

Journal of Hematology & Oncology

РЕПРИНТ СТАТЬИ

Десятилетний опыт лечения миелофиброза руксолитинибом: анализ профиля безопасности

Srdan Verstovsek, Ruben A. Mesa, Robert A. Livingston, Wilson Hu, John Mascarenhas

Десятилетний опыт лечения миелофиброза руксолитинибом: анализ профиля безопасности

Srdan Verstovsek^{1*}, Ruben A. Mesa², Robert A. Livingston³, Wilson Hu³, John Mascarenhas⁴

Реферат

Миелофиброз (МФ) представляет собой хроническое миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется фиброзом костного мозга, анемией, экстрамедуллярным кроветворением и спленомегалией. Пациенты с МФ имеют риск снижения продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией, кроме того, болезнь часто вызывает тяжелые симптомы, ухудшающие качество жизни. Пероральный ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1/JAK2) руксолитиниб первоначально был зарегистрирован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2011 г. для лечения МФ промежуточного или высокого риска, в том числе первичного, постполицитемического и посттромбоцитемического МФ; основанием для регистрации послужили данные об эффективности и безопасности из рандомизированных контролируемых исследований III фазы COMFORT. Спустя более десяти лет руксолитиниб продолжает оставаться стандартом лечения при МФ высокого риска, а для безопасного получения максимальной клинической пользы от руксолитиниба первостепенное значение по-прежнему имеют подбор дозы и контроль состояния больных. В настоящем обзоре кратко описывается профиль безопасности руксолитиниба у пациентов с МФ, которые участвовали в исследованиях COMFORT, предшествовавших регистрации препарата, и в последовавших за ними исследованиях JUMP, ROBUST, EXPAND и REALISE; у больных в объединенных анализах и в постмаркетинговых анализах, выполненных за 10 лет после регистрации. Основное внимание уделяется распространенным гематологическим и негематологическим нежелательным явлениям, кроме того, даются рекомендации по ведению пациентов с анемией или тромбоцитопенией, в том числе приводятся схемы дозирования, основанные на результатах исследований REALISE и EXPAND. Наконец, обсуждаются практические вопросы применения руксолитиниба, с учетом понимания его профиля безопасности.

Ключевые слова: Янус-киназа, миелофиброз, миелопролиферативное заболевание, руксолитиниб, безопасность.

Введение

Руксолитиниб — пероральный ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1/JAK2), который впервые был зарегистрирован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2011 г. для лечения взрослых пациентов с миелофиброзом (МФ) из

групп промежуточного или высокого риска, включая пациентов с первичным, постполицитемическим и посттромбоцитемическим МФ (рис. 1) [1]. Основанием для регистрации руксолитиниба послужили данные об эффективности и безопасности, полученные в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы COMFORT [2, 3]. Позднее руксолитиниб был зарегистрирован для лечения истинной полицитемии (ИП) у пациентов с недостаточным ответом на терапию гидроксикарбамидом (ГК) или его непереносимостью, острой реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), резистентной к кортикостероидам, и хронической РТПХ после неудачи системной терапии [1]. Было показано, что руксолитиниб не только уменьшает выраженность спленомегалии и симптомов, вызванных МФ, но и улучшает общую выживаемость (ОВ) [2–4]. Поэтому более чем через 10 лет с момента первой регистрации руксолитиниб продолжает оставаться стандартом лечения МФ высоких групп риска [5]. За это время мы многое

* Адрес для корреспонденции:

Srdan Verstovsek
srdanverstovsek@gmail.com

¹ Leukemia Department, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd, Houston, TX 77030, USA

² Atrium Health Wake Forest Baptist Comprehensive Cancer Center, Wake Forest University School of Medicine, Medical Center Blvd, 11th Floor, Winston-Salem, NC 27157, USA

³ Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, USA

⁴ Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 1470 Madison Avenue, New York, NY 10029, USA



© Автор(ы) 2023. **Открытый доступ.** Настоящая статья лицензирована согласно международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0, которая разрешает использование, совместное использование, переделку, распространение и воспроизведение на любом носителе и в любом формате при условии, что вы даете соответствующее указание на оригинального автора(ов) и источник, ссылку на лицензию Creative Commons и указываете, были ли внесены изменения. Изображения или другие материалы третьих лиц, содержащиеся в данной статье, включены в лицензию Creative Commons на статью, если иное не указано в строке с указанием авторских прав на этот материал. Если материал не включен в лицензию Creative Commons на статью и предполагаемое использование не разрешено законодательными актами или выходит за рамки разрешенного использования, то необходимо получить разрешение непосредственно от владельца авторских прав. Копия этой лицензии доступна по адресу: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Если в строке с указанием авторских прав не указано иное, то к данным, представленным в этой статье, применяется отказ Creative Commons от передачи в общественное достояние (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>).

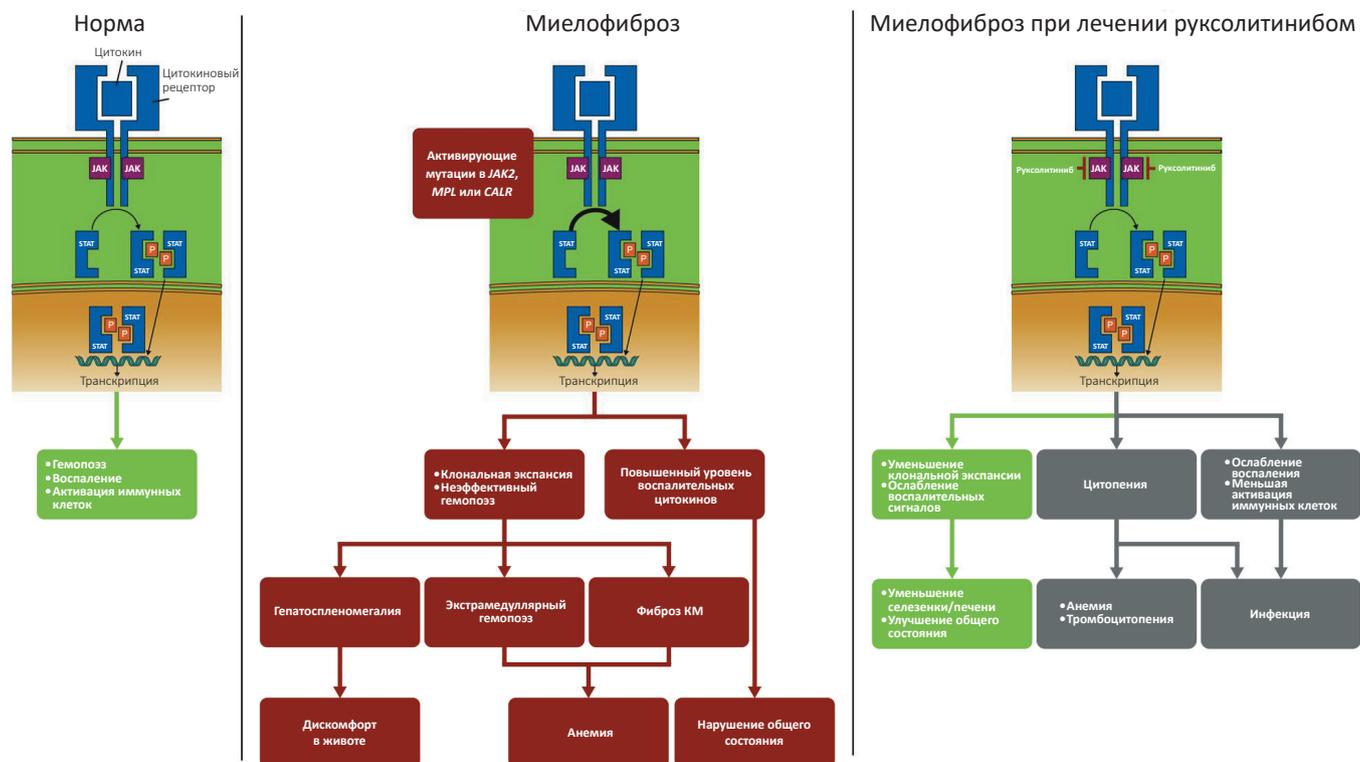


Рис. 1. Передача сигналов, опосредованная Янус-киназами, при миелофиброзе и механизм действия руксолитиниба. JAK — Янус-киназа; P — фосфорилирование; STAT — преобразователь сигнала и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription); КМ — костный мозг; МФ — миелофиброз

узнали о переносимости руксолитиниба, а также о стратегиях дозирования и ведения, позволяющих безопасно максимизировать клиническую пользу.

В настоящей статье мы анализируем профиль безопасности руксолитиниба, учитывая пациентов с МФ, которые участвовали в клинических исследованиях (регистрационном COMFORT [2, 3], британском исследовании II фазы ROBUST [6] и исследованиях расширенного доступа III фазы JUMP [7]; исследовании Ib фазы по определению дозы EXPAND [8] у больных с тромбоцитопенией; и исследовании II фазы REALISE [9] у пациентов с анемией), а также данные постмаркетинговых исследований. Мы также рассматриваем ранее не опубликованные данные постмаркетингового наблюдения за безопасностью, которые были собраны за 10 лет, прошедших после первоначальной регистрации препарата FDA.

