

Postavení ruxolitinibu v léčbě pravé polycytemie

Natália Podstavková

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN, Brno

Ruxolitinib, selektivní perorální inhibitor Janus kináz *JAK1/JAK2*, je kromě terapie primární myelofibrózy schválen do druhé linie terapie pacientů s pravou polycytemií, kteří vykazují intoleranci nebo rezistenci k terapii hydroxyureou. V randomizovaných studiích *RESPONSE* a *RESPONSE-2* byla prokázána jeho superiorita v dosažení hematologické remise i snížení symptomatické zátěže ve srovnání s nejlepší dostupnou terapií. Nejnovějším důležitým poznatkem pro klinickou praxi ze studie *MAJIC-PV* je benefit ve smyslu prodloužení doby přežití bez trombembolických příhod a také celkové doby přežití.

Klíčová slova: Ph negativní myeloproliferativní neoplazie, pravá polycytemie, ruxolitinib.

Role of ruxolitinib in treatment of polycythemia vera

Ruxolitinib, selective oral inhibitor of Janus kinases *JAK1/JAK2*, is approved for therapy of primary myelofibrosis but also as a second line therapy of patients with polycythemia vera which are resistant or intolerant to hydroxyurea. Randomized studies *RESPONSE* and *RESPONSE-2* have shown its superiority in achieving hematological remission and decreased symptom burden when compared to best available therapy. *MAJIC-PV* study demonstrated in PV benefits of ruxolitinib in superior event-free survival and prolonged overall survival of patients.

Key words: Ph negative myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, ruxolitinib.

Úvod

Pravá polycytemie (polycythemia vera, PV) je vzácné onemocnění postihující hematopoetickou kmenovou buňku a spolu s esenciální trombocytemií a primární myelofibrózou je řazena do skupiny Ph negativních myeloproliferativních onemocnění (Ph-MPN). S incidencí 0,4–2,8/100 000 obyvatel v Evropě se jedná o nejčastěji se vyskytující podjednotku této skupiny (1). Postihuje častěji ženy, medián věku v době diagnózy je 60 let, nicméně až 25 % pacientů je mladších 40 let (2, 3). Hlavní roli v patogenezi této nemoci zastává mutace *JAK2^{V617F}*, kterou je možno prokázat u více než 95 % pacientů s PV, a která vede ke setrvalé aktivaci signální dráhy *JAK/STAT* (Janus kinase/signal transducers and activators of transcription), a tím jednak k podpoře nekontrolované proliferace hematopoetických kmenových buněk a zároveň prozánětlivého

prostředí v organismu (4, 5). V laboratorním obraze dominuje zmnožení červené krevní řady, často provázené i zvýšením celkového počtu leukocytů a trombocytů (6). Typické příznaky, na které si stěžuje většina pacientů, jsou svědění kůže, únava, noční pocení, hubnutí a poruchy mikrocirkulace. Uvedené symptomy se vyskytují v různé míře až u 61 % pacientů s PV, přičemž symptomatická zátěž je v době diagnózy srovnatelná s tíží příznaků u pacientů s nově diagnostikovanou primární myelofibrózou (7). Kromě zhoršení kvality života je však nejzávažnějším problémem vysoká četnost trombotických a krvácivých příhod, která je důvodem zvýšené morbidity a mortality této skupiny nemocných oproti zdravé populaci. Nelze dále opomenout ani potenciál fibrotické a leukemické transformace onemocnění, který taktéž přispívá ke zkrácení celkové doby přežití (8).

I přes pokračující výzkum na poli PV a vývoj nových léčebných přípravků jsou možnosti terapie stále limitované a toto onemocnění zůstává nevyléčitelné (8). Terapie nemocných je tedy dlouhodobá a jejím hlavním cílem je snížení rizika trombembolických komplikací, ale taktéž oddálení fibrotické a leukemické transformace. Vzhledem k vysoké symptomatické zátěži onemocnění je neméně důležitým cílem správné léčby zmírnění průvodních symptomů snižujících kvalitu života a omezujících nemocné v každodenních činnostech.

Terapie PV

Základ správně vedené terapie PV u všech pacientů spočívá v prevenci vzniku trombembolických příhod a to využitím antiagregační terapie a udržováním hematokritu pod cílovou hodnotu 45 % za pomoci venepunkcí (9). Nutnost zahájení cytoredukční terapie se

INZERCE

posuzuje individuálně na základě rizika vzniku trombotických příhod u daného pacienta, její nasazení je jednoznačně doporučeno u vysokého rizika, které je definováno věkem nad 60 let nebo trombózou v anamnéze pacienta (9). Na rozdíl od samotných venepunkcí vede cytoredukční terapie k úpravě hodnot krevního obrazu včetně normalizace hladiny leukocytů a taktéž má superiorní efekt v udržení stabilní hodnoty hematokritu a potenciál snížit symptomatickou zátěž onemocnění (10).

