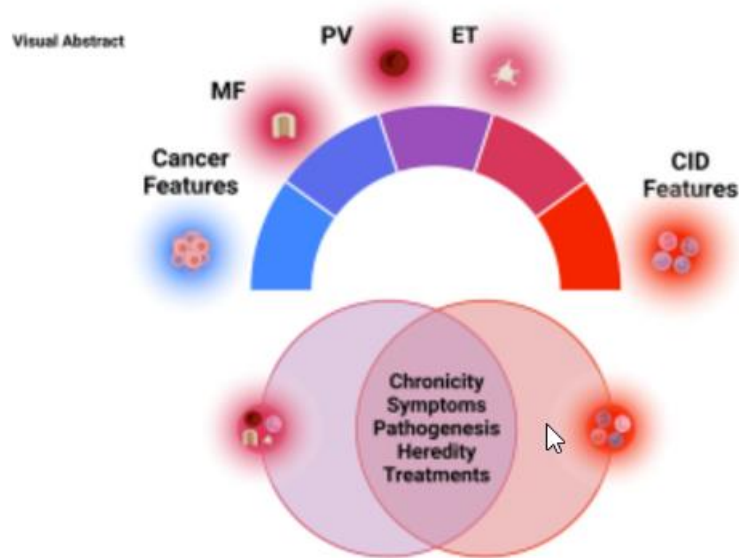
Ik vraag me af in hoeverre vermoeidheidsklachten gelinkt kunnen worden aan ET. Ik krijg hierover tegenstrijdige meningen van artsen...

Kunnen ontstekingen (tennis elleboog) ook slechter genezen door een MPN / of in mijn geval ET jak2?

Ik neem Hydrea en assaflow heb PV sinds het voorjaar, ontdekt na 2 a 3 jaar zoektocht... is dat normaal dat ik blijvende pijnen heb in mijn gewrichten en spieren vooral onderrug , heup en liesstreek. Soms totaal geen kracht in mijn benen vooral 's nachts als ik me wil draaien. Was verkouden zelfs als ik hoest heel veel pijn in mijn onderrug. Vind ik heel raar.

Vragen

Vermoeidheid en inflammatie bij MPN



‘..... In addition to elevated blood cell counts, MPN typically presents with increased inflammatory signaling and inflammation symptoms. Therefore, while being a clonally derived neoplasm, MPN has much in common with chronic non-cancerous inflammatory conditions, such as rheumatoid arthritis, lupus, and many more. MPN and chronic inflammatory disease share similar chronicity, symptoms, dependency on the immune system, environmental triggers, and treatments.’

‘while MPN is classified as a cancer, its behaviour is more aligned to that of a chronic inflammatory disease.’

‘We propose that MPN should inhabit a fluid/spectrum between auto-inflammatory disease and cancer.’

► [Front Oncol. 2023 Jun 9;13:1208089. doi: 10.3389/fonc.2023.1208089](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1208089)

Myeloproliferative neoplasms – blurring the lines between cancer and chronic inflammatory disorder

[Eli M Soyfer](#)¹, [Angela G Fleischman](#)^{1,2,3,*}

Vragen

Vermoeidheid en inflammatie bij MPN

Impact on work

Patients were asked,

As a result of
your condition,
have you ever...?"

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

Harrison CN, et al. *Ann Hematol.* 2017;96:1653–65.

Vragen

Is het verantwoord om de huidige dosis HYDREA (momenteel 2 per dag) te verhogen als mijn bloedplaatjes niet rond de 500 stabiel blijven, wetende dat ik door huidige dosis reeds onder behandeling en controle van dermatoloog omdat eerst tekenen van huidkanker reeds werden verwijderd??

Vragen

Hydrea en huidkanker

Box 1 ELN 2021 Criteria to Define Intolerance/Resistance to Hydroxycarbamide

Criteria to define the intolerance to hydroxycarbamide (at least one of the following)
Occurrence of grade 3–4 AEs or prolonged grade 2 non-hematological toxicity
Occurrence of haematologic toxicity (Hb <100 g/L, platelet count <100 × 10 ⁹ /L, neutrophils <1 × 10 ⁹ /L) at the lowest dose to achieve a response
Development of non-melanoma skin cancers
Occurrence of vascular events (defined as clinically relevant bleeding and thrombosis, either venous or arterial)
Criteria to define the resistance/insufficient clinical response to hydroxycarbamide (at least one of the following)
Persistent total symptom score ≥20 or an itching score of 10 for at least 6 consecutive months
Persistent thrombocytosis (platelet count >1000 × 10 ⁹ /L) and/or microvascular symptoms (eg, erythromelalgia, headaches, tingling)
Symptomatic or progressive splenomegaly (defined as spleen increase by at least 5 cm below the low costal margin in 12 months)
Progressive leukocytosis (defined as an increase of at least 100% if baseline <10 × 10 ⁹ /L) and/or persistent leukocytosis (defined if >15 × 10 ⁹ /L for consequent 3 months)
Required >6 venesections in a year to attain target Hct <0.45

Abbreviations: Hb, hemoglobin; AE, adverse event; Hct, hematocrit.