Обзор часто регистрируемых нежелательных явлений

Гематологические НЯ: опыт клинических исследований

Самое частое нежелательное явление (НЯ) при лечении МФ руксолитинибом — это цитопении, в частности анемия и тромбоцитопения (табл. 1) [2, 3]. Это неудивительно, учитывая ингибирование киназы JAK2, которая регулирует передачу сигналов от тромбопоэтина и эритропоэтина [10, 11]. В регистрационном исследовании III фазы COMFORT-I (ClinicalTrials.gov № NCT00952289) примерно в половине случаев анемия и тромбоцитопения III–IV степени развивались в первые 8 нед. лечения [3]. Эти НЯ, как правило, удавалось купировать с помощью коррекции дозы, трансфузий

или их комбинации: так, только 2 человека, рандомизированных в группу руксолитиниба, и 2 — плацебо, прекратили терапию из-за анемии или тромбоцитопении ($n = 1$ для каждой группы лечения). Важно отметить, что, хотя среднее количество гемоглобина и тромбоцитов в первые 8–12 нед. лечения снижалось, затем оба показателя стабилизировались, причем концентрация гемоглобина перед стабилизацией возрастала до исходной [4]. О похожих результатах сообщалось в исследовании COMFORT-II (NCT00934544) [2]. НЯ \geq III степени или серьезные НЯ, связанные с кровотечением, возникали нечасто, независимо от проводимой терапии [2, 3, 12].

Данные о гематологических НЯ, полученные в исследованиях COMFORT [2, 3], впоследствии были подтверждены в значительно более крупном глобальном исследовании с расширенным доступом к препарату JUMP ($N = 2233$ пациента) [7]. Анемия и тромбоцитопения были наиболее распространенными НЯ как любой, так и III–IV степени, при этом анемия любой степени была зафиксирована у 59,5 % (III–IV степени — у 34,8 %), а тромбоцитопения — у 53,5 % больных (III–IV степени — у 19,3 %). Как и ожидалось, частота тромбоцитопении была выше у участников с исходно низким числом тромбоцитов ($< 100 \times 10^9/\text{л}$; любой степени — у 73,2 %; III–IV степени — у 54,3 %); в этой подгруппе частота анемии была близкой к показателям во всей исследуемой популяции, и ни одно геморрагическое событие \geq III степени не было расценено исследователем как связанное с лечением [7]. Как и в исследованиях COMFORT, анемия и тромбоцитопения обычно возникали в первые 12 нед. лечения (медиана времени до достижения минимальной

Таблица 1. (Продолжение)

| Нежелательное явление | COMFORT-I [15, 30] | | | COMFORT-II [2, 12] | | | JUMP [7] | ROBUST [6] | EXPAND [8] | REALISE [9] | |
|-------------------------------------|--------------------|------------------|-----------------------------|--------------------|------------------|----------------------------|-------------------|-----------------|---|---|-----------------|
| | РУК (n = 155) | ПЦБ (n = 154) | Переход на РУК (n = 111) | РУК (n = 146) | НДТ (n = 73) | Переход на РУК (n = 45) | РУК (n = 2233) | РУК (n = 48) | ТРМ 75–99 × 10 ⁹ /л (n = 20) | ТРМ 50–74 × 10 ⁹ /л (n = 18) | РУК (n = 51) |
| Инфаркт миокарда | | | | | | | | | | | |
| После 48 мес. лечения | 0 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| До 48 мес. лечения | 0–2,7 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| МАСЕ V степени | | | | | | | | | | | |
| Остановка сердца | 0,6 | 0 | 0 | 0,7 | 0 | 0 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| Инфаркт миокарда | 0,6 | 0 | 0,9 | 0,7 | 0 | 0 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| Сердечная недостаточность | 0 | 0 | 0,9 | 0,7 | 1,4 | 2,2 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| Сердечно-легочная недостаточность | 0 | 0 | 0 | 0,7 | 0 | 0 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| Кардиогенный шок | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| Застойная сердечная недостаточность | 0 | 0 | 1,8 | 0 | 0 | 0 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| Заболевание сердца | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| 5-летние данные, на 100 ЧЛЭ | | | | | | | | | | | |
| Инфекции | | | | | | | | | | | |
| Опоясывающий герпес | | | | | | | | | | | |
| Любой степени | 3,5 | 1,0 | 5,8 | 3,9 [§] | 0 [§] | 6,3 [§] | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| III–IV степени | 0 | 0 | 0,4 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| Сепсис | | | | | | | | | | | |
| Любой степени | 1,7 | 1,9 | 1,5 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| III–IV степени | 1,7 | 1,0 | 1,5 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| НМРК | н.д. | н.д. | н.д. | 6,1 [§] | 3,0 [§] | н.д. | 2,7 [¶] | | | | |
| БКР | | | | | | | | | | | |
| Любой степени | 2,7 | 3,9 | 4,0 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| III–IV степени | 0,4 | 0 | 0,8 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| ПКР | | | | | | | | | | | |
| Любой степени | 1,9 | 1,0 | 1,1 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| III–IV степени | 0,6 | 0 | 0,4 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |

МАСЕ — тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление (major adverse cardiovascular event); БКР — базальноклеточный рак; МФ — миелофиброз; н.д. — нет данных; НДТ — наилучшая доступная терапия; НМРК — немеланомный рак кожи; ПКР — плоскоклеточный рак; ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; ПЦБ — плацебо; РУК — руксолитиниб; ТРМ — тромбоциты; ЧЛЭ — человеко-лет экспозиции.

* Для 24 нед. исследования COMFORT-I/II, для медианы экспозиции руксолитиниба 12,4 мес. в JUMP, для медианы экспозиции руксолитиниба 13,6 мес. в ROBUST.

† Регистрировалась как аномальная концентрация гемоглобина.

‡ Регистрировалась как аномальное число тромбоцитов.

§ Группа РУК имела на рандомизированном и дополнительном этапах исследования, группа НДТ — только на рандомизированном этапе, группа перехода на РУК — только на дополнительном этапе.

¶ Процент пациентов; медиана длительности наблюдения составила 13,8 мес.

|| Стафилококковый сепсис.

Сепсис IV степени привел к отмене руксолитиниба у 1 пациента. Еще 4 (7,8 %) пациента умерли от инфекций и инвазий.

концентрации гемоглобина — 8–12 нед.; медиана времени до достижения минимального числа тромбоцитов — 4 нед.). Кроме того, с этими НЯ, как правило, удавалось справиться за счет снижения дозы или перерывов в приеме руксолитиниба (эти меры использовались соответственно у 67,4 и 27,2 % всех пациентов), при этом из-за анемии прекратили лечение 2,0 % участников, из-за тромбоцитопении — 3,4 % (среди лиц с исходно низким числом тромбоцитов — 2,2 и 10,1 % соответственно). Даже среди пациентов с высоким риском только 3,1 % прекратили терапию из-за анемии и 6,2 % — из-за тромбоцитопении, что еще раз указывает на корректируемость этих НЯ. Описанные результаты были подтверждены данными из исследования ROBUST [6]. Исследование EXPAND также подтвердило близкую частоту анемии и аналогичный риск нарастания тромбоцитопении у пациентов с исходно низким числом тромбоцитов (75–99 × 10⁹/л: любой степени — 40 %, III–IV степени — 35,0 %; 50–74 × 10⁹/л: любой степени — 77,8 %; III–IV степени — 77,8 %), причем прекращение терапии вследствие тромбоцитопении отмечено только у 1 (5,0 %) больного из группы 75–99 × 10⁹/л и у 3 (16,7 %) — из группы 50–74 × 10⁹/л. Изменение дозы имело место у 30,0 и 61,1 % участников соответственно, причем самым частым НЯ, требующим коррекции дозы, была тромбоцитопения [8]. Данные реальной клинической практики, полученные в меньших группах пациентов, также подтверждают эти клинические результаты: анемия и тромбоцитопения обычно возникают в первые 3 мес. лечения, обычно купируются путем изменения дозы и редко требуют отмены руксолитиниба [13, 14].

Негематологические НЯ: опыт клинических исследований

В COMFORT-I общая частота негематологических НЯ в целом мало различалась между группами руксолитиниба и плацебо, при этом выраженность негематологических НЯ была преимущественно I–II степени [3]. В группе руксолитиниба чаще возникали экхимозы (18,7 vs 9,3 %), головокружение (14,8 vs 6,6 %) и головная боль (14,8 vs 5,3 %). В исследовании COMFORT-II у участников, получавших руксолитиниб или наилучшую доступную терапию, было зарегистрировано небольшое количество негематологических НЯ III–IV степени [2]. В целом при более длительном приеме руксолитиниба частота впервые возникших негематологических НЯ стабилизировалась или снижалась [12, 15].

Впоследствии исследование JUMP подтвердило, что негематологические НЯ преимущественно имели I–II степень выраженности, причем единственными негематологическими НЯ, возникшими более чем у 10 % пациентов, были лихорадка (любой степени — 16,0 %; III–IV степени — 2,4 %), астения (любой степени — 15,4 %; III–IV степени — 2,1 %), диарея (любой степени — 12,5 %; III–IV степени — 1,1 %) и утомляемость (любой степени — 10,0 %; III–IV степени — 1,0 %) [7]. Результаты исследований ROBUST, REALISE и EXPAND согласовались с данными JUMP: выраженность негематологических НЯ в основном соответствовала I–II степени [6, 8, 9]. Более чем у 10 % пациентов регистрировались те же негематологические НЯ; вместе с тем в ROBUST и EXPAND нередко отмечались боль в животе (27 и 24 % соответственно) и носовые кровотечения (27 и 13 % соответственно). Опыт реальной клинической прак-

тики в целом согласуется с этими предварительными результатами [14, 16].

