

# Inhibitory JAK — czy jesteśmy świadkami przełomu w leczeniu włóknienia szpiku?

## JAK inhibitors — are we witnessing a breakthrough in the treatment of myelofibrosis?

Grzegorz Helbig

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

### Streszczenie

*Pierwotne włóknienie szpiku (PMF) jest nowotworem mielo proliferacyjnym, który objawia się niedokrwistością, leukoerytroblastozą we krwi obwodowej i hematopoezą pozaszpikową. U części chorych występują objawy ogólne, które są związane z występowaniem znacznej splenomegalii i zwiększonego stężenia cytokin prozapalnych w surowicy. U 50–60% chorych z włóknieniem szpiku (MF) wykrywa się obecność mutacji punktowej JAK2V617F, jednak dysregulacja drogi sygnałowej JAK-STAT stanowi istotę patogenezy MF, niezależnie od statusu mutacji JAK2. Powyższe odkrycie stanowiło impuls do rozwoju inhibitorów JAK, spośród których ruksolitynib jako pierwszy, w listopadzie 2011 roku, uzyskał akceptację Food and Drug Administration do leczenia chorych z MF o pośrednim i wysokim stopniu ryzyka. Ruksolitynib oraz inne inhibitory JAK będące w fazie badań klinicznych powodują zmniejszenie objawów konstytucjonalnych i znaczną redukcję wielkości śledziony, natomiast nie odwracają włóknienia szpiku, jak również nie wydłużają przeżycia w porównaniu z najlepszym obecnie dostępnym leczeniem. Ich szersze zastosowanie może być ograniczone przez działania niepożądane, zwłaszcza niedokrwistość i małopłytkowość. W pracy przedstawiono obecny stan wiedzy i perspektywy leczenia inhibitorami JAK; szczegółowo omówiono niedawno opublikowane wyniki badań COMFORT-1 i COMFORT-2, które stały się podstawą do rejestracji ruksolitynibu.*

**Słowa kluczowe:** pierwotne włóknienie szpiku, JAK2V617F, inhibitory JAK

**Hematologia 2012; 3, 3: 193–200**

### Abstract

*Primary myelofibrosis (PMF), a myeloproliferative neoplasm, is manifested by anemia, leukoerythroblastosis in peripheral blood and extramedullary hematopoiesis. Constitutional symptoms that result from massive splenomegaly and elevated levels of serum proinflammatory cytokines are present in some MF cases. 50–60% of patients with myelofibrosis (MF) were found to have a JAK2V617F point mutation, however dysregulation of JAK-STAT signal pathway may play a central pathogenic role in MF, regardless of the mutational status of JAK2. The above-mentioned discovery provided an impetus to the development of JAK inhibitors and ruxolitinib was the first approved in November 2011 by the Food and Drug Administration for the treatment of patients with intermediate and high risk myelofibrosis. Ruxolitinib and other*

**Adres do korespondencji:** Grzegorz Helbig, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, ul. Dąbrowskiego 25, 40–032 Katowice, tel.: 32 259 13 11, faks: 32 255 49 85, e-mail: ghelbig@o2.pl

*JAK inhibitors currently in clinical trials, are found to alleviate constitutional symptoms and reduce the spleen volume, but have yet to reverse bone marrow fibrosis as well as to improve survival over best available treatment. Their increased use may be restricted by side effects particularly anemia and thrombocytopenia. This review presents current data and perspective of JAK inhibitors; we discussed in details the recently published studies COMFORT-1 and COMFORT-2 which became the background for ruxolitinib approval.*

**Key words:** primary myelofibrosis, JAK2V617F, JAK inhibitors

**Hematologia 2012; 3, 3: 193–200**

## Wprowadzenie

Pierwotne włóknienie szpiku (PMF, *primary myelofibrosis*) jest rzadkim nowotworem mieloproliferacyjnym, który charakteryzuje się postępującym włóknieniem szpiku (MF, *myelofibrosis*), pozaszpikową hematopoezą, leukoerytoblastozą we krwi obwodowej oraz hepatosplenomegalią w badaniu przedmiotowym [1]. W aktualnej nomenklaturze włóknienia szpiku wyróżnia się: 1) pierwotne włóknienie szpiku, 2) włóknienie poprzedzone nadkrwistością prawdziwą i/lub nadpłytkowością samoistną (post-PV/ET MF, *post-polycythemia vera/essential thrombocythaemia myelofibrosis*), 3) pierwotne włóknienie w fazie blastycznej i 4) włóknienie poprzedzone nadkrwistością prawdziwą i/lub nadpłytkowością samoistną w fazie blastycznej [2]. Częstość zachorowań na PMF wynosi około 1/100 000/rok — w równym stopniu dotyczy mężczyzn i kobiet. Średni wiek zachorowania wynosi około 65 lat, a całkowite przeżycie nie przekracza w tej populacji 5 lat [3, 4]. W obrazie klinicznym u około 30% pacjentów występują objawy ogólne pod postacią

