

Открытие новых перспектив в лечении миелофиброза: руксолитиниб — низкомолекулярный ингибитор JAK2

В настоящее время проводятся исследования большого количества препаратов, воздействующих на различные сигнальные пути, которые важны при развитии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (МПЗ). В 70% случаев МПЗ присутствует мутация в гене JAK2. Руксолитиниб является селективным ингибитором JAK (Janus Associated Kinases) – JAK1, JAK2 и единственным препаратом из своей группы, официально утвержденным для лечения миелофиброза (МФ) в Европе и США [1].

Группа МПЗ включает три основные нозологические формы, такие как эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), истинная полицитемия (ИП) и первичный и вторичный МФ. Исходом ИП и ЭТ может стать МФ, а также трансформация в острый миелоидный лейкоз [1-4].

МФ проявляется анемией, тромбоцитозом или тромбопенией, лейкоцитозом или лейкопенией, спленомегалией и общими симптомами, такими как утомляемость, слабость, боль в животе, снижение массы тела, кахексия, зуд, ночная потливость и боль в костях. Считается, что эти нарушения обусловлены сочетанием массивной спленомегалии и повышенного уровня провоспалительных цитокинов [8].

Значимым шагом для современного понимания обсуждаемой группы заболеваний стало открытие в 90-х годах JAK-STAT сигнального пути. В 2005 г. открыта мутация JAK2 V617F, которая обнаруживается у 95% больных с ИП, у 60% с первичным МФ и ЭТ и более чем в 50% случаев при BCR-ABL негативных МПЗ. Мутации приводят к изменению функции белка JAK2, в результате чего он независимо от воздействия факторов роста непрерывно активирует нисходящие сигнальные пути, в первую очередь JAK-STAT, что является причиной индукции или супрессии генов, участвующих в пролиферации и выживании регуляции апоптоза клеток-предшественниц гемопоэза [4, 6].

Дисрегуляция пути JAK-STAT ассоциирована с некоторыми видами злокачественных новообразований и повышением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток. Нарушение регуляции пути JAK-STAT является главным компонентом в патогенезе МФ независимо от мутационного статуса JAK2. Сегодня диагностика МПЗ осуществляется на основании критериев рекомендаций ВОЗ (2008) с акцентом на результаты биопсии костного мозга и с включением определения мутационного статуса гена JAK2. Впоследствии были идентифицированы дополнительные драйверные мутации (MPL, мутации в экзоне 12 гена JAK2), изучены молекулярные основы для целостного понимания возникновения МПЗ (TET2, LNK, CBL, IDH), а также роль полиморфизма генов. Таким образом, были начаты исследования, позволившие создать новую перспективную группу препаратов – JAK-ингибиторов [1, 2, 8].

При первичном МФ выживаемость оценивается по Международной прогностической оценочной шкале (IPSS) [3-5], динамическому варианту этой шкалы (DIPSS) и его последней доработанной версии (DIPSS-plus). Средняя продолжительность жизни у пациентов с МФ DIPSS промежуточной-2 степенью риска составляет 4 года и до 2 лет – при высокой степени риска [3, 6]. Гидроксимочевина – препарат первой линии при лечении МФ, в зависимости от доминирующих клинических проявлений назначается преднизолон, даназол, талидомид или эритропоэтин (при анемии) и спленэктомия. Эффективность, существующих стандартных методов лечения, включая спленэктомию, остается неудовлетворительной. Хотя аллотрансплантация костного мозга способна излечивать МФ, ее можно выполнить лишь некоторым пациентам.

Пероральный JAK-ингибитор с доказанной эффективностью руксолитиниб ингибирует цитокин-индуцированное фосфорилирование STAT в крови, способствуя снижению проявлений МФ. Препарат эффективен в отношении уменьшения размера селезенки, проявлений конституциональных симптомов при ряде МПЗ. Так, согласно официальной регистрации в США, странах ЕС и Украине руксолитиниб показан для лечения пациентов с МФ, включая первичный и вторичный МФ, развившийся вследствие ИП и ЭТ. Данные об эффективности руксолитиниба у пациентов с МФ были получены в проспективных рандомизированных исследованиях COMFORT I (по сравнению с плацебо) и COMFORT II (по сравнению с лучшим пероральным, парентеральным лечением) [11, 12].

