

Долгосрочные эффекты терапии руксолитинибом в сравнении с наилучшей доступной терапией у пациентов с истинной полицитемией



Долгосрочные эффекты терапии руксолитинибом в сравнении с наилучшей доступной терапией у пациентов с истинной полицитемией

Представленные ранее результаты открытого рандомизированного мультицентрового исследования RESPONSE-2 3b-фазы продемонстрировали преимущества ингибитора JAK2 руксолитиниба в сравнении с наилучшей доступной терапией (НДТ) у пациентов с неадекватным контролем ИП без спленомегалии, с резистентностью и/или непереносимостью гидроксикарбамида [1]. Первичная конечная точка исследования — контроль уровня гематокрита к 28-й неделе наблюдения — была достигнута у 62% пациентов на терапии руксолитинибом vs 19% пациентов в группе НДТ (95% ДИ 3,43–15,45; $p < 0,0001$) [1].

Настоящий анализ представляет долгосрочные данные эффективности и безопасности в исследовании RESPONSE-2, по итогам 260 недель исследования [2].

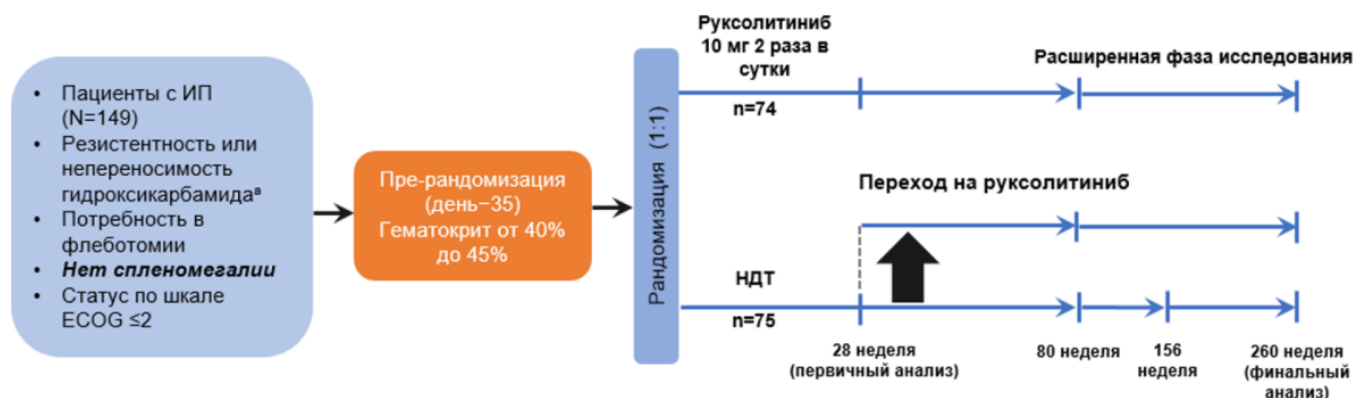
Ключевые выводы исследования

Терапия руксолитинибом обеспечивала устойчивую клиническую эффективность в отношении гематологических параметров на фоне удовлетворительного профиля безопасности в течение 5 лет наблюдения [2].

Дизайн исследования [1-4]

Наблюдалась тенденция к снижению средней суточной дозы руксолитиниба с течением времени в обеих подгруппах терапии руксолитинибом [3].

Image



Динамика средней суточной дозы руксолитиниба

Примечания.

а. Модифицированные критерии ELN.

