

Časné zahájení léčby ruxolitinibem u pacientů s myelofibrózou – poolovaná analýza studií COMFORT-I a -II

Úvod

Myelofibróza (MF) je chronické myeloproliferativní onemocnění charakterizované fibrózou kostní dřeně, cytopenií a splenomegalií a přítomností aktivačních mutací genů JAK2, CALR či MPL. Častými projevy MF jsou únava, břišní diskomfort, noční pocení, bolesti kostí a pruritus, které negativně ovlivňují kvalitu života. Onemocnění rovněž zkracuje délku života, a to především u pacientů se středním-2 nebo vysokým rizikem. Potenciálně kurativní léčebnou možností u nemocných s MF je alogenní transplantace kmenových buněk, ta je však spojena s významnou morbiditou a mortalitou a u mnoha pacientů s MF ji nelze provést vzhledem k jejich věku a komorbiditám.¹

Ruxolitinib je inhibitor Janusových kináz JAK1/JAK2, který je registrován k léčbě pacientů se splenomegalií nebo příznaky přidruženými k primární myelofibróze (PMF), postpolycytemické myelofibróze (PPV-MF)

nebo myelofibróze po esenciální trombocytemii (PET-MF); indikován je též u nemocných s polycythaemia vera či s akutní reakcí štetu proti hostiteli. Účinnost a bezpečnost ruxolitinibu u nemocných s MF byla dokumentována v klinických studiích COMFORT-I a -II, ve kterých byla při léčbě ruxolitinibem pozorována výraznější redukce splenomegalie, trvalejší léčebná odpověď, výraznější zmírnění symptomů onemocnění a prodloužení celkového přežití oproti kontrolním ramenům.^{2,3} Zlepšení přežití pacientů léčených od počátku ruxolitinibem bylo větší než u nemocných původně užívajících placebo, což naznačilo, že časnější intervence může přinést větší klinický prospěch. Mimoto u pacientů v časnějším stadiu onemocnění byla pozorována lepší odpověď na ruxolitinib.⁴

Cíl studie

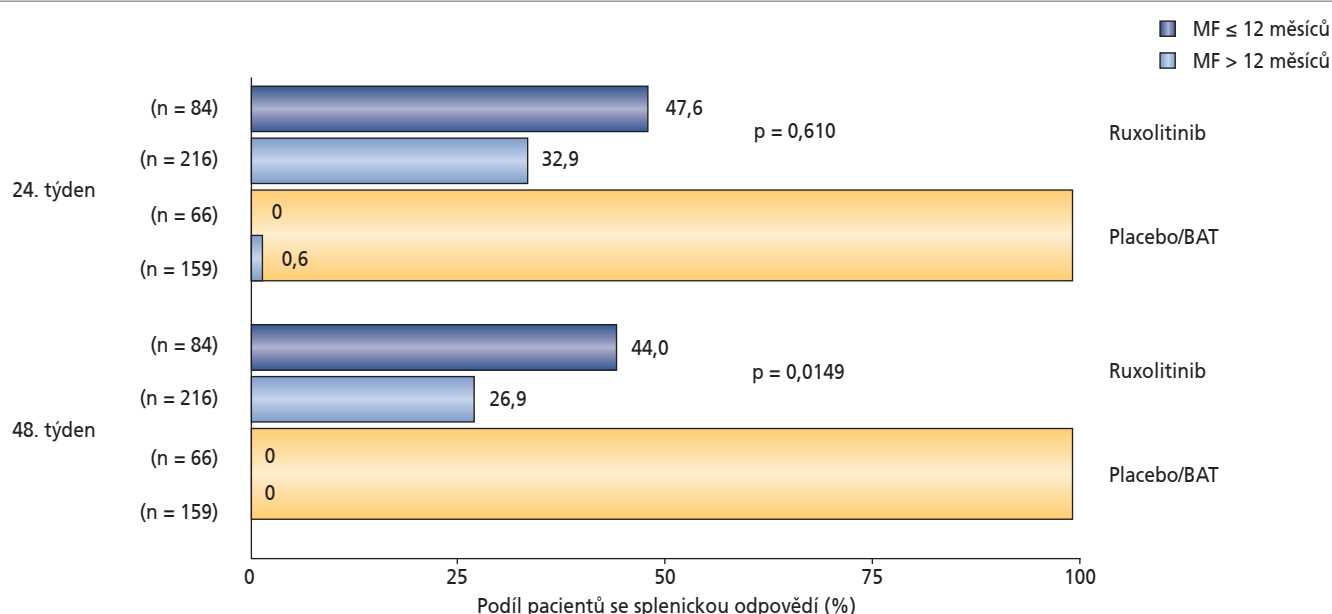
Cílem této poolované analýzy studií COMFORT-I a -II bylo zhodnotit souvislost

