

Ruxolitinib v léčbě primární myelofibrózy

MUDr. Libor Červinek, prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D. | Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a CEITEC MU, Brno

Souhrn

Červinek L, Doubek M. Ruxolitinib v léčbě primární myelofibrózy. *Farmakoterapie* 2013;9(2):120–123.

Léčba primární myelofibrózy stále není příliš úspěšná. Jde o onemocnění, jež má mezi myeloproliferativními nemocemi nejhorší prognózu. Nemocní jsou velmi často vyššího věku a nelze jim nabídnout allogenní transplantaci kostní dřeně. Poznání role Janusovy kinázy (JAK) 2 a dalších JAK v patogenezi onemocnění vedlo k vývoji selektivních inhibitorů JAK. Ruxolitinib je inhibitor JAK1 a JAK2. Jeho účinnost byla potvrzena u pacientů s primární myelofibrózou, u níž je velmi úspěšný zejména v potlačování celkových příznaků nemoci a ve snížení splenomegalie. Ruxolitinib je nyní schválený k léčbě primární myelofibrózy.

Klíčová slova

Janusovy kinázy, primární myelofibróza, ruxolitinib

Summary

Červinek L, Doubek M. Ruxolitinib in the treatment of primary myelofibrosis. *Farmakoterapie* 2013;9(2):120–123.

Treatment of primary myelofibrosis is still far from successful. This condition has the worst prognosis in the group of myeloproliferative disorders. The patients are very frequently in advanced age and cannot therefore be offered allogeneic bone marrow transplantation. Advances in our understanding of the role of Janus kinase (JAK) 2 and other JAK in the pathogenesis of the disease led to the development of selective JAK inhibitors. Ruxolitinib inhibits JAK1 and JAK2. Its efficacy was confirmed in patients with primary myelofibrosis, where it is very successful especially in suppressing general systemic symptoms of the disease and in reducing splenomegaly. Ruxolitinib is now approved for the treatment of primary myelofibrosis.

Key words

Janus kinases, primary myelofibrosis, ruxolitinib

Úvod

Primární myelofibróza (PMF) je onemocnění kostní dřeně, které je charakterizováno excesivní fibrotizací ve dřeni.¹ Kromě PMF existuje ještě myelofibróza sekundární, například postpolycytemická (post-PV).² PMF patří mezi myeloproliferativní nemoci (MPN) s negativitou Philadelphského (Ph) chromosomu a má z nich nejhorší prognózu.³ Incidence nemoci je odhadována na 1,5 případu na 100 000 obyvatel a rok. Medián věku nemocných při stanovení diagnózy PMF je 65 let a jen 11 % z nich je mladších než 46 let.²

Mezi nejzávažnější obtíže nemocných s PMF patří problémy plynoucí z masivní splenomegalie, cytopenie a celkové příznaky (kachektizace, horečky a výrazná

únava).⁴ Onemocnění může přejít do stadia blastické transformace s velmi špatnou prognózou.⁵

