

Polycythaemia vera – Therapeutische Herausforderung HU-Intoleranz rechtzeitig erkennen

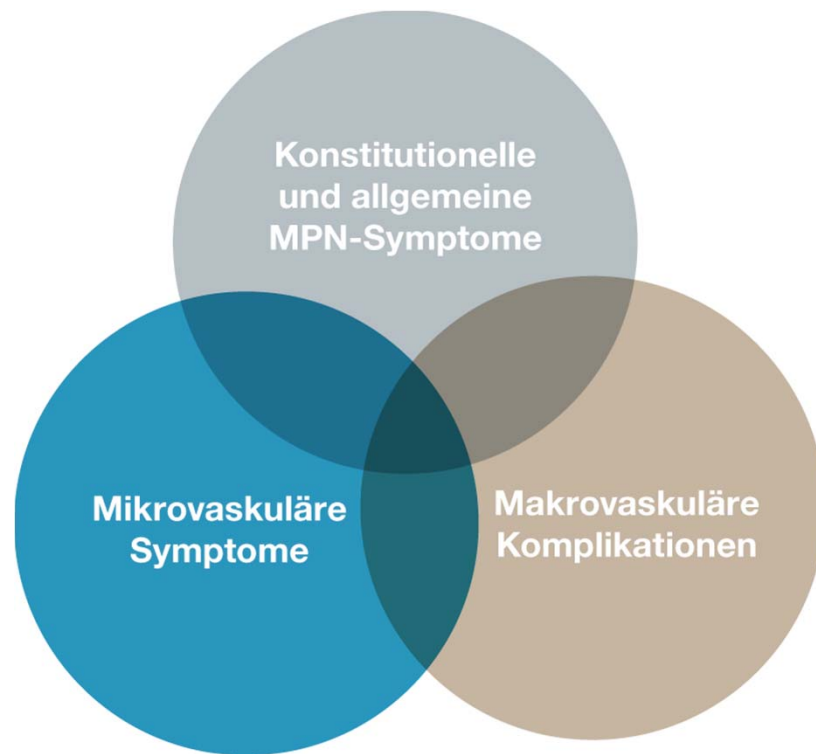
Prof. Dr. med. Martin Griesshammer



Klinik für Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin
Johannes Wesling Klinikum Minden

„Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg unterstützt das Referat. Novartis Pharma GmbH ist jedoch nicht für den Inhalt des Referates verantwortlich. Thema und Inhalt des Referates obliegen der wissenschaftlichen Freiheit des Referenten.“

Polycythaemia vera: Klinisches Bild



Mikrovaskuläre Symptome

- Erythromelalgie
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Sehstörungen
- Parästhesie
- Transiente Ischämien

Konstitutionelle und allgemeine MPN-Symptome

- Fatigue
- Pruritus
- Nachtschweiß
- Knochenschmerzen
- Kachexie
- Fieber
- Splenomegalie

Makrovaskuläre Komplikationen

- Myokardinfarkt
- Instabile Angina pectoris
- Schlaganfall
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (Schaufensterkrankheit)
- Tiefe Venenthrombose
- Lungenembolie
- Intraabdominale Venenthrombose
- Zerebrale Venenthrombose

Therapieziele für Patienten mit Polycythaemia vera¹

- Verringerung des Risikos für thromboembolische Komplikationen und Blutungen
- Symptomkontrolle
- Reduktion der Splenomegalie
- Verringerung des Progressionsrisikos zur sekundären Myelofibrose (Post-PV-MF) und sekundären AML

Behandlungsempfehlungen auf Grundlage des Thromboserisikos (ELN-Leitlinien¹)

Geringes Risiko Alter < 60 Jahre und bisher keine Thrombose	Hohes Risiko Alter > 60 Jahre oder bereits Thrombose		
Niedrig dosierte ASS	Niedrig dosierte ASS		
Aderlass	Aderlass		
	<table border="0"><tr><td data-bbox="949 916 1308 1246">Zytoreduktive Substanzen:<ul style="list-style-type: none">• Hydroxyurea (Hydroxycarbamid)• IFN-alpha*• Busulfan*</td><td data-bbox="1429 916 1939 1278">Indiziert bei:<ul style="list-style-type: none">• Splenomegalie• Zunehmender Leuko- oder Thrombozytose• Unkontrollierten Symptomen• Unverträglichkeit gegen oder hohem Bedarf an Aderlässen¹</td></tr></table>	Zytoreduktive Substanzen: <ul style="list-style-type: none">• Hydroxyurea (Hydroxycarbamid)• IFN-alpha*• Busulfan*	Indiziert bei: <ul style="list-style-type: none">• Splenomegalie• Zunehmender Leuko- oder Thrombozytose• Unkontrollierten Symptomen• Unverträglichkeit gegen oder hohem Bedarf an Aderlässen¹
Zytoreduktive Substanzen: <ul style="list-style-type: none">• Hydroxyurea (Hydroxycarbamid)• IFN-alpha*• Busulfan*	Indiziert bei: <ul style="list-style-type: none">• Splenomegalie• Zunehmender Leuko- oder Thrombozytose• Unkontrollierten Symptomen• Unverträglichkeit gegen oder hohem Bedarf an Aderlässen¹		

* Für die Behandlung der Polycythaemia vera in Europa und der Schweiz nicht zugelassen; ELN: European LeukemiaNet; ASS: Acetylsalicylsäure; 1. Barbui T et al. J Clin Oncol. 2011; 29:761-770.