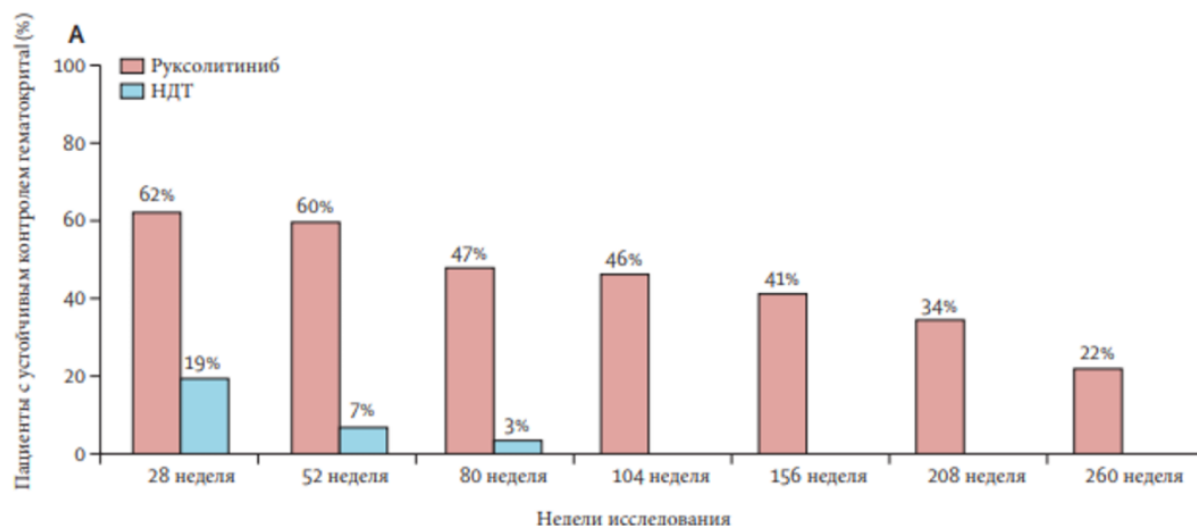
* Перекрестная группа — пациентам, рандомизированным в группу НДТ, разрешалось переходить на терапию руксолитинибом на 28-й неделе исследования, если им не удавалось достичь первичной конечной точки на НДТ, или после 28-й недели и до 80-й недели, если уровень гематокрита превышал 45%, требовалась флеботомия или отмечались проблемы с переносимостью препарата.

Результаты исследования [2-5]

1. Контроль гематокрита

Эффективность контроля гематокрита на протяжении 5 лет исследования была значимо выше в группе руксолитиниба. Среди пациентов в группе руксолитиниба контроль гематокрита был достигнут у 62% пациентов на 28-й неделе и сохранялся на 5-м году у 22% пациентов [1,2].

