

# **Controversias en el tratamiento de la policitemia vera**

**III Reunión Anual GEMFIN**

**Alberto Alvarez Larrán**

Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona

**Madrid, mayo 2018**

# Tratamiento de segunda línea en PV: recomendaciones ELN 2018

- Interferón o Ruxolitinib (jóvenes IFN)
- Hidroxiurea si no se ha usado previamente
- Busulfán si edad avanzada

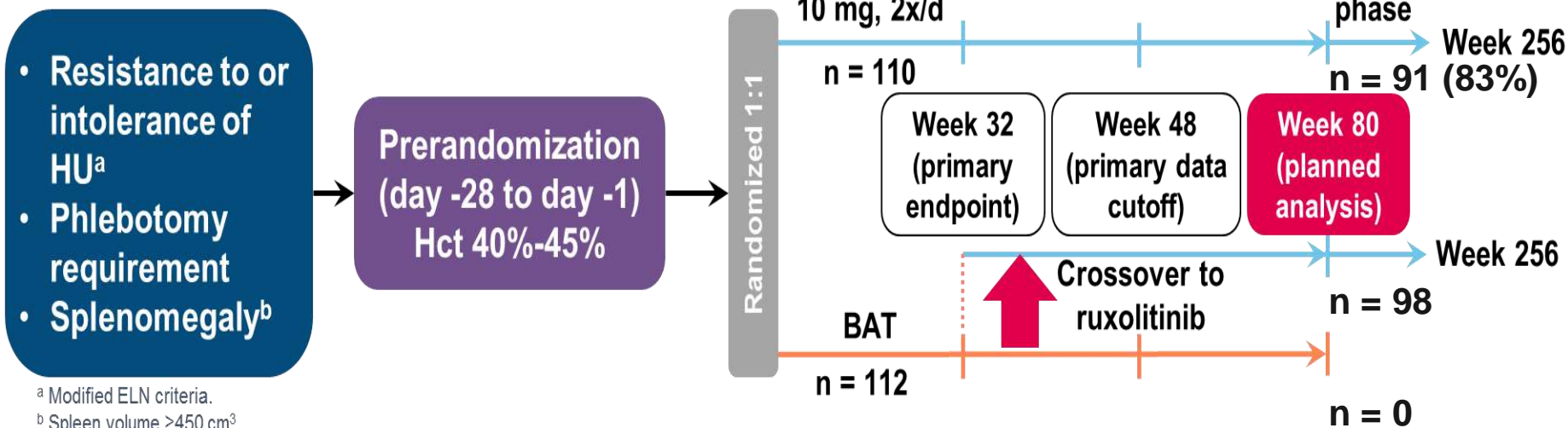
# Tratamiento de segunda línea en PV: recomendaciones NCCN 2018

- Ruxolitinib
- Hidroxiurea si no se ha usado previamente
- Interferón si no se ha usado previamente
- Ensayo clínico

# Controversias en segunda línea

- ¿Es adecuado ofrecer interferón a un paciente tratado con hidroxiurea que presenta resistencia/intolerancia?
- ¿Qué pacientes serían candidatos a busulfán?
- ¿Qué papel podría jugar el anagrelide?
- ¿Continúa siendo hoy en día el P32 una opción terapéutica?
- ¿Constituye el ruxolitinib la mejor opción terapéutica tras el fallo a hidroxiurea?

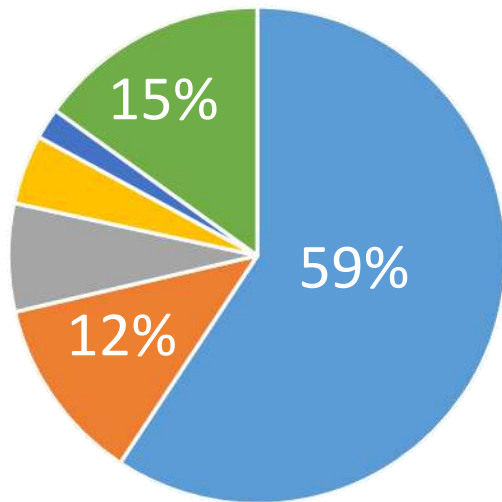
# Ruxolitinib en PV: estudio Response



- **Primary composite endpoint:** hematocrit control in the absence of phlebotomy and  $\geq 35\%$  reduction in spleen volume at **Week 32**
- **Secondary endpoints:** Complete hematologic remission at Week 32; % of subjects who maintain primary endpoint response for  $\geq 48$  weeks
- **BAT:** hydroxyurea, IFN/peg-IFN, anagrelide, pipobroman, IMIDS or observation