Хотя наблюдаемое увеличение массы тела и концентрации холестерина классифицируется как НЯ, для этих пациентов оно в определенной степени могло быть полезным, учитывая, что МФ нередко сопровождается кахексией и гиперкатаболическим состоянием, ухудшающими прогноз [17]. В исследовании COMFORT-I к 24-й нед. средняя масса тела в группе руксолитиниба увеличилась, но в группе плацебо снизилась (+3,9 vs -1,9 кг), однако к 36-й нед. в группе руксолитиниба масса тела стабилизировалась (к 96-й нед. она в среднем возросла на 5,7 кг) [18]. Медианная концентрация общего холестерина в группе руксолитиниба повысилась примерно до 150 мг/дл к 4-й нед., после чего стабилизировалась на уровне 150 мг/дл и оставалась ниже верхней границы нормы в данном исследовании, 240 мг/дл, у большинства участников. Аналогично в исследовании JUMP об увеличении массы тела сообщалось у 6,3 % участников (III–IV степени — 0,5 %) [7].

Гематологические и негематологические НЯ: опыт постмаркетингового наблюдения

В целом результаты постмаркетинговых исследований руксолитиниба соответствовали данным, полученным в ходе клинических исследований. Суммарно с момента международной регистрации разрабатываемого препарата (29 февраля 2008 г.) в рамках интервенционных клинических исследований и программ управляемого доступа к препарату, спонсируемых Novartis и Incyte, лечение руксолитинибом получили 14 445 пациентов. За 10 лет постмаркетингового применения совокупная расчетная экспозиция руксолитиниба по состоянию на 22 февраля 2022 г. составила 256 223 человеко-лет. Суммарно в постмаркетинговых источниках данных (самостоятельные сообщения врачей, постмаркетинговые исследования безопасности и реестры, а также описания случаев) сообщалось о 127 349 НЯ, большинство (63 %; $n = 79\,690$) из которых относилось к несерьезным. Чаще всего регистрировались такие НЯ, как анемия (2,8 %), утомляемость (2,4 %), снижение концентрации гемоглобина (2,3 %), снижение числа тромбоцитов (2,3 %) и тромбоцитопения (1,8 %). Необходимо отметить ограничения постмаркетингового фармаконадзора: данные собираются в менее строгих условиях, чем в клинических исследованиях; доля регистрируемых НЯ с течением времени варьирует; кроме того, в отчетность для регулирующих органов попадают только те случаи, в которых предположительно имеется причинно-следственная связь. Вместе с тем постмаркетинговые данные о безопасности руксолитиниба в целом согласуются с информацией, полученной в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях [2, 3].

Влияние стадии заболевания и позднего начала лечения на развитие НЯ

Вариабельность показателей НЯ может частично обуславливаться временем начала терапии руксолитинибом — его выбирают, исходя либо из стадии заболевания, определяемой группой риска по Международной прогностической шкале (IPSS) (в ней учитываются возраст, содержание гемоглобина и лейкоцитов, количество бластных клеток в крови, а также наличие опухолевой интоксикации [19]), либо из времени до вмешательства с момента постановки

диагноза МФ. В COMFORT-I и COMFORT-II участвовали только пациенты с промежуточным-2 или высоким риском по шкале IPSS [2, 3]; однако в другие исследования руксолитиниба у больных МФ, в том числе JUMP ($n = 163$) [20] и многоцентровое итальянское исследование ($n = 70$) [21], включали лиц с промежуточным-1 риском. Сравнения различных исследований свидетельствуют, что больные с промежуточным-1 риском по шкале IPSS испытывают меньшую токсичность, чем пациенты с более высоким риском. Частота анемии III–IV степени у получавших руксолитиниб пациентов колебалась от 42–45 % в исследованиях COMFORT до 22–25 % в исследованиях, включавших больных с промежуточным-1 риском; для тромбоцитопении III–IV степени соответствующие диапазоны составили 8–13 и 3–11 % соответственно [2, 3, 20, 21].

Влияние времени начала лечения руксолитинибом на возникновение НЯ у больных МФ оценивалось в объединенном анализе исследований COMFORT-I и -II ($N = 525$) [4]. Пациенты, начавшие терапию руксолитинибом раньше (≤ 12 vs > 12 мес. после постановки диагноза), обычно были моложе, у них была менее выраженная цитопения исходно и меньше случаев тромбоцитопении и анемии во время курса лечения. Кроме того, более раннее начало терапии характеризовалось лучшими показателями эффективности, в том числе уменьшением объема селезенки и увеличением ОВ.

Лечение анемии у пациентов, получающих руксолитиниб

Рекомендации по лечению анемии у больных МФ, получающих руксолитиниб, преимущественно основаны на исследованиях COMFORT. Чаще всего используются трансфузии эритроцитарной массы. В исследовании COMFORT-I трансфузии эритроцитарной массы получали 60 % участников из группы руксолитиниба и 38 % — из группы плацебо (в среднем 1,7 и 2,2 трансфузии в месяц соответственно), что, вероятно, способствовало низкой

частоте отмены лечения вследствие анемии (< 1 %) [1, 3]. В JUMP число лиц, исходно зависимых от гемотрансфузий (7,1 %), которые получали трансфузии эритроцитарной массы во время исследования, было наивысшим в первые 12 нед. терапии и со временем снижалось [20]. Руксолитиниб также можно комбинировать с несколькими дополнительными методами лечения анемии, что представляет большой исследовательский интерес. Клиническую пользу могут принести стимуляторы эритропоэза, анаболические стероиды, такие как даназол, активатор созревания клеток-предшественниц эритроцитов луспатерцепт и имидные иммуномодулирующие средства, такие как талидомид [5, 22–25]. Например, в исследовании JUMP 19,1 % участников для лечения анемии также получали средства, стимулирующие эритропоэз [20].

Результаты многочисленных анализов свидетельствуют, что исходное наличие анемии не является противопоказанием к назначению руксолитиниба. У участников исследования COMFORT-I из группы руксолитиниба, у которых впервые развилась анемия III–IV степени, наблюдалось такое же ослабление симптомов и уменьшение объема селезенки, как и у пациентов без анемии [3]. Как показал объединенный анализ данных из исследований COMFORT, руксолитиниб по сравнению с контрольной терапией обеспечивал преимущество в ОВ независимо от исходного статуса анемии или развития анемии во время изучаемого лечения (рис. 2) [26–28]. Кроме того, у больных, получавших руксолитиниб, на ОВ не влиял трансфузионный статус (зависимый или независимый от трансфузий; независимый или не независимый от трансфузий) на 24-й нед. [26]. Примечательно, что развитие анемии во время лечения руксолитинибом в исследованиях COMFORT не влияло на прогноз ОВ [27, 28]. Эти результаты, полученные в ходе клинических исследований, согласовались с анализом реальной клинической практики: он показал, что снижение концентрации гемоглобина через 6 мес. после начала приема руксолитиниба не влияло на ОВ [29].

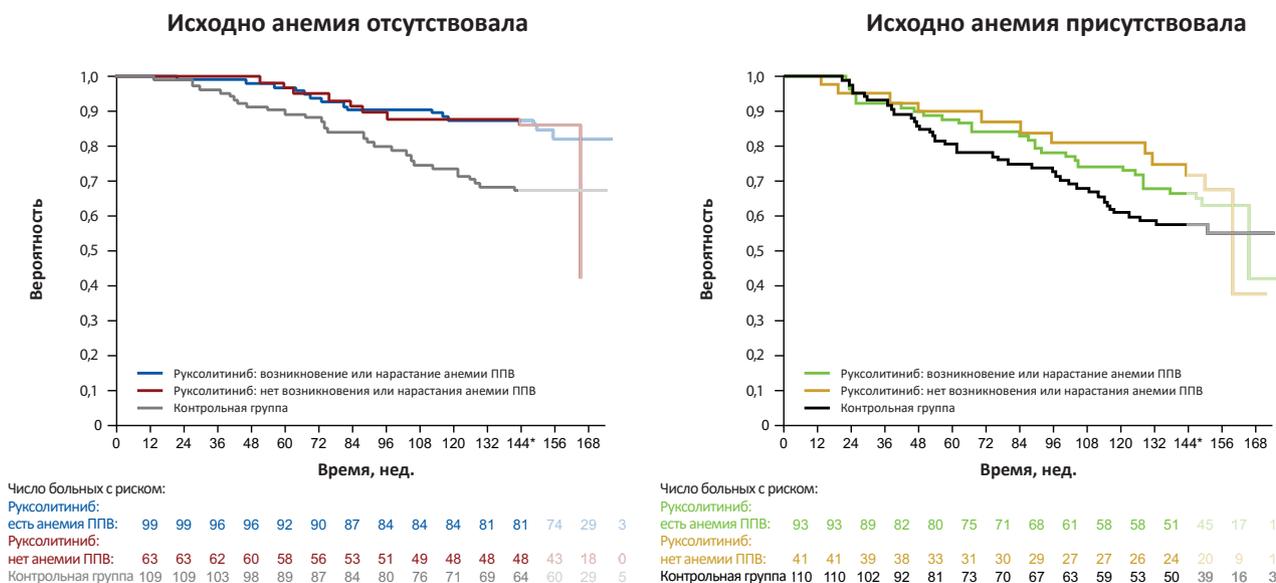


Рис. 2. Общая выживаемость в исследованиях COMFORT в зависимости от статуса анемии и лечения. Gupta et al. [28]. Перепечатано с разрешения. Copyright (2016) Ferrata Storti Foundation. ППВ — после первого визита; РУК — руксолитиниб

