

CURSO

Meet the expert

Resistencia/Intolerancia a Hidroxiurea en Trombocitemia Esencial

Dra. Anna Angona
Hospital del Mar, Barcelona

Curso *Meet the Expert*
Madrid, 6 y 7 de junio 2019



Caso Clínico

- Mujer 71 años
- No tabaquismo
- Antecedentes patológicos: HTA, osteoporosis, migraña
- Consulta por trombocitosis persistente (2006)
- Analítica:

Hb 133 g/L	Plaquetas $1072 \times 10^9/L$
Hto 0,40L/L	Leucocitos $6,3 \times 10^9/L$
VCM 90 fl	
- *JAK2* no mutado, *MPL* W515L/L no mutado (2017), *HUMARA* clonal
- BMO: compatible con TE

Caso Clínico

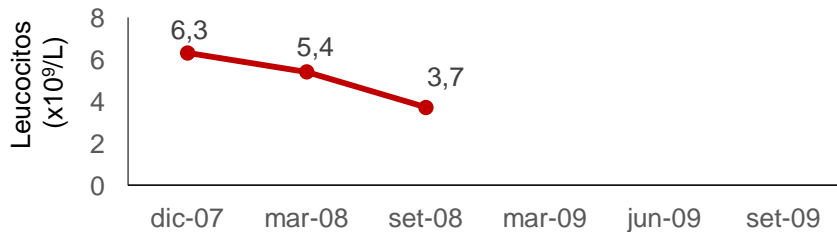
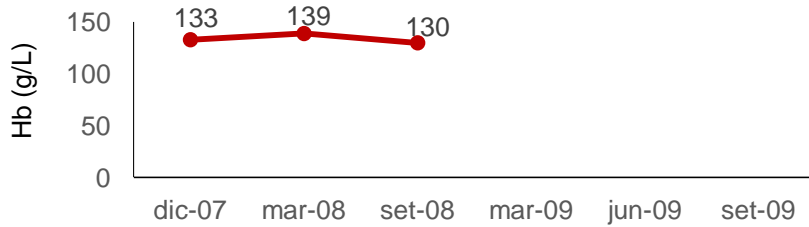
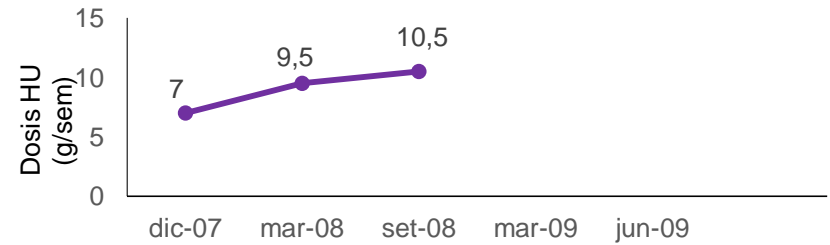
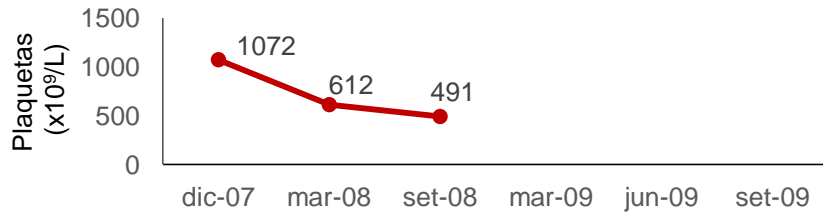
- Mujer 71 años
- No tabaquismo
- Antecedentes patológicos: HTA, osteoporosis, migraña
- Consulta por trombocitosis persistente (2006)
- Analítica:

Hb 133 g/L	Plaquetas $1072 \times 10^9/L$
Hto 0,40L/L	Leucocitos $6,3 \times 10^9/L$
VCM 90 fl	
- *JAK2* no mutado, *MPL* W515L/L no mutado (2017), *HUMARA* clonal
- BMO: compatible con TE

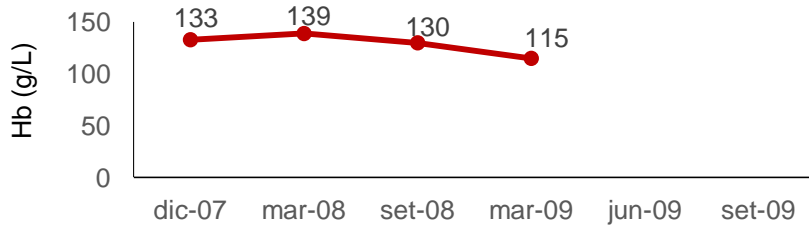
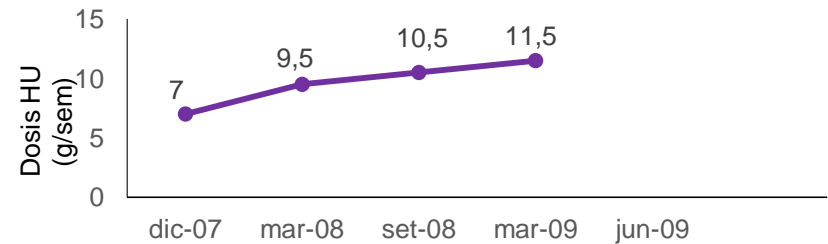
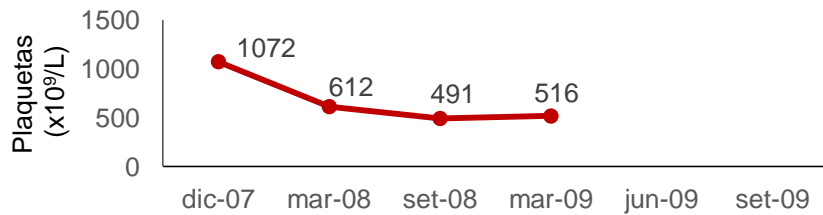
TROMBOCITEMIA ESENCIAL *JAK2* y *MPL* no mutado

