

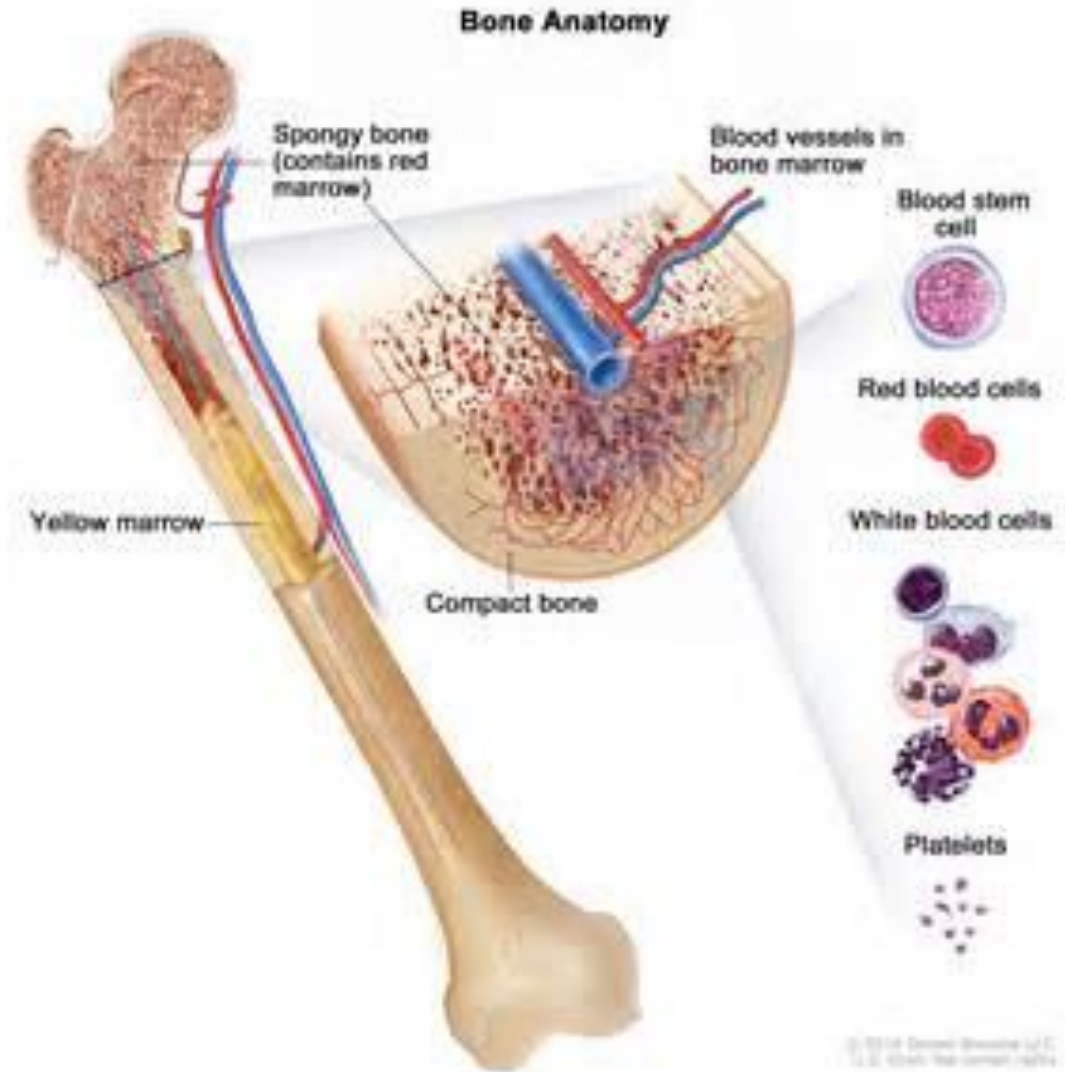
Polycythemia Vera en Essentiële Thrombocytose

