

Обзор исследования RESPONSE
Image



Обзор исследования RESPONSE

Рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности ингибитора JAK2 руксолитиниба (INC424) в сравнении с наилучшей доступной терапией у пациентов с истинной полицитемией (**ИП**) с резистентностью и/или непереносимостью гидроксикарбамида¹⁻³.

Ключевые выводы исследования

Терапия руксолитинибом:

- обеспечивает эффективный и длительный контроль гематокрита и сокращение размеров селезенки;
- позволяет эффективно контролировать симптомы опухолевой интоксикации¹⁻³.

Роль мутаций JAK2¹⁻³

- При мутациях JAK2 гиперактивация сигнального пути JAK/STAT в стволовых кроветворных клетках приводит к их неконтролируемой пролиферации и дифференцировке.
- Неконтролируемое деление — причина избыточного развития всех ростков кроветворения (панмиелоза).
- Известны семейные случаи МПЗ, при которых риск развития полицитемии повышается в 5–7 раз.
- Руксолитиниб — ингибитор JAK2, его терапевтический эффект достигается за счет подавления пролиферации опухолевых клеток и снижения продукции различных цитокинов.

Image

JAK2 — янус-киназа II типа; **STAT** — сигнальный белок и активатор транскрипции.

Руксолитиниб — терапевтическая опция для больных с резистентностью/непереносимостью гидроксимочевины³⁻⁵

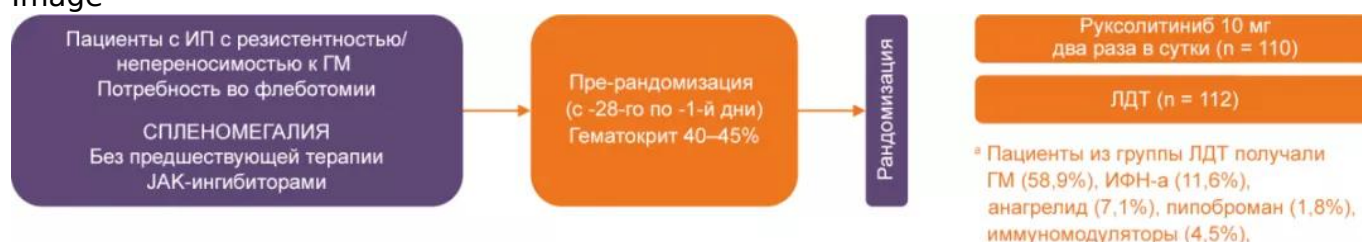
- Рекомендуемая стартовая доза зависит от уровня тромбоцитов: 10 мг два раза в сутки.
- Максимальная доза: 25 мг два раза в сутки.

Коррекция дозы по результатам оценки анализов крови⁴

Image

RESPONSE: открытое рандомизированное исследование III фазы³

Image



Примечание.

ЛДТ — лучшая доступная терапия.

Ключевые критерии включения³

- Подтвержденный диагноз ИП.
- Наилучший эффект флеботомии достигается среди пациентов низкого риска на ранних стадиях болезни:
 - ≥ 2 флеботомии с интервалом ≥ 4 недель в течение 24 недель до скрининга;
 - ≥ 1 флеботомия в течение 16 скрининга, если уровень гематокрита на момент скрининга $> 45\%$;
 - Спленомегалия $\geq 450 \text{ см}^3$ по данным МРТ или КТ.

Ключевые критерии исключения³

- Нарушение функции печени⁶.
- Значимая инфекция, требующая лечения⁶.
- Активное злокачественное заболевание в предшествующие 5 лет (исключая некоторые виды рака кожи)⁶.
- Клинически значимая болезнь сердца⁷.

Первичная конечная точка³

Контроль гематокрита и ответ со стороны селезенки на 32-й неделе.

- Контроль гематокрита: отсутствие флеботомий с 8-й по 32-ю неделю, ≥ 1 флеботомия до 8-й недели.
- Ответ селезенки на лечение: уменьшение объема селезенки $\geq 35\%$ по данным МРТ на 32-й неделе.