Учитывая высокую частоту анемии при МФ, было выполнено исследование II фазы REALISE, в котором альтернативная схема дозирования руксолитиниба изучалась у 51 больного МФ с анемией (гемоглобин < 10 г/дл) (табл. 2) [9]. Начальная доза руксолитиниба составляла 10 мг 2 раза в сутки. Допускалось повышение дозы после 12 нед. терапии в зависимости от числа тромбоцитов и степени уменьшения селезенки [9]. Усугубление анемии любой и \geq III степени было отмечено у 35 и 31 % участников соответственно — эти показатели ниже, чем те, о которых сообщалось в исследованиях COMFORT и JUMP, притом что у большинства пациентов в этих исследованиях анемия исходно не было [2, 7, 30]. В целом эта схема дозирования характеризовалась достаточной переносимостью и эффективностью, причем уменьшение селезенки наблюдалось как при наличии зависимости от трансфузий, так и при ее отсутствии.

Лечение тромбоцитопении у пациентов, получающих руксолитиниб

Практические рекомендации по дозированию руксолитиниба у лиц с сопутствующими заболеваниями, включая тромбоцитопению, анемию и COVID-19, приведены в табл. 2.

Данные, обосновывающие дозирование руксолитиниба у больных с тромбоцитопенией, по большей части получены в исследовании EXPAND и исследовании II фазы. В рамках EXPAND руксолитиниб изучался у 69 пациентов с МФ и низким числом тромбоцитов ($50 < 100 \times 10^9/\text{л}$); исследование показало, что число тромбоцитов в первые несколько недель терапии снижалось, а затем с течением времени стабилизировалось [8]. В исследовании II фазы лечение руксолитинибом (начальная доза 5 мг 2 раза в сутки) было проведено у 66 лиц с низким содержанием тромбоцитов ($50 < 100 \times 10^9/\text{л}$); сообщалось, что число тром-

Таблица 2. Практические рекомендации по дозированию руксолитиниба

| | |
|--|--|
| Анемия (гемоглобин < 10 г/дл) | Прежде всего необходимо исключить сочетанную этиологию анемии (например, желудочно-кишечное кровотечение, гемолиз, недостаточность железа, витамина В ₁₂ или фолатов) [5]. Исходя из данных исследования REALISE, терапию руксолитинибом следует начинать с дозы 10 мг 2 раза в сутки. Через 12 нед. дозу повышают с тем, чтобы достичь уменьшения длины селезенки на ≥ 50 % по сравнению с исходной (если на 12-й нед. число тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, дозу увеличивают до 15 мг; далее, если число тромбоцитов $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$, с 4-недельными интервалами дозу повышают на 5 мг 2 раза в сутки до 25 мг 2 раза в сутки) [9]. Анемию следует купировать с помощью изменений дозы/прерывания приема руксолитиниба и трансфузий эритроцитарной массы [1, 5], по возможности избегая отмены руксолитиниба. Другие препараты, которые можно использовать в самостоятельном виде или в сочетании с руксолитинибом, включают [5]: средства, стимулирующие эритропоэз, если содержание эритропоэтина в сыворотке < 500 мЕ/мл [22]; анаболические стероиды или иммуномодулирующие имидные препараты, в том числе у пациентов с трансфузионно-зависимой анемией [25, 63] |
| Число тромбоцитов [1, 48] | Начальная доза руксолитиниба зависит от числа тромбоцитов; кроме того, в разных географических регионах принято использовать разные дозы [1, 48]: > $200 \times 10^9/\text{л}$: 20 мг руксолитиниба 2 раза в сутки; $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$: 15 мг руксолитиниба 2 раза в сутки; $75\text{--} < 100 \times 10^9/\text{л}$: 5–10 мг руксолитиниба 2 раза в сутки*; $50\text{--} < 75 \times 10^9/\text{л}$: 5 мг руксолитиниба 2 раза в сутки. Альтернативная схема дозирования†: > $400 \times 10^9/\text{л}$: 20 мг руксолитиниба 2 раза в сутки; $200\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$: 15 мг руксолитиниба 2 раза в сутки; $100\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$: 10 мг руксолитиниба 2 раза в сутки; < $100 \times 10^9/\text{л}$: 5 мг руксолитиниба; увеличение дозы до ≥ 10 мг 2 раза в сутки |
| Ингибиторы СYP3A4‡ | Следует начинать с более низкой дозы руксолитиниба, если он применяется в комбинации с сильными ингибиторами СYP3A4, такими как флуконазол [1] |
| Нарушение функции почек | У больных с умеренным/тяжелым нарушением функции почек и терминальной хронической почечной недостаточностью дозу руксолитиниба необходимо скорректировать [1] |
| Нарушение функции печени | У больных со сниженной функцией печени начальная доза руксолитиниба должна быть более низкой [1] |
| Непреднамеренная передозировка руксолитиниба | В случаях непреднамеренной передозировки руксолитиниба рекомендуется начать соответствующее поддерживающее лечение, направленное на ожидаемую миелосупрессию; гемодиализ, как предполагается, не ускоряет элиминацию руксолитиниба [1]. После гемодиализа пациент может принять однократную дозу руксолитиниба, в последующем используются соответствующие дозы и мониторинг |
| COVID-19 | Не рекомендуется отменять терапию руксолитинибом при развитии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, или COVID-19 [61, 62]. Сообщалось о повышенном риске летального исхода у больных МФ, прекративших прием руксолитиниба из-за COVID-19, следовательно, в подобной ситуации лечение руксолитинибом целесообразно продолжить [62] |

СYP3A4 — цитохром СYP3A4 P450 3A4.

* Рекомендуемая доза руксолитиниба для пациентов с числом тромбоцитов $75\text{--} < 100 \times 10^9/\text{л}$ варьирует в зависимости от региона: США — 5 мг 2 раз в сутки; ЕС — 10 мг 2 раз в сутки [1, 48].

† Согласно стандартной практике автора John Mascarenhas.

‡ Дополнительную информацию о дозировании у больных, получающих ингибиторы СYP3A4, можно найти в инструкции по медицинскому применению руксолитиниба в США [1].

боцитов оставалось относительно стабильным в течение 24 нед. [31]. Исследование EXPAND, как и JUMP, продемонстрировало, что терапия руксолитинибом приносит пользу больным с тромбоцитопенией: так, у них сокращается размер селезенки и уменьшается выраженность симптомов [7, 8].

В некоторых случаях справиться с тромбоцитопенией помогает трансфузия тромбоконцентрата [5, 32]; в настоящее время данных, обосновывающих применение других вмешательств по поводу тромбоцитопении, недостаточно. Информация, полученная на малой выборке, указывает на то, что повышать число тромбоцитов у страдающих тромбоцитопенией пациентов с МФ могут даназол и пегилированный интерферон- α [32]. Например, при применении пегилированного интерферона число тромбоцитов увеличилось у 5 из 8 больных с тромбоцитопенией, в то время как в общей исследуемой когорте у 9 (15 %) из 62 участников, наоборот, развилась тромбоцитопения [33]. В отдельном исследовании комбинации руксолитиниба и пегилированного интерферона у 3 (17 %) из 18 участников развилась тромбоцитопения I–II степени, хотя лица с числом тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ были исключены из исследования [34]. И наоборот, сообщалось об отсутствии ответа (повышения количества тромбоцитов) на непептидный агонист рецепторов тромбопоэтина элтромбопаг у 6 больных МФ с персистирующей тромбоцитопенией, которые получали руксолитиниб в нерандомизированном одностороннем исследовании II фазы [35].

Риск серьезных НЯ

Хотя в инструкции для пероральной лекарственной формы руксолитиниба нет особого предостережения, FDA недавно добавило такое предостережение в инструкции ко всем ингибиторам JAK, предназначенным для лечения артрита и других воспалительных заболеваний. Основным стимулом для этого послужили результаты постмаркетингового сравнения тофацитиниба с блокаторами фактора некроза опухолей (ФНО) при ревматоидном артрите [36–38]. Впоследствии особое предостережение было распространено и на лекарственную форму руксолитиниба для местного применения, зарегистрированную для лечения атопического дерматита легкой или умеренной тяжести, а также несегментарного витилиго [36]. События, отмеченные FDA при этих воспалительных заболеваниях, включали повышенный риск серьезных инфекций, тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (major adverse cardiovascular event, MACE), лимфом и других злокачественных новообразований, а также тромбоза [36, 39].