osłabienia, braku łaknienia, gorączki, świądu skóry czy zmniejszenia masy ciała, a ich obecność wynika z nadprodukcji cytokin prozapalnych [5]. W zaawansowanym stadium choroby dominują objawy będące konsekwencją masywnej splenomegalii, tj. ból brzucha, zawał śledziony, nadciśnienie wrotne czy duszność. Główną przyczyną zgonów w tej grupie pacjentów jest transformacja do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*), którą obserwuje się u około 20% chorych po 10 latach trwania choroby [6]. Podstawą rokowania u chorych z PMF są tak zwane systemy prognostyczne przedstawione w tabeli 1 [7–10]. Stosowane obecnie opcje terapeutyczne u chorych z MF mają charakter paliatywny i nie wpływają na wydłużenie całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od transformacji blastycznej (tab. 2) [11].

Nowe nadzieje u chorych z MF wiążą się z wprowadzeniem do leczenia inhibitorów JAK. Kinaza Janus 2 (JAK2) należy do rodziny kinaz tyrozynowych (JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2) i odgrywa istotną rolę w procesie przekazywania wewnątrzkomórkowego szlaku JAK-STAT (*signal transducer*

**Tabela 1.** Systemy prognostyczne u chorych na pierwotne włóknienie szpiku (źródła [7–10])

**Table 1.** Prognostic scoring systems in patients with primary myelofibrosis (sources [7–10])

IPSS — mediana przeżycia	Parametr	Lille	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
Niskie ryzyko (0 pkt.) — mediana, OS = 135 mies.	Stężenie Hb < 10 g/dl	x	x	x	x
	Liczba WBC > 25 G/l	x	x	x	x
	Odsetek blastów we krwi ≥ 1%		x	x	x
Pośrednie niskie (1 pkt.) — mediana, OS = 95 mies.	Objawy ogólne		x	x	x
	Wiek > 65 lat		x	x	x
	Niekorzystny kariotyp				x
	Liczba PLT < 100 G/l				x
Pośrednie wysokie (2 pkt.) — mediana, OS = 48 mies.	Zależność od transfuzji kkc				x
Wysokie (≥ 3 pkt.) — med. OS = 27 mies.					

IPSS (*International Prognostic Scoring System*) — Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy; DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) — Międzynarodowy Wskaźnik Rokowniczy (model dynamiczny); OS (*overall survival*) — całkowite przeżycie, Hb — hemoglobina; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe; PLT (*platelets*) — płytki krwi; kkc — koncentrat krwinek czerwonych

Tabela 2. Opcje terapeutyczne w pierwotnym włóknieniu szpiku (źródło [11])

Table 2. Therapeutic options in primary myelofibrosis (source [11])

Dominujący objaw/cel leczenia	Postępowanie
Niedokrwistość	Kortykosteroidy Danazol Erytropoetyna Talidomid/lenalidomid/pomalidomid
Objawowa splenomegalia	Hydroksymocznik Kladrybina Splenektomia
Hematopoeza pozaszpikowa	Radioterapia
Zwiększone ryzyko zakrzepicy	Małe dawki kwasu acetylosalicylowego
Objawy ogólne/jakość życia	Brak
Ryzyko transformacji do białaczki	Brak
Wydłużenie przeżycia	allo-HSCT?

allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

*and activator of transcription*). Mutacja *JAK2V617F*, po raz pierwszy opisana w 2005 roku, występuje u około 60% chorych z PMF i jest wynikiem mutacji punktowej w kodonie 617 domeny pseudokinazy JH2, co powoduje zastąpienie waliny przez fenyloalaninę. Zmutowany gen *JAK2* samoistnie, tj. bez obecności liganda, aktywuje drogę sygnałową JAK-STAT oraz inne drogi przekąźnikowe, doprowadzając do niekontrolowanej proliferacji i oporności na apoptozę [12]. Wprowadzenie do codziennej praktyki badania molekularnego w kierunku obecności V617F w znaczącym stopniu ułatwiło diagnostykę nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) i znalazło zastosowanie w nowej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku [13]. Dodatkowo mutacja ta może służyć do monitorowania wyników leczenia i definiować remisję molekularną [14]. Wykrycie mutacji *JAK2V617F* zapoczątkowało także wiele badań klinicznych nad zastosowaniem leków blokujących drogę JAK-STAT. Stanowi ona cel leczenia u chorych z PMF z kilku powodów: 1) mutacja *JAK2V617F* występuje u ponad połowy tych chorych; 2) u pacjentów bez mutacji V617F można wykazać obecność innych nieprawidłowości aktywujących JAK-STAT, na przykład mutacje genu receptora trombopoetyny *MPL*; 3) mutacje genów *JAK2* i *MPL* mogą być odpowiedzialne za zmiany podścieliska typowe dla MPN, co wykazano na modelach mysich, 4) droga JAK-STAT jest integralną składową biorącą udział w nieprawidłowej ekspresji cytokin i odpowiedzi immunologicznej towarzyszącej PMF [15]. Na podstawie zaledwie kilku lat doświadczeń należy podkreślić, że inhibi-

