

Руксолітиніб: інгібітор JAK-1 та JAK-2 у лікуванні хронічних мієлопроліферативних захворювань

(Статтю підготовлено за матеріалами стажування в «Університетській клініці», м. Фрайбург, Федеративна Республіка Німеччина)

Михальська Л. В., керівник Центру гематології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами;

Власенко А. М., лікар Центру гематології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами

Актуальність. Мієлофіброз (МФ), справжня поліцитемія (СП) та есенціальна тромбоцитемія (ЕТ) відносяться до класичних хронічних Ph-негативних мієлопроліферативних захворювань (ХМПЗ). Хоча кожна з цих нозологій має свої чіткі патогенетичні особливості, їх всіх об'єднує порушення в роботі сигнальної системи JAK-STAT. МФ має найтяжчий перебіг, пов'язаний із меншою тривалістю життя хворих (у середньому 5-7 років), фіброзом кісткового мозку, анемією, прогресуючою спленомегалією, важкими симптомами (втомлюваність, нічна пітливість, свербіж, абдомінальний дискомфорт, втрата апетиту/швидке насичення, невмотивоване зниження ваги, біль у кістках, грудині, животі). Лікування МФ носило переважно паліативний характер, за виключенням аlogenної трансплантації кісткового мозку, що теж можливе в обмеженій кількості пацієнтів. У листопаді 2011 року Руксолітиніб був схвалений FDA для лікування МФ середнього ступеня важкості та важкого ступеня, включно ідіопатичний МФ (ІМФ), МФ після справжньої поліцитемії (пост-СП МФ) та після есенціальної тромбоцитопенії (пост-ЕТ МФ). За даними клінічних досліджень, Руксолітиніб зменшує розміри спленомегалії, покращує МФ-асоційовані симптоми та показники якості життя, має гарну переносимість, також на фоні його прийому подовжується тривалість життя. Найбільш несприятливими побічними ефектами від прийому Руксолітинібу були тромбоцитопенія та анемія. Надалі продовжуються клінічні дослідження з метою оцінки безпечності та ефективності Руксолітинібу у хворих на СП та ЕТ.

Введення. ХМПЗ – це група клональних Ph-негативних захворювань кісткового мозку, що характеризуються молекулярним порушеннями та призводять до проліферації клітин мієлоїдного ряду. Відповідно до класифікації ВООЗ 2008 року до ХМПЗ відносять: хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ), хронічну нейтрофільну лейкемію, справжню поліцитемію, ідіоматичний мієлофіброз, есенціальну тромбоцитемію, хронічну еозинофільну лейкемію, мастоцитоз та хронічні мієлопроліферативні захворювання, некла-сифіковані. Пропонована стаття зосереджена на ІМФ, СП та ЕТ.

СП та ЕТ мають мінімальний вплив на тривалість життя, більшість хворих досягають нормальних життєвих показників. Основна причина тяжкого перебігу та смертності при цих хворобах – тромбоз судин. Тривалість життя при ІМФ в середньому становить 5-7 років. Для нього характерні екстремедулярний гемопоєз (що проявляється прогресуючою гепато- та спленомегалією), низький рівень якості життя, кахексія, прогресуюча цитопенія й тяжкі симптоми (втомлюваність, нічна пітливість, свербіж, абдомінальний дискомфорт, втрата апетиту/швидке насичення, невмотивоване зниження ваги, біль в кістках, грудині, животі). МФ може перебігати як самостійне захворювання чи розвиватися на фоні СП та ЕТ.

Лікувальна тактика СП та ЕТ полягає у постійному контролі кількості клітин крові та попередженні розвитку тромбозів. Із цією метою призначають гідроксикарбамід та аспірин. Препаратами другого ряду є: андрогени, низькі дози мелфалану, кладрибін, талі-

домід, альфа-інтерферон та анагрелід (лише при ЕТ). Лікування МФ має паліативний характер та полягає у призначенні гідроксикарбаміду, спленектомії (за показаннями) та паралельному прийомі кортикостероїдів та імуномодуляторів. Жодна з цих тактик не схвалена FDA. Алогенна трансплантація кісткового мозку можлива у невеликої кількості пацієнтів. Критерії потенційних реципієнтів включають: очікувана тривалість життя – 5-7 років, вік – менше 55-57 років, мінімальну кількість супутніх захворювань. Зважаючи на це, більшість лікарів на ранніх етапах хвороби обирають тактику очікування. Саме тому існує необхідність в ефективному та надійному лікуванні хворих на мієлофіброз.