Image



Количество пациентов:
 руксолитиниб
 НДТ

46/74
 14/75

44/74
 5/75

35/74
 2/75

34/74

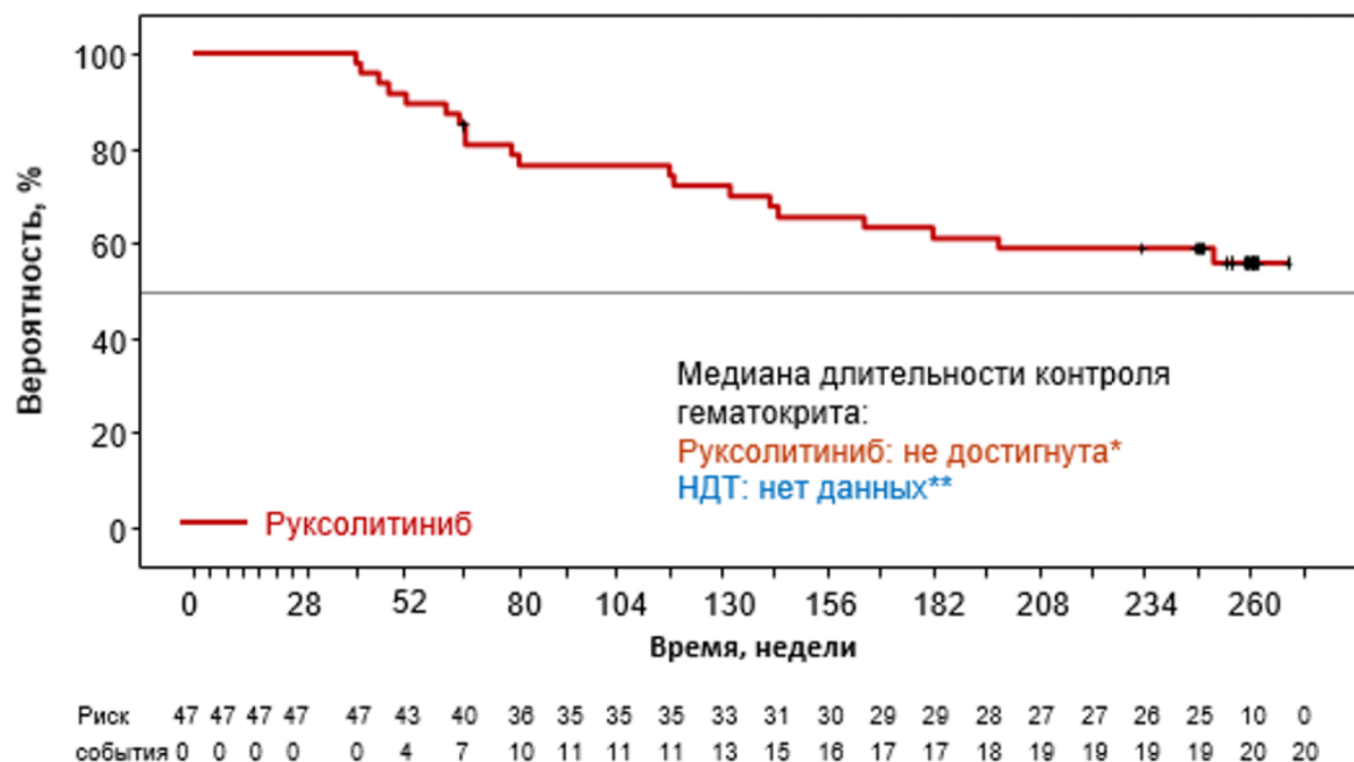
30/74

25/74

16/74

А. Доля пациентов с устойчивым контролем гематокрита за период наблюдения

Image



В. Продолжительность контроля гематокрита за период наблюдения

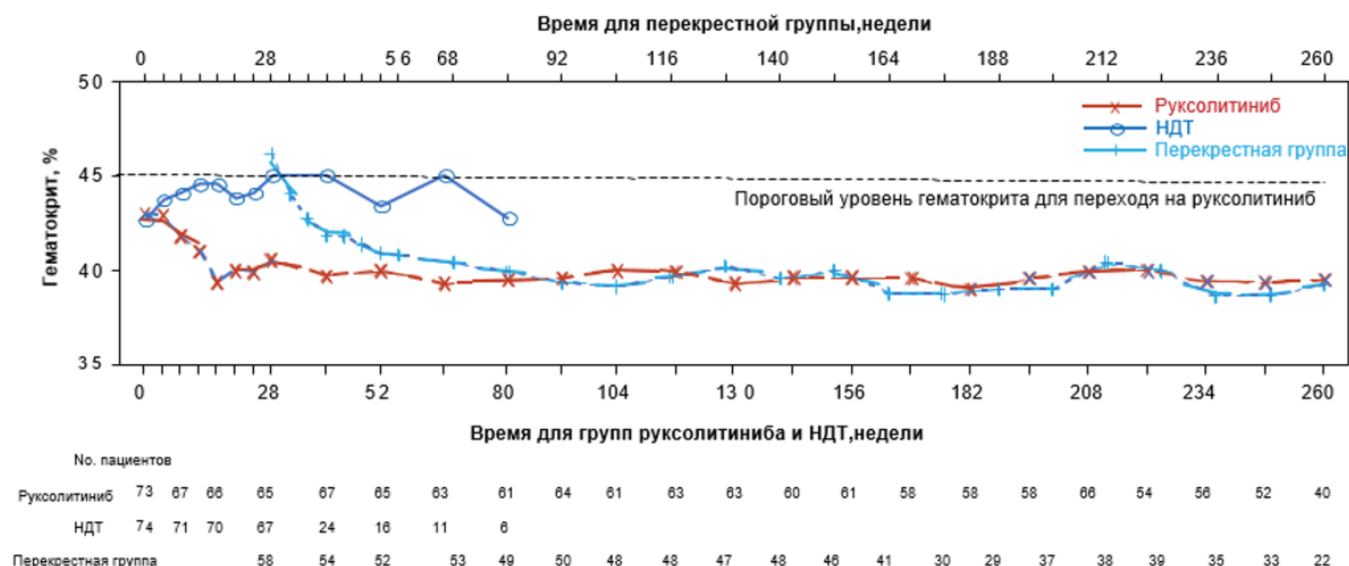
Примечания.