Vragen

Hydrea en huidkanker

Uitkijken voor alternatieve behandeling:

- Anagrelide?
- IFN?
- Klinische studie?

Vragen

Een bloedtest die een hoge JAK2 mutatie aantoont bij PV. Kunnen daar conclusies aan verbonden worden?

Vragen

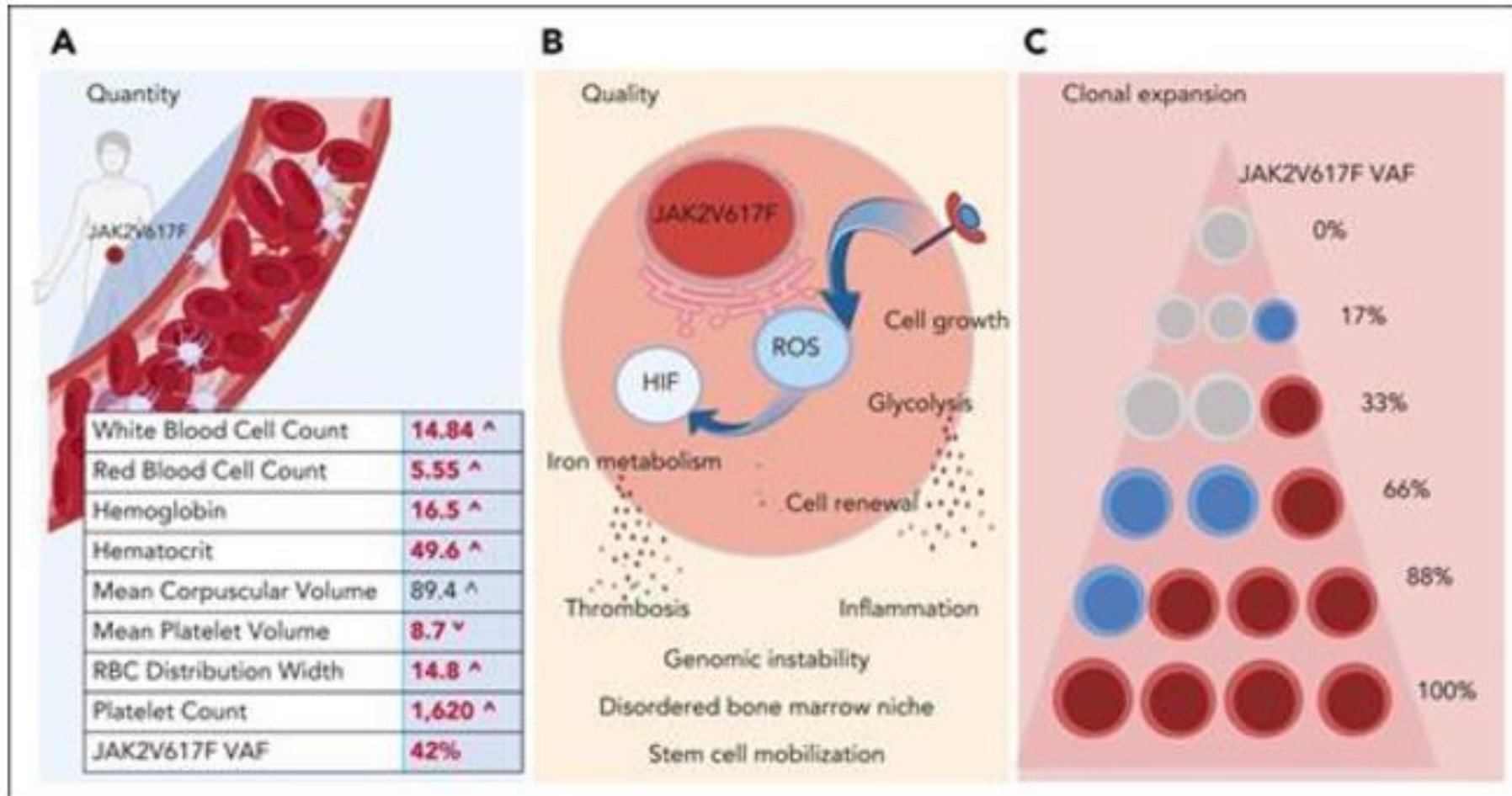
Betekenis JAK2 allele burden?