У листопаді 2011 року FDA затвердило Руксолітиніб як новий препарат у лікуванні МФ, що впливає на сигнальну систему JAK-STAT. Руксолітиніб – це сильнодіючий пероральний інгібітор JAK-1 JAK-2, призначений для лікування хворих на МФ середнього ступеня важкості та важкого ступеня, включно ІМФ, пост-СП МФ та пост-ЕТ МФ. Нині продовжуються клінічні дослідження даного препарату у хворих на СП та ЕТ. У статті розглядаються особливості патогенезу МФ, СП та ЕТ, ефективність та безпечність Руксолітинібу в лікуванні МФ.

Патогенетичні особливості ХМПЗ. Для МФ характерна проліферація та атипія мегакаріоцитів, фіброз кісткового мозку, що призводить до компенсаторної гепатоспленомегалії, гіперпродукція цитокінів, лейкоеритробластоз та анемія. При СП спостерігається підвищення рівня червоних кров'яних тілець, тому кров має густу консистенцію, також спостерігається плеоморфізм мегакаріоцитів та зниження рівня сироваткоеритропоєтину. ЕТ характеризується над продукцією мегакаріоцитів та підвищеним рівнем тромбоцитів, що підвищує ризик виникнення тромбозів. Дані відмінності у патогенезі цих захворювань суттєві, проте їх загальною особливістю є порушення в роботі JAK-STAT.

Що таке JAK-STAT і яка її роль?

Функція Янус-кіназ (JAK-1, JAK-2, JAK-3, Тук-2) полягає в тому, що вони є проміжною ланкою між рецепторами на мембранах клітин та сигнальними внутрішньоклітинни-

ми молекулами. При взаємодії з певними рецепторами їх лігандів (еритропоєтину, колонієстимулюючого фактору, інтерлейкінів) відбувається зміна конформації рецепторів таким чином, що знімається інгібуюча дія JH-2 домена та відбувається аутофосфорилування Янус-кіназ. Потім активована кіназа фосфорилує цілий ряд білків (STAT, фосфоінозитид-3-кіназу АКТ, MAP-кіназу), що передають сигнали, які направлені на ріст клітин, їх диференціацію та тривалість життя. І JAK-1, і JAK-2 стимулюють продукцію прозапальних цитокінів. При ХМПЗ сигнальна система JAK-STAT стає нерегульованою (надактивною), як результат надмірна проліферація гемо поетичних стовбурових клітин та надмірна стимуляція запальних процесів.

Знання про дані порушення стали стартом у розробці JAK-інгібіторів, зокрема Руксолітинібу.

Руксолітиніб. Фармакологія. Руксолітиніб – це пероральний селективний JAK-1 та JAK-2 інгібітор. Препарат швидко абсорбується, період напіввиведення становить 3 години. 74 % препарату виводиться із сечею, 22 % – з фекаліями. Дозо- та часозалежне інгібування фосфорилляції STAT3 було продемонстроване на цитокінстимульованих кров'яних тільцях здорових осіб, що отримували Руксолітиніб та на кров'яних тільцях хворих МФ, що також отримували Руксолітиніб.

При МФ блокуванні надактивності JAK-2 Руксолітинібом зменшило проліферацію гемопоетичних клітин, а блокування JAK-1 та JAK-2 – зменшило продукцію прозапальних цитокінів. Найчастішими ускладненнями терапії є анемія та тромбоцитопенія, оскільки блокування Руксолітинібом надактивності JAK-2 впливає на стимуляцію еритро- та тромбопоєзу.

