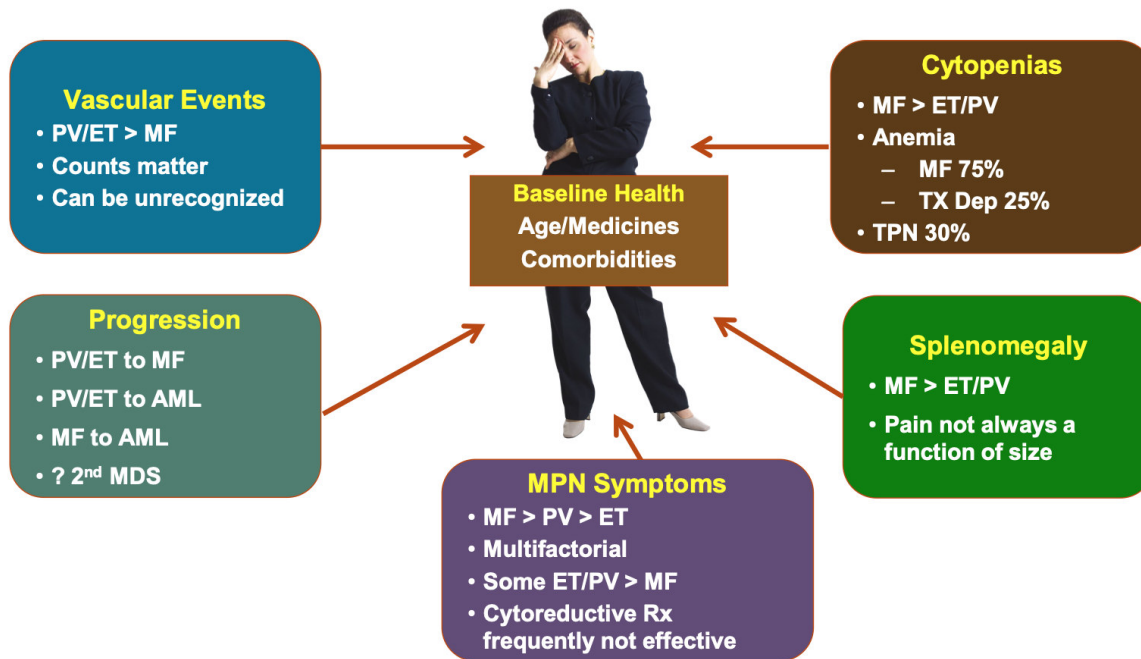




**MPN Patientenunterstützungs-
verein Schweiz**

Therapielandschaft und Therapieziele der MPN

WHO Diagnose ↔ Patient/Klinik ↔ Prognose



Name: _____

Date: _____

Fill out the form below to track the burden of your symptoms.

Symptom: 1 to 10, 0 if absent and 10 being worst imaginable

Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your WORST level of fatigue during the past 24 hours

Fatigue											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
(ABSENT)						(WORST IMAGINABLE)					

Circle the one number that describes how much difficulty you have had with each of the following symptoms during the past week

Filling up quickly when you eat (early satiety)											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
(ABSENT)						(WORST IMAGINABLE)					

Abdominal discomfort											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
(ABSENT)						(WORST IMAGINABLE)					

Inactivity											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
(ABSENT)						(WORST IMAGINABLE)					

Problems with concentration - compared to before my diagnosis											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
(ABSENT)						(WORST IMAGINABLE)					

Night sweats											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
(ABSENT)						(WORST IMAGINABLE)					

Itching (pruritus)											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
(ABSENT)						(WORST IMAGINABLE)					

Bone pain (diffuse, not joint pain or arthritis)											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
(ABSENT)						(WORST IMAGINABLE)					

Fever (> 37.8°C or 100°F)											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
(ABSENT)						(DAILY)					

Unintentional weight loss last 6 months											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
(ABSENT)						(WORST IMAGINABLE)					

To help you get a clear overall picture of how you are feeling, you can add up all your scores to calculate your Total Symptom Score.

Total:

You can also fill in this form and find more expert information about myeloproliferative neoplasms online at www.spotlightonMPN.com

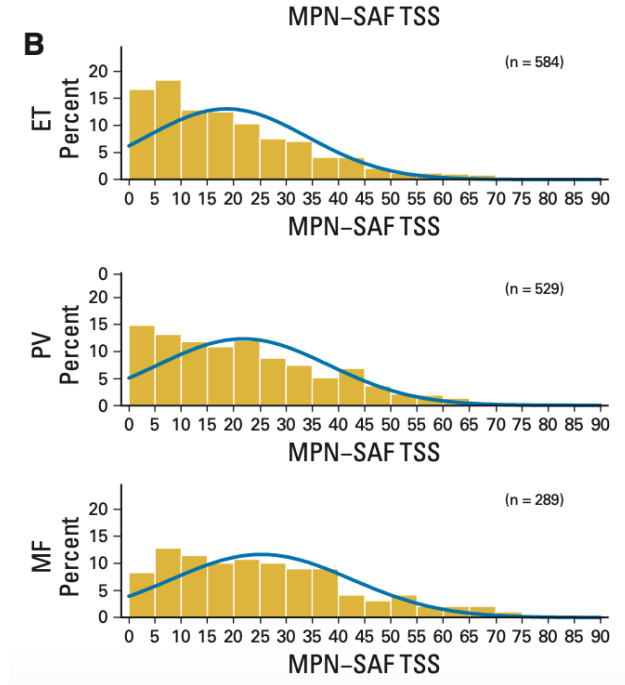
Adapted from Emanuel et al. J Clin Oncol. 1998