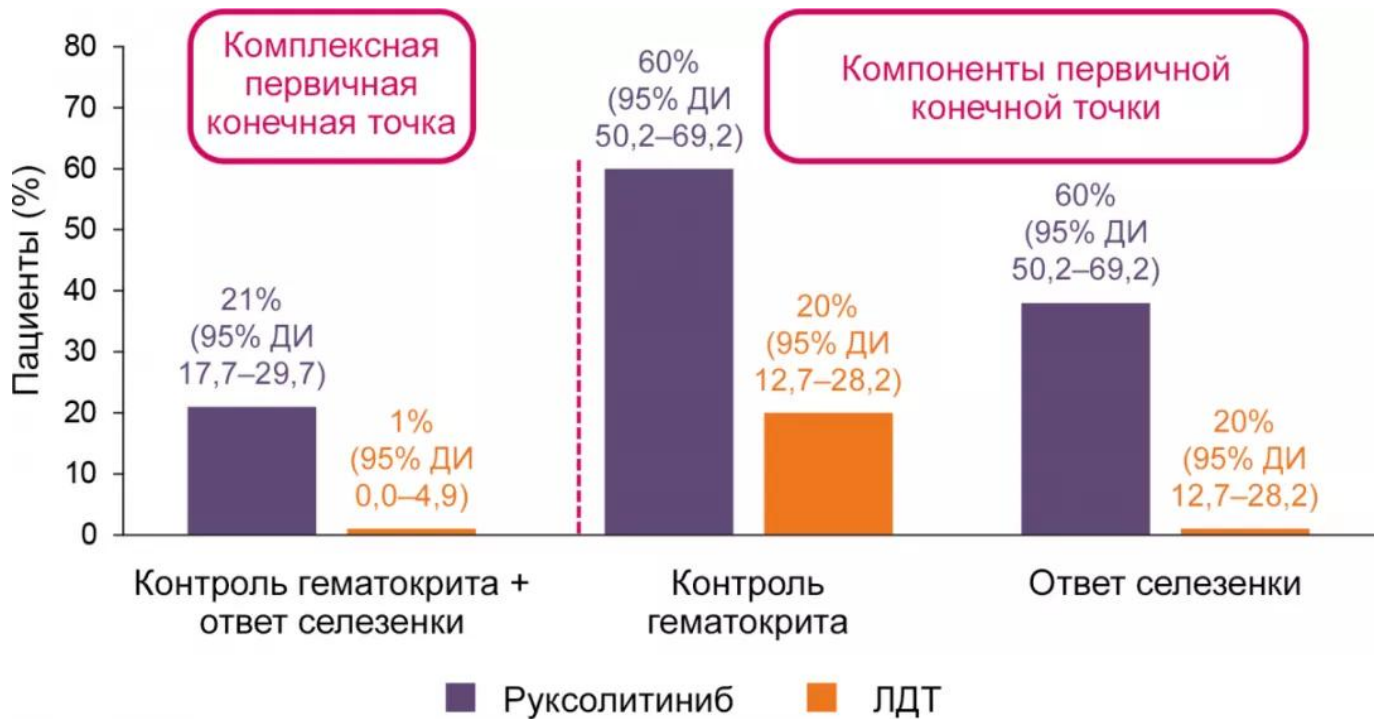
Характеристики исследуемой популяции (n = 222)

Image

Комбинированная первичная конечная точка^{5,8}

77% пациентов, получавших руксолитиниб, достигли ≥ 1 компонента первичной конечной точки.

Image



Гематологический ответ^{5,8}

Значимо большее число пациентов, получавших руксолитиниб, достигло полного гематологического ответа в сравнении с пациентами из группы ЛДТ⁵.

У 88,5% пациентов, достигших полного гематологического ответа на 32-й неделе, ответ сохранялся до 48-й недели⁸.

