

# Dosavadní zkušenosti s léčbou ropeginterferonem alfa-2b u pacientů s Ph negativními myeloproliferacemi na Interní hematologické a onkologické klinice LF MU a FN Brno

Current experience with ropeginterferon Alfa-2b in Ph negative myeloproliferative neoplasm at the Department of Internal Medicine – Haematology and Oncology in Brno

Podstavková N.<sup>1</sup>, Weinbergerová B.<sup>1</sup>, Procházková J.<sup>1</sup>, Bohúnová M.<sup>2</sup>, Marečková A.<sup>2</sup>, Kotašková J.<sup>2</sup>, Ježíšková I.<sup>2</sup>, Doubek M.<sup>1</sup>, Mayer J.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**SOUHRN: Úvod:** Ropeginterferon alfa-2b (RopeglIFN) prokázal účinnost a bezpečnost u pacientů s pravou polycytémií v multicentrických randomizovaných studiích PROUD-PV a CONTINUATION-PV. Během 4.–5. roku terapie byl prokázán jednoznačný benefit terapie RopeglIFN ve srovnání s nejlepší dostupnou terapií, a to jak ve smyslu dosažení kompletní hematologické remise onemocnění, tak i výrazného snížení mutační alelické zátěže *JAK2*<sup>V617F</sup>. **Materiál a metodika:** Retrospektivní neintervenci analýza byla provedena u celkem 14 pacientů s Ph negativními myeloproliferacemi (Ph-MPN) léčených RopeglIFN na Interní hematologické a onkologické klinice (IHOK) v období od května 2020 do července 2022. Hodnocena byla data týkající se délky terapie, dávkování, efektu a tolerance terapie. **Výsledky:** Medián délky terapie v souboru byl 266 dní. Léčeno bylo celkem 14 pacientů, z toho 11 s pravou polycytémií (79 %), 2 s esenciální trombocytémií (14 %) a 1 se sekundární myelofibrózou po pravé polycytémií (7 %). Medián dávky RopeglIFN byl 150 µg. Dosažení kompletní hematologické remise bylo u 11 pacientů (79 %). Terapie byla během doby sledování ukončena u 2 pacientů (14 %). Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 6 pacientů (43 %), tromboembolická příhoda byla dokumentována u jednoho pacienta (7 %). **Závěr:** Naše analýza prvotních zkušeností s terapií RopeglIFN potvrdila jeho velmi dobrý efekt na kontrolu hematokritu a zároveň výbornou toleranci u pacientů s Ph-MPN.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** Ph negativní myeloproliferativní neoplázie – pravá polycytémie – ropeginterferon alfa-2b

**SUMMARY: Background:** Ropeginterferon alfa-2b demonstrated efficacy and safety in patients with polycythaemia vera in the PROUD-PV and CONTINUATION-PV multicentric randomised studies. These studies reported the superior effect of ropeginterferon alfa-2b in attaining haematological and molecular remission during the fourth and fifth year of therapy. **Patients and Methods:** A total of 14 Ph-MPN patients treated with ropeginterferon alfa-2b at our Dept. of Internal Medicine – Haematology and Oncology were analysed from May 2020 to July 2022. Therapy duration, dosing, effect, and tolerance were evaluated. **Results:** Therapy median duration was 266 days. 14 patients in total were treated; 11 had polycythaemia vera (79%), 2 had essential thrombocythemia (14%), and one patient had secondary myelofibrosis post polycythaemia vera (7%). The median ropeginterferon alfa 2-b dose was 150 µg. Complete haematological remission was attained in 11 (79%) patients. Two patients (14%) had to discontinue treatment. During therapy, six patients (43%) suffered adverse events; only one patient (7%) developed a thromboembolic event. **Conclusion:** Our initial experience has confirmed the promising effect of ropeginterferon alfa 2-b on haematocrit control and its excellent tolerance among patients.

**KEY WORDS:** Ph negative myeloproliferative neoplasms – polycythemia vera – ropeginterferon alfa-2b

## ÚVOD

Ph negativní myeloproliferativní neoplázie představují heterogenní skupinu onemocnění postihujících hematopoetickou kmenovou buňku s následnou aberantní proliferací buněk myeloidní krevní řady, která vede k zvýšené tvorbě erytrocytů, trombocytů a/nebo granulocytů. Mezi nejčastěji se vyskytující podjednotky této skupiny se řadí pravá polycytémie (*polycythemia vera* – PV), esenciální trombocytémie (ET) a primární myelofibróza (PMF). Mají několik společných znaků; kromě společné patogeneze je poji obdobný klinický obraz, zvýšený výskyt trombotických a krvácivých komplikací a riziko fibrotické a leukemické transformace. Jednotlivé nozologické jednotky se od sebe navzájem odlišují především dlouhodobou prognózou [1].

Pravá polycytémie, nejčastěji se vyskytující jednotka ze skupiny Ph negativních myeloproliferativních onemocnění, je charakterizována především zmnožením červené krevní řady, často provázené i zvýšením počtu leukocytů a trombocytů [2]. V patogenezi onemocnění hraje klíčovou roli mutace *JAK2<sup>V617F</sup>*, přítomná u více než 95 % pacientů s PV. To vede k poruše regulace dráhy *JAK/STAT* (*Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*), a tím k podpoře nekontrolované proliferace hematopoetických kmenových buněk a zároveň prozánětlivého prostředí v organizmu [2,3]. Kvalitu života pacientů s PV výrazně zhoršují příznaky, jako jsou svědění kůže, únava a poruchy mikrocirkulace. Největším problémem vedoucím ke zvýšené mortalitě a zkrácení délky života této skupiny nemocných oproti zdravé populaci zůstává vysoká četnost trombotických a krvácivých příhod [4].