MPN-SAF TTS



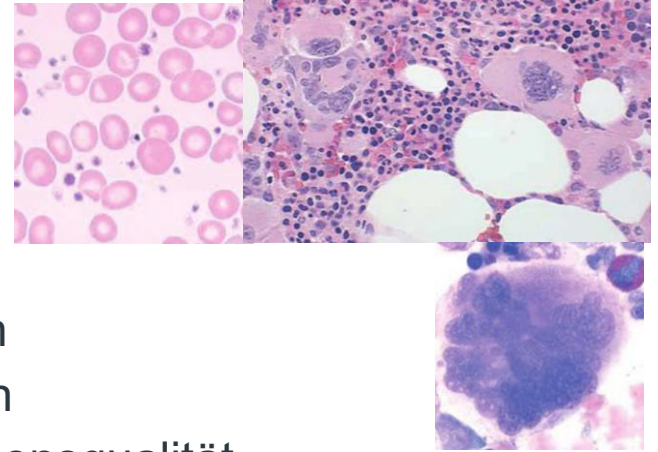
- Moderat ≥ 4 bis ≤ 6
- Severe ≥ 7
- Maximaler Score 100

MPN-SAF TTS



- Kein Unterschied zwischen den jeweiligen Therapiegruppen innerhalb einer Erkrankung

Essentielle Thrombozythämie



- Therapieziele:
 - Verhindern von thromboembolische Ereignissen
 - Verhinderung von hämorrhagischen Ereignissen
 - Kontrolle der Symptome/ Verbesserung der Lebensqualität
 - Minimierung einer Transformation in eine Myelofibrose, akuten Leukämie
- Klinik:
 - Vasomotorische Symptome
 - Thrombosen/Embolien oder Blutungen
 - Transformation

Essentielle Thrombozythämie

- Risikoklassifizierung
 - thrombotische Events: IPSET Thrombosis score

Risikofaktor	Punkte
Alter > 60 Jahre	1
Kardiovaskuläre RF	1
Stattgehabte Thrombose	2
JAK2 V617F Mutation	2

Essentielle Thrombozythämie: revised IPSET Score

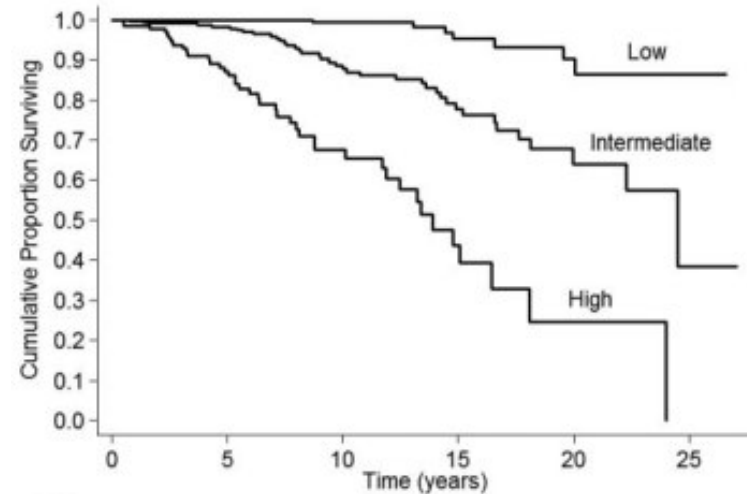
Risiko	Eigenschaften	Therapie
Hoch	Thrombose oder Alter > 60 mit <i>JAK2</i> V617F Mutation	ASS und Zytoreduktion
Intermediäre	Alter >60, keine <i>JAK2</i> Mutation, keine Thrombose	ASS +/- Zytoreduktion
Niedrig	Age ≤60, <i>JAK2</i> V617F, keine Thrombose	ASS
Sehr niedrig	Age ≤60, keine <i>JAK2</i> Mutation, keine Thrombose	w&w versus ASS

Thrombosen: ischämischer Schlaganfall, TIA, akuter, Myokardinfarkt, periphere arterielle Thrombose und venöse Thromboembolie
Kardiovaskuläre Risikofaktoren entfallen
*JAK2*V617F Mutation etwas weniger gewichtet

Essentielle Thrombozythämie: Gesamtüberleben

Risikofaktoren	Score 0	1	2
Alter (y)	< 60		> 60
Lc (G/l)	< 11	> 11	
Thrombose in der Anamnese	Nein	Ja	

Risiko	Punkte	Medianes Überleben y
tiefes	0	Nicht erreicht
mittleres	1-2	17.5 - 24.5
hohes	3-4	7.1 - 14.7