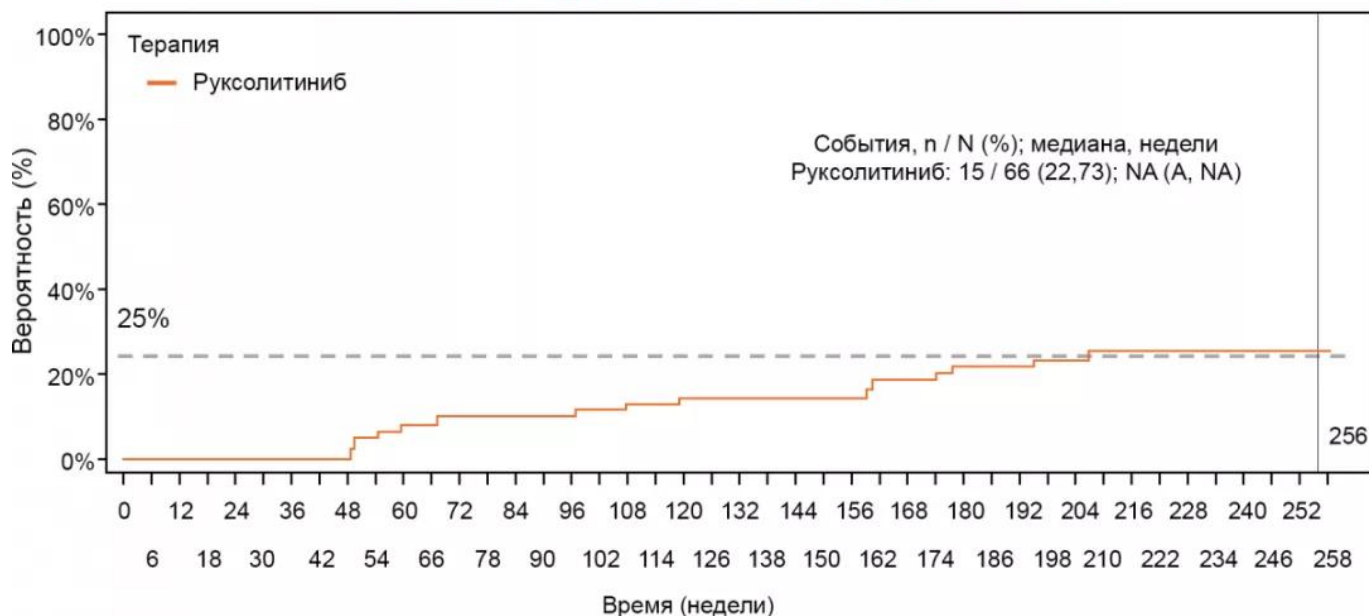
а. Полный гематологический ответ: отсутствие потребности в проведении флеботомии с 8-й по 32-ю неделю исследования, не более одной флеботомии с момента рандомизации до 8-й недели; число тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ на 32-й неделе; лейкоциты $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ на 32-й неделе.

Image

Ответ по уровню гематокрита

Image

RUX: ПАЦИЕНТЫ, ДОСТИГШИЕ ОТВЕТА ПО ГЕМАТОКРИТУ



Примечание.

RUX — руксолитиниб; **NA** — недоступно.

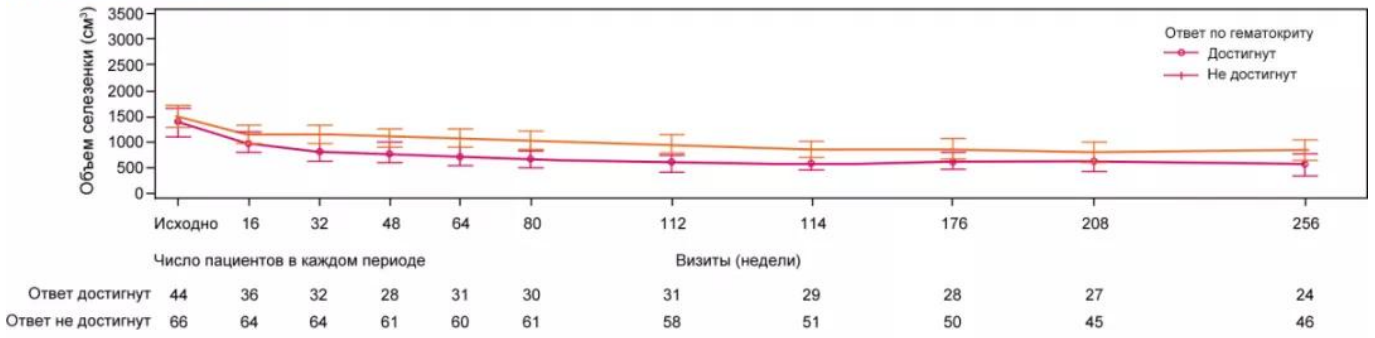
Ответ по уровню гематокрита: отсутствие потребности в проведении флеботомии с 8-й по 32-ю неделю исследования, не более одной флеботомии с момента рандомизации до 8-й недели.

Среди пациентов группы RUX, достигших ответа в отношении гематокрита, медиана потребности во флеботомии не достигнута.