Limitationen der Behandlungsoptionen bei Polycythaemia vera

Aderlass

- Keine gleichmäßige Hämatokritkontrolle¹
- Dadurch höheres Thromboserisiko²
- Als Monotherapie nur begrenzt über lange Zeiträume erfolgreich²

ASS³

- Erhöhtes Blutungsrisiko²
- Kontraindiziert bei hoher Thrombozytenzahl²

Hydroxyurea

- Leukämogener Effekt nicht mit Sicherheit ausschließbar^{4,5}
- Intoleranz und Resistenz nach gewisser Zeit möglich⁶

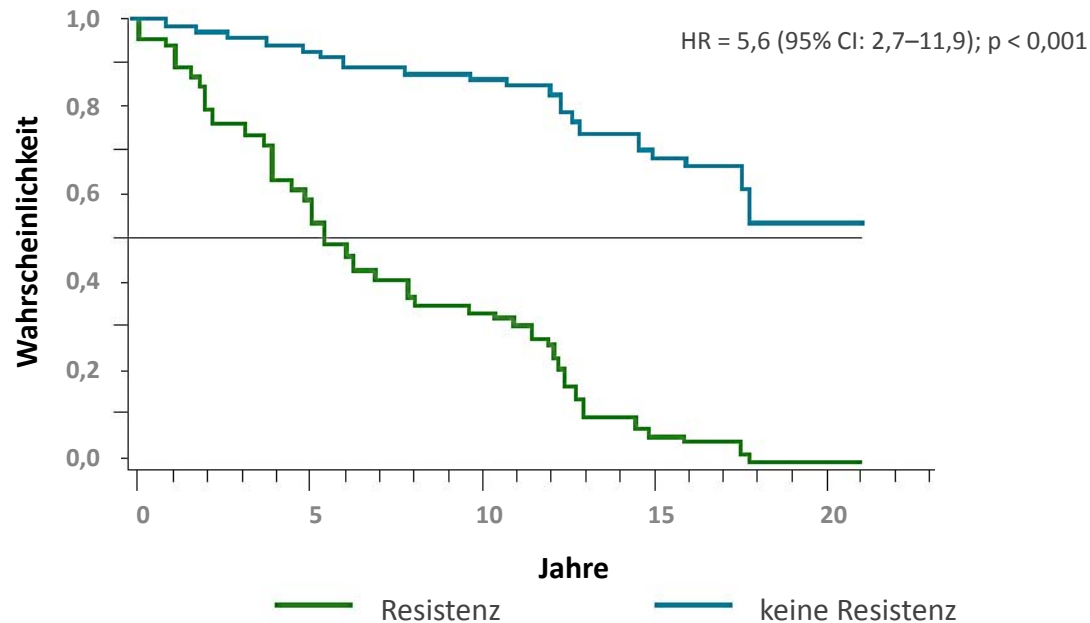
Interferon- α ⁷

- Hohe Abbruchrate wegen Unverträglichkeit (20-30%)⁸

ASS: Acetylsalicylsäure; 1. Marchioli R et al. N Engl J Med 2013; 368:22-33; 2. Lengfelder E et al. DGHO-Leitlinie „Polycythaemia Vera (PV)“. Stand März 2016; 3. Siehe Fachinformation Acetylsalicylsäure [<http://compendium.ch/search/all/acetylsalicylsaeure/de>]; 4. Najean Y et al. Blood 1997; 90:3370-3377; 5. Björkholm M et al. Best Pract Res Clin Haematol 2014; 27:141-153; 6. Alvarez-Larran A et al. Blood 2012; 119:1363-1369; 7. Für die Behandlung der Polycythaemia vera in Europa und der Schweiz nicht zugelassen; 8. Mascarenhas J et al. Haematologica 2014; 99:945-949.

Resistenz gegenüber Hydroxyurea*

Gesamtüberleben: Patienten unter einer HU-Therapie (n = 261), median 4,4 Jahre¹



- **10-11% der Patienten weisen eine Resistenz gegenüber HU auf^{1,2}**
- **Mortalitätsrisiko bei HU-Resistenz ist um das 5,6-Fache erhöht¹**
- **Medianes Überleben liegt bei 1,2 Jahren (Bereich 0,1 - 4,3)¹**

* gemäß ELN-Kriterien; HU: Hydroxyurea; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; 1. Alvarez-Larran A et al. Blood 2012; 119:1363-1369; 2. Barosi G et al. Leukemia 2007; 21:277-280.

Intoleranz gegenüber Hydroxyurea^{1-4*}

- HU bedingtes Fieber
- Appetitlosigkeit
- Gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- **Hauttoxizitäten**

- **Bei 13-18% der Patienten kommt es zum Auftreten einer HU-Intoleranz mit vermindertem Therapie-Ansprechen^{1,4}**
- **21,8% der Patienten brechen die Behandlung aufgrund HU bedingter Nebenwirkungen ab⁴**

* gemäß ELN-Kriterien; 1. Alvarez-Larran A et al. Blood 2012; 119:1363-1369; 2. Najean Y et al. Blood 1997; 90:3370-3377; 3. Griesshammer M et al. Ann Hematol 2015; 94(6):901-910; 4. Parasuraman S et al. Exp Hematol Oncol (2016) 5:3.

