

# Руксолитиниб в лечении миелофиброза – состояние вопроса и перспективы

Мисюрина Е.Н.  
руководитель гематологической службы  
ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»  
15 марта 2019 год

1135583/JAK/PPT/03.19/0

# Префибротический/ранний ПМФ (пересмотр диагностических критериев ВОЗ от 2016 г.)

**Диагностика преПМФ требует соответствия трем основным критериям, а также одному малому критерию.**

## Основные критерии

- (1) Пролиферация мегакариоцитов и атипия без ретикулинового фиброза > 1-й степени\* в сочетании с повышенной клеточностью костного мозга (КМ) с коррекцией по возрасту, пролиферацией гранулоцитов и нередко снижением эритропоэза.
- (2) Несоответствие критериям ВОЗ для *BCR-ABL 1+* ХМЛ, ИП, ЭТ, миелодиспластических синдромов или прочих миелоидных новообразований.
- (3) Наличие мутаций *JAK2*, *CALR* или *MPL* либо при отсутствии данных мутаций — наличие другого клонального маркера\*\* или отсутствие малого реактивного ретикулинового фиброза КМ\*\*\*.

## Малые критерии

**Наличие по крайней мере одного из следующих критериев, подтвержденных при двух последовательных оценках:**

- (a) анемия, не связанная с сопутствующим заболеванием;
- (b) лейкоцитоз  $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ ;
- (c) спленомегалия, выявляемая при пальпации;
- (d) повышение уровня ЛДГ выше верхней границы нормальных значений.

\* В соответствии с полуколичественной оценкой фиброза КМ с небольшими изменениями в отношении коллагена и остеосклероза (примечания к слайду).

\*\* При отсутствии любой из трех больших клональных мутаций поиск самой частой сопутствующей мутации (например, *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*) помогает определить клональный характер заболевания.

\*\*\* Малый (1-й степени) ретикулиновый фиброз вследствие инфекции, аутоиммунного заболевания или других хронических воспалительных состояний, волосатоклеточного лейкоза или других лимфоидных новообразований, метастатических злокачественных новообразований или токсических (хронических) миелопатий.

# ПМФ с явными клиническими проявлениями (пересмотр диагностических критериев ВОЗ от 2016 г.)

Диагностика ПМФ с явными клиническими проявлениями требует соответствия всем трем основным критериям, а также одному малому критерию.

## Основные критерии

- (1) Наличие пролиферации и атипии мегакариоцитов в сочетании с ретикулиновым и (или) коллагеновым фиброзом 2 или 3-й степени\*.
- (2) Несоответствие критериям ВОЗ ЭТ, ИП, *BCR-ABL 1+* ХМЛ, миелодиспластических синдромов и других миелоидных новообразований.
- (3) Наличие мутаций *JAK2*, *CALR* или *MPL*, а при отсутствии данных мутаций — наличие другого клонального маркера\*\* или отсутствие реактивного миелофиброза\*\*\*.

## Малому критерию

Наличие по крайней мере одного из следующих критериев, подтвержденных при двух последовательных оценках:

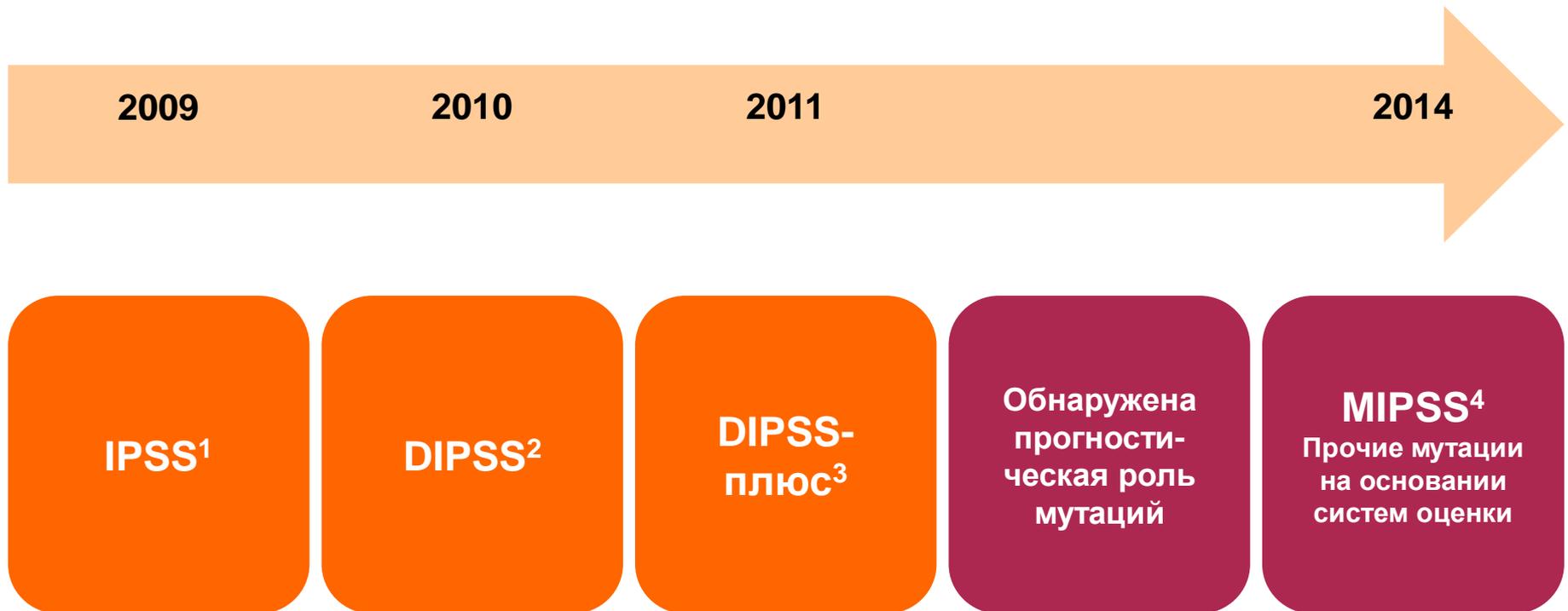
- (a) анемия, не связанная с сопутствующим заболеванием;
- (b) лейкоцитоз  $> 11 \times 10^9/\text{л}$ ;
- (c) спленомегалия, выявляемая при пальпации;
- (d) повышение уровня ЛДГ выше верхней границы нормальных значений.
- (e) лейкоэритробластоз.

\* В соответствии с полуколичественной оценкой фиброза КМ с небольшими изменениями в отношении коллагена и остеосклероза (примечания к слайду).

\*\* При отсутствии любой из трех больших клональных мутаций поиск самой частой сопутствующей мутации (например, *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*) помогает определить клональный характер заболевания.

\*\*\* Фиброз КМ (костного мозга) вследствие инфекции, аутоиммунного заболевания или других хронических воспалительных состояний, волосатоклеточного лейкоза или других лимфоидных новообразований, метастатических злокачественных новообразований или токсических (хронических) миелопатий.

# Прогностические системы оценки МФ



IPSS — международная прогностическая система оценки;

D — динамическая;

M — генетическая с дополнением о данных о мутации.

# Прогностические системы оценки МФ (индексов IPSS, DIPSS, DIPSS-плюс)

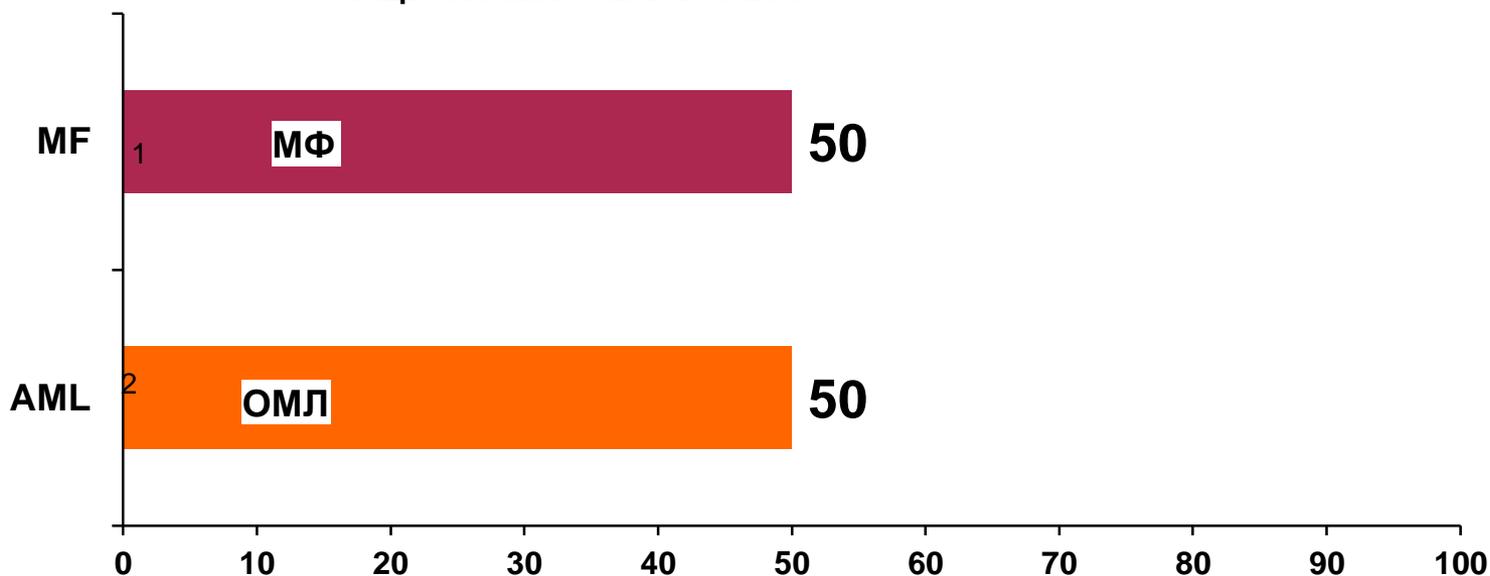
Прогностический фактор	IPSS <sup>1</sup>	DIPSS <sup>2</sup>	DIPSS-плюс <sup>3</sup>
Возраст > 65 лет	+	+	DIPSS промежуток-1 = + DIPSS промежуток-2 = ++ DIPSS высокий = +++
Системные симптомы	+	+	
Гемоглобин < 10 г/дл	+	++	
Лейкоциты > 25 × 10 <sup>9</sup> /л	+	+	
Бласты в крови ≥ 1 %	+	+	
Тромбоциты < 100 × 10 <sup>9</sup> /л			+
Необходимость в трансфузии эритроцитов			+
Неблагоприятный кариотип (+8, -7/7q-, -5/5q, i17q, 12p-, 11q23 перестр.)			+

«+» = 1 балл

# ! Симптомы МФ влияют на качество жизни пациента в той же степени, что и симптомы ОМЛ

- Поскольку МФ — это хроническое заболевание, пациенты могут страдать от выраженного снижения качества жизни на протяжении нескольких лет.

Общая срединная оценка качества жизни, указываемая пациентами с МФ и ОМЛ\*



\* Оценка при помощи Опросника качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ)-С30.

# Существует несколько способов оценки тяжести симптомов при МФ

- Общий индекс симптомов формы оценки симптомов при миелопролиферативном новообразовании (**MPN-SAF TSS** или **MPN 10**).
  - Переносимость физической нагрузки/двигательная активность по данным теста с 6-минутной ходьбой (**6MWT**).
  - Общее состояние по шкале Восточной кооперированной онкологической группы (**ECOG**).
  - Опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (**EORTC QLQ C30**).
  - Опросник оценки здоровья (**HAQ**).
  - Функциональная оценка терапии рака: симптомы лимфомы (**FACT-LymS**).
  - Общее впечатление пациента об изменениях (**PGIC**).
-

# MPN-SAF TSS: история разработки

(общий индекс симптомов формы оценки симптомов при миелопролиферативном новообразовании (МПН))

MF-SAF<sup>1</sup>



MPN-SAF<sup>2</sup>



MPN-SAF TSS  
(MPN 10)<sup>3</sup>

- Опросник из 17 пунктов
- Использовался в исследовании COMFORT-I

- Опросник из 18 пунктов
- Расширен для охвата всех случаев МПН

- Опросник из 10 пунктов
- Сокращенная версия, которая оценивает самые репрезентативные и клинически значимые симптомы МПН

**SAF TSS — общий индекс симптомов формы оценки симптомов**

# MPN-SAF TSS (MPN 10)

- MPN-SAF TSS (MPN 10) рассчитывается как средний индекс 10 пунктов по шкале от 0 до 10.
- В рамках опросников оценивали утомляемость, концентрацию, чувство быстрого насыщения, отсутствие физической активности, ночную потливость, зуд, боль в костях, дискомфорт в животе, снижение массы тела и лихорадку.
- Четкая, валидная и точная оценка бремени симптомов МПН, которая показала пригодность в клинической практике в ходе самого крупного до настоящего времени проспективного исследования симптомов МПН (n = 1408).
- Тесная корреляция с общим качеством жизни и данными опросника EORTC QLQC30 во всех функциональных шкалах, кроме социальной функции.

**MPN 10 KNOW YOUR SCORE** Name: \_\_\_\_\_  
Date: \_\_\_\_\_

Fill out the form below to track the burden of your symptoms.  
**Symptom: 1 to 10, 0 if absent and 10 being worst imaginable**

Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your WORST level of fatigue during the past 24 hours

Fatigue	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENT)											(WORST IMAGINABLE)

Circle the one number that describes how much difficulty you have had with each of the following symptoms during the past week

Filling up quickly when you eat (early satiety)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENT)											(WORST IMAGINABLE)

Abdominal discomfort	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENT)											(WORST IMAGINABLE)

Inactivity	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENT)											(WORST IMAGINABLE)

Problems with concentration - compared to before my diagnosis	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENT)											(WORST IMAGINABLE)

Night sweats	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENT)											(WORST IMAGINABLE)

Itching (pruritus)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENT)											(WORST IMAGINABLE)

Bone pain (diffuse, not joint pain or arthritis)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENT)											(WORST IMAGINABLE)

Fever (> 37.8°C or 100°F)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENT)											(DAILY)

Unintentional weight loss last 6 months	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ABSENT)											(WORST IMAGINABLE)

To help you get a clear overall picture of how you are feeling, you can add up all your scores to calculate your **Total Symptom Score**. **Total:**

You can also fill in this form and find more expert information about myeloproliferative neoplasms online at [www.spottightonMPN.com](http://www.spottightonMPN.com)

Adapted from Symptom Burden Form # 1, Dana-Farber Cancer Institute

SAF — форма оценки симптомов; EORTC QLQ — Опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака.

# Тяжесть и частота симптомов по данным MPN-10 при МФ

Симптом	ЭТ (n = 874)		ИП (n = 729)		МФ (n = 486)		Всего (n = 2089)	
	Среднее значение (СО, стандартное отклонение)	Частота (%)*	Среднее значение (СО, стандартное отклонение)	Частота (%)*	Среднее значение (СО, стандартное отклонение)	Частота (%)*	Среднее значение (СО, стандартное отклонение)	Частота (%)*
Наибольшая утомляемость (опросник BFI — Краткий опросник для оценки утомляемости, 1 пункт)	3,9 (2,9)	84	4,2 (2,9)	85	4,9 (2,8)	94	4,3 (2,9)	87
Чувство быстрого насыщения	2,1 (2,6)	56	2,4 (2,7)	60	3,2 (3,0)	74	2,4 (2,8)	61
Дискомфорт в животе	1,6 (2,3)	48	1,6 (2,3)	48	2,6 (2,8)	65	1,8 (2,5)	52
Отсутствие активности	1,9 (2,5)	54	2,4 (2,8)	60	3,3 (3,0)	76	2,4 (2,7)	61
Концентрация внимания	2,2 (2,7)	58	2,6 (2,8)	62	2,8 (2,9)	68	2,5 (2,8)	62
Ночная потливость	1,9 (2,7)	47	2,1 (2,8)	52	2,9 (3,2)	63	2,2 (2,9)	53
Зуд	1,7 (2,6)	46	2,7 (3,9)	62	2,1 (2,9)	52	2,1 (2,9)	53
Боли в костях	1,7 (2,6)	45	2,0 (2,8)	48	2,2 (2,9)	53	1,9 (2,7)	48
Лихорадка	0,4 (1,2)	17	0,4 (1,2)	19	0,6 (1,6)	24	0,5 (1,3)	19
Снижение массы тела	0,9 (2,0)	28	1,2 (2,2)	33	2,2 (3,1)	47	1,3 (2,4)	34
<b>MPN 10</b>	<b>18,3 (15,4)</b>	<b>—</b>	<b>21,6 (16,7)</b>	<b>—</b>	<b>26,6 (18,0)</b>	<b>—</b>	<b>21,4 (16,8)</b>	<b>—</b>

Тяжесть симптомов оценивали по шкале от 0 (отсутствует/наилучший возможный вариант) до 10 (наихудший возможный вариант). Индекс MPN-SAF TSS имеет возможный диапазон от 0 до 100, причем 100 отражает наибольшую тяжесть симптомов.\* Индекс > 0, BFI — краткий опросник утомляемости.