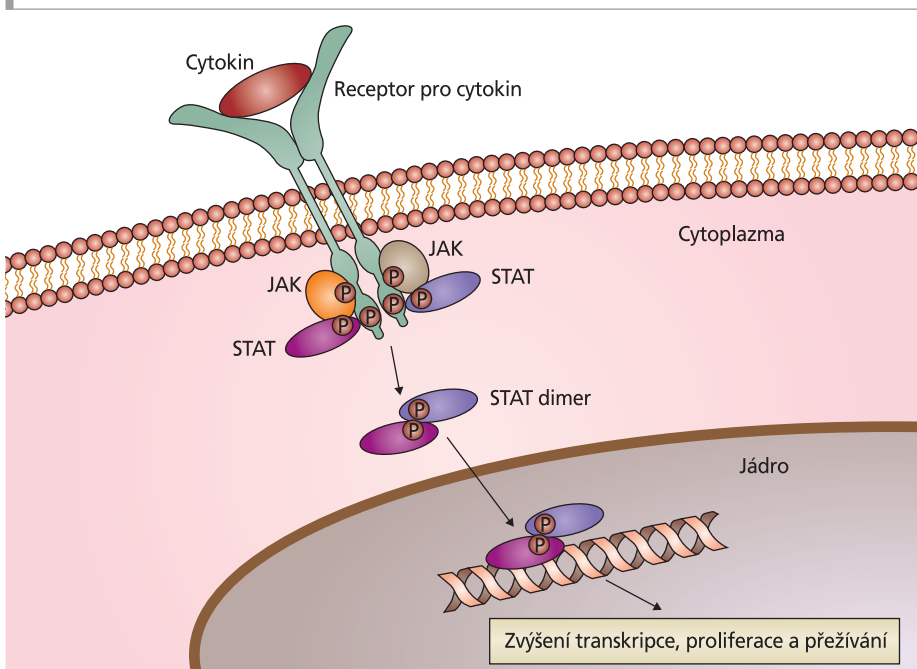
Prognóza pacientů s PMF se odvíjí od několika parametrů. Mezi negativní prognostické faktory PMF patří:

- věk > 65 let;
- přítomnost celkových symptomů;
- koncentrace hemoglobinu < 100 g/l;
- počet leukocytů > 25 x 10⁹/l;
- podíl blastických elementů v periferní krvi > 1 %.

Přítomnost jednoho parametru hodnotíme jedním bodem. Pacienti nízkého rizika (0 bodů) a středního 1 rizika (1 bod) mají medián přežití 10, respektive 8 let. Naproti tomu u vysoce rizikových pacientů (3 a více bodů) je předpokládán medián přežití pouze 2,3 roku.⁶

Navzdory fenotypicky odlišnému obrazu jednotlivých MPN (kromě Ph-negativních PMF a polycytemia vera [PV] do této skupiny patří ještě esenciální trombocytémie [ET]) mají tato onemocnění mnoho společných

obrázek 1 Schéma dráhy JAK/STAT (blíže viz text)



patofyziologických rysů. Pochopení alespoň některých molekulárních základů MPN pak přináší nové terapeutické možnosti.

Objev konstitutivní aktivace Janusovy kinázy (JAK) 2 na podkladě mutace V617F,⁷ která byla popsána u všech těchto onemocnění, s sebou přinesl možnost vývoje selektivních inhibitorů JAK a jejich zkoušení u PMF i dalších MPN.

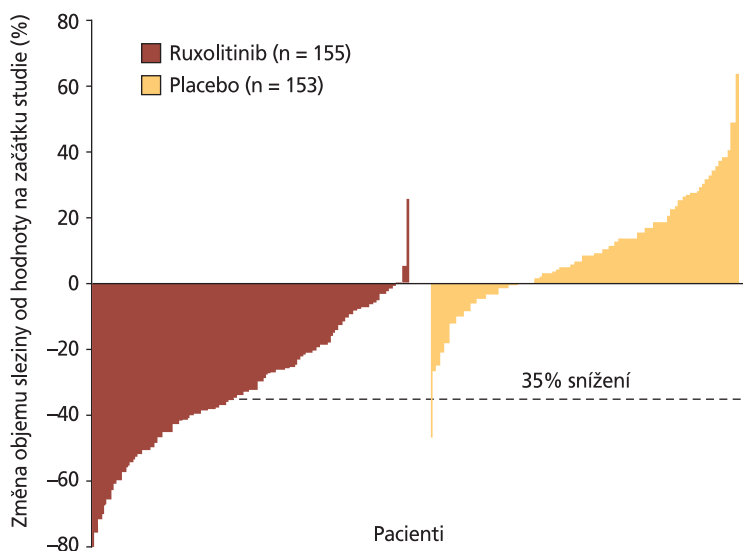
Dráha JAK/STAT u myeloproliferativních nemocí