- Thrombose/Embolien sind das grösste Gesundheitsrisiko
- Zytoreduktion und ASS reduziert Thromboembolien

Essentielle Thrombozythämie: Therapie

- Blutverdünnung:
 - alle Patienten mit Score von mind. 1 Punkt: Aspirin cardio 100 mg/d
 - Bei Thrombozyten > 500 G/l Aspirin cardio zweimal täglich
 - bei St.n. venöser Thrombose: orale Antikoagulation insbesondere bei nach unprovozierten Ereignissen. Langzeit: Eliquis 2.5 mg 1-0-1
- Kontrolle und Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren

Essentielle Thrombozythämie: Erstlinientherapie

- Zytoreduktion: Erste Linie
 - Litalir: ab intermediärem Risiko (IPSET Thrombosis) oder $Tc > 1000 \text{ G/l}$
 - bei Patienten < 50 Jahre : Anagrelid erwägen
- Thromboreduktin muss aufdosiert werden: (Kopfsz, Palpitation, Ödeme, Diarrhoe)

Litalir

- DNA Synthese und Zellteilung wird gestört
- Insgesamt gute Verträglichkeit aber
- Wahrscheinlich kein erhöhtes Leukämie Risiko
- Hautausschläge bis schwere Ulcera
- Erhöht das Risiko von Hauttumoren
- Auftreten von Aphten
- Leichter Haarausfall
- Vermehrte Müdigkeit



Anagrelid (Xagrid, Thromboreduktin)

- Hemmung der Megakaryozytenreifung
- Kopfschmerzen (12%), Palpitationen: Einschleichen!
- Magen-Darm-Beschwerden: Übelkeit, Diarrhoe, Dyspepsie
- Schlaflosigkeit, Schwindel, Parästhesien
- Ödeme, Müdigkeit
- Vorsicht bei Patienten mit Herzerkrankungen



Essentielle Thrombozythämie: Therapieansprechen

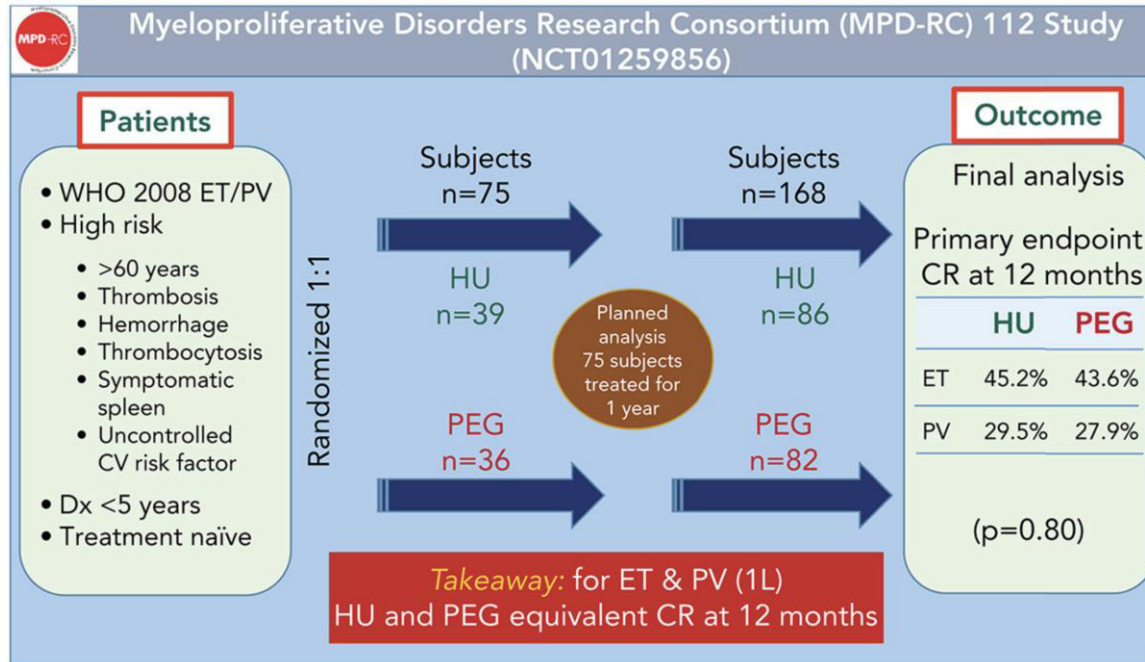
Ansprechen	
Komplette Remission	Tc < 400 G/l
	Keine Mikrovaskulären Störungen, Pruritus, SZ
	Normale Milzgrösse
	Lc < 10 G/l
Partielle Remission	Tc < 600 G/l, 50% Reduktion
Keine Remission	

- Wechsel auf Zweitlinientherapie wenn eine komplette Remission nicht erzielt werden kann
- Medikamentenunverträglichkeit

Essentielle Thrombozythämie: Zweitlinientherapie

- Anagrelid/ versus Litalir je nach Wahl der Erstlinientherapie
- pegylierte Interferone : Therapieansprechen, Symptomkontrolle, KoGU
 - PEGASYS: 1/3 oder 1/2 einer Ampulle von 125 ug sc 1 x /Wo
 - NW grippale Symptomatik,
 - BESREMI: Surpass-ET Studie
 - Aufdosierung 250 ug, 350 ug, ab Woche 4, 500 ug alle 2 Wochen, offlabel- KoGU zwingend

Interferon in Essentieller Thrombozythämie?

