

À propos des auteurs



Akhil Rajendra, M.D., D.M.

Le Dr Akhil Rajendra est boursier postdoctoral de recherche clinique dans le Programme de leucémie et néoplasies myéloprolifératives au *Princess Margaret Cancer Centre*, Université de Toronto. Avant son arrivée à Toronto, il a obtenu son doctorat en médecine interne au *Christian Medical College*, à Vellore, en Inde. Il a complété sa formation par une surspécialité en oncologie médicale et en hémato-oncologie au *Tata Memorial Hospital*, à Mumbai, en Inde. Il s'intéresse particulièrement aux leucémies aiguës et aux syndromes myéloïdes.

Affiliation de l'auteur : Boursier postdoctoral de recherche clinique, leucémie et néoplasies myéloprolifératives, Division de l'oncologie médicale et d'hématologie au *Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network*, Université de Toronto



Dawn Maze, M.D., FRCPC, M.Sc.

La Dr^e Dawn Maze est clinicienne chercheuse au *Princess Margaret Cancer Centre* et professeure adjointe au Département de médecine de l'Université de Toronto. Elle est membre du groupe de site sur la leucémie et du Programme sur les néoplasies myéloprolifératives (NPM) et s'intéresse à la recherche clinique sur les tumeurs malignes myéloïdes. Ses recherches portent principalement sur les NPM, en particulier sur la stratification des risques et les approches de la prise en charge au début de la maladie et dans la population des adolescents et des jeunes adultes. Elle s'intéresse particulièrement à l'optimisation des résultats de la grossesse dans cette population. Elle participe également activement à des essais cliniques et à des projets visant à affiner la stratification du risque dans la leucémie myéloïde aiguë. La Dr^e Maze est une membre active du *Canadian MPN Group*. Elle est directrice médicale de l'unité de jour d'hématologie maligne au *Princess Margaret* et directrice du Programme de fellowship sur la leucémie.

Affiliation de l'autrice : Division d'oncologie médicale et d'hématologie au *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Ont., Canada.

Le traitement des néoplasies myéloprolifératives à chromosome Philadelphie négatif en 2024 : une revue concise

Akhil Rajendra, M.D., D.M.,
Dawn Maze, M.D., FRCPC, M.Sc.

Introduction

En 1951, William Dameshek a inventé le terme de syndromes myéloprolifératifs pour désigner les maladies caractérisées par une prolifération anormale d'une ou plusieurs lignées de cellules myéloïdes différenciées dans le sang périphérique^{1,2}. En 2008, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a renommé ces syndromes en néoplasies myéloprolifératives (NMP), en reconnaissance de leur nature clonale. Il existe actuellement deux systèmes de classification pour les NMP : la classification de l'OMS (WHO) et l'*International Consensus Classification (ICC) 2022*^{3,4}. Cette revue se concentrera sur les NMP à chromosome Philadelphie négatif (Ph-), qui comprennent la polycythémie vraie (PV) (ou maladie de Vaquez), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP).

Les changements génomiques dans les NMP

Les NMP résultent de l'activation constitutive de la voie de signalisation *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT)*. La mutation JAK2 p.V617F, décrite pour la première fois en 2005, est détectable chez plus de 95 % des patients atteints de PV et chez 50 à 60 % des patients atteints de TE ou de MFP. Des insertions ou des délétions dans l'exon 12 du gène *JAK2* sont observées chez les autres patients atteints de PV, mais pas chez ceux atteints de TE⁵⁻⁷. Des mutations dans le gène du récepteur de la thrombopoïétine *MPL* ont été identifiées en 2006 et sont présentes dans 3 à 5 % des cas de TE et dans 5 à 10 % des cas de MFP, mais absentes dans les cas de PV⁸.

Des mutations dans le gène de la calréticuline (*CALR*) ont été identifiées en 2013 et sont présentes dans 20 à 25 % des cas de TE, dans 25 à 30 % des cas de MFP, mais absentes dans les cas de PV^{9,10}. Le gène *CALR* code pour la calréticuline, une protéine chaperonne du réticulum endoplasmique. Le mutant *CALR* interagit avec la protéine MPL, qui est acheminée vers la surface cellulaire, activant ainsi la voie de signalisation JAK/STAT¹¹. Les mutations du gène *CALR* consistent en des insertions ou des délétions dans l'exon 9, ce qui entraîne une séquence d'acides aminés chargés positivement en position C-terminal. Les mutations peuvent être de type 1, caractérisées par une délétion de 52 pb qui élimine tous les acides aminés chargés négativement en position C-terminal, ou de type 2, caractérisées par une insertion de 5 pb qui élimine la moitié des acides aminés chargés négativement en position C-terminal. Les mutations de type 1 et de type 2 représentent 80 % des mutations *CALR*.

Outre les trois mutations initiatrices susmentionnées, d'autres mutations somatiques myéloïdes sont également observées dans les NMP. Les mutations somatiques les plus fréquentes concernent les gènes régulant la méthylation de l'ADN (*TET2*, *DNMT3A* et *IDH1/IDH2*), la modification des histones (*ASXL1* et *EZH2*), l'épissage de l'ARN (*SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2* et *SRSF2*) et la voie de signalisation RAS (*NRAS* et *KRAS*). Ces mutations sont fréquentes dans la MFP et dans la phase blastique de la PV et de la TE. Bien que ces mutations ne causent pas de NMP, elles peuvent modifier le phénotype de la maladie. Les mutations dans *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *U2AF1* et *IDH1/2* sont désignées comme entraînant un phénotype de « risque moléculaire élevé »¹².

Prise en charge de la polycythémie vraie

La PV est un néoplasme clonal des cellules souches hématopoïétiques caractérisé par une panmyélose, des symptômes liés à la maladie, un risque accru de thrombose et un risque de transformation en myélofibrose (MF post-PV) ou en leucémie aiguë. Les objectifs du traitement de la PV sont la prévention de la thrombose, la réduction des symptômes et la prévention de la progression de la maladie.

La thrombose liée à la PV est multifactorielle et liée à l'hyperviscosité, à l'augmentation de la masse des globules rouges et à l'augmentation de la production de thrombine par les plaquettes¹³. La mutation *JAK2* positive contribue au risque de thrombose dans la NMP¹⁴, de même que l'augmentation de la charge allélique¹⁵. L'aspirine une fois par jour (acide acétylsalicylique [AAS] à 81 mg/jour) est recommandée pour tous les patients atteints de PV sans contre-indications¹⁶. Des phlébotomies sont également effectuées pour atteindre un taux d'hématocrite cible de < 45 %^{17,18}.