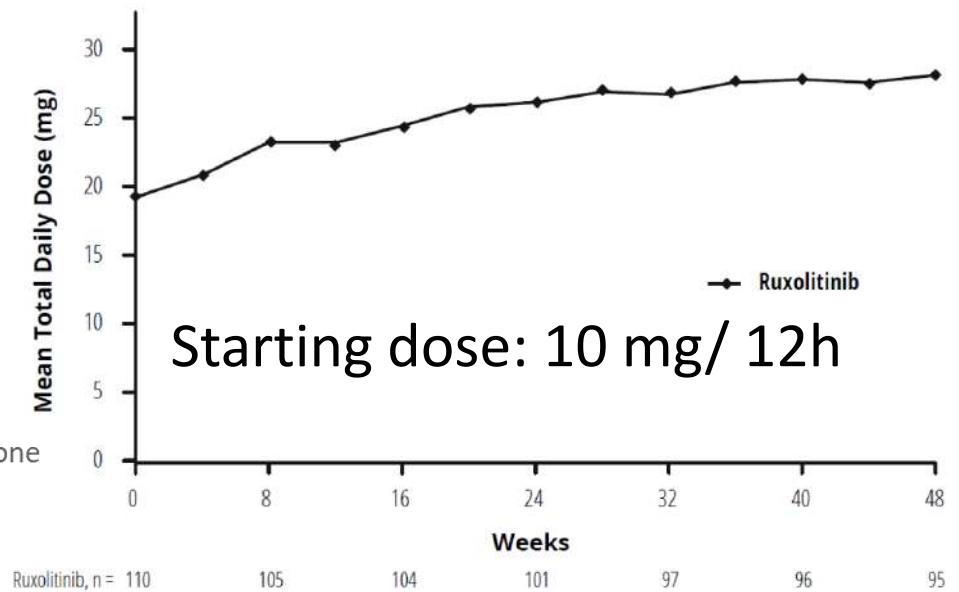
# Treatment modalities in Response Trial