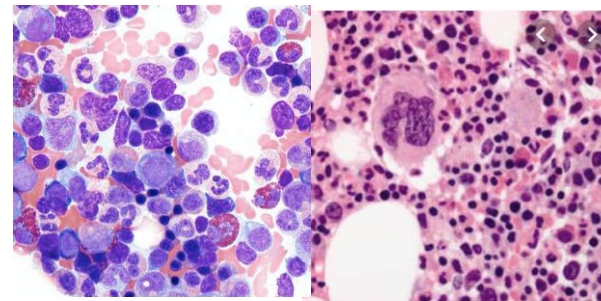


- Ja Therapieansprechen und Symptomkontrolle vorhanden, aber weniger NW mit HU

Essentieller Thrombozythämie: Schwangerschaft?

- Hydroxyurea und Anagrelid sind kontraindiziert
- Pegyliertes Interferon möglich
- Erhöhte Rate an Schwangerschaftskomplikationen und Aborten
- Low risk Patientinnen:
 - Aspirin cardio und enge gynäkologische Begleitung
- High risk Patientinnen:
 - IFN als bevorzugtes Medikament
 - Thromboseprophylaxis – nur wenn andere Indikationen vorhanden sind

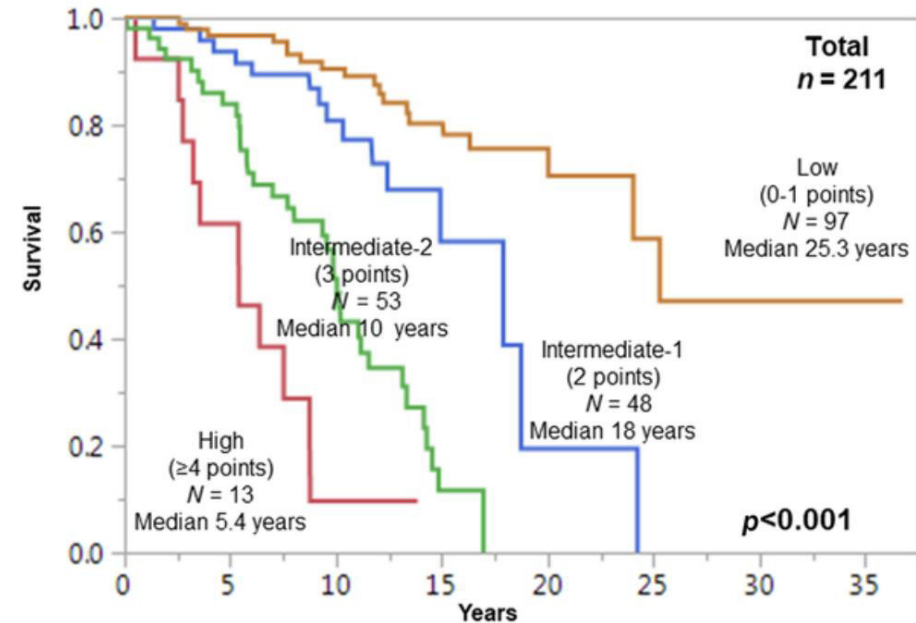
Polycythämie vera: Risikostratifizierung nach Barbui 2007



Risikogruppe	Alter >60 oder St.n. Thromboembolischem Ereignis	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
low	nein	nein
intermediate	nein	Ja
high	ja	Nicht relevant

Potentielle nicht abschliessend validierte Risikofaktoren: JAK2 V617F Allellast, Leukozytose

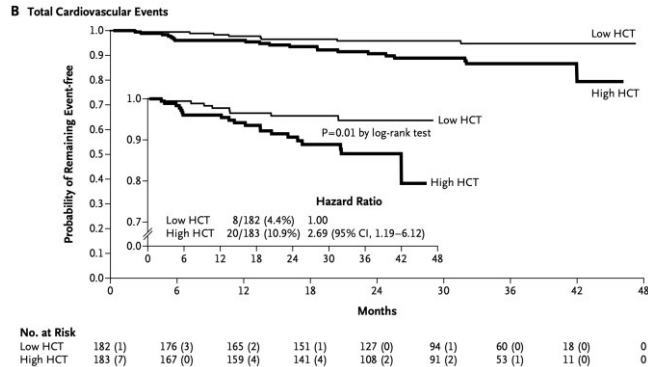
Polycythämie vera: Mutation enhanced IPS for ET und PV (Tefferi A et al BJH 2020)



Risikofaktor	Punkte
SRSF2	3
Alter >67 Jahre	2
Thromboembolie in Anamnese	1
Leukozyten ≥ 15G/l	1
Low risk	0-1
Inetermediate risk	2-3
High risk	≥4

Polycythämie vera: Therapie

- Kardiovaskuläre RF therapieren!
 - Rauchstopp
 - Lebensstil
 - Thromboseprophylaxe bei Risiko