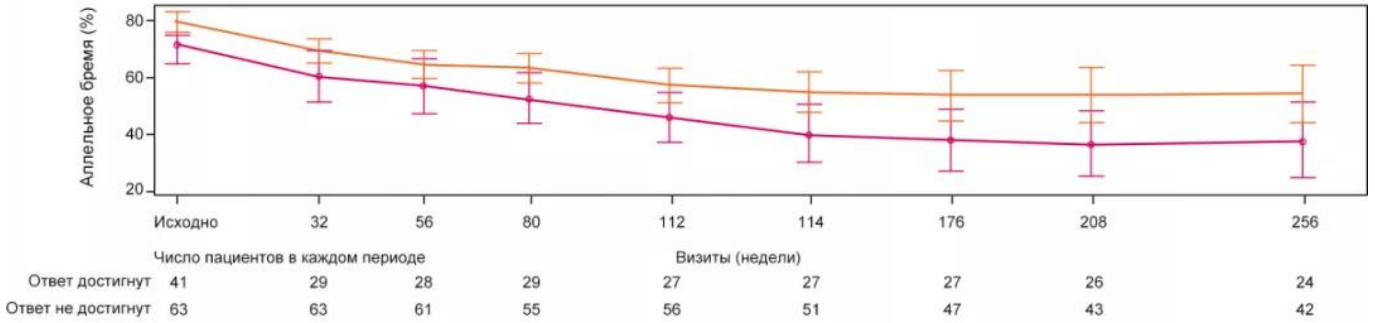
Уровень лейкоцитов ($p = 0,0198$), начальная аллельная нагрузка JAK2V617F ($p = 0,0159$) и группа терапии (RUX vs ЛДТ; $p < 0,0001$) стали предикторами ответа по гематокриту.

Image

(А) Объем селезенки



(В) Аллельное бремя



Примечание.

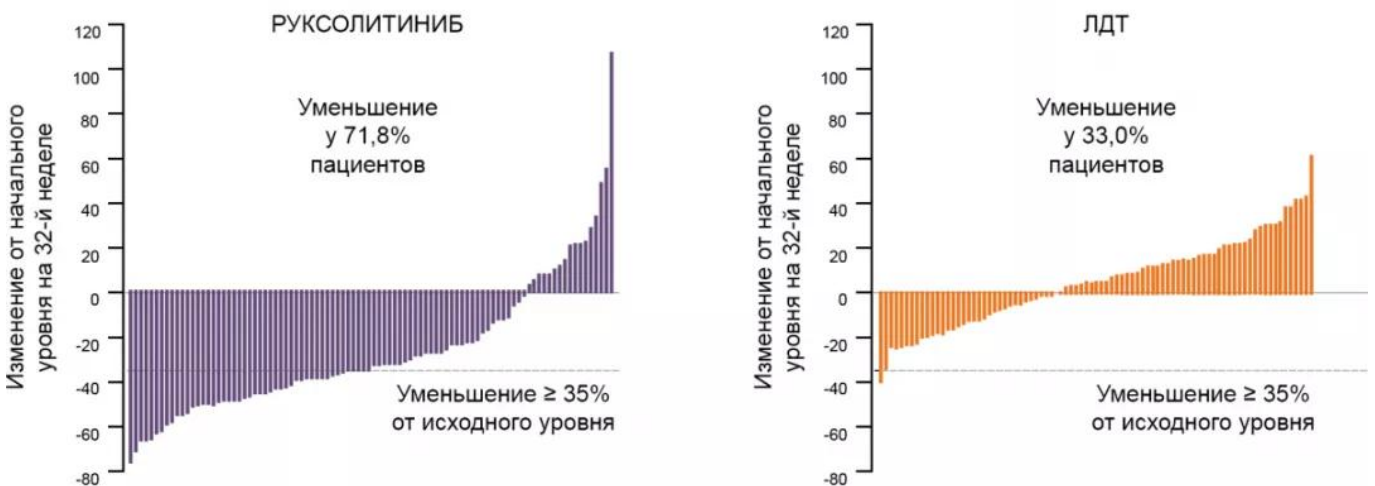
Ответ по урону гематокрита: отсутствие потребности в проведении флеботомии с 8-й по 32-ю неделю исследования, не более одной флеботомии с момента рандомизации до 8-й недели.

Объем селезенки и аллельная нагрузка $JAK2^{V617F}$ снижались независимо от ответа по гематокриту.