mezi trváním MF před zahájením léčby ruxolitinibem a výsledky této terapie.

Metodika

Studie COMFORT-I a -II (Controlled Myelofibrosis Study With Oral JAK Inhibitor Treatment I) byly multicentrické randomizované paralelně uspořádané studie, do kterých bylo zařazeno 309, resp. 219 dospělých pacientů s PMF, PPV-MF nebo PET-MF se středním-2 nebo vysokým rizikem podle IPSS, s hmatnou splenomegalií, počtem blastů v periferní krvi < 10 % a počtem trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ ve výkonnostním stavu (PS) dle ECOG ≤ 3 . Pacienti byli náhodně přiřazeni k léčbě ruxolitinibem p. o. v počáteční dávce 15 mg či 20 mg 2x denně, nebo k užívání placeba (COMFORT-I), resp. nejlepší dostupné péči (BAT) (COMFORT-II); nejčastěji používanými režimy v rámci BAT byly hydroxyurea (47 %), žádná medikace (33 %) a prednison/prednisolon (12 %). Pacientům z kontrolního ramene,

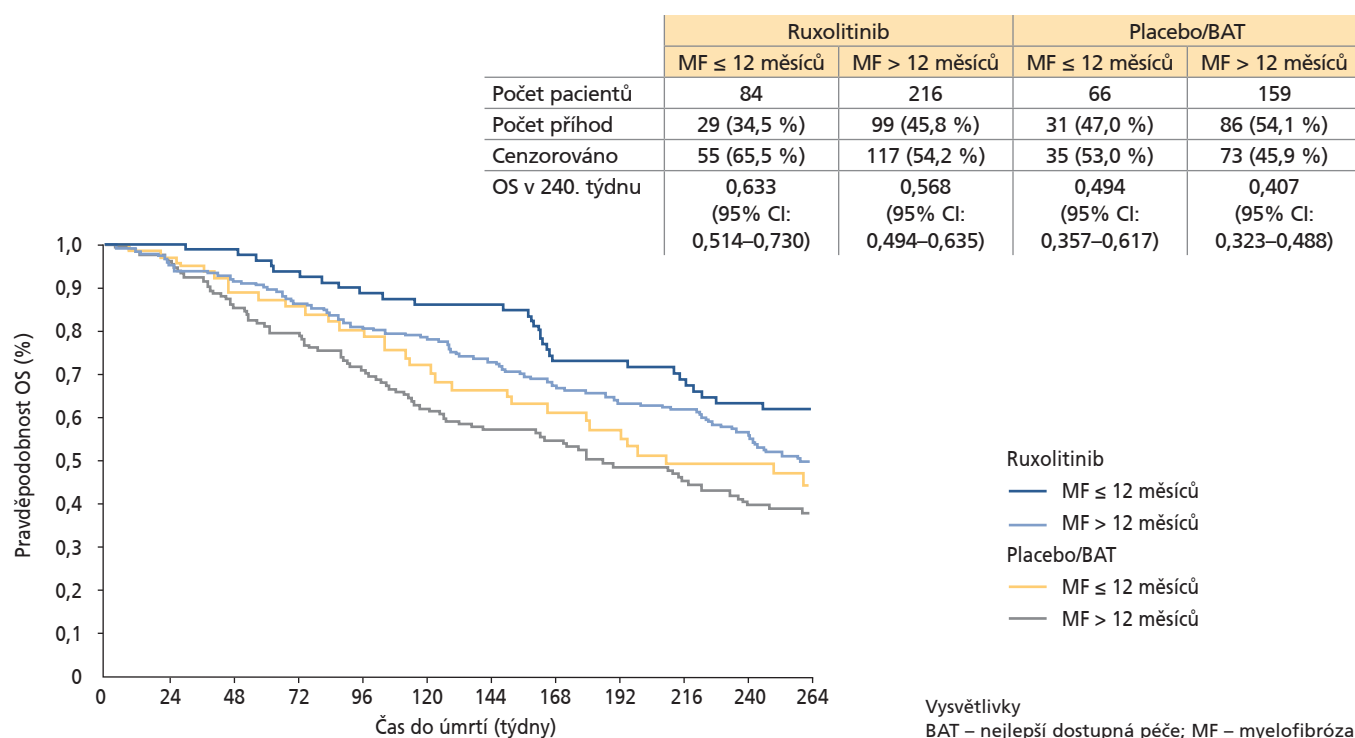
obrázek 1 Podíly pacientů se splenickou odpovědí (tj. s $\geq 35\%$ zmenšením objemu sleziny od výchozí hodnoty) ve 24. a 48. týdnu léčby (Podle 1)