# Выводы исследования LANDMARK: большое значение имеет информирование пациентов врачами о симптомах МПН и целях лечения

- У многих пациентов с МФ, ИП и ЭТ отмечаются очень тяжелые симптомы, которые снижают их качество жизни.
- Симптомы МПН часто влияют на трудоспособность пациентов и препятствуют выполнению повседневной деятельности, независимо от категории риска.
- Многие пациенты не считали, что их симптомы были связаны с МПН.



**Пациенты и врачи должны обсуждать тяжесть симптомов и цели лечения для улучшения качества жизни у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями**

# **Опросник оценки симптомов миелопролиферативных новообразований MPN-10**



# MPN - 10

Это простой в использовании инструмент контроля **10** наиболее клинически значимых симптомов, влияющих на качество жизни больных с миелопролиферативными новообразованиями



Слабость



Ночная потливость



Ощущение быстрого наполнения желудка



Кожный зуд



Неприятные ощущения в животе



Боль в костях



Вялость, апатия



Повышение температуры



Проблемы с Концентрацией внимания



Снижение массы тела

Имя: Иванов Иван Иванович

Дата: 15.06.2018 г.

Заполните бланк ниже, чтобы оценить влияние симптомов заболевания.

**Симптом: от 1 до 10, 0 — отсутствие, 10 — максимальная возможная степень тяжести**

Оцените слабость (усталость, утомляемость), обведя одну цифру, которая наиболее соответствует НАИВЫСШЕМУ уровню усталости за последние 24 часа

Утомляемость	0	1	2	3	4	<b>5</b>	6	7	8	9	10
(ОТСУТСТВИЕ)											(МАКСИМАЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ)

Обведите одну цифру, которая соответствует степени выраженности каждого из нижеперечисленных симптомов в течение предыдущей недели.

Чувство быстрого насыщения во время еды	0	1	2	3	<b>4</b>	5	6	7	8	9	10
(ОТСУТСТВИЕ)											(МАКСИМАЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ)

Дискомфорт в животе	0	1	<b>2</b>	3	4	5	6	7	8	9	10
(ОТСУТСТВИЕ)											(МАКСИМАЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ)

Апатия	0	1	2	<b>3</b>	4	5	6	7	8	9	10
(ОТСУТСТВИЕ)											(МАКСИМАЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ)

Проблемы с концентрацией внимания — по сравнению с состоянием до установления диагноза	0	<b>1</b>	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ОТСУТСТВИЕ)											(МАКСИМАЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ)

Ночная потливость	0	1	<b>2</b>	3	4	5	6	7	8	9	10
(ОТСУТСТВИЕ)											(МАКСИМАЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ)

Зуд	0	<b>1</b>	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ОТСУТСТВИЕ)											(МАКСИМАЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ)

Боль в костях (разлитая, не относится к боли в суставах или артриту)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ОТСУТСТВИЕ)											(МАКСИМАЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ)

Лихорадка (≥ 38°C или 100°F)	0	<b>1</b>	2	3	4	5	6	7	8	9	10
(ОТСУТСТВИЕ)											(МАКСИМАЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ)

Непреднамеренное снижение массы тела в течение последних 6 месяцев	0	1	2	3	<b>4</b>	5	6	7	8	9	10
(ОТСУТСТВИЕ)											(МАКСИМАЛЬНАЯ СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ)

Чтобы получить четкую общую картину своего самочувствия, вы можете сложить все показатели и рассчитать общую оценку симптомов.

Всего: 

2
3

**СОВЕТ!**

Сделайте копии бланков и таблицы для отслеживания динамики ДО заполнения

**Узнайте свои баллы ШАГ 2**

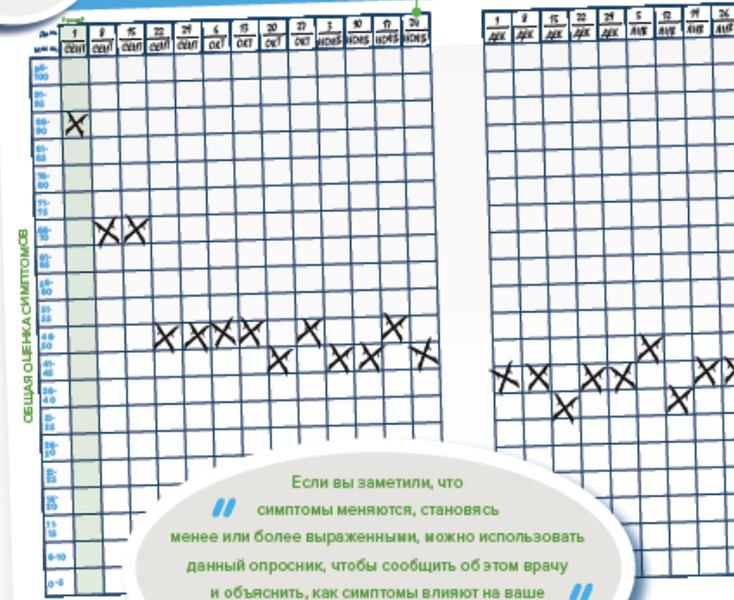
Теперь, когда вы начали отслеживать свои симптомы, вы можете наблюдать за тем, как они изменяются с течением времени.

Ставьте оценку для каждого отдельного симптома, чтобы получить общую оценку симптомов в баллах, которую можно заносить каждую неделю в таблицу для отслеживания динамики на странице 32. Вы можете взять эту брошюру на прием к врачу, чтобы показать результаты, — она поможет вам рассказать о самочувствии. Описываемая вами динамика также помогает врачу лучше понять, насколько эффективен ваш текущий план лечения.

Чтобы не забывать заполнять бланк, попытайтесь делать это в один и тот же день недели.

**ШАГ 2**

Используйте разные цвета для отслеживания динамики, чтобы рассказать врачу об изменениях симптомов с течением времени



Если вы заметили, что симптомы меняются, становясь менее или более выраженными, можно использовать данный опросник, чтобы сообщить об этом врачу и объяснить, как симптомы влияют на ваше состояние в повседневной жизни

Профессор Харрисон консультант-гематолог



# NCCN Guidelines Version 2.2018

## Myeloproliferative Neoplasms

### NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

#### MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM SYMPTOM ASSESSMENT FORM TOTAL SYMPTOM SCORE (MPN-SAF TSS; MPN 10)<sup>2</sup> (Recommended for monitoring symptoms during the course of treatment)

Symptom	1 to 10 (0 if absent) ranking 1 is most favorable and 10 least favorable
Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your WORST level of fatigue during past 24 hours	(No Fatigue) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)

Circle the one number that describes, during the past week, how much difficulty you have had with each of the following symptoms

Filling up quickly when you eat (early satiety)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Abdominal discomfort	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Inactivity	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Problems with concentration-compared to prior to my MPD	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Numbness/Tingling (in my hands and feet)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Night sweats	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Itching (pruritus)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Bone pain (diffuse not joint pain or arthritis)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Fever (>100 F)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Daily)
Unintentional weight loss last 6 months	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)

<sup>2</sup>Reproduced with permission from Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. J Clin Oncol 2012;30:4098-4103.

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1.  
 All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# Преимущества опросника MPN-10

- Заполнение опросника занимает около 5 минут, сокращает время приема пациента
- Возможность выполнения без присутствия врача, 1 раз в неделю и сообщение результатов дистанционно
- Наглядное представление субъективных симптомов в виде количественной оценки (баллы)
- Наблюдение за динамикой состояния больного, своевременная смена тактики лечения



# Symptom Burden As Primary Driver for Therapy in Patients with Myelofibrosis: An Analysis By MPN International Quality of Life Study Group



Robyn M. Scherber, MD, MPH<sup>1</sup>, Holly Geyer, MD<sup>1</sup>, Heidi Kelesik<sup>1</sup>, Amylou Constance Dwork, PhD<sup>1</sup>, Jean-Jacques Kluza, MD, PhD<sup>1</sup>, Stefan Stiel<sup>2</sup>, Zhiyan Xiao, DO<sup>3</sup>, Sonja Zweglinger, MD, PhD<sup>4</sup>, Federico Beckmann<sup>5</sup>, Ana Kerguelen Fuentes<sup>6</sup>, Dolores Hernandez-Maraver, PhD<sup>7</sup>, Konstanze D'haese MD<sup>8</sup>, Deepthi Reddy<sup>9</sup>, Pablo J. Meix, MD<sup>10</sup>, Carlos Besses<sup>11</sup>, Francisco Cervantes, MD, PhD<sup>12</sup>, Peter L. Johnson, MD, PhD<sup>13</sup>, Bjorn Andersson, MD PhD<sup>14</sup>, Alessandro Rambaldi, MD<sup>15</sup>, Tadahiko Babui, MD<sup>16</sup>, Karin Bonaldi<sup>17</sup>, Andreas Teller, MD<sup>18</sup>, Françoise Boyer, MD<sup>19</sup>, Gabriel Elianne, MD, PhD<sup>20</sup>, Jean-Christophe Lecoq<sup>21</sup>, Dana Raiter<sup>22</sup>, Jean Roy, MD<sup>23</sup>, Juan-Tzwei Chen<sup>24</sup>, Norman M. Waldenström, MD<sup>25</sup>, Giovanni Barosi, MD<sup>26</sup>, Marie Tsimaraki<sup>27</sup>, Robert Pisker-Glebe, MD, PhD, DSc<sup>28</sup>, Gunnar Braggard, MD, PhD<sup>29</sup>, Zifeng Xu, MD<sup>30</sup>, Yu Zhang, BS<sup>31</sup>, Xijian Sun, MD<sup>32</sup>, Junqing Xu<sup>33</sup>, Peihong Zhang<sup>34</sup>, Peter A. H. Bakker<sup>35</sup>, Suzan Commandeur<sup>36</sup>, Harry C. Schouten, MD, PhD<sup>37</sup>, Heike L. Pan, PhD<sup>38</sup>, Martin Grasshaimer, MD<sup>39</sup>, Frank Stegelmann, MD<sup>40</sup>, Thomas Lehmann<sup>41</sup>, Alessandro M. Vignuzzi, MD<sup>42</sup>, Francesco Passamonti, MD<sup>43</sup>, Jan Semmler, MD, PhD<sup>44</sup>, Keith Cannon, MD<sup>45</sup>, Xijian Sun, MD<sup>46</sup>, Junqing Xu<sup>47</sup>, Peihong Zhang<sup>48</sup>, Zifeng Xu<sup>49</sup> and Ruben A. Mesa, MD<sup>50</sup>

<sup>1</sup> Hematology and Oncology, Oregon Health and Sciences University, Portland, OR; <sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ; <sup>3</sup> Department of Hematology, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; <sup>4</sup> Hôpital Saint-Jacques/Université Paris Descartes, Paris, France; <sup>5</sup> Hematology Department, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, Netherlands; <sup>6</sup> Institut d'Hematologia i Oncologia Clínica, Universitat de València, Valencia, Spain; <sup>7</sup> Instituto de Hematología y Oncología Clínica, Universidad de Chile, Santiago, Chile; <sup>8</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>9</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>10</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>11</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>12</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>13</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>14</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>15</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>16</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>17</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>18</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>19</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>20</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>21</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>22</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>23</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>24</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>25</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>26</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>27</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>28</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>29</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>30</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>31</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>32</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>33</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>34</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>35</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>36</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>37</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>38</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>39</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>40</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>41</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>42</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>43</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>44</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>45</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>46</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>47</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>48</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>49</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; <sup>50</sup> Institut für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany

## Оценка симптомов заболевания как критерий необходимости назначения таргетной терапии

Пациенты, страдающие МФ и отметившие более 5 баллов по шкале MPN -10 одного из симптомов и/или имеющие общий балл более или равным 20 имеют показания к назначению таргетной терапии, так же, как и больные с высоким риском по прогностической шкале DIPSS

### MF Laboratory Values

- For those meeting criteria for a worst symptom greater than 5, mean WBC was 11.7 vs 9.1 x 10<sup>9</sup>/L (p=0.025) and platelet count was 238.7 versus 329.1 (p=0.023).
- For those meeting criteria for a TSS greater than or equal to 20, mean WBC was 11.8 vs 9.5 x 10<sup>9</sup>/L (p=0.04). For individuals meeting both criteria, mean WBC was 11.9 vs 9.5 x 10<sup>9</sup>/L (p=0.034).
- The presence of peripheral blasts were significantly more common in patients with an individual worst symptom score greater than 5 (p=0.0364).
- Hemoglobin level was not significantly associated with symptom criteria for any cutoffs.

# MPN 10 – инструмент для оценки ответа

Bone marrow: \* Age-adjusted normocellularity; <5% blasts; ≤grade 1 MF†, and peripheral blood: Hemoglobin ≥85 but <100 g/L and <UNL; neutrophil count ≥ $1 \times 10^9$ /L and <UNL; platelet count ≥50, but <100  $\times 10^9$ /L and <UNL; <2% immature myeloid cells‡ and

Clinical: Resolution of disease symptoms; spleen and liver not palpable; no evidence of EMH

## Clinical improvement (CI)

The achievement of anemia, spleen or symptoms response without progressive disease or increase in severity of anemia, thrombocytopenia, or neutropenia§

## Anemia response

Transfusion-independent patients: a ≥20 g/L increase in hemoglobin level||

Transfusion-dependent patients: becoming transfusion-independent¶

## Spleen response#

A baseline splenomegaly that is palpable at 5-10 cm, below the LCM, becomes not palpable\*\* or

A baseline splenomegaly that is palpable at >10 cm, below the LCM, decreases by ≥50%\*\*

A baseline splenomegaly that is palpable at <5 cm, below the LCM, is not eligible for spleen response

A spleen response requires confirmation by MRI or computed tomography showing ≥35% spleen volume reduction

## Symptoms response

A ≥50% reduction in the MPN-SAF TSS††

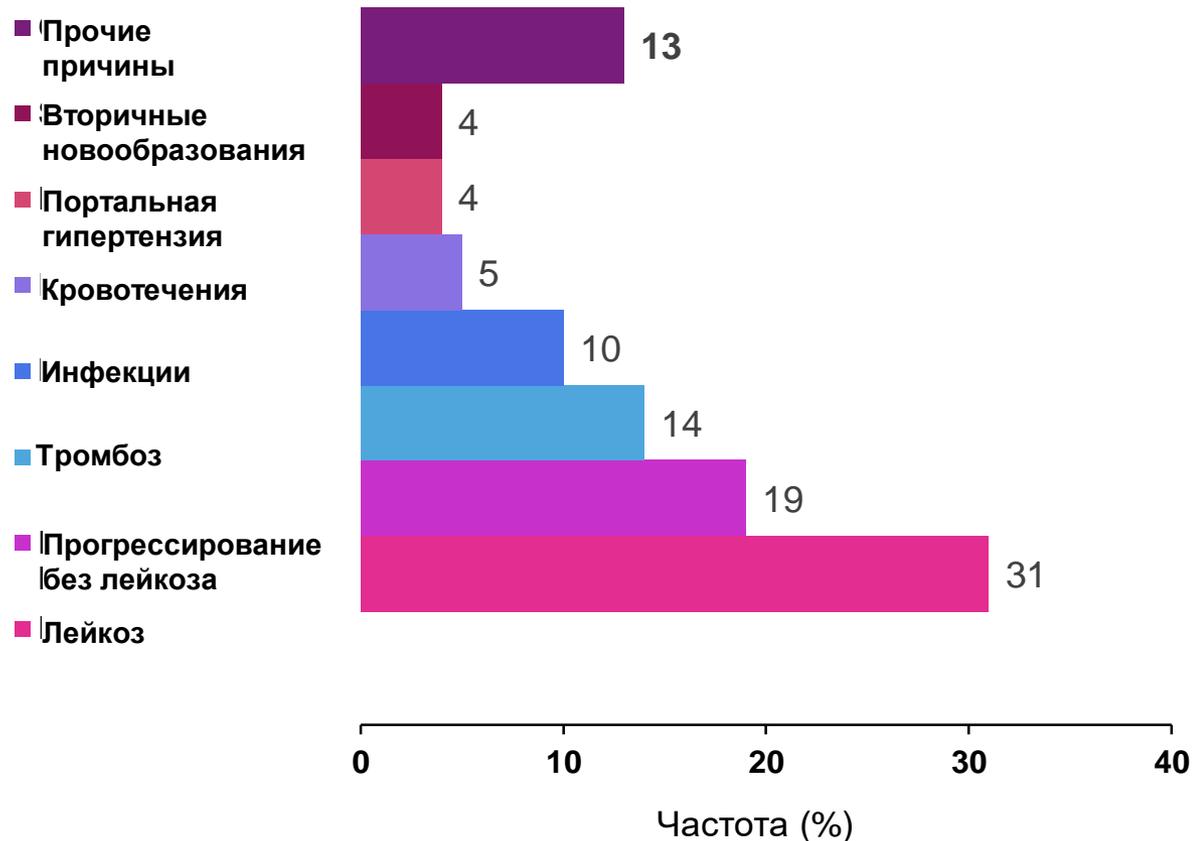
## Progressive disease‡‡

Appearance of a new splenomegaly that is palpable at least 5 cm below the LCM or

A ≥100% increase in palpable distance, below LCM, for baseline splenomegaly of 5-10 cm or

# Множественные осложнения определяют различные причины летальных исходов при МФ

- Риск смерти у пациентов с МФ превышает таковой в общей популяции на 40 % через 5 лет после диагностирования и на 60% через 10 лет после диагностирования
- Медиана выживаемости с момента установления диагноза составляет 5,7 года во всех группах риска IPSS
- 10-летний риск трансформации в ОМЛ=8–23%.
- Ожидаемая медиана выживаемости после трансформации в ОМЛ составляет менее 3 месяцев.



