

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



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].

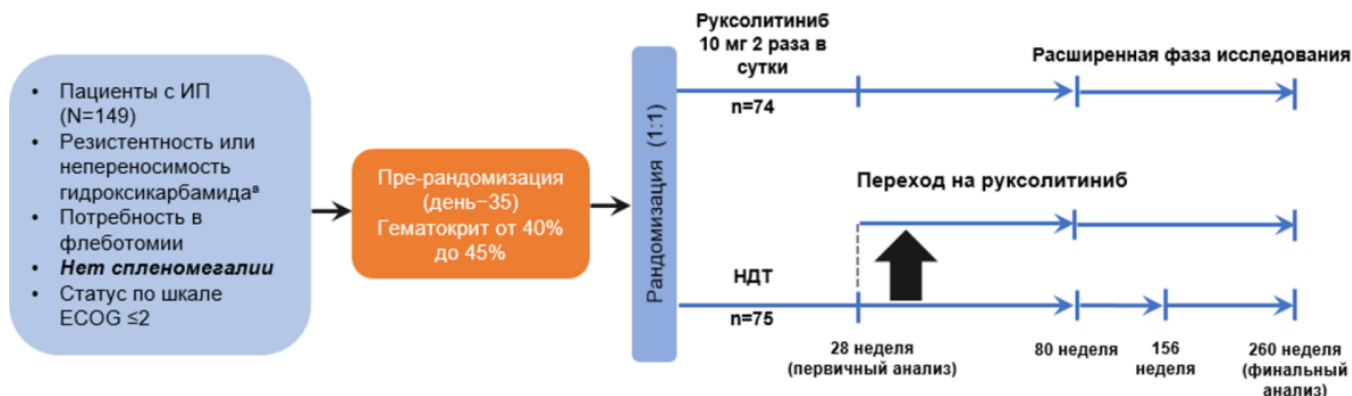
Ключевые выводы исследования

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.

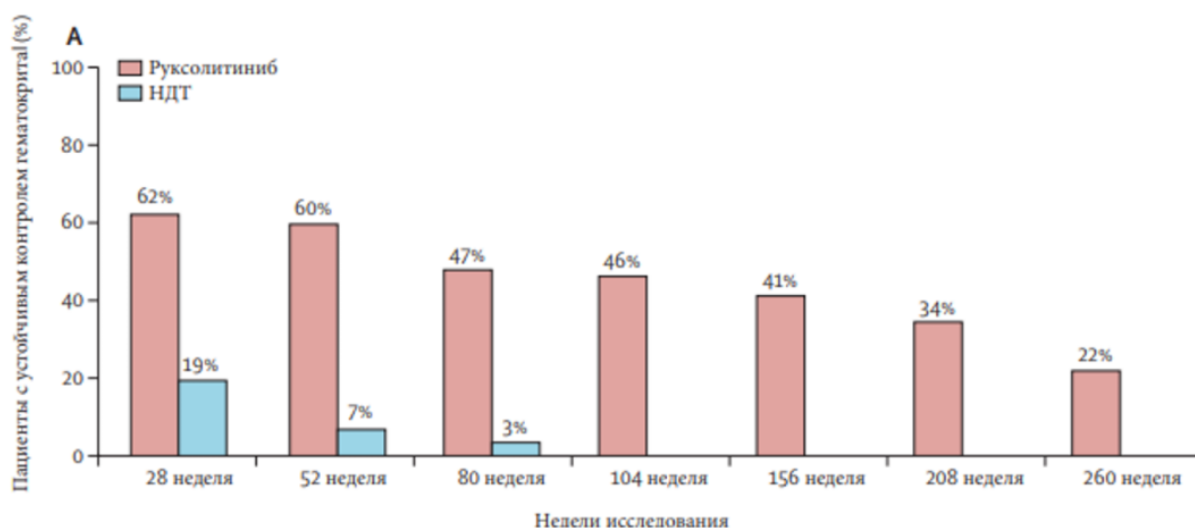
* Перекрестная группа — пациентам, рандомизированным в группу НДТ, разрешалось переходить на терапию руксолитинибом на 28-й неделе исследования, если им не удавалось достичь первичной конечной точки на НДТ, или после 28-й недели и до 80-й недели, если уровень гематокрита превышал 45%, требовалась флеботомия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