Дозування. Початкова доза препарату залежить від кількості тромбоцитів. При кількості тромбоцитів більше $200 \times 10^9/\text{л}$ – призначають по 20 мг двічі на день, якщо кількість тромбоцитів $100-200 \times 10^9/\text{л}$ – призначають по 15 мг двічі на день, у пацієнтів із рівнем тромбоцитів $50-100 \times 10^9/\text{л}$ доза препарату – по 5 мг двічі на день. За даними кліні-

чних досліджень, найбільш добре переносяться пацієнтами та має гарну ефективність доза по 10 мг двічі на день. Також доза препарату має бути зменшеною для хворих із захворюваннями нирок і печінки та хворих, які приймають інгібітори цитохрому P4503A4.

Клінічна ефективність Руксолітинібу у хворих МФ. За даними клінічних досліджень, Руксолітиніб значно покращує клінічні прояви: зменшує спленомегалію, поліпшує симптоми та якість життя, знижує підвищений рівень цитокінів та подовжує термін життя.

За даними відкритого клінічного дослідження, фази I/II у 44 % учасників, які приймали Руксолітиніб протягом 3-х місяців, розміри селезінки зменшилися на 50 % (пальпаторне обстеження). За даними двох клінічних досліджень, фази III (COMFORT-I та COMFORT-II) розміри селезінки зменшилися на 35 % (при обстеженні з допомогою МРТ та КТ), що відповідає 50 % зменшенню при пальпаторному обстеженні. Цього вдалося досягти за 24 тижні у 41,9 % учасників, що отримували Руксолітиніб у порівнянні із 0,7 % учасників групи плацебо ($p < 0,001$) – за даними COMFORT-I та у 28 % учасників, що лікувалися Руксолітинібом проти 0 % учасників, що отримували найкращу стандартну терапію протягом 48 тижнів ($p < 0,001$) – за даними COMFORT-II. Відповідь на терапію руксолітинібом зберігалася протягом 48 тижнів.

Також згідно з даними COMFORT-I, до кінця 24-го тижня симптоми зменшилися на 50 % у 45,9 % хворих групи Руксолітинібу проти 5,3 % хворих групи плацебо ($p < 0,001$). Покращення симптомів корелювало зі зменшенням розмірів селезінки.

За даними дослідження фази I/II, лікування Руксолітинібом зменшувало рівень циркулюючих прозапальних цитокінів. Зміна

рівня цитокінів корелювала із покращенням симптомів. Відповідно даним COMFORT-I та COMFORT-II Руксолітиніб зменшував рівень ФНП- α , ІЛ-6 та СРБ.

У групі Руксолітинібу зафіксовано 13 (8,4 %) смертельні випадки у порівнянні із 24 (15,6 %) аналогічними випадками групи плацебо.

Частка хворих групи Руксолітинібу, в яких через побічну дію препарат відмінили, склала 11 %, у групі плацебо – 10,6 %. Найбільш частими ускладненнями терапії Руксолітинібом були анемія та тромбоцитопенія, що виникали переважно в перші 2-3 місяці лікування і контролювалися зменшенням дози препарату, гемо-трансфузією (при анемії) і дуже рідкою відміною препарату (1 випадок при анемії та 1 випадок при тромбоцитопенії). У двох хворих на терапії Руксолітинібом відбулася трансформація МФ у гострий мієлоїдний лейкоз.

Висновок. Rh-негативні ХМПЗ – гематологічні порушення, що прогресують. На даний час лікування хворих із цією патологією переважно паліативне.

Спільною патогенетичною ланкою ХМПЗ є порушення в роботі сигнальної системи JAK-STAT, а саме її над активність. Виявлення цієї особливості призвело до розробки JAK-інгібіторів.

Руксолітиніб – це перший JAK-1 та JAK-2 інгібітор, схвалений FDA у лікуванні МФ, який нині продовжує проходити клінічні випробування у хворих на СП та ЕТ. Руксолітиніб значно зменшує спленомегалію, покращує симптоматику та якість життя хворих, знижує рівень прозапальних цитокінів. Клінічні дослідження також підтвердили кращу переносимість препарату порівняно з плацебо і, що найважливіше, більшу тривалість життя хворих, які приймали Руксолітиніб.