# Цели лечения при МФ

тактические



Снижение объема/размера  
селезенки

Улучшение симптомов и  
качества жизни

Улучшение показателей  
крови

Профилактика осложнений  
(например, экстрамедуллярный  
гемопоз, кровотечение, тромбоз)

стратегические



Увеличение выживаемости  
без прогрессирования

Увеличение общей  
выживаемости

Нормализация фиброза  
костного мозга

Стабилизация заболевания

# Ответ на лечение при МФ (критерии IWG-MRT и пересмотренные критерии ELN): клинический

Категория ответа	Критерий ответа (продолжительностью $\geq 12$ недель)
Клиническое улучшение	<ul style="list-style-type: none"><li>• Достижение ответа со стороны анемии, селезенки или симптомов без прогрессирования заболевания <b>или</b> увеличение тяжести анемии, тромбоцитопении или нейтропении.</li></ul>
Ответ со стороны анемии	<ul style="list-style-type: none"><li>• Пациенты без зависимости от трансфузии: увеличение уровня гемоглобина <math>\geq 20</math> г/л.  </li><li>• Пациенты с зависимостью от трансфузии: достижение отсутствия зависимости от трансфузии.¶</li></ul>
«Ответ» со стороны селезенки	<ul style="list-style-type: none"><li>• Спленомегалия на исходном уровне, которая определяется при пальпации на 5–10 см ниже края левой реберной дуги, перестает определяться при пальпации.** <b>ИЛИ</b></li><li>• Спленомегалия на исходном уровне, которая определяется при пальпации на расстоянии <math>&gt; 10</math> см ниже края левой реберной дуги, уменьшается на 50 % и более.**</li><li>• Спленомегалия на исходном уровне, которая определяется при пальпации на расстоянии <math>&lt; 5</math> см ниже края левой реберной дуги, не пригодна для оценки ответа со стороны селезенки.</li><li>• Ответ со стороны селезенки требует подтверждения результатами МРТ или компьютерной томографии с обнаружением уменьшения объема селезенки <math>\geq 35</math> %.</li></ul>
Симптоматический ответ на терапию	<ul style="list-style-type: none"><li>• Снижение индекса MPN-SAF TSS <math>\geq 50</math> % ††</li></ul>

LCM — левый край реберной дуги

# Ответ на лечение при МФ (критерии IWG-MRT и пересмотренные критерии ELN): общие данные (1)

Категория ответа	Критерий ответа (продолжительностью ≥ 12 недель)
Полная ремиссия (ПР)	<ul style="list-style-type: none"><li>Костный мозг:* скорректированная по возрасту нормальная клеточность; &lt; 5 % бластов; МФ ≤ 1-й степени. † <b>И</b></li><li>Периферическая кровь: гемоглобин ≥ 100 г/л и &lt; ВГН; число нейтрофилов ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; число тромбоцитов ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; &lt; 2 % незрелых миелоидных клеток. ‡ <b>И</b></li><li>Клинические признаки: разрешение симптомов заболевания; селезенка и печень не определяются при пальпации; отсутствие признаков ЭМГ.</li></ul>
Частичная ремиссия (ЧР)	<ul style="list-style-type: none"><li>Периферическая кровь: гемоглобин ≥ 100 г/л и &lt; ВГН; число нейтрофилов ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; число тромбоцитов ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; &lt; 2 % незрелых миелоидных клеток. ‡ <b>И</b></li><li>Клинические признаки: разрешение симптомов заболевания; селезенка и печень не определяются при пальпации; отсутствие признаков ЭМГ. <b>ИЛИ</b></li><li>Костный мозг:* скорректированная по возрасту нормальная клеточность; &lt; 5 % бластов; МФ ≤ 1-й степени†, а также показатели в периферической крови: гемоглобин ≥ 85 и &lt; 100 г/л, а также &lt; ВГН; число нейтрофилов ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; число тромбоцитов ≥ 50, но &lt; 100 × 10<sup>9</sup>/л и &lt; ВГН; &lt; 2 % незрелых миелоидных клеток. ‡ <b>И</b></li><li>Клинические признаки: разрешение симптомов заболевания; селезенка и печень не определяются при пальпации; отсутствие признаков ЭМГ.</li></ul>
Прогрессия заболевания	<ul style="list-style-type: none"><li>Появление новых признаков спленомегалии, которая определяется при пальпации по крайней мере на 5 см ниже края левой реберной дуги. <b>ИЛИ</b></li><li>Увеличение определяемого при пальпации расстояния от нижнего края левой реберной дуги ≥ 100 % для спленомегалии на исходном уровне 5–10 см. <b>ИЛИ</b></li><li>Увеличение определяемого при пальпации расстояния от нижнего края левой реберной дуги на 50 % для спленомегалии на исходном уровне &gt; 10 см. <b>ИЛИ</b></li><li>Лейкемическая трансформация, которая подтверждается числом бластов в костном мозге ≥ 20 %. <b>ИЛИ</b></li><li>Содержание бластов периферической крови ≥ 20 % в сочетании с абсолютным числом бластов ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/л продолжительностью по крайней мере 2 недели</li></ul>

ЭМГ — экстрamedуллярный гемопоэз; LCM — левый край реберной дуги;

ВГН — верхняя граница нормы.

Данные критерии были определены в контексте клинических исследований и не прошли валидацию в клинической практике, а также в рамках рутинного использования при лечении.

# Ответ на лечение при МФ (критерии IWG-MRT и пересмотренные критерии ELN): общие данные(2)

Категория ответа	Критерий ответа (продолжительностью $\geq 12$ недель)
Стабильное заболевание	<ul style="list-style-type: none"><li>• Не принадлежит к любой из перечисленных выше категорий ответа.</li></ul>
Частичная ремиссия	<ul style="list-style-type: none"><li>• Отсутствие соответствия критериям по крайней мере КУ после достижения ПР, ЧР или КУ. <b>ИЛИ</b></li><li>• Утрата ответа со стороны анемии продолжительностью по крайней мере 1 месяц. <b>ИЛИ</b></li><li>• Утрата ответа со стороны селезенки продолжительностью не менее 1 месяца.</li></ul>

# Ответ на лечение при МФ (критерии IWG-MRT и пересмотренные критерии ELN): цитогенетический и молекулярный

Категория ответа	Критерий ответа (продолжительностью $\geq 12$ недель)
<b>Цитогенетическая ремиссия</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Для оценки цитогенетического ответа требуется анализ по крайней мере 10 метафаз с необходимостью подтверждения по данным повторного тестирования в течение 6-месячного диапазона.</li><li>• ПР: устранение существовавшего ранее отклонения.</li><li>• ЧР: снижение патологических метафаз <math>\geq 50</math> % (частичный ответ применим только для пациентов с наличием по крайней мере 10 патологических метафаз на исходном уровне).</li></ul>
<b>Молекулярная ремиссия</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Оценка молекулярного ответа должна проводиться с использованием гранулоцитов периферической крови, что требует подтверждения при повторного тестирования в течение 6-месячного диапазона.</li><li>• ПР: устранение существовавшего ранее отклонения.</li><li>• ЧР: снижение нагрузки аллеля <math>\geq 50</math> % (частичный ответ применим только к пациентам с нагрузкой мутантного аллеля на исходном уровне не менее 20 %).</li></ul>
<b>Цитогенетический/молекулярный рецидив</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Повторное развитие имеющегося ранее цитогенетического или молекулярного отклонения с подтверждением при повторном тестировании.</li></ul>

# Обзор стандартной терапии

- ✓ Трансфузия
- ✓ Спленэктомия
- ✓ Облучение
- ✓ Андрогены: даназол
- ✓ Кортикостероиды: преднизон, дексаметазон
- ✓ Циторедуктивная химиотерапия: производные гидроксимочевины, мелфалан, бусульфан, азацитидин
- ✓ Препараты, индуцирующие эритропоз: rHuEpo, дарбепозин-альфа
- ✓ Иммуномодуляторы: леналидомид, талидомид
- ✓ Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ )

## Ограничения фармакотерапии:

- Использование по неодобренным показаниям, за исключением производных гидроксимочевины и бусульфана, которые одобрены в некоторых странах.
- Ограниченная эффективность.
- Неблагоприятный профиль побочных эффектов.
- Не влияет на течение заболевания.

# Частые варианты применения обычной терапии

## Спленомегалия +/- симптомы

- Спленэктомия
- Облучение селезенки
- Гидроксимочевина, бусульфан
- Иммуномодуляторы

## Системные симптомы

- Кортикостероиды
- Иммуномодуляторы
- Циторедуктивная химиотерапия

## Отклонения от нормы показателя числа клеток крови

- Анемия: трансфузии, эритропоэтин, андрогены, кортикостероиды, иммуномодуляторы (+/- кортикостероиды)
- Тромбоцитопения: иммуномодуляторы
- Лейкоцитоз или тромбоцитоз: производные гидроксимочевины

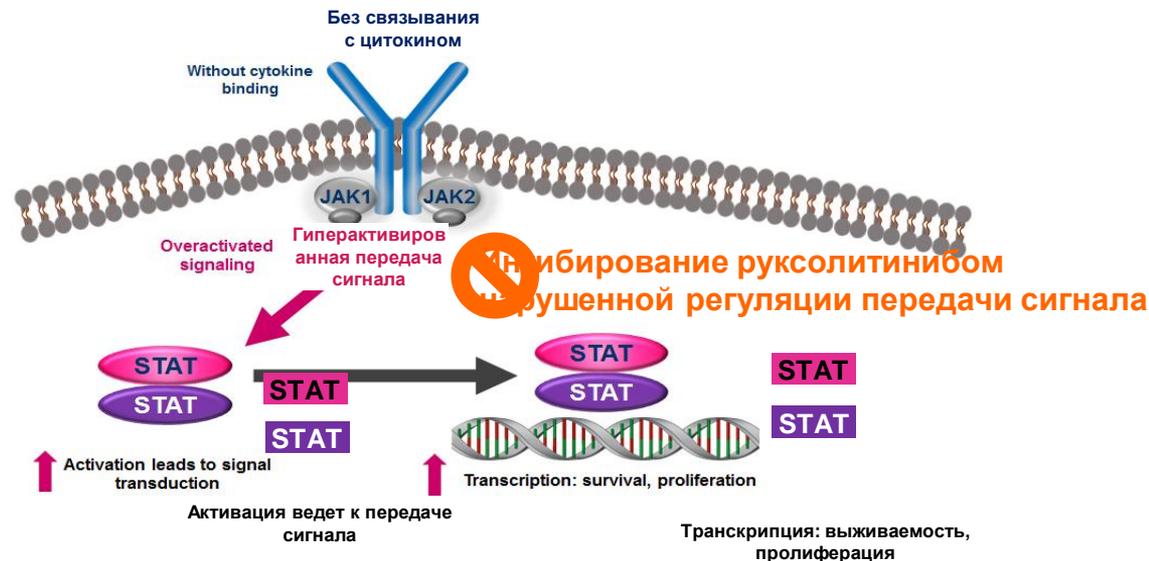
# Аллогенная трансплантация стволовых клеток (алло ТСК) при МФ

- Предназначена для пациентов в возрастной группе трансплантации<sup>1,2</sup>
  - Традиционно ограничена пациентами младше 60 лет, поэтому большинство пациентов не являются кандидатами для трансплантации (медиана возраст при диагностике МФ — 67 лет).
  - Идентичные по критериям HLA родные братья и сестры, хотя все чаще используются СНД и НСРД.
  - Обоснованное общее состояние и отсутствие запрещенных сопутствующих заболеваний.
- Характеристики, связанные с МФ:<sup>1,2</sup>
  - DIPSS промежуточный-2/высокий-риск.
  - DIPSS промежуточный 1?
    - Высокий риск по данным цитогенетического исследования.
    - Тяжелая цитопения:
      - Зависимость от трансфузии (отсутствие ответа на стандартную терапию).
      - Тяжелая тромбоцитопения.
      - ?Высокий риск мутаций.
- Высокая связанная с трансплантацией смертность в связи с острой и хронической РТПХ. Расчетная 1-летняя связанная с лечением смертность: примерно 30 %.<sup>3-6</sup>
  - ОВ при использовании алло-ТСК: составила примерно 50 %.<sup>3-5</sup>

РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; HLA — антиген лейкоцитов человека; НСРД — несовместимый родственный донор; СНД — совместимый неродственный донор.

# Передача сигнала JAK при МФ и механизм действия руксолитиниба

- Нарушение регуляции передачи сигнала JAK — это отличительный признак МФ, ведущий к злокачественной клеточной пролиферации (формирование патологических мегакариоцитов) увеличению количества цитокинов, а также прогрессирующему фиброзу костного мозга.
- Руксолитиниб ( $C_{17}H_{21}N_6O_4P$ ) — это мощный пероральный селективный ингибитор JAK1 и JAK2.
- Воздействует на сигнальные пути JAK, нарушение регуляции которых представляет собой ключевую основу патогенеза



# Исследования COMFORT

## COMFORT-I

Пациенты с  
МФ  
N = 309

Рандомизи-  
рованы  
1:1

Руксолитиниб 15  
или 20 мг 2 р/д

Плацебо 2 р/д

## COMFORT-II

Пациенты с  
МФ  
N = 219

Рандомизи-  
рованы  
2:1

Руксолитиниб 15  
или 20 мг 2 р/д

Наилучшая  
доступная  
терапия (НДТ)

- **Первичная конечная точка**
  - Доля пациентов с достижением снижения объема селезенки  $\geq 35\%$  от исходного уровня до 24-й недели по данным МРТ или КТ.
- **Вторичные конечные точки**
  - Продолжительность снижения объема селезенки.
  - Доля пациентов со снижением общего индекса симптомов на 50 % или более от исходного уровня до 24-й недели, по результатам оценки шкалой MS-SAF (версии 2.0).
  - Общая выживаемость (ОВ).

- **Первичные конечные точки**
  - Доля пациентов со снижением объема селезенки  $\geq 35\%$  от исходного уровня до 48-й недели, по данным оценки МРТ или КТ.
- **Вторичные конечные точки**
  - **Основная:** достижение снижения объема селезенки  $\geq 35\%$  от исходного уровня на 24-й неделе.
  - Продолжительность снижения объема селезенки  $\geq 35\%$ .
  - Время достижения уменьшения объема селезенки  $\geq 35\%$ .
  - Выживаемость без прогрессирования.
  - Выживаемость без лейкоза.
  - Общая выживаемость (ОВ).
  - Изменения гистоморфологии костного мозга.

BAT — наилучшая доступная терапия.

# COMFORT-I: основные аспекты

## План

Двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы

## Места проведения

89 центров в Соединенных Штатах Америки, Австралии и Канаде

## Критерии пригодности для участия в исследовании

- ПМФ, МФ после ИП, МФ после ЭТ.
- IPSS — промежуточный-2 или высокий риск
- Ожидаемая продолжительность жизни  $\geq 6$  месяцев.
- Общее состояние по шкале ECOG  $\leq 3$ .
- Спленомегалия, определяемая при пальпации на расстоянии  $\geq 5$  см ниже края левой реберной дуги.
- Число тромбоцитов:  $> 100 \times 10^9/\text{л}$ .
- Уровень периферических бластов:  $< 10\%$ .
- Абсолютное число периферических клеток CD34+ крови:  $> 20 \times 10^6/\text{л}$ .
- Заболевание, устойчивое к имеющимся вариантам терапии, наличие побочных эффектов с необходимостью отмены такой терапии, пациент не является кандидатом для использования имеющихся вариантов лечения, а также наличие заболевания с необходимостью лечения.