Standard Therapy n= 112

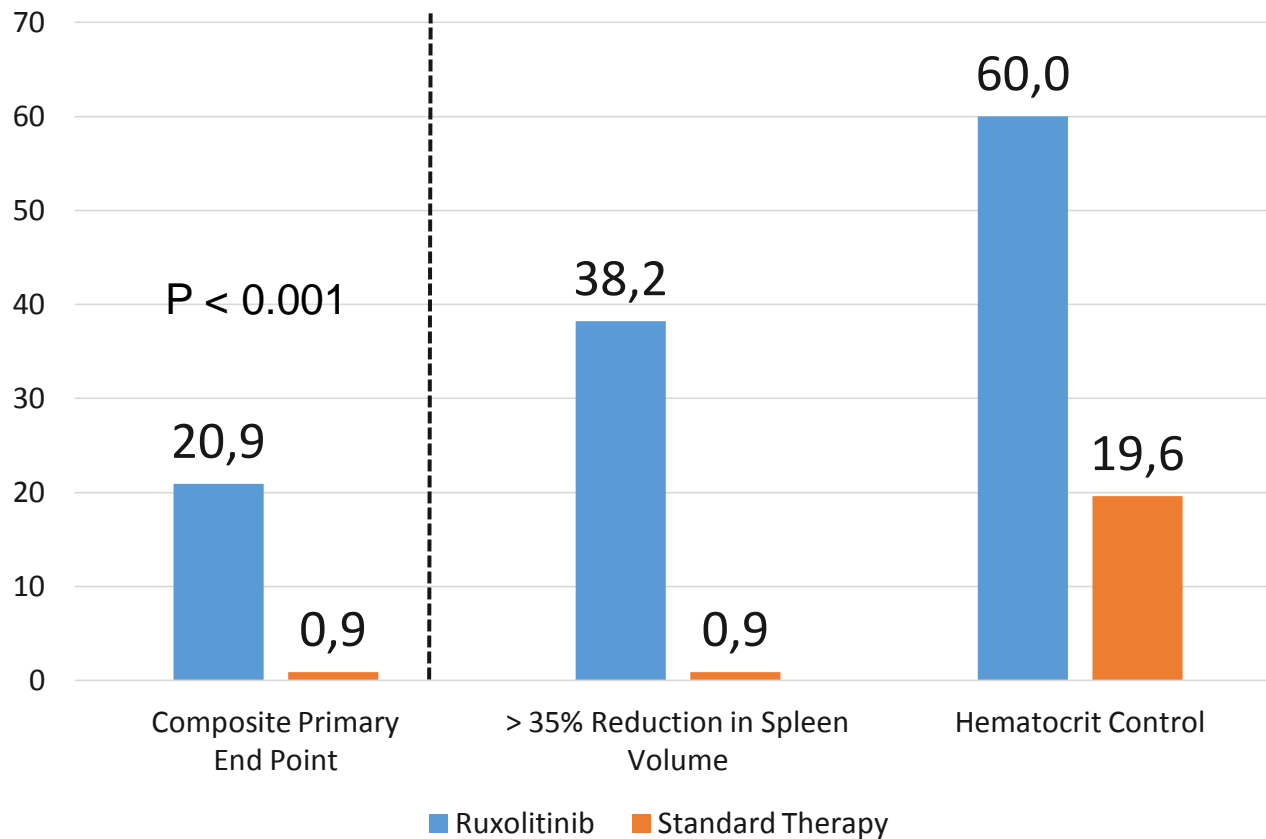


■ Hu ■ IFN ■ Anagrelide ■ IMIDs ■ Pipobroman ■ None

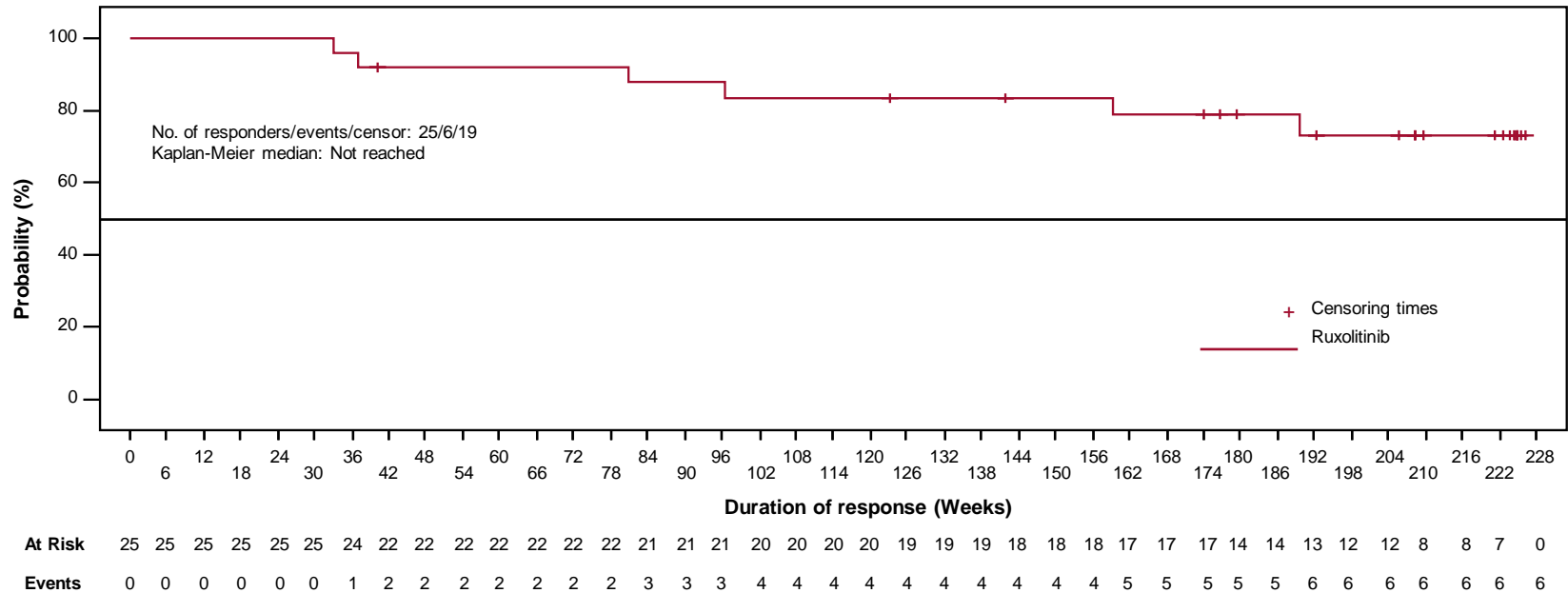
Ruxolitinib n=110



# Response: objetivo primario semana 32



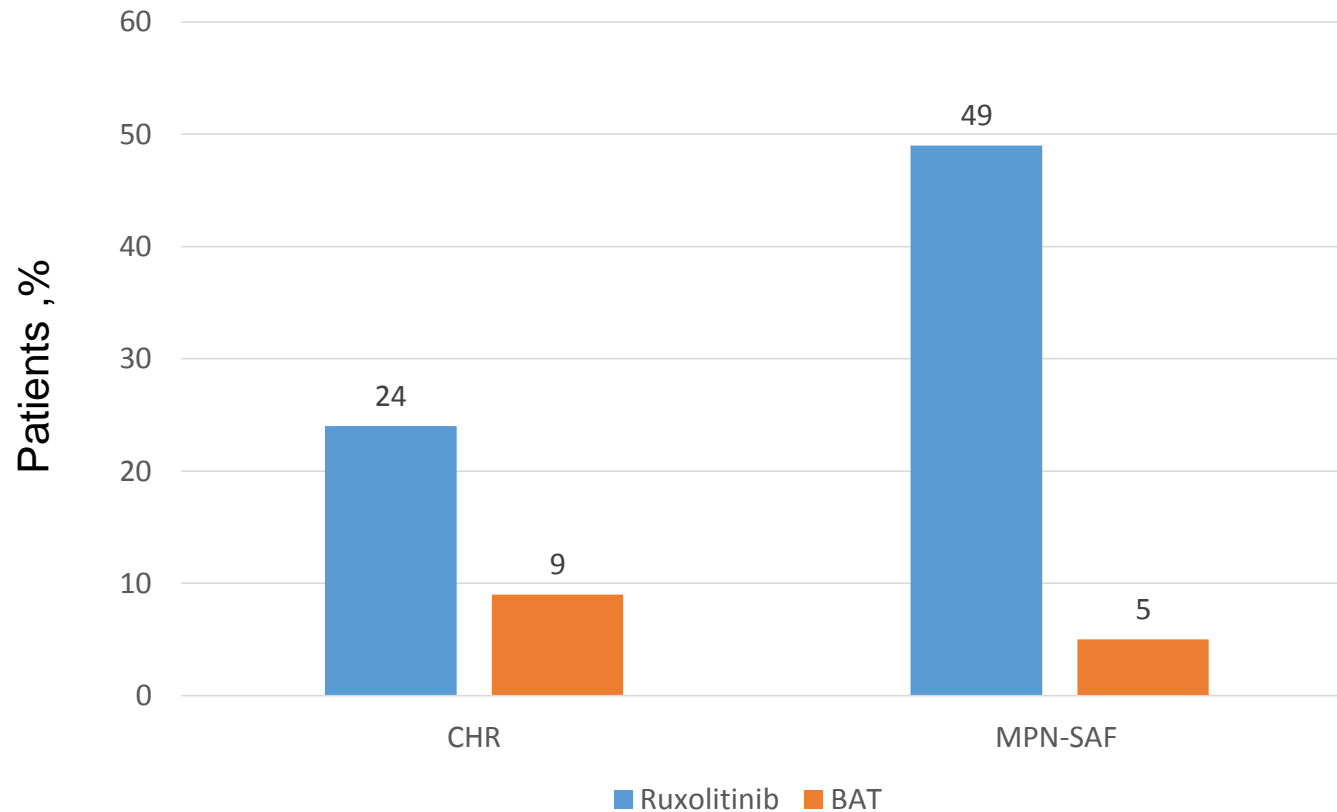
# Duración de la respuesta semana 208



- 6 of 25 primary responders have progressed.
- K-M estimates of duration of hematocrit control: 73%
- K-M estimates of duration of spleen response: 86%