Hidroxiurea + AAS 100mg/día

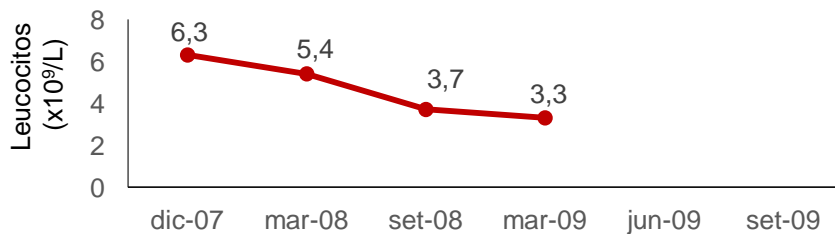
Caso Clínico



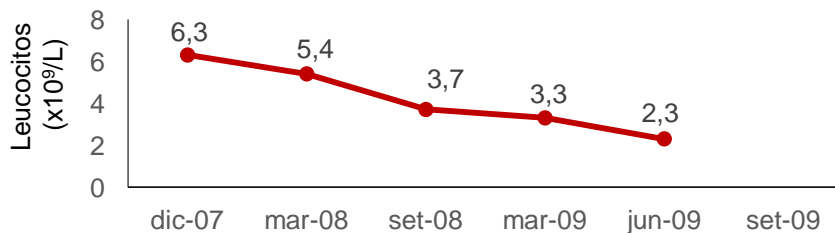
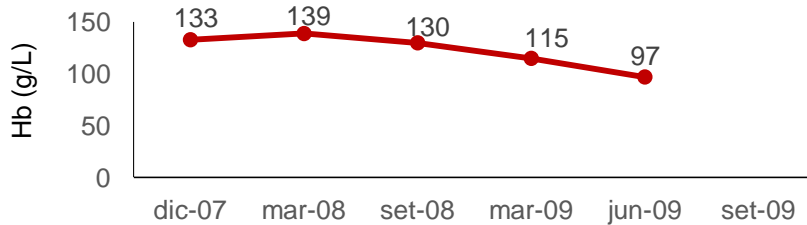
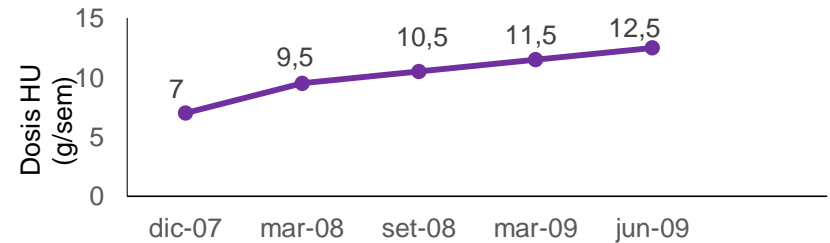
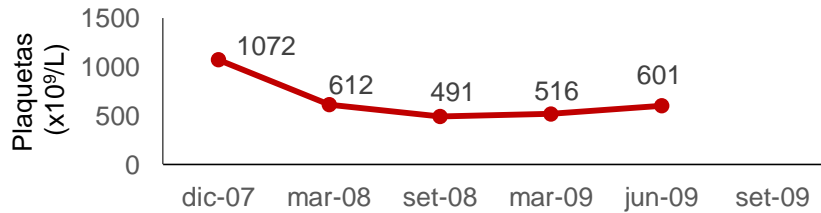
Caso Clínico



- Marzo 2009: Úlceras orales → Intolerancia



Caso Clínico



- Marzo 2009: Úlceras orales → Intolerancia
- Junio 2009: Resistencia
 - Plaquetas > 400x10⁹/L y WBC < 2,5x10⁹/L
 - Plaquetas > 400x10⁹/L y Hb < 100g/L

Criterios de resistencia/Intolerancia a hidroxiurea en TE (ELN)

1. Plaquetas $>600 \times 10^9/L$ tras 3 meses con HU ≥ 2 g/día ($\geq 2,5$ g/día si > 80 kg)
2. Plaquetas $>400 \times 10^9/L$ y leucocitos $<2,5 \times 10^9/L$ a cualquier dosis de HU
3. Plaquetas $>400 \times 10^9/L$ y hemoglobina <100 g/L a cualquier dosis de HU
4. Presencia de úlceras en piernas u otras manifestaciones cutáneomucosas inaceptables
5. Fiebre relacionada con HU

La definición de resistencia/intolerancia exige el cumplimiento de un criterio como mínimo

ELN: European LeukemiaNet

HU: Hidroxiurea

Criterios de resistencia/Intolerancia a hidroxiurea en TE (ELN)

1. Plaquetas $>600 \times 10^9/L$ tras 3 meses con HU ≥ 2 g/día ($\geq 2,5$ g/día si > 80 kg)
2. Plaquetas $>400 \times 10^9/L$ y leucocitos $<2,5 \times 10^9/L$ a cualquier dosis de HU
3. Plaquetas $>400 \times 10^9/L$ y hemoglobina <100 g/L a cualquier dosis de HU
4. Presencia de úlceras en piernas u otras manifestaciones cutáneomucosas inaceptables
5. Fiebre relacionada con HU

La definición de resistencia/intolerancia exige el cumplimiento de un criterio como mínimo

ELN: European LeukemiaNet

HU: Hidroxiurea

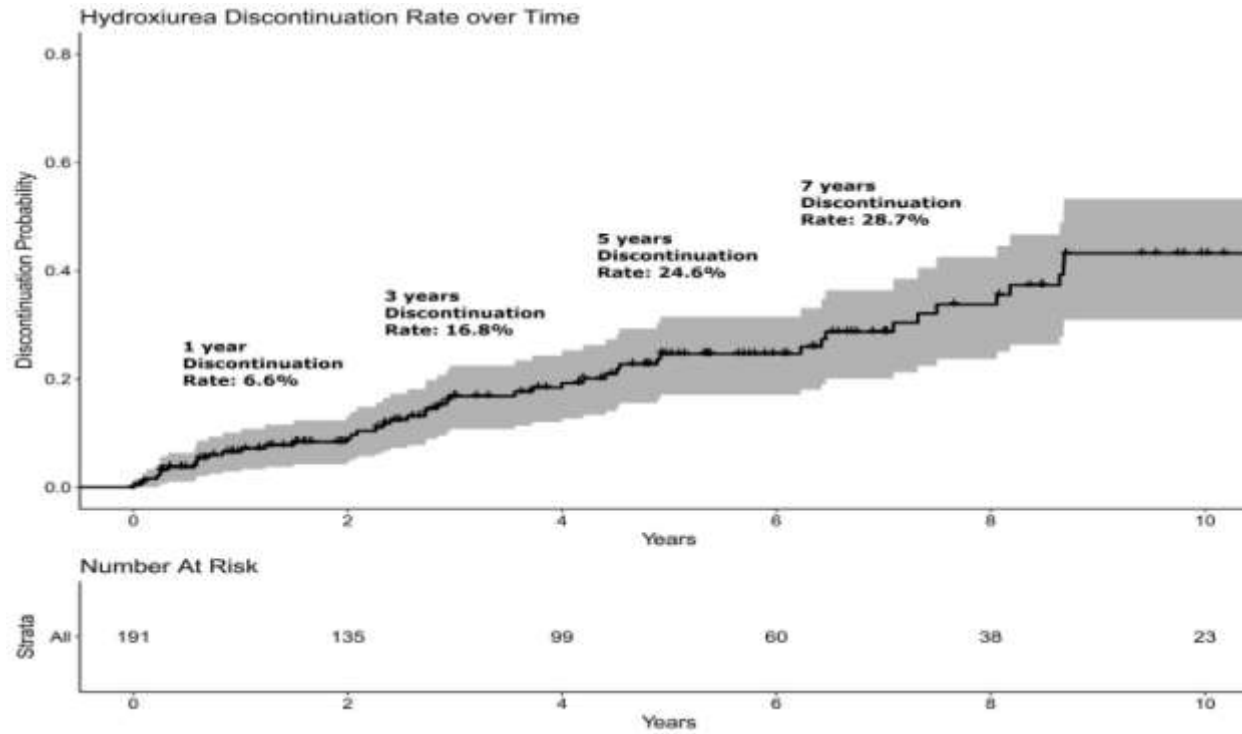
Tratamiento citorreductor: recomendaciones ELN 2018