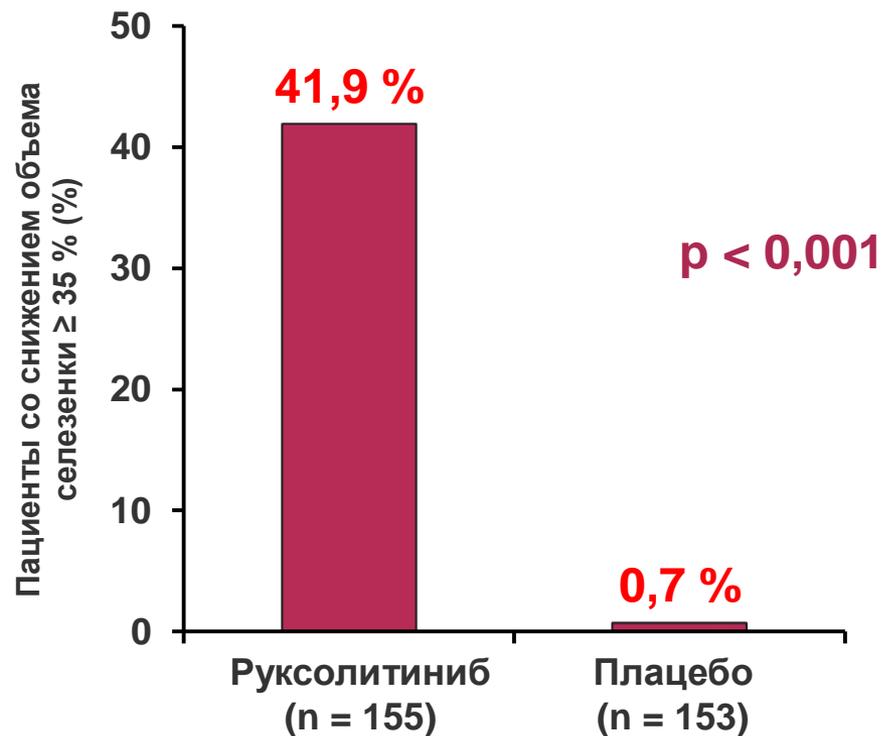
## Конечные точки

- **Первичные**
  - Доля пациентов с достижением снижения объема селезенки  $\geq 35\%$  от исходного уровня до 24-й недели по данным МРТ или КТ.
- **Вторичные**
  - Продолжительность снижения объема селезенки.
  - Доля пациентов со снижением общего индекса симптомов на 50% или более от исходного уровня до 24-й недели, по результатам оценки шкалой MS-SAF (версии 2.0).
  - Общая выживаемость (ОВ).
- **Поисковые**
  - Изменение массы тела.
  - Изменение нагрузки аллеля JAK2 V617F.
  - Достижение независимости от трансфузий.
  - Дополнительные сообщаемые пациентом исходы.

# Использование руксолитиниба было связано с более выраженным снижением спленомегалии по сравнению с плацебо

Объем селезенки снижался на  $\geq 35\%$  и более у значимо большей доли пациентов в группе руксолитиниба по сравнению с группой плацебо на 24-й неделе.

У одного пациента, который получал плацебо, с зарегистрированным снижением объема селезенки  $\geq 35\%$  позднее развился инфаркт селезенки и летальный исход.

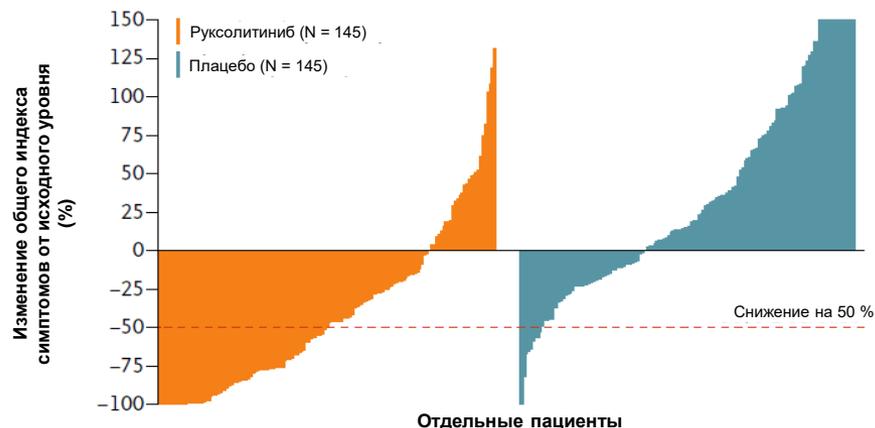
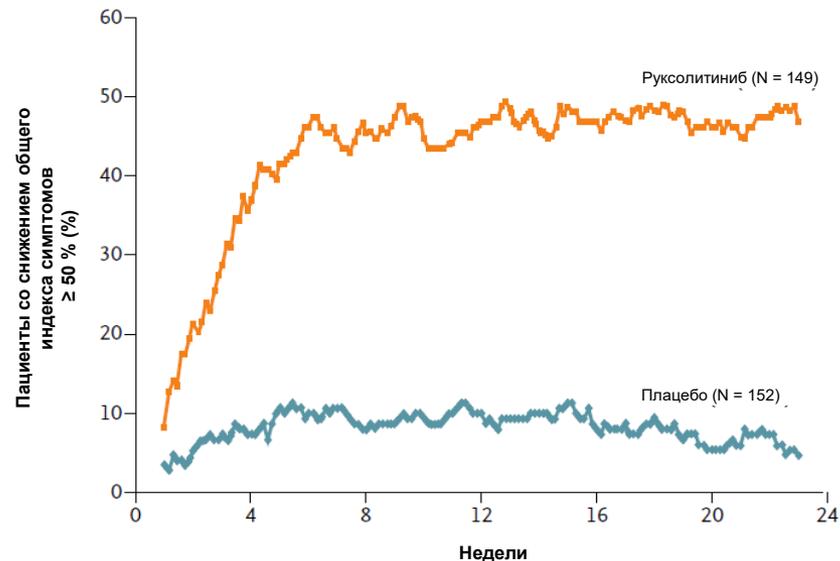


Пациенты, которые прекратили лечение до 24-й недели либо перешли в другую группу до 24-й недели, расценивались как пациенты без ответа.

# При использовании руксолитиниба снижение выраженности симптомов было быстрым, устойчивым и более выраженным по сравнению с плацебо

Доля пациентов со снижением общего индекса симптомов на 50% или более от исходного уровня до 24-й недели в группе руксолитиниба оказалось значимо выше по сравнению с группой плацебо (45,9 % против 5,3 %; отношение шансов: 15,3; 95%-й ДИ: 6,9–33,7;  $p < 0,001$ ).

- Улучшение при использовании руксолитиниба было быстрым и сохранялось на протяжении 24 недель.
- У большинства пациентов, которые получали плацебо, отмечалось усиление выраженности симптомов.



# Улучшение по шкале MF-SAF параллельно с улучшением других исходов, сообщаемых пациентами

Большинство (91 %) пациентов в группе лечения руксолитинибом, отнесенных к категории пациентов с ответом MF-SAF TSS (улучшение  $\geq 50$  %), самостоятельно сообщали о своем состоянии как «значительное улучшение» или «очень значительное улучшение» по шкале PGIC.

Те же пациенты достигли значимого улучшения показателя по функциональным доменам EORTC QLQ-C30 и общего состояния здоровья/КЖ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у которых отмечено ухудшение данных параметров ( $p < 0,0135$ ).



У пациентов, получавших руксолитиниб, с меньшей степенью снижения выраженности симптомов (ответ по шкале TSS  $< 50$  %), также отмечалось улучшение по сравнению с плацебо по данным исходам, сообщаемым пациентами.

Степень снижения объема селезенки при использовании руксолитиниба коррелировало с улучшением параметров по шкалам MF-SF TSS, PGIC, по шкале утомляемости PROMIS, а также общего состояния здоровья по шкале EORTC/КЖ.

TSS — общий индекс симптомов; PGIC — общее впечатление пациента об изменении; EORTC QLQ-30 — Опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака — основной 30; PROMIS — Информационная система оценки исходов, сообщаемых пациентами.

# Руксолитиниб влияет на нагрузку аллелей *JAK2* V617F и другие биомаркеры

Среднее изменение нагрузки аллеля *JAK2* V617F

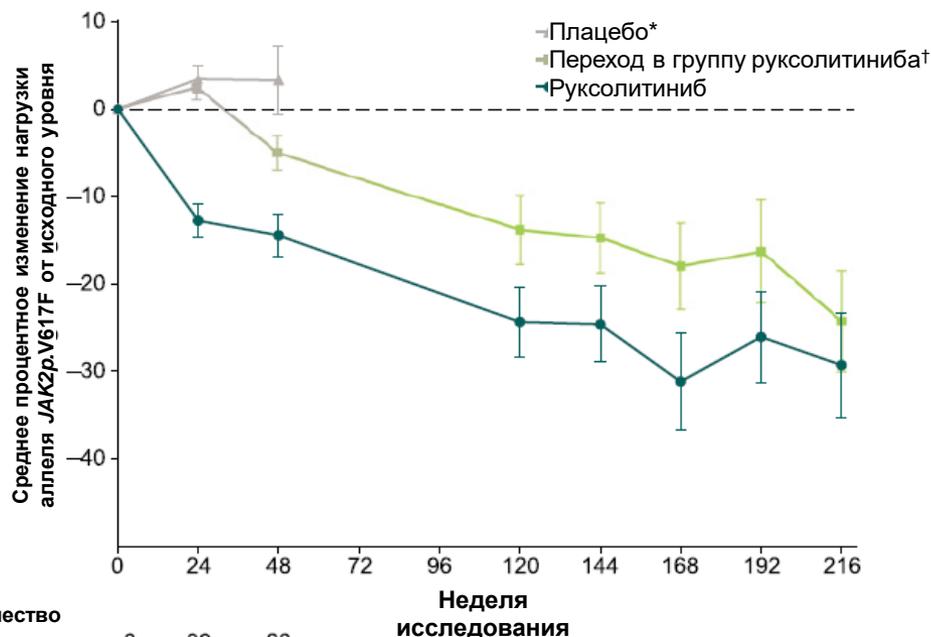
**Руксолитиниб:** снижение на 10,9 % на 24-й неделе и на 21,5 % на 48-й неделе

**Плацебо:** увеличение на 3,5 % на 24-й неделе и на 6,3 % на 48-й неделе

У пациентов, получавших руксолитиниб, отмечалось снижение плазменных уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкин-6), а также увеличение плазменного уровня лептина и эритропоэтина.

# Долговременная терапия руксолитинибом снижает нагрузку мутантного аллеля *JAK2* при МФ

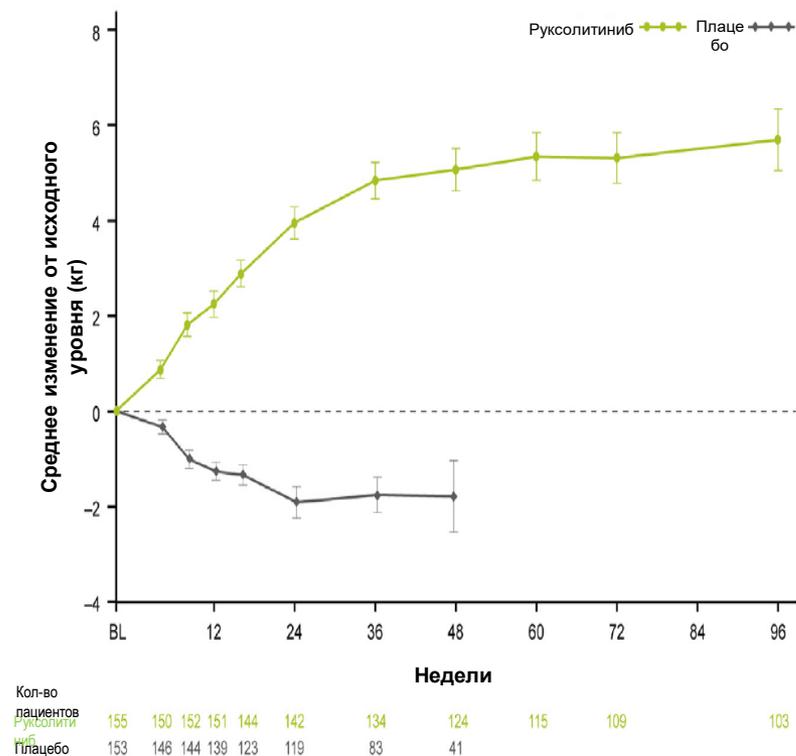
- Оценки на исходном уровне, а также на 24, 48, 120, 144, 168 и 216-й неделях при лечении руксолитинибом показали снижение нагрузки аллеля от исходного уровня, что коррелировало с уменьшением объема селезенки
- Из 236 проанализированных пациентов с положительным статусом *JAK2*p.V617F 20 пациентов достигли частичного, а 6 — полного молекулярного ответа, причем медиана времени до развития ответа составила 22,2 и 27,5 месяца соответственно.
- Снижение нагрузки аллеля оказалось более выраженным у пациентов с более короткой продолжительностью заболевания, что свидетельствует о потенциальной пользе более раннего лечения



Количество	Неделя исследования							
	0	24	48	120	144	168	192	216
Плацебо	3	89	23					
Переход в группу лечения руксолитинибом	123	100	75	53	48	41	32	28
Руксолитиниб	113	101	88	70	62	46	45	36

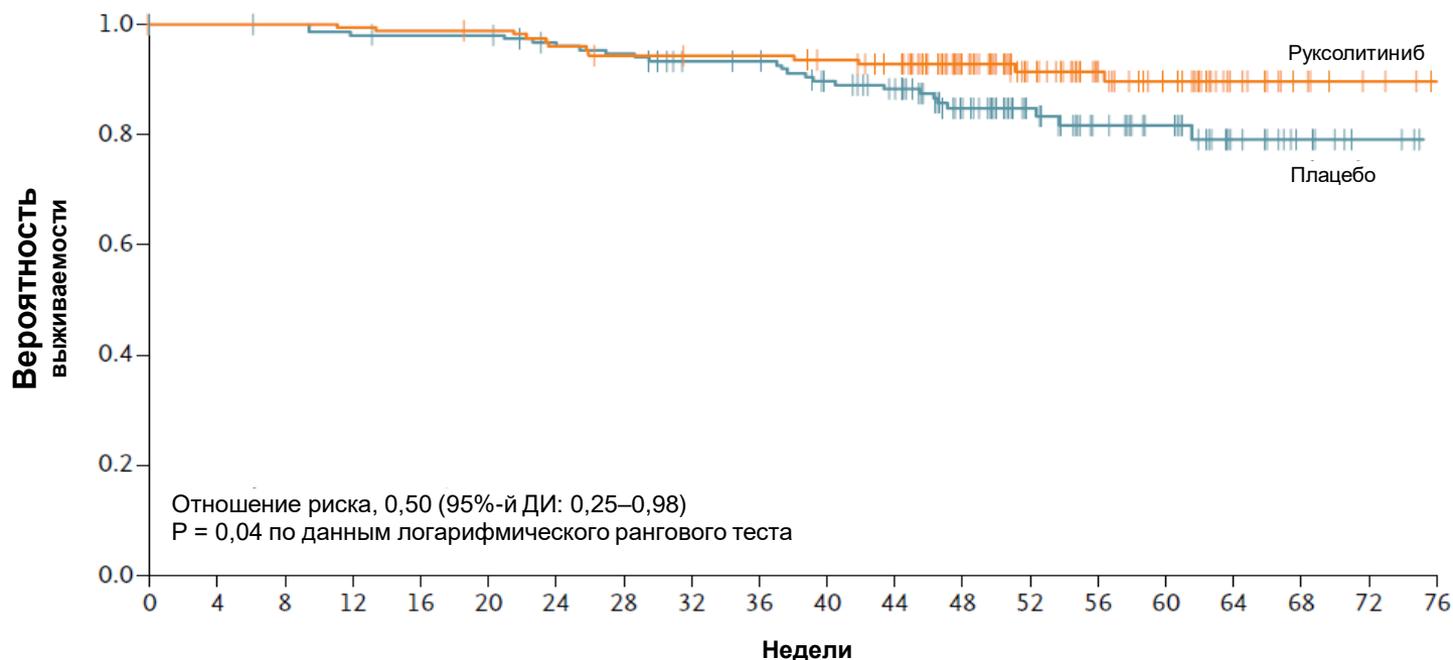
# Руксолитиниб улучшает параметры обмена веществ и питания у пациентов с МФ

- Лечение руксолитинибом на 24-й неделе было связано с увеличением
  - массы тела (среднее изменение: 3,9 кг против 1,9 кг);
  - общего холестерина (среднее процентное изменение: 26,4 % против 3,3 %);
  - уровня альбумина (среднее процентное изменение: 5,8 % против 1,7 %).
- Устойчивое улучшение отмечали при долговременном применении руксолитиниба
- Увеличение средней массы тела, общего холестерина и альбумина отмечали при использовании руксолитиниба независимо от степени изменения объема селезенки и снижения выраженности симптомов через 24 недели.



# Руксолитиниб был ассоциирован со значительно большей выживаемостью по сравнению с плацебо

- Показатели общей выживаемости по методу Каплана–Майера, включая 4 месяца дополнительного последующего наблюдения после первичного анализа (медиана последующего наблюдения — 51 неделя).
- Было зафиксировано 13 летальных исходов в группе руксолитиниба (8,4 %) и 24 в группе плацебо (15,6 %).