tory JAK wykazują aktywność zarówno u chorych z mutacją *JAK2V617F*, jak i w przypadku obecności genu typu dzikiego. Niektóre spośród badanych cząsteczek mogą zmniejszać liczbę zmutowanych alleli, jednak znaczenie kliniczne tej obserwacji pozostaje nieustalone [16].

Trwają badania kliniczne II i III fazy nad co najmniej kilkoma inhibitorami JAK. Pierwszym lekiem włączonym w 2007 roku do badań I fazy był INCB018424, a już 4 lata później lek ten — jako ruksolitynib (Jakafi) — uzyskał akceptację Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia chorych z MF o pośrednim i wysokim stopniu ryzyka.

### Ruksolitynib

Ruksolitynib z jednakową siłą hamuje kinazy JAK1 i JAK2, a ponadto wysoce selektywnie działa na JAK3 i TYK2. Na modelach mysich MPN, którym wszczepiono komórki ze zmutowanym genem *JAK2V617F*, wykazano, że lek ten powoduje redukcję wielkości śledziony, a także obniża stężenie interleukiny 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) w surowicy [17]. U zdrowych ochotników lek ten szybko się wchłaniał z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po około godzinie, a jego okres półtrwania wynosił od 2 do 6 godzin [18].

Do badań I/II fazy włączono chorych z rozpoznaniem PMF i post-PV/ET MF, którzy wymagali leczenia z powodu znacznego zaawansowania choroby lub wykazywali oporność/nietolerancję na wcześniejsze schematy terapeutyczne. Chorych

z włóknieniem szpiku *de novo* włączano do badania pod warunkiem obecności co najmniej jednego czynnika ryzyka w skali Lille lub splenomegalii sięgającej 10 cm lub więcej, poniżej lewego łuku żebrowego. Maksymalne tolerowane dawki badanego leku wynosiły 25 mg 2 razy/dobę i 100 mg raz/dobę, a małopłytkowość była czynnikiem ograniczającym dawkę leku. Ogółem analizie poddano 153 chorych, w przypadku których mediana obserwacji wynosiła 14,7 miesiąca. U 44% badanych uzyskano redukcję wielkości śledziony przekraczającą 50%, stwierdzoną w badaniu przedmiotowym w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, a wskaźnik odpowiedzi był największy w przypadku stosowania dawki 15 mg i 25 mg 2 razy/dobę. Odpowiedź na leczenie potwierdzono obiektywnie w badaniu z zastosowaniem rezonansu magnetycznego. Porównując te dwie grupy badanych (15 mg *v.* 25 mg 2  $\times$ /d.) w odniesieniu do punktu końcowego, czyli stopnia redukcji wielkości śledziony, nie wykazano różnicy między chorymi *JAK2(+)* i *JAK2(-)*, a odpowiedź uzyskano odpowiednio u 51% i 45% badanych. Nie obserwowano także różnicy między populacjami PMF i post-PV/ET; odpowiedź uzyskano odpowiednio u 49% i 45%/62%. Spośród 28 chorych otrzymujących lek zgodnie z powyższym schematem 14% uzyskało niezależność od substytucji preparatów krwiopochodnych, która utrzymywała się przez medianę obserwacji wynoszącą 20 miesięcy. Dodatkowo wykazano, że INCB018424 skutecznie kontrolował hiperleukocytozę i trombocytozę. U ponad 50% badanych lek ten spowodował zmniejszenie objawów ogólnych choroby (świąd, nocne poty, zmęczenie, bóle kostne itp.), a średnie zwiększenie masy ciała po roku terapii wynosiło 6,6 kg, 9,4 kg i 7,1 kg, odpowiednio, dla dawkowania 10 mg, 15 mg i 25 mg 2 razy/dobę. W momencie włączenia do badania u 82% pacjentów wykryto mutację *JAK2V617F*. Spośród 34 chorych, u których odsetek zmutowanych alleli *JAK2* wynosił wyjściowo więcej niż 75%, u 4 zaobserwowano 30–40-procentową redukcję alleli, a u 1 pacjenta — zmniejszenie z 38% do 5% po 12 miesiącach leczenia. Ponadto w badanej grupie wykazano istotne obniżenie stężenia cytokin prozapalnych w surowicy, co korelowało z poprawą w zakresie objawów konstytucjonalnych, a efekt ten obserwowano niezależnie od statusu mutacji *JAK2* oraz wariantu włóknienia szpiku. Niehematologiczne działania niepożądane miały niewielkie nasilenie i występowały u mniej niż 10% pacjentów. Toksyczność hematologiczna obejmowała niedokrwistość i małopłytkowość. Spadek stężenia hemoglobiny obserwowano w czasie pierwszych 3–4 cykli leczenia, a następnie wraz z konty-