	Primera linea	Seguna linea
Hidroxiurea	+	
Interferon- α	+	+ ¹
Anagrelide		+ ¹

¹ Si refractariedad o intolerancia a la primera línea con HU

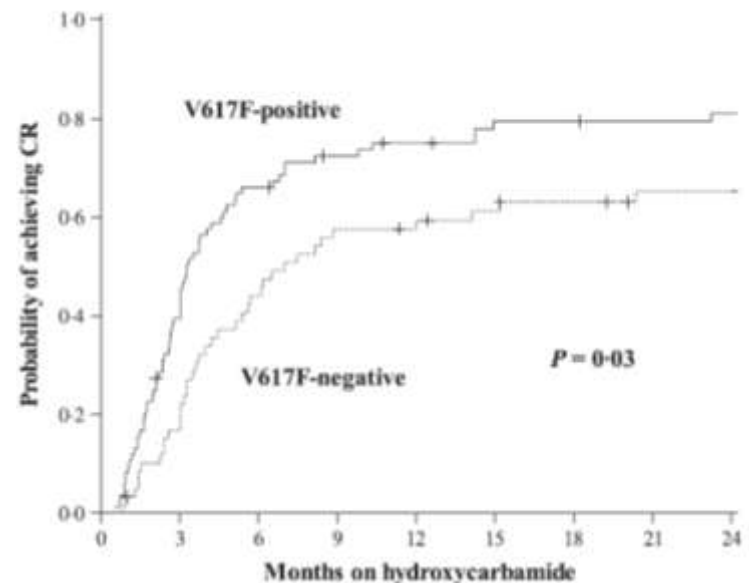
Porcentaje de respuestas con HU en la TE (ELN 2009)

	Carobbio <i>et al.</i>	Hernández-Boluda <i>et al.</i>
Número de pacientes	416	166
Respuesta hematológica completa	25%	81%
Respuesta hematológica parcial	58%	15%
No respuesta	17%	4%
Discontinuación	4%	18%
Resistencia/Intolerancia	—	20%
Taxa de trombosis	1.66% pt/y	2.4% pt/y
	Objetivo: plaquetas < 600x10 ⁹ /L	Objetivo: plaquetas < 400x10 ⁹ /L



Aplicación de los criterios de resistencia/intolerancia a la HU de la ELN en una serie de 166 TE

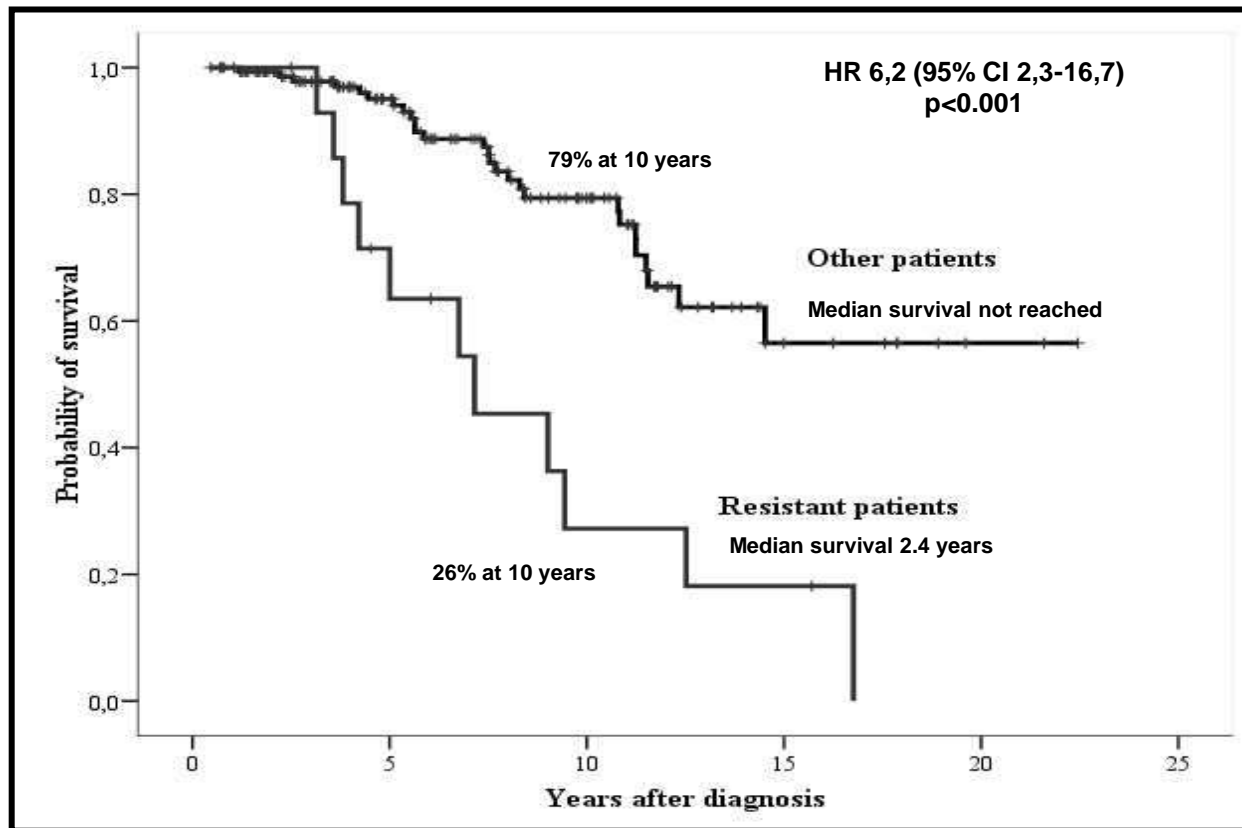
- N=166
- Mediana de tiempo tratamiento HU: 4,5 años (0,1-21)
- Respuestas ELN: RC 134/166, RP 25/166
- Factores asociados a RC:
 - > 70 años
 - Ausencia esplenomegalia
 - Leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$
 - *JAK2V617F* pos



Aplicación de los criterios de resistencia/intolerancia a la HU de la ELN en una serie de 166 TE

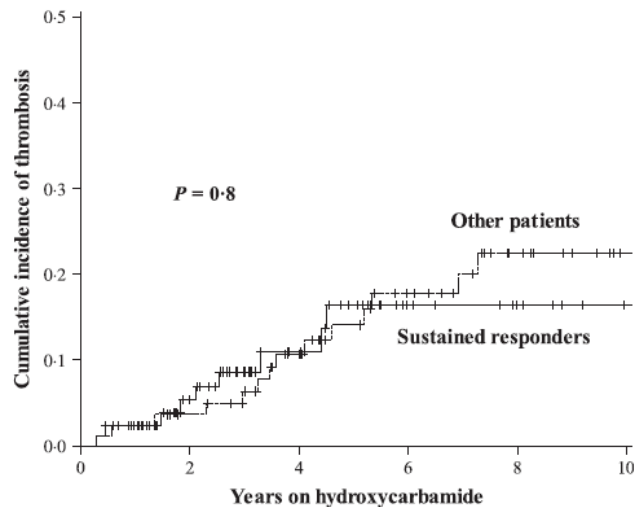
Criteria	Número paciente	Tiempo desde inicio HU (meses)
Plaquetas $>600 \times 10^9/L$ tras 3 meses con HU ≥ 2 g/día	0	-
Plaquetas $>400 \times 10^9/L$ y leucocitos $<2,5 \times 10^9/L$ a cualquier dosis de HU	3	97 (27-168)
Plaquetas $>400 \times 10^9/L$ y hemoglobina <100 g/L a cualquier dosis de HU	15	45 (4-171)
Úlceras en piernas u otras manifestaciones cutáneomucosas inaceptables	20	31 (1-115)
Fiebre relacionada con HU	1	32
≥ 1 criterio, número pacientes (%)	33 (20%)	

Probabilidad de supervivencia de acuerdo con los criterios de resistencia ELN en una serie de 166 pacientes



Evolución clínica de acuerdo con los criterios de resistencia ELN en una serie de 166 pacientes