## Численность

Руксолитиниб	155	155	155	154	153	152	148	144	143	143	140	134	102	68	52	37	18	8	3
Плацебо	154	152	151	148	147	147	142	139	132	131	123	115	83	58	45	35	20	9	3

# Эффективность терапии руксолитинибом отмечалась во всех подгруппах пациентов

Клиническая польза руксолитиниба в сравнении с плацебо оценивалась в нескольких подгруппах

- ✓ Подтип МФ: ПМФ, МФ после ИП, МФ после ЭТ.
- ✓ Возраст:  $\leq 65$ ,  $> 65$  лет.
- ✓ Группа риска IPSS: промежуточный-2, высокий.
- ✓ Общее состояние по шкале ECOG: 0, 1,  $\geq 2$ .
- ✓ Статус мутации *JAK2 V617F*: положительный, отрицательный.
- ✓ Уровень гемоглобина на исходном уровне:  $\geq 100$ ,  $< 100$  г/л.
- ✓ Число тромбоцитов на исходном уровне:  $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ ,  $> 200 \times 10^9/\text{л}$ .
- ✓ Размер селезенки при пальпации на исходном уровне:  $\leq 10$ ,  $> 10$  см.
- ✓ Квартиль объема селезенки на исходном уровне: Q1 = наименьший, Q4 = наибольший.
- ✓ Общий индекс симптомов MF-SAF (TSS): Q1 = наименьший, Q4 = наибольший.

У пациентов, получавших руксолитиниб, отмечалось :

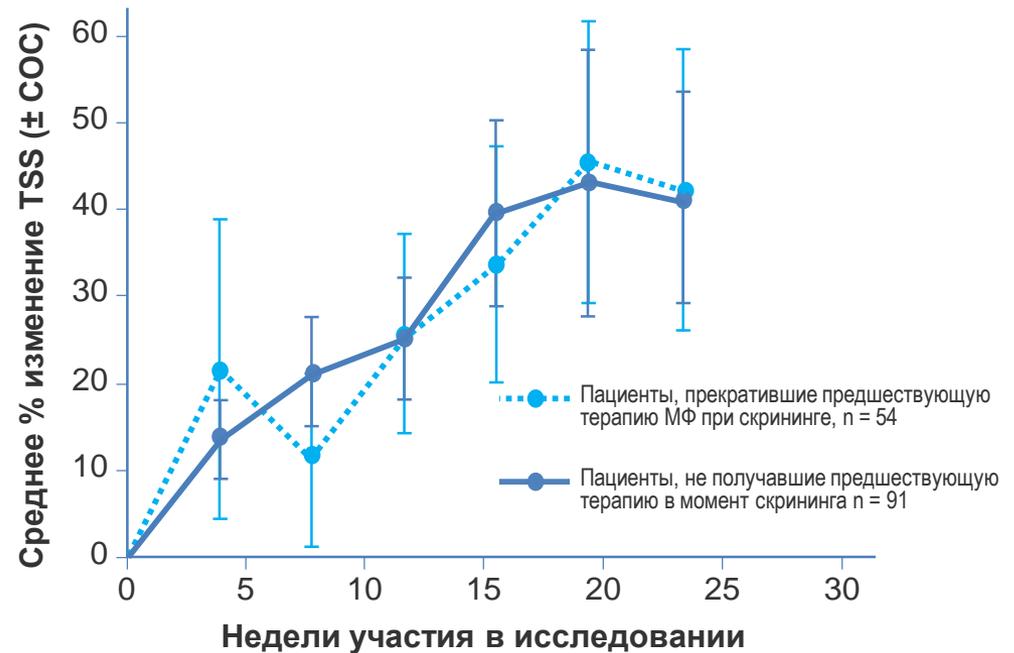
- снижение объема селезенки
- индекса TSS
- признаки улучшения выживаемости по сравнению с группой плацебо во всех подгруппах

**Руксолитиниб представляет собой эффективную терапию для изученного спектра пациентов с МФ**

# Без лечения симптомы ПМФ с течением времени прогрессируют

Независимо от предшествующей терапии ПМФ в группе плацебо исследования COMFORT-I с течением времени отмечалось непрерывное ухудшение симптомов по данным Общего индекса симптомов Формы оценки симптомов ПМФ (MF-SAF TSS).

Общий индекс симптомов в группе плацебо исследования COMFORT-I



# COMFORT-II: основные аспекты

## План

Открытое сравнительное исследование III фазы (наилучшей доступной терапии)

## Места проведения

56 центров в Австрии, Бельгии, Франции, Германии, Италии, Нидерландах, Испании, Швеции, Великобритании

## Критерии пригодности для участия в исследовании

- ПМФ, МФ после ИП, МФ после ЭТ.
- IPSS промежуточный-2 или высокий риск.
- Общее состояние по шкале ECOG  $\leq 3$ .
- Спленомегалия, определяемая при пальпации на расстоянии  $\geq 5$  см ниже края левой реберной дуги.
- Число тромбоцитов:  $> 100 \times 10^9/\text{л}$ .
- Уровень периферических бластов:  $< 10\%$ .
- Не пригодны для аллогенной трансплантации стволовых клеток при наборе в исследование.

## Конечные точки

- **Первичные**
  - Доля пациентов со снижением объема селезенки  $\geq 35\%$  от исходного уровня до 48-й недели, по данным оценки МРТ или КТ.
- **Вторичные**
  - **Основная:** достижение снижения объема селезенки  $\geq 35\%$  от исходного уровня на 24-й неделе.
  - Продолжительность снижения объема селезенки  $\geq 35\%$ .
  - Время достижения уменьшения объема селезенки  $\geq 35\%$ .
  - Выживаемость без прогрессирования.
  - Выживаемость без лейкоза.
  - Общая выживаемость (ОВ).
  - Изменения гистоморфологии костного мозга.
- **Поисковые**
  - Оценка КЖ с использованием опросников EORTC QLQ-C30 и FACTLym.
  - Изменение нагрузки аллеля *JAK2* V617F.
  - Цитогенетический профиль образцов костного мозга.

# Лечение пациентов в группе наиболее доступной терапии

- 49 пациентов (67 %) получали один или несколько лекарственных препаратов ВАТ.
- 24 пациента (33 %) не получали лекарственную терапию.

Класс АТХ*	ВАТ (n = 73) n (%)
Противоопухолевые препараты	37 (51)
Гидроксимочевина	34 (47)
Глюкокортикоиды	12 (16)
Эпозтин альфа	5 (7)
Иммуномодуляторы	5 (7)
Аналоги пуринов	4 (6)
Андрогены	3 (4)
Интерфероны	3 (4)
Аналоги азотистого иприта	2 (3)
Аналоги пиримидина	2 (3)

\*АТХ — анатомическая, терапевтическая, химическая классификация.

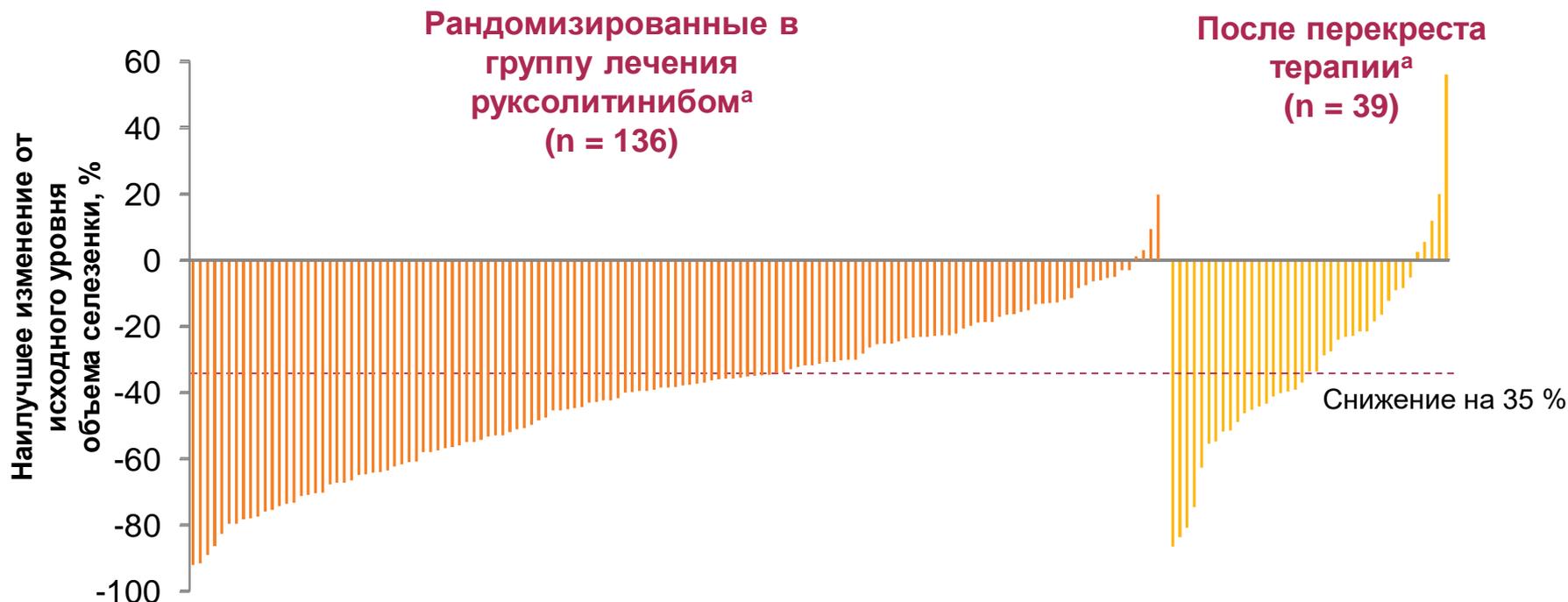
# Использование руксолитиниба было связано с более выраженным снижением спленомегалии по сравнению с лечением наиболее доступной терапией

28 % пациентов на 48-й неделе достигли снижения объема селезенки  $\geq 35$  % по сравнению с 0 % пациентов в группе ВАТ ( $p < 0,001$ ).



Аналогичным образом только пациенты в группе руксолитиниба соответствовали критерию ключевой вторичной конечной точки: снижению объема селезенки на 24-й неделе по крайней мере на 35 % (32 % против 0 % в группе наилучшей доступной терапии;  $p < 0,001$ ).

# Наилучшее процентное изменение объема селезенки через 5 лет последующего наблюдения

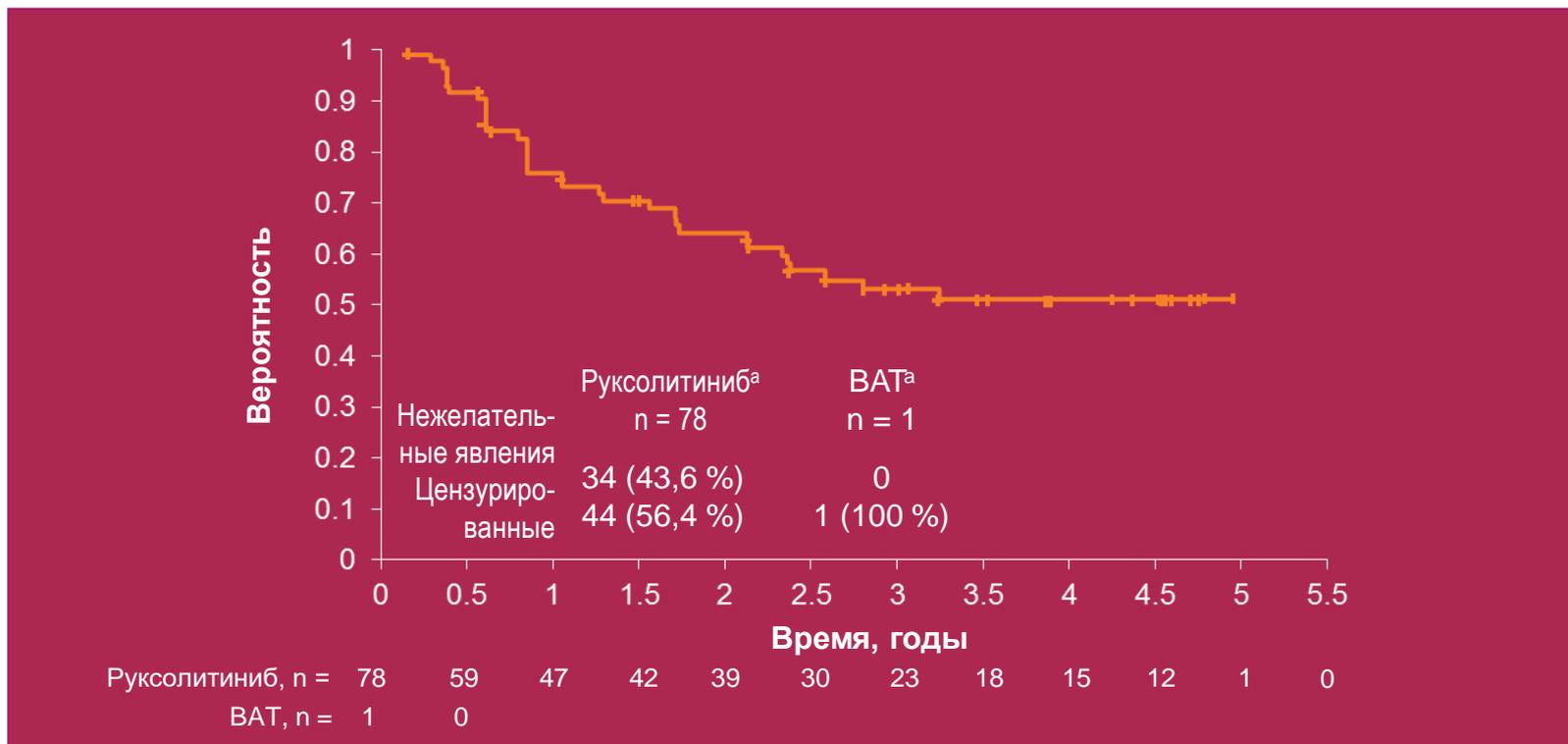


- У 97,1 % пациентов (132/136) отмечено некоторое снижение объема селезенки.
- 78 пациентов (53,4 %) в группе руксолитиниба достигли снижения объема селезенки  $\geq 35$  % в любой момент времени во время лечения.
- У 75,6 % (34/45) пациентов, перешедших в другую группу лечения, отмечено снижение объема селезенки от момента перехода в другую группу лечения, а у 42,2 % пациентов (19/45) отмечалось снижение объема  $\geq 35$  %.
- **Примерно через 5 лет у 88 % пациентов (45/51), которые продолжали лечение, отмечалось улучшение по показателю объема селезенки от исходного уровня, а 67 % (34/51) достигли снижения объема селезенки  $\geq 35$  %.**

<sup>а</sup> Включали только пациентов с проведенными оценками объема селезенки на исходном уровне и после исходного уровня; для пациентов с переходом в другую группу лечения объем селезенки в момент перекреста использовался в качестве нового показателя исходного уровня.