En plus de la phlébotomie et de l'aspirine, un traitement cytoréducteur est indiqué pour les personnes présentant une maladie à haut risque¹⁹. On considère généralement que les patients âgés de plus de 60 ans et/ou ayant des antécédents de thrombose présentent une maladie à haut risque, tandis que ceux qui ne présentent pas ces facteurs sont considérés comme présentant un faible risque¹⁹. Dans certains cas, un traitement cytoréducteur peut être envisagé même chez les patients ayant une maladie à faible risque mais qui présentent :

1. Des phlébotomies fréquentes avec contrôle sous-optimal de l'hématocrite ou mauvaise tolérance
2. Des symptômes de PV (microvasculaire, prurit) non contrôlés par l'AAS ou les phlébotomies
3. Des phlébotomies entraînant une anémie ferriprive symptomatique
4. Une thrombocytose sévère entraînant une maladie de von Willebrand acquise

Traitement de cytoréduction

Au fil des ans, l'hydroxyurée (HU) a été l'agent cytoréducteur de choix dans la PV. L'HU est habituellement débutée à la dose de 500 mg une ou deux fois par jour, et augmentée graduellement en fonction de la réponse. Une autre option, l'interféron alfa (IFN α), a démontré depuis longtemps son potentiel de cytoréduction et de modification de la maladie. Sa toxicité et la nécessité d'une administration parentérale fréquente ont cependant dissuadé son utilisation. Cette situation a changé avec la disponibilité de formes pégyliées de l'IFN α . La seule formulation actuellement disponible au Canada est le peginterféron alfa-2a (Pegasys). Une autre formulation est le roginterféron alfa-2b (rIFN), qui est une forme monopégyliée de l'IFN α . Cette formulation se caractérise par une demi-vie d'élimination prolongée, ce qui permet de réduire la fréquence des doses, d'améliorer la tolérabilité et l'observance thérapeutique²⁰. Cette formulation est approuvée par la FDA.

Des essais de phase 3 ont établi le rôle de l'IFN α dans la PV à haut risque. L'essai MPD-RC-112, dans lequel des patients randomisés atteints de TE/PV à haut risque ont reçu le Pegasys ou l'HU²¹, et les études PROUD-PV et CONTINUATION PV ont randomisé des patients atteints de PV à haut risque pour recevoir le rIFN ou l'HU^{22,34}. L'IFN α était non inférieur à l'HU en termes de réponse hématologique complète (RHC) à 12 mois dans ces deux essais²¹⁻²³. Dans l'étude CONTINUATION-PV, la RHC était plus élevée dans le groupe rIFN lors du suivi à long terme²³. La charge allélique *JAK2* a diminué de façon constante au fil du temps avec les deux médicaments d'IFN α , et cela a été associé à une amélioration de la survie sans événement (SSE)²⁴. La dose initiale de Pegasys est de 45 μ g par voie sous-cutanée une fois par semaine. Les doses sont augmentées par paliers mensuels de 45 μ g jusqu'à un maximum de 180 μ g²¹. Le rIFN est administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines à une dose initiale de 100 ou 50 μ g (pour les patients exposés à l'hydroxyurée). La posologie est augmentée de 50 μ g toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 500 μ g^{22,25}.

Traitement des patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée

Un nombre important de patients ne tolèrent pas l'HU en raison de toxicité hématologique ou non hématologique, ou d'une maladie résistante à ce traitement en raison d'un manque de

cytoréduction efficace. L'intolérance ou à la résistance à l'hydroxyurée a été définie par le *European LeukemiaNet (ELN) (Tableau 1)*^{26,27} :

1. Besoin de phlébotomie pour maintenir le taux d'hématocrite < 45 % après 3 mois d'HU à au moins 2 g/jour **OU**
2. Myéloprolifération non contrôlée (c.-à-d. un nombre de plaquettes > 400 × 10⁹/L et un nombre de globules blancs > 10 × 10⁹/L) après 3 mois d'HU à au moins 2 g/jour **OU**
3. Incapacité à réduire la splénomégalie massive de plus de 50 %, mesurée par palpation, ou incapacité à soulager complètement les symptômes liés à la splénomégalie, après 3 mois d'HU à au moins 2 g/jour **OU**
4. Un nombre absolu de neutrophiles < 1,0 × 10⁹/L ou un nombre de plaquettes < 100 × 10⁹/L ou une hémoglobine < 100 g/L à la dose d'hydroxyurée la plus faible nécessaire pour obtenir une réponse hématologique clinique complète ou partielle **OU**
5. Présence d'ulcères aux jambes ou d'autres toxicités non hématologiques liées à l'hydroxyurée, telle que des manifestations cutanéomuqueuses, des symptômes gastro-intestinaux, une pneumonite ou de la fièvre, quelle que soit la dose d'hydroxyurée.

Tableau 1. Définitions de la résistance et de l'intolérance cliniques à l'hydroxyurée dans la polycythémie vraie et dans la myélofibrose; *adapté de Barosi G, et al., 2007 et Barosi G, et al., 2010.*

Dans l'essai MPD-RC-111, une étude de phase 2, les patients présentant une résistance ou une intolérance à l'HU ont été traités par Pegasys, ce qui a permis d'obtenir un taux de réponse globale (TRG) de 60 % à 12 mois et une normalisation de la rate dans 32,7 % des cas²⁸. Le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK administré par voie orale, a également été évalué dans cette population dans le cadre de 3 essais randomisés : l'essai RESPONSE (avec splénomégalie)²⁹, l'essai RESPONSE-2 (sans splénomégalie)³⁰ et l'étude MAJIC-PV (phase 2). Le bras de comparaison dans ces essais était le meilleur traitement disponible (MTD). Ces trois essais ont montré que le ruxolitinib permettait de mieux contrôler l'hématocrite et de réduire le volume de la rate par rapport au meilleur traitement disponible. L'essai MAJIC-PV a également montré une meilleure

survie sans événement (SSE) avec le ruxolitinib³¹. Parmi les meilleurs traitements disponibles, le traitement à base d'IFNα n'a toutefois été utilisé que chez 11,6 %, 13 % et 15 % des patients dans les 3 études respectives²⁹⁻³¹. Ainsi, on ne sait toujours pas si le ruxolitinib ou le pegIFNα sont de meilleurs agents pour ceux qui ont une maladie résistante/intolérante à l'HU. Les essais futurs devront se concentrer sur la séquence appropriée de ces agents pour ce groupe de patients.

Nouvelles approches

IFNα pour la PV à faible risque

Le rôle du rIFN dans les cas de PV à faible risque a été étudié dans le cadre de l'étude LOW PV, un essai randomisé de phase 2 comparant le rIFN à la phlébotomie. Le groupe recevant le rIFN a eu une meilleure réponse hématologique^{32,33}. Le rIFN était administré à 100 µg toutes les 2 semaines, sans escalade.