Результаты исследования [2-5]

1. Контроль гематокрита

Эффективность контроля гематокрита на протяжении 5 лет исследования была значительно 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

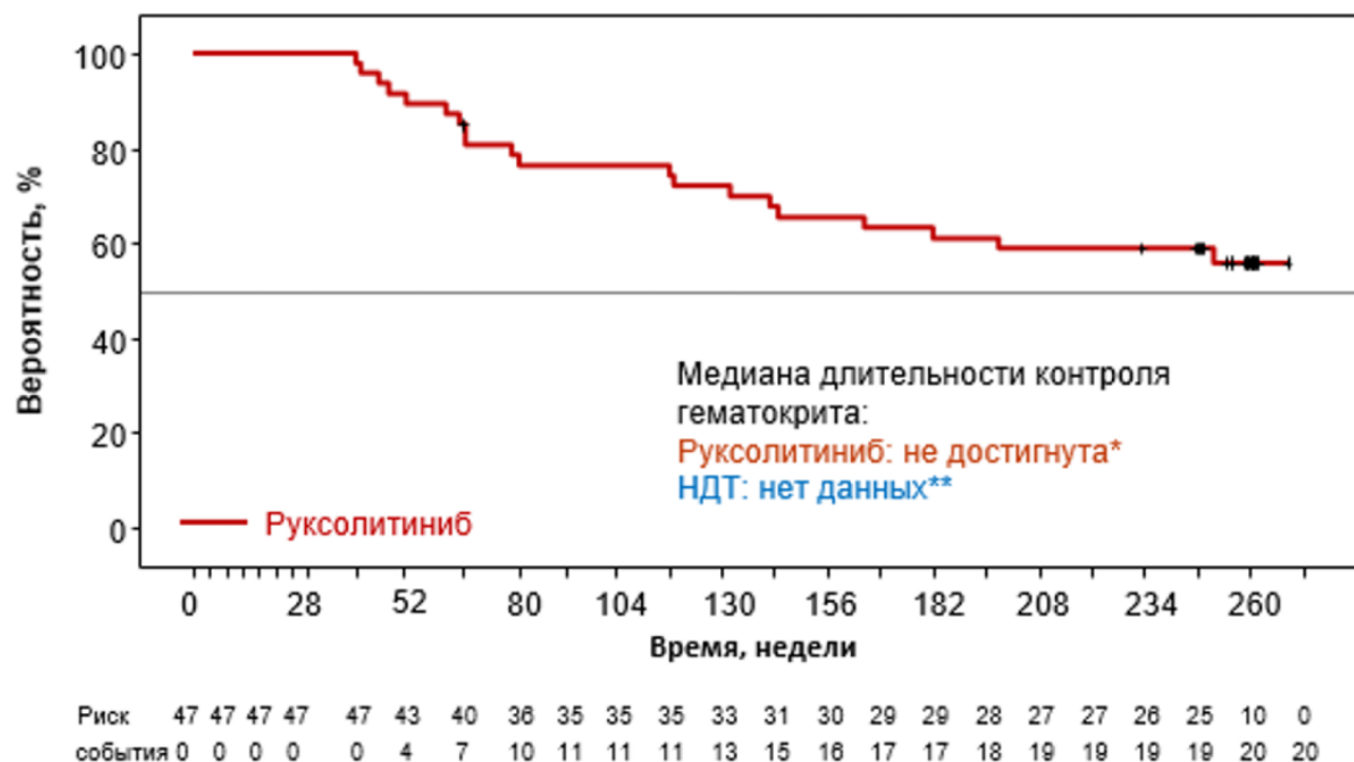
30/74

25/74

16/74