Professor Dr Timothy Devos

19 oktober 2023

MPN

- M → MYELO
- P →
- N →

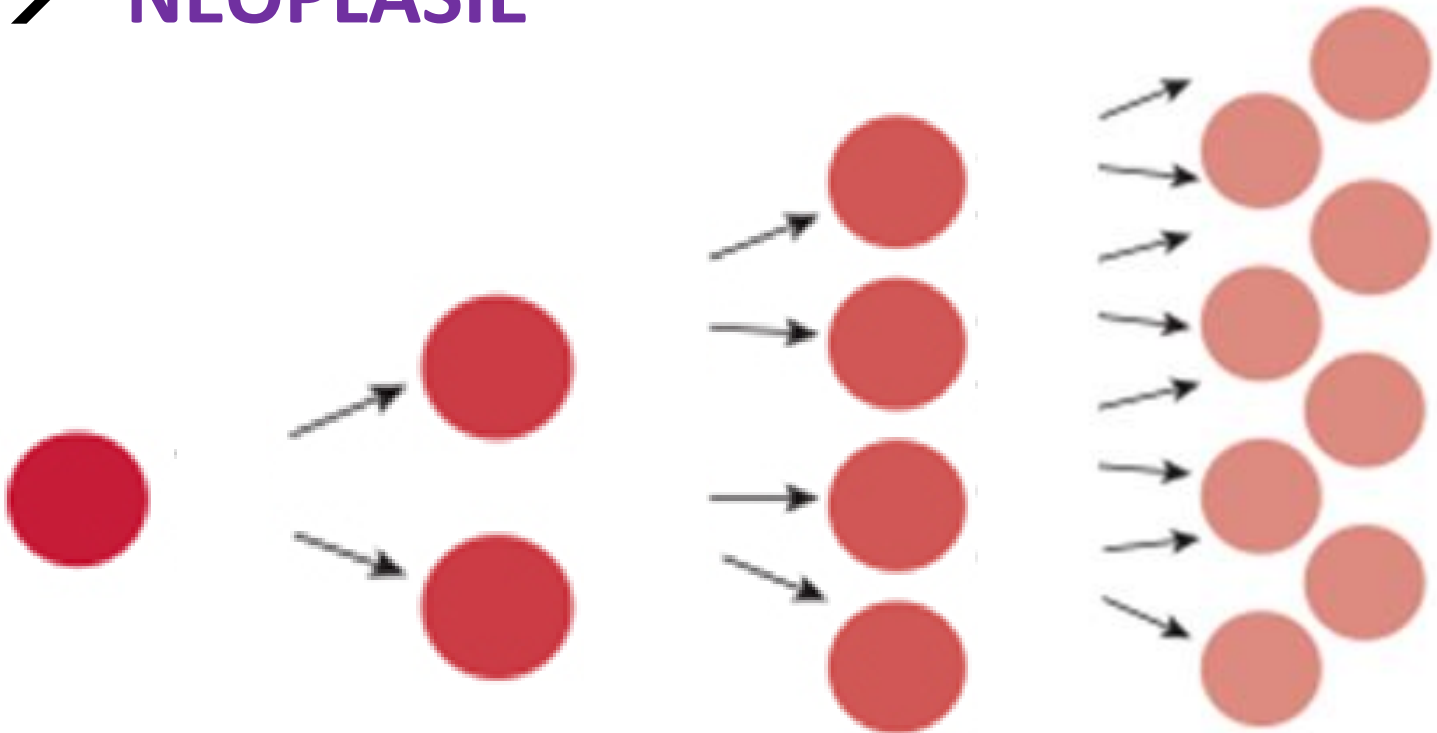


beenmerg

MPN

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

ongecontroleerde
cel-proliferatie

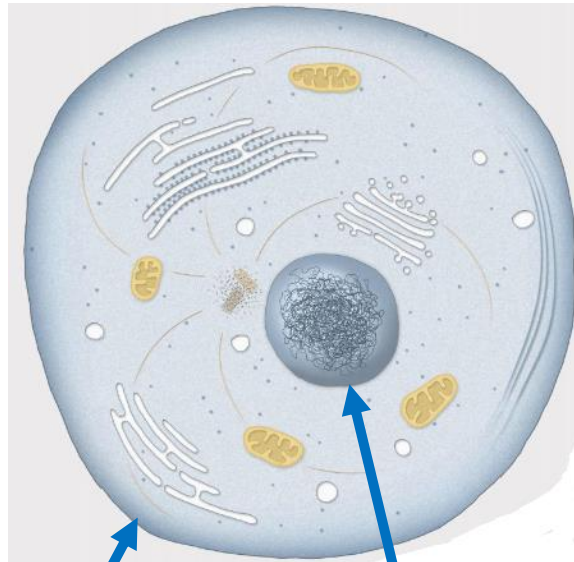


MPN

- **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

