

A Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis

Srdan Verstovsek, Ruben A. Mesa, Jason Gotlib et al., The New England Journal of Medicine 2012, vol. 366: 799-807

Úvod:

Ruxolitinib, selektivní inhibitor Janus kinázy (JAK) 1 a 2, je účinným lékem u pacientů s myelofibrózou. Účinnost a bezpečnost ruxolitinibu byla analyzována ve studii Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment I (COMFORT-I).

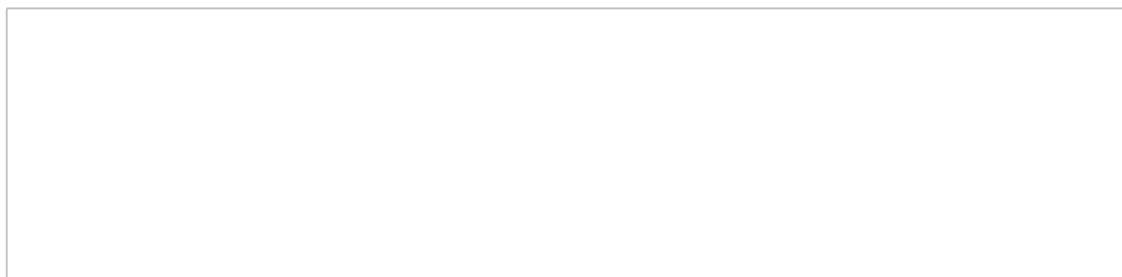
Pacienti a metodika:

Celkem byla analyzována data od 309 pacientů s myelofibrózou s IPSS 2 (intermediate 2 risk) nebo IPSS 3 (high risk), 155 v rameni s ruxolitinibem a 154 s placebem. Primárním cílem studie byla redukce splenomegalie o 35% a více vzhledem k původní velikosti sleziny ve 24. týdnu terapie. Sekundární cíle zahrnují trvalost odpovědi, zmírnění konstitučních symptomů o více než 50% ve 24. týdnu a celkové přežití.

Výsledky:

Redukce splenomegalie bylo dosaženo u 41,9% pacientů užívajících ruxolitinib v porovnání s 0,7% pacienty užívajících placebo. Redukce splenomegalie se dostavila téměř u všech pacientů na ruxolitinibu a v 67,0% přetrvávala 48 týdnů nebo déle. Placebo vedlo u většiny pacientů ke zvětšení sleziny. Zlepšení konstitučních symptomů bylo dosaženo u 45,9% pacientů v rameni s ruxolitinibem. U pacientů užívajících placebo bylo tohoto účinku dosaženo pouze v 5,3% a u 41,8% došlo dokonce ke zhoršení příznaků (Obrázek 1).

Obrázek 1: Výsledky studie COMFORT-I.



Smrt nastala celkem u 13 pacientů ve skupině s ruxolitinibem (8,4%) a u 24 pacientů léčených placebem (15,6%). Nehematologické nežádoucí účinky byly vzácné u obou skupin. V rameni s ruxolitinibem byly nejčastější ekchymózy, vertigo a bolesti hlavy (grade 1 a 2). V rameni s placebem se objevovaly častěji nežádoucí účinky grade 3 a 4 a to bolesti břicha, únava a dušnost. Hematologická toxicita se většinou projevuje jako anémie a trombocytopenie (ve většině případů grade 3 a 4). Anémie se v rameni s ruxolitinibem častěji objevovala v prvních 8 týdnech léčby a hladina hemoglobinu později vzrostla do nové ustálené rovnováhy. Také trombocytopenie se často vyskytovala v prvních 8 týdnech, většinou ke zvládnutí stačilo přechodné snížení denní dávky.

Závěr:

Ruxolitinib přináší v porovnání s placebem benefity pro pacienty s myelofibrózou v podobě zmenšení sleziny, zlepšení konstitučních příznaků a prodloužení celkového přežití při dobré toleranci ze strany pacientů.