Možnosti terapie pacientů s PV i přes významný pokrok v terapii hematologických malignit zůstávají limitované. Hlavním cílem terapie u této skupiny onemocnění je snížení rizika vzniku trombotických příhod a oddálení leukemické transformace [4]. Interferon, jako dosud jediný ze skupiny cytore-

dukční terapie, prokázal u vysokého procenta pacientů navození nejen hematologické, ale i molekulární remise trvající i několik let po ukončení léčby [5]. Vzhledem k absenci teratogenity a leukemogenního transformačního potenciálu je nyní považován za jeden z nejlepších léčivých přípravků na dlouhodobou terapii pacientů nejen s PV, ale i s esenciální trombocytémií a primární myelofibrózou [6]. Interferony-alfa jsou součástí léčebného přístupu u Ph-MPN již více než 40 let, běžnému použití v klinické praxi ale bránila především vyšší četnost jejich nežádoucích účinků ve srovnání s konvenční terapií a jejich *off-label* použití [7]. Během posledních let vývoj nových pegylovaných forem interferonu-alfa s lepšími farmakokinetickými vlastnostmi a profilem nežádoucích účinků výrazně zvýšil zájem o tuto léčbu u pacientů s Ph-MPN [4]. Díky tomu se terapie pegylovanými formami interferonu rozšířila a stala se součástí oficiálních ELN (*European LeukemiaNet*) doporučení z roku 2021 do 1. linie terapie pacientů s PV s nízkým rizikem [8].

Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) je v současnosti jako jediný z pegylovaných interferonů schválen a registrován v ČR pro terapii pacientů s PV bez symptomatické splenomegalie. Efektivita a bezpečnost tohoto preparátu byla ověřena v multicentrických randomizovaných studiích PROUD-PV a CONTINUATION-PV, kde byl srovnáván s nejlepší dostupnou terapií, hydroxyureou [9]. Výsledky této studie prokázali v 36. měsíci terapie signifikantně vyšší podíl dosažení celkové hematologické odpovědi a zároveň snížení alelické nálože mutace *JAK2<sup>V617F</sup>* ve skupině léčené RopegIFN oproti skupině léčené hydroxyureou [9]. Vysoká alelická nálož mutace *JAK2<sup>V617F</sup>* byla identifikována jako rizikový faktor pro vznik trombotických komplikací a taktéž fibrotické transformace u pacientů s PV a ET [10].

Účinnost terapie RopegIFN je dále ověřována i u jiných podtypů Ph-MPN, aktuálně probíhá otevřená multicentrická randomizovaná studie fáze III, SUR-

PASS-ET, hodnotící bezpečnost a efektivitu RopegIFN v srovnání s anagrelidem v rámci druhé linie terapie u pacientů s ET vysokého rizika [11].

Tato práce představuje dosavadní výsledky léčby RopegIFN u pacientů s Ph-MPN v běžné klinické praxi a srovnává je s výsledky léčby v kontrolovaných klinických studiích.

## MATERIÁL A METODIKA

Provedli jsme retrospektivní neintervenční analýzu dat týkající se dávkování, efektu a bezpečnosti terapie RopegIFN u pacientů s Ph-MPN sledovaných na IHOK od května 2020 do července 2022.

Zdrojová data byla čerpána z dokumentace pacientů a taktéž z databáze České leukemické skupiny pro život (*the Czech Leukemia Study Group – for Life – CELL*) pro Ph-MPN (*Myeloproliferative Neoplasia Database – MIND*).

Parametry krevního obrazu byly sledovány v pravidelných intervalech, kvantita alelické nálože mutace *JAK2<sup>V617F</sup>* z periferní krve byla vyšetřována každé 3 měsíce terapie. Analýza přídatných genetických změn byla provedena pomocí NGS (*next-generation sequencing*) periferní krve před zahájením terapie a následně v pravidelných ročních intervalech. V rámci myeloidního panelu bylo analyzováno celkem 37 genů. Toxicita terapie byla hodnocena podle Společných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky – CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) verze 5.0. z roku 2017 [12]. Léčebný efekt byl hodnocen podle společných kritérií ELN a IWG-MRT (*International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*) [13]. Trombotické riziko u PV bylo posouzeno na základě věku pacienta a trombotické události v anamnéze, u ET podle tzv. „IPSET skóre“ (*International Prognostic Score of Thrombosis in Essential Thrombocytemia*) [14,15].

## VÝSLEDKY

Ve sledovaném období bylo na IHOK léčeno RopegIFN celkem 14 pacientů.

Kompletní charakteristiku sledovaného souboru ukazuje tab. 1. Medián věku pacientů byl 51 let. Dominantně byli zastoupeni pacienti s PV (79 %, n = 11), 2 s ET (14 %) a 1 pacient se sekundární myelofibrózou po PV (7 %), u kterého nebyly přítomné splenomegalie ani konstituční symptomy. V hodnoceném souboru převažovali pacienti, kteří byli v čase diagnózy v nízkém trombotickém riziku (71 %, n = 10) (tab. 1).