JAK2 je součástí signální dráhy JAK/STAT. Rozeznáváme čtyři členy rodiny JAK: JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2. Po navázání cytokinu na jeho receptor dochází ke změnám receptoru, které vyústí v aktivaci JAK. Aktivované JAK vedou k aktivaci proteinů STAT (signal transducer and activator of transcription). Ty po fosforylaci a aktivaci systémem JAK dimerizují a jsou přenášeny do buněčného jádra, kde spouštějí transkripci cílových genů. Schéma dráhy JAK/STAT znázorňuje **obrázek 1**. Jak už bylo řečeno, pacienti s MPN mají často mutaci JAK2 (V617F). Mutace je nalézána u více než 95 % pacientů s PV, u 50–60 % pacientů s PMF a u přibližně 50 % pacientů s ET. Kromě této mutace jsou u některých MPN nacházeny mutace JAK2 v exonu 12 a mutace genu pro trombopoetinový receptor (MPL).⁷

Současná léčba primární myelofibrózy

V léčbě pacientů s PMF se používá řada léků, z nichž však žádný nemá kurativní potenciál. Vzhledem k věku a celkovému

obrázek 3 Studie COMFORT I – změna velikosti sleziny po 24 týdnech léčby ruxolitinibem ve srovnání s placebem (Podle 14)



stavu některých nemocných je mnoho pacientů léčeno jen podpůrnou terapií, která zahrnuje především podávání transfuzí krve a krevních destiček.⁸ Jedinou kurativní metodou pro pacienty s PMF je allogenní transplantace krvetvorných buněk, která však je proveditelná jen u výrazné menšiny pacientů.⁹ K paliativním léčebným možnostem u PMF řadíme podávání hydroxyurey, kortikosteroidů, interferonu, anagrelidu, thalidomidu nebo provedení splenektomie či radioterapie zvětšené sleziny. Žádný z těchto postupů ovšem neprodlužuje přežívání nemocných s PMF.^{10–13}

Ruxolitinib

Ruxolitinib (dříve označovaný jako INC424 nebo INCB18424), (3R)-3-cyclopentyl-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrazol-1-yl]propanenitril, je perorální selektivní inhibitor JAK1 a JAK2 (**obrázek 2**). Lék byl v současnosti schválen k léčbě PMF.

Ruxolitinib mění cytokinovou signalizaci v buňkách tím, že působí inhibicí jak mutovaných, tak nemutovaných (wild type) JAK1 a JAK2. Ruxolitinib zasahuje ATP kapsu kinázové domény enzymu. Tato inhibice je účinná nejen proti mutaci JAK2 (V617F i exon 12), ale i proti mutovaným genům MPL a LNK. Výsledná změna signalizace vede k zástavě proliferace a indukci apoptózy.¹

Na základě studií I. a II. fáze byly u pacientů s PMF provedeny dvě zásadní klinické studie III. fáze s ruxolitinibem. Právě vý-

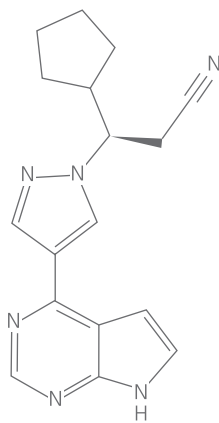
sledky těchto studií vedly ke schválení ruxolitinibu pro léčbu PMF. Jednalo se o studie označené akronymy COMFORT I a COMFORT II.^{14,15} Do těchto studií byli zařazeni nejen pacienti s PMF, ale i s ET a PV.