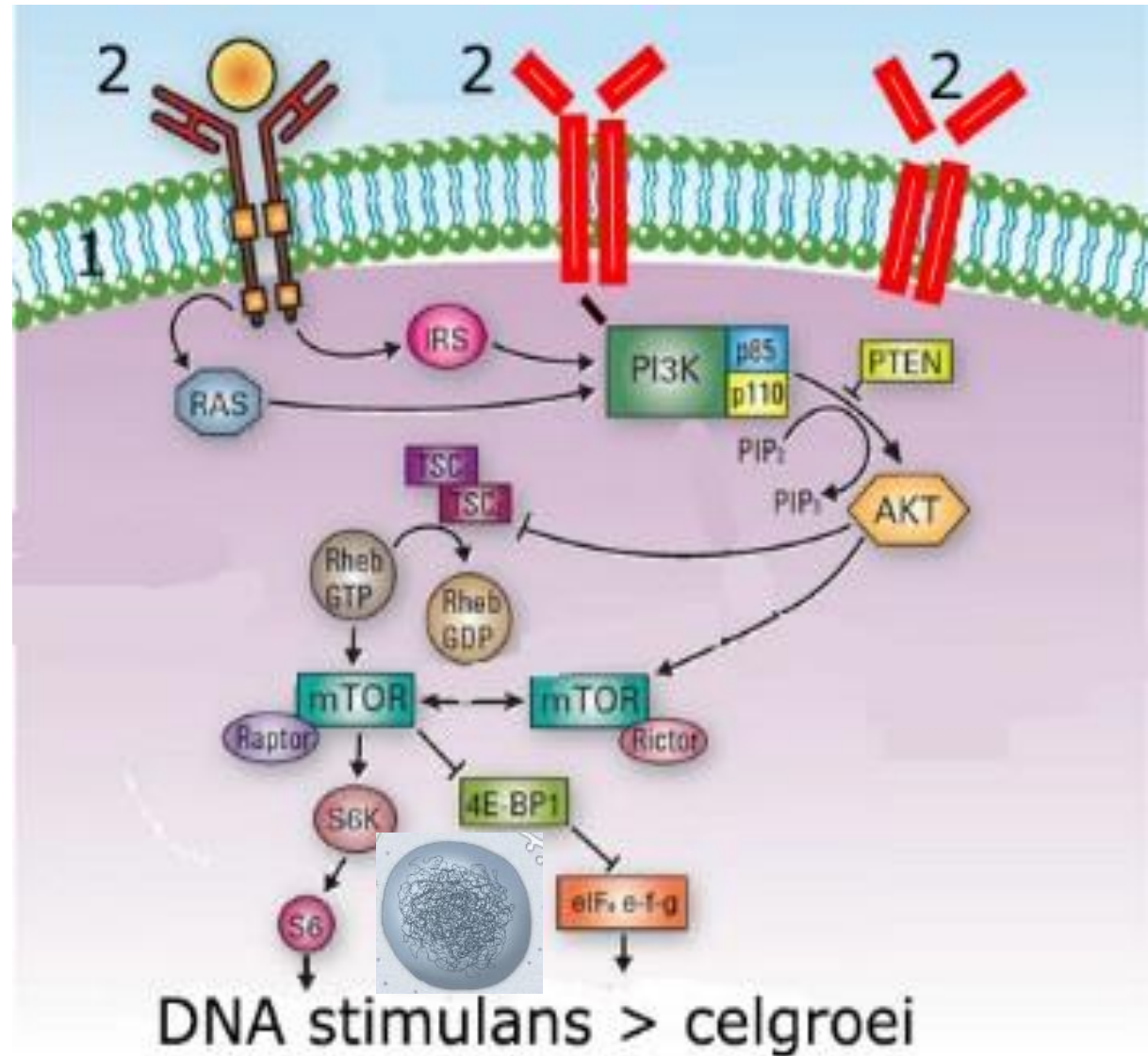
PV, ET, MF, CML

Proliferatie door groeisignalen die overstimuleren



membraan

kern



mutaties in MPN

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%

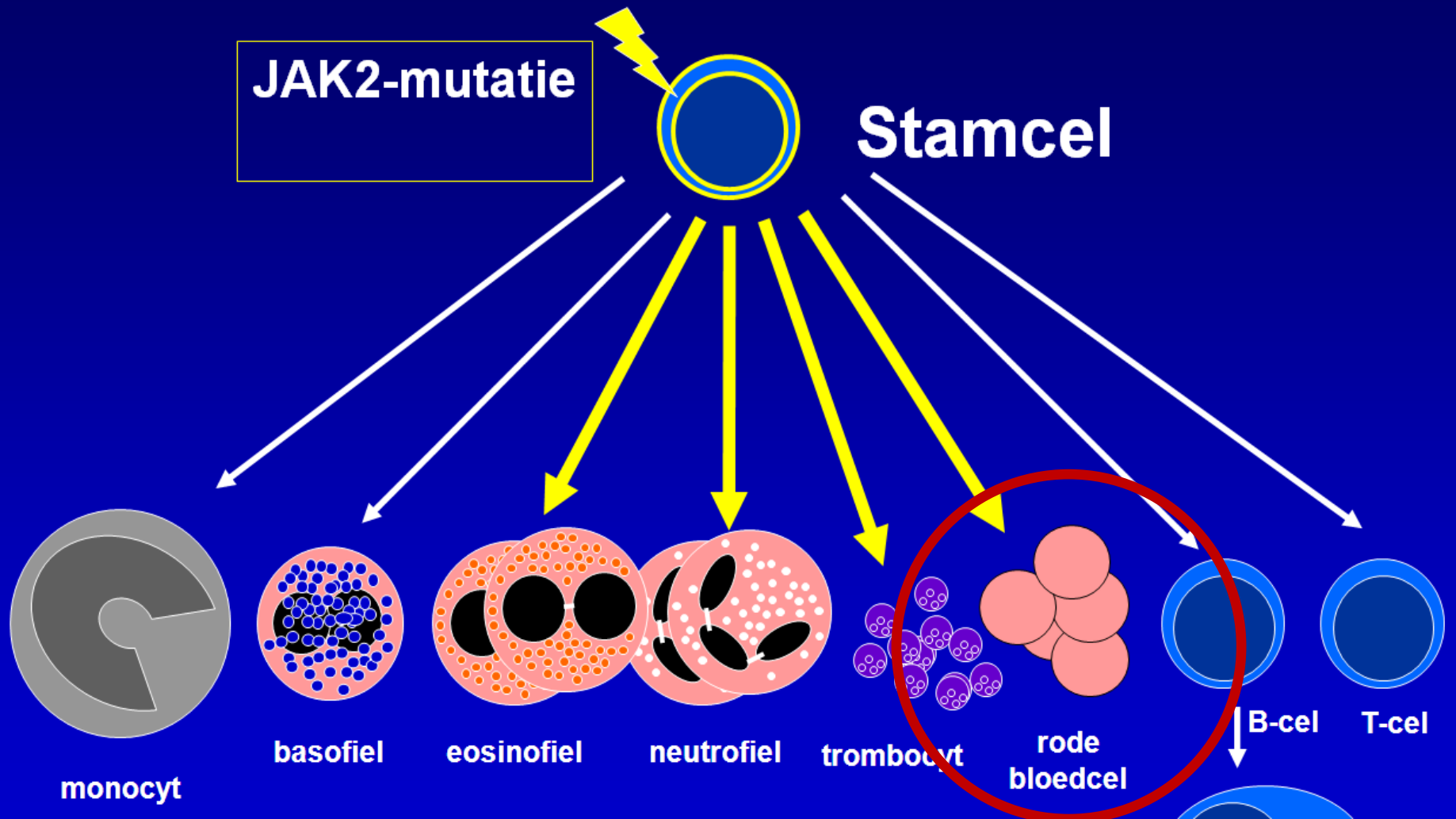
GEEN (gedetecteerde)
mutatie → 5-10 %

Polycythemia

Vera

(PV)

Bloedaanmaak bij PV



Polycythemia Vera (PV)

