

(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-