Intoleranz gegenüber Hydroxyurea*: Hauttoxizitäten¹⁻⁵



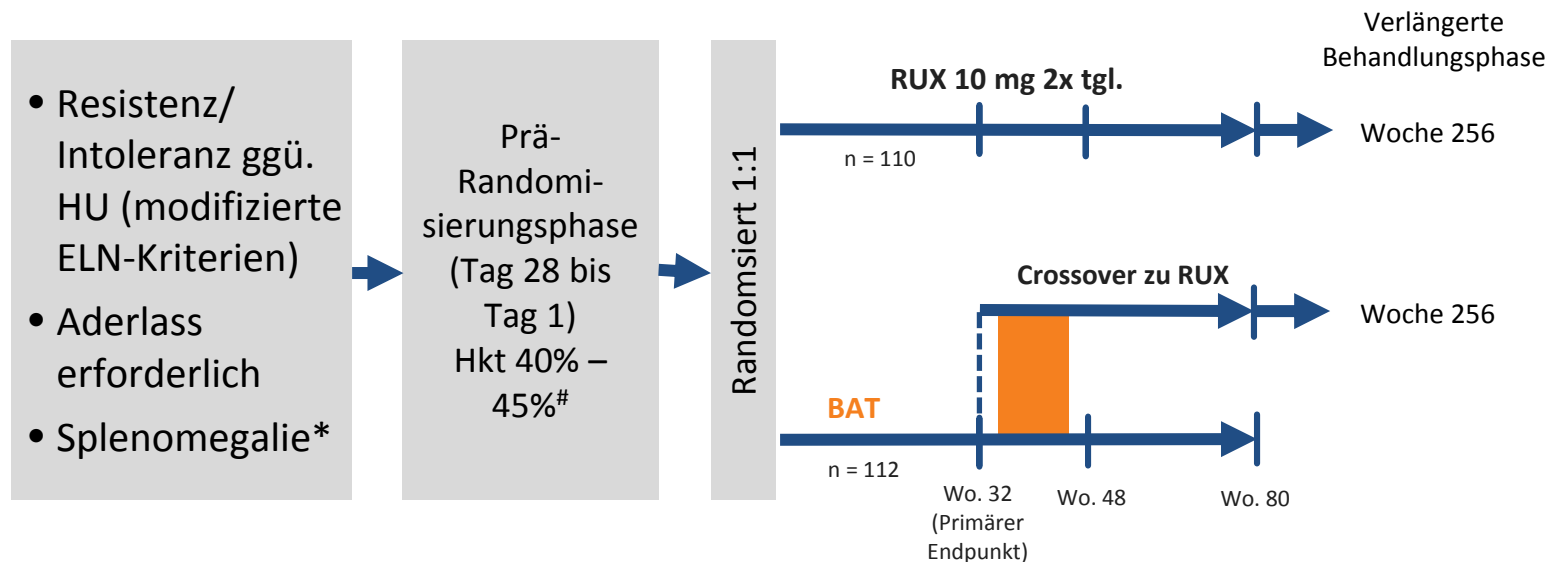
Bizentrische Studie zum Auftreten von Hauttoxizitäten bei MPN-Patienten unter HU-Therapie
(Griesshammer M et al. Oncol Res Treat 2014; Abstract V617)

* gemäß ELN-Kriterien; HU: Hydroxyurea; MPN: Myeloproliferative Neoplasien; 1. Alvarez-Larran A et al. Blood 2012; 119:1363-1369; 2. Kissova J et al. Anticancer Res 2014; 34(5):2489-2496; 3. Antonioli E et al. Am J Hematol 2012; 87(5):552-554; 4. Latagliata R et al. Cancer 2012; 118(2); 404-409; 5. Najean Y et al. Blood 1997; 90:3370-3377.

Ruxolitinib¹

- Zielgerichteter Januskinasen(JAK)-Inhibitor:
Hemmung des JAK-STAT-Signalweges; wirkt unabhängig vom Mutationsstatus
- Seit 2012 als Erstlinientherapie zur Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia-vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller-Thrombozythämie-Myelofibrose zugelassen.
- Seit März 2015 als Zweitlinientherapie zur Behandlung Erwachsener mit Polycythaemia vera zugelassen, die resistent oder intolerant gegenüber Hydroxycarbamid sind.
- Zulassung zur Behandlung der Polycythaemia vera basiert auf den Daten der Phase-III-Studie RESPONSE.

RESPONSE: Studiendesign¹



Studienziel: Vergleich von RUX mit BAT bei PV-Patienten mit Unverträglichkeit oder Resistenz gegenüber HU

(BAT: 58,9% HU, 11,6% Interferon, 7,1% Anagrelid, 4,5% Immunmodulatoren, 1,8% Pipobroman)

BAT: Beste verfügbare Therapie; RUX: Ruxolitinib; Hkt: Hämatokrit; HU: Hydroxyurea; ELN: European LeukemiaNet; *palpable Splenomegalie; durch MRI CT bestätigtes Volumen $\geq 450 \text{ cm}^3$; # Vor der Randomisierung wurde bei einem Hämatokrit $< 40\%$ oder $> 45\%$ eine Kontrolle des Hämatokrits durchgeführt bis zu einem Zielwert von 40-45%. Dieser Wert musste innerhalb von 14 Tagen vor Studienbeginn erreicht werden.

