

治療骨髓纖維化藥物之 JAK 抑制劑新進展

高育青

高雄醫學大學臨床醫學研究所
高雄醫學大學附設高醫岡山醫院血液腫瘤內科
高雄醫學大學附設中和紀念醫院血液腫瘤內科

摘要

骨髓纖維化 (Myelofibrosis, MF) 是骨髓增生性疾病之一，分為原發性 (Primary myelofibrosis, PMF) 和次發性骨髓纖維化 (Secondary myelofibrosis, SMF) 包含真性紅血球增生症後的骨髓纖維化 (Post-polycythemia vera, PPV-MF) 和原發性血小板增多症後的骨髓纖維化 (Post essential thrombocythemia, PET-MF)。臨床表現除了血球異常之外，也包含脾臟腫大及全身性症狀：疲勞、發燒、盜汗、體重減輕等。而異常的 JAK/STAT 訊號傳遞路徑是造成骨髓纖維化重要的致病原因，因此 JAK 抑制劑的使用可改善 PMF 和 SMF 造成的相關症狀。近幾年有越來越多的 JAK 抑制劑上市且被核准於此適應症，本文回顧了 JAK 抑制劑治療骨髓纖維化的最新進展。

關鍵詞：骨髓纖維化 (myelofibrosis)
JAK 抑制劑 (JAK Inhibitor)
骨髓增生性疾病 (myeloproliferative neoplasms)

前言

骨髓纖維化 (Myelofibrosis, MF) 主要分為兩大類：原發性骨髓纖維化 (Primary myelofibrosis, PMF) 及次發性骨髓纖維化 (Secondary myelofibrosis, SMF) 包含真性紅血球增生症後的骨髓纖維化 (Post-polycythemia vera, PPV-MF) 和原發性血小板增多症後的骨髓纖維化 (Post essential thrombocythemia, PET-MF)。骨髓纖維化是骨髓增生性腫瘤 (Myeloproliferative neoplasms, MPNs) 其中一項，臨床表現為脾臟腫大、全身性症狀 (疲勞、發燒、盜汗、體重減輕等)

及各式血液學異常的情況，甚至可能發生血栓性疾病及轉變成急性白血病¹。異常的 JAK/STAT 訊號傳遞路徑是造成骨髓纖維化重要的致病原因，導致造血幹細胞 (Hematopoietic stem cells) 產生缺陷，下游血球異常分化，進而導致紅血球、血小板或白血球分化出現問題；同時也造成許多細胞激素分泌增加骨髓製造進而演變成骨髓纖維化及骨髓外造血 (Extramedullary hematopoiesis) 代償增加²。

原發性骨髓纖維化 (PMF) 的病人中三分之二有 *JAK2V617F* 基因異常，約有 25% 病患患有 *CALR* 基因突變，以及 10% 病患患有 *MPL* 基因突

變，其他為三陰性狀態 (Triple-negative, TN)，意即不帶有這三個驅動疾病的突變基因中的任何一個突變^{2,3}。目前針對骨髓纖維化的治療依據疾病分期有不同的建議選項，包含貧血治療（輸血及紅血球生成劑 Erythropoiesis Stimulating Agent, ESA）、降低血球數量的藥物治療 (Hydroxyurea, HU)、JAK 抑制劑 (JAK inhibitors, JAKi) 如 Ruxolitinib (RUX)、fedratinib (FEDR)、pacritinib (PAC) 和 momelotinib (MMB)，以及造血幹細胞移植或臨床試驗等⁴。而骨髓纖維化的預後與疾病亞型有很大關聯性，原發性骨髓纖維化前期 (Prefibrotic PMF)、典型原發性骨髓纖維化 (Overt PMF) 及次發性骨髓纖維化的病人中位數存活期分別約為 14 年、7 年及 9 年^{5,6}，造成死亡的原因包含疾病相關的感染、心血管事件及進展為白血病。