Mimétique de l'hepcidine (rusfertide) dans la PV

L'hepcidine se lie à la ferroportine, bloquant l'exportation du fer intracellulaire vers le sang, ce qui entraîne une réduction des taux de fer sérique et une diminution de l'érythropoïèse³⁴. Dans l'essai de phase 2 REVIVE portant sur des patients atteints de PV dépendante de la phlébotomie, le rusfertide a été associé à une diminution significative des phlébotomies et à une meilleure réponse hématologique³⁵. L'essai de phase 3 VERIFY est en cours et évalue l'efficacité et l'innocuité du rusfertide dans la PV³⁶.

En résumé, les patients présentant une PV à faible risque sont traités avec de l'aspirine et des phlébotomies pour atteindre des taux d'hématocrite < 45 %. Une thérapie cytoréductrice est indiquée chez les patients présentant une PV à haut risque. Dans certains cas de PV à faible risque, une thérapie cytoréductrice peut être mise en place. Le *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* et l'ELN recommandent l'HU ou le pegIFNα/rIFN comme thérapies cytoréductrices de première ligne. Le pegIFNα ou le rIFN sont préférés chez les patients jeunes (< 60 ans) et les femmes en âge de procréer³⁷. Dans la population résistante/intolérante à l'HU, le pegIFN et le ruxolitinib peuvent être utilisés.

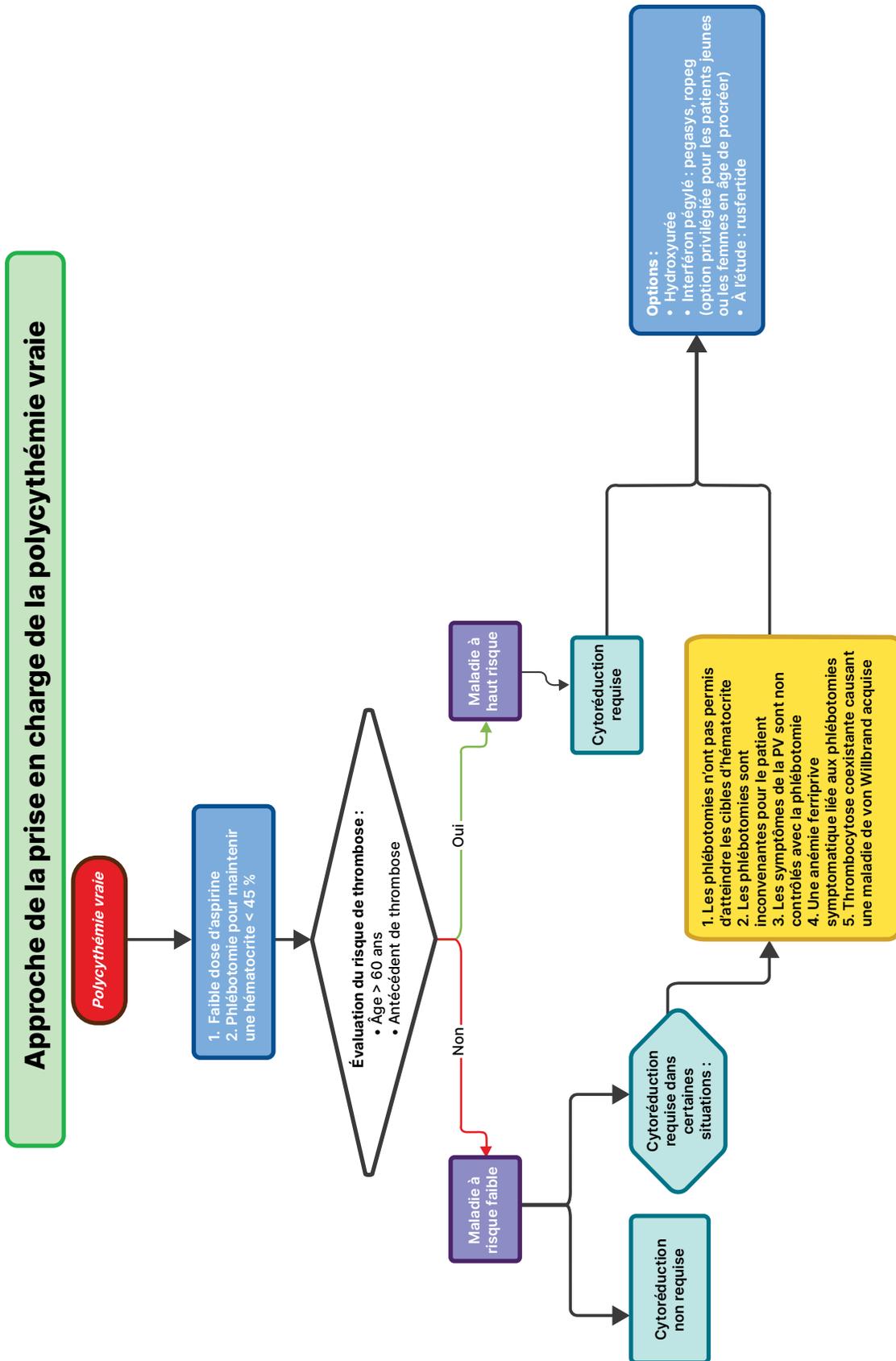


Figure 1. Approche de la prise en charge de la polycythémie vraie; adapté de Tefferi et Barbui, 2008¹⁹.

| Risque | Attributs | Prise en charge |
|---------------|---|--|
| Très faible | Âge ≤ 60 ans, JAK2 type sauvage, aucun antécédent de thrombose | Observation Faible dose d'aspirine (en présence de facteurs de risque cardiovasculaire) |
| Faible | Âge ≤ 60 ans, JAK2 V617F muté, aucun antécédent de thrombose | Faible dose d'aspirine |
| Intermédiaire | Âge > 60 ans, JAK2 V617F type sauvage, aucun antécédent de thrombose | Faible dose d'aspirine +/- thérapie cytoréductrice |
| Haut | Âge > 60 ans, JAK2 V617F muté ou antécédent de thrombose indépendamment des autres facteurs | Faible dose d'aspirine + thérapie cytoréductrice |

Tableau 2. Score pronostic international révisé pour la TE; adapté de Barbui et al., 2015⁴⁶.

Prise en charge de la thrombocytémie essentielle

La TE se caractérise par une thrombocytose prédominante, l'apparition de thromboses et de symptômes microcirculatoires, et parfois par une transformation de la maladie en fibrose ou en leucémie.