А. Доля пациентов с устойчивым контролем гематокрита за период наблюдения

Image



В. Продолжительность контроля гематокрита за период наблюдения

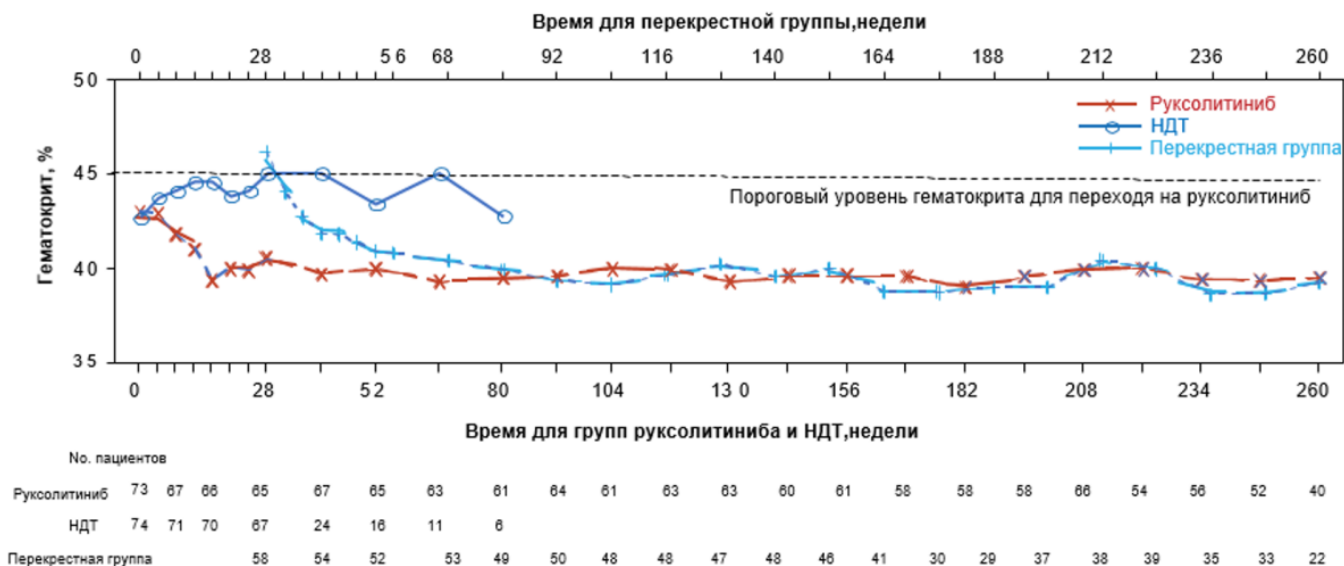
Примечания.

* 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%.