Medián času od stanovení diagnózy Ph-MPN do zahájení terapie RopegIFN byl 21 měsíců (min. – 2 měsíce; max. – 233 měsíců). U žádného pacienta nebyl RopegIFN podáván v rámci první léčebné linie, u většiny nemocných se jednalo o třetí nebo vyšší linii terapie. Co se týče důvodů nasazení této terapie, až u poloviny sledovaných se jednalo o toxicitu nebo intoleranci předchozí léčby (50 %, n = 7), u 6 pacientů byl důvodem nedostatečný efekt dosavadní léčby (43 %) a u jednoho pacienta byla terapie nasazena po ukončení výroby standardní formy interferonu (7 %, n = 1). Před nasazením terapie RopegIFN bylo 5 pacientů (36 %) léčeno pegylovaným interferonem alfa-2a, 5 pacientů (36 %) hydroxyureou, 2 pacienti (14 %) užívali anagrelid, 1 pacient (7 %) byl na terapii nepegylovaným interferonem-alfa a rovněž 1 pacient (7 %) byl na kombinované terapii pegylovaným interferonem alfa-2a a hydroxyureou. Před zahájením terapie RopegIFN byly venepunkce součástí terapeutického postupu u 8 pacientů (57 %), v průběhu léčby RopegIFN byly venepunkce nutné pouze u 3 pacientů (21 %).

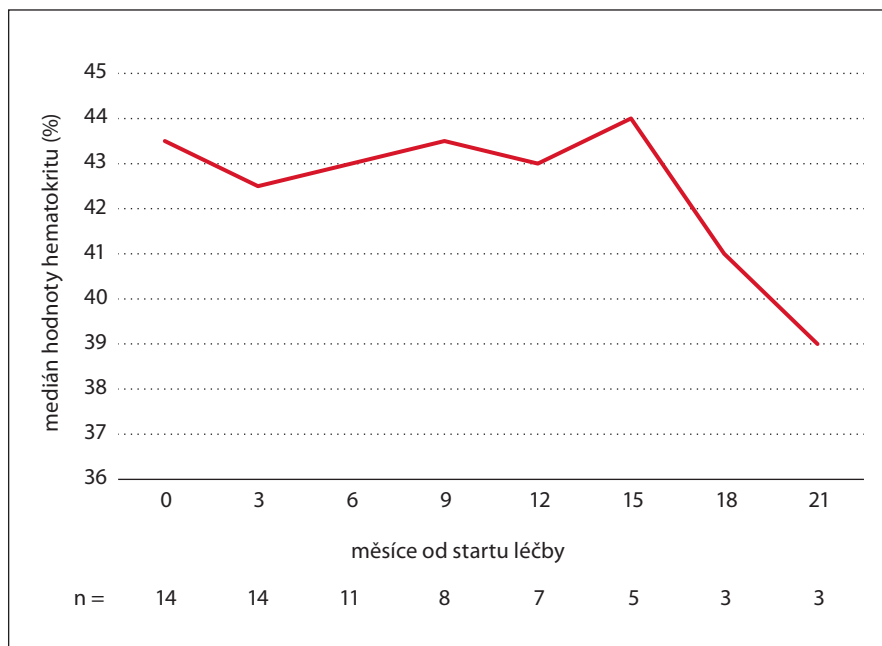
Medián délky terapie v souboru byl 266 dní. Přehled nejdůležitějších informací o průběhu terapie RopegIFN zobrazuje tab. 2. U všech pacientů byla účinná dávka podávána každých 14 dnů, u jednoho pacienta došlo za dobu sledování k přechodu do udržovací terapie, a tedy prodloužení aplikace na jednou za 4 týdny. Iničiální dávka byla u 11 pacientů (79 %) 50 µg, u zbylých 3 pacientů (21 %) byla úvodní dávka 100 µg. Dávka byla postupně navyšována dle efektu