Traitement d'après la stratification du risque

Le traitement de la TE, comme pour la PV, est axé sur la prévention de la thrombose. Les facteurs de risque traditionnels sont un âge supérieur à 60 ans et des antécédents de thrombose³⁸. Plus récemment, le score pronostique international pour la TE (le IPSET) a affiné la stratification du risque en incorporant le statut de la mutation JAK2. Dans sa dernière version, le score de thrombose selon l'IPSET révisé classe les patients en quatre groupes de risque (Tableau 2)^{39,40}.

Malgré l'absence de données randomisées, l'aspirine à faible dose est utilisée pour la prévention de la thrombose dans la TE. Les recommandations sont basées sur des études non randomisées^{41,42} et par extrapolation des études menées sur la PV¹⁶. En l'absence de contre-indications, l'aspirine à faible dose est un choix raisonnable chez les patients présentant une maladie à risque faible, intermédiaire ou à haut risque, et chez ceux présentant une maladie à très faible risque avec des symptômes microvasculaires. Dans une étude récente portant

sur des patients à faible risque présentant une mutation du gène CALR, aucun bénéfice n'a été observé pour l'utilisation d'une faible dose d'aspirine, étant même associée à un risque accru de saignement⁴¹. Chez les patients présentant une thrombocytose sévère ($> 1000 \times 10^9/L$), l'aspirine doit être utilisée avec prudence en raison du risque de saignement et d'une déficience acquise en facteur de von Willebrand (Figure 2).

Traitement de cytoréduction

La thérapie cytoréductrice de premier choix pour la TE est l'hydroxyurée. Comme pour la PV, l'IFN pégylé peut être utilisé dans la TE. L'essai MPD-RC-112 a comparé le Pegasys à l'HU dans la TE à haut risque. Le pourcentage de patients qui ont présenté une rémission complète (RC) à 12 mois était de 44 % avec le Pegasys et de 45 % avec l'HU²¹. L'anagrélide, une imidazoquinoléine orale, comparée à l'HU en première intention, a entraîné des taux plus élevés de thrombose (artérielle et veineuse), d'hémorragie et de transformation en myélofibrose⁴³.

Pour la population intolérante/résistante à l'HU, l'essai MPD-RC-111 a montré que le Pegasys engendre des réponses raisonnables (TRG de 69 % à 12 mois)²⁸. D'autre part, dans l'essai MAJIC-ET, lorsque le ruxolitinib a été comparé aux meilleurs traitements disponibles dans cette population, le TRG et les taux de thrombose, d'hémorragie et de transformation étaient tous similaires. Les meilleurs traitements

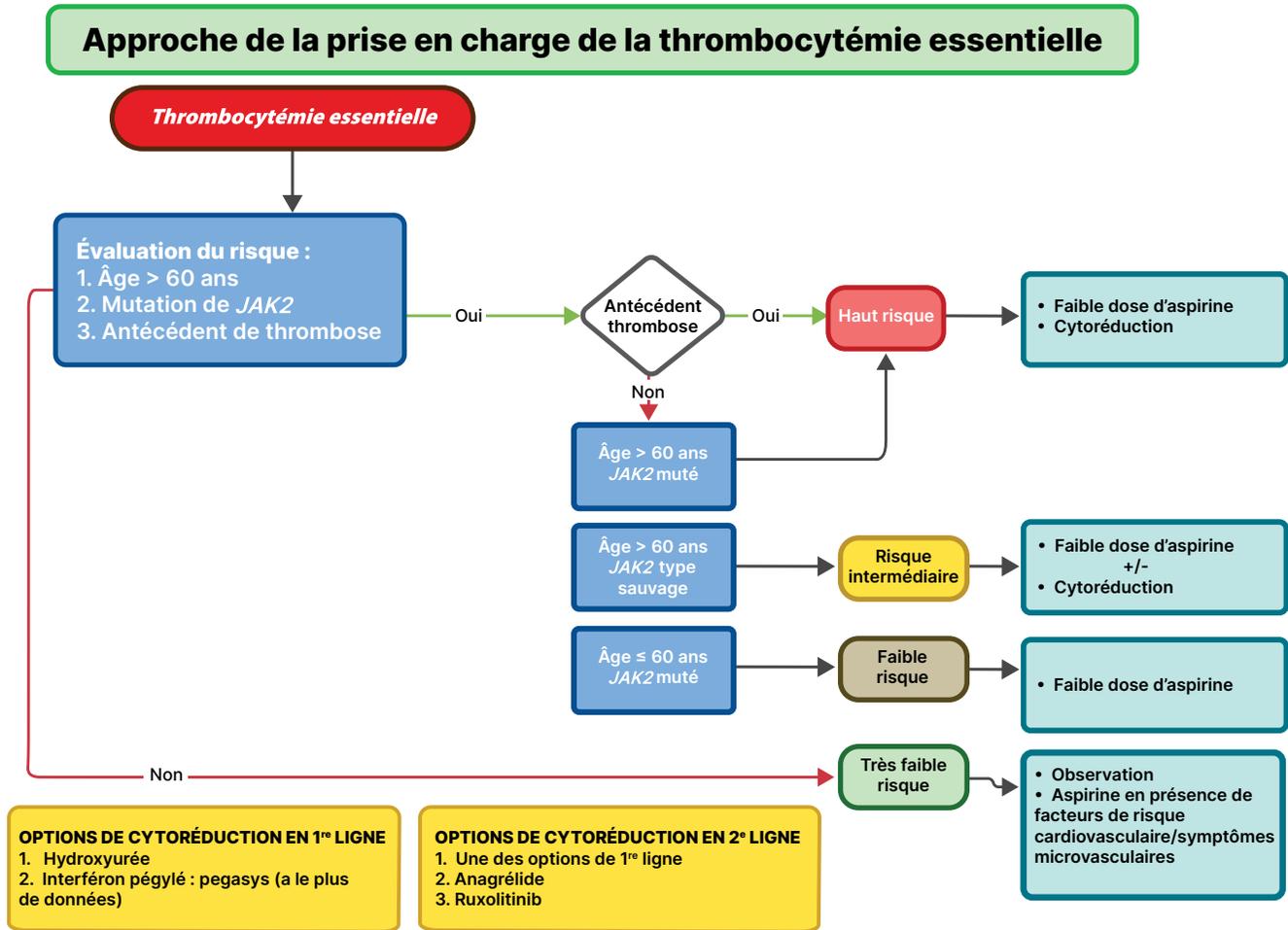


Figure 2. Approche de la prise en charge de la thrombocythémie essentielle; adapté de Barbui et al., 2015⁴⁶.

disponibles incluaient l'IFN α , l'anagrélide, le busulfan et l'HU⁴⁴.