Fenotype

Complicaties

Evolutie



Vragen

Betekenis JAK2 allele burden?

Effects of therapy on *JAK2*^{V617F} cell quantity, quality, and clonal expansion

	Phlebotomy	Hydroxyurea	Ruxolitinib	Ropeginterferon
Quantity	+	++	+++	+++
Comments	Rapid reduction of red cells and blood volume	Control of WBC, RBC, and platelets	Control of WBC, RBC, and platelets. Most reliable hematocrit control	Control of WBC, RBC, and platelets, sustained with molecular responses
Quality	-	-	+	+
Comments	Reinforces iron deficiency, activates HIF ^{42,46}	Selection stress on bone marrow HSC ⁶⁵	Reduced intracellular signaling ⁴⁷	Targets and extinguishes <i>JAK2</i> ^{V617F} -positive HSC ⁶⁶
Clonal suppression	-	-	+	+++
Comments	VAF increases ~1% per year ⁶¹	Transient reduction in first year, then rebounds VAF increases ~1% per year ^{60,67}	Mild to moderate, but highly variable VAF reduction ^{3,68,69}	Consistent reduction in VAF VAF decreases ~1% per month over 36 months ^{60,61,70,71}

Vragen

Kan bloeddrukmedicatie je bloedwaarden beïnvloeden? 3 weken geen bloeddrukmedicatie genomen en moest plots geen aderlating meer hebben terwijl ik er constant nodig gedurende lange tijd nu.

Antihypertensiva kunnen de hematocriet op verschillende manieren beïnvloeden:

- Hemodilutie ('verdunnen van het bloed')
- Hemolytische anemie ('bloedafbraak')
- Verminderde aanmaak, vnl bij ACEi en angiotensine receptorblokkers
- Context van verminderde nierfunctie, hartfalen?

Vragen

Kunnen veelvuldige aderlatingen de hoogte van de bloedplaatjes erg beïnvloeden?

Behandeling op geleide van tromboserisico

Categorie	Eigenschappen
Laag risico	<60j en geen VG van trombose
Hoog risico	>60j of VG van trombose

Aderlatingen en lage dosis ASA voor iedereen

ELN richtlijnen voor cytoreductieve therapie

Hoog risico PV maar ook laag risico PV, in de volgende specifieke situaties:

- Frequente nood aan flebotomie
- Ernstige ziektegerelateerde symptomen
- Plaatjes > 1500 x 10⁹/l (bloedingsrisico!)
- Progressieve leukocytose

Vragen

Kunnen veelvuldige aderlatingen de hoogte van de bloedplaatjes erg beïnvloeden?

THE LANCET
Haematology

Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial

[Prof Tiziano Barbui, MD](#)  ^a [✉](#) · [Prof Alessandro Maria Vannucchi, MD](#) ^b · [Prof Valerio De Stefano, MD](#) ^c · [Arianna Masciulli, PhD](#) ^a · [Alessandra Carobbio, MSc](#) ^a · [Alberto Ferrari, PhD](#) ^a · et al. [Show more](#)

Vragen

Kunnen veelvuldige aderlatingen de hoogte van de bloedplaatjes erg beïnvloeden?

a) De farmaceutische specialiteit op basis van ropeginterferon alfa-2b, ingeschreven in de huidige paragraaf, komt in aanmerking voor vergoeding indien ze gebruikt wordt, in monotherapie, voor de behandeling van volwassen rechthebbenden met polycythemia vera die :

1. Jonger zijn dan 60 jaar bij aanvang van de behandeling en nood hebben aan cytoreductieve therapie omwille van (een voorgeschiedenis van) trombo-embolische complicaties.
2. OF jonger zijn dan 60 jaar bij aanvang van de behandeling en nood hebben aan cytoreductieve therapie omwille van :
 - Ongecontroleerde polycythemia vera symptomen.
 - EN/OF progressieve leukocytose ($> 15.000/\text{microliter}$).
 - EN/OF trombocytose ($> 1000.000/\text{microliter}$).
 - EN/OF flebotomie intolerantie.
3. OF een contra-indicatie hebben voor het gebruik van hydroxycarbamide, gedefinieerd als :
 - (Een voorgeschiedenis van) Niet-melanoom huidkanker.
 - OF wondgenezingsproblemen.

Vragen

Waarom kan je zien dat ET overgaat in MF?