Dlouhodobě je základem cytoredukční terapie u všech Ph-MPN hydroxyurea (HU), která sice rychle a efektivně snižuje hladinu hematokritu a tím také riziko trombotických komplikací, nicméně nevede u všech pacientů i ke zmírnění průvodních symptomů onemocnění (11). Dalším problémem je intolerance nebo rezistence k HU, která se vyskytuje zhruba u 25 % pacientů s PV, přičemž rezistence k HU představuje nepříznivý prognostický faktor celkového přežívání pacientů a fibrotické a leukemické transformace (12). Léčba je také spojena s poměrně častými nežádoucími účinky, především kožní a slizniční toxicitou a nelze opomenout potenciální leukemogenní efekt, kvůli kterému je nutná opatrnost při dlouhodobém užívání u mladší skupiny pacientů (13, 14).

Vzhledem k absenci leukemogenního a teratogenního potenciálu je u mladší skupiny pacientů s výhledem dlouhodobé terapie doporučován do 1. linie terapie interferon alfa, aktuálně jsou již na trhu dostupné jeho pegylované formy spojené s výrazně lepší dlouhodobou tolerancí této terapie (9, 15).

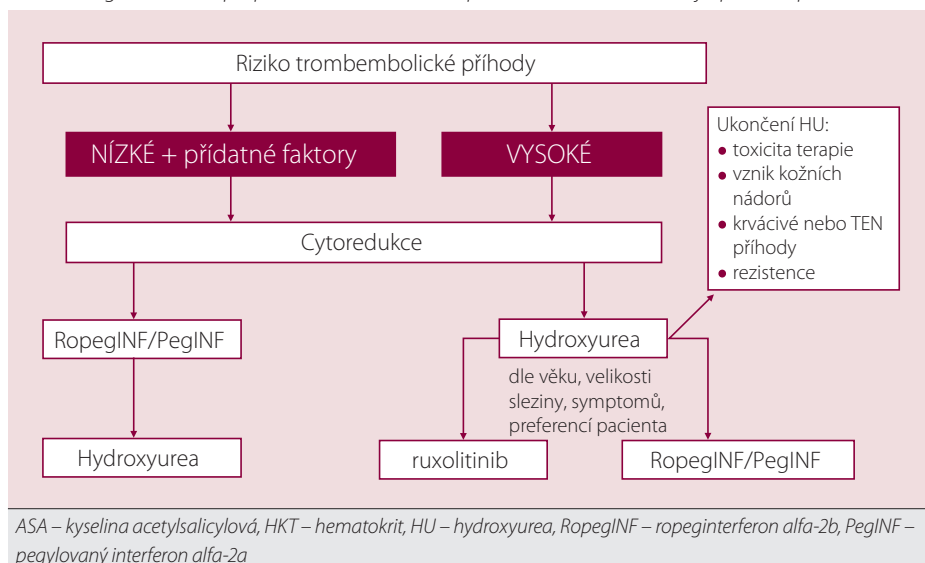
Pro skupinu nemocných, u kterých je terapie první linie spojena se závažnou intolerancí, nebo nedostatečnou odpovědí, jsou možnosti terapie doposud výrazně limitované. Ruxolitinib, jako první a dosud jediný léčivý přípravek, byl schválen pro pacienty s PV, kteří jsou k HU rezistentní nebo mají k HU intoleranci (16).

Algoritmus terapie pacientů s PV dle nejnovějších doporučení ELN z roku 2021 přehledně zobrazuje obrázek 1.

Ruxolitinib

Ruxolitinib, selektivní perorální inhibitor Janus kináz *JAK1/JAK2*, byl registrován v Evropské unii v roce 2012, a za poslední

Obr. 1. Algoritmus terapie pacientů s PV dle ELN doporučení z roku 2021 (zdroj: upraveno podle citace 15)



desetiletí se stal základem terapie pacientů s primární i sekundární MF s hepatosplenomegalií a konstitučními symptomy celosvětově. V roce 2015 byl následně také schválen v Evropě k terapii pacientů s PV, kteří mají rezistenci nebo intoleranci k HU. Ke schválení došlo na základě výsledků studie fáze 3 *RESPONSE* a *RESPONSE-2*, kde prokázal dobrou toleranci a lepší účinnost než nejlepší dostupná léčba nejen z hlediska úpravy hladiny hematokritu (60 % v rameni s ruxolitinibem versus 18,8 % v rameni s nejlepší dostupnou terapií), ale i zmírnění průvodních symptomů u pacientů s rezistencí nebo intolerancí na HU, a to ve skupině pacientů se symptomatickou splenomegalií i bez ní (17). Výsledky této studie tedy přesvědčivě odůvodňují zařazení ruxolitinibu do druhé linie terapie při nedostatečném efektu hydroxyurey. Doporučená iniciační dávka v terapii pravé polycytemie je 10 mg ruxolitinibu 2× denně. V současné době v České republice je ruxolitinib hrazen pouze v terapii splenomegalie a konstitučních symptomů u pacientů s primární nebo sekundární myelofibrózou, v indikaci pravé polycytemie zatím tento léčivý přípravek úhradu nemá.