針對骨髓纖維化的疾病嚴重度分期也隨著診斷工具進步而改變，新的分類涵蓋了分子診斷學的權重分數。根據病患年紀是否超過 65 歲、是否有全身性症狀、血球數量（白

血球數目、血紅素、芽細胞）來評估疾病狀態，目前常用評分準則分別為國際預後評分系統 (International Prognostic Scoring System, IPSS) 和動態式國際預後評分系統 Dynamic IPSS-DIPSS，必須加上染色體變異： $+8$, $-7/7q-$, $i(17q)$, $-5/5q-$, $12p-$, $inv(3)$ 和 $11q23$ 來綜合評估骨髓纖維化的 4 個嚴重等級，即低風險、中度風險 -1、中度風險 -2、或高風險（表 1）。新的評分系統則更為複雜，包含 mutation enhanced IPSS (MIPSS-70)、MIPSS-70+ version 2.0 及針對次發性骨髓纖維化的 MF secondary to polycythemia vera and essential thrombocythemia prognostic model (MYSEC-PM) 等⁷。整體而言，針對 MF 低風險或中度風險 -1 的病人可以採取觀察與支持性治療（輸血、紅血球生成劑治療、或降血球藥物 HU）即可；但若是 MF 中度風險 -2 和高風險病患，則建議給予 JAK 抑制劑或考慮造血幹細胞移植。

而針對 JAK 抑制劑臨床試驗結果療效評估兩個特別重要的指標：分別是脾臟縮小至少達

表一：國際預後評分系統 (International Prognostic Scoring System, IPSS) 和動態式國際預後評分系統 (Dynamic IPSS) 之比較

預後相關變數	分數	
	IPSS	DIPSS
年紀 >65 歲	1	1
白血球數量 > 25x10 ⁹ /L	1	1
血色素數值 < 10g/dL	1	2
周邊血芽細胞 ≥ 1 %blasts	1	1
全身性症狀 (有)	1	1

危險分級 (Risk Group)	分數 (Points)	
	IPSS	DIPSS
低 (Low)	0	
中等程度 -1(Intermediate-1)	1	1 or 2
中等程度 -2(Intermediate-2)	2	3 or 4
高 (High)	≥ 3	5 or 6

35% 的比例 (Spleen volume reduction equal to or greater than 35%, SVR35), 和 MPN 症狀整體評分第 24 周比基礎值下降一半以上的情況 (Total symptom score reduction equal to or higher than 50% from baseline to week 24, TSS50)。MPN 症狀整體評分量表 (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score, MPN-SAF TSS) 共有十個不同症狀的評分項目, 例如: 疲勞、易飽足感、夜間盜汗和骨頭疼痛等等 (表 2)。因為多數骨髓纖維化患者都會有脾臟腫大和全身系統性的情形, 臨床試驗試驗主要的療效評估會有脾臟縮小的治療前後比較與症狀緩解的分數比較。

第一個在台灣衛服部核准使用於骨髓纖維化的 JAK 抑制劑是 Ruxolitinib (捷可衛), 至今在台灣健保給付下使用超過十年, 但直到最近才陸續有其他新的 JAK 抑制劑漸準備進入台灣。在國際治療指引建議中已經涵蓋了這些新一代的 JAK 抑制劑^{4,7,8}。本文將會回顧 JAK 抑制劑治療骨髓纖維化病人的最新進展。各藥物及其重要臨床研究統整在表 3。

Ruxolitinib (Jakavi 捷可衛®)

Ruxolitinib (RUX) 是第一個口服 JAK 抑制

劑用於治療骨髓纖維化, 並且於 2011 年經美國食品藥物管理局認證核准。在台灣也於 2016 年獲得健保給付, 適用於治療 IPSS 或 DIPSS 中度風險 -2 或高風險之骨髓纖維化, 包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化等疾病所造成脾臟腫大 (symptomatic splenomegaly) 及 / 或其他相關全身症狀且不適於接受幹細胞移植的病人 (stem cell transplantation)。

根據臨床研究 COMFORT-I, 為一隨機、雙盲、安慰劑對照的第 3 期臨床試驗, 一共收錄了 309 位骨髓纖維化患者, IPSS 分數為中度風險 -2 或高風險者, 必須是對於現有的治療無法耐受且現有疾病狀態仍需藥品治療的病人; 一天口服兩次 RUX 相較於對照組, 可以看到第 24 周時達到脾臟體積較基礎值減少 (SVR) 超過 35% 以上的受試者比例在 RUX 組為 41.9%, 優於對照組 0.7% ($p < 0.001$)。而且 67% 病人脾臟縮小的狀態可以持續維持超過 48 周。第 24 周時症狀總分改善 50% 以上之程度在 RUX 組為 45.9%, 優於對照組 5.3% ($p < 0.001$)⁹。