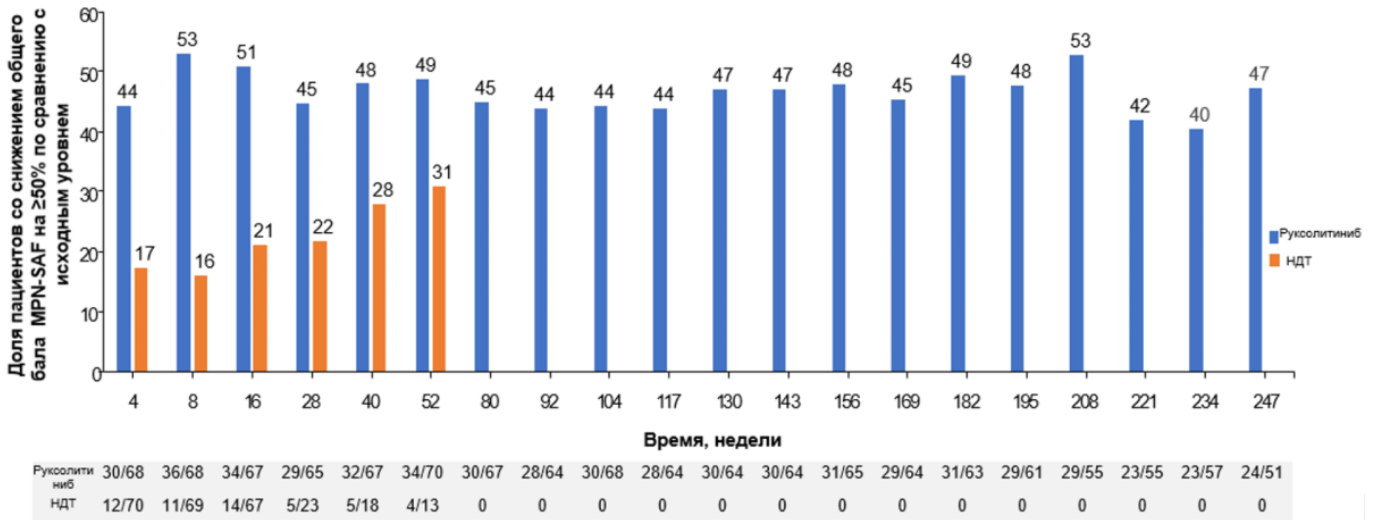
3. Снижение выраженности симптомов ИП [2,5]

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

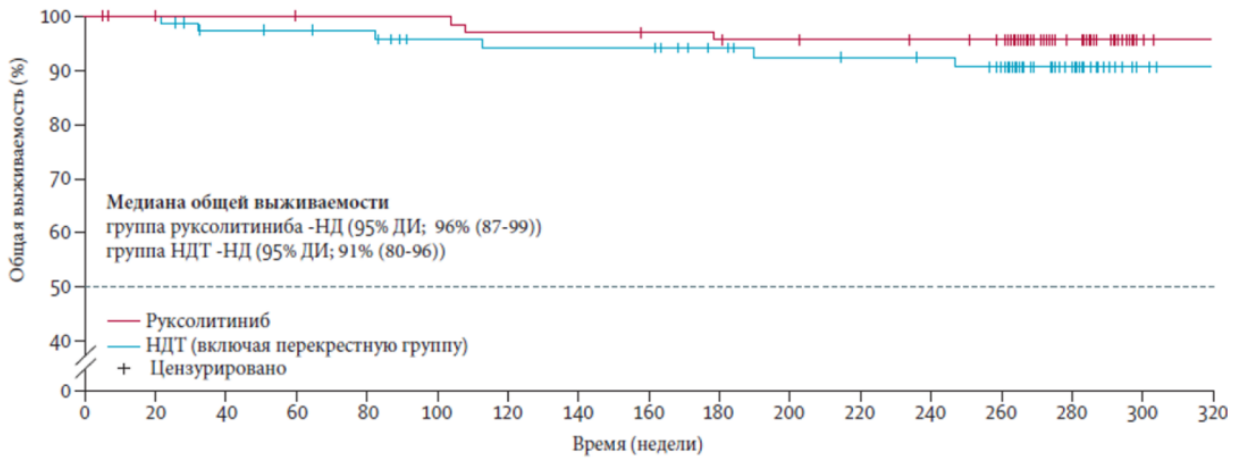


4. Общая выживаемость [2,5]

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



Риск (цензурировано)	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320
Руксолитиниб	74 (0)	72 (2)	72 (2)	71 (3)	71 (3)	71 (3)	69 (3)	69 (3)	68 (4)	67 (4)	66 (5)	65 (6)	64 (7)	62 (9)	18 (53)	2 (69)	0 (71)
НДТ	75 (0)	74 (1)	69 (4)	68 (5)	67 (6)	62 (10)	61 (10)	61 (10)	61 (10)	56 (15)	53 (17)	51 (19)	50 (20)	45 (24)	16 (54)	2 (67)	0 (69)
События																	
Руксолитиниб	0	0	0	0	0	0	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3
НДТ	0	0	2	2	2	3	4	4	4	4	5	5	5	6	6	6	6

Общая выживаемость к 260-й неделе

Примечания.