1. Vannucchi AM et al. N Engl J Med 2015; 372:426-435.

RESPONSE-Studie: Hydroxyurea-Resistenz und -Unverträglichkeit gemäß modifizierten ELN-Kriterien¹

HU-Resistenz

Dosis ≥ 2 g/d oder max. tolerierbare Dosis < 2 g/d
und Vorliegen eines der folgenden Kriterien:

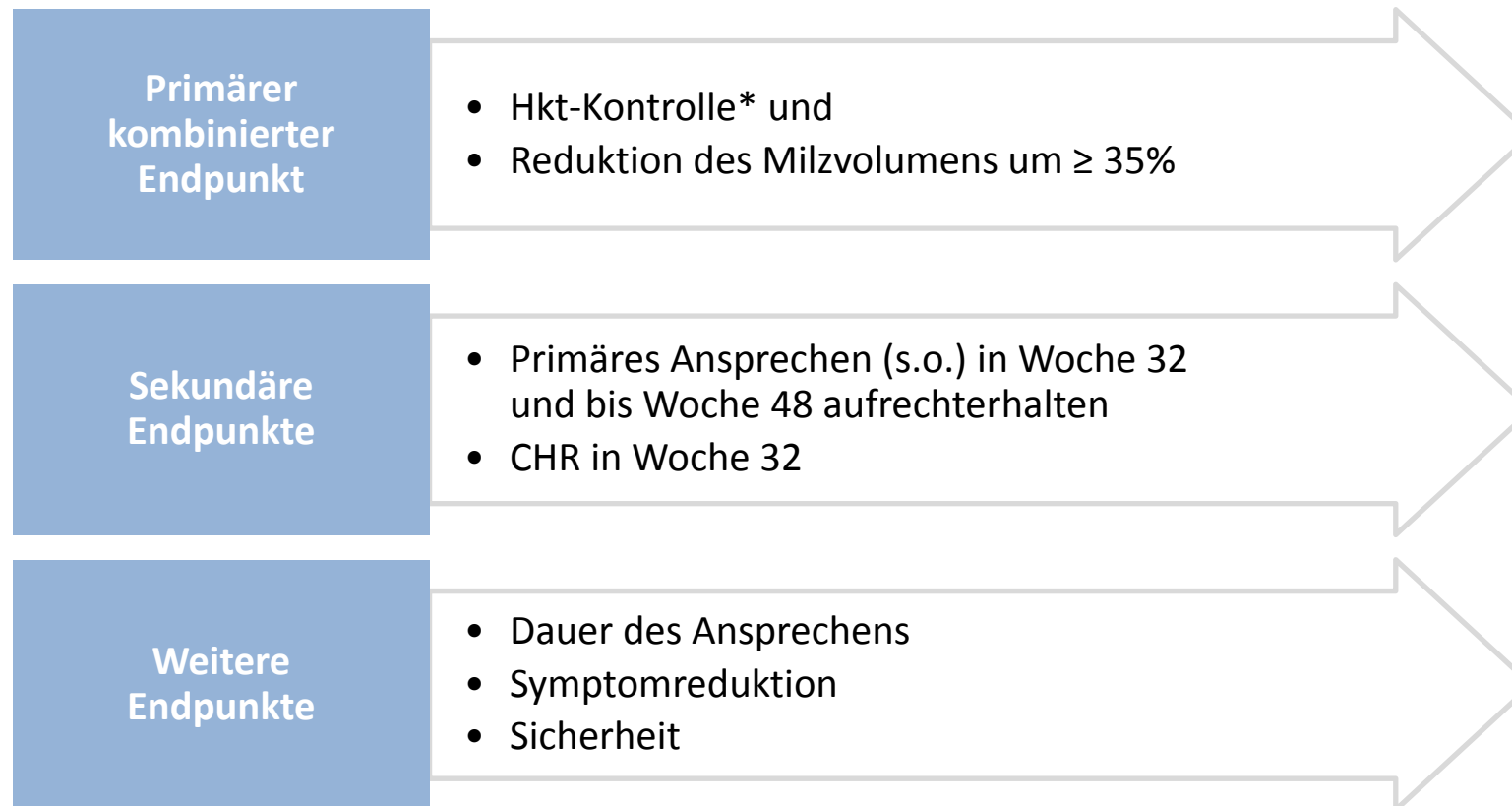
- Aderlass erforderlich, um Hkt $< 45\%$ aufrechtzuerhalten.
- Thrombozyten $> 400 \cdot 10^9/l$ und Leukozyten $> 10 \cdot 10^9/l$
- Keine Reduktion der Splenomegalie (Größe > 10 cm) unter den Rippenbogen um 50% (palpatorisch)

HU-Unverträglichkeit

Vorliegen eines der folgenden Kriterien:

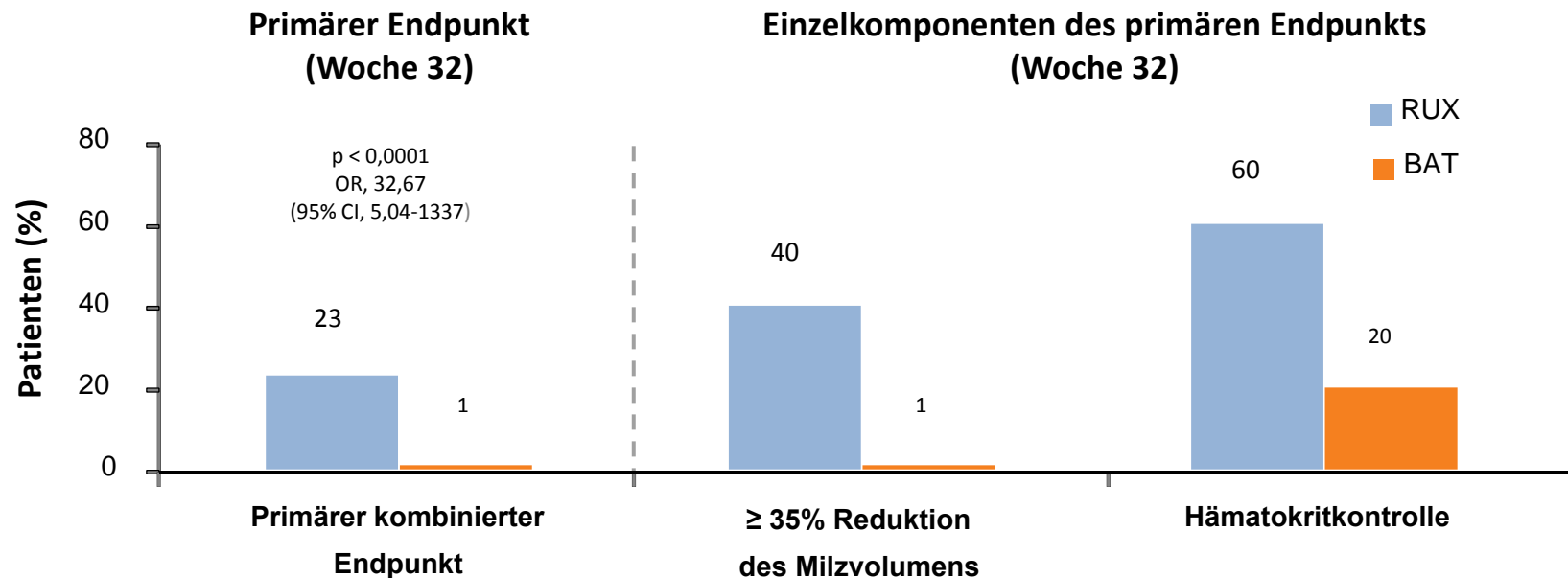
- Neutrophilenzahl $< 1,0 \cdot 10^9/l$ oder Thrombozytenzahl $< 100 \cdot 10^9/l$ oder Hämoglobin < 10 g/dl bei der niedrigsten, für ein Ansprechen erforderlichen HU-Dosis
- **Ulcus cruris oder eine andere nicht akzeptable HU-bezogene nicht-hämatologische Toxizität** (z. B. mukokutan, gastrointestinal, Pneumonitis oder Fieber bei jedweder HU-Dosis)

RESPONSE: Studienendpunkte¹



*Hkt-Kontrolle: kein Bedarf an einem Aderlass, definiert als Hkt > 45% und $\geq 3\%$ höher als der Ausgangswert oder Hkt > 48%; Hkt: Hämatokrit; CHR: komplette hämatologische Remission; 1. Vannucchi AM et al. N Engl J Med 2015; 372:426-435.

Primärer Endpunkt mit Ruxolitinib signifikant häufiger als mit BAT erreicht (RESPONSE 80-Wochen Update)¹

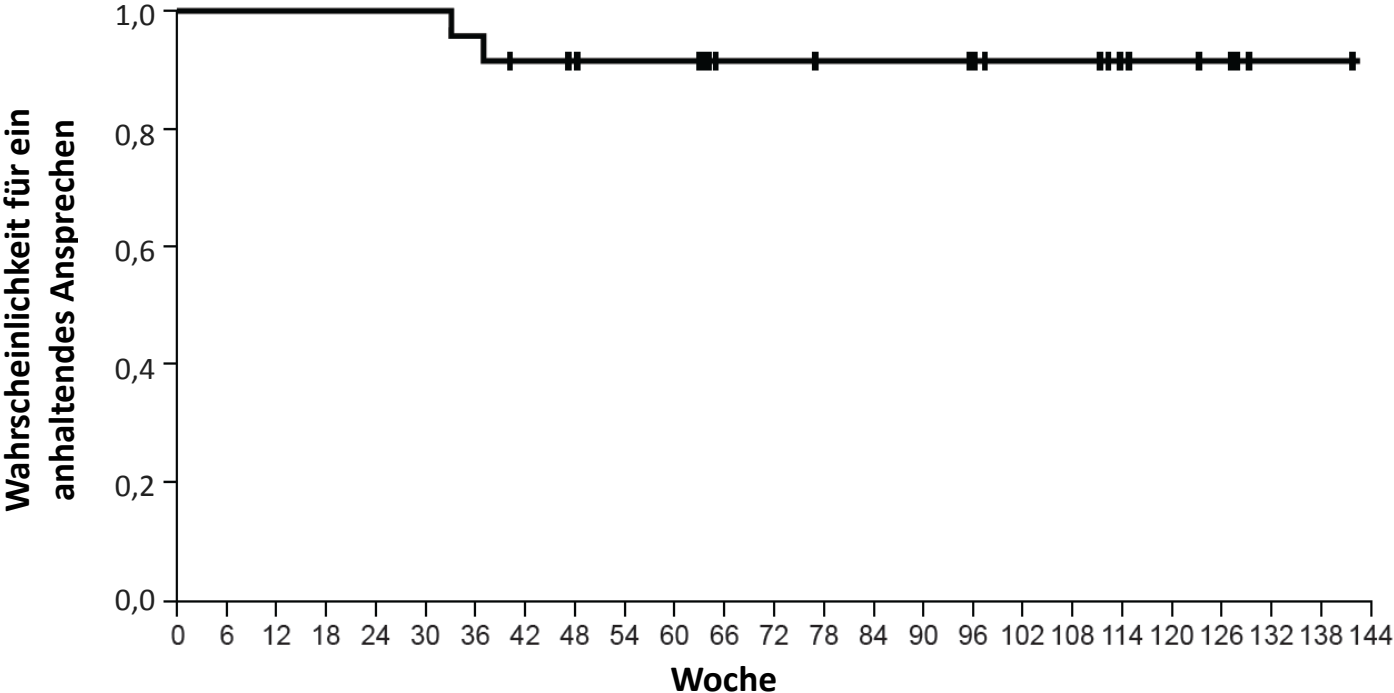


Unter Ruxolitinib erreichten signifikant mehr Patienten den kombinierten primären Endpunkt als unter BAT