Probabilidad de trombosis



Probabilidad de transformación a MF

N=11 pacientes

Probabilidad de MFpTE: 13% a los 10a

Resistencia HU: 7/15 (47%)

No resistencia HU: 4/151 (3%)

$p < 0,001$

Incidencia de trombosis: 2,4% paciente/año

Factores asociados a mayor probabilidad de trombosis:

- Historia de trombosis
- Leucocitos $> 10 \times 10^9/L$

Causas de intolerancia a la HU en una serie de 166 pacientes con TE

	Número de pacientes
Toxicidad extrahematológica	20 (12%)
Úlceras maleolares	12
Mucositis/aftas	4
Alopecia	2
Intolerancia gastrointestinal	1
Carcinoma escamoso	1
Fiebre relacionada con HU	1
Tiempo con HU, años (rango)	4.5 (0.1-21)

* Coexistencia de resistencia y toxicidad cutánea: 2/166 pacientes

Toxicidad cutánea relacionada con la HU en las NMP

- N= 151 (TE n=55, PV n=55, MF n=41)
- Tratamiento: HU n=120, ruxolitinib n=59, anagrelide n=39, PEG-IFN α n=28

	HU ¹	No HU ²	<i>p</i>
Frecuencia de alteraciones cutáneas, n (%)	52/120 (43%)	9/126 (7%)	0,0001
Discontinuación tratamiento por toxicidad cutánea, n (%) ³	6/120 (13%)	3/126 (2%)	0,014

¹ mediana de tiempo de exposición a la HU: 46 meses (1-252)

² mediana de tiempo de exposición a fármacos no HU: 24 meses (1-216)

³ úlceras (n=6), fototoxicidad/eritrodermia (n=5), queratosis actínica (n=3), xerostomia (n=2), cáncer cutáneo (carcinoma basocelular n=3, melanoma n=1)

Toxicidad cutánea relacionada con la HU en PV/TE

- N= 110 (TE n=74, PV n=36)
- Prospectivo (basal y cada 6 meses)
- Eventos cutáneos adversos: queratosis actínicas, úlceras maleolares, alopecia, hiperpigmentación piel/uñas, aftas, mucositis, carcinoma no melanoma, otras

Eventos cutáneos adversos

	Basal	Durante seguimiento	
	Núm pacientes (%)	Núm pacientes (%)	Número total eventos
Queratosis actínicas	13 (11,8)	32 (29)	103
Aftas/mucositis	—	24 (21,8)	26
Alopecia	—	15 (13,6)	15
Hiperpigmentación uñas/piel	—	10 (9,1)	11
Carcinoma escamoso	3 (2,7)	8 (7,3)	15
Carcinoma basocelular	8 (7,3)	9 (8,2)	9
Úlceras	4 (3,6)	7 (6,4)	8
Otros	—	7 (6,4)	8

- 66/110 (60%) pacientes presentaron algún evento cutáneo adverso
- 14/66 (21%) pacientes presentaron evento cutáneos adversos graves

Tratamiento citorreductor: recomendaciones ELN 2018

	Primera linea	Seguna linea
Hidroxiurea	+	
Interferon- α	+	+ ¹
Anagrelide		+ ¹

¹ Si refractariedad o intolerancia a la primera línea con HU

Tratamiento citorreductor: recomendaciones ELN 2018

	Primera linea	Seguna linea
Hidroxiurea	+	
Interferon- α	+	+ ¹
Anagrelide		+ ¹

¹ Si refractariedad o intolerancia a la primera línea con HU

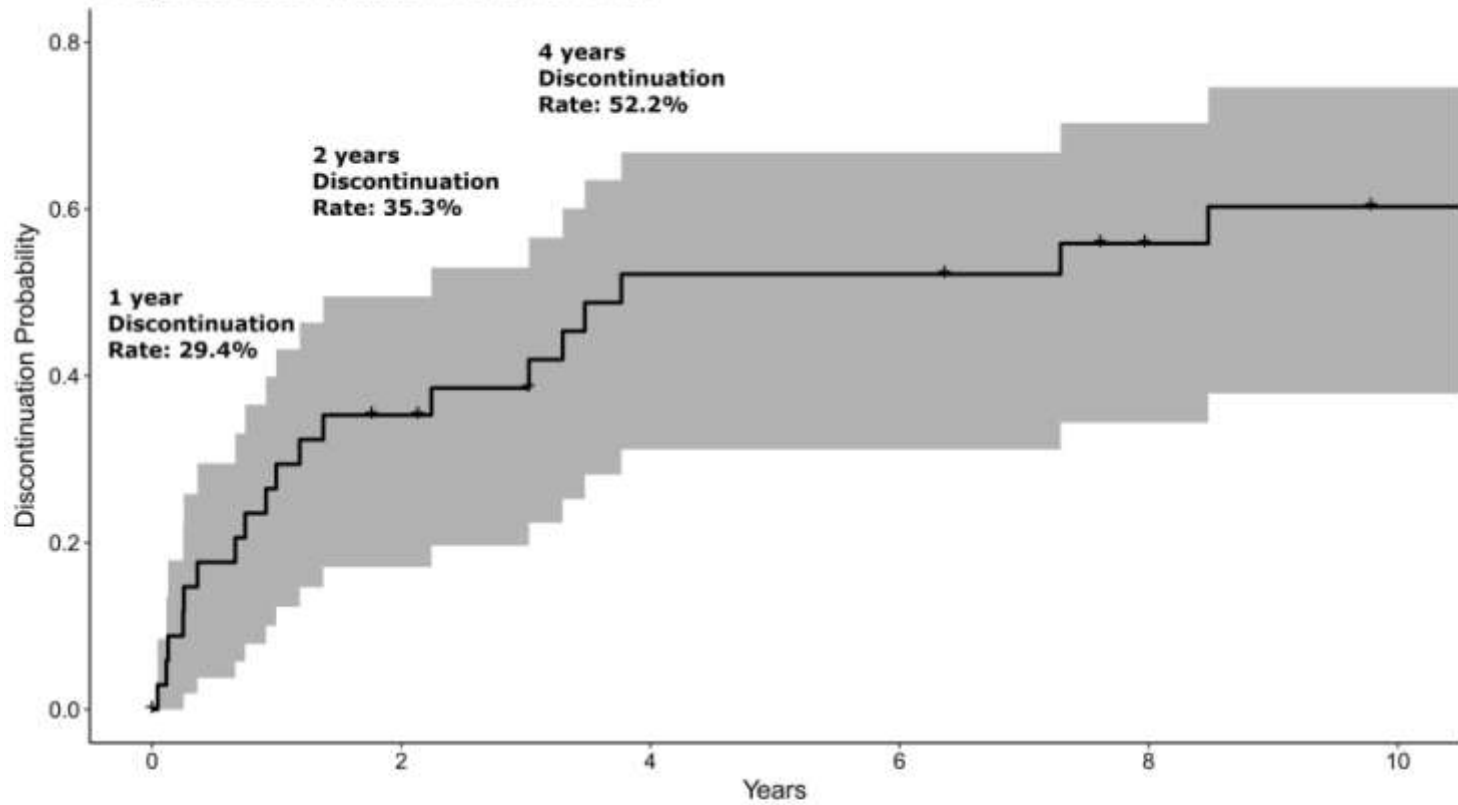
Busulfán
Inhibidor JAK1/2

Porcentaje de respuestas con Angrelide en la TE (ELN 2009)

