

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (> 10 % pacientů) u 127 pacientů ve skupině ropeginterferonu alfa-2 b byly trombocytopenie (28 [22 %]), leukopenie (25 [20 %]), zvýšená γ -glutamyltransferáza (24 [19 %]), únava (17 [13 %]), zvýšená alaninaminotransferáza (17 [13 %]), anémie (16 [13 %]), zvýšená aspartátaminotransferáza (13 [10 %]), bolesti hlavy (15 [12 %]), artralgie (15 [12 %]) a závratě (14 [11 %]). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u 127 pacientů ve standardní terapeutické skupině byly trombocytopenie (37 [29 %]), anémie (32 [25 %]), leukopenie (29 [23 %]), únava (18 [14 %]), bolesti hlavy (16 [13 %]), nevolnost (15 [12 %]), průjem (14 [11 %]) a nazofaryngitida (13 [10 %]). Nežádoucí události, které byly investigátory hodnoceny jako s léčbou asociované, byly hlášeny u 95 (75 %) ze 127 pacientů ve skupině ropeginterferonu alfa-2 b a u 100 (79 %) ze 127 pacientů ve standardní terapeutické skupině. Počet závažných nežádoucích událostí stupně tři nebo vyšší byly podobné v obou léčebných skupinách. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u tří (2 %) ze 127 pacientů ve skupině s ropeginterferonem alfa-2 b skupina a pěti (4 %) ze 127 pacientů na hydroxyurey. Byl hlášen jeden případ akutní leukémie v souvislosti léčbou s hydroxyureou. Byla zaznamenána další tři úmrtí, všechna nesouvisející s léčbou.

Kardiovaskulární nežádoucí účinky, jež jsou v souvislosti se základním onemocněním, byly hlášeny v obou ramenech studie, u ropeginterferonu alfa-2 b (16 událostí u 13 [10 %] ze 127 pacientů) a ve standardní terapeutické skupině (25 událostí u osmi [6 %] ze 127 pacientů). Frekvence závažných tromboembolických nežádoucích účinků – události byly mezi ropeginterferonem alfa-2 b podobné se skupinou standardní terapie.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem 3. a 4. stupně v souvislosti s léčbou byla zvýšená γ -glutamyltransferáza (sedm [6 %] ze 127 pacientů) a zvýšená alaninaminotransferáza (čtyři [3 %] ze 127 pacientů) ve skupině ropeginterferon alfa-2 b a leukopenie (šest [5 %] ze 127 pacientů) a trombocytopenie (pět [4 %] ze 127 pacientů) ve standardní terapeutické skupině. Frekvence hlášených novotvarů byla podobná ve skupině ropeginterferonu alfa-2 b (devět [7 %] ze 127) a ve standardní léčbě hydroxyureou (deset [8 %] ze 127). Ve skupině pacientů léčených hydroxyureou byla hlášena leukémie u dvou [2 %] ze 127 pacientů a rakovina kůže v souvislosti s léčbou u 3 [2 %] ze 127 pacientů.

LITERATURA

1. Barbui T, Tefferi A, Vannuchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasm: revised management recommendations from European Leukemia Net Leukemia 2018 May; 32(5): 1057–1069.
2. Hatalova A, Schwarz J, Gotic M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera Eur J Haematol 2018; 101(5): 654–664.

Diskuze

Publikovaná randomizovaná multicentrická studie fáze III přímo srovnávající léčbu hydroxyureou s ropeginterferonem alfa 2-b přináší několik velmi důležitých výsledků. Studie prokázala signifikantně lepší výsledky užití ropeginterferonu vůči hydroxyuree v 36. měsíci léčby, a to jak ve smyslu dosažení kompletní hematologické remise onemocnění, tak i ve snížení mutační zátěže alely JAK2. Interferon alfa má inhibiční účinek na proliferaci hematopoetických buněk a progenitorových buněk fibroblastů kostní dřeně a antagonizuje působení růstových faktorů a dalších cytokinů. V rámci studie byl zřetelně dokumentován pomalejší nástup léčebného účinku ropeginterferonu ve srovnání s hydroxyureou. Nová aplikační forma Ropeginterferon alfa 2-b umožnila oproti konvenčním i ostatním pegylovaným interferonům snížení frekvence aplikace léku a tím nižší výskyt s aplikací asociovaných nežádoucích účinků interferonu. Srovnání s hydroxyureou prokázalo vysokou účinnost a bezpečnost ropeginterferonu, velkou výhodou interferonu je to, že preparát nemá potenciální rizika stran leukemogeneze.

Publikovaná studie zahrnovala především pacienty s časnou diagnózou pravé polycytémie, a to jak pacienty dosud bez léčby či do 3 let léčby hydroxyureou. Jelikož bylo do studie zařazeno vstupně poměrně málo pacientů s manifestní splenomegalií, bylo by vhodné efekt ropeginterferonu v této skupině pacientů porovnat s podáním inhibitorů JAK1/JAK2 tyrozinkinázy, a to v kombinaci či v přímém srovnání preparátů.

Závěr

Výsledky prezentovaných klinických studií u pacientů s pravou polycytémií dokumentují v dlouhodobém horizontu lepší účinnost a bezpečnost ropeginterferonu alfa-2 b v porovnání s hydroxyureou. Léčebné použití interferonů je nutnou součástí léčebného schématu u mladších rizikových pacientů v 1. linii, ale žádný do současnosti dostupný interferon nemá v SPC léčbu pacientů s pravou polycytémií. Ropeginterferon alfa-2 b (Besremi®) získal jako jediný interferon registraci v rámci Evropské unie pro léčbu pacientů s pravou polycytémií bez symptomatické splenomegalie. Díky tomu, že ropeginterferon alfa-2 b (Besremi®) prokázal účinnost a bezpečnost u mladších pacientů s PV ve vysokém riziku v klinických studiích v první linii léčby, patří mu toto místo i v léčbě našich pacientů s PV.

3. Kissova J. Interferon-alfa v léčbě myeloproliferativních onemocnění Vnitř. Léč 2019; 65 (11): 699–704.

4. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Mayer J, et al. Ropeginterferon alfa-2 b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol 2020 Mar; 7(3): e196–e208.