# Продолжительность ответа со стороны селезенки при 5-летнем последующем наблюдении

Утрата ответа: отсутствие снижения объема  $\geq 35\%$ , а также увеличение объема  $> 25\%$  от минимального значения



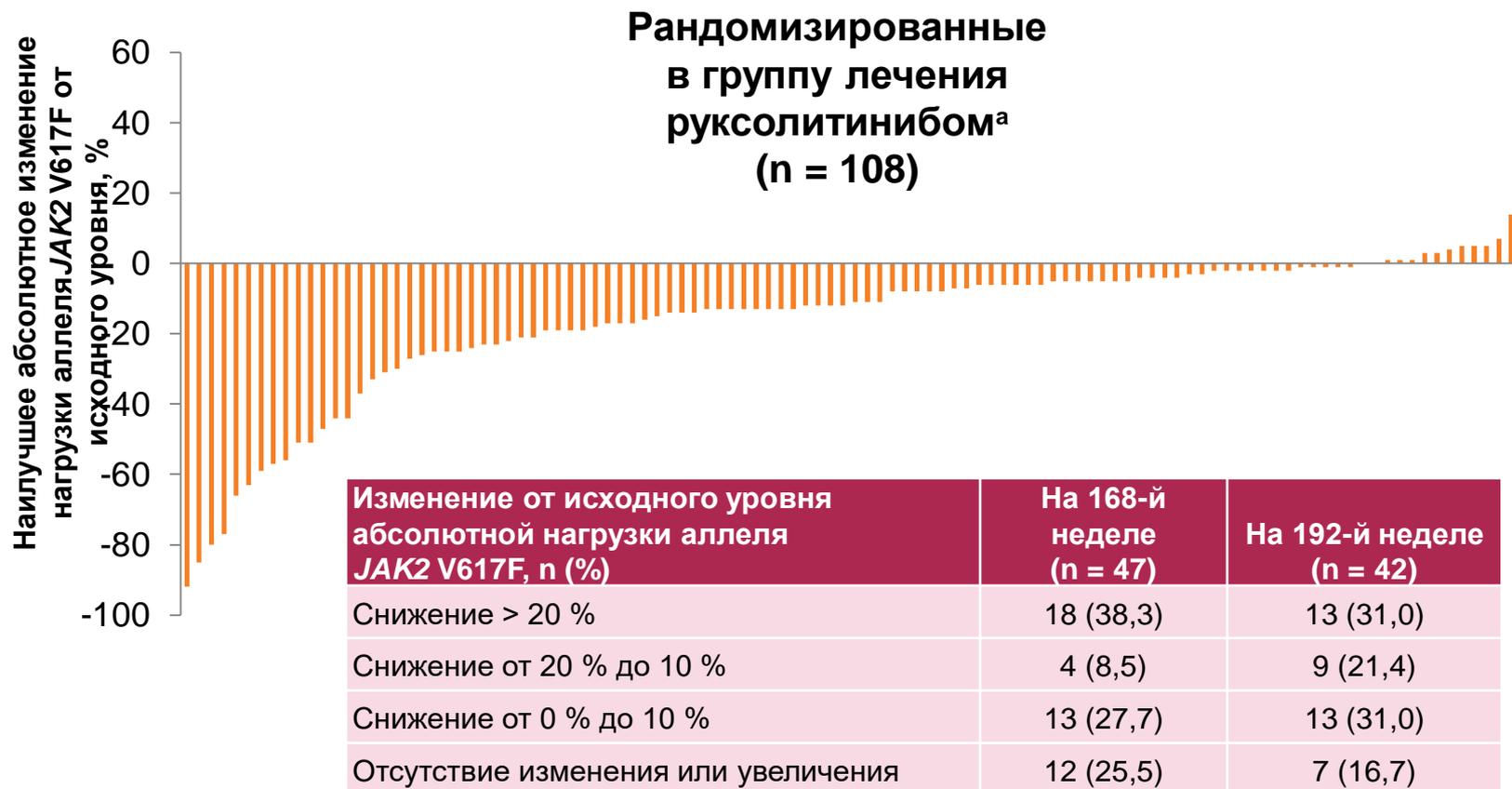
- Медиана продолжительности ответа: руксолитиниб, 3,2 года.
- Вероятность сохранения ответа, рассчитанная по методу Каплана–Майера:
  - 3 года, 0,51 (95%-й ДИ: 0,38–0,62);
  - 5 лет, 0,48 (95%-й ДИ: 0,35–0,60).

<sup>а</sup> Для пациентов с достижением снижения объема селезенки  $\geq 35\%$  в любой момент времени во время рандомизированного лечения; пациентов с перекрестным лечением не обобщали.

# Руксолитиниб влияет на провоспалительные и другие биомаркеры

- Лечение руксолитинибом было связано с изменением плазменного уровня биомаркеров нескольких провоспалительных цитокинов.
- **Снижение:**
  - Интерлейкин-6.
  - Фактор некроза опухоли альфа.
  - С-реактивный белок.
- **Увеличение:**
  - Эритропоэтин.
  - Лептин.

# Нагрузка мутантного аллеля *JAK2* через 5 лет последующего наблюдения



- У большинства пациентов отмечалось снижение нагрузки аллеля на протяжении курса лечения руксолитинибом.

<sup>а</sup> Включали только пациентов, рандомизированных в группу руксолитиниба, с положительным статусом мутации *JAK2* V617F на исходном уровне, а также оценкой после исходного уровня  $\geq 1$ .

# Долговременные эффекты руксолитиниба

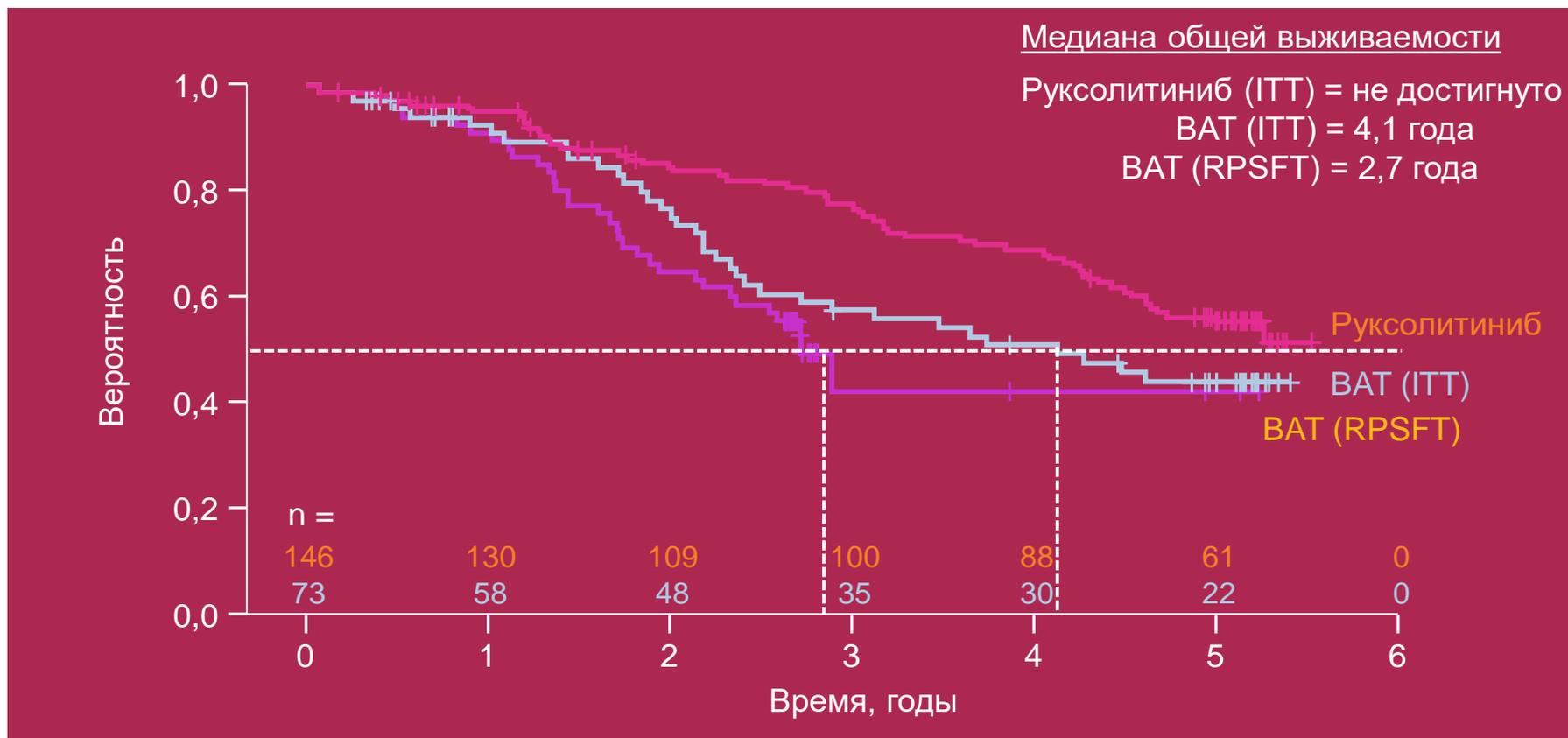
3 года<sup>1</sup>

- 73 % пациентов в группе руксолитиниба и 62 % в группе ВАТ вступили в расширенную фазу для получения руксолитиниба.
- 45 % из этих пациентов, изначально рандомизированных в группу руксолитиниба, продолжили лечение (медиана последующего наблюдения: 151 неделя).
- У 97 % пациентов отмечено некоторое снижение объема селезенки в любой момент времени, а 51 % достигли определенного протоколом ответа.
- Вероятность сохранения ответа составила 73 % на 48-й неделе и 50 % на 144-й неделе.
- Медиана изменения нагрузки аллеля *JAK2* составила 27 % через 48 недель и 28 % через 72 недель в группе руксолитиниба, тогда как в группе ВАТ медиана изменения не определялась.
- У пациентов, рандомизированных в группу руксолитиниба, отмечалась более продолжительная общая выживаемость по сравнению с группой ВАТ (ОР = 0,48; 95%-й ДИ: 0,28–0,85;  $p = 0,009$ ).

5 лет<sup>2</sup>

- 26,7 % пациентов, рандомизированных в группу руксолитиниба, а также 24,4 % пациентов со сменой группы лечения продолжали использовать руксолитиниб на протяжении 5 лет.
- Примерно через 5 лет у 88 % пациентов, которые продолжали лечение, отмечалось улучшение по показателю объема селезенки от исходного уровня, а 67 % пациентов достигли снижения объема селезенки  $\geq 35$  %.
- Вероятность сохранения ответа через 5 лет составила 48 %.
- У большинства пациентов отмечалось снижение нагрузки аллеля на протяжении курса лечения руксолитинибом.
- У 15,8 % пациентов отмечалось улучшение по показателю фиброза, а у 32,2 % — стабильный фиброз костного мозга.
- В группе руксолитиниба отмечалось преимущество со стороны выживаемости по сравнению с группой ВАТ (ИТТ – ОР: 0,67; 95%-й ДИ: 0,44–1,02; RPSFT — ОР: 0,44; 95%-й ДИ: 0,18–1,04).

# Общая выживаемость при 5-летнем последующем наблюдении



- Медиана ОБ в группе руксолитиниба не была достигнута (т. е. > 5 лет)
  - ITT: ОР — 0,67 (95%-н ДИ: 0,44–1,02);  $P = 0,06$
  - RPSFT: ОР — 0,44 (95 %-й ДИ: 0,18–1,04) в пользу группы руксолитиниба по сравнению с группой БАТ..

ОР — отношение риска; ITT — совокупность всех рандомизированных пациентов в зависимости от назначенного вмешательства; RPSFT — ранг-сохраняющие структурные анализы времени до неэффективности лечения.

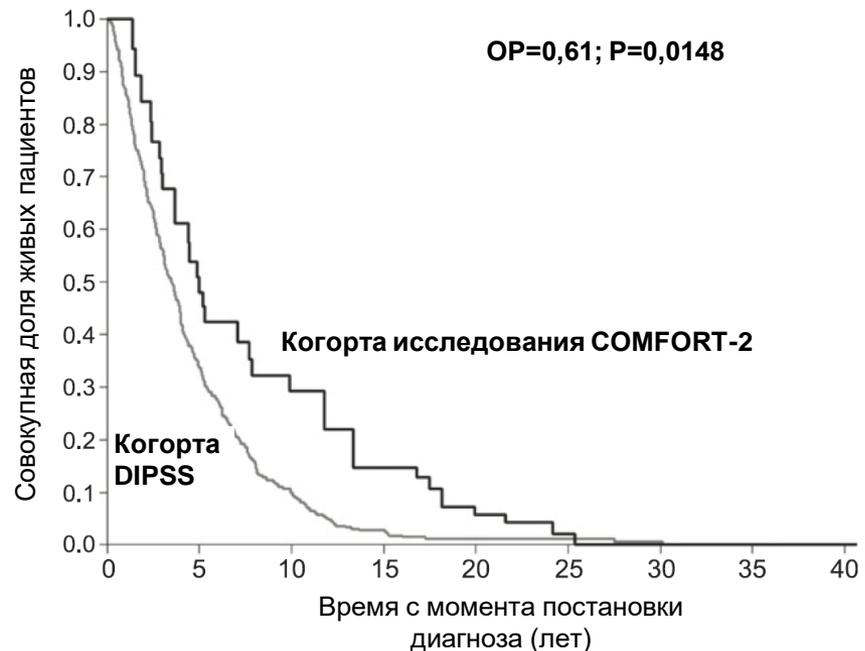
# Пересмотр анализа выживаемости из исследования COMFORT-II

Данные из исследования COMFORT-II показали, что руксолитиниб обеспечивал преимущество выживаемости по сравнению с НДТ.

	Среднее время последующего наблюдения	ОР (95%-й ДИ)	Значение p
Первичный анализ <sup>1</sup>	12	0,7 (0,20–2,49)	0,58
Последующее наблюдение за безопасностью <sup>1</sup>	14	1,01 (0,32–3,24)	Не сообщалось
2-летнее последующее наблюдение <sup>2</sup>	26	0,51 (0,26–0,99)	0,041 <sup>a</sup>
3 года последующего наблюдения <sup>3</sup>	35	0,48 (0,28–0,85)	0,009 <sup>a</sup>
3,5 года последующего наблюдения <sup>4</sup>	3,5 года	0,58 (0,36–0,93)	0,02
5 лет последующего наблюдения (ITT) <sup>5</sup>	4,3 года	0,67 (0,44–1,02)	0,06
5 лет последующего наблюдения (RPSFT) <sup>5</sup>	4,3 года	0,44 (0,18–1,04)	—

# Руксолитиниб может изменять естественное течение ПМФ

- Выживаемость с момента установки диагноза у 100 пациентов с ПМФ, получавших руксолитиниб в исследовании COMFORT-II, сравнивали с 350 сходными пациентами из исследования DIPSS.
- Данные показали, что риск смерти при включении руксолитиниба в лечение пациентов с ПМФ может быть снижен на 40–50 %.
- У пациентов, получавших руксолитиниб, отмечалась большая выживаемость (5 лет, 95%-й ДИ: 2,9–7,8 против 3,5 лет, 95%-й ДИ: 3,0–3,9) с отношением риска 0,61 (95%-й ДИ: 0,41–0,91;  $p=0,0148$ ).



# Руксолитиниб в контексте лечения МФ: предложенный алгоритм

Рассматривают терапию для профилактики сосудистых явлений у соответствующих пациентов (аспирин и циторедуктивные процедуры)

Квартили симптомов по данным MPN-10

Q1: TSS < 8      Q2: TSS 8–17  
Q3: TSS 18–31    Q4: TSS ≥ 32

Диагноз МФ  
(первичный, после ИП или после ЭТ)

Рассчитывают индекс МФ DIPSS  
и оценивают симптомы МПН  
(MPN-10)

## Ингибиторы JAK2

- Руксолитиниб (одобрен для лечения МФ)
- Клиническое исследование ингибитора JAK2

## Лечение анемии

- Клинические исследования
- IMiD / андрогены / EPO
- Спленэктомия

Промежуточный или высокий риск  
Медиана выживаемости = 16 мес. (высокий риск), 35 мес. (промеж-2), 78 мес. (промеж-1)

*Оценка роли и сроков АЛЛО ТСК (донор, риск, кандидат)*  
**АЛЛО: неотложная, отсроченная, отсутствие выполнения**

Неотложная АЛЛО

Переход к АЛЛО  
(возможное предварительное использование ингибитора JAK2)  
(исследование)

Отсроченная/отсутствие выполнения АЛЛО

Ингибитор JAK2\*  
\* За исключением тех случаев, когда основной проблемой является анемия/цитопения

Рефрактерные цитопении с неэффективностью монотерапии препаратами против JAK2

Клинические исследования  
Комбинация с руксолитинибом  
Воздействие на JAK2 без использования руксолитиниба  
Новые мишени

Низкий риск  
Медиана выживаемости = 185 мес.  
Симптом Q1-Q2

Наблюдение против INF (исследование)

Низкий риск  
Средняя выживаемость < 185 мес.  
Симптом Q1-Q2

Возможная роль ингибитора JAK2 (исследование) или INF (исследование)

# Ингибиторы JAK при МФ

## Текущее состояние

- Руксолитиниб — единственный зарегистрированный в настоящее время ингибитор JAK для лечения МФ
- У многих пациентов наблюдается положительная динамика при применении руксолитиниба
- По результатам объединенного анализа базовых исследований медиана продолжительности ответа составляла 3,2 года<sup>1</sup>

# Комбинированное лечение руксолитинибом в сочетании с другими таргетными средствами

Класс	Молекула <sup>а</sup>
Ингибитор PI3K/mTOR	INCB0500465, TGR1202, иделалисиб, эверолимус
Ингибитор HDAC	Панобиностат, прациностат
ИМД (иммуномодуляторы)	Даназол, леналидомид, помалидомид
Ингибитор сигнального пути Hedgehog	Висмодегиб, сонидегиб, гласдегиб
PIM-киназа / ингибитор CDK4-6	PIM447 / LEE011
Гипометилирующее средство	Азацитидин, децитабин
Антифиброзные средства	PRM-151
Прочие	Даназол, ЭСП Иметелстат (ингибитор теломеразы) Ингибитор PARP SMAC-миметики (LCL161) Ингибитор MEK Ингибитор MDM2 mAb к P-селектину

<sup>а</sup> Перечень не полный. mAb — моноклональное антитело.