nuacją terapii wartości te ulegały stabilizacji lub poprawie. Ogółem, niezależnie od dawki leku, u 23% chorych, wyjściowo niezależnych od transfuzji, wystąpiła niedokrwistość. Małopłytkowość obserwowano niezależnie od statusu mutacji *JAK2V617F* — częściej u chorych z wyjściową liczbą płytek krwi (PLT, *platelets*) poniżej 200 G/L — i była ona odwracalna 1–3 tygodnie po odstawieniu leku. Ogółem zanotowano 59 ciężkich działań niepożądanych, spośród których 12 wykazywało możliwy związek ze stosowanym leczeniem. W czasie ponad 2-letniego okresu obserwacji 38 chorych przerwało leczenie z różnych powodów, 17 zmarło, a u 3 wystąpiła transformacja do AML. W podsumowaniu badania I/II fazy należy odnotować, że leczenie INCB018424 u chorych z zaawansowanym włóknieniem szpiku powoduje szybką i długotrwałą redukcję wielkości śledziony, ustąpienie objawów ogólnych choroby z istotną poprawą jakości życia. Odpowiedź na leczenie nie zależała od statusu mutacji *JAK2V617F* [19].

Przedstawione wyżej wyniki stanowiły wstęp do rozpoczęcia dwóch randomizowanych badań III fazy: COMFORT-1 i COMFORT-2 (*the Controlled Myelofibrosis Study of Oral JAK Inhibitor Treatment*). W pierwszym wzięło udział 309 pacjentów obciążonych pośrednim i wysokim ryzykiem według Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego (IPSS, *International Prognostic Scoring System*). Chorych poddano randomizacji w stosunku 1:1 do leczenia ruksolitynibem (R) lub przyjmowania placebo (P). Drugie badanie, z randomizacją 2:1, objęło 219 chorych, którzy otrzymywali R lub najlepsze dostępne leczenie (BAT, *best available treatment*).

W badaniu COMFORT-1 początkowa dawka R zależała od wyjściowej liczby PLT i wynosiła 15 mg 2 razy/dobę (liczba PLT 100–200 G/L) lub 20 mg 2 razy/dobę (liczba PLT > 200 G/L). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była redukcja objętości śledziony o 35% lub więcej, w stosunku do wartości wyjściowej, oceniana za pomocą rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej 24 tygodnie od rozpoczęcia leczenia. Odsetki chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy, wynosiły 41,9% oraz 0,7%, odpowiednio w grupach R i P. Wpływ badanego leku był długotrwały i u 67% chorych efekt utrzymywał się po 48 tygodniach. Dodatkowo wykazano, że prawie wszyscy chorzy w badanej grupie uzyskali jakiegokolwiek zmniejszenie wielkości śledziony, natomiast w grupie przyjmującej placebo obserwowano dalsze zwiększenie śledziony. Korzystny wpływ leczenia ruksolitynibem obserwowano także w odniesieniu do objawów ogólnych choroby — u 45,9% chorych zanotowano