Исследование COMFORT I – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы. В исследование включено 309 пациентов: 155 рандомизированы в группу руксолитиниба, 154 – плацебо. Первичная точка – доля больных с уменьшением объема селезенки на 35% и более, что измерялось посредством магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) к 24-й неделе. Дополнительно к 24-й неделе оценивались показатели длительности уменьшения размеров селезенки, количество больных с улучшением по общей шкале симптомов (на 50% и более от начального уровня), а также общая выживаемость. Оценка симптоматики проводилась с помощью модифицированной формы оценки симптомов миелофиброза (MFSAF), версия 2.0 [12, 5].

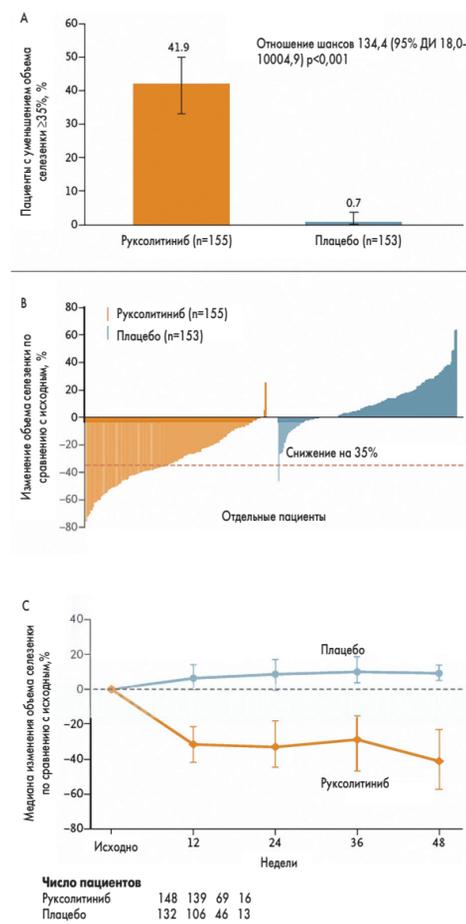


Рис. 1. Изменения объема селезенки (Verstovsek S. et al., 2012)
А – процент пациентов, у которых был достигнут ответ (уменьшение размера селезенки по меньшей мере на 35%), по данным МРТ или КТ. Анализ intention-to-treat. В – изменение объема селезенки в процентах от исходного значения к 24-й неделе. С – медиана изменения (в процентах) объема селезенки в ходе исследования.

Указанное уменьшение селезенки достигнуто у 41,9% пациентов из группы руксолитиниба по сравнению с 0,7% – в группе плацебо ($p < 0,001$). Улучшение к 24-й неделе на 50% и более по общей шкале симптомов отмечено у 45,9% пациентов, получавших руксолитиниб, по сравнению с 5,3% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). У 67% пациентов, получавших руксолитиниб, достигнутое снижение размеров селезенки сохранялось свыше 48 недель.

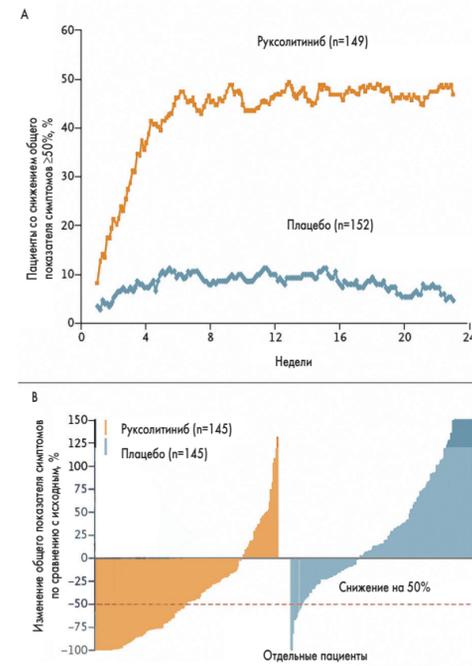


Рис. 2. Изменения выраженности симптоматики при лечении МФ (Verstovsek S. et al., 2012)

А – доля пациентов со снижением размера селезенки более чем на 50%. Анализ intention-to-treat. В – изменение в процентах общего показателя симптомов по данным MSAF к 24-й неделе.