Список використаних джерел

1. Alchalby H. Risk models predicting survival after reduced-intensity transplantation for myelofibrosis / H. Alchalby, D.R. Yunus, T. Zabelina et al. // Br J. Haematol. 2012 ; 157(1):75-85.

2. Barbui T. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and

management recommendations from European Leukemia Net / T. Barbui, G. Barosi, G. Birgegard et al. // J. Clin. Oncol. 2011 ; 29(6):761-770.

3. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. et al. New prognostics coring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Work-

- ing Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009; 113(13):2895-2901.
4. Cervantes F., Kiladjian J.J., Niederwieser D. et al. Long-term safety, efficacy, and survival findings from Comfort-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis (MF) (ASH Annual Meeting Abstracts). *Blood*. 2012 ; 120(21):801.
 5. Diamantidis M.D. Ruxolitinib for myelofibrosis // *N Engl J Med*. 2012 ; 366(21):2031.
 6. Deisseroth A. U.S. Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis / Deisseroth A., Kaminskas E., Grillo J. et al. // *Clin Cancer Res*. 2012 ; 18(12):3212-3217.
 7. Harrison C. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis / C. Harrison, J.J. Kiladjian, H.K. Al-Ali, et al. // *N Engl J Med*. 2012 ; 366(9):787-798.
 8. Harrison C., Kiladjian J.J., Gisslinger H. et al. Ruxolitinib provides reductions in splenomegaly across subgroups: an analysis of spleen response in the COMFORT-II study (ASH Annual Meeting Abstracts). *Blood*. 2011; 118(21):279.
 9. Harrison C. Ruxolitinib for myelofibrosis. Author reply / C. Harrison, J.J. Kiladjian, G. Barosi // *N Engl J Med*. 2012 ; 366(21):2032-2035.
 10. JAKAFI [package insert]. Wilmington, DE: Incyte Corporation; 2011.
 11. Kröger N., Holler E., Kobbe G. et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009 ; 114(26):5264-5270.
 12. Kerbauy D.M., Gooley T.A., Sale G.E. et al. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 ; 13(3):355-365.
 13. Landolfi R. Pathophysiology of thrombolysis in myeloproliferative neoplasms / R. Landolfi, L. DiGennaro // *Haematologica*. 2011 ; 96(2):183-186.
 14. Michiels J.J. Pathophysiology and treatment of platelet-mediated microvascular disturbances, major thrombosis and bleeding complication in essential thrombocythemia and polycythemia vera / J.J. Michiels, Z.N. Berneman, W. Schroyens, H.H. Van Vliet // *Platelets*. 2004 ; 15(2):67-84.
 15. Mesa R.A. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis / R.A. Mesa, S. Schwager, D. Radia et al. // *Leuk Res*. 2009 ; 33(9):1199-1203.
 16. Mesa R. Associations between improvements in myelofibrosis (MF) symptoms and quality of life measures with splenomegaly reduction in COMFORT-I: a randomized, double-blind, phase 3 trial of the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib versus placebo in patients with MF (ASH Annual Meeting Abstracts) / R. Mesa, J. Gotlib, V. Gupta et al. // *Blood*. 2011 ; 118(21):3842.
 17. Quintás-Cardama A. Januskinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasia and beyond / Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Cortes J., Verstovsek S. // *Nat Rev Drug Disc*. 2011 ; 10(2):127-140.
 18. Shi J.G. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of orally dosed INCB018424 phosphate in healthy volunteers / J.G. Shi, X. Chen, R.F. McGee et al. // *J. Clin Pharmacol*. 2011 ; 51(12):1644-1654.
 19. Shilling A.D. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [¹⁴C] INCB018424, a selective Janus tyrosine kinase 1/2 inhibitor, in humans / A.D. Shilling, F.M. Nedza, T. Emm et al. // *Drug Metab Dispos*. 2010 ; 38(11):2023-2031.
 20. Talpaz M. Preliminary safety and efficacy of ruxolitinib in patients (pts) with primary and secondary myelofibrosis (MF) with platelet counts (PC) of 50-100 × 10⁹/L (ASCO Annual Meeting Proceedings) / M. Talpaz, S.I. Hamburg, K. Jamieson et al. // *J. Clin Oncol*. 2012 ; 30(suppl):6630.
 21. Tefferi A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis / A. Tefferi, M.R. Litzow, A. Pardanani // *N Engl J Med*. 2011 ; 365(15):1455-1457.
 22. Tefferi A. JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective / A. Tefferi, A. Pardanani // *Blood Rev*. 2011; 25(5):229-237.
 23. Vannucchi A.M. Advances in understanding and management of myelo-proliferative neoplasms / A.M. Vannucchi, P. Guglielmelli, A. Tefferi // *CA Cancer J Clin*. 2009 ; 59(3):171-191.
 24. Vannucchi A.M. Management of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011 ; 2011:222-230.
 25. Vardiman J.W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J.W. Vardiman, J. Thiele, D.A. Arber et al. // *Blood*. 2009 ; 114(5): 937-951.