zmniejszenie dolegliwości o co najmniej 50%, podczas gdy u osób otrzymujących placebo odsetek ten wynosił zaledwie 5,3% (pomiaru dokonano za pomocą testu oceny objawów włóknienia [MFSAF, *myelofibrosis symptom assessment form*]). Wykazano poprawę zarówno w zakresie objawów związanych ze splenomegalią (dyskomfort w jamie brzusznej, bóle brzucha, uczucie sytości), jak i pozostałych (nocne poty, bóle kości i mięśni, świąd). Średnia zmiana objętości śledziony nie różniła się w grupie R między pacjentami *JAK2(+)* i *JAK2(-)* i wynosiła odpowiednio 34,6% i 23,8%; podobnie przedstawiały się wyniki w odniesieniu do zgłaszanych objawów klinicznych. Średnia redukcja liczby zmutowanych alleli *JAK2V617F* w grupie leczonej ruksolitynibem wynosiła 10,9% po 24 tygodniach i 21,5% po 48 tygodniach, zaś u chorych otrzymujących placebo obserwowano narastanie liczby alleli w odpowiednich punktach czasowych o 3,5% i 6,3%. Wyniki dotyczące wpływu badanego leku na stężenie cytokin prozapalnych w surowicy były zgodne z prezentowanymi dla fazy I/II. Warto podkreślić, że stwierdzono znacząco statystycznie większy odsetek całkowitych przeżyć w populacji R w porównaniu z grupą P po medianie obserwacji wynoszącej 51 tygodni (hazard względny [HR, *hazard ratio*] 0,50; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]; 0,25–0,98;  $p = 0,04$ ). Zanotowano odpowiednio 13 i 24 przypadki zgonów w okresie badania lub obserwacji. Niehematologiczne działania niepożądane obserwowano z podobną częstością w obu grupach; obejmowały one zmęczenie, biegunki, rozdrażnienie i bóle głowy. Nasilona niedokrwistość i małopłytkowość przeważały w grupie leczonej ruksolitynibem, ale niezmiernie rzadko były powodem trwałego odstawienia leku. Ponad połowa przypadków niedokrwistości i małopłytkowości 3.–4. stopnia według WHO obserwowanych u tych chorych wystąpiła w czasie pierwszych 8 miesięcy terapii, następnie parametry te ulegały stabilizacji. Część pacjentów wymagała korekcji dawek ruksolitynibu, co istotnie wpłynęło na zmniejszenie liczby chorych z cytopeniami. Odsetki pacjentów w grupach R i P, u których zanotowano znaczną niedokrwistość i małopłytkowość, wynosiły odpowiednio 45,2% i 19,2% oraz 12,9% i 1,3%. Wśród chorych otrzymujących ruksolitynib zanotowano 2 przypadki transformacji blastycznej, zaś w grupie P nie odnotowanego progresji do AML [20]. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi ani mediany czasu przeżycia u tych chorych.

W badaniu COMFORT-2, z udziałem 9 ośrodków europejskich, kryteria włączenia, dawkowanie badanego leku i punkty końcowe były podobne, jak w badaniu COMFORT-1 [20]. Do grupy R zrando-

mizowano 146 chorych, natomiast do BAT — 73. W grupie BAT 33% pacjentów nie otrzymywało żadnego leczenia, a u pozostałych najczęściej stosowano hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) i glikokortykosteroidy. Odsetek chorych, u których redukcja objętości śledziony, w porównaniu ze stanem wyjściowym, przekroczyła 35% w 48. tygodniu obserwacji, w grupie R wynosił 28%, w porównaniu z 0% w grupie BAT ( $p < 0,001$ ), a w 24. tygodniu odsetki te wynosiły odpowiednio 32% i 0% ( $p < 0,001$ ). W czasie całego 48-tygodniowego okresu obserwacji u 97% pacjentów z grupy R odnotowano mierzalną redukcję objętości śledziony, zaś w grupie BAT odsetek ten wynosił 56%. Zmniejszenie wielkości śledziony w grupie R obserwowano niezależnie od płci, wariantu włóknienia szpiku, stadium choroby oraz statusu *JAK2V617F*. W podgrupach *JAK2(+)* i *JAK2(-)* wskaźniki odpowiedzi dla R i BAT wynosiły odpowiednio 33% i 0% oraz 14% i 0%. Mediana czasu do pierwszej obserwacji potwierdzającej osiągnięcie punktu końcowego badania w grupie R wynosiła 12,3 tygodnia. Mediana czasu odpowiedzi u tych chorych nie została osiągnięta, a u 80% pacjentów odpowiedź utrzymuje się po medianie 12 miesięcy obserwacji. Oczekiwane są wyniki dotyczące czasów całkowitego przeżycia i przeżycia bez białaczki.

Dodatkowe analizy przeprowadzone na podstawie badania COMFORT-2 nie wykazały znaczącego wpływu ruksolitynibu na obraz histologiczny szpiku, zarówno w grupie R, jak i BAT. Potwierdzono istotne zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych w surowicy u chorych leczonych ruksolitynibem. Podobnie jak to odnotowano w badaniu COMFORT-1, ruksolitynib, w porównaniu z BAT, poprawił jakość życia pacjentów; po 48 tygodniach terapii zaobserwowano istotne zmniejszenie objawów ogólnych choroby. Objawy niehematologiczne miały niewielkie nasilenie. W grupie R najczęściej obserwowano biegunki, obrzęki obwodowe i osłabienie mięśniowe. Niedokrwistość i małopłytkowość częściej występowały u chorych otrzymujących ruksolitynib, w porównaniu z BAT (odpowiednio 40,4% *v.* 12,3% i 44,5% *v.* 9,6%), i zazwyczaj wymagały zmniejszenia dawki leku lub krótkotrwałej przerwy w jego podawaniu. Małopłytkowość była najczęstszą przyczyną modyfikacji dawek leków w obu grupach. Pięćdziesiąt jeden procent chorych w grupie R, w porównaniu z 38% w grupie BAT, wymagało co najmniej jednej substytucji koncentratu krwinek czerwonych. Po medianie obserwacji wynoszącej 12 miesięcy zanotowano 10 zgonów (6 w grupie R i 4 w grupie BAT), przy czym 7 nastąpiło w czasie 28 dni od zakończenia leczenia w ramach badania [21].