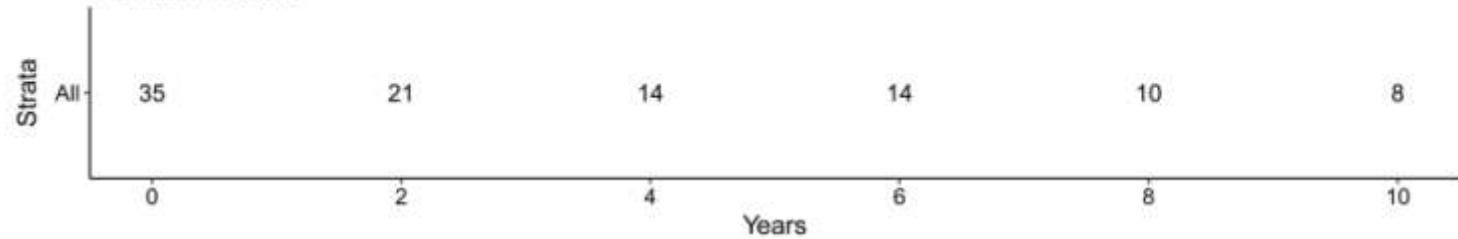
	Hernández-Boluda <i>et al.</i>	Mela Osorio <i>et al.</i>
Número de pacientes	154*	67
Respuesta hematológica completa	56%	49%
Respuesta hematológica parcial	30,5%	46%
No respuesta	13,5%	5%
Discontinuación	43%	39%
Taxa de trombosis	2,4% pt/y	1,0% pt/y

* Ag 1ª línea: 56%

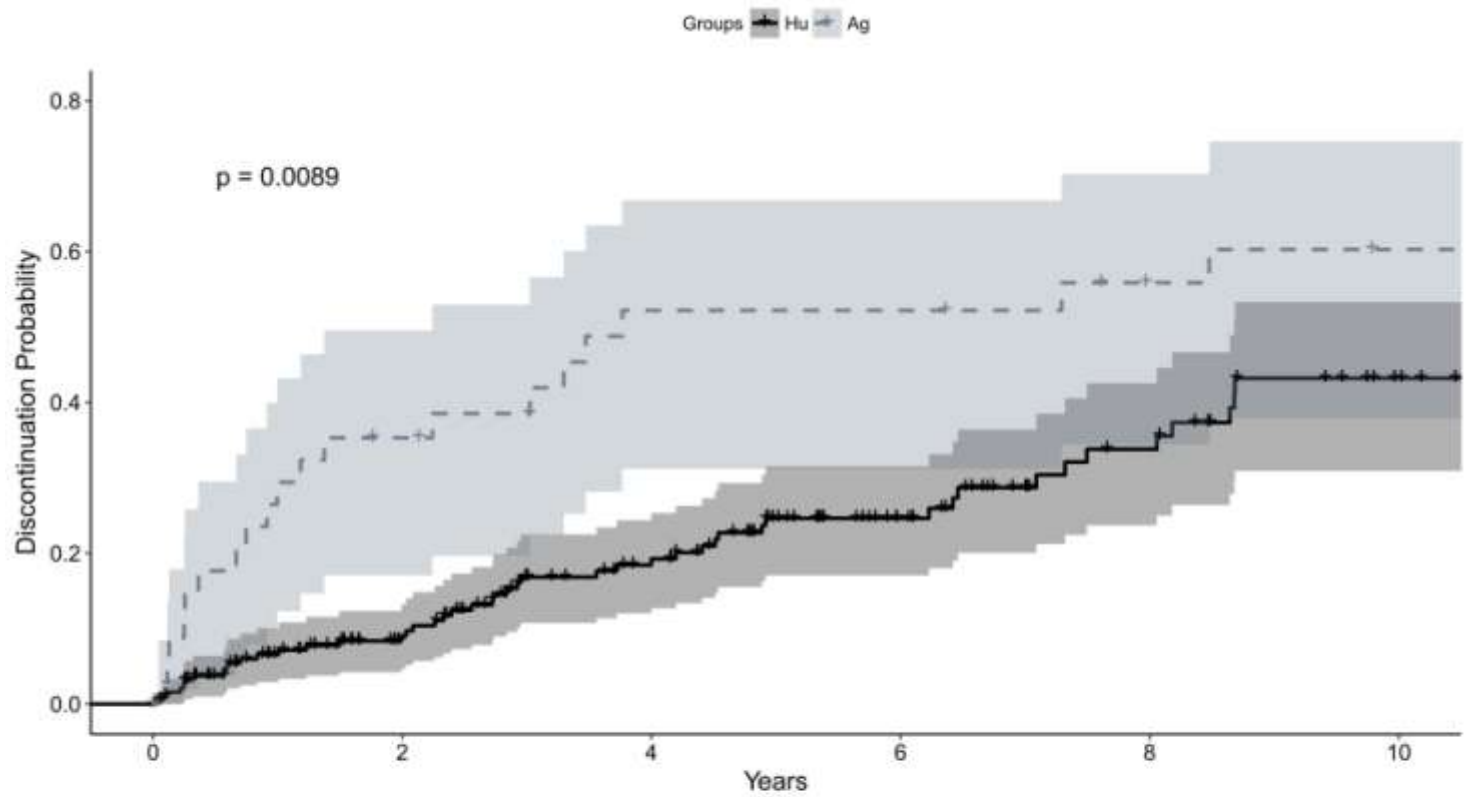
Anagrelide Discontinuation Rate over Time



Number At Risk



Discontinuation Rate over Time



Number At Risk

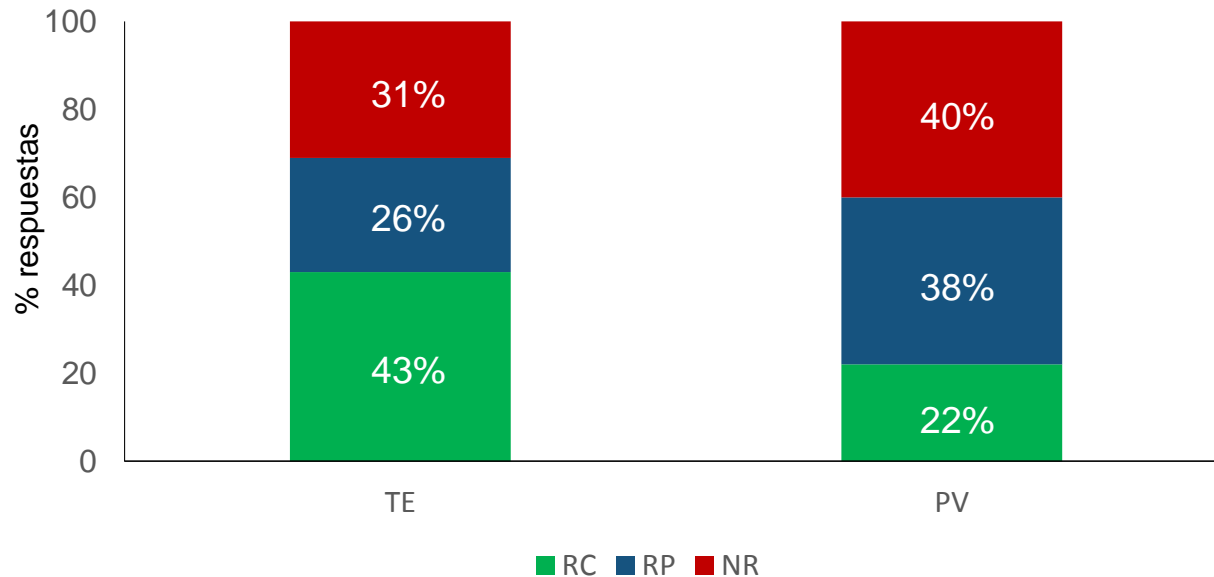
Years	0	2	4	6	8	10
Hu	191	135	99	60	38	23
Ag	35	21	14	14	10	8