Ainsi, chez les patients présentant un risque élevé de TE, le traitement cytoréducteur de premier choix demeure l'HU. L'IFN pégylé doit être envisagé chez les jeunes patients et chez les femmes en âge de procréer. L'un ou l'autre de ces agents (HU ou IFN α) peut être utilisé en deuxième intention s'il n'a pas été utilisé auparavant, et l'anagrélide est une option alternative. Le ruxolitinib est actif dans la TE et peut être envisagé dans certaines circonstances. Les résultats de l'essai SURPASS-ET, comparant le ruxolitinib à l'anagrélide dans la TE intolérante/résistante à l'HU, sont attendus⁴⁵.

Traitement de la myélofibrose primitive et de la myélofibrose post-PV/TE

La myélofibrose primitive (MFP) se caractérise par une cytopénie progressive, une accumulation de fibrose dans la moelle, des symptômes inflammatoires induits par les cytokines et une hématopoïèse extramédullaire. Un phénotype de maladie similaire à la MFP est observé dans les phases avancées de la PV et de la TE et est défini comme MF post-PV et MF post-TE, respectivement. Une aberration dans les voies de signalisation JAK/STAT est cruciale dans la pathogenèse de la MF qui, chez 90 % des patients, est due à des mutations mutuellement exclusives dans les gènes *JAK2*, *CALR* ou *MPL*⁴⁷.

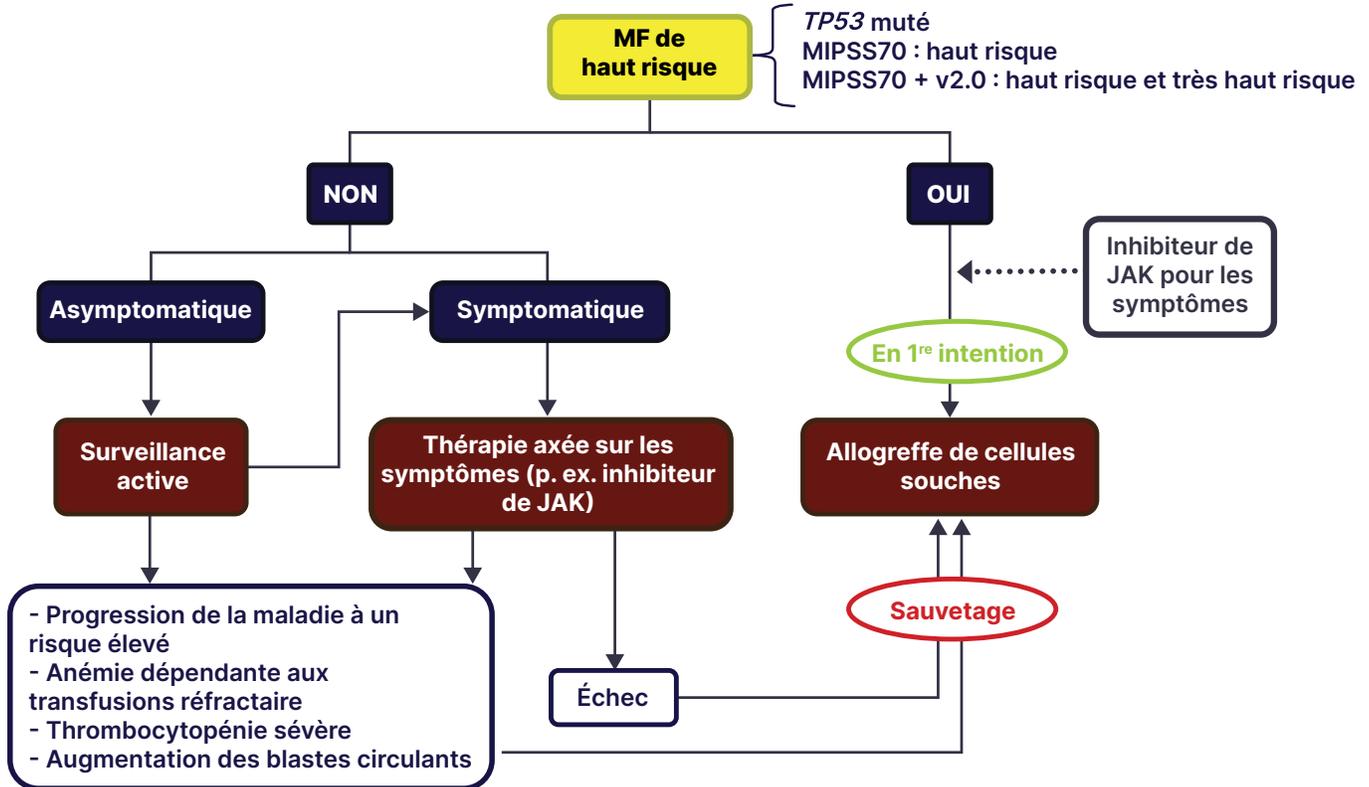


Figure 3. Algorithme de la prise en charge des patients atteints de MF en phase chronique admissibles à une greffe; avec l'aimable autorisation de Davidson et Gupta, 2021⁵⁸.

Stratification du risque

La prise en charge de la MF commence par la stratification du risque. Les modèles plus anciens de catégorisation des risques comprennent l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS), le *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS) et le DIPSS-plus⁴⁹⁻⁵¹. Une meilleure compréhension de la génomique a conduit à l'incorporation des mutations génétiques dans la stratification du risque. Les mutations de *ASXL1*, *SRSF2*, *IDH1/2* et *EZH2* confèrent un pronostic défavorable⁵². Les données mutationnelles ont été intégrées dans les modèles de stratification du risque plus récents comme le *Mutation-enhanced* (M)IPSS70, le MIPSS70-plus et MIPSS70+ version 2.0^{53,54}. Les mutations du gène *TP53* ne sont pas incluses dans ces systèmes de stratification du risque. Les travaux précurseurs de Grinfeld *et al.* ont montré que la MF qui arbore un *TP53* muté présente un risque élevé de transformation en leucémie et une survie globale médiane médiocre de 2,4 ans⁴⁸. Ces modèles de catégorisation des risques ont été validés

dans la myélofibrose primitive, mais pas dans la myélofibrose secondaire. En pratique clinique, ces modèles sont fréquemment utilisés dans la MF secondaire. Le *Myelofibrosis Secondary to PV and ET – Prognostic Model* (MYSEC-PM) est un modèle pronostique développé spécifiquement pour la MF secondaire⁵⁵.