另一個重要臨床研究 COMFORT-II, 收錄 219 位骨髓纖維化 (包含原發性和次發性), 也是收錄中度風險 -2 及高風險病人, 兩組分別是

表二、MPN 症狀整體評分量表 Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS)

症狀 (以過去一周內的狀況評分)	分數 0-10 (無症狀: 0, 最嚴重症狀: 10)
疲勞感 (過去 24 小時內的)	0-10 (最嚴重到難以承受)
易飽足感	0-10 (最嚴重到難以承受)
腹部不適	0-10 (最嚴重到難以承受)
缺乏活力	0-10 (最嚴重到難以承受)
無法專心	0-10 (最嚴重到難以承受)
夜間盜汗	0-10 (最嚴重到難以承受)
皮膚搔癢	0-10 (最嚴重到難以承受)
骨頭疼痛 (全身性、非關節炎)	0-10 (最嚴重到難以承受)
發燒超過 38.3 °C	0-10 (每天)
體重減輕 (半年內)	0-10 (最嚴重到難以承受)

表三：JAK 抑制劑治療骨髓纖維化之臨床研究相關療效數據

藥物及主要機轉	研究名稱 / 試驗期別	試驗設計	主要納入條件	第 24 周脾臟縮小 (SVR \geq 35%)	症狀緩解	毒性副作用 (AEs)	小結
Ruxolitinib (RUX) JAK1/2	COMFORT-1 第 3 期	RUX vs PBO	\geq Int-2 PLT \geq 10 萬/L 無法耐受或對其他治療無效	41.9%(RUX) vs 0.7%(PBO)	第 24 周 \geq 50% MF 症狀評估總分 (MFSAF TSS v2.0): 45.9% (RUX) vs 5.3% (PBO)	G3/4 貧血: 45.2% G3/4 血小板低下: 12.9% G3/4 嗜中性球低下: 7.1% 非血液學毒性和任何 AEs 停藥比例: 11% (PBO 相同)	兩個試驗綜合分析的中位數生存期 (OS): 5.3 年 (RUX) vs 3.8 年 (PBO/BAT)
	COMFORT-2 第 3 期	RUX vs BAT	\geq Int-2 PLT \geq 10 萬/L	32%(RUX) vs 0%(BAT)	EORTC QLQ-C30 生活品質分數進步: +9.1 (RUX) vs +3.4 (BAT) FACT-Lym score 分數進步: +11.3 (RUX) vs -0.9 (BAT)	G3/4 貧血: 42% G3/4 血小板低下: 8% 腹瀉: 23% AEs 停藥: 8%(RUX) vs 5% (BAT)	
Fedratinib (FEDR) JAK2 JAK1 TYK2 JAK3	JAKARTA 第 3 期	FEDR (400mg QD or 500mg QD) vs PBO	\geq Int-2 PLT \geq 5 萬/L 未用過 JAKi	36% (400mg), 40% (500mg) vs 1%(PBO)	第 24 周 \geq 50% MF 症狀評估總分: 36% (FEDR 400 mg) and 34% (FEDR 500 mg) vs 7% (PBO)	G3/4 貧血: 43% (400mg); 60% (500mg) G3/4 血小板低下: 17% (400mg); 27% (500mg) G3/4 嗜中性球低下: 8% (400mg); 18% (500mg) 胃腸道 AEs (多為 G1/2) 腦病變: 97 位病人 (500mg) 中 4 人發生	疑似受試者發生 Wernicke encephalopathy (WE), 在 2017 年試驗提早終止, 經過試驗資料更新後 FDA 同意試驗重啟
	JAKARTA-2 第 2 期	FEDR (400mg QD)	Int-1 合併症狀 \geq Int-2 PLT \geq 5 萬/L RUX 無效或無法耐受	55% (33%, RUX 無效組)	第 24 周 \geq 50% MF 症狀評估總分: 2.6%	G3/4 貧血: 38% G3/4 血小板低下: 22% 胃腸道 AEs (多為 G1/2)	
	FREEDOM 第 3b 期	FEDR	Int/High-risk PLT \geq 5 萬/L 用過 RUX	主要療效指標	次要療效指標	34 位可評估病人中 G3/4 貧血: 21% G3/4 血小板低下: 6% 胃腸道 AEs (多為 G1/2)	Thiame 血中濃度降低與腦病變發生可能相關
	FREEDOM-2 第 3 期	FEDR vs BAT	\geq Int-2 PLT \geq 5 萬/L RUX 抗藥、無效或無法耐受	主要療效指標	次要療效指標	次要療效指標	
Pacritinib (PAC) JAK2 FLT3 IRK1 CSF1R ACVR1	PERSIST-1 第 3 期	PAC 400 mg QD vs BAT	\geq Int-1 未用過 JAKi 未排除血小板低下者	19% (PAC) vs 5% (BAT)	第 24 周 \geq 50% MPN 症狀評估總分: RUX 未優於 BAT	G3/4 貧血: 17% G3/4 血小板低下: 12% G3/4 腹瀉: 5% 心臟衰竭: 2%	PERSIST-1: 原先有輸血依賴者 25% 轉變或非輸血依賴者
	PERSIST-2 第 3 期	PAC 400 mg QD or 200mg BID vs BAT	\geq Int-1 PLT < 10 萬/L 未限制使用過 RUX 與否	18% (PAC) vs 3% (BAT) 22% (PAC 200mg BID)	第 24 周 \geq 50% MPN 症狀評估總分: 25% (PAC) vs 14% (BAT) 32% (PAC 200mg BID)	BID 給藥組的 AEs 發生率低於 QD 給藥組 心臟 AEs: 7% (200mg BID) vs 13% (400mg QD) 顱內出血: 1% (PAC QD)	2016 年二月 /2017 年一月因為致命出血情況試驗暫停