Инфекции

Метаанализ публикаций о клинических исследованиях руксолитиниба у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) показал, что при лечении руксолитинибом риск инфекций в целом не повышен, в том числе в COMFORT-I и II [40], и частота инфекций обычно ниже, чем в шведской популяции больных МПЗ [41]. В исследовании JUMP инфекции встречались с низкой частотой, преимущественно имели I–II степень выраженности и приводили к отмене руксолитиниба у малой доли (2,6 %) пациентов (см. табл. 1) [7]. Наиболее распространенными инфекциями были пневмония (любой степени — 7,3 %;

III–IV степени — 4,7 %), инфекции мочевых путей (5,9 и 1,2 % соответственно), опоясывающий герпес (5,2 и 0,5 %) и назофарингит (5,2 и 0 %); туберкулез был зарегистрирован у 0,2 % пациентов. В исследованиях ROBUST, EXPAND и REALISE частота каждой инфекции тоже была низкой, и ее выраженность преимущественно соответствовала I–II степени [6, 8, 9].

При применении руксолитиниба отмечались случаи опоясывающего герпеса. Согласно 5-летнему анализу исследования COMFORT-I, большинство случаев опоясывающего герпеса представляли собой единичные эпизоды, имели выраженность \leq II степени и разрешались без долгосрочных последствий. Для сравнения: как отмечалось выше, в исследовании JUMP опоясывающий герпес был зарегистрирован у 5,2 % больных (III–IV степени — у 0,5 %) [7], а в исследовании МФ промежуточного риска, проведенном в условиях реальной клинической практики, — у 3,5 % (III–IV степени — у 0 %) [14]. У пациентов, получающих руксолитиниб, следует решить вопрос о профилактике опоясывающего герпеса с помощью субъединичной вакцины против вируса *varicella-zoster* [5], допустимо ограничиться вакцинацией только пожилых и/или ослабленных лиц; следует отметить, что во время проведения исследований COMFORT-I и JUMP эта субъединичная вакцина еще не была доступна.

Случаи сепсиса также наблюдались в исследованиях COMFORT. Согласно 5-летнему анализу данных из исследования COMFORT-I частота сепсиса III–IV степени в группах рандомизированной терапии руксолитинибом и группах перехода на руксолитиниб равнялась соответственно 1,7 и 1,5 случая на 100 человеко-лет экспозиции (ЧЛЭ), притом что за 24 нед. приема плацебо этот показатель составил 1,0 случай на 100 ЧЛЭ [15]. О сепсисе III–IV степени сообщалось у 1,5 % участников JUMP [7] и 4,2 % — ROBUST [6].

Инфекции: опыт постмаркетингового наблюдения

Частота серьезных инфекций, зафиксированных в ходе постмаркетингового наблюдения, была близкой к этому показателю в клинических исследованиях, причем за 10 лет сбора постмаркетинговых данных не удалось обнаружить никаких новых типов или особенностей серьезных инфекций.

Сердечно-сосудистые НЯ

Как указывалось выше, в клиническом исследовании ревматоидного артрита был отмечен повышенный риск MACE (в эту категорию были включены сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) у пациентов, получавших тофацитиниб, по сравнению с теми, кто получал блокаторы ФНО [38]; это привело к включению особого предостережения в инструкции для всех ингибиторов JAK, показанных для лечения артрита и других воспалительных заболеваний. Во время 5-летнего наблюдения в исследовании COMFORT-I, при котором участников стратифицировали по продолжительности лечения, застойная сердечная недостаточность III–IV степени наблюдалась у 6,2 % больных, получавших руксолитиниб в течение > 48 мес. (у пациентов с продолжительностью терапии < 48 мес. этот показатель составил 0–1,1 %); инфаркт миокарда III–IV степени развился у 0–2,7 % участников, причем продолжительность терапии не оказывала на него заметного влияния

(см. табл. 1) [15]. Среди участников исследования JUMP с медианой (диапазоном) возраста 67,0 (18–89) лет сердечная недостаточность регистрировалась как серьезное НЯ в 1,9 % случаев, а застойная сердечная недостаточность была основной причиной смерти у < 0,1 % пациентов [7]. Другими кардиологическими причинами смерти были остановка сердца (0,6 %), сердечная недостаточность (0,5 %), остановка кровообращения и дыхания (0,3 %), инфаркт миокарда и кардиогенный шок (вместе 0,2 %), а также заболевание сердца (< 0,1 %).

Данные четырех регистрационных рандомизированных клинических исследований, которые привели к регистрации FDA руксолитиниба для лечения МФ и ИП, были проанализированы с использованием определения MACE, данного FDA. В целом скорректированная по величине экспозиции частота MACE в группах руксолитиниба и контрольных группах была сходной в этих четырех исследованиях, а также в объединенной популяции (табл. 3), несмотря на гораздо более длительную экспозицию руксолитиниба по сравнению с ограниченной экспозицией в контрольные периоды. Кроме того, анализ диспропорциональности, проведенный с использованием глобальной базы данных по безопасности руксолитиниба, базы данных Системы отчетности о нежелательных явлениях FDA (AERS) и базы данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) VigiBase, не обнаружил диспропорциональности в сообщениях о MACE у больных, получающих руксолитиниб (Приложение 1: таблицы 1 и 2). И те и другие данные не подтверждают, что у больных МФ или ИП, принимающих руксолитиниб, повышен риск MACE.

Еще одно осложнение МФ, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), возникает относительно редко, обычно на поздней стадии МФ [42, 43]. Хотя есть описание одного клинического случая, в котором во время приема руксолитиниба и панобиностата тяжесть ЛАГ нарастала [44], в исследовании с участием 15 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с МФ, отмечено, что лечение руксолитинибом уменьшило выраженность ЛАГ у двух третей больных [45]. Согласно результатам недавнего исследования, в прогрессировании ЛАГ задействован путь JAK2, и блокада этого пути руксолитинибом улучшает функцию сердца и легких на доклинических моделях ЛАГ [46]. Для дальнейшего изучения этого подхода оправдано проведение дополнительного исследования.

Немеланомный рак кожи

Хотя у пациентов, получавших руксолитиниб, и наблюдался немеланомный рак кожи (НМРК) (см. табл. 1), но, согласно 5-летнему анализу исследования COMFORT-I, у участников, принимавших руксолитиниб или плацебо, НМРК возникал с одинаковой частотой [15]. Частота базальноклеточного рака в группе, рандомизированной для получения руксолитиниба, составила 2,7 случая на 100 ЧЛЭ, в группе перехода на руксолитиниб — 4,0, а у лиц во время лечения плацебо — 3,9; частота плоскоклеточного рака кожи была равна 1,9; 1,1 и 1,0 случая на 100 ЧЛЭ соответственно [15]. У больных, получавших руксолитиниб в исследовании JUMP, НМРК был наиболее распространенным вторичным злокачественным новообразованием: он был выявлен у 2,7 % пациентов [7]. Для сравнения: в недавнем систематическом обзоре пациентов с МПЗ, получавших ГК в обсервационных исследованиях, частота НМРК составила 0,29 % (10 из 3411 больных в ретроспективном итальянском исследовании; медиана возраста \approx 63 года), 9,6 % (127 из 1316 участников итальянского исследования типа «случай–контроль»; медиана экспозиции ГК составила 3 года), 13,6 % (9 из 66 пациентов в ретроспективном чешском исследовании; медиана возраста 64 года) и 34,2 % (51 из 149 участников в ретроспективном австралийском исследовании; медиана экспозиции ГК 4 года; медиана возраста 66 лет) [47]. Наконец, в неинтервенционном пострегистрационном исследовании безопасности 462 больных МФ, получавших руксолитиниб как длительно, так и недавно, отмечена незначимая тенденция к возрастанию риска развития НМРК с увеличением экспозиции руксолитиниба (отношение рисков [OR], соответствующее риску на каждый дополнительный год приема руксолитиниба, 1,2 [95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 0,9–1,6]) [16]. В американской инструкции по медицинскому применению препарата и европейской общей характеристике препарата (SmPC) упоминается, что НМРК возникал у лиц, получавших руксолитиниб, и рекомендуется периодически осматривать кожу [1, 48], при этом в SmPC также указывается: «У большинства пациентов с МФ и ИП в анамнезе было длительное лечение ГК и наличие НМРК или предраковых изменений кожи. Причинно-следственная связь с руксолитинибом не установлена».

НМРК: опыт постмаркетингового наблюдения

В анализе глобальной базы данных по безопасности руксолитиниба, охватывающей 10 лет его постмаркетингового применения (до 22 февраля 2022 г.), сообщалось о частоте

Таблица 3. Частота MACE

| Исследование (заболевание) | Частота MACE с учетом экспозиции, n/ЧЛ (частота на 100 ЧЛ) | | | |
|----------------------------|--|---|--------------------------|--------------------------------|
| | Группа руксолитиниба | Контрольная группа | | |
| | | контрольное лечение + переход на руксолитиниб | до перехода или без него | после перехода на руксолитиниб |
| COMFORT-I (МФ) | 7/460,4 (1,52) | 6/353,8 (1,70) | 1/98,9 (1,01) | 6/254,9 (2,35) |
| COMFORT-II (МФ) | 7/409,5 (1,71) | 2/146,9 (1,36) | 1/67,2 (1,49) | 1/79,7 (1,25) |
| RESPONSE (ИП) | 3/428,4 (0,70) | 4/404,6 (0,99) | 1/74,6 (1,34) | 3/329,9 (0,91) |
| RELIEF (ИП) | 0/79,8 (0) | 2/91,6 (2,18) | 0/23,0 (0) | 2/68,5 (2,92) |
| Объединенная популяция | 17/1378,1 (1,23) | 14/996,9 (1,40) | 3/263,8 (1,14) | 12/733,1 (1,64) |

MACE — тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление (major adverse cardiovascular event); ИП — истинная полицитемия; МФ — миелофиброз; ЧЛ — человеко-лет.