На фоне терапии руксолитинибом 71,8% пациентов достигли уменьшения размеров селезенки^{5,8}

Image

ИЗМЕНЕНИЯ В ОБЪЕМЕ СЕЛЕЗЕНКИ НА 32-Й НЕДЕЛЕ

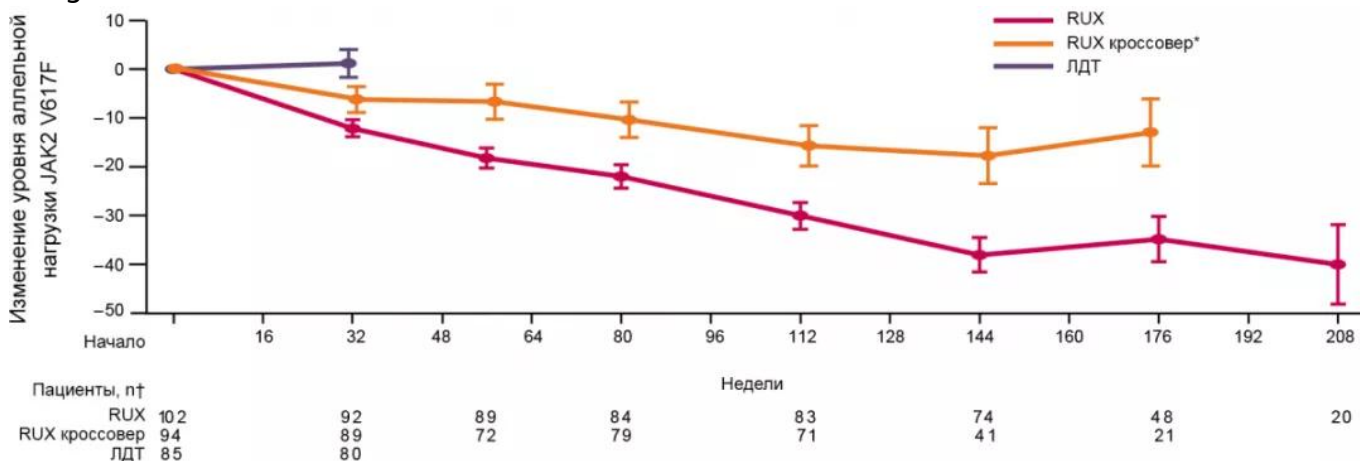


Уменьшение аллельной нагрузки JAK2^{V617F}

Около 30% пациентов с ИП могут достичь снижения уровня аллельной нагрузки JAK2^{V617F} на фоне терапии руксолитинибом, в некоторых случаях снижение сохраняется до 208-й недели.

У 22% пациентов группы кроссовер также отметили снижение аллельной нагрузки JAK2^{V617F}.

Image



Снижение выраженности симптомов^{5,11}

Снижение выраженности симптомов^{5,11}

У 49% пациентов, принимавших руксолитиниб, отметили $\geq 50\%$ снижение общего балла по шкале оценки симптомов опросника MPN-SAF^{1*}.

Image



* Дневник MPN-SAF является электронным опросником из 14 вопросов.

- Оценивает тяжесть симптомов ИП за прошедшие 24 часа.
- Шкала от 0 (отсутствует) до 10 (самый тяжелый)¹¹.

Доля пациентов с $\geq 50\%$ улучшением балла MPN-SAF на неделе 32¹⁰

Image

Качество жизни пациентов

На фоне терапии руксолитинибом улучшалось качество жизни (**КЖ**) по данным функциональных блоков опросника EORTC QLQ-C30^{12,13}.

- Профессиональная производительность.
- Физическая производительность.
- Эмоциональная полноценность.
- Когнитивные функции.
- Социальные функции.