* На момент финального анализа данных медиана длительности контроля гематокрита в группе руксолитиниба не достигнута.

** Данные для пациентов в группе НДТ не представлены ввиду того, что только 8 (3%) из 75 пациентов отвечали на терапию к 80-й неделе исследования.

Медианный уровень гематокрита в группе руксолитиниба поддерживался на уровне < 45% в течение 5-летнего наблюдения, и 69% пациентов не нуждались в флеботомии в течение этого периода времени. Напротив, в группе НДТ медиана гематокрита увеличилась > 45% после рандомизации, и большинству из этих пациентов потребовалась как минимум одна процедура флеботомии. Пациенты перекрестной группы (после перехода на руксолитиниб) также достигли показателя гематокрита $\leq 45\%$, при этом его уровень снижался с течением времени [2,4].

Image



2. Необходимость в флеботомии

Частота проведения флеботомий в группе руксолитиниба была в 7 раз ниже (с поправкой на количество пациентов и время воздействия), чем в группе НДТ. Кроме того, меньшая частота флеботомий (на пациента в неделю) наблюдалась при раннем начале приема руксолитиниба в сравнении с отсроченным началом [2,5].

Image

	Руксолитиниб (n=74)	НДТ (n=75)	Перекрестная группа (n=58)
Общее число флеботомий, n	60 (в пределах 260 недель)	106 (в пределах 80 недель)	99 (в пределах 23 недель)
Частота флеботомий, n (%)			
>0 to ≤2	12 (16.2)	29 (38.7)	23 (39.7)
>2 to ≤4	7 (9.5)	16 (21.3)	16 (27.6)
>4 to ≤6	4 (5.4)	2 (2.7)	2 (3.4)
>6 to ≤8	0 (0)	1 (1.3)	1 (1.7)

Примечание.

* Необходимость в флеботомии определялась как подтвержденный уровень гематокрита > 45% и ≥ 3 процентных пункта выше исходного уровня или подтвержденный уровень гематокрита > 48%.

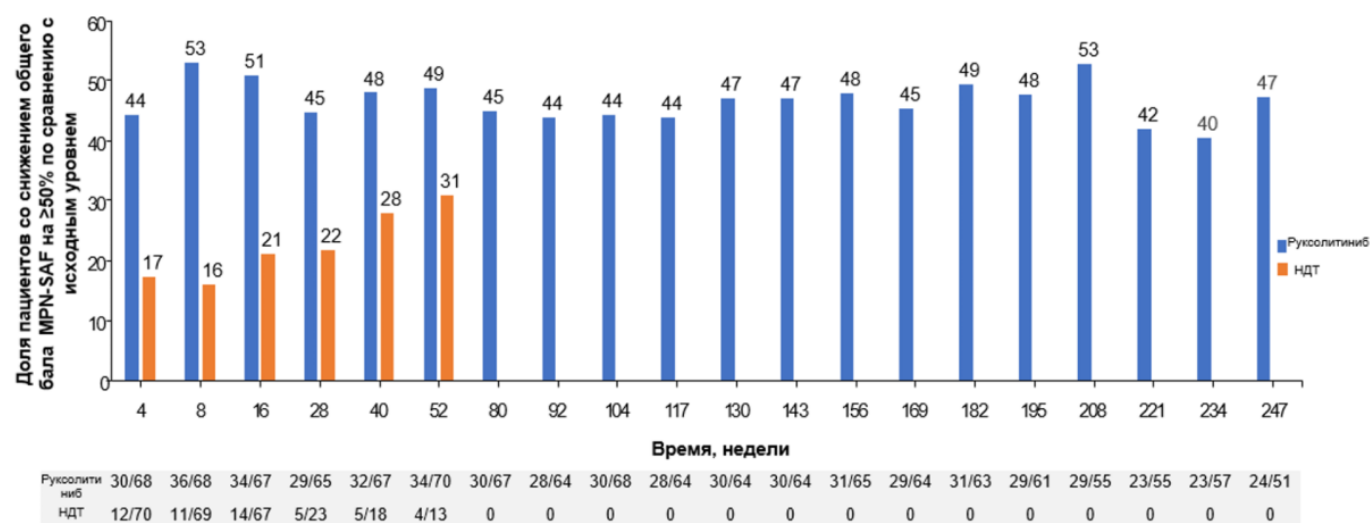
3. Снижение выраженности симптомов ИП [2,5]