Ruxolitinib v porovnání s placebem ve studii COMFORT I

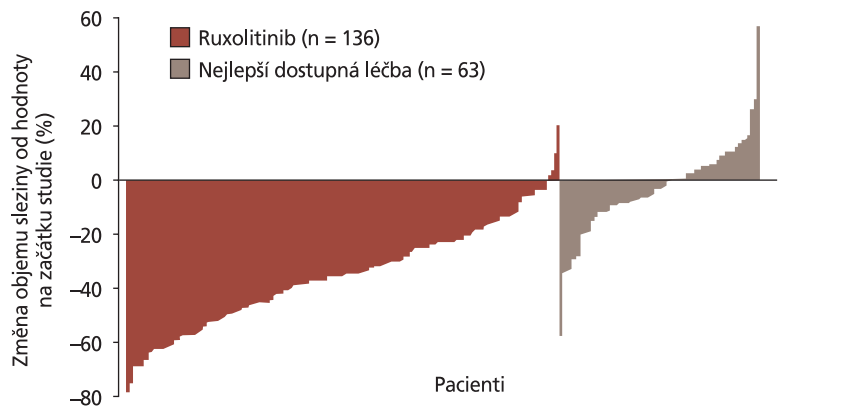
Ve studii publikované Verstovsekem a spol.¹⁴ byl ruxolitinib srovnáván s placebem. Šlo o randomizovanou dvojitě zaslepenou placebo kontrolovanou klinickou studii, do které bylo zařazeno 309 pacientů. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě ruxolitinibem (n = 155), nebo k podávání placeba (n = 154). Ve větvi s ruxolitinibem byli pacienti léčeni zahajovací dávkou 15 mg nebo 20 mg 2x denně podle vstupní hodnoty trombocytů (100–200 x 10⁹/l, nebo > 200 x 10⁹/l). Dávka ruxolitinibu byla upravena, pokud byla zjištěna toxicita terapie nebo jestliže nebyl prokázán léčebný účinek ve vztahu ke zmenšení velikosti sleziny, což byl primární cíl studie.

Při léčbě ruxolitinibem se významně zvýšil počet osob, u nichž došlo ke zmenšení objemu sleziny nejméně o 35 % ve 24. týdnu ve srovnání se vstupní hodnotou. Ke zmenšení sleziny o více než 35 % objemu došlo u 41,9 % pacientů ve větvi s ruxolitinibem (n = 65) ve srovnání s 0,7 % nemocných z placebové skupiny (n = 1; p < 0,001) (**obrázek 3**); toto zmenšení přetrvávalo i po ukončení terapie ruxolitinibem. Ve skupině léčené ruxolitinibem došlo ke zmenšení objemu sleziny 97 %

obrázek 2 Strukturální vzorec molekuly ruxolitinibu



obrázek 4 Studie COMFORT II – změna velikosti sleziny po 48 týdnech léčby ruxolitinibem ve srovnání s nejlepší dostupnou terapií (Podle 15)



vých symptomů u pacientů léčených ruxolitinibem byl rovněž významně vyšší ve srovnání s nejlepší dostupnou terapií, terapie ruxolitinibem však byla provázena vyšším počtem nežádoucích účinků, z nichž nejčastějšími a nejzávažnějšími byly anemie a trombocytopenie.

Indikace ruxolitinibu

Přestože někteří autoři mají k výše uvedeným studiím výhrady (neuvezena metoda randomizace, malý počet léčených pacientů, chybějící data o stavu dřevňové fibrózy během terapie a četnosti výskytu mutace JAK2 v průběhu terapie¹⁶), byl ruxolitinib schválen pro léčbu nemocných s PMF, kteří mají celkové příznaky nemoci nebo symptomatickou splenomegalii.

Doporučená počáteční dávka ruxolitinibu je 15 mg 2x denně u pacientů s počtem trombocytů 100–200 x 10⁹/l a 20 mg 2x denně u nemocných s počtem trombocytů nad 200 x 10⁹/l. U pacientů s počtem trombocytů 50–100 x 10⁹/l by se měla léčba zahájit dávkou 5 mg 2x denně. Při hodnotách trombocytů nižších a stejně tak při neutropenii pod 0,5 x 10⁹/l je lék kontraindikován. Snížení dávky je nutné i u pacientů s poškozením funkcí ledvin a jater.