- Low Risk:
 - Aderlass (HKT < 45%) und ASS
- High Risk:
 - Aderlass, ASS, Zytoreduktion
- Intermediate Risk: ASS, Aderlass, Zytoreduktion individuell

Polycythämie vera: Zytoreduktive Therapie

low- und intermediate risk Patienten:

- Schlechte Toleranz/Compliance bzgl. Aderlasstherapie
- sehr häufig Aderlässe notwendig
- symptomatische oder progrediente Splenomegalie
- Thrombozyten $>1000 \text{ G/l}$
- progrediente Leukozytose $> 15 \text{ G/l}$
- ausgeprägte Krankheitssymptome

Polycythämie vera: Zytoreduktive Therapie

Erstlinientherapie

- Standard Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®)
- Litalir

Zweitlinientherapie:

- Litalir
- Besremi
- Jakavi

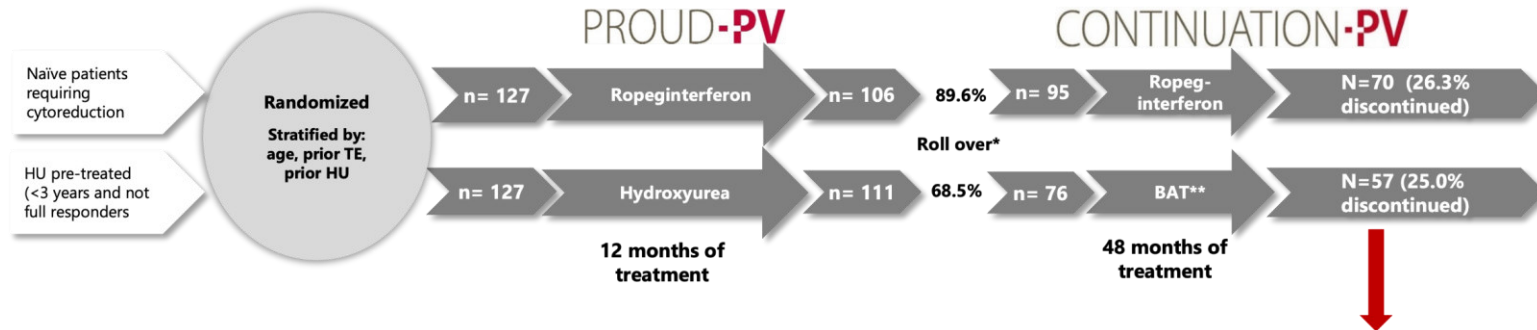
Komplettes Ansprechen	• Hkt <45% ohne Aderlass und • Thrombozyten <400G/l und • Leukozyten <10 G/l und • Normale Milzgrösse und • Keine krankheitsassoziierten Symptome (Mikrozirkulationsstörungen, Pruritus, Kopfschmerzen)
Partielles Ansprechen	• Hkt <45% ohne Aderlass und • ≥ 3 weitere Kriterien erfüllt
Kein Ansprechen	• Kein Ansprechen oder kleiner PR

Polycythämia vera: Interferone



- inhibitorische Wirkung auf die Proliferation von hämatopoetischen Zellen und Fibroblasten-Vorläuferzellen im Knochenmark
- Hemmt die Wirkung von Wachstumsfaktoren und anderen Zytokinen, die eine Rolle bei der Entwicklung einer Myelofibrose spielen.
- Pegasys (Peginterferon alfa-2a)
- BESREMi (Ropeginterferon alfa- 2b)

Phase-III-Studien PROUD-PV und CONTINUATION-PV: Design und Patientendisposition



* Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, die an der CONTINUATION-PV-Studie teilnahmen, und denen, die das Roll-Over nicht gemacht haben.

** Die Kontrollgruppe erhielt die beste verfügbare Behandlung (BAT); 88 % der Patienten erhielten HU (zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung)

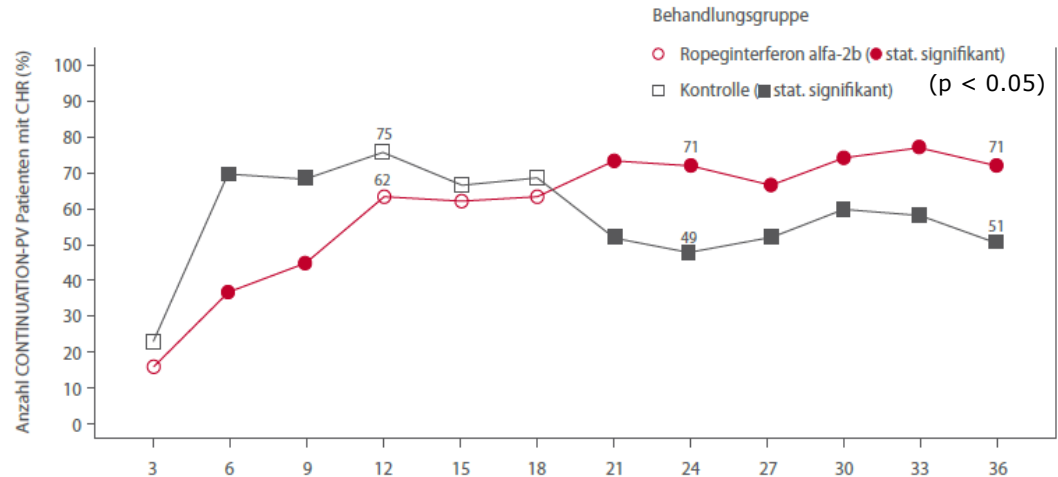
60 MONTH INTERIM ANALYSIS:

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)

Hämatologisches Ansprechen nach 3 und 5 Jahren

- Signifikant mehr Patienten im Ropeg-Arm erreichen eine CHR (complete hematological response) mit einem signifikant reduzierten Risiko für einen CHR-Verlust¹
- Komplettes hämatologisches Ansprechen im Ropeg-Arm auch nach 5 Jahren 72.6% (69/95) versus 52.6% (40/76) im Kontrollarm (LOCF, $p = 0.004$)²

Nach 3 Jahren¹:



Auswertung des molekularen Ansprechens nach 5 Jahren

- Hämatologisches Ansprechen (insbesondere Milzgrösse) braucht Zeit
- Mittlere JAK2 V617F Allellast sinkt signifikant stärker im Ropeneg-Arm vs. BAT/HU
- Mehr Patienten erreichen unter Ropeneginterferon alfa-2b molekulares Ansprechen (69.1% vs. 21.6% im BAT/HU-Arm, $p < 0.0001$)

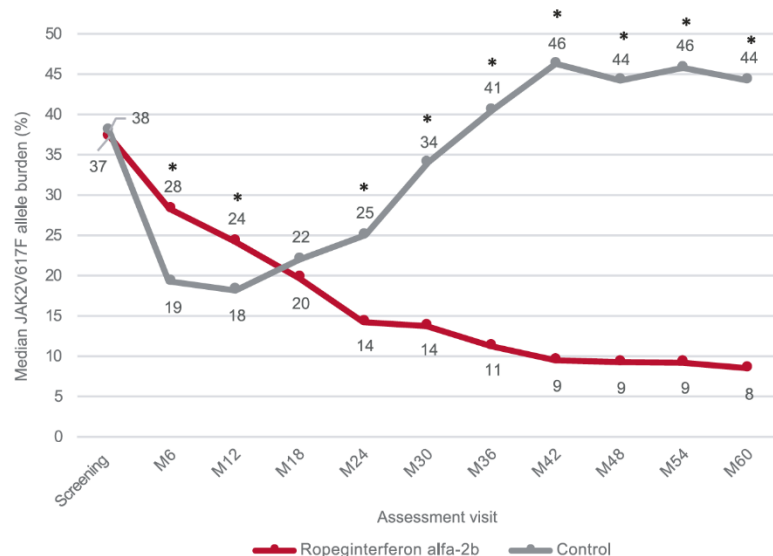


Fig. 1 Median JAK2V617F allele burden (%). Figure 1 shows the median JAK2V617F allele burden (%) during a period of 5 years of treatment. JAK2V617F allele burden was determined every 6 months. Medians were calculated for the last observation carried forward at each timepoint assessed. * Denotes a statistically significant ($p < 0.05$) difference between the treatment arms.

Ereignisse: Thromboembolie - Fortschreiten der Krankheit

Thromboembolische unerwünschte Ereignisse

	Ropeg IFN (N=127; 499 Patientenjahre)	Kontrolle (N=127; 401 Patientenjahre)
Ereignisse	5 (bei 4 Patienten)	5 (bei 5 Patienten)
Inzidenz (%-Patientenjahr)	1.0	1.2

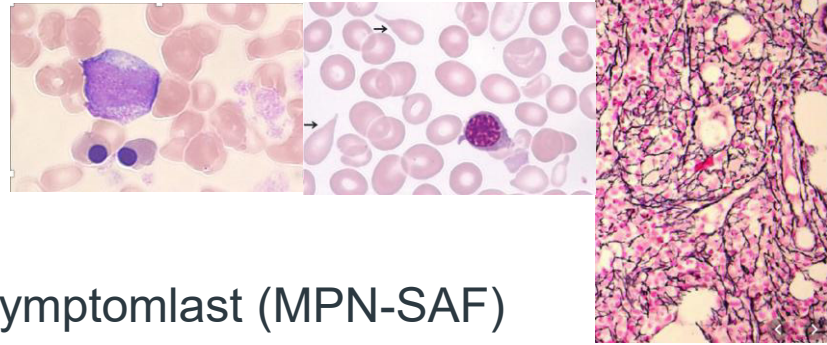
Krankheitsprogression

	Ropeg IFN (N=127; 499 Patientenjahre)	Kontrolle (N=127; 401 Patientenjahre)
Ereignisse	Myelofibrose (n=1)	Myelofibrose (n=2) Akute Leukämie (n=2)
Inzidenz (%-Patientenjahr)	0.2	1.0