**Tab. 1. Základní charakteristika souboru pacientů (n = 14).**

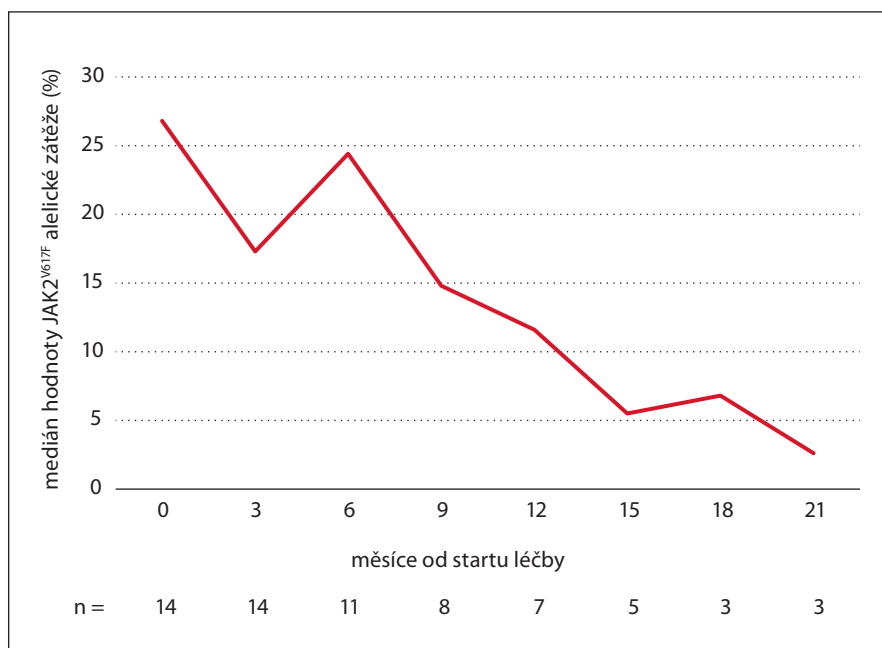
celkový počet pacientů, n (%)	14 (100 %)
pohlaví, muži, n (%)	10 (71 %)
pohlaví, ženy, n (%)	4 (29 %)
věk, medián (min–max), roky	51 (19–61)
pravá polycytémie, n (%)	11 (79 %)
esenciální trombocytémie, n (%)	2 (14 %)
sekundární MF po PV, n (%)	1 (7 %)
nízké trombotické riziko, n (%)	10 (71 %)
vysoké trombotické riziko, n (%)	4 (29 %)
čas od diagnózy Ph-MPN do zahájení léčby ropeginterferon alfa-2b, medián (min–max), měsíce	21 (2–233)
1.linie cytoredukční terapie, n (%)	0
2.linie cytoredukční terapie, n (%)	3 (21 %)
3. a další linie cytoredukční terapie, n (%)	11 (79 %)
důvod zahájení terapie ropeginterferonem alfa-2b, n (%)	
nedostatečný efekt předchozí terapie	6 (36 %)
intolerance nebo toxicita předchozí terapie	7 (50 %)
ukončení výroby standardní formy interferonu	1 (7 %)
předchozí terapie, n (%)	
hydroxyurea	5 (36 %)
anagrelid	2 (14 %)
nepegylovaný interferon alfa	1 (7 %)
pegylovaný interferon alfa-2a	5 (36 %)
pegylovaný interferon alfa-2a + hydroxyurea	1 (7 %)
venepunkce, n (%) pacientů	
před terapií ropeginterferonem alfa-2b	8 (57 %)
v průběhu terapie ropeginterferonem alfa-2b	3 (21 %)
vstupní hodnota hematokritu (%), medián (min–max)	43,5 (35–56)
vstupní počet leukocytů ( $\times 10^9/l$ ), medián (min–max)	6,8 (2,4–10,7)
vstupní počet trombocytů ( $\times 10^9/l$ ), medián (min–max)	391 (159–939)
MF po PV – myelofibróza po pravé polycytémii; Ph-MPN – Ph negativní myeloproliferativní neoplázie	

**Tab. 2. Základní charakteristika průběhu terapie ropeginterferonem alfa-2b (n = 14).**

dávka ropeginterferonu alfa-2b, medián (min–max), µg	150 (50–250)
frekvence dávkování 1x za 14 dní, n (%)	13 (93 %)
frekvence dávkování 1x za 4 týdny, n (%) – udržovací fáze	1 (7 %)
délka terapie, medián (min–max), dny	266 (98–826)
ukončení terapie, n (%)	2 (14 %)
nežádoucí účinky terapie, n (%)	6 (43 %)
trombembolické příhody během terapie, n (%)	1 (7 %)



**Graf 1. Vývoj mediánu hladiny hematokritu od zahájení léčby ropeginterferonem alfa-2b ve sledovaném souboru.**



**Graf 2. Vývoj mediánu mutační alelické zátěže JAK2<sup>V617F</sup> od zahájení léčby ropeginterferonem alfa-2b ve sledovaném souboru.**

**Tab. 3. Vývoj mutační alelické zátěže JAK2<sup>V617F</sup> od zahájení léčby ropeginterferonem alfa-2b ve sledovaném souboru.**

	start terapie	3. měsíc	6. měsíc	9. měsíc	12. měsíc	15. měsíc	18. měsíc	21. měsíc
JAK2 <sup>V617F</sup> alelická zátěž (%) – medián	26,8	17,3	24,4	14,8	11,6	5,5	6,8	2,6
JAK2 <sup>V617F</sup> alelická zátěž (%) – min	0,2	0,2	6,2	8,5	7,4	5,4	3,1	1,1
JAK2 <sup>V617F</sup> alelická zátěž (%) – max	44,3	24,9	48,2	14,8	23,4	8,4	17,2	10,7

a tolerance (medián – 150 µg, min. – 50 µg, max. – 250 µg).

Během sledovaného období došlo u všech pacientů v souboru ke stabilizaci a postupnému poklesu hodnoty hematokritu (graf 1). U pacientů s ET během sledovaného období byl zaznamenán pozvolný pokles trombocytémie. Kompletní hematologické remise bylo dosaženo u 11 pacientů (79 %), medián doby do dosažení této odpovědi byl 5 měsíců.

Vývoj mutační alelické nálože JAK2<sup>V617F</sup> v průběhu léčby RopegIFN ukazuje podrobně tab. 3. Během sledovaného období došlo u všech sledovaných k postupnému poklesu alelické nálože JAK2<sup>V617F</sup> (graf 2). Při zahájení terapie bylo provedeno vyšetření NGS periferní krve u celkem 12 pacientů, u 7 (58 %) z nich byla přítomna pouze mutace JAK2<sup>V617F</sup>, u 4 pacientů (33 %) byly zachyceny i další přídatné mutace, konkrétně ASXL1, DNMT3A a DDX41, u jednoho pacienta (9 %) nebyla prokázána přítomnost žádné mutace z vyšetřovaného myeloidního panelu. V druhém roku terapie byla NGS analýza provedena u 7 pacientů, u naprosté většiny vyšetřených (n = 6;86 %) byly výsledky shodné s vyšetřením v době zahájení terapie, pouze u jednoho pacienta (14 %) došlo k vymizení mutace JAK2<sup>V617F</sup> pod detekční hladinu.