У 45,2% (28/62) пациентов, принимавших руксолитиниб, отметили ≥ 50% снижение общего балла по шкале опросника MPN-SAF по сравнению с исходным уровнем. В группе НДТ данный показатель отмечен у 15,9% (10/63) пациентов [2,5]:

- разница в группе руксолитиниба vs группа НДТ: 29,3% (95% ДИ 14,0–44,6);

- ОШ $\geq 50\%$ снижения общего бала по шкале MPN-SAF (руксолитиниб/НДТ): 4,36 (95% ДИ 1,88-10,12).

Image

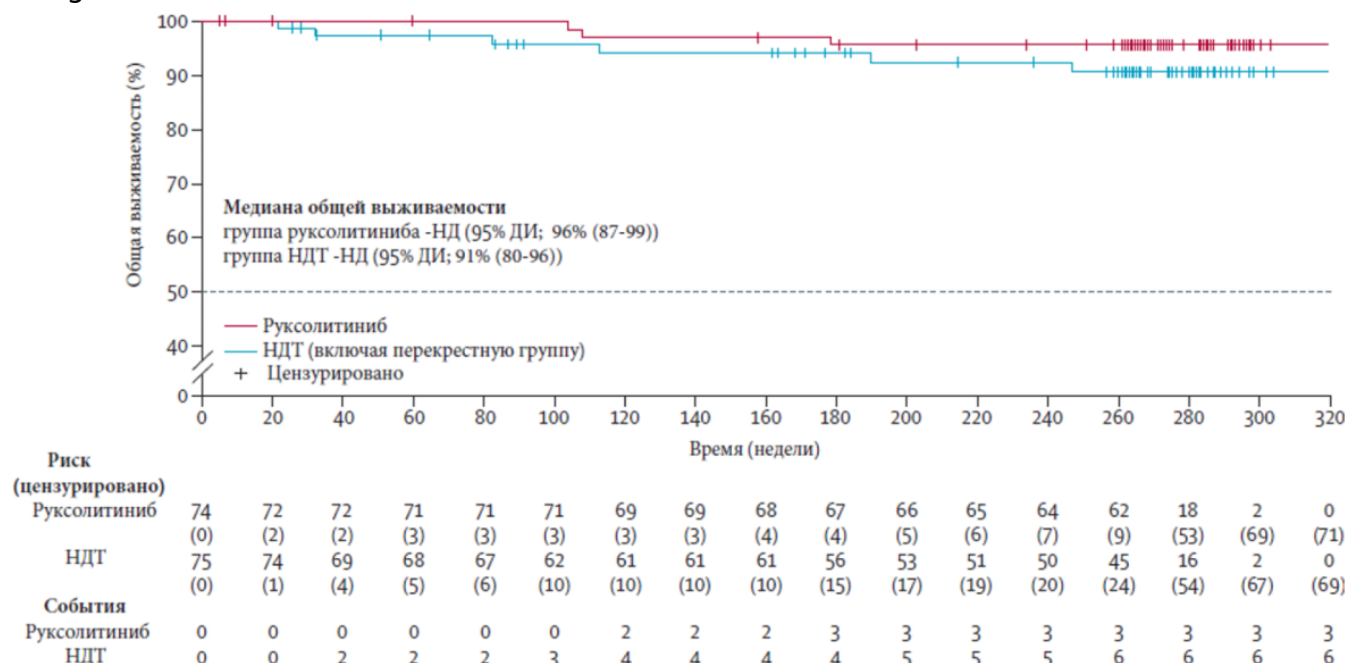


4. Общая выживаемость [2,5]

Терапия руксолитинибом демонстрировала лучшие показатели общей выживаемости по сравнению с НДТ (включая перекрестную группу).

5-летняя выживаемость составила 96% (группа руксолитиниба) vs 91% (группа НДТ) [2,5].

Image



Общая выживаемость к 260-й неделе

Примечания.