НМРК 0,46 случая на 100 ЧЛЭ. По сравнению с результатами клинических исследований, никаких новых данных не было получено. Данные клинических исследований и постмаркетингового наблюдения согласуются с рекомендациями, которые приведены в инструкции по медицинскому применению препарата в США и европейской SmPC [1, 48], при этом нет убедительных подтверждений причинно-следственной связи между применением руксолитиниба и развитием НМРК.

Лимфомы и другие злокачественные новообразования

У пациентов с МФ, получавших руксолитиниб, регистрировались случаи лимфом и других злокачественных новообразований. О вторичных злокачественных новообразованиях сообщалось у 6,1 % больных, получавших руксолитиниб в исследовании JUMP [7]; у 4 (0,2 %) участников развились лимфомы, а именно: неходжкинская лимфома ($n = 2$), В-клеточная лимфома ($n = 1$) и лимфома ($n = 1$) [7]. Примечательно, что в JUMP новообразования встречались с меньшей частотой, чем в шведском популяционном исследовании пациентов с МПЗ, которые не подвергались воздействию руксолитиниба (лимфома — 1 %; острый миелоидный лейкоз — 3,0 %) [7, 41].

В пострегистрационном исследовании безопасности, описанном выше, частота злокачественных новообразований у продолжающих прием руксолитиниба ($n = 259$) была 10,1 случая на 100 человеко-лет, а у недавно его начавших ($n = 32$) — 7,4 случая на 100 человеко-лет [16]. Суммарно было зарегистрировано 5 случаев лимфом (все у лиц, принимавших руксолитиниб уже некоторое время), в это число вошли диффузная В-крупноклеточная лимфома ($n = 3$), В-мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома ($n = 1$) и грибовидный микоз ($n = 1$).

Лимфомы и другие злокачественные новообразования: опыт постмаркетингового наблюдения

Для обнаружения связей в постмаркетинговых данных между руксолитинибом и вторыми первичными злокачественными новообразованиями был выполнен анализ диспропорциональности. В нем использовались глобальная база данных по безопасности руксолитиниба, база данных FDA AERS и база данных ВОЗ VigiBase. Анализ не выявил в этих базах данных диспропорциональности в отношении злокачественных новообразований и руксолитиниба (Приложение 1: таблицы 3, 4).

Другие НЯ, представляющие интерес, исходя из механизма действия ингибитора JAK

Хотя прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) преимущественно связана с применением моноклональных антител, у людей с гематологическими злокачественными новообразованиями регистрировались спорадические случаи мультифокальной лейкоэнцефалопатии [49], кроме того, сообщалось об отдельных случаях этого заболевания, возникших после лечения ингибиторами JAK [50–52]. Энцефалопатия также наблюдалась при использовании для лечения МФ ингибитора JAK2 федратиниба: так, в ходе исследования III фазы JAKARTA среди пациентов, получавших 500 мг/сут федратиниба, были зафиксированы 4 (2 %) случая подтвержденной или предполагаемой энцефалопатии Вернике [53]. Молекулярной основой для

развития энцефалопатии Вернике на фоне приема федратиниба, по-видимому, служит ингибирование поглощения тиамина — особенность механизма действия федратиниба, отсутствующая у других имеющихся на рынке ингибиторов JAK [54]. В последующем анализе исследования JAKARTA отмечалось, что ни у одного пациента, получавшего федратиниб в дозе 400 мг/сут, не было энцефалопатии Вернике [55].

Как показало исследование естественного развития заболевания с участием 100 человек, которые получали ингибитор JAK1/JAK2 момелотиниб в клинических исследованиях I–II фаз в клинике Мейо, во время такой терапии у 44 % больных развилась периферическая невропатия (преимущественно I степени, но в большинстве случаев необратимая) [56], в отличие от 10–11 % пациентов, принимавших момелотиниб в исследованиях III фазы SIMPLIFY [57, 58]. В клинических исследованиях терапии МФ руксолитинибом периферическая невропатия не наблюдалась [7, 12, 26].

Другие НЯ, представляющие интерес, исходя из механизма действия ингибиторов JAK: опыт постмаркетингового наблюдения

По состоянию на 22 февраля 2022 г., когда экспозиция руксолитиниба составила приблизительно 256 223 человеко-года, было зарегистрировано только 3 подтвержденных случая ПМЛ и ни одного случая энцефалопатии Вернике. Из этих данных можно сделать вывод об отсутствии доказательств связи между руксолитинибом и ПМЛ или энцефалопатией Вернике. Это наблюдение аналогично сделанному до внедрения руксолитиниба, когда ПМЛ была спорадической находкой у лиц с МПЗ.

Летальные исходы

Согласно объединенному анализу исследований COMFORT-I и II риск смерти у больных, рандомизированных в группу руксолитиниба, был на 30 % ниже, чем у лиц из контрольной группы, получавших плацебо (COMFORT-I) или наилучшую доступную терапию (COMFORT-II) [26]; медиана ОВ в группе руксолитиниба составила 5,3 года vs 3,8 года в контрольной группе [26]. В исследовании COMFORT-I наиболее частыми НЯ, приводившими к смерти в группе руксолитиниба, были сепсис (2,6 %), прогрессирование заболевания (1,9 %) и пневмония (1,9 %). В исследовании COMFORT-II ни одна из причин летального исхода, наступившего во время терапии или в течение 28 дней после ее отмены, не имела место более чем у 1 пациента.

Продолжающееся наблюдение и распознавание сигналов среди совокупных постмаркетинговых данных (по средством как анализа общей диспропорциональности, так и проверки отдельных случаев) не зафиксировали повышенного риска смерти при определенных НЯ. Постмаркетинговые отчеты о смерти, содержащие достаточно информации для проведения медицинской оценки, преимущественно отражают исходные заболевания или известную патологию, сопутствующую МФ. Однако в отличие от COMFORT-I и -II, в которых проводилось долгосрочное наблюдение [26], отсутствие надежных общих характеристик или систематического сбора данных не позволяет вывести из данных постмаркетингового наблюдения значимые показатели выживаемости или частоты НЯ.

Обострение симптомов после прерывания или прекращения терапии руксолитинибом

У некоторых пациентов вслед за прерыванием или прекращением терапии руксолитинибом наступает обострение симптомов [59], причем выраженность проявлений МФ может за определенное время вернуться к той, которая была до лечения. Следует подчеркнуть, что под обострением симптомов подразумевается повторное возникновение симптомов МФ, а не нарастание их выраженности выше исходной или возникновение новых НЯ. Это состояние было довольно подробно описано в ходе исследования реальной клинической практики, проведенного на базе 22 академических гематологических центров; в него включили 251 пациента с МФ, прекратившего прием руксолитиниба. Основной причиной прекращения приема руксолитиниба была неудача лечения (отсутствие ответа, его утрата или трансформация в лейкоз) (61 %), за которой следовали НЯ (29 %). У 35 % участников этого исследования дозу руксолитиниба перед отменой снижали постепенно, в остальных случаях терапия была прекращена резко. После отмены руксолитиниба обострение симптомов наступило у 34 (14 %) пациентов, причем довольно быстро (медиана времени от отмены до обострения — 7 дней). Обострение симптомов было легким (вмешательство не потребовалось) у 21 (8,4 %) из 251 участника, умеренным (потребовалось медицинское вмешательство, в том числе возобновление приема руксолитиниба, назначение кортикостероидов или пероральных анальгетиков) — у 10 (4,0 %) из 251 и тяжелым (потребовалось внутривенное введение препаратов, госпитализация, спленэктомия или отсрочка аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток) — у 3 (1,2 %) из 251. Согласно многофакторному регрессионному анализу Кокса, с более высокой вероятностью обострения симптомов после отмены руксолитиниба были связаны только число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ (ОР 2,98 [95% ДИ 1,29–6,90]) и размер селезенки ≥ 10 см ниже реберной дуги на момент прекращения приема руксолитиниба (ОР 2,03 [95% ДИ 1,01–4,17]); не установлено связи с возрастом ≥ 70 лет, полом, вторичным МФ, уровнем гемоглобина < 10 г/дл, снижением дозы руксолитиниба перед отменой, дозой руксолитиниба ≤ 10 мг 2 раза в сутки, общим баллом ≥ 20 по Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) или индексом коморбидности Чарлсона ≥ 2 .

Патофизиология обострения симптомов после отмены руксолитиниба изучена недостаточно хорошо, однако предполагается, что причиной обострения служит быстрое восстановление уровня воспалительных цитокинов («цитокиновая отдача»), выработка которых в период лечения руксолитинибом была подавлена [60]. Рекомендации по купированию обострения симптомов, последовавшего за отменой руксолитиниба, приведены в инструкции по его медицинскому применению в США [1]. В своей практике при наличии признаков «цитокиновой отдачи» мы рекомендуем возобновить терапию руксолитинибом, а также назначить кортикостероиды. В ряде ситуаций (доза руксолитиниба превышала 10 мг 2 раза в сутки, имеется спленомегалия, либо до начала приема этого препарата симптомы интоксикации были резко выражены) и при условии, что перевести больного на другой ингибитор JAK не планируется, купировать

синдром «цитокиновой отдачи», возникший в период снижения дозы руксолитиниба, помогает пульс-терапия преднизолоном.