MPD-RC Phase 2 Trial

PEG-IFN-2 α en pacientes resistentes/intolerantes a HU

- TE (n=65) y PV (n=50) de alto riesgo resistentes/intolerantes a HU
- PEG-IFN α 2a: dosis inicial 45 mcg/sem
máxima dosis 180 mcg/sem
dosis media (TE) 100 mcg/sem

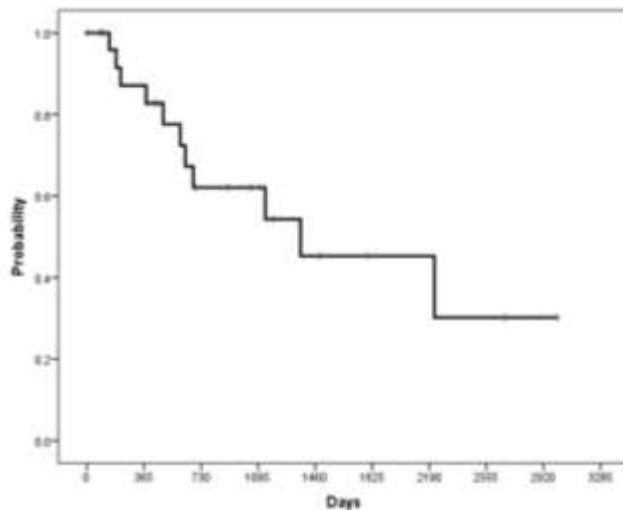
Respuesta hematológica a los 12 meses



Busulfán en pacientes con TE/PV resistentes/intolerantes a HU

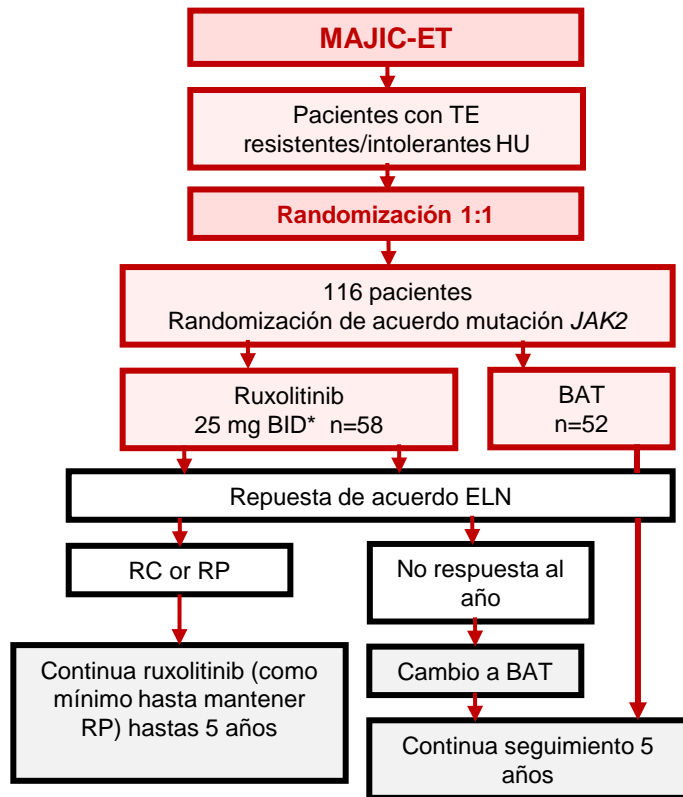
- Número de pacientes: 21 TE y 15 PV
- Indicación de Bu: intolerancia n=34, resistencia n=2
- Respuesta hematológica completa: 83% (mediana de tiempo hasta RHC 6,7 meses)

Duración de la RHC



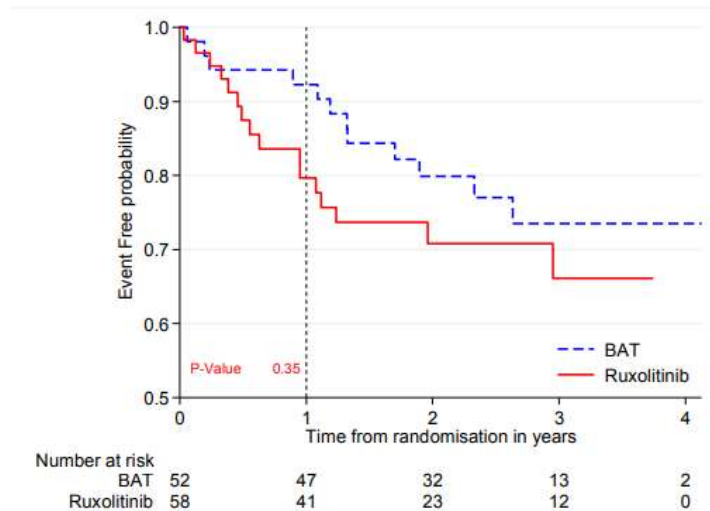
- Discontinuación: 27/36 (75%)
RHC: 18/27 (67%)
Toxicidad hematológica: 8/27 (30%)
Transformación: 1/27 (3%)
- Probabilidad de Sx a los 2 años: 85%
- Probabilidad de trombosis a los 2 años: 11%
- Probabilidad de LAM/SMDa los 2 años: 10%

Ruxolitinib vs BAT en pacientes con TE resistentes/intolerantes a HU



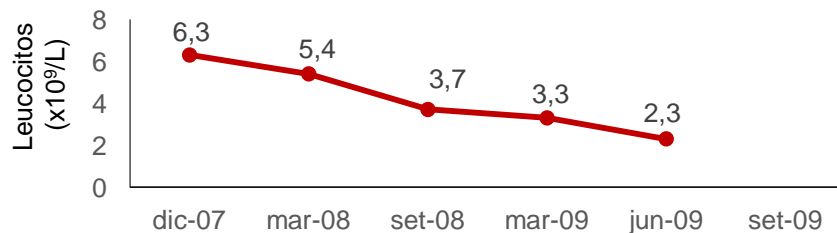
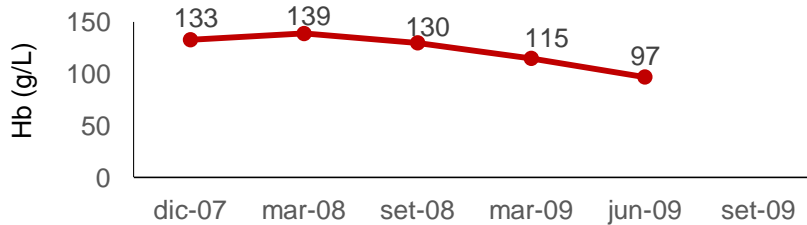
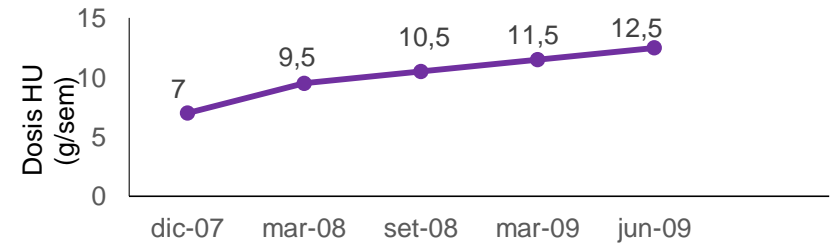
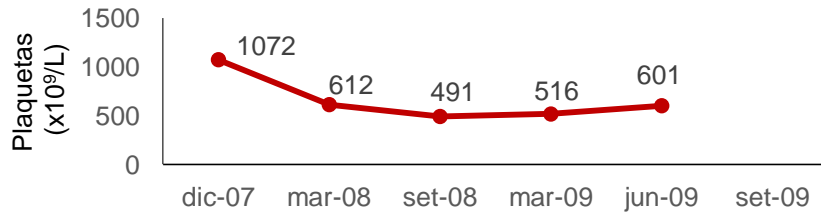
* 20 mg BID si plaquetas 100-200x10⁹/L
HU: hidroxiaurea