**SAR302503**

SAR302503 jest inhibitorem kinazy JAK2/FLT3, który wykazuje dużą selektywność w stosunku do kinaz JAK2 i JAK2V617F w porównaniu z JAK1, JAK2 i TYK2 [22]. W badaniu I/II fazy z udziałem 59 chorych na MF lek był dobrze tolerowany, a czynnikiem ograniczającym dawkę była asymptomatyczna hiperamylazemia. Redukcję wielkości śledziony wynoszącą 50% lub więcej, utrzymującą się przez co najmniej 8 tygodni, zanotowano u 47% chorych po 12 miesiącach leczenia. Dodatkowo stwierdzono zmniejszenie objawów ogólnych choroby, jednak — w odróżnieniu od obserwacji związanej ze stosowaniem ruksolitynibu — bez istotnych zmian stężeń cytokin prozapalnych w surowicy. U pacjentów z wyjściową hiperleukocytozą i trombocytozą stwierdzono normalizację w tym zakresie, odpowiednio u 72% i 90% leczonych. Interesująca jest obserwacja, że lek ten zmniejszył liczbę zmutowanych alleli *JAK2* o ponad 61% w stosunku do wartości wyjściowych u ponad 45% chorych [23].

**SB1518 (pakritynib)**

Pakritynib jest inhibitorem kinaz JAK1, JAK2, TYK2 i FLT3. W badaniu II fazy wykazano, że u 39% włączonych do badania chorych wystąpiła 50-procentowa lub większa redukcja wielkości śledziony w badaniu przedmiotowym, u a 57% — w badaniu rezonansu magnetycznego. U 40–65% chorych za-

notowano poprawę w zakresie zgłaszanych objawów ogólnych. Jednocześnie jednak 35% pacjentów przerwało leczenie z powodu braku odpowiedzi. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były biegunki, nudności i wymioty. W odróżnieniu od ruksolitynibu, pakritynib nie powodował istotnej małopłytkowości [24].

**CYT387**

CYT387 jest inhibitorem kinaz JAK1, JAK2 i TYK2. Ponadto hamuje aktywność CDK2 i JNK1 [25]. Do badania I/II fazy włączono ponad 150 chorych. Analizą objęto pierwszych 60 pacjentów. Po medianie obserwacji wynoszącej 6,4 miesiąca 92% chorych nadal uczestniczy w badaniu. U 58% pacjentów wyjściowo zależnych od transfuzji zanotowano poprawę parametrów układu czerwonej krwi o medianie czasu trwania wynoszącej 20 tygodni. U 45% chorych stwierdzono redukcję wielkości śledziony, a u więcej niż 50% — ustąpienie objawów konstytucjonalnych. Korzyści ze stosowania CYT387 wykazano także w populacji wcześniej nieskutecznie leczonej ruksolitynibem, SAR302503 i pomalidomidem. U około 50% pacjentów wystąpił efekt pierwszej dawki pod postacią spadku ciśnienia tętniczego i światłowstrętu, które następnie samoistnie ustąpiły. Głównym hematologicznym niepożądanym działaniem CYT387 była małopłytkowość [26]. Podsumowanie działania inhibitorów JAK przedstawiono w tabeli 3 [15].

**Tabela 3.** Inhibitory JAK we włóknieniu szpiku (zaadaptowano z [15])

**Table 3.** JAK inhibitors in myelofibrosis (adapted from [15])

Inhibitor JAK	Główne korzyści ze stosowania leku	Główne działania niepożądane
INCB018424	Redukcja wielkości śledziony Zmniejszenie objawów ogólnych	Małopłytkowość Niedokrwistość Gwałtowny nawrót objawów i ponowne narastanie splenomegalii po przerwaniu leczenia
SAR302503	Redukcja wielkości śledziony Zmniejszenie objawów ogólnych Zmniejszenie hiperleukocytozy i trombocytozy Redukcja liczby alleli <i>JAK2V617F</i>	Hiperamylazemia Hiperlipazemia Małopłytkowość Niedokrwistość Biegunki
SB1518 CYT387	Redukcja wielkości śledziony Redukcja wielkości śledziony Zmniejszenie objawów ogólnych Wzrost stężenia hemoglobiny	Objawy ze strony przewodu pokarmowego Hiperamylazemia Hiperlipazemia Bóle głowy Małopłytkowość Efekt pierwszej dawki