# Efficacy of ruxolitinib in polycythemia vera: RESPONSE TRIAL



- CHR: Hematocrit control, platelets  $< 400 \times 10^9/L$  and WBC  $< 10 \times 10^9$
- MPN-SAF: percentage of patients with  $\geq 50\%$  improvement in MPN-SAF symptom score

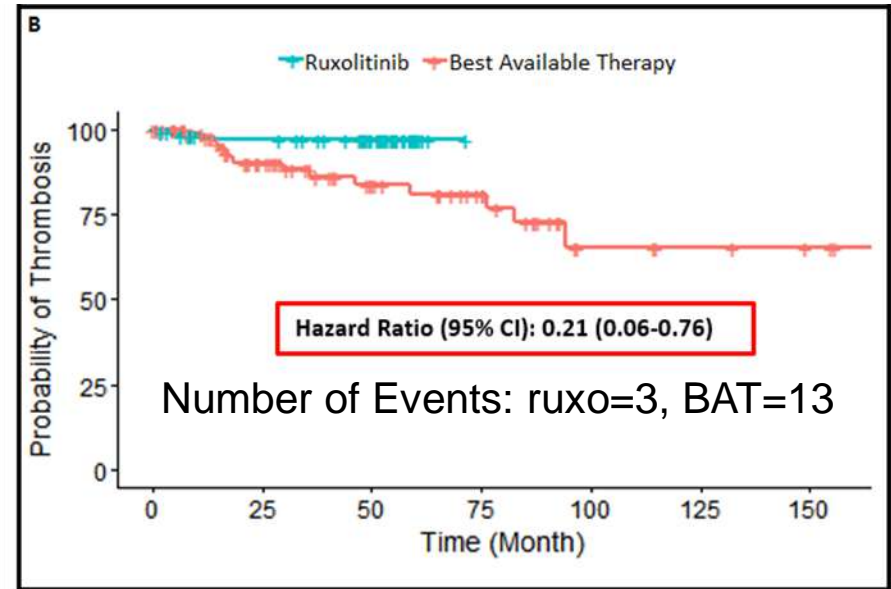
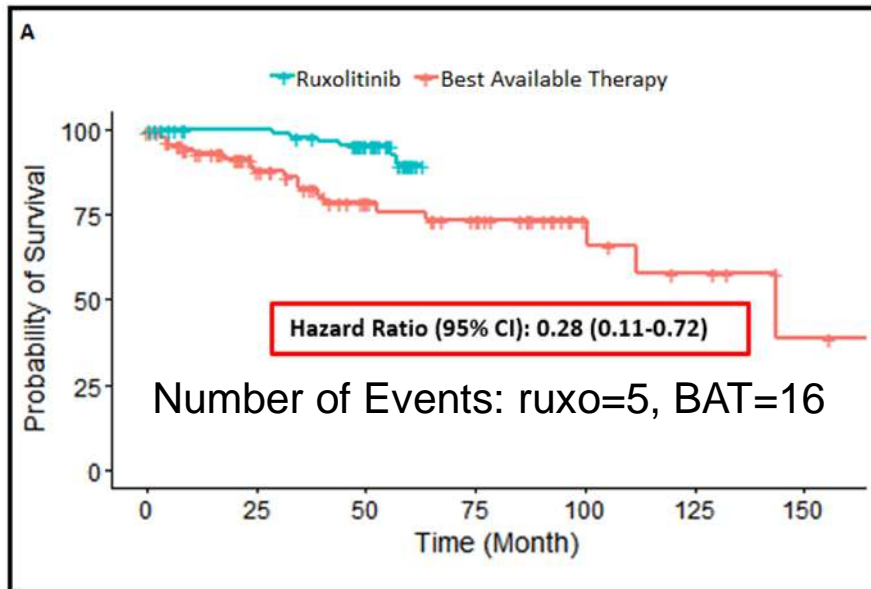


# Adverse Events of Interest

	<b>Ruxolitinib n=110 Exposure, patient- years = 409</b>	<b>BAT-CO n=98 Exposure, patient- years = 310</b>
	<b>Rate*</b>	<b>Rate*</b>
Thrombotic events	1.2	2.9
Nonmelanoma skin cancer	6.6	2.5
Disease progression		
Myelofibrosis	2.2	1.9
AML	0.2	0.3