Общая оценка здоровья / шкала КЖ опросника EORTC QLQ-C301⁵

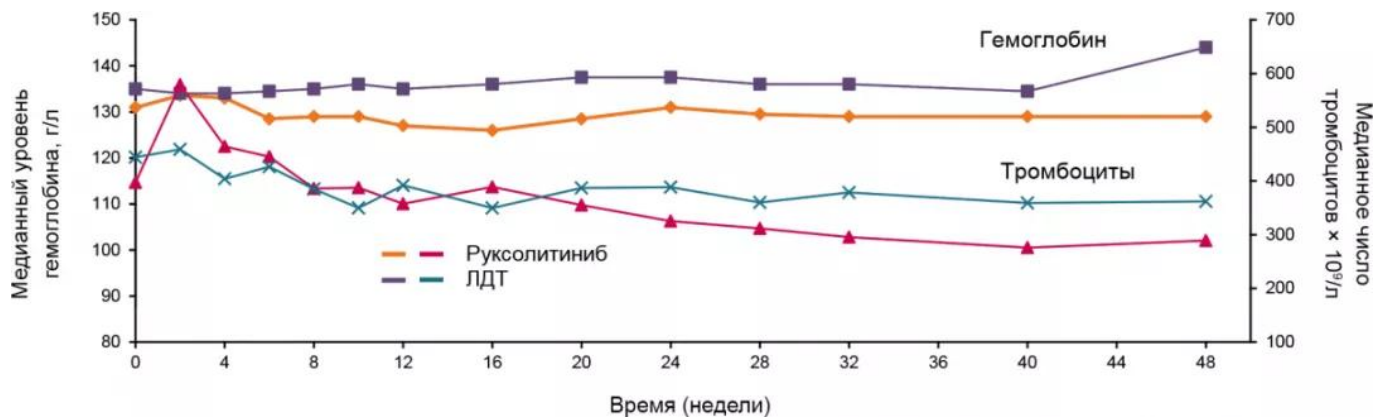
Image

Изменения гематологических показателей^{3,10}

Image

Новые или худшие значения на 32-й неделе, %	Руксолитиниб (n = 110)		ЛДТ (n = 111)	
	Все степени	III или IV степень	Все степени	III или IV степень
Гемоглобин (низкий уровень)	43,6	1,8	30,6	0,0
Тромбоциты (снижение)	24,5	5,5	18,9	3,6
Нейтрофилы (снижение)	1,8	0,9	8,1	0,9

Image



Контроль гематокрита

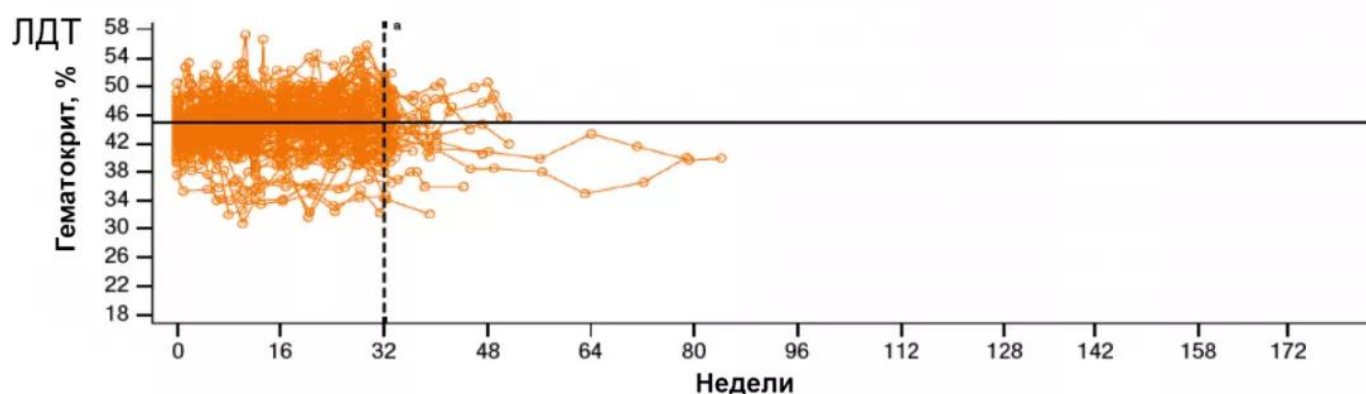
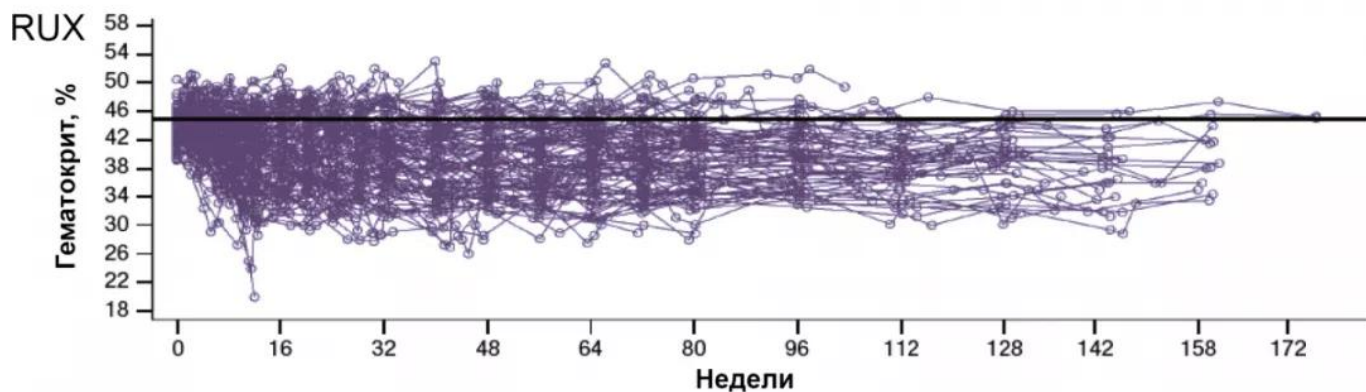
Контроля над уровнем гематокрита на 32-й неделе удалось достичь у большего числа пациентов, получавших руксолитиниб, в сравнении с группой ЛДТ вне зависимости от начального размера селезенки.