Vysvětlivky

BAT – nejlepší dostupná péče; MF – myelofibróza

obrázek 2 Celkové přežití pacientů dle trvání onemocnění před zahájením léčby a typu terapie (Podle 1)



u nichž došlo k protokolem definovanému zhoršení splenomegalie, bylo umožněno přejít na ruxolitinib; do 3 let sledování byli na ruxolitinib převedeni všichni pacienti z kontrolních ramen.

V této post hoc analýze studií COMFORT-I a -II byla vyhodnocována účinnost ruxolitinibu v podskupinách pacientů na základě délky trvání onemocnění před zahájením studiové léčby (≤ 12 vs. > 12 měsíců od stanovení diagnózy).

Výsledky

Do analýzy bylo zařazeno celkem 525 pacientů ze studií COMFORT-I a -II (ruxolitinib: ≤ 12 měsíců, $n = 84$; > 12 měsíců, $n = 216$; placebo/BAT: ≤ 12 měsíců, $n = 66$; > 12 měsíců, $n = 159$). Výchozí charakteristiky pacientů v jednotlivých podskupinách byly podobné: průměrný věk nemocných se pohyboval v rozmezí 64,4–67,8 let a v souboru mírně převažovali muži (50,9–61,9 %). Průměrná hodnota hemoglobinu činila 102,8–113,6 g/l, průměrný počet trombocytů $273,6\text{--}320,2 \times 10^9/l$ a průměrný objem sleziny $2\,207\text{--}2\,555\text{ cm}^3$.

Trombocytopenie a anemie se v ramenech s ruxolitinibem vyskytly méně často u pacientů, kteří zahájili léčbu dříve (≤ 12 měsíců od stanovení diagnózy), než

u těch, kteří léčbu zahájili později (> 12 měsíců od stanovení diagnózy); rozdíly mezi těmito podskupinami byly patrné již ve 4.–8. týdnu a tento trend byl pozorován po celé sledované období.

Podíl pacientů se splenickou odpovědí (tj. $\geq 35\%$ zmenšením objemu sleziny od výchozí hodnoty) ve 24. týdnu v ramenech s ruxolitinibem byl numericky vyšší u těch, kteří zahájili léčbu dříve (47,6 % vs. 32,9 %; $p = 0,0610$), přičemž ve 48. týdnu dosáhl rozdíl mezi léčebnými rameny statistické významnosti (44,0 % vs. 26,9 %; $p = 0,0149$). V kontrolních ramenech nedosáhl splenické odpovědi téměř žádný pacient (obrázek 1). Průměrné snížení objemu sleziny oproti výchozímu stavu ve 24. i 48. týdnu bylo numericky vyšší u pacientů, kteří zahájili léčbu ruxolitinibem dříve, než u nemocných, kteří tuto terapii zahájili později, a rovněž odhadovaná pravděpodobnost splenické odpovědi byla numericky vyšší u pacientů, kteří zahájili léčbu ruxolitinibem dříve (medián trvání odpovědi nedosažen vs. 230 týdnů, HR: 1,39; 95% CI: 0,72–2,68; $p = 0,318$).