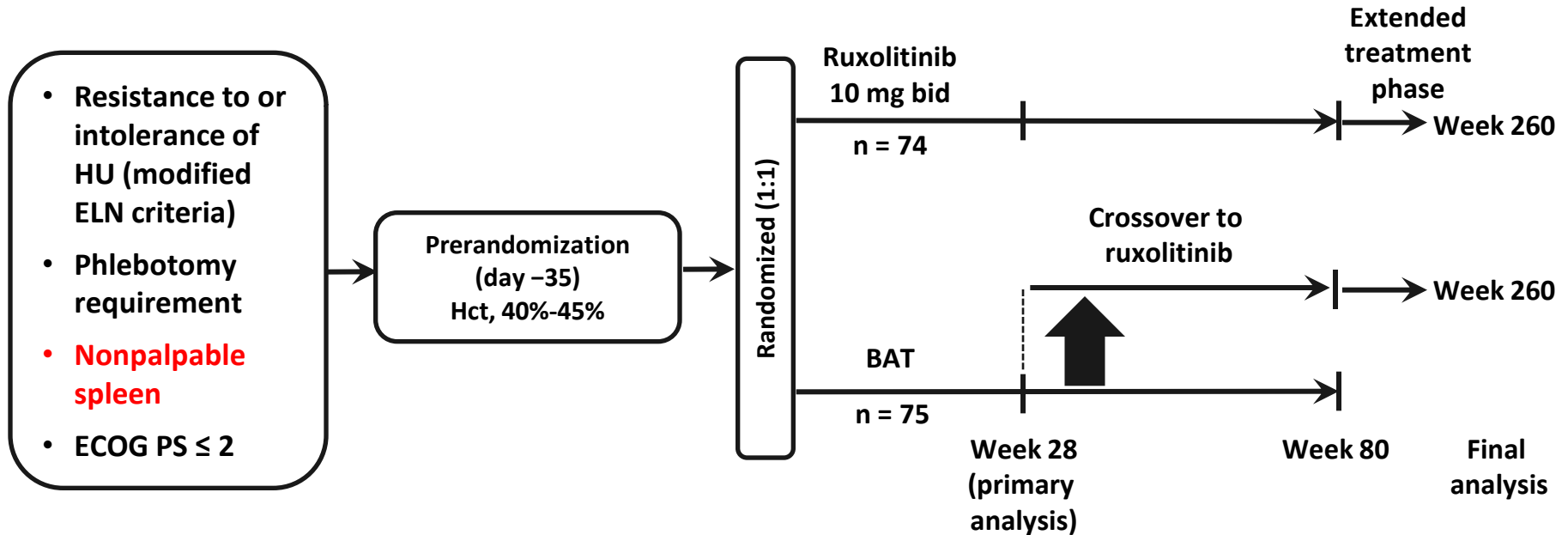
\* eventsx100 person-years

# Comparación GEMFIN-RESPONSE



- GEMFIN n=190; Response n=110.
- Covariates selected for calculating propensity scores (PS) included age, sex, history of thrombosis at time of resistance/intolerance, cytopenia at the lowest HU dose and *JAK2* mutational status.
- Matched cohorts formed after PSM (n=92 each for ruxolitinib and BAT) were balanced for all covariates included in calculating PS

# RESPONSE-2 Study Design



- Ruxolitinib-randomized patients had their doses individually titrated for efficacy and safety (to a maximum of 25 mg bid)
- Investigator-selected BAT as monotherapy included HU (at a tolerated dose if the patient were likely to receive benefit), interferon (IFN)/peg-IFN, anagrelide, pipobroman, immunomodulatory drugs, or no medication
- All patients received low-dose aspirin unless medically contraindicated
- Data cutoff date: 29 September 2015

## Response-2: ruxolitinib en pacientes sin esplenomegalia resistentes/intolerantes a HU

Endpoint	Ruxolitinib	BAT
Hct control	62% ( $P < .0001$ )	19%
CHR	23% ( $P = .0019$ )	5%
≥50% improvement in MPN-SAF TSS	45%	23%

# Ruxolitinib: efecto inmunosupresor

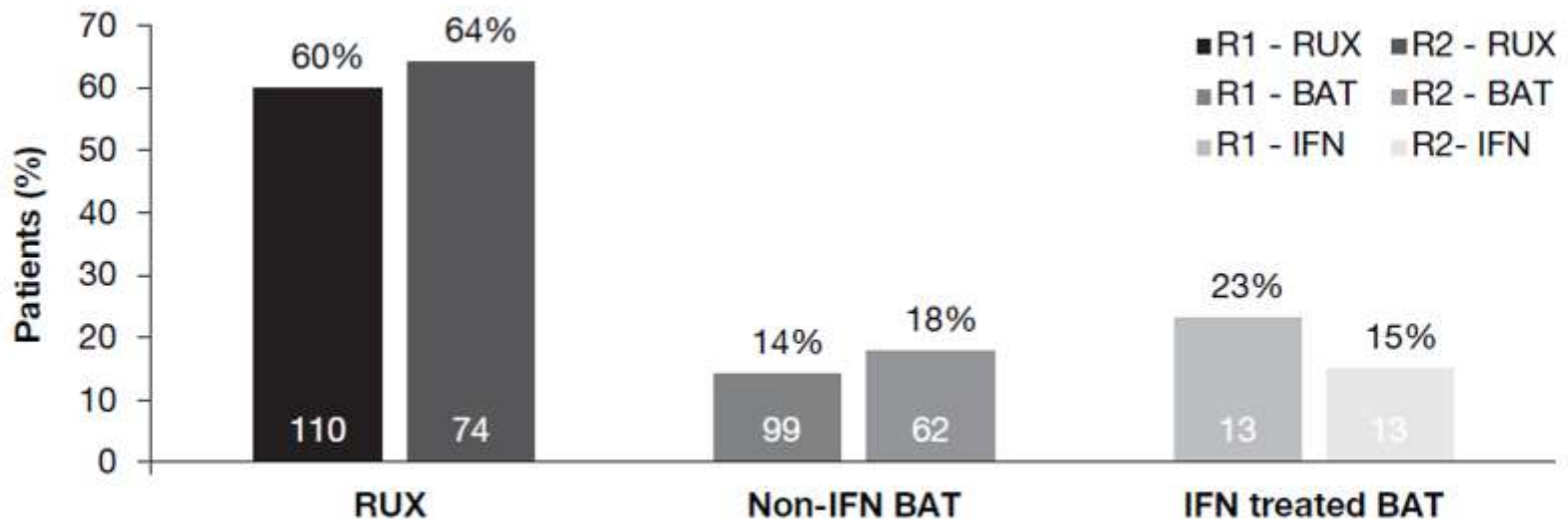
- **#2910** Long-term ruxolitinib treatment in Ph- MPN patients has resulted in an increased risk of infections ( $p=0.0072$ ,  $RR=1.5456$ ) and second cancers ( $p=0.0006$ ,  $RR=2.0651$ ) when compared to a matched control cohort.
- **#1643** JAK2-Inhibitor Therapy Associated Lymphomas in Myelofibrosis: Distinct Clinico-Pathological Features Recapitulated in a Mouse Model