При медиане наблюдения 51 нед в группе руксолитиниба наблюдалось 13 (8,4%) летальных исходов, в группе плацебо – 24 (15,6%) (отношение рисков 0,50; 95% доверительный интервал 0,25-0,98; $p = 0,04$) (рис. 3). Частота отмены препарата из-за нежелательных явлений в группе руксолитиниба составила 11%, а в группе плацебо – 10,6%.

У пациентов, получавших руксолитиниб, наиболее частыми нежелательными явлениями были анемия и тромбоцитопения, но они редко приводили к прекращению приема препарата (по 1 больному на каждое явление). У 2 пациентов из группы руксолитиниба заболевание трансформировалось в острый миелоидный лейкоз.

У пациентов с МФ руксолитиниб обладает значительными клиническими преимуществами: уменьшает спленомегалию, облегчает тяжелые симптомы этого заболевания и улучшает общую выживаемость. Эти преимущества сопряжены с более частым развитием анемии и тромбоцитопении в начале лечения (рис. 1).

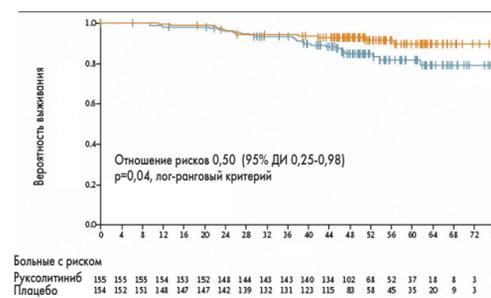


Рис. 3. Общая выживаемость (Verstovsek S. et al., 2012)

Статистический анализ по методу Каплана-Мейера, включая 4 мес дополнительного наблюдения после первичного анализа.

В исследовании COMFORT I было показано, что терапия руксолитинибом статистически значимо превосходила плацебо по всем основным и дополнительным критериям оценки, а также по результатам анализа

Продолжение на стр. 6.

Открытие новых перспектив в лечении миелофиброза: руксолитиниб — низкомолекулярный ингибитор JAK2

Продолжение. Начало на стр. 5.

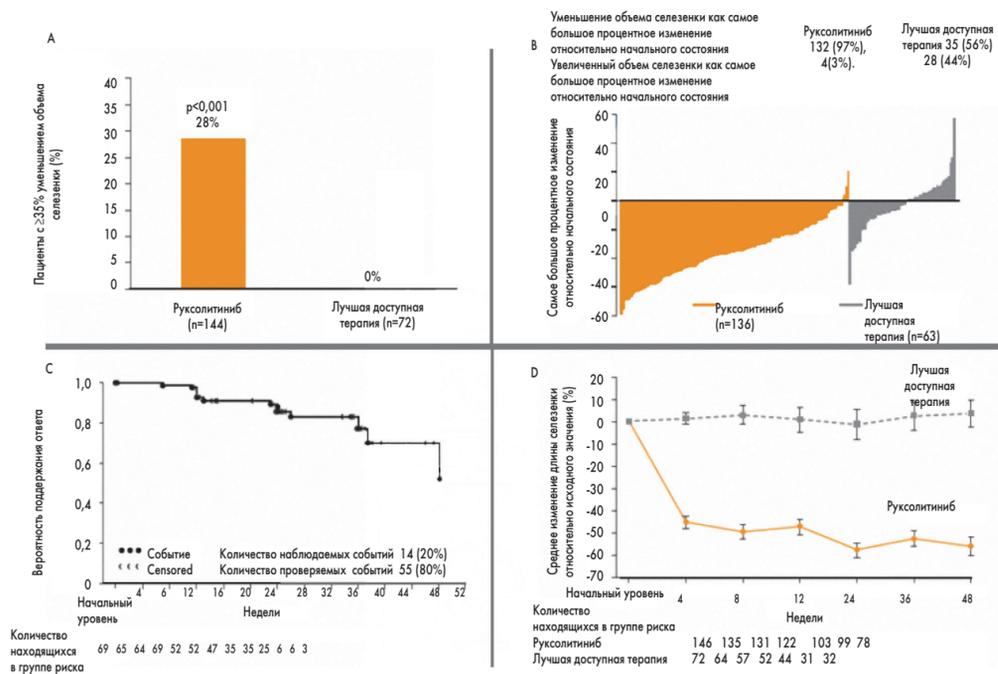


Рис. 4. Изменения объема и длины селезенки в зависимости от лечения (Harrison C., 2012)