Co se týká projevů onemocnění (studie COMFORT-I), poklesu skóre TSS (Total Symptom Score) alespoň o 50 % (TSS 50) ve 24. týdnu dosáhl v ramenech s ruxoliti-

bem numericky vyšší podíl pacientů, kteří zahájili léčbu ruxolitinibem dříve, v porovnání s nemocnými, kteří léčbu ruxolitinibem zahájili později ($p = 0,0829$), přičemž průměrný pokles skóre TSS ve 24. týdnu činil $-52,4\%$ vs. $-43,5\%$. Podíly pacientů s TSS 50 a průměrná změna skóre TSS ve 24. týdnu byly přitom vyšší v ramenech s ruxolitinibem než v kontrolních ramenech, a to bez ohledu na délku trvání onemocnění před zahájením léčby.

Také přežití ve 240. týdnu bylo signifikantně lepší u pacientů, kteří zahájili léčbu ruxolitinibem dříve (≤ 12 měsíců od stanovení diagnózy), než u nemocných, kteří tuto terapii zahájili později (> 12 měsíců od stanovení diagnózy) – podíl žijících pacientů činil 63 % (95% CI: 51–73) vs. 57 % (95% CI: 49–64) (HR: 1,53; 95% CI: 1,01–2,31; $p = 0,0430$). Přežití pacientů léčených ruxolitinibem bylo delší ve srovnání s nemocnými, kteří dostávali placebo/BAT, a to bez ohledu na délku trvání onemocnění před zahájením léčby (v ramenech s placebem, resp. BAT, žilo ve 240. týdnu 49 % pacientů se zahájením léčby do ≤ 12 měsíců vs. 41 % pacientů se zahájením léčby po > 12 měsících) (obrázek 2).

V multivariační analýze bylo pozorováno významně větší zmenšení objemu slezi-

ny u pacientů s kratším (≤ 12 měsíců) vs. delším (> 12 měsíců) trváním onemocnění před zahájením léčby ($p = 0,022$), přičemž v podskupině pacientů s kratším trváním MF bylo zmenšení objemu sleziny menší u mužů oproti ženám ($OR: 0,52$; $p = 0,016$), zatímco mezi nemocnými s vysokým a středním-2 rizikem nebyl zjištěn žádný rozdíl ($OR: 0,75$; $p = 0,29$).

Závěr

Výsledky této post hoc analýzy studií COMFORT-I a -II naznačují, že časnější zahájení léčby ruxolitinibem u dospělých pacientů s myelofibrózou se středním a vysokým rizikem může zlepšit klinické výsledky, včetně snížení frekvence cytopenií, zvýšení splenické odpovědi a prodloužení celkového přežití.

■ Zpracovala MUDr. Jana Fabiánová

Literatura

- 1 Verstovsek S, Kiladjan JJ, Vannucchi AM, et al. Early intervention in myelofibrosis and impact on outcomes: a pooled analysis of the COMFORT-I and COMFORT-II studies. *Cancer* 2023 Feb 25. [Online ahead of print]
- 2 Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799–807.
- 3 Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787–98.
- 4 Palandri F, Al-Ali HK, Guglielmelli P, et al. Impact of bone marrow fibrosis grade on response and outcome in patients with primary myelofibrosis treated with ruxolitinib: a post-hoc analysis of the JUMP study. 2021 EHA Congress, poster EP1092.