BAT: Beste verfügbare Therapie; RUX: Ruxolitinib; CI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio;

1. Kiladjian JJ et al. EHA 2015, Wien, Österreich, Abstract #S447.

Dauer des primären Ansprechens unter Ruxolitinib^{1,2}

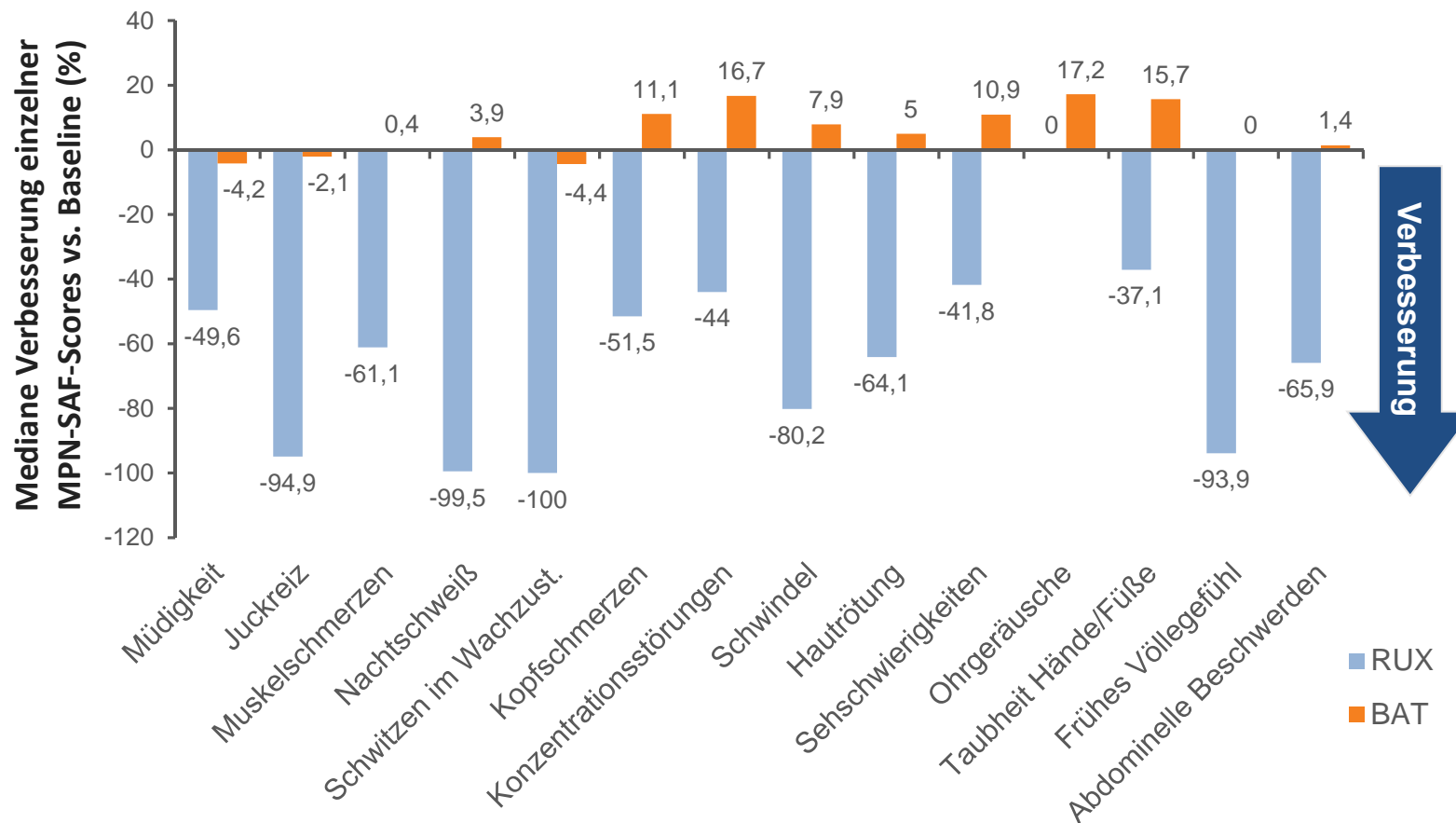


Patienten unter Risiko, n	25	25	25	25	25	25	24	22	21	20	20	16	16	15	15	15	14	10	10	7	6	5	1	1	0
Ereignisse, n	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

92% Wahrscheinlichkeit, ein primäres Ansprechen über mindestens 80 Wochen aufrechtzuerhalten

1. Vannucchi AM et al. N Engl J Med 2015; 372:426-35; 2. Kiladjian JJ et al. EHA 2015, Wien, Österreich, Abstract #S447.

RESPONSE-Studie: Reduktion der Symptomlast unter Ruxolitinib Therapie (MPN-SAF in Woche 32)¹



MPN-SAF TSS: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score; RUX: Ruxolitinib; BAT: Beste verfügbare Therapie; 1. Vannucchi AM et al. N Engl J Med 2015; 372:426-435.