Terapie byla během doby sledování ukončena u dvou pacientů (14 %), u jednoho pacienta s PV z důvodu progresse onemocnění – přechodu do sekundární myelofibrózy. Následně byla u tohoto pacienta zahájena terapie ruxolitinbem. U druhého pacienta byla terapie RopegIFN předčasně ukončena z důvodu neschválení pokračování terapie zdravotní pojišťovnou, dále byl pacient převeden

na léčbu pegylovaným interferonem alfa-2a.

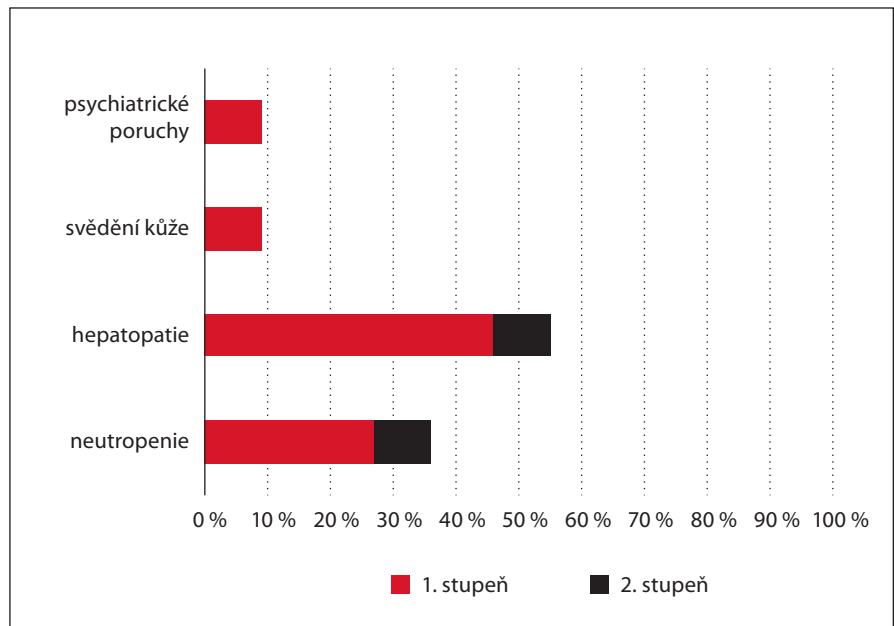
Nežádoucí účinky léčby byly zaznamenány u celkem šesti pacientů (43 %), přičemž u jednoho pacienta se mohlo vyskytovat i více různých nežádoucích účinků. Dominantně se jednalo o hepatopatii (n = 5, 46 %) a neutropenii (n = 4, 36 %), v jednom případě se jednalo o svědění kůže a v jednom případě byly taktéž zaznamenány změny a poruchy nálady. Všechny nežádoucí příhody byly nižších stupňů závažnosti dle CTCAE, max. 2. stupně, podrobně (graf 3). U žádného pacienta nebyl pozorován *flu-like* syndrom. Terapie nebyla ukončena ani přerušena u žádného pacienta z důvodu nežádoucích účinků nebo intolerance preparátu pacientem.

Během sledovaného období byla zaznamenána pouze 1 trombembolická komplikace (7 %), která se však rozvinula u pacienta během pneumonie způsobené virem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

## DISKUZE

Naše práce ukazuje první výsledky a dosavadní zkušenosti s terapií RopegIFN na jednom centru. Medián délky terapie byl pouze 266 dní, nicméně již během této krátké doby bylo možno pozorovat efekt poklesu a stabilizace hodnoty hematokritu a taktéž postupné snížení alelické zátěže mutovaného *JAK2<sup>V617F</sup>*. Také je však nutné uvést, že u podstatné části pacientů byla terapie RopegIFN zahájena až v rámci 3. nebo další linie, což mohlo přispět k rychlému dosažení hematologické remise i v krátkém časovém horizontu při nižších dávkách RopegIFN.

Oproti datům ze studií, v našem souboru byly k dosažení hematologické odpovědi postačující výrazně nižší celkové dávky RopegIFN. Medián dávky u sledovaných pacientů byl 150 µg aplikovaný podkožně každých 14 dnů a nejvyšší podaná dávka byla 250 µg každých 14 dnů. Ve studii PROUD-PV a CONTINUATION-PV byl výrazně vyšší medián využívané dávky v 36. měsíci terapie (425 µg) a nejvyšší podávaná dávka



**Graf 3. Přehled nežádoucích účinků terapie ropeginterferonem alfa-2b ve sledovaném souboru (n = 14).**

\*grading nežádoucích účinků je hodnocen dle CTC

(500 µg) [9]. Léčebný efekt ve smyslu dosažení kompletní hematologické remise ve vysokém procentu pacientů (79 %) byl srovnatelný s daty ve studiích PROUD-PV (43 %) a CONTINUATION-PV (71 %) [9].

V souladu s výsledky randomizovaných studií jsme i v souboru našich pacientů prokázali nízkou frekvenci nežádoucích účinků terapie, přičemž nejčastěji se vyskytovala elevace jaterních testů.

Předností naší práce jsou výsledky použití RopegIFNu Ph-MPN v reálné klinické praxi se současným zohledněním velikosti souboru při hodnocení výstupů.

