

Ruksolitynib w leczeniu przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi — nowy gracz w drużynie

Ruxolitinib in the treatment of chronic graft-versus-host disease: a new player on the team

Grzegorz Helbig 

Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji:

Grzegorz Helbig
Oddział Hematologii
i Transplantacji Szpiku
Wydział Nauk Medycznych
w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ul. Dąbrowskiego 25
40-032 Katowice
faks +48 32 255 49 85
tel. +48 32 259 12 81
e-mail: ghelbig@o2.pl

Hematologia — Edukacja
2023, tom 3, supl. A, A1–A2
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD, *chronic graft-versus-host disease*) jest głównym przewlekłym powikłaniem immunologicznym po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), które obejmuje swym procesem zwykle kilka narządów i znacznie obniża jakość życia oraz zwiększa śmiertelność niezwiązaną z nawrotem [1]. Patofizjologia cGVHD to wieloetapowy proces obejmujący aktywację limfocytów B i komórek plazmatycznych, różnicowanie limfocytów T do Th17/Tc17 i pomocniczych limfocytów T grudek, aktywację makrofagów i fibroblastów oraz tworzenie alloprzeciwciał [2]. Kortykosteroidy stanowią standardową pierwszą opcję wyboru w leczeniu cGVHD, ale całkowite ustąpienie objawów obserwuje się u mniej niż 50% pacjentów, nawet gdy glikokortykosteroidy są stosowane łącznie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Ponadto długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów prowadzi do wielu wyniszczających powikłań i zwiększa ryzyko zagrażających życiu infekcji [3]. Niewystarczająca skuteczność oraz trudne do opanowania działania niepożądane glikokortykosteroidów zachęciły do poszukiwania nowych sposobów terapii. Korzystne wyniki leczenia ruksolitynibem (RUX, *ruxolitinib*) w tej grupie chorych (badanie REACH-3) dają nadzieje na pozyskanie nowego, wartościowego leku na polu walki z cGVHD opornym na steroidy (SR-cGVHD, *steroid-refractory cGVHD*). W tym otwartym randomizowanym bada-

niu III fazy RUX podawany w dawce 10 mg 2 razy/dobę porównywano z innymi lekami immunosupresyjnymi. Pierwszorzędowym punktem końcowym był całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) w 24. tygodniu leczenia. Do badania włączono 329 pacjentów, a ORR był istotnie większy w grupie leczonej RUX niż w grupie kontrolnej (50% vs. 27%). Co więcej, leczenie RUX wydłużyło przeżycie wolne od niepowodzenia (> 18,6 mies. vs. 5,7 mies.) i zmniejszyło objawy związane z chorobą (24% vs. 11%). U pacjentów leczonych RUX w porównaniu z grupą kontrolną częściej występowała niedokrwistość i małopłytkowość, ale częstość reaktywacji wirusa cytomegalii była porównywalna [4]. Na podstawie tych wyników RUX uzyskał zgodę amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do leczenia SR-cGVHD odpowiednio we wrześniu 2021 roku i maju 2022 roku.

Szerokie zastosowanie RUX w codziennej praktyce klinicznej udowodniło jego wysoką skuteczność, a wyniki niektórych z tych badań okazały się bardziej obiecujące niż te zaobserwowane w badaniu REACH-3. Trzydziestu pięciu pacjentów z SR-cGVHD z medianą zajęcia trzech narządów i po medianie dwóch poprzednich linii leczenia oceniono pod kątem odpowiedzi na RUX. Całkowity wskaźnik odpowiedzi wyniósł 89%, przy 26-procentowym wskaźniku całkowitej remisji (CR, *complete remission*) po medianie 4 tygodni podawania RUX. Nie osiągnięto mediany

przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [5]. Podobne wskaźniki odpowiedzi zaprezentowała grupa badaczy chińskich, jednak u około 30% włączonych do badania pacjentów występowała łagodna postać choroby. Tym niemniej po terapii RUX trwającej 24 tygodnie ORR osiągnął 74% przy wysokim odsetku CR (65%). Wykazano, że osoby odpowiadające na RUX cechowały wyższe odsetki OS niż osoby, u których lek był nieskuteczny [6]. W metaanalizie 37 badań z udziałem 1580 pacjentów potwierdzono, że RUX jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia SR-cGVHD [7]. Chociaż skuteczność RUX w monoterapii wydaje się nie budzić wątpliwości, to jego połączenie z fotoferezą pozaustrojową (ECP, *extracorporeal photopheresis*) może zwiększać skuteczność leku poprzez wpływ na limfocyty T regulatorowe i wydzielanie cytokin [8].

Podsumowując, dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa RUX w SR-cGVHD — zarówno z badań klinicznych, jak i codziennej praktyki — są bardzo zachęcające, ale potrzebne są dalsze doświadczenia, aby zoptymalizować dawkę, czas trwania leczenia i zarządzanie działaniami niepożądanymi.

Informacje dodatkowe

Konflikt interesów: Honoraria za wykłady i udział w Zespole Doradczym od firmy Novartis.

Finansowanie: Brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N Engl J Med.* 2017; 377(26): 2565–2579, doi: 10.1056/NEJMra1703472, indexed in Pubmed: 29281578.
2. MacDonald KPA, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood.* 2017; 129(1): 13–21, doi: 10.1182/blood-2016-06-686618, indexed in Pubmed: 27821504.
3. Fuji S, Byrne M, Nagler A, et al. How we can mitigate the side effects associated with systemic glucocorticoid after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(6): 1248–1256, doi: 10.1038/s41409-020-01205-6, indexed in Pubmed: 33514922.
4. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. REACH3 Investigators. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2021; 385(3): 228–238, doi: 10.1056/NEJMoa2033122, indexed in Pubmed: 34260836.
5. Ferreira AM, Szor RS, Molla VC, et al. Long-term follow-up of ruxolitinib in the treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27(9): 777.e1–777.e6, doi: 10.1016/j.jtct.2021.06.002, indexed in Pubmed: 34118469.
6. Wang D, Liu Y, Lai X, et al. Efficiency and toxicity of ruxolitinib as a salvage treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Front Immunol.* 2021; 12: 673636, doi: 10.3389/fimmu.2021.673636, indexed in Pubmed: 34276662.
7. Fan S, Huo WX, Yang Y, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis. *Front Immunol.* 2022; 13: 954268, doi: 10.3389/fimmu.2022.954268, indexed in Pubmed: 35990629.
8. Greinix HT, Ayuk F, Zeiser R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic steroidrefractory graft-versus-host disease: an evolving treatment landscape. *Leukemia.* 2022; 36(11): 2558–2566, doi: 10.1038/s41375-022-01701-2, indexed in Pubmed: 36153436.