## Dyskusja i podsumowanie

Wyniki dotychczasowych badań z zastosowaniem inhibitorów JAK wskazują, że leki te istotnie poprawiają jakość życia pacjentów z MF bez względu na status mutacji *JAK2V617F*. U znacznego odsetka chorych powodują zmniejszenie wielkości śledziony, co wiąże się bezpośrednio z ustąpieniem dolegliwości bólowych w zakresie jamy brzusznej, zwiększeniem masy ciała i poprawą wydolności fizycznej. Obniżenie stężenia cytokin prozapalnych w surowicy po zastosowaniu inhibitorów JAK (z wyjątkiem SAR302503) koreluje ze zmniejszeniem objawów ogólnych choroby. Wydaje się więc, że dominującym mechanizmem działania dostępnych obecnie inhibitorów JAK jest modulacja profilu cytokin. Bezpośredni wpływ cytotoksyczny na klon nowotworowy jest niewielki, ale przyczynia się do zmniejszenia splenomegalii i obniżenia liczby krwinek białych i PLT.

Wydaje się, że cząsteczka skierowana selektywnie przeciwko klonowi *JAK2V617F* mogłaby stanowić „złoty środek”, który ograniczy niepożądany efekt odbicia cytokinowego, wynikający z oddziaływania na JAK1, oraz mielosupresyjny będący skutkiem hamowania JAK2. Z drugiej jednak strony, efekt terapeutyczny dotyczyłby wtedy jedynie subklonu V617F, którego wpływ na fenotyp choroby i ewolucję klonalną może nie być znaczący [27].

Ze względu na fakt, że erytropoeza w znaczącym stopniu zależy od drogi JAK-STAT, niedokrwistość stanowi poważny problem przy stosowaniu inhibitorów JAK [20, 21]. W tym kontekście rozwiązaniem może się okazać terapia kombinowana z czynnikami stymulującymi erytropoezę, ale obecnie brakuje wyników oceny takiego postępowania.

Opublikowane ostatnio wyniki dwóch badań III fazy, tj. COMFORT-1 i COMFORT-2, stanowiły podstawę rejestracji ruksolitynibu przez FDA w leczeniu chorych z włóknieniem szpiku o pośrednim i wysokim stopniu ryzyka. W badaniach tych potwierdzono wartość ruksolitynibu jako leczenia paliatywnego w populacji ze znaczącą splenomegalią i objawami konstytucjonalnymi. Należy jednak podkreślić, że lek nie wpływa na obraz histologiczny szpiku ani nie powoduje remisji molekularnej w grupie ze zmutowanym genem *JAK2*, stosunkowo często natomiast jest odpowiedzialny za wystąpienie niedokrwistości i małopłytkowości [20, 21]. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że ruksolitynib — w porównaniu z „najlepszą dostępną terapią” — nie wydłuża przeżycia chorych na MF [21]. Porównując badany lek z placebo, wykazano dłuższe przeżycie chorych leczonych ruksolitynibem [20],

było ono jednak na granicy znaczenia statystycznej, a na uzyskane wyniki mógł wpłynąć brak stratyfikacji chorych w zależności od grup ryzyka podczas ich randomizacji. To spostrzeżenie potwierdzono w analizie 51 chorych pierwotnie włączonych do badania I/II fazy [28].

Brak przeciwnowotworowego działania ruksolitynibu może wynikać z jego niewielkiej selektywności, jak również z nie do końca ustalonej roli patogenetycznej mutacji *JAK2V617F* u chorych na MF. Faktem jest, że u 1/3 pacjentów nie stwierdza się tej mutacji, a ponadto u części chorych, oprócz V617F, obecne są także inne nieprawidłowości genetyczne. Wydaje się więc, że opracowanie bardziej selektywnego leku niekoniecznie wpłynie na supresję procesu klonalnego w tej populacji chorych. W mechanizmie działania ruksolitynibu dominuje więc efekt cytokinowy, czym tłumaczy się gwałtowny nawrót objawów chorobowych po odstawieniu leku. Z kolei umiarkowana redukcja liczby zmutowanych alleli *JAK2V617F* może wskazywać na bezpośredni wpływ ruksolitynibu na klon nowotworowy i hamowanie jego działania prozapalnego [29].