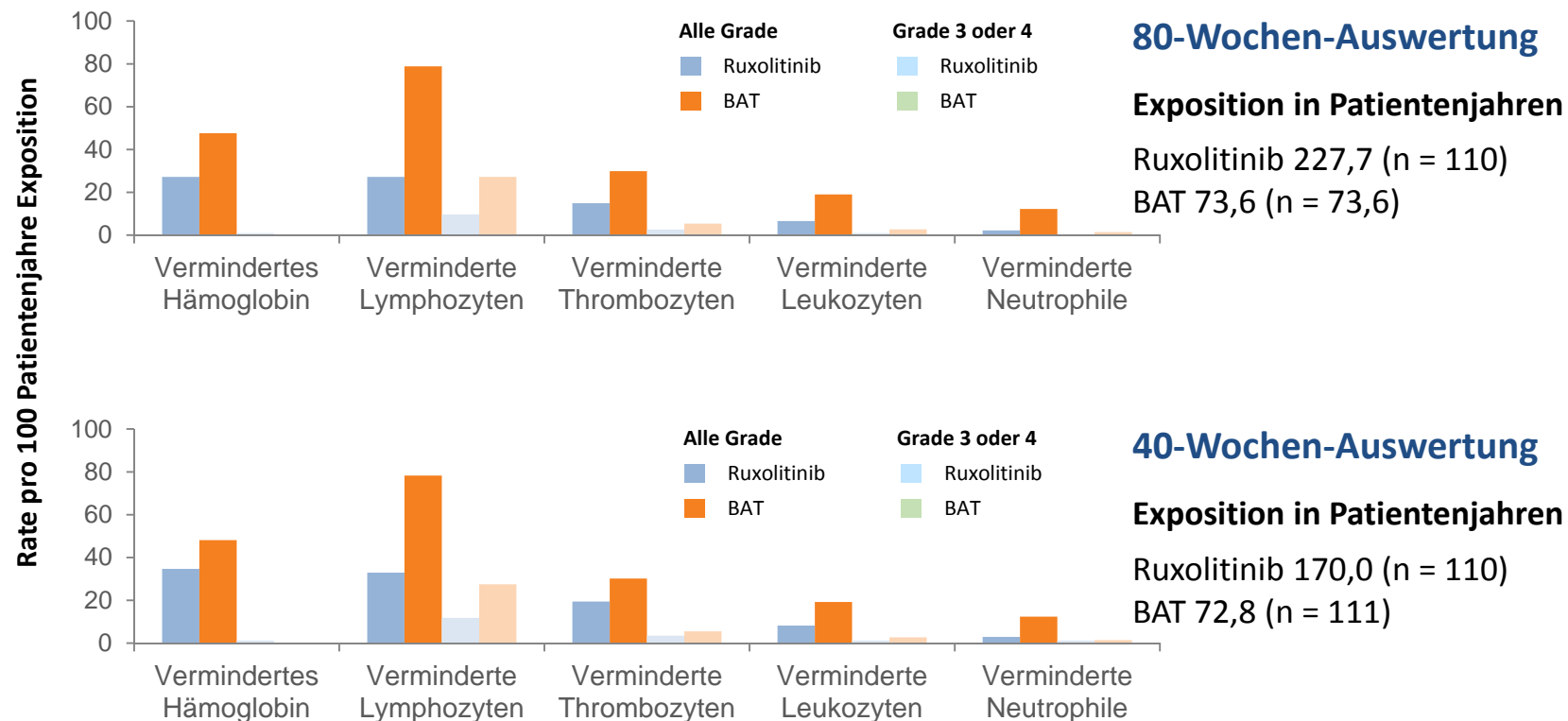
Thromboembolische, unerwünschte Ereignisse¹

Exposition, Patientenjahre	Ruxolitinib (n = 110) 227,7		BAT (n = 111*) 73,6	
	n (nach Exposition adjustierte Rate)		n (nach Exposition adjustierte Rate)	
	Alle Grade	Grad 3 oder 4	Alle Grade	Grad 3 oder 4
Alle thromboembolischen Ereignisse	4 (1,8)	2 (0,9)	6 (8,2)[†]	2 (2,7)
Portalvenenthrombose	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0
Hirnfarkt	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,4)	0	0	0
Retinavenenthrombose	1 (0,4)	0	0	0
Myokardinfarkt	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)
Tiefe Venenthrombose	0	0	2 (2,7)	1 (1,4)
Lungenembolie	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)
Milzinfarkt	0	0	1 (1,4)	0
Thrombophlebitis	0	0	1 (1,4)	0
Thrombose	0	0	1 (1,4)	0

In der 80-Wochen-Auswertung betrug die Rate thromboembolischer Ereignisse pro 100 Patientenjahre Exposition im Ruxolitinib-Arm 1,8 gegenüber 8,2 im BAT-Arm

*1 Patient wurde auf BAT randomisiert, erhielt jedoch keine Studienmedikation; [†]1 Patient im BAT-Arm hatte sowohl eine Lungenembolie als auch eine tiefe Venenthrombose; BAT: Beste verfügbare Therapie; 1. Kiladjian JJ et al. EHA 2015, Wien, Österreich, Abstract #S447.