Závěr

Ruxolitinib přináší pacientům s PMF naději na lepší kvalitu života při jejich onemocnění.

Poděkování: Podpořeno výzkumným grantem CZ.1.05/1.1.00/02.0068 (CEITEC) a Českou leukemickou skupinou pro život (CELL).

(n = 150) pacientů, kdežto v placebové skupině bylo dokonce u 67 % nemocných pozorováno zvětšení sleziny. Signifikantně více pacientů ze skupiny ruxolitinibu (45,9 %) mělo rovněž ve 24. týdnu méně celkových symptomů nemoci než v placebové skupině (5,3 %). Mezi ruxolitinibem a placebem nebyly zaznamenány rozdíly v četnosti ukončení terapie. Ve skupině léčené ruxolitinibem byly nejčastějšími nežádoucími účinky únava, anemie, trombocytopenie, bolesti břicha, průjemy a bolesti kloubů.

Ruxolitinib v porovnání s nejlepší dostupnou terapií ve studii COMFORT II

Výsledky studie COMFORT II publikovali Harrisonová a spol.¹⁵ Jednalo se o randomizovanou otevřenou studii III. fáze s 219 pacienty. Nemocní, kteří vyhovovali vstupním kritériím studie, byli rozděleni podle prognostického skóre¹² a poté zařazeni v poměru 2 : 1 do skupiny s ruxolitinibem (n = 146), nebo s nejlepší dostupnou terapií (n = 73).

Primárním cílem studie COMFORT II bylo zjistit, kolik pacientů dosáhne více než 35% zmenšení objemu sleziny ve 48. týdnu terapie – 35% redukce objemu sleziny (měřeno pomocí CT či MR) odpovídá přibližně 50% zmenšení palpovatelné velikosti sleziny. Kromě sledování velikosti sleziny probíhalo ve studii i sledování kvality života nemocných.

Pacienti ve větvi s ruxolitinibem byli léčení zahajovací dávkou ruxolitinibu 15 mg nebo 20 mg ve dvou denních dávkách v závislosti na vstupním počtu trombocytů (100–200 x 10⁹/l, nebo > 200 x 10⁹/l). Nemocní ve větvi s nejlepší dostupnou terapií zůstali ve 33 % bez léčby, u většiny léčených byla podávána hydroxyurea.

Alespoň 35% zmenšení sleziny ve 48. týdnu terapie bylo dosaženo u 28 % pacientů léčených ruxolitinibem, kdežto ve skupině s nejlepší dostupnou terapií nebylo tohoto výsledku dosaženo u žádného nemocného (p < 0,001) (obrázek 4). Stejná analýza ve 24. týdnu ukázala poměr 32 % vs. 0 % (p < 0,001). Úbytek celko-

Literatura

- Ostojic A, Vrhovac R, Verstovsek S. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: its clinical potential. *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:95–103.
- Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342:1255–65.
- Vannucchi AM. Management of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:222–30.
- Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007;109:68–76.
- Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, et al. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 2005;105:973–7.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, 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;113:2895–901.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779–90.
- Hennessy BT, Thomas DA, Giles FJ, et al. New approaches in the treatment of myelofibrosis. *Cancer* 2005;103:32–43.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29:761–70.
- Löfvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol* 1988;41:375–81.
- Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW, et al. Anagrelide for thrombocytosis in myeloproliferative disorders: a prospective study to assess efficacy and adverse event profile. *Cancer* 2004;101:2239–46.
- Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, et al. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1998;103:505–11.
- Merup M, Kutti J, Birgegard G, et al. Negligible clinical effects of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Med Oncol* 2002;19:79–86.
- 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.
- Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib vs best available therapy in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787–98.
- Gu L, Su L, Chen Q, et al. Ruxolitinib for myelofibrosis. *Exp Ther Med* 2013;5:927–31.