A – процентное соотношение пациентов, у которых наблюдалось уменьшение объема селезенки по меньшей мере на 35% относительно исходного объема по данным МРТ или КТ. B – наилучшее процентное изменение объема селезенки по сравнению с начальным уровнем в течение 48 нед терапии. C – медиана продолжительности времени, в течение которого сохранялась уменьшенная селезенка. D – среднее процентное изменение длины селезенки относительно исходного уровня.

показателей общей выживаемости. Токсические явления в большинстве случаев контролировались посредством коррективы дозы.

Исследование COMFORT II – клиническое рандомизированное исследование III фазы, в котором изучалась эффективность применения руксолитиниба по сравнению с лучшей доступной терапией (ЛДТ) у больных с первичным или вторичным МФ. В исследовании приняли участие 219 пациентов с МФ [9].

Первичная конечная точка – уменьшение объема селезенки к 48 нед на 35% или более по отношению к исходному объему. Вторичная конечная точка – снижение объема селезенки на 35% или более через 24 нед по сравнению с исходным размером. Дополнительные вторичные точки включали продолжительность времени, в течение которого поддерживалось по крайней мере 35% снижение объема селезенки по отношению к первоначальному объему; время, необходимое для снижения объема селезенки по крайней мере на 35% или более по отношению к первоначальному объему, выживаемость без прогрессии, а также выживаемость без лейкемии, общая выживаемость и гистологические изменения костного мозга.

К 48-й неделе у большей части пациентов (97%) из группы руксолитиниба отмечено уменьшение объема селезенки (рис. 4B). Только больные из группы руксолитиниба отвечали критериям первичной конечной точки исследования (т.е. уменьшение объема селезенки по крайней мере на 35% по отношению к исходному значению) (руксолитиниб – 28% против 0% в группе ЛДТ; $p<0,001$). Также больные из группы руксолитиниба соответствовали критерию достижения ключевой вторичной конечной точки исследования: снижение по крайней мере на 35% объема селезенки к 24 нед (32% против 0% в группе ЛДТ; $p<0,001$).

Литература

- Passamonti F, Maffioli M., Caramazza D. New generation small-molecule inhibitors in myeloproliferative neoplasms. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 117-123.
- Abdel-Wahab O.I., Levine R.L. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60: 233-45.
- Cervantes F., Passamonti F., Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008; 22: 905-914.
- Tefferi A., Barosi G., Mesa R.A. et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood* 2006; 108: 1497-503.
- 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.
- Passamonti F., Maffioli M., Caramazza D., Cazzola M. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. *Oncotarget* 2011; 2: 485-490.
- Levine R.L., Pardanani A., Tefferi A., Gilliland D.G. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 673-683.
- Verstovsek S., Kantarjian H., Mesa R.A. et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1117-1127.
- Harrison C., Kiladjan J., Al-Ali K. et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available

Therapy for Myelofibrosis // *N Engl J Med* 2012; 366: 787-98.

- Mesa R.A., Kantarjian H., Tefferi A. et al. Evaluating the serial use of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form for measuring symptomatic improvement: performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INC018424) clinical trial. *Cancer* 2011; 117: 4869-77.
- Verstovsek S., Mesa R., Gotlib J. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis // *N Engl J Med* 2012; 366: 799-807.

наблюдения 12 мес (рис. 4C). Только у одного больного, получавшего ЛДТ, отмечено 35% уменьшение объема селезенки к 12-й неделе.

В группе руксолитиниба среднее значение длины селезенки снизилось при первом осмотре (4 нед), в то время как в группе ЛДТ данный показатель возрастал (рис. 1D). К 48-й неделе у пациентов с руксолитинибом достигнуто среднее уменьшение длины селезенки на 56% от исходного размера. В группе ЛДТ отмечено увеличение размеров селезенки в среднем на 4%.