Image

Гематокрит среди большинства пациентов группы RUX достигал уровня $< 45\%$ **вне зависимости от начального значения** и оставался таковым в течение длительного времени.

Среди больных группы ЛДТ в среднем отмечено ухудшение контроля над гематокритом.

Image



Пунктирная линия на 32-й неделе показывает самое раннее время, когда больные могли перейти на лечение RUX. Данные пациентов после смены терапии в группе ЛДТ исключены.

Негематологическая токсичность^{3,10,11}

Негематологические НЯ на 32-й неделе

Image

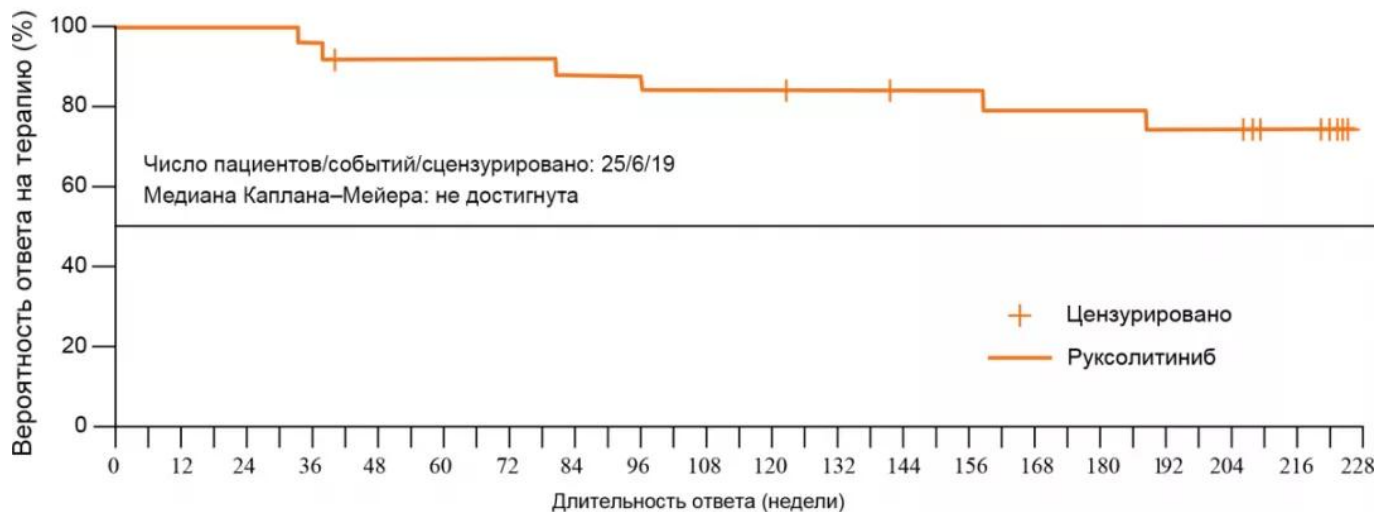
Примечание.

Включены НЯ, развившиеся у $\geq 10\%$ пациентов в любой из групп.

Один пациент из группы ЛДТ отозвал согласие на участие в исследовании и не получал терапию.