* НД — не достигнуто.

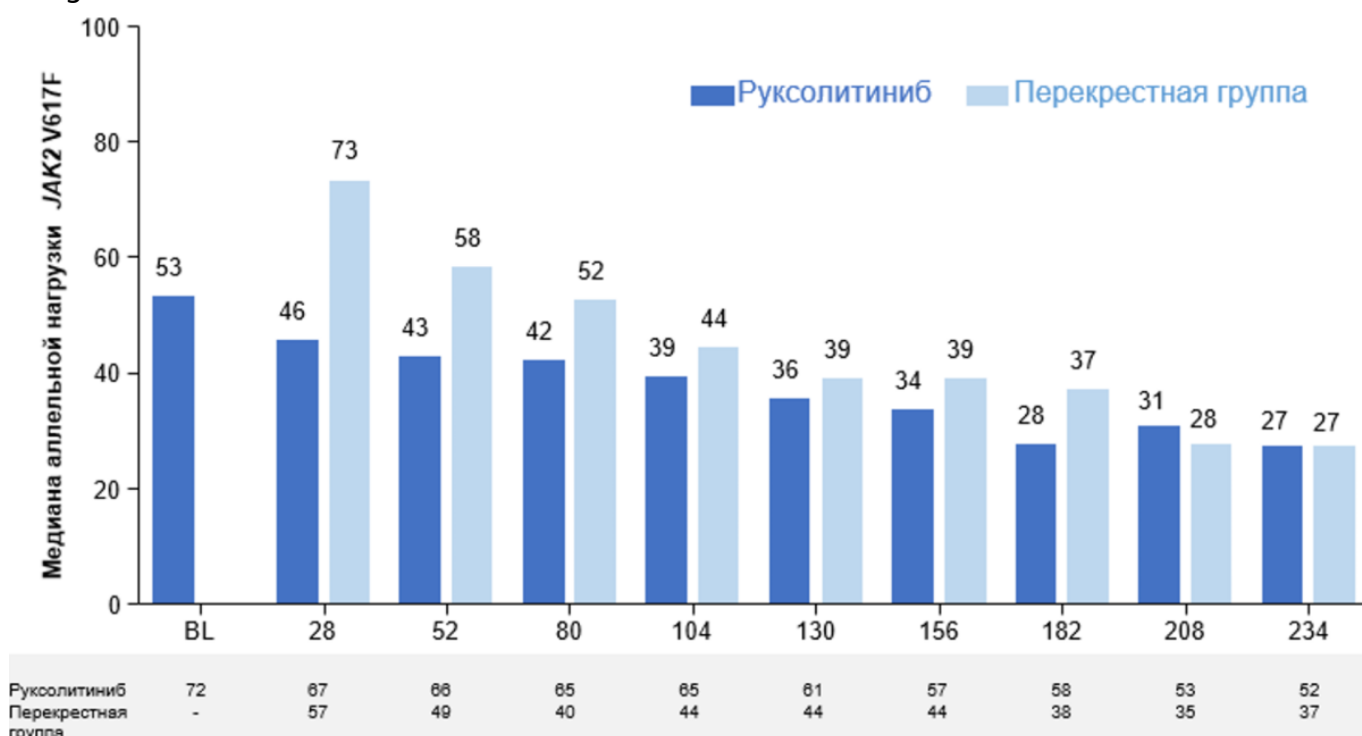
Медиана ОВ не была достигнута ни в одной группе.

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 тромбоемболий, 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 — тромбозы.

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.

Теги

- Гематология
-

Source URL:

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