* НД — не достигнуто.

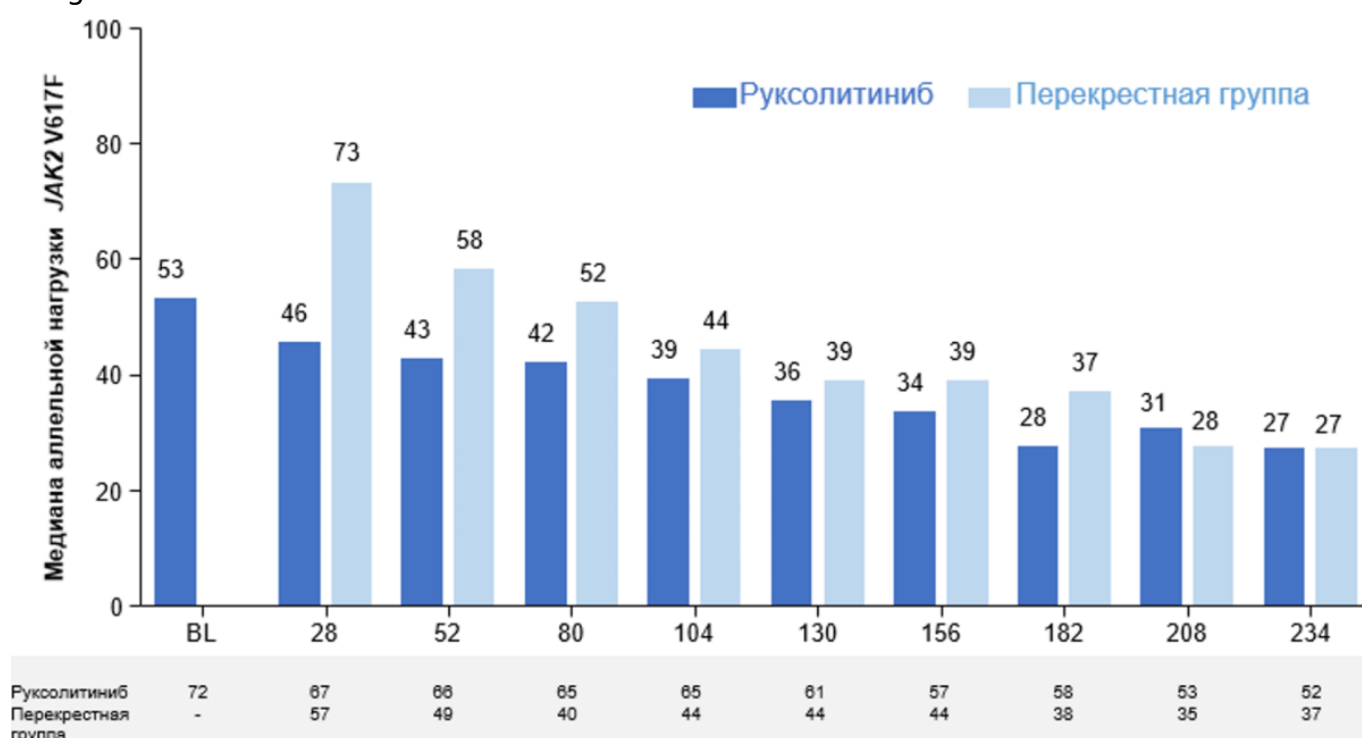
Медиана ОВ не была достигнута ни в одной группе.

За период наблюдения произошло несколько смертей, что объяснимо, учитывая большую продолжительность жизни в этой популяции.

5. Уровень аллельной нагрузки JAK2 V617F [2,5]

Терапия руксолитинибом снижала аллельную нагрузку JAK2 V617F на протяжении всего периода наблюдения. Медианное изменение аллельной нагрузки JAK2 V617F составило -14,8% в группе руксолитиниба и -13,5% в перекрестной группе [2,5].

Image



Медиана аллельной нагрузки JAK2 V617F за период исследования

Примечание.

* Данные по НДТ не указаны, ввиду малого числа пациентов к 80-й неделе.