Schlussfolgerungen

- Nach mehr als 5 Jahren Behandlung ist Ropeginterferon alfa-2b eine gut verträgliche und effektive Langzeit-Therapieoption
- Anhaltendes molekulares Ansprechen: 54.3% der Patienten mit einer JAK2 V617F Allellast unter 10% → mögliche Kandidaten für Therapieunterbrechung
- Hohe JAK2 V617F Allellasten sind ein Risikofaktor für Progression in eine MF
- 5-Jahresdaten geben weitere Hinweise auf die krankheitsmodifizierenden Eigenschaften von Ropeginterferon alfa-2b

Primärer Myelofibrose:



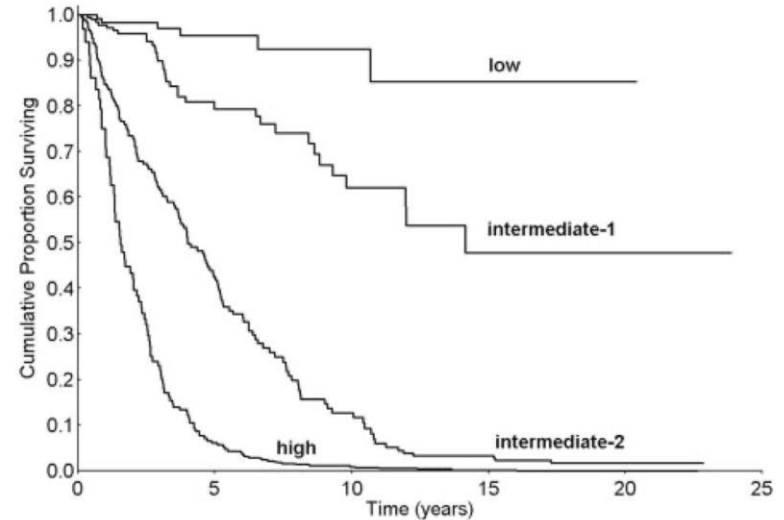
- Die Erkrankung mit der höchsten Symptomlast (MPN-SAF)
- Die Erkrankung mit der höchsten Rate an Transformationen in eine Leukämie
- Symptome wie: Müdigkeit, Nachtschweiss, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Kopfschmerzen, Thromboembolien, Pruritus, subfebrile Temperaturen, Abdominalschmerzen, Konzentrationsstörungen
- Splenomegalie
- Strukturierte Erhebung dieser Beschwerden ist wesentlich!

Gesamtüberleben bei Primärer Myelofibrose: DIPSS



Faktoren	Punkte	
	1	2
Alter (Jahre)	> 65	
Leukozyten (G/l)	> 25	
Hb (g/l)		< 100
Blasten im PB (%)	> 1	
Konstitutionelle Sy	Ja	

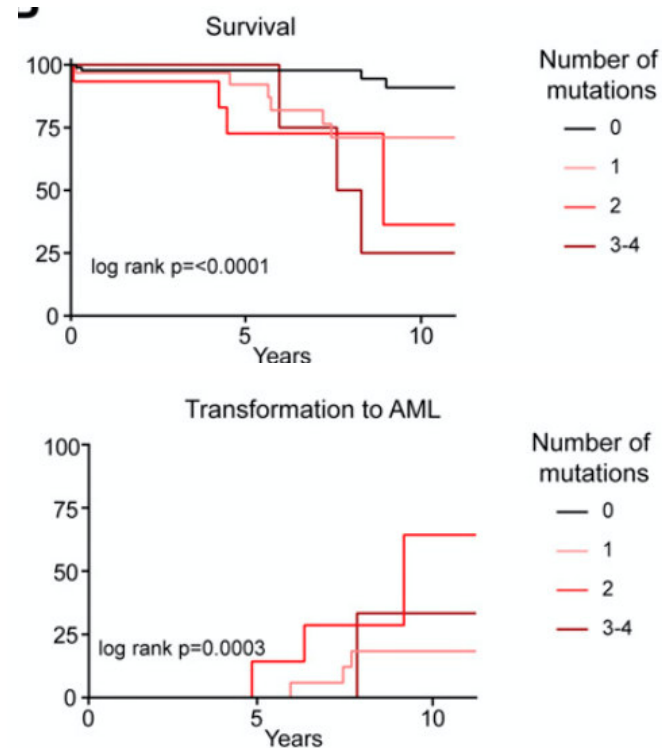
Risikogruppe	Punkte	Mittleres Überleben (y)
Niedriges Risiko	0	Nicht erreicht
Intermediäres Risiko 1	1-2	14.2
Intermediäres Risiko 2	3-4	4.0
Hochrisiko	5-6	1.5