Tiempo hasta el primer evento trombotico, hemorrágico o transformación de acuerdo con el tratamiento



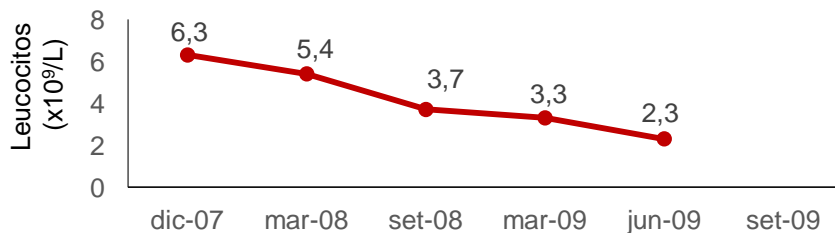
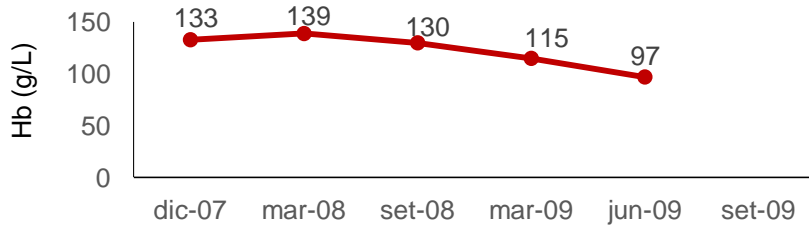
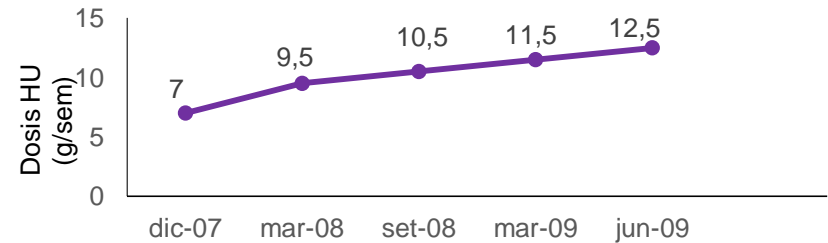
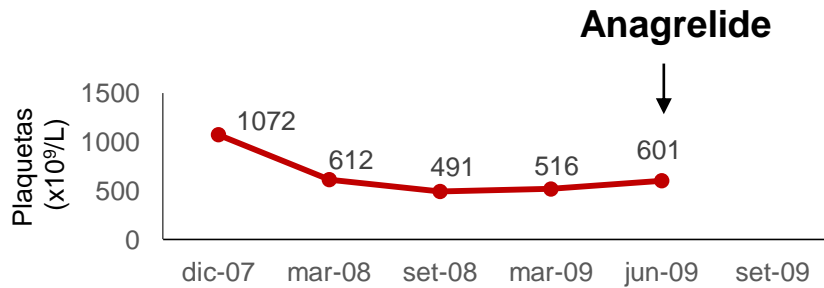
- RC al año: Ruxolitinib 46,5%, BAT 44,2%
- No diferencias en RHC al año
- No diferencias en Sx
- No diferencias en transformación, trombosis y hemorragia

Caso Clínico



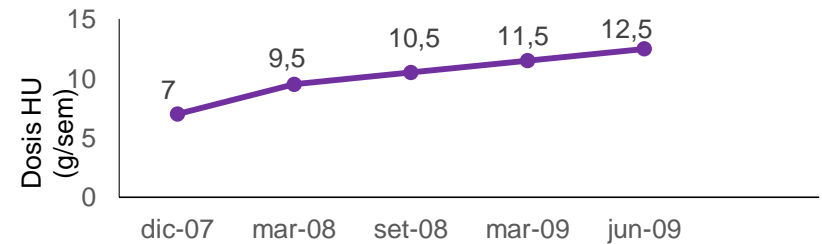
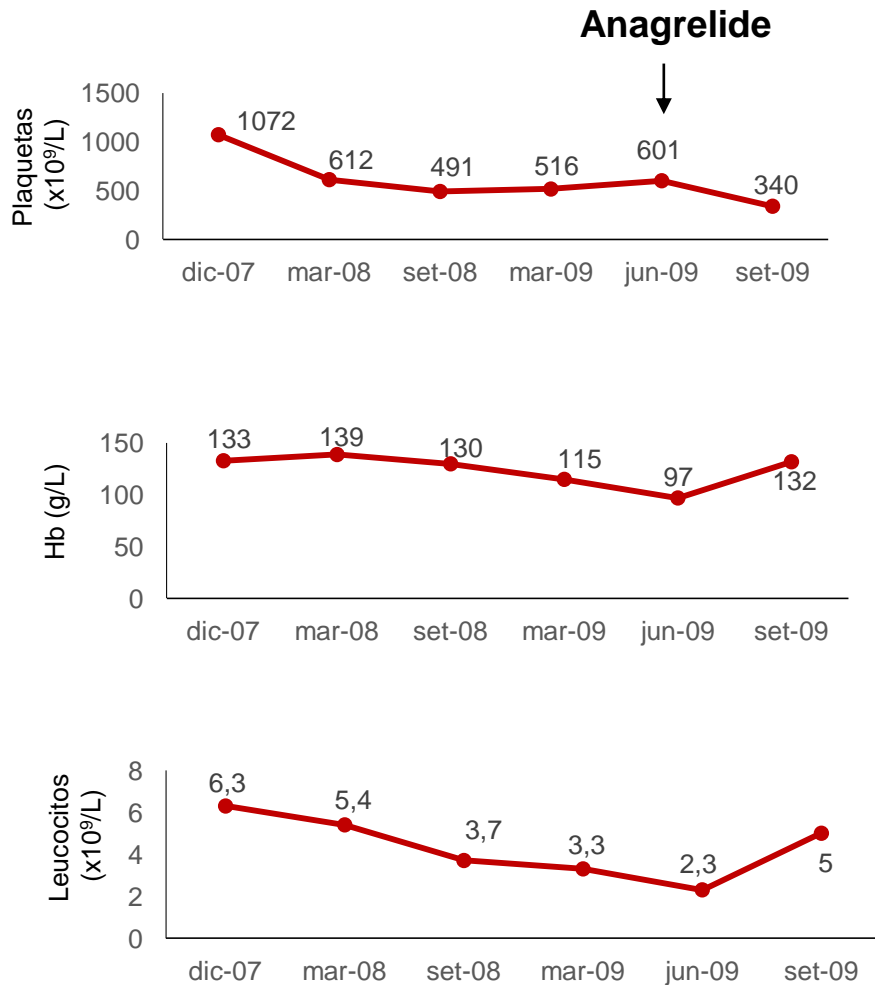
- Marzo 2009: Úlceras orales → Intolerancia
- Junio 2009: Resistencia
 - Plaquetas > 400x10⁹/L y WBC < 2,5x10⁹/L
 - Plaquetas > 400x10⁹/L y Hb < 100g/L