Komentář ke studii

MUDr. Natália Podstavková ■ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

Myelofibróza (MF) je ve skupině Ph-negativních myeloproliferativních onemocnění spojena s nejvyšší frekvencí doprovodných symptomů, jako jsou únava, noční pocení, hmotnostní úbytek a obtíže spojené se splenomegalií, vedoucích k výrazně snížené kvalitě života pacientů.¹ Kromě nejvyšší symptomatiké zátěže jsou pacienti s MF v porovnání s pacienty s esenciální trombocytemií a pravou polycytemií taktéž nejvíce ohroženi rizikem leukemické transformace a medián celkového přežití pacientů s MF ve středním-2 a vysokém riziku dle dynamického prognostického skórovacího systému (DIPSS – Dynamic International Prognostic Scoring System) představuje 1,5–4 roky.^{2,3}

I přes významný pokrok v terapii hematologických malignit a vývoj nových léčiv zůstává terapie pacientů s MF velkým problémem. Vzhledem k tomu, že se jedná o onemocnění dominantně se vyskytující u pacientů ve vyšším věku, kteří trpí i dalšími chronickými nemocemi, je použití alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk, jakožto jediné možnosti kurativní terapie, velmi limitované.

Základ terapie pacientů v prefibrotické fázi onemocnění, kdy dominuje proliferativní složka nemoci, představuje cytoredukční léčba, hydroxyurea, anagrelid a pegylovaná forma interferonu. V pokročilejších fázích je u většiny pacientů nutno cytoredukční léčbu vysadit vzhledem k postupně progredující anemizaci při narůstající hepatosplenomegalii a často je pak následně přistoupeno k observaci nemocného až do výrazného zhoršení jeho obtíží souvisejícího s masivním zvětšením sleziny.

Ruxolitinib je selektivní inhibitor JAK1/JAK2, který byl registrován v Evropské unii v roce 2012 a za poslední desetiletí se stal základem terapie pacientů s primární i sekundární MF s hepatosplenomegalií a konstitučními symptomy po celém světě. Účinnost a bezpečnost ruxolitinibu byla prokázána v randomizovaných kontrolovaných studiích COMFORT-I a -II, které doložily výborný, a především rychlý účinek ruxolitinibu ve smyslu zmenšení splenomegalie a zmírnění konstitučních symptomů, a tím i výrazného zlepšení kvality života pacientů s MF. Léčba ruxolitinibem zároveň vedla k prodloužení života nemocných ve srovnání nejen s placebem, ale i nejlepší dostupnou terapií.⁴ Výsledky studií COMFORT-I a -II vedly k zavedení ruxolitinibu do běžné klinické praxe a ruxolitinib se následně i v České republice stal standardem terapie pacientů s MF vyššího rizika s hepatosplenomegalií. Doposud však nebylo jasné, kdy je nejlépe terapii ruxolitinibem zahájit.

Recentní poolovaná analýza studií COMFORT-I a -II ukázala, že čím dříve byla terapie ruxolitinibem u pacientů zahájena, tím lepší výsledky přinesla, a to nejen ve smyslu výraznějšího zmenšení splenomegalie a zmírnění symptomů, ale i prodloužení celkového přežití. Důležitým výstupem této analýzy byla i pozorovaná nižší frekvence anemie a trombocytopenie, která je jednou z největších komplikací terapie ruxolitinibem, často vede k redukci až přerušení terapie, a tím ke snížení její účinnosti. Jednou z příčin lepších výsledků skupiny pacientů, u kterých byla zahájena terapie ruxolitinibem dříve, může být samozřejmě i jejich nižší věk a vyšší hodnota parametrů krevního obrazu, které dovolují využití vyšších dávek ruxolitinibu, což je zároveň dalším argumentem pro co nejčasnější zahájení terapie.⁵ Obdobné výsledky dokládající význam časného zahájení léčby ruxolitinibem přinesla i předchozí poolovaná analýza studií COMFORT, která prokázala signifikantně lepší výsledky stran celkového přežití ve skupině pacientů randomizovaných do ramene s ruxolitinibem oproti skupině pacientů s nejlepší dostupnou terapií, kteří byli až posléze převedeni na ruxolitinib.⁶