## ZÁVĚR

Ropeginterferon alfa-2b představuje účinnou a bezpečnou terapii pacientů s pravou polycytémií, jak bylo prokázáno v klinických studiích s následným schválením EMA (*European Medicines Agency*) v roce 2018. Léčebný přípravek má potenciál – jako jediný z dosud dostupných cytoredukčních léků pro Ph-MPN dosáhl kromě dosažení hematologické odpovědi taktéž snížení alelické zátěže *JAK2<sup>V617F</sup>*, a tím zpomalení přiro-

zené progresu onemocnění. Tento fakt je důležitý především u mladší skupiny pacientů. Jedna z jeho největších předností vzhledem k odlišné pegylaci molekuly a prodlouženému poločasu je reprezentována výrazně lepší snášenlivostí, a tak vynikající *compliance* pacientů k léčbě.

## Literatura

1. Dunbar AJ, Rampal RK, Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020;136(1):61–70.
2. Spivak JL. Polycythemia vera. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(2):12.
3. Hasselbalch HC, Holmstrom MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? *Semin Immunopathol*. 2019;41:5–19.
4. Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol*. 2015;94:901–910.
5. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, et al. Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFN $\alpha$ -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2015;126(15):1762–1769.
6. Hasselbalch HC. A new era for IFN- $\alpha$  in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(6):637–655.
7. Kiladjian JJ, Cassinat B, Turlure P, et al. High molecular response rate of polycythemia vera patients treated with pegylated interferon alfa-2a. *Blood*. 2006;108(6):2037–2040.

8. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol.* 2022;9(4):e301–e311.
9. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. PROUD-PV Study Group. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol.* 2020;7(3):e196–e208.
10. Alvarez-Larrán A, Bellosillo B, Pereira A, et al. *JAK2V617F* monitoring in polycythemia vera and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events. *Am J Hematol.* 2014;89:517–523.
11. Verstovsek S, Komatsu N, Gill H, et al. SURPASS-ET: phase III study of ropeginterferon alfa-2b versus anagrelide as second-line therapy in essential thrombocythemia. *Future Oncol.* 2022;18(27):2999–3009.
12. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf)
13. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and

essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood.* 2013;121(23):4778–4781.

14. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):761–770.

15. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood.* 2012;120(26):5128–5133. AE verze 5.0. z roku 2017

### PODÍL AUTORŮ NA RUKOPISU

NP – napsání rukopisu

NP, JP – příprava analýzy

NP, BW, MD, JM – diagnostika a léčba nemocných  
AM, MB, JK, IJ – diagnostika nemocných, molekulární analýzy

NP, BW, MD, JM, AM, MB, JK, IJ – revize a připomínkování rukopisu

### PODĚKOVÁNÍ

Práce byla podpořena grantem MZ ČR – RVO (FNBr 65269705), MUNI/A/1330/2021 a projek-

tem Národního ústavu pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID: LX22NPO5102) – financováno Evropskou unií – Next Generation EU. Molekulární analýzy byly finančně podpořeny firmou AOP Orphan.

### PROHLÁŠENÍ AUTORŮ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

*Doručeno do redakce dne: 6. 10. 2022.*

*Přijato po recenzi dne: 27. 10. 2022.*

*MUDr. Natália Podstavková*

*Interní hematologická a onkologická  
klinika*

*LF MU a FN Brno*

*Jihlavská 20*

*625 00 Brno*

*e-mail: podstavkova.natalia@fnbrno.cz*

# sanofi

## VÁŠ PARTNER V DIAGNOSTICE GAUCHEROVY NEMOCI

Diagnostikujte nebo vylučte Gaucherovu nemoc pomocí jednoduchého enzymatického testu.<sup>1</sup> Screeningové sady pro vyšetření pomocí metody suché krevní kapky si můžete objednat prostřednictvím webové stránky [www.spravnadiagnoza.cz](http://www.spravnadiagnoza.cz)

Splenomegalie a/nebo  
trombocytopenie?<sup>2</sup>

ANO

Hematologické onemocnění?<sup>3</sup>

NE

Gaucherova nemoc/ASMD?



Pomocí jednoho testu vylučte také ASMD  
(dříve Niemann-Pickova choroba), která má stejné  
nebo velmi podobné příznaky jako Gaucherova nemoc.<sup>4</sup>

**Literatura:** 1. Mistry PK, Sadan S, Yang R et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: The need for greater awareness among hematologists/oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol*/2007;82(8):697-701. 2. Gaucher registry annual report, Genzyme Corp, 2006. 3. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*/2011;86(1):110-115. 4. McGovern MM, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genetics in Medicine* 2017;9(19):967-974

# sanofi

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6  
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: [cz-info@sanofi.com](mailto:cz-info@sanofi.com)

MAT-CZ-2200852-1.0-10/2022  
Určeno pro odbornou veřejnost.