- risico op thromboses (viskeus of stroperig bloed)
- symptomen:
 - vermoeidheid
 - jeuk
 - hoofdpijn, wazig zicht, oorsuizen
 - (nacht) zweten
 - rood aanlopend gezicht (plethora)
 - pijnlijke extremiteiten (erythromelalgie)



- **JAK2 V617F mutatie aanwezig in 95%**

PV: 3 pijlers van de behandeling

- hematocriet < 45 % krijgen
- lage dosis aspirine
- risicofactoren hart- en bloedvaatziekten onder controle houden
 - overgewicht
 - hypertensie
 - roken
 - diabetes
 - cholesterol



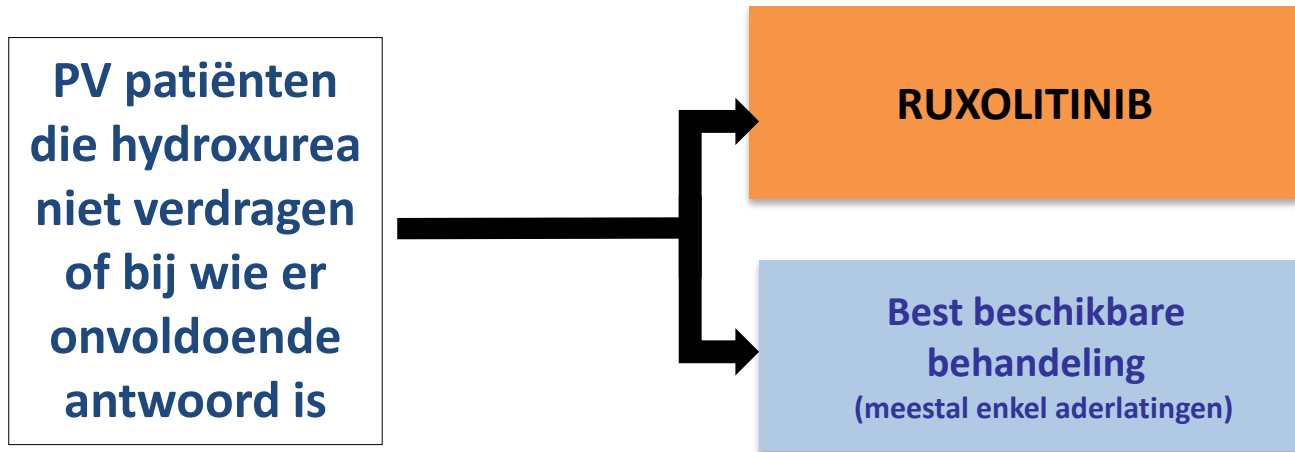
PV: klassieke behandelingen

- Hematocriet < 45 % krijgen
 - ADERLATINGEN
 - Hydroxurea (HYDREA®)
 - (INTERFERON)



PV: JAK-remmers

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

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

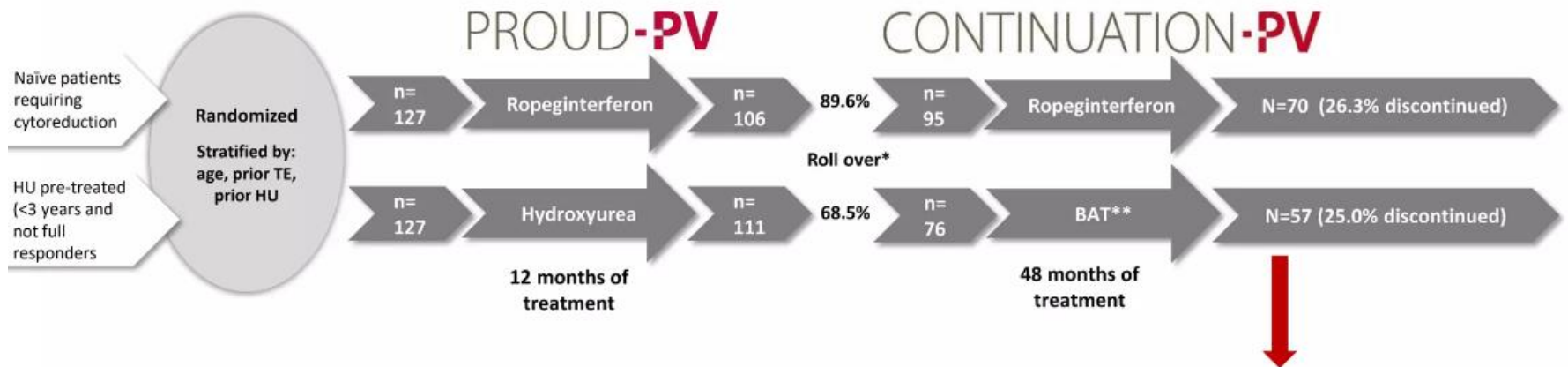
PV: ropeginterferon (Besremi®)

- langwerkend interferon: ROPEGINTERFERON
 - * subcutaan, om de 2 weken
 - * PROUD-PV en CONTINUATION-PV studie (zie volgende slide)
- Mogelijks ook effect op daling (tot zelfs verdwijning) van de JAK2 V617F mutatie
 - potentieel tot moleculaire remissies?