Terapie ruxolitinibem byla dlouhou dobu vnímaná pouze jako symptomatická léčba vedoucí k výraznému zlepšení kvality života nemocných s MF. Výsledky nejnovějších studií nicméně prokázaly potenciál této terapie i ve smyslu snížení alelické nálože JAK2, a dokonce i stabilizaci či zmírnění fibrózy kostní dřeně, což může být jednou z příčin prodloužení života těchto pacientů.⁷

Výsledky a důkazy z dosud publikovaných prací poskytují jednoznačné argumenty pro zahájení terapie ruxolitinibem u pacientů s primární i sekundární myelofibrózou středního-2 a vysokého rizika dle DIPSS co možná nejdříve, a to nejen u pacientů,

Terapie ruxolitinibem byla dlouhou dobu vnímaná pouze jako symptomatická léčba vedoucí k výraznému zlepšení kvality života nemocných s MF. Výsledky nejnovějších studií nicméně prokázaly potenciál této terapie i ve smyslu snížení alelické nálože JAK2, a dokonce i stabilizaci či zmírnění fibrózy kostní dřeně, což může být jednou z příčin prodloužení života těchto pacientů.⁷

Výsledky a důkazy z dosud publikovaných prací poskytují jednoznačné argumenty pro zahájení terapie ruxolitinibem u pacientů s primární i sekundární myelofibrózou středního-2 a vysokého rizika dle DIPSS co možná nejdříve, a to nejen u pacientů,

kteří nejsou schopni podstoupit alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Několik studií prokázalo přínos užívání ruxolitinibu i v předtransplantačním období, a to i z hlediska zlepšení celkového přežití.^{8,9}

Vzhledem k tomu, že až do roku 2023 podání ruxolitinibu v ČR podléhalo schválení revizním lékařem pojišťovny v rámci paragrafu 16 zákona o veřejném zdravotním

pojištění, byla tato terapie často zahájena až v případě masivní hepatosplenomegalie a těžkých průvodních příznaků onemocnění limitujících běžné aktivity pacienta. Od ledna 2023 je nově terapie ruxolitinibem v ČR hrazena v léčbě splenomegalie a konstitučních symptomů u pacientů s primární i sekundární MF se středním-2 nebo vysokým rizikem dle DIPSS. Výsledky dosavadních studií přesvědčivě dokládají ne-

opodstatněnost doposud hojně rozšířené observace pacientů až do zhoršení konstitučních symptomů, a jsou naopak jasným argumentem pro časné zahájení terapie ruxolitinibem, která v konečném důsledku nevede pouze k úlevě od symptomů, ale také k prodloužení života nemocných, což je jedním z nejdůležitějších cílů jakékoliv terapie.

Literatura

- 1 Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol* 2012;30:4098–103.
- 2 Dunbar AJ, Rampal RK, Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2020;136:61–70.
- 3 Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, 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;115:1703–8.

- 4 Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799–807.
- 5 Verstovsek S, Kiladjian JJ, Vannucchi AM, et al. Early intervention in myelofibrosis and impact on outcomes: A pooled analysis of the COMFORT-I and COMFORT-II studies. *Cancer* 2023 Feb 25. [Online ahead of print]
- 6 Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol* 2017;10:156.
- 7 Massaro F, Molica M, Breccia M. How ruxolitinib modified the outcome in myelofibrosis: focus on overall survival, allele burden reduction and fibrosis changes. *Expert Rev Hematol* 2017;10:155–9.

- 8 Robin M, Porcher R, Orvain C, et al. Ruxolitinib before allogeneic hematopoietic transplantation in patients with myelofibrosis on behalf SFGM-TC and FIM groups. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:1888–99.
- 9 Gupta V, Kosiorek HE, Mead A, et al. Ruxolitinib therapy followed by reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: Myeloproliferative Disorders Research Consortium 114 Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:256–64.