26. Vianello F. Defining the thrombotic risk in patients with myeloproliferative neoplasms / F. Vianello, A. Battisti, G. Cella, M. Marchetti, A. Falanga // *Scientific World Journal*. 2011 ; 11:1131-1137.
27. Verstovsek S. Ruxolitinib: An Oral Janus Kinase 1 and Janus Kinase 2 Inhibitor in the Management of Myelofibrosis // *PostgradMed*. 2013 Jan ; 125(1):128-35.
28. Verstovsek S. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis / S. Verstovsek, H. Kantarjian, R.A. Mesa et al. // *N Engl J. Med*. 2010 ; 363(12):1117-1127.
29. Verstovsek S. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis / S. Verstovsek, R.A. Mesa, J. Gotlib et al. // *N Engl J Med*. 2012 ; 366(9):799-807.
30. Verstovsek S. Consistent benefit of ruxolitinib over placebo in spleen volume reduction and symptom improvement across subgroups and overall survival advantage: results from COMFORT-I (ASH Annual Meeting Abstracts) / S. Verstovsek, R.A. Mesa, J. Gotlib et al. // *Blood*. 2011 ; 118(21):278.
31. Verstovsek S., Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcome of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls / S. Verstovsek, H.M. Kantarjian, Z. Estrov et al. // *Blood*. 2012 ; 120(6):1202-1209.
32. Verstovsek S. Long-term outcome of ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: durable reduction in spleen volume, improvement in quality of life, and overall survival advantage in COMFORT-I (ASH Annual Meeting Abstracts) / S. Verstovsek, R.A. Mesa, J. Gotlib et al. // *Blood*. 2012 ; 120(21):800.
33. Verstovsek S. Durable responses with the JAK1/JAK2 inhibitor, INCB018424, in patients with polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) refractory or intolerant to hydroxyurea (HU) (ASH Annual Meeting Abstracts) / S. Verstovsek, F. Passamonti, A. Rambaldi et al. // *Blood*. 2010;116(21):313.
34. www. Clinical Trials.gov. Study to Determine the Safety and Efficacy of Ruxolitinib (INCB018424) in Patients With Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia. NCT00726232. Last updated October 22, 2012. Accessed October 25, 2012.
35. www. Clinical Trials. gov. Study of Efficacy and Safety in Polycythemia Vera Subjects Who Are Resistant to or Intolerant to Hydroxyurea: JAK Inhibitor INCB018424 (INCB018424) Tablets Versus Best Available Care: (The RESPONSE Trial). NCT01243944. Last updated October 22, 2012. Accessed October 25, 2012.
36. www. Clinical Trials. gov. Switch Study From Hydroxyurea to Ruxolitinib for RELIEF of Polycythemia Vera Symptoms: The Relief Study. NCT01632904. Last updated January 9, 2013. Accessed January 11, 2013.
37. www. Clinical Trials. gov. Ruxolitinib (INCB018424) in Subjects With Primary Myelofibrosis, Post Essential Thrombocythemia-myelofibrosis and Post Polycythemia Vera-myelofibrosis. NCT01348490. Last updated October 16, 2012. Accessed October 25, 2012.