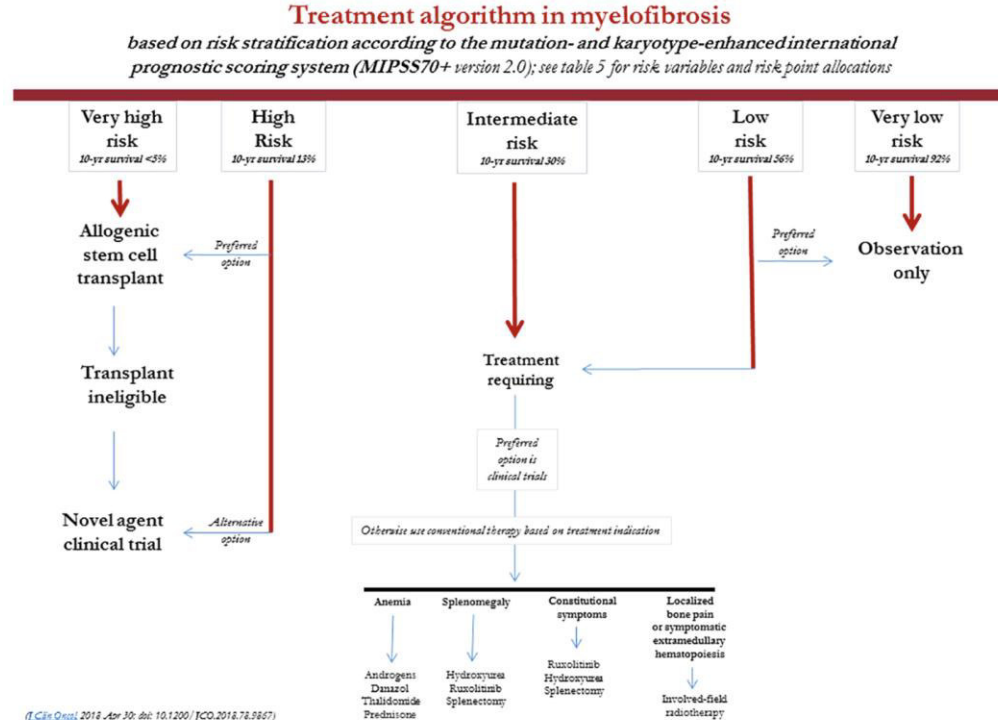
Gesamtüberleben bei Primärer Myelofibrose

MIPSS70+ und Anzahl Mutationen

- DIPSS (ausser Alter) sowie
- High risk molekulargenetische Veränderungen: ASXL1, EZ22, SRSF2, IDH1/2...
- High risk zytogenetische Veränderungen: Trisomie 8, -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23.....



Primärer Myelofibrose: Therapie



Primärer Myelofibrose: Therapie

- Allgemein:
 - Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren
 - Antikoagulation falls thromboembolische Ereignisse auftraten
- Low risk- intermediate-1: Patienten:
 - w&w, symptombezogene Therapie (Ruxolitinib, HU)
- Intermediate -2 und Hochrisiko:
 - Ruxolitinib
 - Allogene Stammzelltransplantation

Primärer Myelofibrose: Therapie

- Myelofibrose assoziierte Anämie
 - Momelotinib
 - Erythropoietin (falls Epo < 250 ug/l) Cave Splenomegalie
 - Androgene: Danazol (ca. 30% Ansprechrage), Prednison, Thalidomid, Len
- Myelofibrose assoziierte Splenomegalie
 - Ruxolitinib / HU
 - Radiotherapie: jedoch kein anhaltender Effekt
- Myelofibrose assoziierte konstitutionelle Symptome:
 - Ruxolitinib
- Zweitlinientherapie: Fedratinib, Momelotinib EAP

Primärer Myelofibrose: Ruxolitinib

- COMFORT-1 und COMFORT-2 Trial
 - Ruxolitinib versus Placebo bzw. best available therapy
- Gute Kontrolle der Symptome durch Verminderung der Entzündung
- Gute Reduktion der Splenomegalie
- Fibrose oder Allellast der Erkrankung geht nicht zurück
- Verlängertes Überleben mit PMF: 33% Reduktion an der Erkrankung zu versterben (OS 4.1 Jahre versus nicht erreicht)
- DIPSS Score scheint unter Ruxolitinib nicht so relevant sein
- NW: Anämie, Thrombozytopenie, Gürtelrose, opportunistische Infektionen



Primärer Myelofibrose: Fedratinib/Momelotinib

Fedratinib (nach Ruxolitinib)

Nicht mehr zugelassen in der CH



- Wernicke Enzephalopathie (Thiamin-Spiegel messen und allenfalls Thiamin substituieren)
- NW:
 - sehr häufig: Diarrhoe, Übelkeit, Vomitus → Entiemetika
 - Kontrolle der Leberwerte, Lipase, Amylase
 - Müdigkeit, Muskelschmerzen

Momelotinib



- Pat. mit symptomatischer und/oder transfusionsbedürftiger Anämie sowie in der Zweitlinie nach JAKi-Vorthherapie
- NW:
 - gastrointestinale NW (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen).
 - Risiko einer peripheren Polyneuropathie

Primärer Myelofibrose: Besremi?

- Phase 3 Studie für Patienten mit präfibrotischer Myelofibrose oder PMF mit MIPSS70+ Score low/intermediate-1
 - gut toleriert
 - Effektive Zytoreduktion
 - Fibrose gleich bis leicht verbessert
 - Allellast reduziert: molekulares Ansprechen
 - → Verlängertes Überleben?

**Herzlichen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit.**