# Выводы

- Таргетная терапия руксолитинибом показала высокую эффективность у пациентов с миелофиброзом
- Наиболее значимые эффекты руксолитиниба связаны с уменьшением выраженности общих симптомов и уменьшению спленомегалии, что значительно улучшило качество жизни больных с миелофиброзом.
- В долгосрочных наблюдениях терапия руксолитинибом позволяет добиться замедления фиброза костного мозга у больных
- В группе больных, где использовался руксолитиниб общая и выживаемость без прогрессии превышает результаты, где для лечения использовалась «традиционная» терапия.

***Благодарю за внимание!***

# Фиброз костного мозга через 5 лет последующего наблюдения

Таблица сдвига степени фиброза в зависимости от лечения

Последняя известная степень фиброза после исходного уровня	Руксолитиниб (n = 146)					BAT <sup>a</sup> (n = 73)				
	Степень фиброза на исходном уровне, n (%)					Степень фиброза на исходном уровне, n (%)				
	0	1	2	3	Данные отсутствуют	0	1	2	3	Данные отсутствуют
0	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,4)	1 (0,7)	2 (1,4)	0	0	0	0	0
1	0	10 (6,8)	9 (6,2)	2 (1,4)	0	0	1 (1,4)	0	1 (1,4)	0
2	0	2 (1,4)	8 (5,5)	8 (5,5)	1 (0,7)	0	0	4 (5,5)	1 (1,4)	0
3	0	6 (4,1)	19 (13,0)	28 (19,2)	2 (1,4)	0	0	4 (5,5)	8 (11,0)	3 (4,1)
Данные отсутствуют	2 (1,4)	2 (1,4)	17 (11,6)	20 (13,7)	3 (2,1)	2 (2,7)	2 (2,7)	19 (26,0)	24 (32,9)	4 (5,5)

■ Улучшение   
 ■ Без изменений   
 ■ Ухудшение

## При лечении руксолитинибом

- У 23 пациентов (15,8 %) отмечено улучшение фиброза:
  - включая 4 пациентов с улучшением до 0-й степени при наличии степени 1 [n = 1], 2 [n = 2] и 3 [n = 1] на исходном уровне.
- У 47 пациентов (32,2 %) отмечен стабильный фиброз.
- У 27 пациентов (18,5 %) отмечено ухудшение при последней оценке.

<sup>a</sup> Оценки после перехода из группы BAT в группу руксолитиниба исключены.

# Снижение объема селезенки от исходного уровня

- Среднее процентное изменение объема селезенки от исходного уровня в группе руксолитиниба против терапии ВАТ на 24-й неделе составило  $-29,2\%$  против  $2,7\%$  ( $p < 0,001$ ), а на 48-й неделе —  $-30,1\%$  против  $7,3\%$  ( $p < 0,001$ ).
- На протяжении 48-недельного периода почти у всех пациентов, которые получали руксолитиниб ( $97\%$ ), отмечалось измеримое снижение объема селезенки, тогда как в группе ВАТ этот показатель составил  $56\%$ .

**Снижение объема селезенки при использовании руксолитиниба отмечалось во всех подгруппах пациентов, включая подгруппы по критерию пола, подтип МФ, индекса IPSS, а также статуса мутации *JAK2* V617F.**



# Гидроксимочевина (ГМ)

- Преимущественно используются для лечения спленомегалии, лейкоцитоза и тромбоцитоза.<sup>1</sup>
- Одобрены в некоторых странах для лечения пациентов с МФ.

Рекомендуется только для пациентов со следующими факторами:<sup>2</sup>

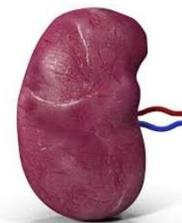
- Достаточное число лейкоцитов.
- Достаточный уровень гемоглобина.
- Число тромбоцитов  $> 100 \times 10^9/\text{л}$ .
- Хорошее общее самочувствие.

Связано с ограниченной эффективностью и риском токсичности:<sup>2,3</sup>

- Клиническое улучшение (размер селезенки уменьшился на 50 % и более) у 12/40 пациентов, получающих производные ГМ, в соответствии с критериями IWG-MRT.
- Использование производных ГМ было связано с ухудшением анемии или панцитопении, язв ротовой полости или стоп, а также симптомов со стороны органов ЖКТ.

# Спленэктомия

- Требуется наличие опытной хирургической бригады, а также поддержки со стороны специалистов по неотложной помощи.
- Спленэктомия может привести к снижению симптоматики:<sup>1</sup>
  - Значимая смертность, связанная с процедурой.<sup>2</sup>
  - Может усиливать лейкемическую трансформацию (на основании исторических данных, а не прямых доказательств).<sup>2</sup>
- Обычно рекомендуется у пациентов с симптомами или анемией, устойчивой к использованию препаратов.<sup>3,4</sup>



# Периоперативные осложнения спленэктомии

Осложнение	Barosi, 1993 <sup>1</sup>	Mesa, 2006 <sup>2</sup>
Летальность	8,4 %	6,7 %
Осложнения	39,3 %	27,7 %
Кровотечения	10,7 %	14,0 %
Тромбоз	6,1 %	9,9 %
Инфекции	—	9,9 %

## Риск тромбоза после спленэктомии<sup>1</sup>

- Возраст > 50 лет: 8,9 %
- Возраст < 50 лет.
  - Количество тромбоцитов >  $200 \times 10^9/\text{л}$ : 57 %
  - Количество тромбоцитов <  $200 \times 10^9/\text{л}$ : 23 %

# Облучение селезенки

- Облучение селезенки может приводить к кратковременному облегчению симптомов (до 6 месяцев):<sup>1</sup>
  - Связано со значимыми цитопениями, угрожающими жизни:
    - Рекомендуется фракционированное облучение в низких дозах.
- Обычно рекомендуется в тех случаях, когда оперативное вмешательство невозможно, а также при наличии адекватного числа тромбоцитов.<sup>2</sup>
- Облучение в низких дозах — это терапия выбора в отношении экстрамедуллярного гемопоэза с клиническими симптомами в зонах, отличных от селезенки и печени (например, в коже, центральной нервной системе).<sup>3-6</sup>



# Иммуномодуляторы

- Не показаны для лечения МФ.<sup>1,2</sup>
- Преимущественно используются для лечения спленомегалии, анемии и тромбоцитопении.<sup>3</sup>
- Эффективность талидомида и леналидомида была изучена в исследованиях фазы II.<sup>4,5,6</sup>

**Талидомид и леналидомид часто применяют в сочетании с преднизоном<sup>3,4</sup>**

- Талидомид рекомендован только пациентам с числом тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , достаточным числом нейтрофилов и хорошим общим состоянием.
- Леналидомид рекомендован пациентам с числом тромбоцитов  $> 100 \times 10^9/\text{л}$ , анемией, достаточным числом нейтрофилов и хорошим общим состоянием.

# Сравнение талидомида и леналидомида для лечения анемии при МФ (± преднизон)

	Талидомид	Леналидомид
Ответ со стороны анемии	20–25 %	20–30 %
Отмена лечения в связи с токсичностью	60 %	50 %
Основные варианты токсичности	Неврологическая	Гематологическая

# Использование даназола для лечения анемии при МФ

Эффективность и переносимость даназола в качестве терапии анемии при миелофиброзе с миелоидной метаплазией оценивались у 30 пациентов.

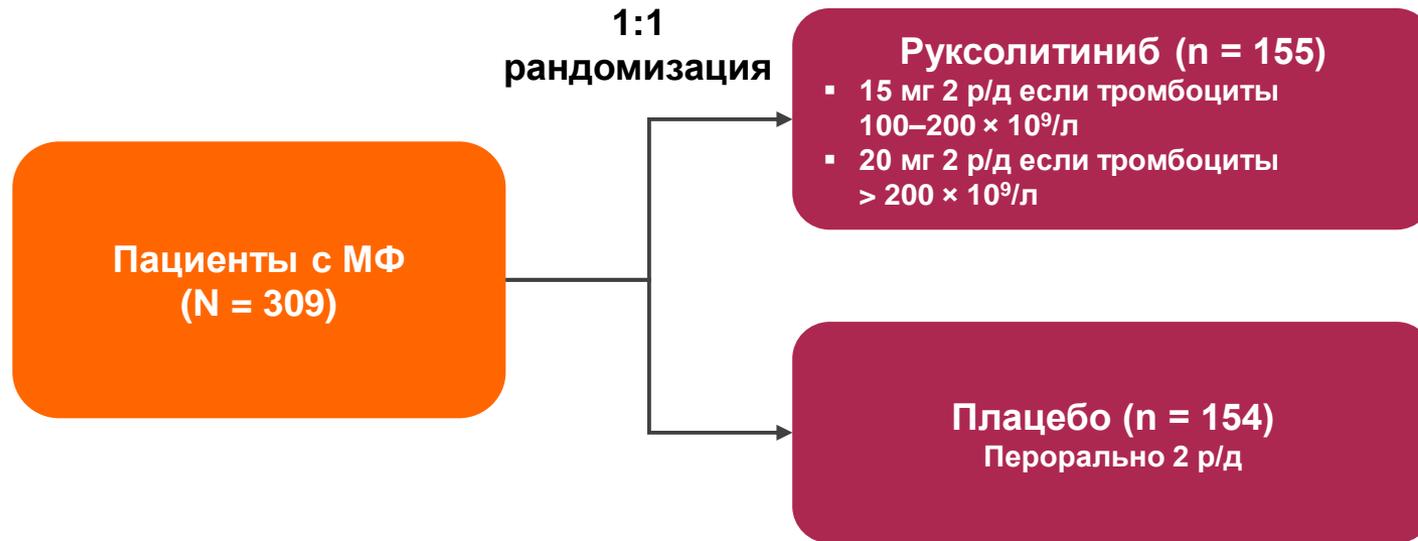
Параметр	Значение
<b>Суточная доза</b>	
Первоначальная	600 мг
Поддерживающая	200 мг
<b>Частота ответа</b>	37 %
Полная ремиссия	n = 8
Частичная ремиссия	n = 3
<b>Медиана времени до развития ответа (месяцы)</b>	5 (1–9)
<b>Отмена лечения в связи с токсичностью</b>	2/30
<b>Устойчивый ответ</b>	5/1

# Препараты, стимулирующие эритропоэз (ПСЭ), при использовании по поводу анемии у пациентов с МФ

Параметр	rHuEpo	Дарбэпоэтин-α
N	20	20
Частота ответа (Полный ответ)	45 % (20 %)	40 % (30 %)
Ответ EPO < 125 мЕд/мл	56 %	47 %
Ответ EPO ≥ 125 мЕд/мл	0 %	0 %

EPO — эритропоэтин.

# План и схема лечения



- Дозу корректировали в связи с отсутствием эффективности или избыточной токсичностью, что указано в протоколе.

### Критерии перехода в другую группу лечения

- Снятие маскировки с назначенного исследуемого лечения или перехода из группы плацебо в группу руксолитиниба разрешалось в случае соответствия определенным протоколом критериям ухудшения спленомегалии.

# Характеристики исходного уровня

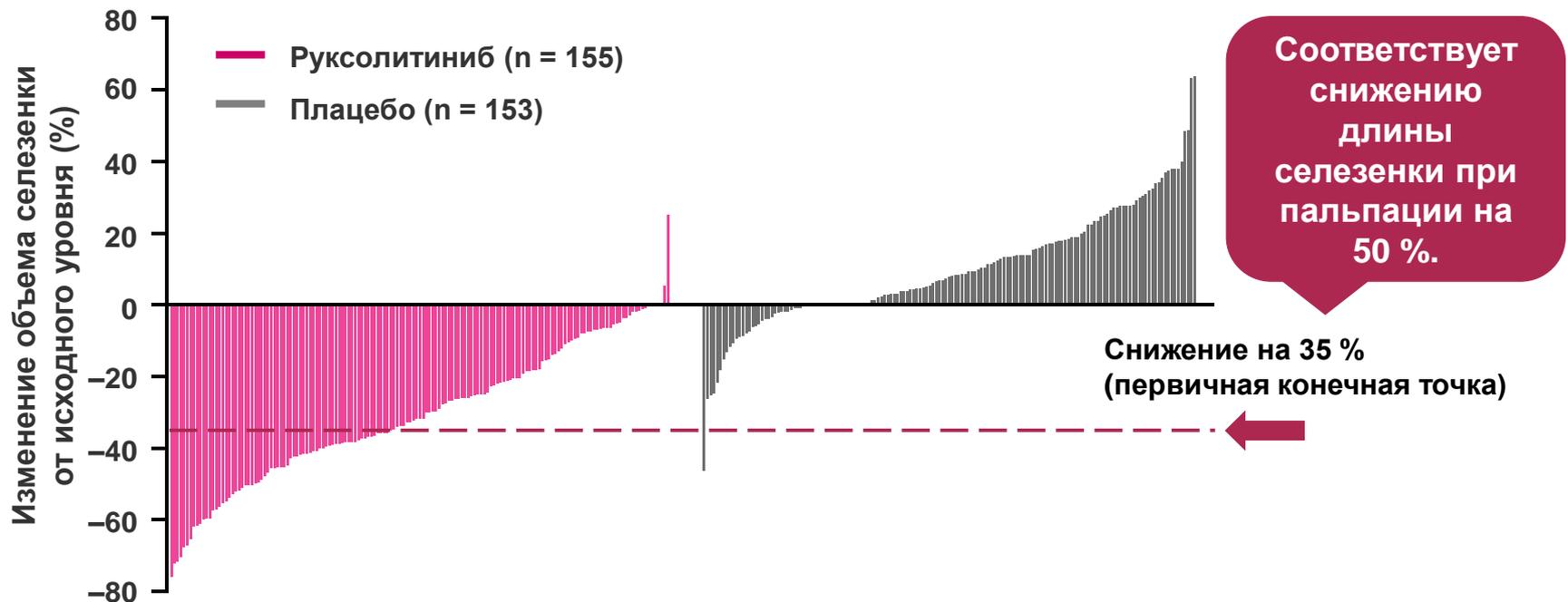
Показатель	Руксолитиниб (n = 155)	Плацебо (n = 154)
Медиана возраста (диапазон), лет	66 (34–91)	70 (40–86)
Мужчины, %	51,0	57,1
Подтип МФ, %		
Первичный МФ	45,2	54,5
МФ после истинной полицитемии	32,3	30,5
МФ после эссенциальной тромбоцитемии	22,6	14,3
Уровень риска по классификации IPSS		
Высокий	58,1	64,3
Промежуточный-2	41,3	35,1
Исполнение производных гидромочевины ранее, %	67,1	56,5
Медиана числа тромбоцитов (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$	262 (81–984)	238 (100–887)
Медиана уровня гемоглобин (диапазон), г/л	105 (66–170)	105 (35–173)
Медиана длины селезенки по данным пальпации (диапазон), см	16 (0–33)*	16 (5–34)
Медиана объема селезенки (диапазон), см <sup>3</sup>	2598 (478–7462)	2566 (521–8881)
Положительный статус JAK2 V617F, %	72,9	79,9

Все сравнения были незначимыми, за исключением возраста ( $p < 0,05$ )

\* У одного пациента длина селезенки на исходном уровне ошибочно не определялась при пальпации, однако по данным предыдущей оценки данный показатель составил 16 см, а объем селезенки на исходном уровне был равен 2450 см<sup>3</sup>.