PV: ropeginterferon (Besremi®)

Phase III studies PROUD-PV and CONTINUATION-PV: Design and patient disposition



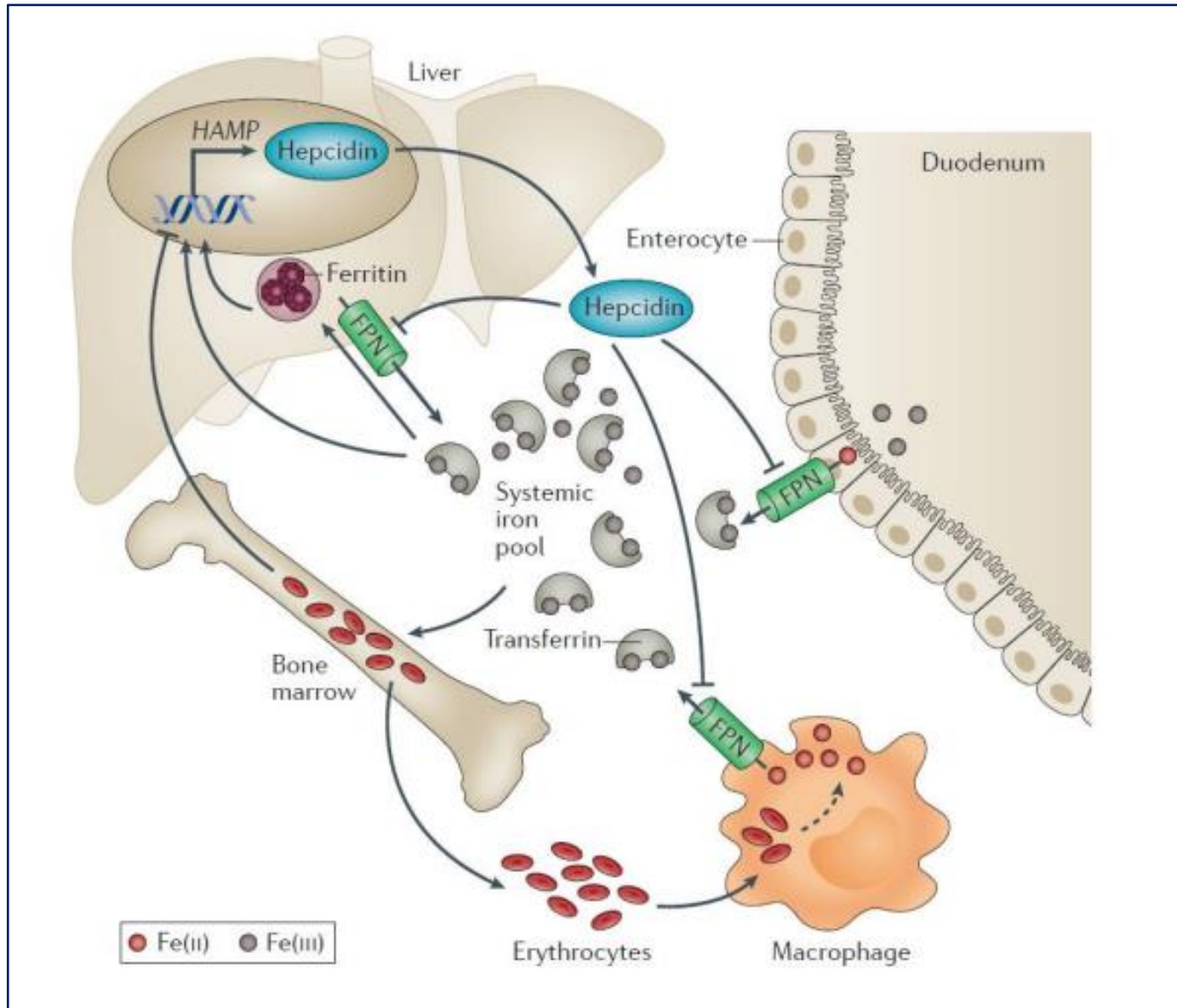
* There were no significant differences between patients who entered CONTINUATION-PV study and those who did not roll-over.

** Control group received best available treatment (BAT); 88% of patients received HU as of last available assessment)

60 MONTH INTERIM ANALYSIS:

Efficacy data up to month 60
All safety data up to database lock on
29.05.2020
(up to 6.3 years of treatment overall)

PV: RUSFERTIDE

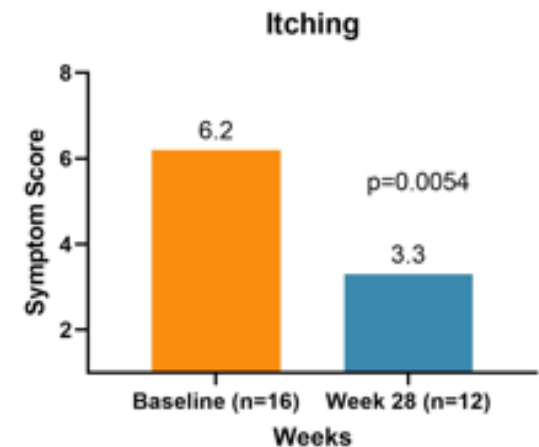
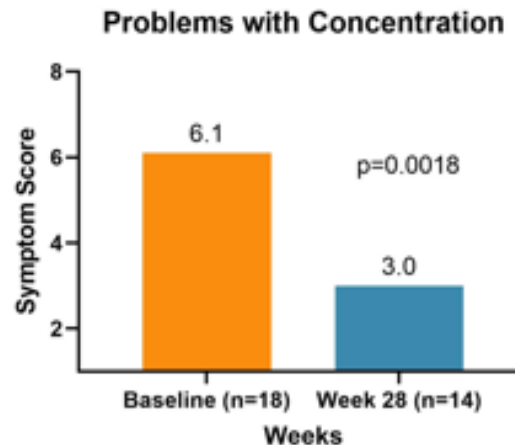
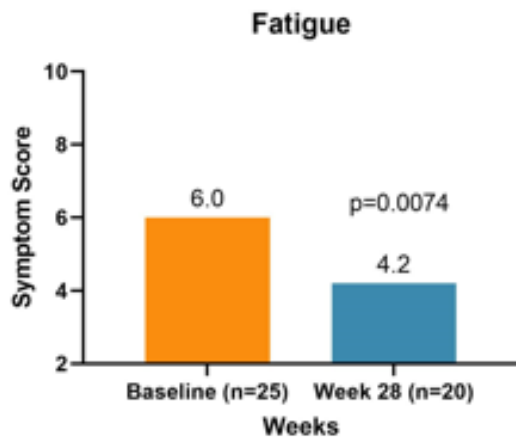