Ответ на терапию через 5 лет наблюдения^{3,10,11}

Image



- Среди пациентов, достигших первичного ответа, **ответ сохранялся у 74% больных** на неделе 224-й. Медиана длительности первичного ответа не была достигнута.
- Около 65%, получавших руксолитиниб, завершили участие в исследовании в соответствии с протоколом, **лишь 15% больных выбыли** из исследования в связи с НЯ.

Гематологическая токсичность при длительном наблюдении^{3,10,11}

- Тромбоэмболии в анамнезе:
 - Руксолитиниб: 35,5%.
 - ЛДТ: 29,5%.
- Самым распространенным гематологическим НЯ стала анемия, длительность НЯ с учетом длительности лечения составила:
 - Анемия: 8,9 vs 8,8 vs 5,4 на 100 пациенто-лет в группе руксолитиниба, кроссовера и ЛДТ соответственно. Большинство случаев анемии характеризовались легкой и средней тяжестью.
 - Тромбоцитопения: 4,4 vs 1,2 vs 16,3 на 100 пациенто-лет в группах руксолитиниба, кроссовера, ЛДТ.
- В группе руксолитиниба отмечено меньшее число тромбоэмболий в сравнении с группой ЛДТ.

Image

Негематологическая токсичность при длительном наблюдении^{3,10,11}

- Общая частота СНЯ на 100 пациенто-лет лечения составила 10,3 в группе руксолитиниба vs 13,6 в группе ЛДТ vs 13,0 в группе кроссовера.

- Частота негематологических НЯ при длительном наблюдении была ниже в группе руксолитиниба в сравнении с группой ЛДТ.
- Частота трансформации ИП в пост-ИПМФ и ОМЛ на 100 пациенто-лет лечения составила 2,1 и 0,2, 1,8, и 0,6 среди пациентов группы кроссовера, 1,4 и 0,0 среди больных группы ЛДТ.

Более низкая частота инфекции в группе руксолитиниба

Image

Выводы^{3,10,11}

Эффективность

Среди пациентов с ИП, у которых развилась резистентность или непереносимость ГМ, руксолитиниб продемонстрировал преимущества перед ЛДТ в следующем:

- Контроль гематокрита без флеботомии.
- Индукция полной гематологической ремиссии.
- Уменьшение объема селезенки.
- Уменьшение выраженности симптомов.

Ответ на руксолитиниб был длительным при низкой частоте тромбоемболий.

Прогнозируемая пятилетняя ОВ составила 91,9% в группе руксолитиниба в сравнении с 91,0% в группе ЛДТ (ОР 0,95, 95% ДИ 0,38–2,41).

- Объединено с 86% (98/112) группы кроссовера на 32-й неделе или позднее.

Безопасность

Терапия руксолитинибом хорошо переносится:

- При длительном лечении руксолитинибом частота НЯ не увеличилась.

В сравнении с полученными ранее данными из исследования COMFORT (ПМФ).

- Среди пациентов с ИП отметили меньшую частоту цитопений.

Список литературы

1. Jakafi Prescribing Information. Wilmington, DE: Incyte Corporation.
2. Kiladjian J-J, Zachee P, Hino M, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study [published online ahead of print January 23, 2020]. *Lancet Haematol*. doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30207-8.
3. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372(5):426-435.
4. ОХЛП лекарственного препарата Джакави ЛП-№(0034004)-(РГ-RU) от 14.08.2024 [2024-08-14_131_02001_SmPC_Jakavi_0007_v3.0_Rur.pdf](#)
5. Landgren O, et al. *Blood*. 2008;112:2199-204.
6. NCT01243944. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243944>
7. Data on file. RESPONSE Protocol (CINC424B2301) 2014.
8. Data on file. JAKAVI (ruxolitinib) Core Data Sheet: Version 2.2. October 2016. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland.
9. Verstovsek S, et al. Poster presentation at ASH Annual Congress, 7-10 Dec 2019,

[2947].

10. Vannucchi, et al. Oral presentation at EHA Annual Congress; June 9-12, 2016. Abstract S454.
11. Vannucchi AM, et al. Presentation at EHA 2014. Haematologica. 2014;99:abstract LB2436.
12. Messa RA, et al. Leuk Res. 2009;33:1199-203.
13. EORTC QLQ -C30 Scoring Manual. Available from: www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf. Last updated 2001.

732635/JAK/webpage/10.23/0

Теги

- Гематология
-

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutical-areas/hematology/myeloproliferative-diseases/reviews/response>