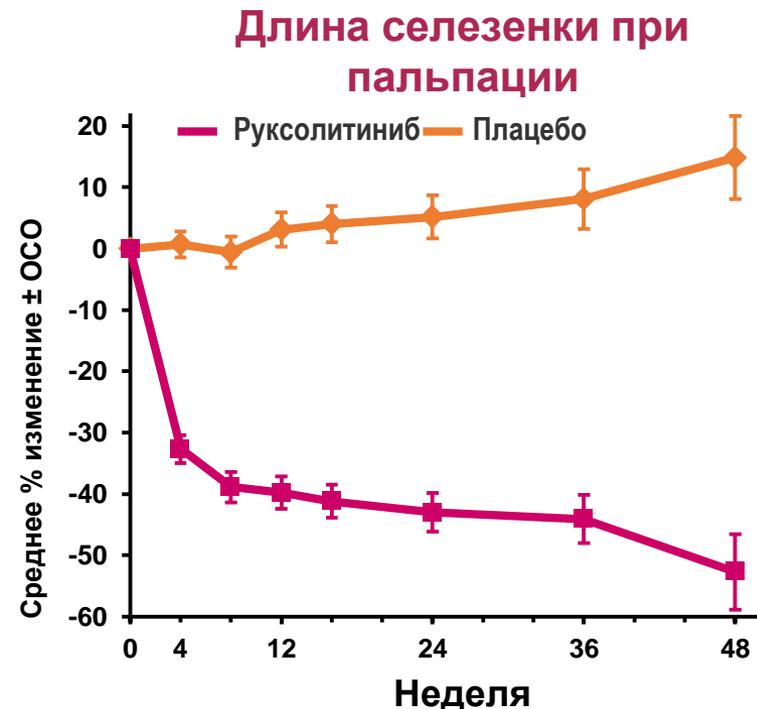
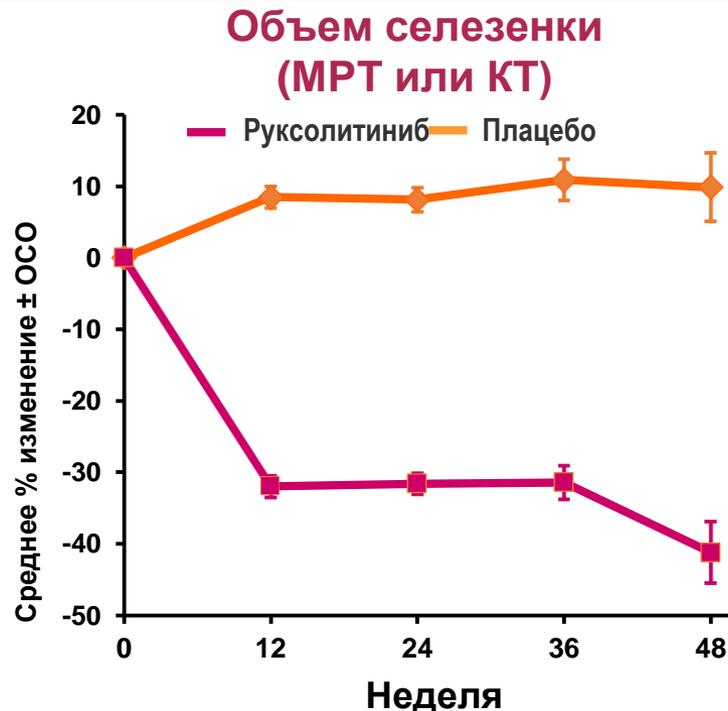
# Снижение объема селезенки от исходного уровня

- На 24-й неделе объем селезенки уменьшался у большинства пациентов в группе лечения руксолитинибом, тогда как у большинства пациентов в группе плацебо данный показатель повышался.
- У пациентов, получавших руксолитиниб, медиана снижения объема селезенки составила 33,0 %; и напротив, в группе плацебо медиана увеличения данного показателя составила 8,5 %.

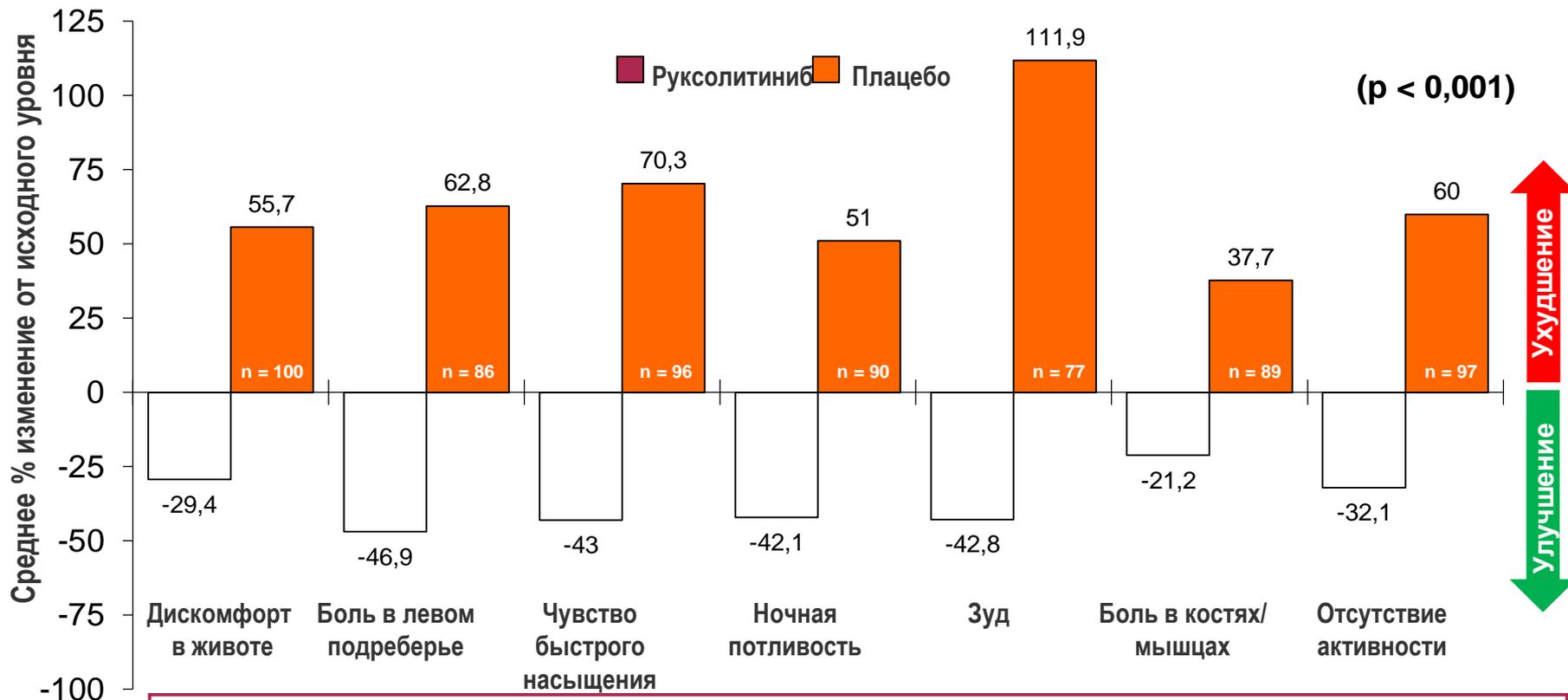


# Уменьшение спленомегалии с течением времени

- В ответ на использование руксолитиниба степень спленомегалии быстро и резко снижалась, тогда как при использовании плацебо она повышалась.
- Ответ на руксолитиниб со стороны селезенки был быстрым и устойчивым
  - Уменьшение спленомегалии отмечалось уже на 4-й неделе по данным длины селезенки, определяемой при пальпации.
  - Среди пациентов со снижением объема селезенки на 35 % и более у 67 % отмечалось снижение объема селезенки, сохраняющееся в течение 48 недель и более.



# Снижение выраженности симптомов, связанных и не связанных со спленомегалией, оказалось выше в группе руксолитиниба, чем в группе плацебо



- В группе руксолитиниба у **62,7 %** пациентов со снижением объема селезенки на 35 % или более отмечали снижение выраженности связанных с селезенкой симптомов на 50 % или более (дискомфорт в животе, боль в левом подреберье, ощущение переполнения [раннее насыщение]).
- Этот уровень улучшения также отмечался у **46,9 %** пациентов со снижением объема селезенки менее 35 %.
- Снижение выраженности симптомов, не связанных с животом (ночная потливость, боль в костях и мышцах, зуд), на 50 % или более также отмечалось у **58,6 %** пациентов со снижением объема селезенки на 35 % или более, а также у **54,1 %** пациентов со снижением объема селезенки менее 35 %.

# Характеристики исходного уровня

Показатель	Руксолитиниб (n = 146)	BAT (n = 73)
<b>Медиана возраста (диапазон), лет</b>	67 (35–83)	66 (35–85)
<b>Мужчины, %</b>	57	58
<b>Подтип МФ, %</b>		
Первичный МФ	53	53
МФ после истинной полицитемии	33	27
МФ после эссенциальной тромбоцитемии	14	19
<b>Категория риска IPSS, %</b>		
Промежуточный-2	40	40
Высокий	60	59
Не определено	0	1
<b>Общее состояние по шкале ECOG, %</b>		
0	40	36
1	53	51
2	7	12
3	1	1
<b>Предыдущая терапия МФ, %</b>		
Гидроксимочевина	76	73
Лучевая терапия	75	68
	0	5

Значимых различий двух групп лечения по любой из характеристик исходного уровня не отмечалось.

# Характеристики исходного уровня (2)

Показатель	Руксолитиниб (n = 146)	BAT (n = 73)
Медиана длины селезенки при пальпации ниже края реберной дуги (диапазон), см	14 (5–30)	15 (5–37)
Медиана объема селезенки (диапазон), см <sup>3</sup>	2408 (451–776)	2318 (728–7701)
Наличие общих симптомов, %	69	63
Гемоглобин < 10 г/дл, %	45	52
Медиана числа нейтрофилов ( $\times 10^9/\text{л}$ )	11,3	9,4
Медиана числа тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )	244	228
Данные анамнеза о количестве лейкоцитов > $25 \times 10^9/\text{л}$ , %	38	36
Циркулирующие бласты $\geq 1\%$ , %	76	74
Статус мутации <i>JAK2 V617F</i> при скрининге, %		
Положительный	75	67
Негативный статус	24	27
Неизвестно	1	6

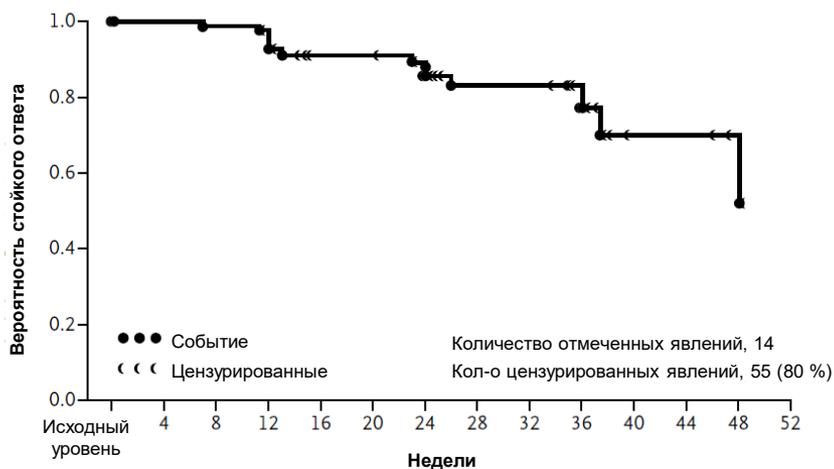
Значимых различий двух групп лечения по любой из характеристик исходного уровня не отмечалось.

# Уменьшение спленомегалии с течением времени

- Использование руксолитиниба приводило к быстрому и стойкому снижению объема селезенки.
- Медиана времени до снижения объема селезенки  $\geq 35\%$  в группе руксолитиниба составила 12,3 недели.
- Медиана продолжительности ответа среди пациентов, получавших руксолитиниб, не достигнута, а у 80 % пациентов сохранялся ответ при медиане последующего наблюдения 12 месяцев.

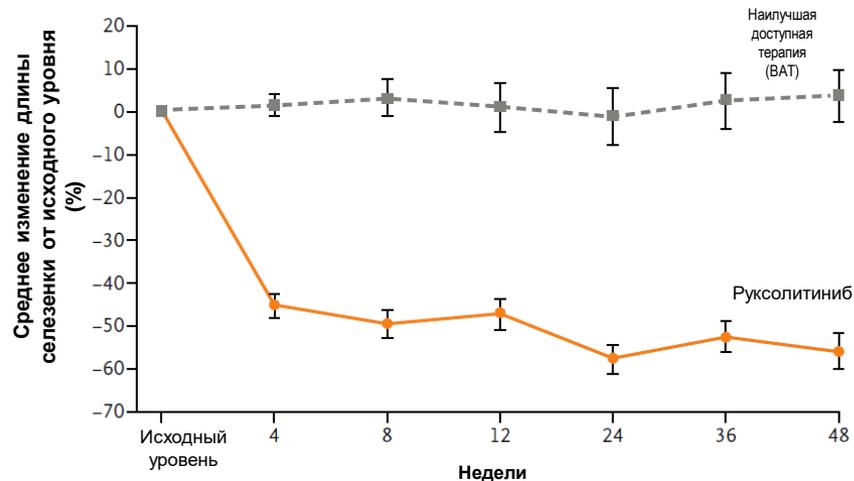
- При первой заранее определенной оценке длины селезенки путем пальпации (4-я неделя) средняя длина у пациентов, получавших руксолитиниб, оказалась сниженной по сравнению с исходным уровнем, тогда как в группе наилучшей доступной терапии данный показатель оказался повышенным.
- На 48-й неделе у пациентов, получавших руксолитиниб, отмечалось среднее снижение длины селезенки от исходного уровня на 56 % по сравнению со средним увеличением на 4 % у пациентов, получавших наилучшую доступную терапию.

## Вероятность стойкого ответа



Численность группы риска	Исходный уровень	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
	69	65	64	59	52	52	47	35	35	25	6	6	3

## Длина селезенки при пальпации



Численность	Исходный уровень	4	8	12	24	36	48
Руксолитиниб	146	135	131	122	103	99	78
Наилучшая доступная терапия (BAT)	72	64	57	52	44	31	32

# Руксолитиниб и анализ выживаемости через 12 месяцев

- Анализ времени до события, проведенный на 48-й неделе:
  - ОР для прогрессирования заболевания при использовании руксолитиниба: 0,81 (95%-й ДИ: 0,47–1,39).
  - ОР для выживаемости без лейкоза при использовании руксолитиниба: 0,65 (95%-й ДИ: 0,18–2,31).
  - ОР для общей выживаемости при использовании руксолитиниба: 0,70 (95%-й ДИ: 0,20–2,49).
- Анализ проводили для запланированного обновления по безопасности с использованием примерно 2 месяцев дополнительного последующего наблюдения (медиана, 61,1 недели):
  - ОР для общей выживаемости: 1,01 (95%-й ДИ: 0,32–3,24).
  - Медиана времени выживаемости достигнута не была.

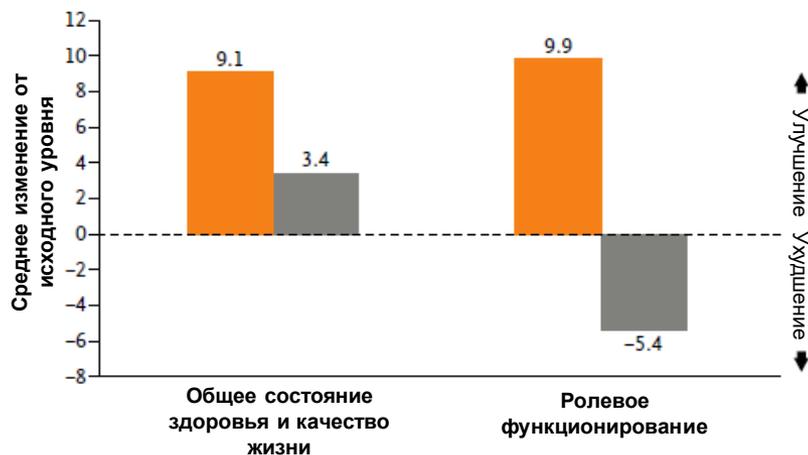
# Использование руксолитиниба было связано с более выраженным улучшением симптомов и качества жизни по сравнению с наиболее доступной терапией

По сравнению с ВАТ лечение руксолитинибом на 48-й неделе значимо улучшало сообщаемые пациентом симптомы и КЖ в соответствии со следующими опросниками:

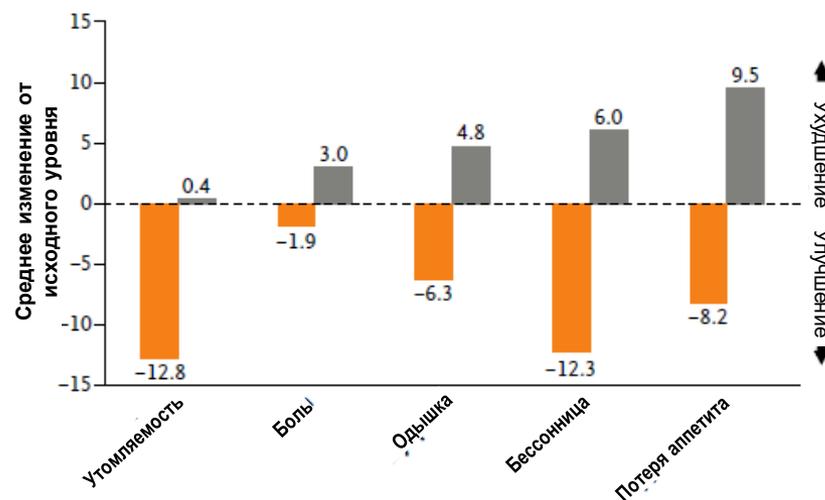
- EORTC QLQ-C30: включая 5 шкал, связанных с функционированием, 9 шкал, связанных с симптомами, а также шкалу общего состояния здоровья и КЖ.
- FACT-Lym: Включает основной опросник (FACT-G), опросник для конкретного заболевания (субшкала лимфомы [LymS]), а также показатель результата исследования (FACT-TOI), резюме физических, функциональных исходов и исходов симптомов.

■ Руксолитиниб ■ Наилучшая доступная терапия (ВАТ)

**А** Индекс основной модели EORTC QLQ-C30



**В** Индекс симптомов EORTC QLQ-C30



На 8-й неделе отмечали значимое улучшение, которое сохранялось до 48-й недели в группе руксолитиниба, тогда как в группе ВАТ показатели оставались неизменными либо ухудшались.