Rusfertide bootst de werking van hepcidine na (master regulator of iron metabolism)

PV: RUSFERTIDE

- fase 2 studie: REVIVE studie

- * PV patiënten met ≥ 3 aderlatingen over de laatste 6 maanden
- * subcutane injectie, 1 maal per week
- * respons: 69% in de rusfertide-groep tov 19% in de placebo-groep
- * symptomen verbeteren

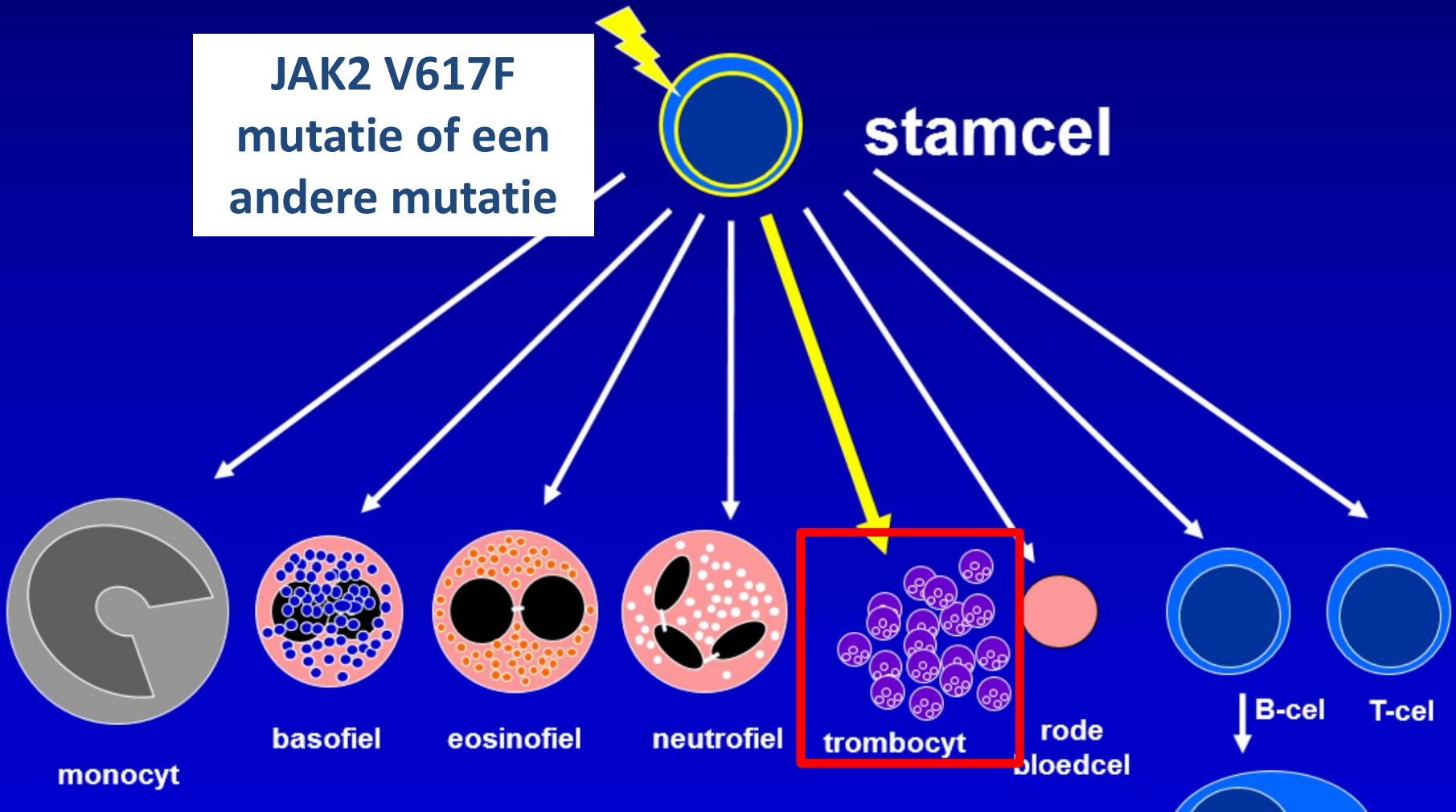


Essentielle Thrombocytose (ET)

Bloedaanmaak bij ET

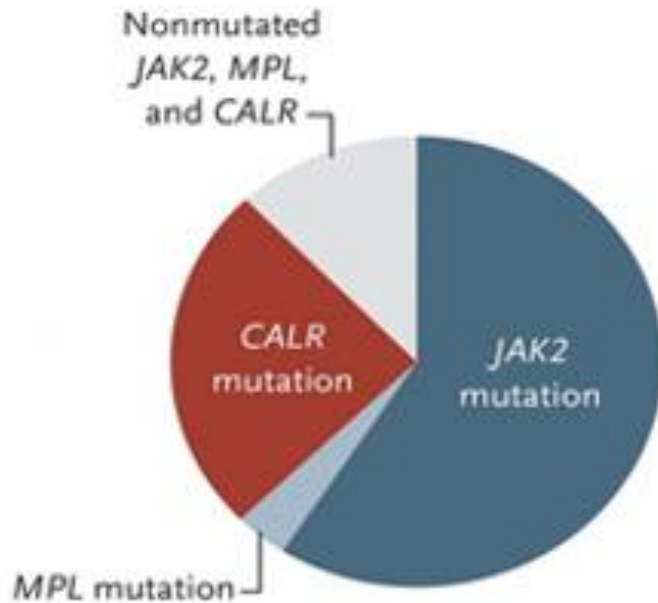
JAK2 V617F
mutatie of een
andere mutatie

stamcel



mutaties in ET: CALR

Essential Thrombocythemia



ET

V617F JAK2 + → 55-60%

CALR + → 25-30 %

MPL + → 5%

GEEN (gedetecteerde)
mutatie → 5-10 %

Kenmerken CALR + ET-patiënten (*tov JAK2 + ET*)

