

Ruxolitinib v léčbě polycythemia vera – co všechno ještě nevíme?

Petra Bělohávková

IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové

Polycythemia vera (PV) představuje časté Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění, kdy základním léčebným cílem je snížení a udržení hematokritu pod 0,45 a snížení rizika vzniku trombotických či krvácivých komplikací. Pacienty podle věku a prodělané trombotické události dělíme na riziko nízké a vysoké. U nemocných nízkého rizika se mohou provádět pouze venepunkce, ale při jejich nemožnosti nebo výrazném nárůstu leukocytů, trombocytů či progresi splenomegalie je indikováno zahájení cytoredukční léčby. Cytoredukční léčba je vždy indikována pro léčbu PV vysokého rizika a zahrnuje léčbu interferonem (mladší nemocní) nebo hydroxyureou (starší nemocní). U všech pacientů je vždy zahájena léčba kyselinou acetylosalicylovou. Ruxolitinib je inhibitor Janus kinázy 1/2 a představuje léčebnou možnost při rozvoji rezistence či intolerance preparátů první linie (1–3).

Klíčová slova: JAK1/2 inhibitory, léčba, polycythemia vera, ruxolitinib.

Ruxolitinib in treating polycythemia vera: what is it that we do not know yet?

Polycythemia vera (PV) is a frequent Ph-negative myeloproliferative disease where the primary therapeutic goals are to reduce and maintain haematocrit below 0.45 and to reduce the risk of developing thrombotic or haemorrhagic complications. Patients are classified into low-risk and high-risk categories according to age and a past thrombotic event. In low-risk patients, only venepuncture can be performed, but in the case of its infeasibility or a significant increase in leukocytes and thrombocytes or progression of splenomegaly, initiation of cytoreductive therapy is indicated. Cytoreductive therapy is always indicated for the treatment of high-risk PV patients and involves treatment with interferon (younger patients) or hydroxyurea (elderly patients). Treatment with acetylsalicylic acid is always commenced in all patients. Ruxolitinib is a Janus kinase 1/2 inhibitor and is a treatment option when resistance or intolerance to first-line drugs develop (1–3).

Key words: JAK1/2 inhibitors, treatment, polycythemia vera, ruxolitinib.

Úvod

Ruxolitinib, dříve známý jako INCB018424 nebo INC424, je účinný a selektivní perorální inhibitor Janus kinázy (JAK) 1 a 2. Ruxolitinib byl nejprve schválen pro léčbu myelofibrózy (MF) americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 2011 a Evropskou lékovou agenturou (EMA) v roce 2012, poté následovalo v roce 2014 schválení pro léčbu pacientů s polycythemia vera (PV) rezistentních/intolerantních k léčbě hydroxyureou (HU) (4).

Studie RESPONSE a RESPONSE-2

RESPONSE a RESPONSE-2 byly randomizované, otevřené, multicentrické studie fáze 3, které hodnotily účinnost a bezpečnost ruxolitinibu u dospělých s PV, kteří měli rezistenci nebo intoleranci k předchozí léčbě hydroxyureou. Splenomegalie byla vyžadována pro zařazení do studie RESPONSE, ale již nebyla nutná pro zařazení do studie RESPONSE-2. Pacienti v obou studiích byli randomizováni v poměru 1 : 1 k ruxolitinibu

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(2):121-124

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.022>

Článek přijat redakcí: 16. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 3. 4. 2024

MUDr. Petra Bělohávková, Ph.D.

petra.belohlavkova@fnhk.cz

(počáteční dávka 10 mg dvakrát denně) nebo nejlepší dostupná léčba (BAT). Celkově bylo do obou studií zařazeno 371 pacientů (ruxolitinib, $n = 184$; BAT, $n = 187$). Průměrný věk v celkové souhrnné analýze byl 61,8 let a 62,5 % pacientů tvořili muži. V týdnu 28 dosáhlo kontroly hematokritu 62,0 % pacientů léčených ruxolitinibem ve srovnání s 18,2 % pacientů s BAT ($p < 0,001$). Trvalá kontrola hematokritu byla dokumentována do 80. týdne u 47,3 % pacientů randomizovaných do větve ruxolitinib (téměř všichni pacienti v rameni BAT přešli na ruxolitinib) ($p = 0,001$) (5).