Okres obserwacji obu badań III fazy jest stosunkowo krótki i odpowiedź na pytanie o wpływ badanego leku na przeżycie chorych, ryzyko zakrzepicy i transformacji do AML, a także odległe działania niepożądane będzie możliwa po zdecydowanie dłuższym czasie. Ujednolicenia wymagają kryteria odpowiedzi na leczenie w ramach prowadzonych badań klinicznych, jak również zastosowanie wiarygodnych instrumentów służących ocenie jakości życia chorych.

Na podstawie dostępnych obecnie danych wydaje się, że zastosowanie ruksolitynibu u chorych na MF powinno się rozważać indywidualnie, po dokładnej ocenie czynników ryzyka na podstawie dostępnych systemów prognostycznych, mając jednak świadomość paliatywnego charakteru leczenia i możliwych działań niepożądanych.

## Piśmiennictwo

1. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2954–2970.
2. Mesa R.A., Verstovsek S., Cervantes F. i wsp. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Leuk. Res.* 2007; 31: 737–740.
3. Landgren O., Goldlin L.R., Kristinsson S.Y. i wsp. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood* 2008; 112: 2199–2204.

4. Morel P., Duhamel A., Hivert B. i wsp. Identification during the follow-up of time-dependent prognostic factors for the competing risks of death and blast phase in primary myelofibrosis: a study of 172 patients. *Blood* 2010; 115: 4350–4355.
5. Vaidya R., Caramazza D., Finke C. i wsp. Circulating IL-2R, IL-8, IL-15 and CXCL10 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *Blood* 2010; 116: abstrakt 3068.
6. Cervantes F., Tassies D., Salgado C. i wsp. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol. Pol.* 1991; 85: 124–127.
7. Dupriez B., Morel P., Demory J.L. i wsp. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996; 88: 1013–1018.
8. Cervantes F., Dupriez B., Pereira A. i wsp. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895–2901.
9. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M. i wsp. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115: 1703–1708.
10. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. i wsp. DIPSS-plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 392–397.
11. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i wsp. Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 761–770.
12. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. i wsp. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054–1061.
13. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008: 262–264.
14. Kroger N., Alchalby H., Klyuchnikov E. i wsp. JAK2-V617F-triggered preemptive and salvage adoptive immunotherapy with donor-lymphocyte infusion in patients with myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 1866–1868.
15. Tefferi A. JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood* 2012; 119: 2721–2730.
16. Harrison C., Verstovsek S., McMullin M.F., Mesa R. Janus kinase inhibition and its effect upon the therapeutic landscape for myelofibrosis: from palliation to cure? *Br. J. Haematol.* 2012; 157: 426–437.
17. Quintas-Cardama A., Vaddi K., Liu P. i wsp. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2010; 115: 3109–3117.
18. Shilling A.D., Nedza F.M., Emm T. i wsp. Metabolism, excretion and pharmacokinetics of INCB018424, a selective Janus tyrosine kinase 1/2 inhibitor, in humans. *Drug. Metab. Dispos.* 2010; 38: 2023–2031.
19. Verstovsek S., Kantarjian H., Mesa R.A. i wsp. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1117–1127.
20. Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J. i wsp. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 799–807.
21. Harrison C., Kiladjian J.J., Al-Ali H.K. i wsp. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 787–798.
22. Wernig G., Kharas M.G., Okabe R. i wsp. Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera. *Cancer Cell.* 2008; 13: 311–320.
23. Pardanani A., Gotlib J., Jamieson C. i wsp. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 789–796.
24. Verstovsek S., Odenike O., Scott B. i wsp. Phase I dose-escalation trial of SB1518, a novel JAK2/FLT3 inhibitor, in acute and chronic myeloid diseases, including primary and post-essential thrombocythemia/polycythemia vera myelofibrosis. *Blood* 2009; 114: abstrakt 3905.
25. Pardanani A., Lasho T., Smith G. i wsp. CYT387, an oral JAK-1/2 inhibitor: in vitro assessment of kinase selectivity and preclinical studies using cell lines and primary cells from polycythemia vera patients. *Leukemia* 2009; 23: 1441–1445.
26. Pardanani A., Gotlib J., Gupta V. i wsp. An expanded multicenter phase I/II study of CYT387, a JAK-1/2 inhibitor for the treatment of myelofibrosis. *Blood* 2011; 118: abstrakt 3849.
27. Tefferi A., Pardanani A. JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms: rationale, current data and perspective. *Blood Rev.* 2011; 25: 229–237.
28. Tefferi A., Litzow M.R., Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1455–1457.
29. Tefferi A. Challenges facing JAK inhibitor therapy for myeloproliferative neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 844–846.