# Controversias en segunda línea

- ¿Es adecuado ofrecer interferón a un paciente tratado con hidroxiurea que presenta resistencia/intolerancia?
- ¿Qué pacientes serían candidatos a busulfán?
- ¿Qué papel podría jugar el anagrelide?
- ¿Continúa siendo hoy en día el P32 una opción terapéutica?
- ¿Constituye el ruxolitinib la mejor opción terapéutica tras el fallo a hidroxiurea?



# Ruxolitinib versus Interferon in RESPONSE trials



- La mayoría de pacientes tratados con IFN se cruzaron a ruxolitinib a partir de la semana 32

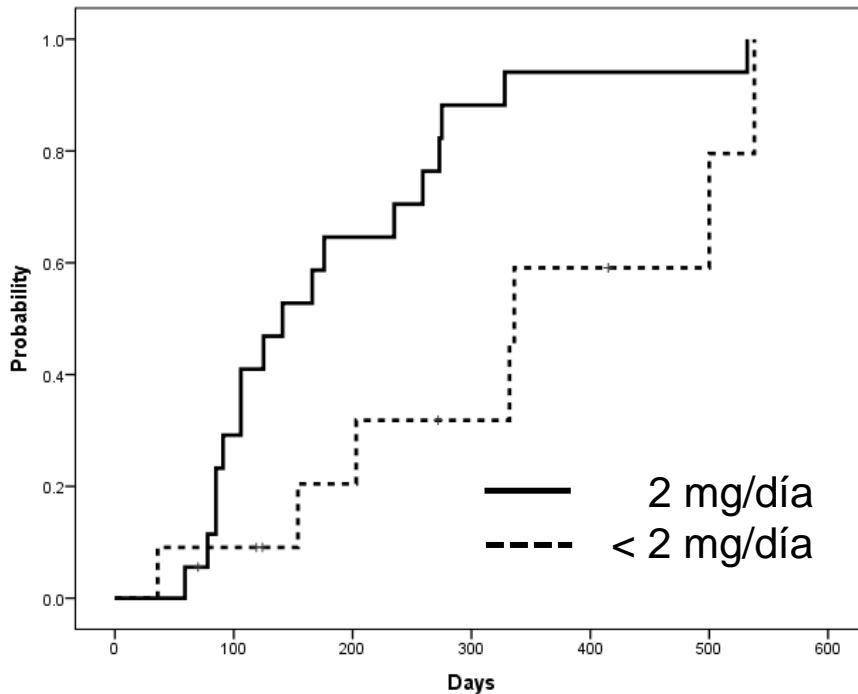
# Controversias en segunda línea

- ¿Es adecuado ofrecer interferón a un paciente tratado con hidroxiurea que presenta resistencia/intolerancia?
- ¿Qué pacientes serían candidatos a busulfán?
- ¿Qué papel podría jugar el anagrelide?
- ¿Continúa siendo hoy en día el P32 una opción terapéutica?
- ¿Constituye el ruxolitinib la mejor opción terapéutica tras el fallo a hidroxiurea?