Neue oder sich verschlechternde hämatologische Toxizität¹

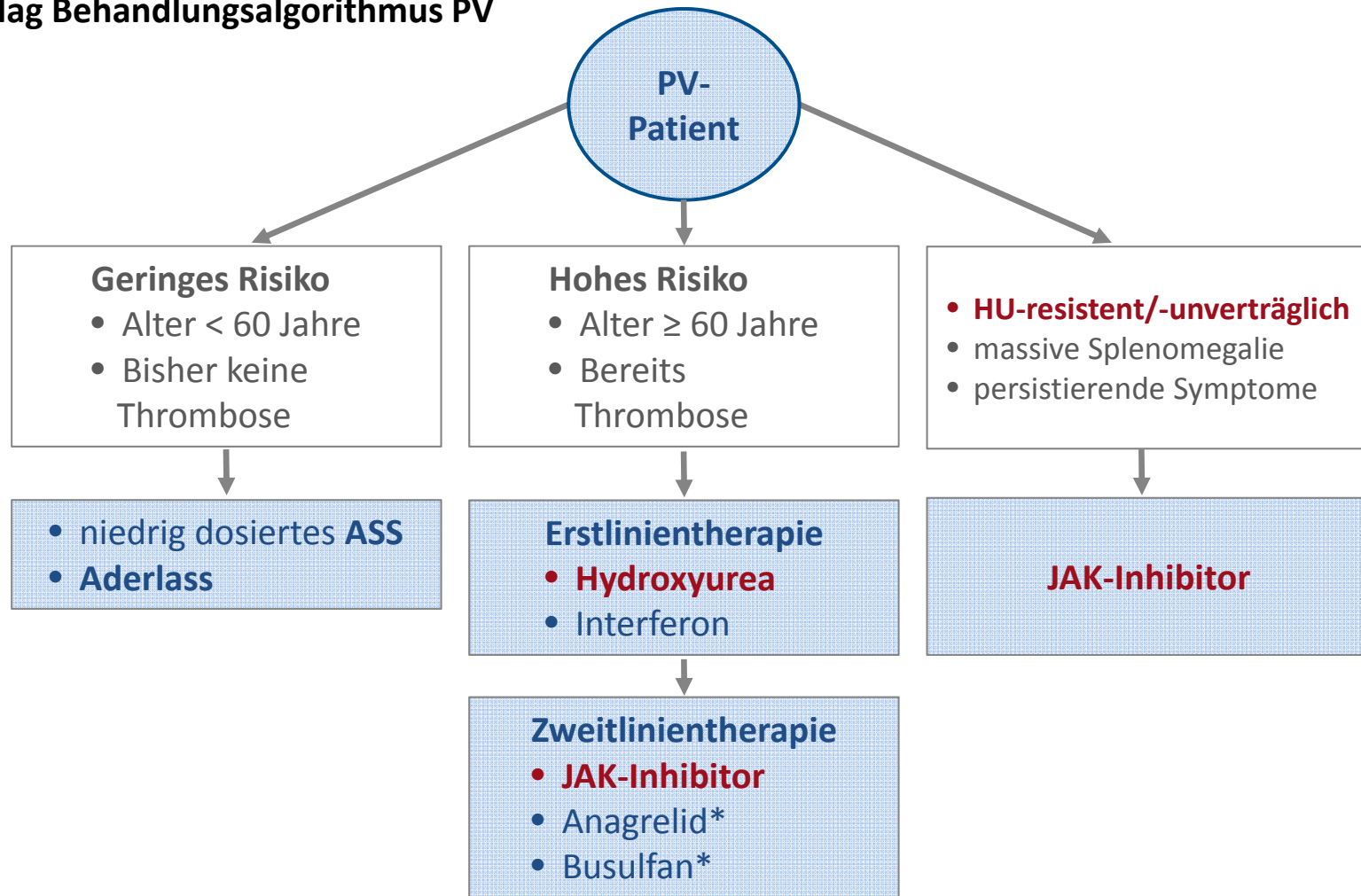


Hämatologische Laborveränderungen betrafen vor allem verminderte Werte für Hämoglobin, Lymphozyten- oder Thrombozytenzahl vom Grad 1 oder 2

BAT: Beste verfügbare Therapie; 1. Kiladjian JJ et al. EHA 2015, Wien, Österreich, Abstract #S447.

Ausblick auf Therapiemanagement im Zeitalter neuer Therapien¹

Vorschlag Behandlungsalgorithmus PV



* für die Behandlung der PV in Europa nicht zugelassen; PV: Polycythaemia vera; HU: Hydroxyurea; JAK: Januskinase; ASS: Acetylsalicylsäure;

1. Griesshammer M et al. Ann Hematol 2015; 94(6):901-910.

Zusammenfassung

- Patienten mit Polycythaemia vera leiden oft an einem komplexen Symptombild
- Hydroxyurea (HU) stellt die zytoreduktive Standardtherapie bei PV dar
- Unter anhaltender HU-Therapie kann es zum Auftreten von Hautmanifestationen (HU-Intoleranz) kommen
- Hautmanifestationen unter HU-Therapie sind von klinischer Bedeutung
- Eine rechtzeitige Diagnose von Hautmanifestationen ist von Bedeutung, um rechtzeitig eine Zweitlinientherapie, ggf. mit Ruxolitinib, einleiten zu können

Vielen Dank!