Primary Myelofibrosis		Prefibrotic Myelofibrosis
Major criteria (all required)		
1	Megakaryocytic proliferation and atypia, accompanied by reticulin and/or collagen fibrosis grade 2 or 3 ¹⁷	Megakaryocytic proliferation and atypia, without reticulin fibrosis grade >1, accompanied by increased age-adjusted bone marrow cellularity, granulocytic proliferation, and often decreased erythropoiesis
2	Not meeting WHO ¹⁶ criteria for ET, PV, <i>BCR-ABL1</i> ⁺ CML, a myelodysplastic syndrome, or another myeloid neoplasm	
3	Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , or <i>MPL</i> mutation or, in the absence of these mutations, presence of another clonal marker ^a or absence of reactive myelofibrosis	

Primary Myelofibrosis		Prefibrotic Myelofibrosis
Minor criteria (≥1 required)		
1	Anemia not attributed to a comorbidity	
2	Leukocytosis (leukocyte level ≥11 × 10 ⁹ /L)	
3	Palpable splenomegaly	
4	LDH increased to above upper limit of normal institutional reference range	
5	Leukoerythroblastosis	—

Vragen

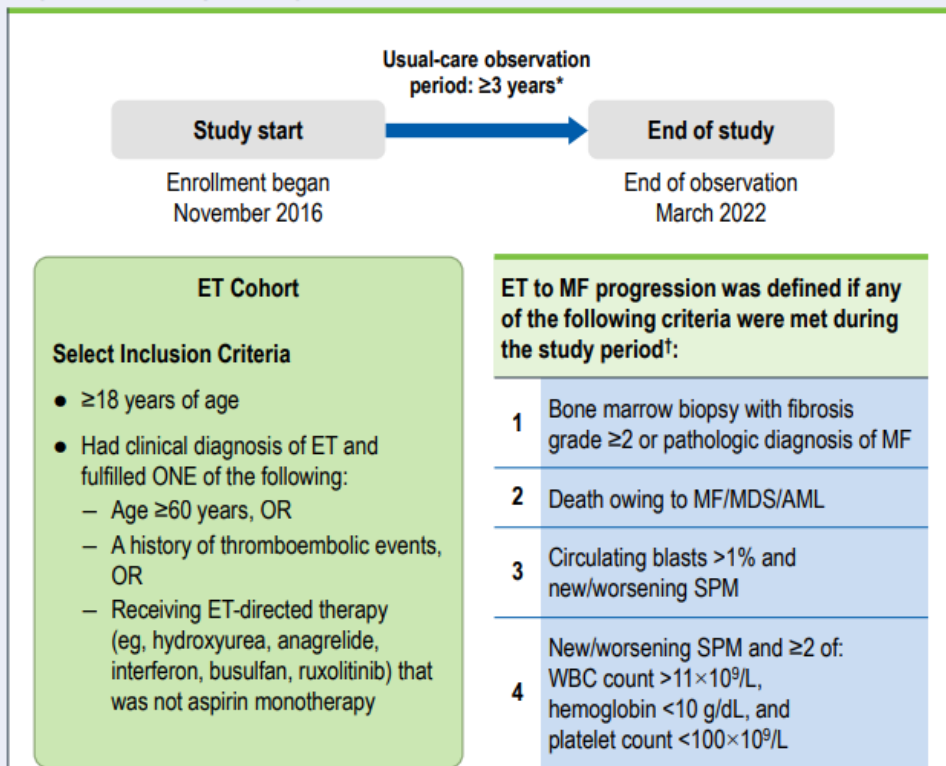
Waarom kan je zien dat ET overgaat in MF?

Progression to Myelofibrosis in Patients With Essential Thrombocythemia: A Real-World Analysis From the Prospective MOST Study

Presented at the
65th ASH Annual Meeting &
Exposition
San Diego, CA, USA · December 9-12, 2023

Abdulraheem Yacoub,¹ Roger M. Lyons,² Evan M. Braunstein,³ J.E. Hamer-Maansson,³ Tricia Kalafut,³ Ruben A. Mesa⁴

Figure 1. Study Design



*From date of enrollment or until study termination, withdrawal, or death, whichever occurs first. [†]The definition of disease progression used in this study has not been validated across other studies. AML, acute myeloid leukemia; ET, essential thrombocythemia; MDS, myelodysplastic syndrome; MF, myelofibrosis; SPM, splenomegaly; WBC, white blood cell count.

Conclusions

- This prospective analysis of patients enrolled in MOST evaluated disease progression from ET to MF
- Of the 1237 patients with ET, 53 (4.3%) progressed to MF during the study period
- Compared with patients without progression, those with progression had longer duration of disease, higher white blood cell counts, and lower hemoglobin at enrollment; symptom burden at enrollment was similar between the 2 groups
- One limitation of this study is the lack of bone marrow data for the majority of patients, which likely contributed to an underestimation of the rate of progression to MF
- These findings and further analyses of MOST data will add insight into disease progression in patients with ET and facilitate clinical management of this patient population

- Anemie, Hb <10g/dl
- WBC > 11 x10⁹/l
- Blasten in perifeer bloed