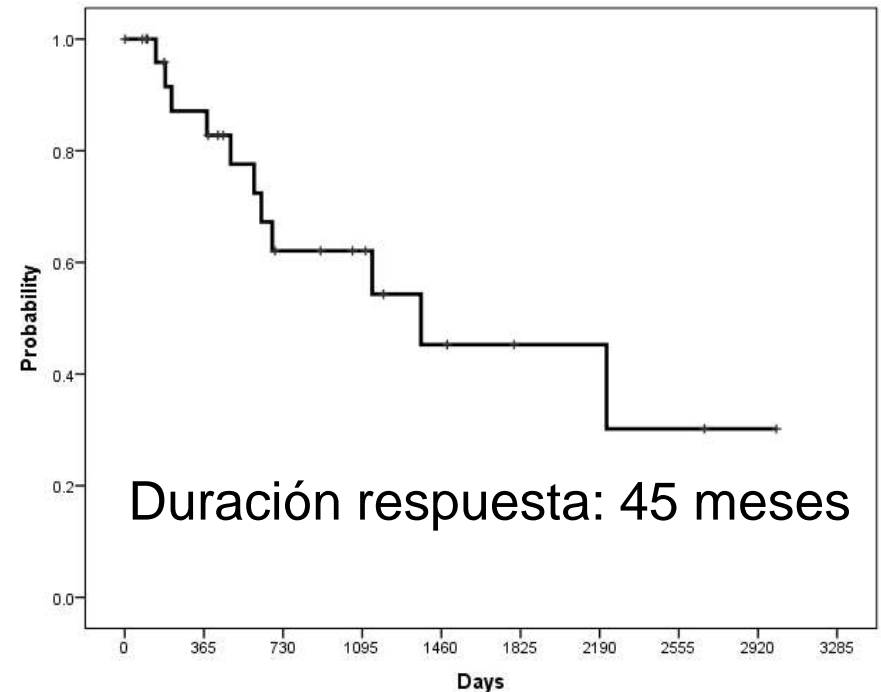
# Busulfán en segunda línea

N = 36 PV 15, TE 21

## Tiempo hasta RHC



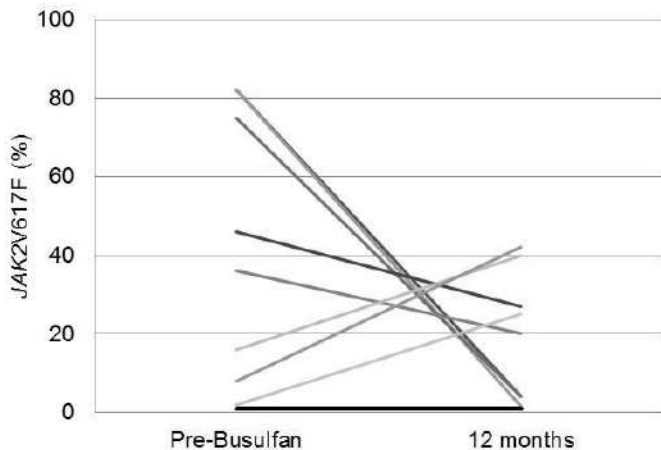
## Duración RHC



- RHC: 83%
- Tiempo hasta respuesta: 203 días

RHC: Hto < 45% sin flebotomías, leucocitos <  $10 \times 10^9/L$ , plaquetas <  $400 \times 10^9/L$