GAUCHEROVA  
nemoc

TESTUJTE

# DÉLE NA CESTĚ ŽIVOTEM

s přípravkem  
**IMBRUVICA®<sup>1-5</sup>**

## Výhody



Plně perorální léčba



Podání jednou denně



Dlouhodobá data ověřená  
klinickou praxí v ČR

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMBRUVICA®

**NÁZEV:** IMBRUVICA 140 mg tvrdé tobolky, IMBRUVICA 140 mg potahované tablety, IMBRUVICA 280 mg potahované tablety, IMBRUVICA 420 mg potahované tablety, IMBRUVICA 560 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** ibrutinibum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštových buněk (mantle cell lymphoma, MCL); v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaksem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL); v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii; v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemioimunoterapie. Přípravek IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pro léčbu MCL je 560 mg denně. Doporučená dávka k léčbě CLL a WM, buď v monoterapii nebo v kombinaci, je 420 mg jednou denně. Léčba má pokračovat až do progresse onemocnění nebo dokud nepřestane být pacientem tolerována. V kombinaci s venetoklaksem při léčbě CLL se má přípravek IMBRUVICA podávat 3 cykly v monoterapii po kterých následuje 12 cyklů v kombinaci s venetoklaksem. V kombinaci s anti-CD20 terapií se doporučuje podat přípravek IMBRUVICA před anti-CD20 terapií, pokud se podávají ve stejný den. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **ÚPRAVY DÁVKOVÁNÍ:** Dávku je nutné omezit na 280 mg 1x denně v případě, že je přípravek užíván společně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. flukonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron, dronedaron). Dávku přípravku je nutné omezit na 140 mg 1x denně nebo vysadit až na 7 dní v případě, že je užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, indinavir, nefinavir, ritonavir, sachinavir, klaritromycin, telitromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Nesmí se užívat s grapefruitovou šťávou nebo plody pomerančovníku hořkého (inhibice CYP3A4). Léčbu je třeba přerušit při každém novém výskytu nebo zhoršení nehematologické toxicity na stupni  $\geq 3$ , neutropenie s infekcí nebo horečkou na stupni 3 nebo vyšší nebo hematologických toxicit stupně 4. Jakmile projevy toxicity ustoupí na 1. stupeň nebo k výchozímu stavu (uzdravení), může být léčba přípravkem obnovena v počáteční dávce. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** Porucha funkce ledvin: Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) lze podávat přípravek pouze tehdy, pokud přínos léčby převyšuje její rizika, a u pacienta jsou pečlivě sledovány známky toxicity. Porucha funkce jater: U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) je doporučena dávka 280 mg denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 140 mg denně. Podávání přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) se nedoporučuje. **Pediatrická populace:** Přípravek IMBRUVICA se u dětí a dospívajících nedoporučuje, protože jeho účinnost nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje u pacientů s non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-buněk jsou podrobněji popsány blíže v úplné informaci o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** **Příhody související s krvácením:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny krvácivé příhody s trombotyponií i bez trombotyponie. Mezi tyto příhody patří drobné krvácivé příhody, jako jsou kontuze, epistaxe a petechie a velké krvácivé příhody, některé fatální, včetně gastrointestinálního krvácení, intrakraniálního krvácení a hematurie. Warfarin a další antikoagulanty se nemají podávat současně s přípravkem IMBRUVICA. Souběžné užívání přípravku IMBRUVICA spolu s antikoagulanty nebo s léčivými přípravky, které inhibují funkci trombocytů (antiagreganty), zvyšuje riziko závažného krvácení. Sledujte známky a příznaky krvácení. Je třeba vyhnout se některým doplňkům stravy, jako jsou rybí oleje a přípravky obsahující vitamín E. Podávání přípravku IMBRUVICA je třeba přerušit na dobu alespoň 3-7 dnů před a po operaci v závislosti na druhu chirurgického zákroku a riziku krvácení. Leukostáza: U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy leukostázy. Vysoký počet cirkulujících lymfocytů ( $> 400\ 000/\mu\text{l}$ ) může vést ke zvýšení rizika. Zvažte dočasné přerušování léčby přípravkem. Pacienti je třeba pečlivě sledovat. Zajistěte podpornou péči, včetně hydratace a/nebo cytoredukce, pokud je indikována. **Ruptura sliziny:** Po vysazení léčby přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ruptury sliziny. Při přerušování nebo ukončení léčby přípravkem IMBRUVICA je nutno pečlivě sledovat stav onemocnění a velikost sliziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Pacienti, u kterých se vyvinou bolesti v levé horní části břicha nebo v ramenu, musí být vyšetřeni, přičemž je nutno uvažovat o diagnóze ruptury sliziny. **Infekce:** U pacientů má být sledován výskyt horečky, abnormálních výsledků laboratorních testů, neutropenie a infekce, a dle indikace má být zahájena odpovídající protinfekční terapie. U pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí zvažte profylaxi podle standardů péče. Lékaři by měli uvažovat o progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) při diferenciální diagnóze u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky. **Jaterní příhody:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly případy hepatotoxie, reaktive hepatitidy B a případy hepatitidy E, která může být chronická. U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytlo selhání jater, včetně fatálních příhod. Před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA se mají vyhodnotit funkce jater a stav virové hepatitidy. U pacientů mají být během léčby pravidelně sledovány změny parametrů jaterních funkcí. Pokud je klinicky indikováno, má být podle místních lékařských doporučení provedeno stanovení virové zátěže a serologické testování, týkající se infekční hepatitidy. **Cytopenie:** U pacientů léčených přípravkem byly hlášeny cytopenie stupně 3 nebo 4 vzniklé při léčbě