- jonger
- lagere WBC, lager hemoglobine, hogere
bloedplaatjes
- lager thrombose risico

ET: symptomen

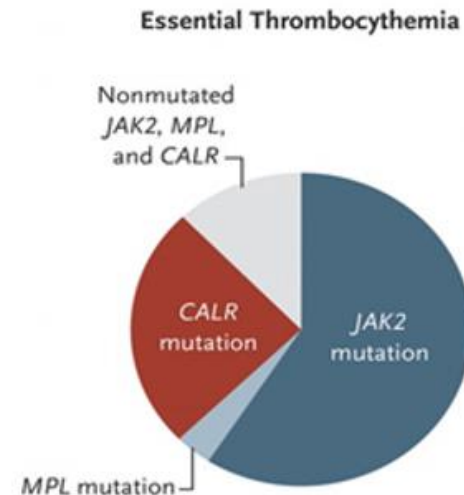
- incidentie: 15 - 25 / 10^6 geschatte prevalentie: 400 / 10^6
- 2 groepen volgens leeftijd (20-35 jr en vanaf 55 jr en ouder)

- symptomen:

- de helft van de ET-patiënten hebben geen symptomen
- bij 10 tot 15 % komen thromboses voor
- hoofdpijn, duizeligheid, tintelingen in handen en voeten, erythromelalgia
- bloedingen als heel hoge bloedplaatjes
- jeuk (15 – 40 %); vermoeidheid

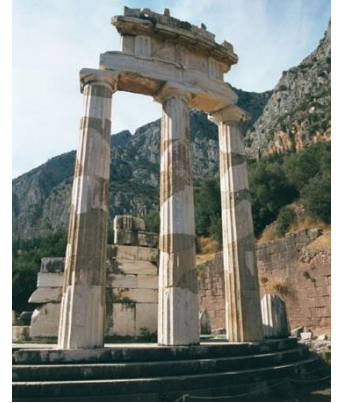
ET: diagnose

- bloedonderzoek:
 - ontstekingsparameters
 - ijzerstatus
 - mutaties
- beenmergonderzoek
- echografie van de buik



ET	
V617F JAK2 +	→ 55-60%
CALR +	→ 25-30 %
MPL +	→ 5%
GEEN (gedetecteerde) mutatie	
→ 5-10 %	

ET: ook 3 pijlers ...



- bloedplaatjesaanmaak onderdrukken
- lage dosis aspirine
- risicofactoren hart- en bloedvaatziekten onder controle houden
 - overgewicht
 - hypertensie
 - roken
 - diabetes
 - cholesterol

ET: bloedplaatjesaanmaak onderdrukken

- MEDICATIE:

HYDREA® (hydroxurea)



XAGRID® (anagrelide)



(INTERFERON)

ET: bloedplaatjesaanmaak onderdrukken (2)

- **bloedplaatjes aantallen → verlagen tot normaalwaarden**

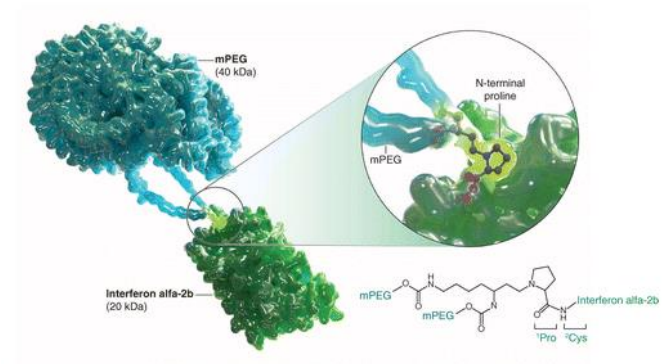
MAAR enkel nodig indien:

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

Bloedplaatjes moeten ook verlaagd worden indien BP > 1.500.000/ μ l

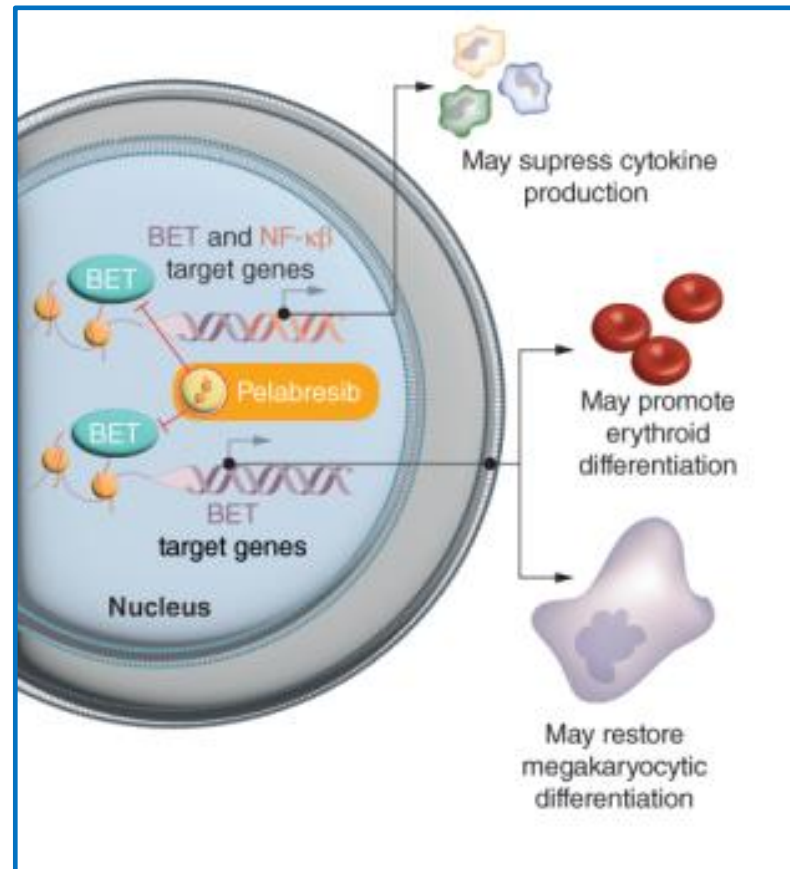
ET: interferon – stand van zaken

- Pegasys®: niet terugbetaald



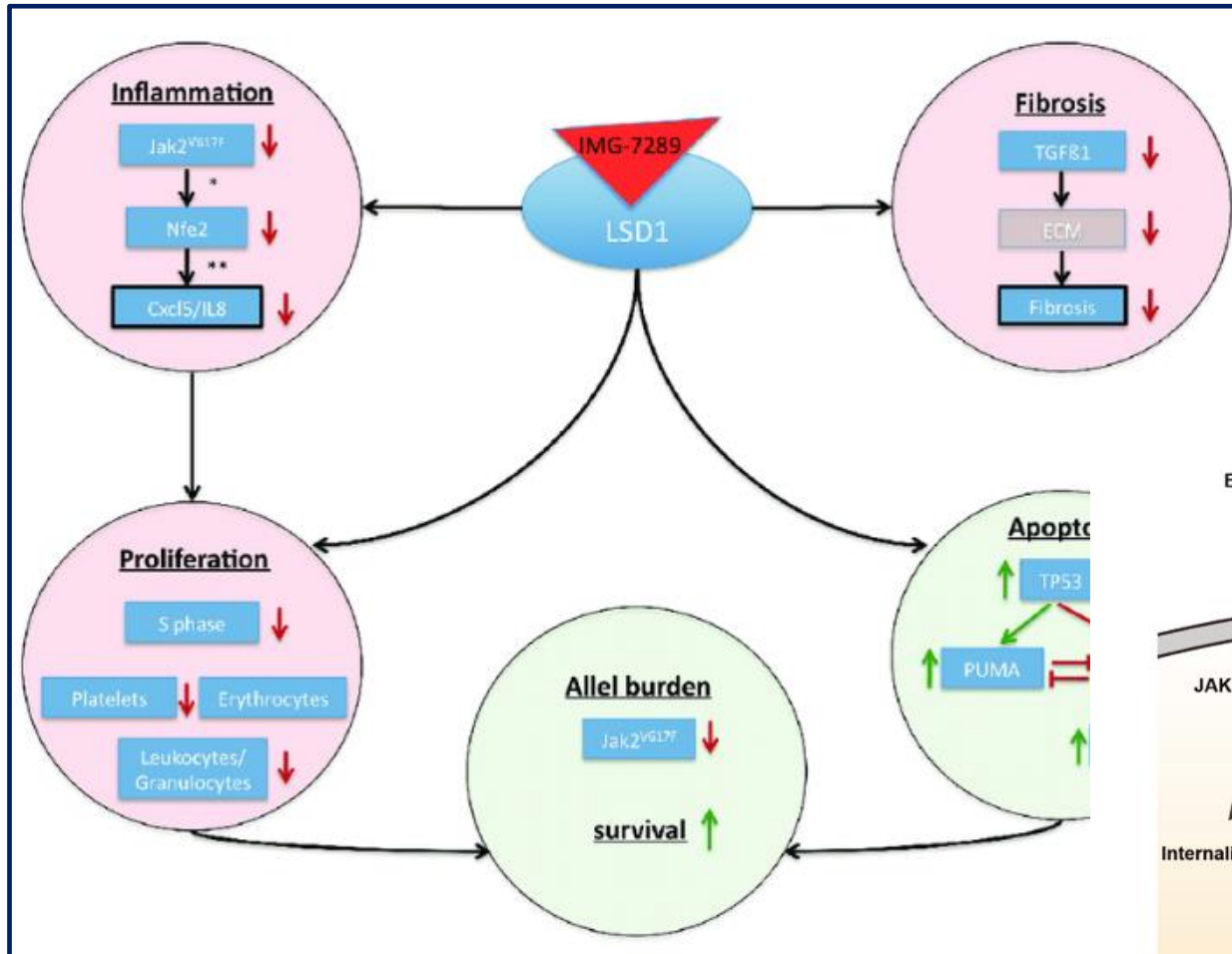
- Besremi®: nog geen fase 3 studies in ET
 - * mooie responsen beschreven bij ET-patiënten, veilig
 - * SURPASS-ET studie (ropeginterferon versus anagrelide in ‘tweede lijn’ (na hydroxurea))

ET: Manifest studie (*BET-inhibitor pelabresib*)



kleine studie in ET (20 patiënten)

ET: bomedemstat



LSD1 inhibitor