Randomizovaná studie fáze 2 *MAJIC-PV* hodnotila dlouhodobý efekt terapie ruxolitinibem u skupiny pacientů s PV s rezistencí nebo intolerancí na HU oproti skupině léčené nejlepší dostupnou terapií (HU, interferon alfa, interferon alfa + HU). Pacienti byli sledováni po dobu 60 měsíců. Během této doby byl prokázán superiorní efekt ruxolitinibu v dosažení

a udržení dlouhodobé hematologické remise (43 % při terapii ruxolitinibem versus 23 % při nejlepší dostupné terapii) a také při snížení symptomatické zátěže pacientů a tím výrazného zlepšení kvality života. Novým důležitým zjištěním této studie bylo, že terapie ruxolitinibem významně zlepšila dobu přežití bez trombembolických příhod, které jsou jedním z hlavních důvodů zvýšené morbidita a také mortality pacientů s PV. Podíl dosažení molekulární odpovědi ve smyslu snížení alelické nálože mutace *JAK2^{V617F}* byl signifikantně vyšší ve skupině léčené ruxolitinibem a byl spojen s lepšími výsledky celkového přežití. Ve skupině léčené ruxolitinibem došlo ke snížení alelické nálože mutace *JAK2^{V617F}* o více než 50 % proti výchozí hodnotě až u 56 % pacientů, naproti tomu ve skupině léčené nejlepší dostupnou terapií byla redukce alelické nálože zaznamenána pouze u 25 % léčených. Medián času do dosažení molekulární odpovědi byl 36 měsíců v rameni s ruxolitinibem, v kontrolní skupině medián dosažen nebyl. Byla tak poprvé prokázána důležitá korelace molekulární odpovědi a pro pacienty důležitého benefitu ve smyslu snížení četnosti trombembolických příhod a prodloužení celkového přežití. Analýza přidatných genetických mutací prokázala negativní prognostický faktor mutace *ASXL1*, jejíž přítomnost byla spojena s horším přežitím bez nežádoucích příhod a taktéž nižší pravděpodobností dosažení molekulární odpovědi. Spektrum nežádoucích účinků ruxolitinibu odpovídalo již známým poznatkům při jeho použití u myelofibrózy, nejčastěji byly

zaznamenány infekce, gastrointestinální obtíže a hematologické nežádoucí účinky (18).

Závěr

Ruxolitinib představuje účinnou a bezpečnou terapii pacientů s pravou polycytemií,

kteří vykazují intoleranci nebo rezistenci k cytoredukční terapii hydroxyureou a to i bez symptomatické splenomegalie. Důkazy o snížení alelické nálože mutace *JAK2^{V617F}* při této terapii poukazují na potenciál ovlivnění biologie nemoci, snížení počtu maligních

kmenových buněk a tedy zvrácení přirozené progresy onemocnění. Důležitým novým poznatkem je také fakt, že tato terapie je spojena s nižším rizikem vzniku trombotických příhod, které patří k nejzávažnějším komplikacím průběhu onemocnění PV.

LITERATURA

1. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014;92:289-297.
2. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. 2004;117:755-761.
3. Tibes R, Mesa RA. Emerging drugs for polycythemia vera. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013;18:393-404.
4. Spivak JL. Polycythemia Vera. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(2):12.
5. Hasselbalch HC, Holmstrom MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? *Semin Immunopathol*. 2019;41:5-19.
6. Spivak JL. Polycythemia Vera. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(2):12.
7. Abelsson J, Andreasson B, Samuelsson J, et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:2226-2230.
8. Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2015;94:901-910.
9. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-1069.
10. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(3):e175-e184.
11. Scherber R, Dueck A, Kiladjian J, et al. Conventional therapeutic options have limited impact on MPN symptoms: Insights from a prospective analysis of the MPN-SAF TSS. *Haematologica*. 2012.
12. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012;119(6):1363-1369.
13. Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. AGIMM Investigators. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph⁻-negative MPN. *Am J Hematol*. 2012;87(5):552-554.
14. Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2014;27(2):141-153.
15. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol*. 2022;9(4):301-311.
16. Foltz L, Pica GM, Zerazhi H, et al. Safety and efficacy findings from the open-label, multicenter, phase 3b, expanded treatment protocol study of ruxolitinib for treatment of patients with polycythemia vera who are resistant/intolerant to hydroxyurea and for whom no alternative treatments are available. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(14):3493-3502.
17. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372(5):426-435.
18. 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.