

סיכום חדשות על MPN מכנס ה-ASH 2019

ד"ר מרב ברזילי- בי"ח איכילוב

נראה שאחרי הרבה שנים של 'דריכה במקום', תחום ה-MPN מתחיל להתעורר! בנוסף למחקרים המבססים את יתרונותיהן של התרופות המוכרות לנו, כגון INTERFERON ו-RUXOLITINIB (JAKAVI), הוצגו בכנס מחקרים רבים עם תרופות חדשות שנועדו בין היתר להתמודד עם עמידות/חוסר סבילות ל-JAKAVI וכמו כן יותר ויותר טיפולים בעזרת משלבי תרופות, קונספט המוכר לנו ממחלות המטולוגיות אחרות אולם לא הובא למיציא במחלות המיאלופרווליפרטיביות. הסקירה שלפניכם כמובן אינה מתיימרת לכלול את כל החידושים בתחום אך מציגה כמה מהעבודות המעניינות ורלוונטיות שהוצגו בכנס:

***ירידה בסיכון לאירועי קרישיות יתר ושיעור גבוה של תגובה מולקולרית מלאה תחת טיפול ב-Ropeginterferon alpha 2B בחולי פוליציטמיה ורה (PV) - הוצג בע"פ.**

לעבודה זו גויסו 257 חולי PV (חלקם לא קיבלו מעולם טיפול ציטורדוקטיבי וחלקם טופלו בעבר בהידראה) בגילאי 18 ומעלה, חלקם קיבלו טיפול ב-ROPEG וחלקם בהידראה למשך שנה אחת. בהמשך המחקר (3 השנים הבאות), ניתן היה להעביר חולים שקיבלו הידראה לטיפול ב-BAT best available therapy), כולל ROPEG. לאחר 4 שנים, נותרו סה"כ 139 חולים במחקר – 74/95 בקבוצת ROPEG ו-65/76 בקבוצת BAT (שרובם נותרו תחת טיפול בהידראה). בסיכום התוצאות, ניתן היה לראות כי בקבוצת ROPEG יותר חולים הגיעו לתגובה המטולוגית מלאה תחת הטיפול (60% מול 43%, $P=0.02$), וכמו כן שיעור אירועי קרישיות היתר בקבוצת ה-ROPEG (1.1%, 0%, 0% בשנים 2,3,4 לטיפול) היה נמוך יותר משמעותית מאשר בקבוצת הביקורת (0%, 1.4%, 0.9% בשנים 2,3,4 לטיפול). מבחינת JAK 2 – שיעורי התגובה המולקולרית (חלקית או מלאה) היו גבוהים משמעותית בקבוצת ה-ROPEG מאשר בקבוצת הביקורת (67% מול 26%, $P>0.0001$). למעשה בקבוצת הביקורת אף מטופל לא הגיע לתגובה מולקולרית מלאה בעוד שבקבוצת ה-ROPEG, 31 מטופלים הגיעו לרמת JAK 2 נמוכה מ-1% כבר לאחר שנתיים של טיפול ועוד 34 > 10% לאחר 4 שנים (כלומר שעם המשך מעקב ייתכן שהיו מגיעים אף הם לרמה של >1%). מבחינת בטיחות – שיעור החולים עם ת"ל היה דומה בשתי הזרועות לאחר 4 שנים. בכל קבוצה היה אירוע בודד של התמרה למיאלופיברוזיס. בקבוצת הביקורת היו 2 חולים שעברו התמרה ללויקמיה חריפה. לסיכום – טיפול ממושך ב-ROPEG מקטין את הסיכון לאירועי קרישיות יתר בחולי PV ללא עליה בסיכון ההתמרה ללויקמיה. כמו כן, הטיפול ב-ROPEG מוביל לתגובה מולקולרית עמוקה עד מלאה. הדבר מעלה אפשרות עתידית של ריפוי במטופלים שיגיעו לתגובה המטולוגית ומולקולרית מלאה ואולי גם אפשרות להפסקת הטיפול.

*** טיפול ב-pegylated interferon alfa 2a בחולי ET ו-HIGH RISK PV כקו טיפול ראשון או שני – הוצג כפוסטר.**
עבודות קודמות הראו תגובה המטולוגית ומולקולרית טובה תחת הטיפול באינטרפרון, אולם לא פורסם עד כה מידע שהשווה באופן ישיר בין פעילות אינטרפרון בחולים בתחילת המחלה= נאיביים לטיפול (שלא טופלו, או שקיבלו עד 3 חודשי טיפול בהידראה), לעומת חולים עם מחלה מתקדמת או עמידה לטיפול בהידראה. בקבוצת ET – נכללו 39 חולים נאיביים ו-65 חולים עם עמידות/אי סבילות להידראה. בקבוצת ה-PV – נכללו 43 חולים

נאיביים ו 50 חולים עם עמידות/אי סבילות להידראה. ניתן היה לראות בתוצאות המחקר לאחר 12 חודשי טיפול ב PEG-IFN, כי שיעורי התגובה הכוללת לטיפול ב PEG-IFN היו דומים בין קבוצת ה ET הנאיבית לזו העמידה/אי סבילה לטיפול (בשתייהן 69%). בחולי PV עם עמידות/אי סבילות להידראה שיעורי התגובה הכוללת ל PEG היו 60%, לעומת 86% בקבוצה הנאיבית. שיעור תופעות הלוואי היה דומה בין שתי הקבוצות. ניתן להסיק מכך, ש PEG-IFN הוא אופציה טיפולית אפקטיבית בחולי ET ו PV, הן בחולים נאיביים והן בכאלה העמידים לטיפול. עם זאת, כקו שני יעיל במיוחד בחולי ET.