Traitement de la myélofibrose

Les patients présentant un score DIPSS intermédiaire 2 ou élevé, un score MIPSS70 ou MIPSS70-plus version 2.0 de risque élevé, ou un score MYSEC-PM intermédiaire 2 ou plus, et une mutation *TP53* ont une survie médiane globale prédite de moins de 5 ans et doivent être évalués pour une greffe allogénique de cellules souches (Figure 3)⁵⁶. La prise en charge entourant la greffe est axée sur les symptômes et la splénomégalie - un inhibiteur de JAK peut être envisagé comme traitement de transition. Le meilleur moment pour la greffe à l'ère des inhibiteurs de JAK est controversé et fait l'objet d'autres publications⁵⁷⁻⁵⁹. Pour les patients qui ne sont pas admissibles à

une greffe, qui n'ont pas de donneur compatible ou qui préfèrent un traitement sans greffe, les inhibiteurs de JAK sont le pilier de la thérapie pour la prise en charge des symptômes. Les patients qui ne sont pas à risque élevé selon les modèles ci-dessus peuvent être surveillés s'ils sont asymptomatiques, bénéficier d'une prise en charge axée sur les symptômes ou être orientés vers des essais cliniques, le cas échéant.

Le choix d'un inhibiteur de JAK

Il existe actuellement quatre inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) approuvés par la FDA pour la myélofibrose : le ruxolitinib, le fédératinib, le pacritinib et le momélotinib, les deux premiers étant également approuvés par Santé Canada. Le ruxolitinib, un inhibiteur non sélectif des JAK1/JAK2, approuvé aux États-Unis en 2011 et au Canada en 2012, dispose du plus grand nombre de preuves. Dans les essais COMFORT-I et COMFORT-II comparant le ruxolitinib au placebo dans la première étude et au meilleur traitement disponible dans la seconde, le ruxolitinib a entraîné une réduction du volume de la rate d'au moins 35 % (RVR35) à 24 semaines (RVR35@24) chez 41,9 % et 32 % des patients, respectivement^{60,61}. L'anémie et la thrombocytopénie sont les effets secondaires importants du ruxolitinib, qui conduisent à des réductions de la dose ou à des interruptions de traitement. À 3 ans, 50 % des patients avaient arrêté le ruxolitinib et ce taux est passé à 75 % à 5 ans⁶².

Le fédératinib est un inhibiteur de JAK2-FLT3-BRD4 qui a été étudié dans 2 essais chez des patients n'ayant jamais été exposés au ruxolitinib (JAKARTA) ou précédemment exposés au ruxolitinib (JAKARTA-2). Pour être inclus dans ces essais, le nombre de plaquettes devait être $\geq 50 \times 10^9/L$. Le fédératinib a permis d'obtenir un taux de RVR35@24 chez 36 % et 55 % des patients, respectivement, avec une bonne réduction des symptômes⁶³⁻⁶⁶. C'est le ruxolitinib qui est le plus souvent utilisé dans la pratique clinique en 1^{re} ligne, même si le fédératinib est efficace dans ce contexte de la maladie. L'approbation de Santé Canada pour le fédératinib concerne les patients atteints de MF présentant des symptômes liés à la maladie ou une splénomégalie, y compris ceux ayant déjà été exposés au ruxolitinib⁶⁷.

Le momélotinib est un inhibiteur des JAK1/JAK2 qui a des effets inhibiteurs supplémentaires sur le récepteur de l'activine A de type 1 (ACVR1). L'ACVR1 est impliqué dans la signalisation SMAD2/3, qui régule la production d'hepcidine. Le momélotinib a des effets bénéfiques significatifs sur l'anémie. Dans l'étude SIMPLIFY-1, le momélotinib s'est avéré non inférieur au ruxolitinib en termes de réduction du volume de la rate d'au moins 35 % à 24 mois, mais pas en termes de réduction du score des symptômes⁶⁸. De plus, cette étude a montré que l'indépendance vis-à-vis des transfusions de globules rouges (GR) et la conversion à l'indépendance vis-à-vis des transfusions étaient meilleures avec le momélotinib⁶⁹. Le momélotinib est une option intéressante pour le traitement de la MF symptomatique avec anémie. Nous prévoyons son approbation au Canada dans un avenir proche.

Le quatrième inhibiteur de JAK est le pacritinib, qui a été étudié dans les essais PERSIST-1 et PERSIST-2 qui incluaient des patients avec une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$ (à la fois naïfs et exposés aux inhibiteurs de JAK). Le pacritinib a permis d'obtenir une réduction du volume de la rate d'au moins 35 % à 24 mois chez 23,1 % des patients et un contrôle des symptômes chez 25 % des patients⁷⁰.

Thérapies d'association

Un certain nombre de nouveaux agents ont été associés au traitement par inhibiteur de Jak dans le cadre d'essais cliniques. Dans l'essai MANIFEST-2, des patients atteints de MF symptomatique n'ayant jamais reçu de traitement et présentant une splénomégalie (DIPSS intermédiaire-1 ou plus) ont été randomisés pour recevoir du ruxolitinib + pélabresib (inhibiteur de BET) ou du ruxolitinib + placebo⁷¹. Dans l'essai TRANSFORM-1, l'association ruxolitinib + navitoclax (inhibiteur de BCL-2) a été comparée à l'association ruxolitinib + placebo⁷². Les deux traitements associations ont permis de doubler le taux de RVR35@24 par rapport au ruxolitinib + placebo. Aucune de ces deux associations n'a cependant permis de réduire de manière significative la charge symptomatique par rapport à l'association ruxolitinib + placebo. Par conséquent, la place de ces combinaisons dans le traitement reste incertaine et des suivis plus longs sont attendus. Ces deux essais soulignent également la nécessité d'améliorer les critères d'évaluation des thérapies dans la MF.

Par exemple, l'association ruxolitinib + pélabresib a montré une amélioration de la fibrose dans la moelle osseuse⁷³. Cela pourrait être la preuve d'une modification de la maladie avec l'usage d'un inhibiteur de BET. D'autres thérapies ayant le potentiel de modifier la maladie sont nécessaires comme options de traitement à l'avenir.