Стратегии снижения дозы

В инструкции по медицинскому применению руксолитиниба в США рекомендуется снижать дозу руксолитиниба постепенно (например, на 5 мг 2 раза в сутки каждую неделю), если только такое снижение не обусловлено цитопенией [1]. Вместе с тем согласованных руководств, в которых были бы конкретные рекомендации по постепенному снижению дозы руксолитиниба, не существует. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) в случае прекращения или прерывания терапии рекомендует уменьшать дозу постепенно [5], однако, как показали исследования реальной клинической практики, то, как эта рекомендация воплощается в разных медицинских центрах, сильно варьирует: доза снижается на 5 или 10 мг/сут за раз, а интервалы между очередными снижениями колеблются от 3 до 30 дней [59].

Практические рекомендации

Перечень практических рекомендаций по дозированию руксолитиниба приведен в табл. 2; в него вошла информация из инструкции по медицинскому применению препарата в США и европейской SmPC, а также данные, полученные в условиях реальной клинической практики. В эпоху COVID-19 особую значимость приобретает рекомендация не отменять руксолитиниб из-за инфекции, вызванной SARS-CoV-2, или лечения COVID-19. Данная рекомендация основана на повышенном риске смерти у больных МФ, которые прекратили терапию руксолитинибом из-за COVID-19 [61, 62]. Многофакторный анализ в наблюдательном ретроспективном исследовании European LeukemiaNet продемонстрировал 8,5-кратное нарастание риска смерти у больных МФ с COVID-19, которые прекратили прием руксолитиниба, по сравнению с теми, кто его продолжил [62].

Выводы

Профиль безопасности руксолитиниба при МФ был определен в ходе исследований COMFORT, а также за 10 лет, прошедших с момента его регистрации FDA, в том числе по результатам серии клинических исследований, объединенных анализов, исследований с расширенным доступом к препарату и постмаркетинговых анализов. С гематологическими НЯ — развитие которых ожидаемо, учитывая механизм действия ингибиторов JAK1/JAK2, — обычно удается справиться с помощью модификации дозы, гемотрансфузий или и того и другого; негематологические НЯ в исследованиях COMFORT, как правило, имели частоту, сопоставимую с частотой при применении плацебо или наилучшей доступной терапии. Важно подчеркнуть, что анемия не служит противопоказанием к применению руксолитиниба и не позволяет прогнозировать ответ на руксолитиниб. Учитывая, что после своей первичной регистрации руксолитиниб остается стандартом лечения МФ более 10 лет, его значимость в терапевтическом арсенале при МФ очевидна. Будущие анализы, вероятно, уточнят профиль безопасности руксолитиниба, в том числе позволят прояснить стратегии оптимизации дозы в случаях прерывания

или прекращения приема руксолитиниба, а также прольют свет на его применение в составе комбинаций.

Дополнительная информация

Онлайн-версия статьи содержит дополнительные материалы, доступные по адресу <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01471-z>.

Дополнительный файл 1.

Дополнительный анализ диспропорциональности.

Уведомления

Расходы на создание и публикацию этой статьи были оплачены корпорацией Incyte (Уилмингтон, штат Пенсильвания, США). Помощь в написании статьи была оказана Nicole Farrag, PhD, сотрудницей ICON (Блю Белл, Пенсильвания, США), и финансировалась корпорацией Incyte.

Вклад авторов

RAL и WH собрали данные для постмаркетингового анализа безопасности и выполнили его. Все авторы участвовали в создании чернового варианта рукописи и одобрили ее окончательный вариант для подачи.

Финансирование

Статья была опубликована при поддержке Incyte.

Доступность данных и материалов

Корпорация Incyte (Уилмингтон, Делавэр, США) заинтересована в обмене данными, который способствует развитию науки и медицины, но при этом привержена защите конфиденциальности пациентов. Квалифицированные внешние научные исследователи могут запрашивать анонимизированные наборы данных, принадлежащие Incyte, для проведения законных научных исследований. Исследователи могут запросить анонимизированные наборы данных из любого интервенционного исследования (за исключением исследований I фазы), препарат и показания для которого были зарегистрированы 1 января 2020 г. или позже этой даты по крайней мере на одном крупном рынке (например, в США, ЕС или Японии). Данные будут доступны по запросу после первой публикации или через 2 года после завершения исследования. Информация о политике обмена данными клинических исследований Incyte, как и инструкции по отправке запросов на данные клинических исследований доступны по адресу: <https://www.incyte.com/Portals/0/Assets/Compliance%20and%20Transparency/clinical-trial-data-sharing.pdf?ver=2020-05-21-132838-960>.

Уведомления

Одобрение комитетом по этике и согласие на участие

Неприменимо.

Конфликты интересов

Srdan Verstovsek получал средства на исследования от AstraZeneca, Blueprints Medicines Corp., Celgene, CTI BioPharma Corp., Genentech, Gilead, Incyte Corporation, ItalPharma, Novartis, NS Pharma, PharmaEssentia, Promedior, Protagonist Therapeutics, Roche и Sierra Oncology; кроме того, он является платным консультантом Celgene, Incyte, Novartis и Sierra Oncology. Ruben A. Mesa был консультантом в AOP, Incyte, La Jolla Pharma, Novartis и Sierra; и получал средства на исследования от AbbVie, Celgene, CTI, Genentech, Gilead, Incyte и Sierra. Robert Livingston и Wilson Hu — сотрудники и акционеры Incyte. John Mascarenhas получал плату за консультации от AbbVie, Bristol Myers Squibb, Celgene, Constellation, CTI Bio, Galecto, Geron, GlaxoSmithKline, Incyte, Kartos, Karyopharm, Novartis, PharmaEssentia, Sierra Oncology и Roche; а также получал средства на исследования, выплачиваемые учреждению, от AbbVie, Bristol Myers Squibb, CTI Bio, Geron, Incyte, Kartos, Novartis, PharmaEssentia и Roche.

Получено: 27 апреля 2023 г.

Принято к публикации: 22 июня 2023 г.

Опубликовано онлайн: 27 июля 2023 г.

Литература

1. JAKAFI® [ruxolitinib]. Full Prescribing Information, Incyte Corporation, Wilmington, DE, USA, 2021.
2. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366:787–98.
3. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366:799–807.
4. Verstovsek S, Kiladjian J-J, Vannucchi AM, Mesa RA, Scherber R, Hamer-Maansson JE, et al. Does early intervention in myelofibrosis impact outcomes? A pooled analysis of the COMFORT I and II studies. *Blood.* 2021;138:1505.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Myeloproliferative Neoplasms, version 3.2022. [https://www.nccn.org/guidelines/guide_lines-detail?category=1&id=1477](https://www.nccn.org/guidelines/guide_lines/guide_lines-detail?category=1&id=1477). Accessed November 9, 2022.
6. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, Garg M, Chacko J, Farquharson M, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST trial. *Br J Haematol.* 2015;170:29–39.
7. Al-Ali HK, Grieshammer M, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol.* 2020;189:888–903.
8. Vannucchi AM, Te Boekhorst PAW, Harrison CN, He G, Caramella M, Niederwieser D, et al. EXPAND, a dose-finding study of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts: 48-week follow-up analysis. *Haematologica.* 2019;104:947–54.
9. Cervantes F, Ross DM, Radinoff A, Palandri F, Myasnikov A, Vannucchi AM, et al. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study. *Leukemia.* 2021;35:3455–65.
10. Mesa RA, Cortes J. Optimizing management of ruxolitinib in patients with myelofibrosis: the need for individualized dosing. *J Hematol Oncol.* 2013;6:79.
11. Vainchenker W, Leroy E, Gilles L, Marty C, Plo I, Constantinescu SN. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. *F1000Res.* 2018;7:82.
12. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016;30:1701–7.
13. Almeida AF, Alnajjar K, Viriato D. Real-world evidence of ruxolitinib in the treatment of myelofibrosis: experience of a Portuguese hospital center. *Value Health.* 2016;19:A577.
14. Arikian F, Toptas T, Atagunduz IK, Ercan T, Oruc O, Yilmaz F, et al. Real-life ruxolitinib experience in intermediate-risk myelofibrosis. *Blood Res.* 2021;56:322–31.
15. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol.* 2017;10:55.
16. Barraco F, Greil R, Herbrecht R, Schmidt B, Reiter A, Willenbacher W, et al. Real-world non-interventional long-term post-authorisation safety study of ruxolitinib in myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2020;191:764–74.
17. Tefferi A, Nicolosi M, Penna D, Mudireddy M, Szuber N, Lasho TL, et al. Development of a prognostically relevant cachexia index in primary myelofibrosis using serum albumin and cholesterol levels. *Blood Adv.* 2018;2:1980–4.

18. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, Mascarenhas JO, Atallah E, Burn T, et al. Effects of ruxolitinib treatment on metabolic and nutritional parameters in patients with myelofibrosis from COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(214–21): e1.
19. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113:2895–901.
20. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016;101:1065–73.
21. Palandri F, Tiribelli M, Benevolo G, Tieghi A, Cavazzini F, Breccia M, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in intermediate-1 IPSS risk myelofibrosis patients: results from an independent study. *Hematol Oncol*. 2018;36:285–90.
22. Crisà E, Cilloni D, Elli EM, Martinelli V, Palumbo GA, Pugliese N, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents is safe and effective in the management of anaemia in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. *Br J Haematol*. 2018;182:701–4.
23. Gerds AT, Vannucchi AM, Passamonti F, Kremyanskaya M, Gotlib JR, Palmer JM, et al. A phase 2 study of luspatercept in patients with myelofibrosis-associated anemia. *Blood*. 2019;134(suppl 1):557.
24. Komrokji RS, Platzbecker U, Fenaux P, Garcia-Manero G, Mufti GJ, Santini V, et al. Efficacy and safety of luspatercept treatment in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): a retrospective analysis from the Medalist study. *Blood*. 2020;136:13–5.
25. Castillo-Tokumori F, Talati C, Al Ali N, Sallman D, Yun S, Sweet K, et al. Retrospective analysis of the clinical use and benefit of lenalidomide and thalidomide in myelofibrosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20:e956–60.
26. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017;10:156. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0527-7>.
27. Al-Ali HK, Stalbovskaya V, Gopalakrishna P, Perez-Ronco J, Foltz L. Impact of ruxolitinib treatment on the hemoglobin dynamics and the negative prognosis of anemia in patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57:2464–7.
28. Gupta V, Harrison C, Hexner EO, Al-Ali HK, Foltz L, Montgomery M, et al. The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. *Haematologica*. 2016;101:e482–4.
29. Maffioli M, Mora B, Ball S, Iurlo A, Elli EM, Finazzi MC, et al. A prognostic model to predict survival after 6 months of ruxolitinib in patients with myelofibrosis. *Blood Adv*. 2022;6:1855–64.
30. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363:1117–27.
31. Talpaz M, Prchal J, Afrin L, Arcasoy M, Hamburg S, Clark J, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts (50–100 × 10⁹/L): final analysis of an open-label phase 2 study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22:336–46.
32. Benevolo G, Elli EM, Guglielmelli P, Ricco A, Maffioli M. Thrombocytopenia in patients with myelofibrosis: management options in the era of JAK inhibitor therapy. *Leuk Lymphoma*. 2020;61:1535–47.
33. Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, Laribi K, Cony-Makhoul P, Demory JL, et al. Efficacy and safety of pegylated-interferon alpha-2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol*. 2013;162:783–91.
34. Sorensen AL, Mikkelsen SU, Knudsen TA, Bjorn ME, Andersen CL, Bjerrum OW, et al. Ruxolitinib and interferon-alpha2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis: a phase II study. *Haematologica*. 2020;105:2262–72.
35. Shoukier M, Borthakur G, Jabbour E, Ravandi F, Garcia-Manero G, Kadia T, et al. The effect of eltrombopag in managing thrombocytopenia associated with tyrosine kinase therapy in patients with chronic myeloid leukemia and myelofibrosis. *Haematologica*. 2021;106:2853–8.
36. OPZELURA™ (ruxolitinib cream). Full Prescribing Information, Incyte Corporation, Wilmington, DE, 2021.
37. Kragstrup TW, Grintborg B, Svensson AL, McMaster C, Robinson PC, Deleuran B, et al. Waiting for JAK inhibitor safety data. *RMD Open*. 2022;8.
38. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386:316–26.
39. XELJANZ® (tofacitinib). Full Prescribing Information. Pfizer Inc, New York, NY, 2018.
40. Luo Q, Xiao Z, Peng L. Effects of ruxolitinib on infection in patients with myeloproliferative neoplasm: a meta-analysis. *Hematology*. 2021;26:663–9.
41. Landtblom AR, Andersson TML, Dickman PW, Smedby KE, Eloranta S, Batyrbekova N, et al. Risk of infections in patients with myeloproliferative neoplasms—a population-based cohort study of 8363 patients. *Leukemia*. 2021;35:476–84.
42. Lopez-Mattei J, Verstovsek S, Fellman B, Iliescu C, Bhatti K, Hassan SA, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in myelofibrosis. *Ann Hematol*. 2020;99:781–9.
43. Cortelezzi A, Gritti G, Del Papa N, Pasquini MC, Calori R, Gianelli U, et al. Pulmonary arterial hypertension in primary myelofibrosis is common and associated with an altered angiogenic status. *Leukemia*. 2008;22:646–9.
44. Low AT, Howard L, Harrison C, Tulloh RM. Pulmonary arterial hypertension exacerbated by ruxolitinib. *Haematologica*. 2015;100:e244–5.
45. Tabarroki A, Lindner DJ, Visconte V, Zhang L, Rogers HJ, Parker Y, et al. Ruxolitinib leads to improvement of pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis. *Leukemia*. 2014;28:1486–93.
46. Yerabolu D, Weiss A, Kojonazarov B, Boehm M, Schlueter BC, Ruppert C, et al. Targeting JAK-STAT signaling in experimental pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;64:100–14.
47. Gavini DR, Salvi DJ, Shah PH, Uma D, Lee JH, Hamid P. Non-melanoma skin cancers in patients on hydroxyurea for Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: a systematic review. *Cureus*. 2021;13: e16978.
48. JAKAVI® (ruxolitinib). Summary of Product Characteristics, Novartis Europharm Limited, Dublin, Ireland, 2022.
49. Power C, Gladden JG, Halliday W, Del Bigio MR, Nath A, Ni W, et al. AIDS and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurology*. 2000;54:743–6.
50. Bohra C, Sokol L, Dalia S. Progressive multifocal leukoencephalopathy and monoclonal antibodies: a review. *Cancer Control*. 2017. <https://doi.org/10.1177/1073274817729901>.
51. Wathes R, Moule S, Milojkovic D. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with ruxolitinib. *N Engl J Med*. 2013;369:197–8.
52. Diamantopoulos PT, Kalopisis K, Tsatsou A, Efthymiou A, Giannakopoulou N, Hatzidavid S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the context of newer therapies in hematology and review of new treatment strategies. *Eur J Haematol*. 2022;108:359–68.
53. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015;1:643–51.
54. Zhang Q, Zhang Y, Diamond S, Boer J, Harris JJ, Li Y, et al. The Janus kinase 2 inhibitor fedratinib inhibits thiamine uptake: a

- putative mechanism for the onset of Wernicke's encephalopathy. *Drug Metab Dispos.* 2014;42:1656–62.
55. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, Mishchenko E, Drummond M, Jourdan E, et al. Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2021;195:244–8.
56. Abdelrahman RA, Begna KH, Al-Kali A, Hogan WJ, Litzow MR, Pardanani A, et al. Momelotinib treatment-emergent neuropathy: prevalence, risk factors and outcome in 100 patients with myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2015;169:77–80.
57. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2018;5:e73–81.
58. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A, et al. SIMPLIFY-1: a phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in Janus kinase inhibitor-naive patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2017;35:3844–50.
59. Palandri F, Palumbo GA, Elli EM, Polverelli N, Benevolo G, Martino B, et al. Ruxolitinib discontinuation syndrome: incidence, risk factors, and management in 251 patients with myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00392-1>.
60. Coltro G, Mannelli F, Guglielmelli P, Pacilli A, Bosi A, Vannucchi AM. A life-threatening ruxolitinib discontinuation syndrome. *Am J Hematol.* 2017;92:833–8.
61. Palandri F, Breccia M, De Stefano V, Passamonti F. Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms during the COVID-19 pandemic: challenges and future scenarios. *Cancers (Basel).* 2021;13:4750. <https://doi.org/10.3390/cancers13194750>.
62. Barbui T, Vannucchi AM, Alvarez-Larran A, Iurlo A, Masciulli A, Carobbio A, et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia.* 2021;35:485–93.
63. Qu S, Xu Z, Qin T, Li B, Pan L, Chen J, et al. Ruxolitinib combined with prednisone, thalidomide and danazol in patients with myelofibrosis: results of a pilot study. *Hematol Oncol.* 2022;40:787–95.

Примечание издателя

Springer Nature сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий к опубликованным картам и принадлежности к учреждениям.

Готовы представить свое исследование?

Выберите BMC и получите следующие преимущества:

- быстрое и удобное размещение онлайн
- тщательная экспертная оценка опытными исследователями в вашей области
- быстрая публикация после принятия
- поддержка исследовательских данных, включая большие и сложные типы данных
- золотой Открытый доступ, который способствует более широкому сотрудничеству и увеличению цитируемости
- максимальная видимость вашего исследования: более 100 миллионов просмотров веб-сайта в год

В BMC всегда ведутся исследования.

Подробнее: biomedcentral.com/submissions



Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения на территории РФ.

Репринт напечатан при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма».
ООО «Новартис Фарма», Ленинградский проспект, д. 70, Москва, 125315, Россия
Тел: +7 (495) 967 12 70, Факс: +7 (495) 967 12 68)
www.novartis.com

725566/JAK/A4/10.23/0

Оригинальная статья:

Verstovsek, S., Mesa, R.A., Livingston, R.A. et al. Ten years of treatment
with ruxolitinib for myelofibrosis: a review of safety
J Hematol Oncol (2023) 16:82

<https://doi.org/10.1186/s13045-023-01471-z>

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

© The Author(s) 2023. Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.