Procento pacientů, kteří dosáhli $\geq 50\%$ snížení symptomů oproti výchozí hodnotě (hodnoceno pomocí dotazníku MPN-SAF TSS) v týdnu 16, bylo výrazně vyšší u ruxolitinibu oproti BAT: 48,7 % vs. 18,0 % ($p < 0,001$). Kvantita alelické nálože *JAK2V617F* se u pacientů randomizovaných na ruxolitinib postupně během léčby snižovala. Průměrná kvantita alelické nálože *JAK2V617F* se po 4 letech snížila ze vstupní hodnoty 66,1 % na hodnotu 41,4 % ($p < 0,001$). Pokles o $\geq 50\%$ byl prokázán u 57,1 % pacientů primárně léčených ruxolitinibem a o $\geq 25\%$ u 38,9 % pacientů. Podobné redukce alelické nálože dosáhli i nemocní, kteří přešli z větve BAT na léčbu ruxolitinibem, kdy snížení o $\geq 25\%/50\%$ bylo potvrzeno u 48,7 % a 35,3 % pacientů. Léčba ruxolitinibem je zpravidla pacienty dobře snášena, při 5leté analýze výsledků studie RESPONSE-2 nežádoucí účinky stupně 3/4 ve větvi ruxolitinib a BAT byly hypertenze (2,4 % vs. 5,6 %), trombocytopenie (0,3 % vs. 5,6 %) a trombocytóza (0 vs. 7,5 %). Ruxolitinib byl také spojen s nižší mírou tromboembolických příhod (1,8 % a 4,1 % u pacientů původně randomizovaných k ruxolitinibu) (5).

Studie MAJIC

Další informace o účinnosti a bezpečnosti léčby PV vysokého rizika ruxolitinibem nám přinesla randomizovaná studie fáze II MAJIC, kdy primárním cílem bylo dosažení kompletní remise (CR) během 1 roku. Sekundární cíle zahrnovaly trvání odpovědi, přežití bez události (EFS), efekt na symptomy a molekulární odpověď. Zařazeno bylo 180 pacientů, kteří byli následně randomizováni do větve ruxolitinib ($n = 93$) nebo BAT ($n = 87$). Průměrný věk

pacientů byl 66 let a muži tvořili 58 % souboru. Pacienti ve větvi BAT nejčastěji dostávali hydroxykarbamid (32 %), interferon (15 %) nebo kombinaci hydroxykarbamid plus interferon (12 %). Pacienti v této větvi mohli změnit léčbu. Dosažení CR bylo potvrzeno u 43 % pacientů na léčbě ruxolitinibem oproti 26 % ve větvi BAT ($p = 0,02$) a trvání CR bylo ve prospěch léčby ruxolitinibem ($p < 0,001$). Pacienti léčení ruxolitinibem vyžadovali znatelně méně venepunkcí (83 vs. 307). Snížení symptomů choroby bylo ve studii také ve prospěch léčby ruxolitinibem, neboť v této větvi 61 % hodnocených pacientů dosáhlo snížení celkových symptomů (TSS) o 50 % oproti 30 % pacientů léčených BAT ($p = 0,02$). Navíc u části nemocných v této větvi docházelo ke zhoršování symptomů choroby (6).