6. Безопасность терапии [2,5]

Профиль безопасности руксолитиниба в течение 5 лет наблюдения соответствовал предыдущим отчетам. При этом не было выявлено новых долгосрочных сигналов безопасности, и только небольшая часть пациентов прекратила прием руксолитиниба до 260-й недели из-за нежелательных явлений (НЯ). Наиболее частыми НЯ (> 5%, частота с поправкой на экспозицию), связанными с руксолитинибом, были анемия, артралгия и увеличение массы тела в группе руксолитиниба, а также анемия и артериальная гипертензия в перекрестной группе.

Частота тромбозов, с поправкой на экспозицию (любой степени), была в $\approx 2,5$ раза ниже в группе руксолитиниба, чем в группе НДТ, и в ≈ 2 раза ниже при раннем

приеме руксолитиниба, чем при отсроченном начале приема руксолитиниба [2,5].

Image

	Руксолитиниб (n=74)		НДТ (n=75)		Перекрестная группа (n=58)	
Экспозиция, медиана (диапазон),недели	260.0 (0.1- 273.1)		28.4 (6.7- 83.0)		224.7 (2.7- 236.1)	
ПЛ экспозиция, дни*	334.27		53.35		205.96	
	Любой степени, n (коэфф./100 ПЛ)	Степень 3/4, n (коэфф./100 ПЛ)	Любой степени, n (коэфф./100 ПЛ)	Степень 3/4, n (коэфф./100 ПЛ)	Любой степени, n (коэфф./100 ПЛ)	Степень 3/4, n (коэфф./100 ПЛ)
Любое НЯ	74 (22.1)	50 (15.0)	64 (120.0)	22 (41.2)	57 (27.7)	33 (16.0)
НЯ, представляющие особый интерес						
ТЭ события	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (3.7)	0	6 (2.9)	3 (1.5)
Herpes zoster	13 (3.9)	3 (0.9)	0	0	8 (3.9)	0
Злокачественные опухоли	15 (4.5)	7 (2.1)	4 (7.5)	3 (5.6)	9 (4.4)	5 (2.4)
Немеланомный рак кожи	9 (2.7)	4 (1.2)	1 (1.9)	0	6 (2.9)	2 (1.0)
Миелофиброз	2 (0.6)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (0.5)	0
Смерти	1 (1.4)		1 (1.3)		3 (5.2)	

Примечания.

* ПЛ (пациенто-лет) экспозиция — определяется как сумма экспозиций каждого пациента в днях, деленная на 365,25.

ТЭ — тромбоземболии.

Выводы

Эффективность

Согласно результатам 5-летнего наблюдения, руксолитиниб демонстрирует:

- надежный контроль гематокрита;
- меньшую частоту флеботомий при раннем назначении руксолитиниба по сравнению с отсроченным приемом руксолитиниба;
- значимое уменьшение выраженности симптомов ИП по сравнению с НДТ.

Безопасность

Профиль безопасности руксолитиниба соответствовал предыдущим отчетам, без каких-либо новых сигналов: меньшая частота ТЭ наблюдалась при применении руксолитиниба в сравнении с НДТ и при раннем vs отсроченном назначении препарата.

Результаты исследования RESPONSE-2, дополняющие все полученные ранее данные, полученные в исследовании RESPONSE у пациентов с ИП со спленомегалией, подтверждают преимущества назначения руксолитиниба широкой группе пациентов с неадекватно контролируемой ИП.

Список литературы

1. Passamonti F., Palandri F., Griesshammer M., Vannucchi A.M. et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017;18:88-99.
2. Passamonti F., Palandri F., Saydam G. et al. Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study. *Lancet Haematol* 2022; 9: e480-92.
3. ClinicalTrials.gov. Accessed April 9, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02038036>
4. Passamonti F. et al. Oral and Poster presentation et 60 ASH Annual Meeting and Exposition. December 1-4, 2018. Abstract P1754.
5. Passamonti F. et al. Oral and Poster presentation et ASH Annual Meeting and Exposition. December 5-8, 2020. Abstract 2987.

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/myeloproliferative-diseases/reviews/dolgosrochnie-effekti-terapii-ruksolitinibom-v-sravnenii-s-nailuchshei-dostupnoi-terapii-u-patsientov-s-istinnoi-politsitemiei>