Исследование COMFORT II показало, что применение руксолитиниба превосходит по результатам ЛДТ у больных с первичным и вторичным МФ. Руксолитиниб способствует быстрому уменьшению размеров селезенки (на 24-й и 48-й неделях) (рис. 4). Значительное общее уменьшение изнурительных симптомов МФ и улучшение общего физического состояния, которые наблюдались с 8-й недели и продолжались до 48-й недели исследования, свидетельствуют об эффективном воздействии руксолитиниба на качество жизни больных с МФ (рис. 5) (Harrison C., 2012). В противоположность применению ЛДТ ассоциируется с умеренным увеличением объема селезенки и ухудшением симптомов.

Клинические исследования COMFORT I и II, как и другие исследования руксолитиниба показали, что его применение может быть связано с повышенной частотой развития анемии и тромбоцитопении у пациентов с МФ. В то же время клинические исследования COMFORT I и II продемонстрировали возможность хорошего контроля проявлений анемии и тромбоцитопении при условии подбора снижения дозы или непродолжительного перерыва приема руксолитиниба [9-11].

Таким образом, применение руксолитиниба у больных МФ превосходит ЛДТ в соотношении с конечным клиническим результатом. Руксолитиниб способствует быстрому уменьшению размеров селезенки [9-11]. Значительное общее уменьшение изнурительных симптомов МФ и улучшение общего физического состояния, которые наблюдались с 8-й недели и продолжались до 48-й недели исследования, свидетельствуют о благоприятном воздействии руксолитиниба на качество жизни больных с МФ [9]. У большинства пациентов наблюдалось как минимум 50% улучшение со стороны общих симптомов [9]. В дополнение к снижению спленомегалии и выраженности симптомов, обусловленных МФ, руксолитиниб приводит к изменениям уровня цитокинов [1, 3, 5]. В противоположность этому ЛДТ ассоциируется с умеренным увеличением объема селезенки и ухудшением симптомов.

В целом результаты представленных исследований показали, что эффективность руксолитиниба в отношении улучшения состояния больных с МФ не вызывает сомнений, в то время как используемые для сравнения препараты гидроксимочевини чаще всего оказываются неэффективными. Кроме того, поскольку мутация JAK2 (V617F) – подтвержденный онкогенный фактор при МПЗ, который встречается у большинства пациентов с заболеваниями данной группы, и ее исчезновение после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток достоверно улучшает выживаемость больных, ученые предполагают, что эта мутация – верная цель лечения как МФ, так и других МПЗ [1]. Исследования, посвященные изучению указанного препарата, продолжаются при других Ph-негативных МПЗ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что руксолитиниб является новым вектором в развитии таргетной терапии МПЗ, основанной на подавлении JAK, что позволит создать совершенно новый класс лекарственных средств и приведет к появлению новых стандартов мониторинга и лечения больных с Ph-негативными МПЗ.

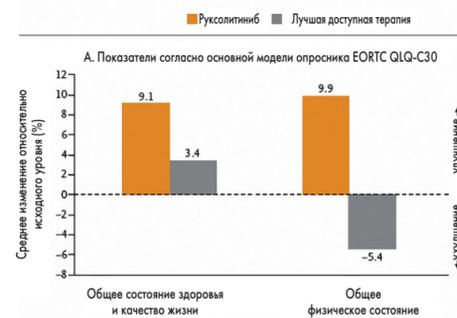


Рис. 5. Изменение среднего показателя качества жизни у пациентов с МФ в зависимости от проводимой терапии к 48-й неделе

Вторичный анализ клинической эффективности в зависимости от пола, варианта МФ, прогностической категории (все предварительные заданные анализы) или от статуса мутации JAK2 V617F показал, что частота ответа на лечение (например, уменьшение объема селезенки более чем на 35%) в V617F-положительной подгруппе больных составила 33% (95% ДИ 25-43%) в группе руксолитиниба и 0% (95% ДИ от 0-7%) – в группе ЛДТ. Соответствующие результаты были получены в зависимости от отсутствия мутации V617F – 14% в группе руксолитиниба (95% ДИ 5-30) и 0% – при ЛДТ (95% ДИ 0-17%).

Также было отмечено, что при терапии руксолитинибом возникает быстрое и длительное уменьшение объема селезенки (рис. 4). Среднее время длительности ответа у больных с руксолитинибом не было определено, так как у 80% больных все еще сохраняется ответ на терапию, с медианой последующего врачебного

Подготовила Катерина Котенко