Hodnocené přežití bez události (EFS; velká trombóza, krvácení, transformace choroby a úmrtí) bylo ve prospěch pacientů léčených ruxolitinibem a pacientů, kteří dosáhli CR ($p = 0,01$). Na léčbě ruxolitinibem bylo zjištěno statisticky lepší přežití bez rozvoje tromboembolické příhody, ale ne bez krvácení ($p = 0,05$). Rozvoj tromboembolické příhody během prvních 3 let studie významně koreloval s průměrným počtem venepunkcí. Prokázané 3leté přežití bez progresu (PFS) prokázalo výhodu léčby ruxolitinibem (84 % ruxolitinib vs. 75 % BAT), ale ne statisticky významnou ($p = 0,13$). Medián výchozí hodnoty *JAK2V617F* VAF se nelišil: ruxolitinib (64 %) a BAT (58 %). Po roce léčby pokles o $> 25\%$ nastal u 32 % a 30 % pacientů na ruxolitinibu a BAT, zatímco snížení nálože o $> 50\%$ bylo pozorováno u 14 % a 18 % pacientů. Důvodem podobného snížení nálože i v kohortě BAT je skutečnost, že zde bylo několik pacientů léčeno interferonem a ruxolitinibem. Při hodnocení v delším časovém horizontu poslední dostupné výsledky dokumentovaly snížení *JAK2V617F* VAF hodnoty o $> 50\%$ u 56 % pacientů na ruxolitinibu (39 ze 70; medián délky sledování 48 měsíců) a u 25 % pacientů v kohortě BAT (14 z 57; medián délky sledování 36 měsíců) ($p < 0,001$). Ve studii bylo potvrzeno, že 50% snížení alelické nálože *JAK2V617F* koreluje s lepším přežitím bez události ($p = 0,001$), s přežitím bez progresu ($p = 0,001$) a celkovým přežitím ($p = 0,01$) (6).

Studie RuxoBEAT

V poslední době se začaly objevovat práce, které se věnují výsledkům léčby PV ruxolitinibem již v první linii. Takovou studii představuje studie RuxoBEAT, což je multicentrická, otevřená, dvouramenná studie fáze IIb pro pacienty PV vysokého rizika. Pacienti jsou randomizováni mezi rameno s ruxolitinibem vs. BAT a cílem je zařazení 190 pacientů do každého ramene. V prosinci 2023 na světovém kongresu ASH byly publikovány průběžné výsledky u 78 pacientů po 6 měsících léčby. Do hodnoceného souboru bylo zahrnuto 44 pacientů randomizovaných do větve s ruxolitinibem vs. 34 pacientů z větve BAT; 33 % pacientů bylo krátce předléčeno (medián 22 dnů). Primárním cílovým parametrem je dosažení CR v 6. měsíci, sekundární cíle zahrnují celkovou míru odpovědi (CR + PR), absenci venepunkcí, vývoj krevního obrazu a velikosti sleziny. Míra CR po 6 měsících byla v obou větvích srovnatelná (2,3 % vs. 2,9 %) ($p = 1,0$) zatímco míra celkové odpovědi (CR + PR) byla 77,3 % ve větvi s ruxolitinibem vs. 55,9 % u větve s BAT) ($p = 0,054$). Pacienti léčení ruxolitinibem dále vykazovali statisticky významně nižší hematokrit ($p = 0,046$) a některé symptomy (svědění, únava) ($p = 0,001$). U jiných symptomů bylo patrné při léčbě ruxolitinibem rovněž jejich zlepšení (bolest hlavy, břišní dyskomfort, úbytek hmotnosti), ale již bez statistické signifikance. Léčba BAT oproti ruxolitinibu prokázala lepší efekt na snížení hodnot destiček ($p = 0,013$), ale mezi hodnocenými větvemi nebyl přítomen žádný rozdíl při hodnocení vývoje leukocytů a velikosti sleziny. Analýza bezpečnosti odhalila celkem 301 nežádoucích příhod v obou léčebných skupinách, a to 153 nežádoucích příhod ve skupině s ruxolitinibem a 148 ve skupině BAT (11,8 % a 8,1 % stupeň ≥ 3). Mezi oběma skupinami nebyl žádný významný rozdíl v procentu AE stupně ≥ 3 . Důležité budou jistě výsledky této studie při plánovaném větším počtu pacientů a delší době sledování (7).