*** MANIFEST, עבודה PHASE 2 שבדקה מתן CPI 0610 כטיפול יחיד או במשלב עם RUXOLITINIB בחולים עם MF עמיד/מתקדם** – הוצג בע"פ. CPI 0610 הינה תרופה המעכבת חלבוני BET. חלבונים אלה לוקחים חלק בשפעול התגובה הדלקתית המהווה אחד הגורמים ליצירת MF. סה"כ 48 חולים נכללו במחקר, מחולקים לשתי זרועות –12 חולים אשר נטלו את התרופה CPI בלבד ובזרוע שניה - 36 חולים אשר נטלו CPI בשילוב עם RUXOLITINIB. כל זרוע חולקה בחלוקה פנימית לחולים שתלויים בעירווי דם(A) ולחולים שאינם תלויים בעירווי דם(B). בזרוע 2A (חולים על משלב RUX + CPI התלויים בעירווי דם), 6/14 חולים הפכו מתלויים לבלתי תלויים בעירווי דם. כמו כן ב 25% מתוכם נראתה הקטנה של הטחול וב 54% שיפור בסימפטומים. בזרוע 2B (חולים על משלב RUX +CPI שלא תלויים בעירווי דם), נראה שיפור סימפטומטי של 38% אך ללא הקטנה משמעותית של הטחול. בזרועות A1 B1 נראה שיפור סימפטומטי אך ללא הקטנה של הטחול. סה"כ ב 12/32 חולים (38%) נראה שיפור בפיברוזיס של דרגה 1 לפחות. מבחינת ת"ל - התרופה CPI סה"כ נסבלה היטב, לבד וגם במשלב עם RUX ללא השפעות בלתי צפויות. לאור התוצאות המעניינות, מתבצעת כעת הרחבה של המחקר, בדגש על זרוע A2.

***עבודה PHASE 2 – קומבינציה של NAVITOCCLAX עם רוקסוליטיניב בחולים עם MF ראשוני או שניוני** -הוצג בע"פ. NAVITOCCLAX היא תרופה פומית מקבוצת מעכבי BCL 2 (מוכרת בעיקר מעולם ה CLL, ולימפומות נון-הודג'קין). סה"כ 34 חולי MF שהיו כבר תחת טיפול ברוקסוליטיניב (לפחות 12 שבועות), קיבלו במקביל גם NAVITOCCLAX במינון שהועלה הדרגתית לפי תופעות לוואי וספירת הטסיות. סה"כ לאחר 24 שבועות נותרו 24 מטופלים במחקר. ב 7/24 (29%) נראתה הקטנה של 35% בגודל הטחול. כמו כן נראה שיפור של 20% בתופעות הלוואי (Total symptom score). בנוסף- ירידה < 5% בעומס האללי של מוטציות נראתה ב 10 חולים (42%) וב 6 חולים (25%) נראה אף שיפור של דרגה 1 בשיעור הפיברוזיס במח העצם. תופעות הלוואי השכיחות ביותר היו ירידה בטסיות (82%), שלשולים (62%), עייפות (53%), אנמיה (27%). לא היו סיבוכי דם ולא מקרי תמותה הקשורים לטיפול.

***FEDRATINIB מקטין טחול ומשפר תסמיני מחלה בחולי מיאלופיברוזיס (MF) עם ספירת טסיות נמוכה,** **סטופלו ושלא טופלו ב RUXOLITINIB בעבר** – הוצג בע"פ. התרופה FEDRATINIB אושרה לפני מספר חודשים ע"י ה FDA כטיפול קו ראשון או קו שני (אחרי RUXOLITINIB) למיאלופיברוזיס. החשיבות בעבודה היא שספירת טסיות נמוכה מהווה אחת הסיבות העיקריות להפסקת טיפול ב RUXOLITINIB (JAKAVI), או לחילופין להפחתת מינון משמעותית הפוגמת באפקטיביות של הטיפול. בעבודה זו הראו ששיעור הקטנת הטחול בחולי MF שקיבלו FEDRATINIB עם ספירת טסיות > K100 וכן השיפור בסימפטומים היה דומה לחולים עם טסיות =K100. הדבר נכון היה גם בחולים שטופלו ב RUXOLITINIB בעבר. כנ"ל מבחינת תופעות לוואי. נראה ש FEDRATINIB מהווה אופציה טיפולית טובה, לטיפול אופטימלי בחולי MF עם ספירת טסיות נמוכה.

תודה רבה לדר מרב ברזילי על הסיכום החשוב לחולים.