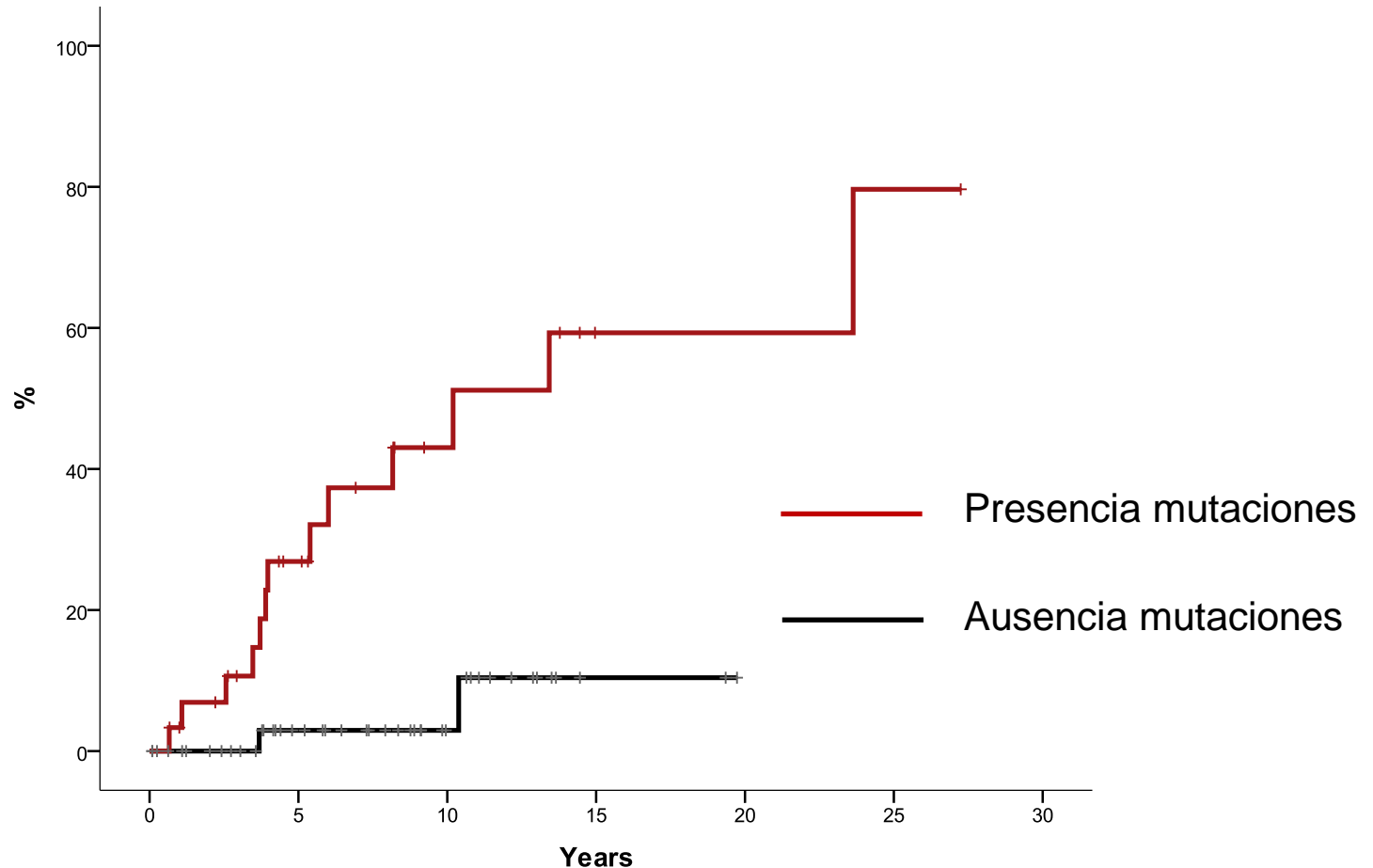
# Toxicidad y transformación



	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Diagnóstico	PV	ET	ET
Edad al diagnóstico	70	76	74
JAK2V617F al diagnóstico	80%	20%	Negativo
Terapia previa	Hu (7 años)	Hu (3 años)	P32 (2 dosis) Hu 1 mes
Tiempo desde diagnóstico hasta Bu	8 años	5 años	2 años
Duración del Bu	7 meses	18 meses	24 meses
Tiempo desde inicio Bu a transformación	Bajo busulfán	2.5 años	6 años
Diagnóstico de la transformación	Leucemia aguda indiferenciada	Leucemia aguda monoblástica	Síndrome mielodisplásico
Citogenética	Normal	-7	Normal
JAK2V617F	Negativo	Negativo	Negativo
Otras mutaciones	IDH2	TET2 SRSF2	TET2 ASXL1

- Toxicidad hematológica: 22%
- Incidencia de LA: 2.5 eventos x100 años/persona

# Desarrollo de citopenias bajo hidroxiurea



Mutaciones asociadas con el desarrollo de citopenias bajo HU:

- DNMT3A, SRSF2, TP53, RUNX1

# Selección del paciente candidato a busulfán en segunda línea

- Edad > 70 años
- Ausencia de mutaciones adversas
- Toxicidad extra-hematológica por hidroxiurea
- Buena disposición para realizar controles frecuentes
- Adecuada adherencia al tratamiento
- Tratamiento combinado si trombocitosis extrema (anagrelide)

# Controversias en segunda línea

- ¿Es adecuado ofrecer interferón a un paciente tratado con hidroxiurea que presenta resistencia/intolerancia?
- ¿Qué pacientes serían candidatos a busulfán?
- ¿Qué papel podría jugar el anagrelide?
- ¿Continúa siendo hoy en día el P32 una opción terapéutica?
- ¿Constituye el ruxolitinib la mejor opción terapéutica tras el fallo a hidroxiurea?

# Anagrelide: Registro PV

- Anagrelide en segunda línea en 44/1199 (4%) pacientes
  - Respuesta inadecuada a HU n=23
  - Toxicidad extrahematológica por HU n=21
- Anagrelide en monoterapia n= 26 (resto Hu + Ag)
- Eficacia:
  - Normalización plaquetas 42% a 18 meses (67% mantenidas)
  - Control hematocrito: 60% a 18 meses (70% mantenidas)
  - Disminución esplenomegalia: 0%. Progresión esplenomegalia: n=9
- Seguridad
  - Efectos adversos 36%.
  - Probabilidad de mielofibrosis 32% a 5 años
  - Incidencia trombosis y hemorragia similar a otros tratamientos



# Fósforo radioactivo

- First-line or second-line: patients  $\geq 75$  years
- Initial dose: 2,7 mCi/m<sup>2</sup> (maximum dose: 5 mCi)
- Response evaluation at 3 months
- Maximum 3 doses per year, (Maximum annual dose: 15 mCi)
- Effective in preventing thrombosis
- Proven leukemogenic effect

# Controversias en segunda línea

- ¿Es adecuado ofrecer interferón a un paciente tratado con hidroxiurea que presenta resistencia/intolerancia?
- ¿Qué pacientes serían candidatos a busulfán?
- ¿Qué papel podría jugar el anagrelide?
- ¿Continúa siendo hoy en día el P32 una opción terapéutica?
- **¿Constituye el ruxolitinib la mejor opción terapéutica tras el fallo a hidroxiurea?**

# Hidroxiurea

**Sintomatología  
constitucional  
Esplenomegalia  
Citopenias**

**Altas dosis de Hu  
para control Hto**

**Trombocitosis  
aislada**

**Toxicidad extra-  
hematológica**

**Ruxolitinib**

**Ruxolitinib  
Interferón**

**Anagrelide**

**Ruxolitinib  
Busulfán  
Interferón**

La leucocitosis aislada no es un criterio suficiente para cambiar el tratamiento  
Descartar la transformación de la enfermedad en caso de resistencia/intolerancia a Hu

# Conclusiones

- La elección del tratamiento de segunda línea tiene que adaptarse a las características del paciente
- La hidroxiurea es la opción habitual en pacientes que se han tratado en primera línea con interferón si bien no hay estudios que hayan evaluado este aspecto
- El papel del interferón en segunda línea después de hidroxiurea no está bien definido
- El busulfán requiere experiencia en el manejo y una adecuada selección del paciente
- Ruxolitinib constituye una nueva alternativa para pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a hidroxiurea con un adecuado perfil de eficacia y seguridad