(neutropenie, trombocytopenie a anemie). 1x měsíčně kontrolujte krevní obraz. **Intersticiální plicní onemocnění (ILD):** U pacientů je třeba sledovat rozvoj plicních příznaků svědčících o ILD. Pokud se příznaky rozvinou, je třeba přerušit léčbu přípravkem IMBRUVICA a odpovídajícím způsobem léčit ILD. **Srdeční arytmie a srdeční selhání:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly fatální a závažné srdeční arytmie a srdeční selhání. Pacienti v pokročilém věku, s výkonostním stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$  nebo srdečními komorbiditami mohou být více ohroženi příhodami zahrnujícími náhle fatální srdeční příhody. Byly hlášeny případy fibrilace síní, flutteru síní, ventrikulární tachyarytmie a srdečního selhání, a to zejména u pacientů s akutními infekcemi nebo srdečními rizikovými faktory zahrnujícími hypertenzi, diabetes mellitus a srdeční aritmii v anamnéze. Před nasazením přípravku IMBRUVICA je nutno provést příslušné klinické vyhodnocení kardiologické anamnézy a srdečních funkcí. Pacienti je nutno během léčby pečlivě sledovat s ohledem na známky klinického zhoršení srdečních funkcí a adekvátně je léčit. U pacientů s kardiovaskulárními problémy zvažte dle indikací další vyšetření (např. EKG, echokardiogram). U pacientů s relevantními rizikovými faktory srdečních příhod před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA pečlivě vyhodnotte poměr přínosu a rizik; lze zvážit alternativní léčbu. U pacientů, u nichž se vyvinou známky a/nebo příznaky ventrikulární tachyarytmie, musí být podávání přípravku IMBRUVICA dočasně přerušeno a musí být provedeno důkladné zhodnocení poměru rizik a přínosů před možným novým zahájením terapie. U pacientů s fibrilací síní v anamnéze, kteří vyžadují antikoagulační léčbu, je nutné zvážit možnost alternativní léčby k přípravku IMBRUVICA. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji fibrilace síní na základě léčby přípravkem IMBRUVICA, je třeba provést pečlivé zhodnocení rizika tromboembolického onemocnění. U pacientů s vysokým rizikem, a u nichž není možné použít alternativní léčbu, je nutné zvážit přísné kontrolovanou léčbu antikoagulancí. **Cévní mozkové příhody:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických atak a ischemických cévních mozkových příhod včetně fatálních případů, a to souběžně s fibrilací síní a/nebo hypertenzí nebo bez nich. To poukazuje na nutnost pravidelného monitorování pacientů. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **Syndrom nádorového rozpadu:** Riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS) se vyskytuje u pacientů, kteří mají velkou masu nádoru před léčbou. Pacienti je třeba pečlivě sledovat a přijmout náležitá preventivní opatření. **Nemelanomový karcinom kůže:** U pacientů je třeba sledovat výskyt nemelanomového karcinomu kůže. **Hypertenze:** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA pravidelně sledujte krevní tlak a v průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA podle potřeby zahajte antihypertenzní léčbu nebo ji upravte. **Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH):** U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy HLH (včetně fatálních), tj. patologické imunitní aktivity, vyznačující se klinickými známkami extrémního systémového zánetu, horečkou, hepatosplenomegalií, hypertriglyceridemií, vysokými hladinami ferritinu v séru a cytopeniemi. Pacienti je nutno o příznacích HLH informovat a v případě časných projevů patologické imunitní aktivity je třeba je ihned vyšetřit a zvážit diagnózu HLH. **LÉKOVÉ INTERAKCE:** Je třeba vyhnout se současnému užívání přípravku IMBRUVICA se silnými inhibitory CYP3A4 a silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné podání lze zvážit pouze v případě, že prospěch z léčby zcela převáží možná rizika. V případě, že je nezbytné použít středně silný nebo silný inhibitor CYP3A4, je nutné u pacientů pečlivě sledovat příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA. Jestliže je nutné použít induktor CYP3A4, je třeba u pacientů pečlivě sledovat příznaky nedostatečné účinnosti. Pro zamezení potenciálním interakcím v GI traktu je třeba užívat substráty P-gp s úzkým terapeutickým rozmezím, jako například digoxin, nejméně 6 hodin před podáním nebo 6 hodin po podání přípravku IMBRUVICA. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Použití přípravků s obsahem těžkých kovek (Hypericum perforatum). **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem IMBRUVICA používat výsoce účinnou metodu antikoncepce. Přípravek IMBRUVICA se nemá používat během těhotenství. Kojení má být během léčby přípravkem IMBRUVICA přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ( $\geq 20\%$ ) byly průjem, neutropenie, muskuloskeletální bolest, krvácení (např. tvorba modřin), vyrážka, nauzea, trombotyponie, artralgie a infekce horních cest dýchacích. Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ( $\geq 5\%$ ) byly neutropenie, lymfocytóza, trombotyponie, hypertenze a pneumonie. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienti, kteří užijí větší množství přípravku, než je doporučená dávka, je třeba pečlivě sledovat a poskytovat jim vhodnou podpornou léčbu. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Existují následující balení: Krabička s jednou lahvičkou obsahující buď 90 nebo 120 tvrdých tobolek. Krabička s 2 pouzdry (28 potahovaných tablet). Krabička s 3 pouzdry (30 potahovaných tablet). **SKLADOVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/14/945/001, EU/1/14/945/002, EU/1/14/945/007, EU/1/14/945/008, EU/1/14/945/009, EU/1/14/945/010, EU/1/14/945/011, EU/1/14/945/005, EU/1/14/945/012, EU/1/14/945/006. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 24/08/2022. **VYDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. \*Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

## Reference:

1. Barr PM, et al. Up to 8 years follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2022;doi:10.1182/bloodadvances.2021006434.
2. Dreyling M, et al. Long-term outcomes with ibrutinib treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of 3 clinical trials with nearly 10 years of follow-up. Hemasphere. 2022;6(5):e712.