Caso Clínico



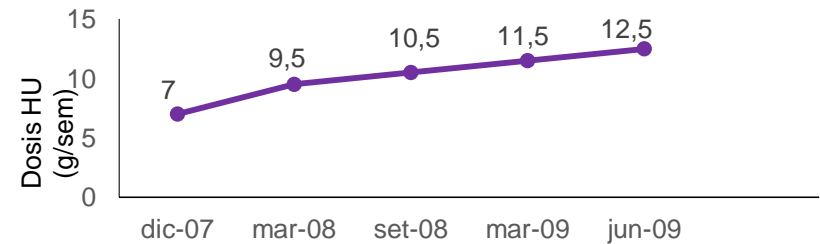
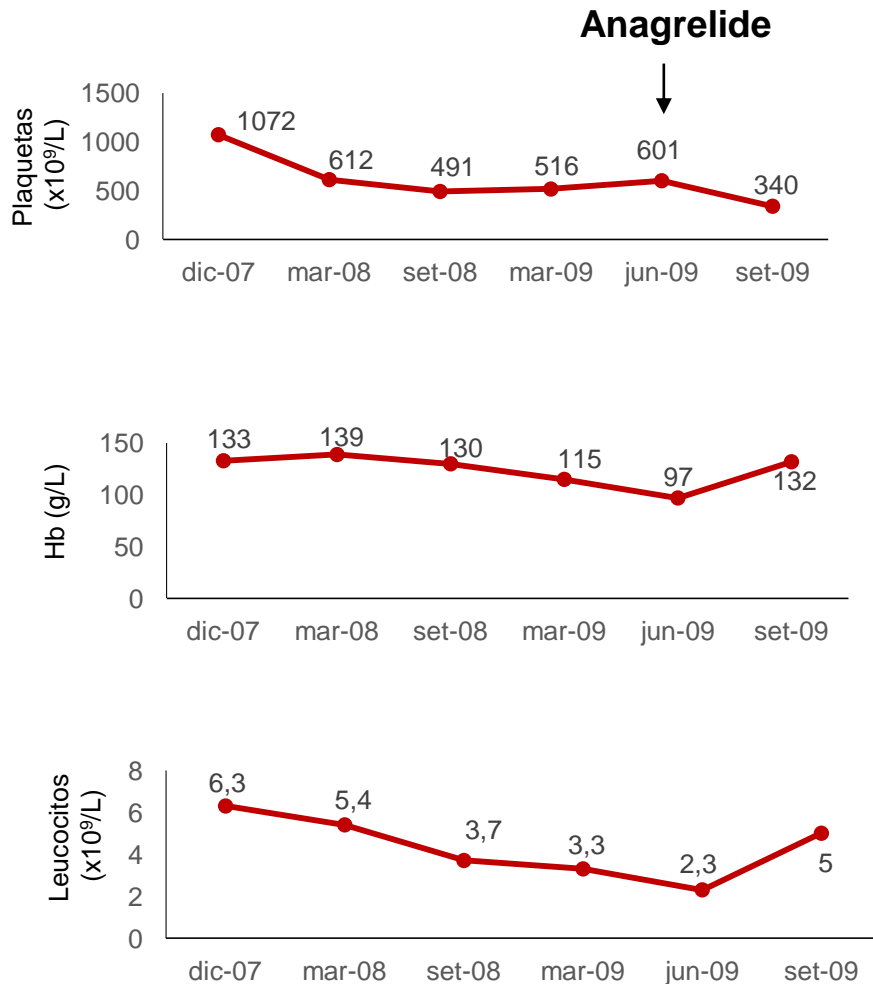
- Marzo 2009: Úlceras orales → Intolerancia
- Junio 2009: Resistencia
 - Plaquetas $> 400 \times 10^9/L$ y WBC $< 2,5 \times 10^9/L$
 - Plaquetas $> 400 \times 10^9/L$ y Hb $< 100g/L$

Caso Clínico



- Marzo 2009: Úlceras orales → Intolerancia
- Junio 2009: Resistencia
 - Plaquetas $> 400 \times 10^9/L$ y WBC $< 2,5 \times 10^9/L$
 - Plaquetas $> 400 \times 10^9/L$ y Hb $< 100 g/L$

Caso Clínico



- Marzo 2009: Úlceras orales → Intolerancia
- Junio 2009: Resistencia
 - Plaquetas $> 400 \times 10^9/L$ y WBC $< 2,5 \times 10^9/L$
 - Plaquetas $> 400 \times 10^9/L$ y Hb $< 100 g/L$

2014: CALR no mutada
2016: MPL S204P

Caso Clínico

Última visita: enero 2019

- Asintomática
- No efectos secundarios relacionados con anagrelide
- No esplenomegalia
- Analítica:

Hb 142 g/L	Plaquetas $231 \times 10^9/L$
Hto 0,46 L/L	Leucocitos $6,9 \times 10^9/L$ (no SLE)
VCM 91 fl	
- Estudio NGS: no mutaciones adicionales

Caso Clínico

Última visita: enero 2019

- Asintomática
- No efectos secundarios relacionados con anagrelide
- No esplenomegalia

• Analítica:

Hb 142 g/L

Hto 0,46 L/L

VCM 91 fl

Plaquetas $231 \times 10^9/L$

Leucocitos $6,9 \times 10^9/L$ (no SLE)

- Estudio NGS: no mutaciones adicionales

TROMBOCITEMIA ESENCIAL *MPL* S204P resistente a HU

Anagrelide 0,5mg/12h + AAS 100mg/día

CURSO

Meet the expert



Muchas gracias!



Aplicación de los criterios de resistencia/intolerancia a la HU de la ELN en una serie de 166 TE

ELN definitions. Moreover, all patients developing leucopenia ($<2.5 \times 10^9/l$) on HC therapy had previously experienced anaemia (Hb < 100 g/l), and therefore this criterion failed to identify any additional resistant patients. These findings suggest that the current ELN criteria for resistance to HC might be improved with some modifications. Thus, we propose a definition of resistance to HC based on the presence of a platelet count $>600 \times 10^9/l$ after 3 months of at least 2 g/d of HC or at a lower dose if concomitant side effects preclude a dose increase, and/or on the detection of anaemia (Hb < 100 g/l) together with thrombocytosis ($>400 \times 10^9/l$) at any time during treatment.

Tipo y frecuencia del primer evento cutáneo adverso

Categoría	Número pacientes
Aftas y mucositis	20 (30,3%)
Queratosis actínicas	19 (28,8%)*
Alopecia	12 (18,2%)
Hiperpigmentación	7 (10,6%)
Úlceras maleolares	4 (6,1%)
Carcinoma escamosos	2 (3,0%)**
Otros	2 (3,0%)
Total	66 (100%)

* 4 presentaban queratosis actínicas previamente; ** los 2 pacientes presentaban queratosis actínicas en el momento basal

Mediana de tiempo al primer evento: 21 meses (11-32)