Agents visant à traiter l'anémie

La dépendance transfusionnelle est un symptôme important dans la MF. Elle est associée à une survie globale plus faible chez les patients atteints de MF^{74,75}. Outre le momélotinib et le pacritinib, qui ont un effet positif sur l'anémie en raison de l'inhibition de l'ACVR1, d'autres traitements d'appoint sont utilisés chez les patients atteints de MF et d'anémie. La transfusion de globules rouges est la stratégie la plus couramment utilisée dans la pratique clinique. Les agents stimulant l'érythropoïèse peuvent être utilisés chez les patients dont le taux d'érythropoïétine est inférieur à 500 U/L, avec une réponse attendue comprise entre 40 et 60 %⁷⁶⁻⁷⁸. Les androgènes (danazol), les stéroïdes, les agents immunomodulateurs (lénalidomide, thalidomide) et la splénectomie sont d'autres stratégies qui peuvent être utilisées⁷⁹. Récemment, l'étude de phase 2 en ouvert ACE-536-MF-001 a examiné le luspatercept chez des patients atteints de MF. Le luspatercept a permis d'améliorer l'anémie, soit le paramètre d'évaluation principal, chez les patients dépendants aux transfusions (9,5 %) et indépendants aux transfusions (13,6 %) et chez les patients sous ruxolitinib concomitant (26,3 % pour les dépendants aux transfusions et 14,3 % chez les indépendants aux transfusion)⁸⁰.

En résumé, la prise en charge de la MF débute par la stratification des risques. Les patients présentant une maladie de risque élevé doivent se voir proposer une greffe. Un inhibiteur de JAK peut être utilisé pour la prise en charge des symptômes en périgresse. Chez les patients qui ne sont pas admissibles à une greffe ou qui refusent la greffe, la prise en charge est axée sur les symptômes en utilisant un inhibiteur de JAK. Le ruxolitinib est l'inhibiteur de JAK qui bénéficie de la plus vaste expérience clinique. Les nouveaux inhibiteurs de JAK, tels que le momélotinib et le pacritinib, ont un rôle à jouer dans le cadre d'une cytopénie coexistante. Des essais évaluent actuellement des agents qui modifient la biologie de la maladie et qui traitent également l'anémie.

Conclusions et orientations futures

Des changements majeurs ont pu être observés au cours des dix dernières années dans le diagnostic, la détermination du pronostic ainsi que dans la prise en charge des NMP. Le traitement de la PV et de la TE est axé sur la prévention de la thrombose et la surveillance de la progression de la maladie. De nouvelles données soutiennent l'utilisation de l'IFN α pour la cytoréduction, en particulier dans la PV, et semblent également entraîner une diminution durable de la charge allélique JAK2 chez une partie des patients. La prise en charge de la MF commence par une évaluation du risque. Les patients présentant une maladie de risque élevé doivent être envisagés pour une greffe. La prise en charge des symptômes de la MF a permis d'utiliser plusieurs inhibiteurs de Jak qui peuvent aider à traiter la cytopénie coexistante dans la MF. Avec la disponibilité de nombreux agents, la séquence optimale des thérapies deviendra de plus en plus importante à l'avenir. Plusieurs agents se concentrent sur le traitement de l'anémie dans la MF, qui reste un domaine où les besoins ne sont pas encore comblés. Les patients doivent se voir proposer de participer à des essais cliniques chaque fois que cela est possible.

Avertissement : au moment de la publication de cet article, il existe une pénurie mondiale de Pegasys, qui devrait durer jusqu'au second semestre de 2025.

Autrice correspondante

Dawn Maze, M.D., FRCPC, M.Sc.
Courriel : dawn.maze@uhn.ca

Divulgations des liens financiers

A.R. : Aucun à déclarer.
D.M. : Aucun à déclarer.

Références

1. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia*. 2008 Jan;22(1):3–13.
2. DAMESHEK W. Editorial: Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes. *Blood*. 1951 Apr 1;6(4):372–5.
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703–19.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200–28.
5. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet Lond Engl*. 2005 Mar 19;365(9464):1054–61.
6. Mejía-Ochoa M, Acevedo Toro PA, Cardona-Arias JA. Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000–2018. *BMC Cancer*. 2019 Jun 17;19(1):590.
7. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007 Feb 1;356(5):459–68.
8. Staerk J, Lacout C, Sato T, Smith SO, Vainchenker W, Constantinescu SN. An amphipathic motif at the transmembrane–cytoplasmic junction prevents autonomous activation of the thrombopoietin receptor. *Blood*. 2006 Mar 1;107(5):1864–71.
9. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2379–90.
10. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2391–405.
11. How J, Hobbs GS, Mullally A. Mutant calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2019 Dec 19;134(25):2242–8.
12. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014 Apr 3;123(14):2220–8.
13. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 26;122(13):2176–84.
14. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *The Lancet*. 2005 Dec 3;366(9501):1945–53.
15. Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K, Gil L, Lewandowska M, Lehmann-Kopydłowska A, et al. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res*. 2015 Feb;135(2):272–80.
16. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2004 Jan 8;350(2):114–24.
17. Barbui T, Passamonti F, Accorsi P, Pane F, Vannucchi AM, Velati C, et al. Evidence- and consensus-based recommendations for phlebotomy in polycythemia vera. *Leukemia*. 2018 Sep;32(9):2077–81.
18. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):22–33.
19. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(9):1465–87.
20. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, Schloegl E, Gastl GA, et al. Ropoginterferon alfa-2b, a novel IFN α -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2015 Oct 8;126(15):1762–9.
21. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, Rambaldi A, Berenson D, Yacoub A, et al. A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2022 May 12;139(19):2931–41.
22. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol*. 2020 Mar 1;7(3):e196–208.
23. Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropoginterferon Alfa-2b. *Leukemia*. 2022 May;36(5):1408–11.
24. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropoginterferon alfa-2b versus best available treatment. *Leukemia*. 2023 Oct;37(10):2129–32.
25. Mascarenhas J, Tashi T, El Chaer F, Priego V, Zagrijtschuk O, Qin A, et al. A Phase 3b, Randomized, Open-Label, Parallel Group, Multicenter Study to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Dosing Regimens of Ropoginterferon Alfa-2b-Njft (P1101) in Adult Patients with Polycythemia Vera. *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):6444.
26. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Grieshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010;148(6):961–3.
27. Barosi G, Besses C, Birgegard G, Briere J, Cervantes F, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia*. 2007 Feb;21(2):277–80.
28. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal JT, Berenson D, Baer MR, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019 Oct 31;134(18):1498–509.

29. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):426–35.
30. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017 Jan 1;18(1):88–99.
31. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, Jackson A, Yap C, O'Sullivan J, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jul;41(19):3534–44.
32. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, Carobbio A, Ghirardi A, Carioli G, et al. Ropoginterferon versus Standard Therapy for Low-Risk Patients with Polycythemia Vera. *NEJM Evid*. 2023 May 23;2(6):EVIDoa2200335.
33. Barbui T, Vannucchi AM, Stefano VD, Masciulli A, Carobbio A, Ferrari A, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Mar 1;8(3):e175–84.
34. Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med*. 2019 Sep 19;381(12):1148–57.
35. Kremyanskaya M, Kuykendall AT, Pemmaraju N, Ritchie EK, Gotlib J, Gerds A, et al. Rusfertide, a Hecpidin Mimetic, for Control of Erythrocytosis in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2024 Feb 21;390(8):723–35.
36. Bankar A, Pettit K, Shatzel J, Yacoub A, Pemmaraju N, Gill H, et al. VERIFY: A randomized controlled phase 3 study of the hecpidin mimetic rusfertide (PTG-300) in patients with polycythemia vera (PV). *J Clin Oncol*. 2024 Jun;42(16_suppl):TPS6592–TPS6592.
37. Barbui T. Appropriate management of Polycythemia Vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022 Oct 1;44:S3–4.
38. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):761–70.
39. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015 Nov;5(11):e369–e369.
40. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(4):697–718.
41. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marín F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016 Aug 1;101(8):926–31.
42. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Pérez-Andreu V, Hernández-Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010 Aug 26;116(8):1205–10; quiz 1387.
43. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):33–45.
44. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, Fox S, Yap C, Gbandi E, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood*. 2017 Oct 26;130(17):1889–97.
45. Verstovsek S, Komatsu N, Gill H, Jin J, Lee SE, Hou HA, et al. SURPASS-ET: phase III study of ropoginterferon alfa-2b versus anagrelide as second-line therapy in essential thrombocythemia. *Future Oncol Lond Engl*. 2022 Sep;18(27):2999–3009.
46. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015;5(11):e369.
47. Gangat N, Tefferi A. Myelofibrosis biology and contemporary management. *Br J Haematol*. 2020;191(2):152–70.
48. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrill R, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med*. 2018 Oct 11;379(15):1416–30.
49. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2895–901.
50. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010 Mar 4;115(9):1703–8.
51. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):392–7.
52. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013 Sep;27(9):1861–9.
53. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1769–70.
54. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018 Feb;36(4):310–8.
55. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017 Dec;31(12):2726–31.

56. Kröger N, Bacigalupo A, Barbui T, Ditschkowski M, Gagelmann N, Grieshammer M, et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. *Lancet Haematol.* 2024 Jan;11(1):e62–74.
57. Maze D, Arcasoy MO, Henrie R, Cerquozzi S, Kamble R, Al-Hadidi S, et al. Upfront allogeneic transplantation versus JAK inhibitor therapy for patients with myelofibrosis: a North American collaborative study. *Bone Marrow Transplant.* 2024 Feb;59(2):196–202.
58. Davidson MB, Gupta V. Application of Stem Cell Therapy in Myelofibrosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021 Apr;35(2):391–407.
59. Rajendra A, Gupta V. Advances in Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2024 Sep 6;
60. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaia V, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1;366(9):787–98.
61. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 1;366(9):799–807.
62. Gupta V, Cerquozzi S, Foltz L, Hillis C, Devlin R, Elsayy M, et al. Patterns of Ruxolitinib Therapy Failure and Its Management in Myelofibrosis: Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group. *JCO Oncol Pract.* 2020 Jul;16(7):351–9.
63. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2015 Aug 1;1(5):643–51.
64. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, Mishchenko E, Drummond M, Jourdan E, et al. Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2021 Oct;195(2):244–8.
65. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Tiu RV, Zachee P, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2017 Jul 1;4(7):e317–24.
66. Gupta V, Yacoub A, Verstovsek S, Mesa R, Harrison C, Vannucchi AM, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients with Primary (P), Post-Polycythemia Vera (Post-PV), and Post-Essential Thrombocythemia (Post-ET) Myelofibrosis (MF) Previously Treated with Ruxolitinib: Primary Analysis of the FREEDOM Trial. *Blood.* 2022 Nov 15;140(Supplement 1):3935–7.
67. PRODUCT MONOGRAPH FEDRATINIB HEALTH CANADA [Internet]. [cited 2024 Oct 29]. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00076169.PDF
68. Mesa RA, Kiladjan JJ, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor–Naïve Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2017 Dec;35(34):3844–50.
69. Mesa R, Oh ST, Gerds AT, Gupta V, Catalano J, Cervantes F, et al. Momelotinib reduces transfusion requirements in patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma.* 2022 Jun 7;63(7):1718–22.
70. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, Gerds AT, Stein B, Gupta V, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 1;4(5):652–9.
71. Rampal RK, Grosicki S, Chraniuk D, Abruzzese E, Bose P, Gerds AT, et al. Pelabresib in Combination with Ruxolitinib for Janus Kinase Inhibitor Treatment–Naïve Patients with Myelofibrosis: Results of the MANIFEST-2 Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study. *Blood.* 2023 Nov 2;142(Supplement 1):628.
72. Pemmaraju N, Mead AJ, Somerville TC, McCloskey JK, Palandri F, Koschmieder S, et al. Transform-1: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, International Phase 3 Study of Navitoclax in Combination with Ruxolitinib Versus Ruxolitinib Plus Placebo in Patients with Untreated Myelofibrosis. *Blood.* 2023 Nov 2;142(Supplement 1):620.
73. Mascarenhas J, Kremianskaya M, Patriarca A, Palandri F, Devos T, Passamonti F, et al. MANIFEST: Pelabresib in Combination With Ruxolitinib for Janus Kinase Inhibitor Treatment–Naïve Myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2023 Nov 10;41(32):4993–5004.
74. Elena C, Passamonti F, Rumi E, Malcovati L, Arcaini L, Boveri E, et al. Red blood cell transfusion-dependency implies a poor survival in primary myelofibrosis irrespective of IPSS and DIPSS. *Haematologica.* 2011 Jan;96(1):167–70.
75. Gupta V, Harrison C, Hexner EO, Al-Ali HK, Foltz L, Montgomery M, et al. The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. *Haematologica.* 2016 Dec 1;101(12):e482–4.
76. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Granell M, Vallansot R, et al. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 2006 Jul;134(2):184–6.
77. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Torrealbadell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol.* 2004 Nov;127(4):399–403.
78. Tsiara SN, Chaidos A, Bourantas LK, Kapsali HD, Bourantas KL. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anaemia in patients with chronic idiopathic myelofibrosis. *Acta Haematol.* 2007;117(3):156–61.
79. Passamonti F, Harrison CN, Mesa RA, Kiladjan JJ, Vannucchi AM, Verstovsek S. Anemia in myelofibrosis: Current and emerging treatment options. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Dec 1;180:103862.
80. Gerds AT, Harrison C, Kiladjan JJ, Mesa R, Vannucchi AM, Komrokji R, et al. Safety and efficacy of luspatercept for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis. *Blood Adv.* 2024 Aug 28;8(17):4511–22.