Diskuze

Navzdory dobře hodnocené účinnosti ruxolitinibu na snížení a udržení hematokritu, zmenšení velikosti sleziny a zlepšení symptomů choroby může většímu užití ruxolitinibu bránit obava z výskytu nežádou-

INZERCE

cích účinků a dostupnost preparátu (nutné schválení revizním lékařem na paragraf 16). Hematologická toxicita je prezentována především anémií (60 %) a trombocytopenií (25 %), ale je zpravidla dobře zvládnutelná úpravou dávky. Nejčastější nehematologickou toxicitu zahrnuje přibývání na váze (20 %), závratě (19 %) a bolesti hlavy (18 %). Závažnější nehematologickou toxicitu představuje zhoršení imunitních funkcí se zvýšeným rizikem nových infekcí nebo reaktivací latentních infekcí. Před zahájením léčby ruxolitinibem je důležité se zaměřit na anamnézu prodělaných hepatitid a herpetických infekcí, eventuálně tuberkulózy. Dalším možným nežádoucím účinkem je výskyt nemelanomových kožních nádorů, na které by pacienti měli být rutinně

vyšetřováni při výskytu podezřelé kožní léze. Riziko rozvoje dalších sekundárních malignit při léčbě ruxolitinibem nebylo potvrzeno.

Zkušenosti s léčbou ruxolitinibem u polycythemia vera na našem pracovišti máme u osmi pacientů, kdy ve čtyřech případech se jedná o léčbu druhé linie po selhání léčby hydroxyureou, ve třech případech se jedná o léčbu druhé linie při intoleranci interferonu a u jedné pacientky léčba představuje již čtvrtou linii léčby. Léčebný efekt u všech pacientů je velmi dobrý, nikdo z pacientů již nevyžaduje provedení venepunkcí. Kromě přibývání na hmotnosti u jedné pacientky jsme nezaznamenali žádný závažný nežádoucí účinek a léčba nemusela být ukončena. Naše zkušenosti potvrdily výborný efekt ruxolitinibu na snížení sympto-

mů choroby (noční pocení, svědění kůže). Ani v jednom případě jsme dosud nezaznamenali trombotickou či krvácivou komplikaci.

Závěr

U pacientů s polycythemia vera vysokého rizika má léčba ruxolitinibem své místo podle SPC jako léčba ve druhé linii po předchozí léčbě hydroxyureou, ale v určitých případech tento preparát volíme při toxicitě léčby interferonem. Publikované studie zatím neprokázaly při léčbě ruxolitinibem lepší celkové přežití, ale výhody léčby v nižším výskytu přežití bez progresu byly již prokázány. Neméně důležitý je rovněž efekt ruxolitinibu na molekulární úrovni, příznivý efekt na snížení symptomů a zmenšení velikosti sleziny (3, 4, 8).

LITERATURA

1. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(9):1465-1487. doi: 10.1002/ajh.27002.
2. Guglielmelli P, Vannucchi AM. Current management strategies for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Rev.* 2020;42:100714. doi: 10.1016/j.blre.2020.100714.
3. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1477>.
4. JAKAVI SPC. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120823123254/>

anx_123254_cs.pdf.

5. Harrison CN, Kiladjian JJ, Palandri F, et al. Ruxolitinib Treatment in Polycythemia Vera Results in Reduction in JAK2 Allele Burden in Addition to Improvement in Hematocrit Control and Symptom Burden. *ASH 2023*, abstract 4553.
6. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(19):3534-3544. doi: 10.1200/JCO.22.01935.

7. Koschmieder S, Isfort S, Lino L, et al. Firstline Treatment with Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Patients with Polycythemia Vera: Pre-Specified Interim Analysis of the Randomized Phase 2b Ruxobeat Clinical Trial of the German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN), *ASH 2023*, abstract 619.
8. Duminuco A, Harrington P, Harrison C, et al. Polycythemia Vera: Barriers to and Strategies for Optimal Management. *Blood Lymphat Cancer.* 2023;13:77-90. doi: 10.2147/BLCTT.S409443.