PAC203 第2期	PAC 100mg QD vs 100mg BID vs 200mg BID	≥ Int-1 任何 PLT 數量 RUX 無效或無法耐受	9.3%(PAC 200mg BID) vs 1.8% (100mg BID) vs 0%(100mg QD) 16.7% (PAC 200mg BID 且治療初 PLT<5 萬/L)	第 24 周 ≥ 50% MF 症狀評估總分: 兩組相近約 7.5%	G3/4 貧血: 20% (200mg BID) G3/4 血小板低下: 33.3% (200mg BID); 胃腸道 AEs (多為 G1/2) 嚴重心臟事件或出血很少發生	
PACIFICA 第3期	PAC 200mg BID vs 醫師之選擇	≥ Int-1 PLT<5 萬/L	主要療效指標		次要療效指標	
Momelotinib (MMB) JAK1 JAK2 ACVR1 第三期	MMB 200mg QD vs RUX	Int-1 合併症狀 ≥ Int-2 PLT ≥ 5 萬/L 未用過 RUX	MMB 不差於 RUX (26.5% vs 29%)	第 24 周 ≥ 50% MPN 症狀評估總分: MMB 劣於 RUX (28.4% vs 42.2%)	G3/4 貧血: 6% G3/4 血小板低下: 7% 周邊神經病變: 10%	第 24 周輸血依賴: MMB 組減少輸紅血球需求
SIMPLIFY-2 第三期	MMB 200mg QD vs BAT	Int-1 合併症狀 ≥ Int-2 任何 PLT 數量 RUX 無法耐受或反應不理想	MMB 不優於 BAT (兩組約 7%)	第 24 周 ≥ 50% MPN 症狀評估總分: 26.2% (MMB) vs 5.9% (BAT)	G3/4 貧血: 14% G3/4 血小板低下: 7% 周邊神經病變: 11%	
MOMENTUM 第三期	MMB 200mg QD vs Danazol, DAN	Int/High-risk 合併症狀 Hb>10g/dL PLT ≥ 2.5 萬/L 使用過任何 JAKi	23% (MMB) vs 3% (DAN)	第 24 周 MF 症狀評估總分: 32% (MMB) vs 6% (DAN)	G3/4 貧血: 61% G3/4 血小板低下: 28%	第 24 周輸血依賴: 31% (MMB) vs 20% (DAN)

Abbreviation:

AE, adverse event

BAT, best available therapy 最佳可用治療;

BID, twice daily; EORTC QLQ, European Organization for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire;

FACT-Lym, Functional Assessment of cancer therapy-lymphoma;

FDA, Food and Drug Administration;

G, grade;

Hb, hemoglobin; HU, hydroxyurea; JAKi, JAK inhibitor;

MF, myelofibrosis;

MFSAF, Myelofibrosis Symptom Assessment Form : MF 症狀評估;

MPNSAF, Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form:MPN 症狀評估;

OS, overall survival;

PBO, placebo 安慰劑;

PLT, platelets 血小板;

PN, peripheral neuropathy; QD, once daily;

RBC, red blood cells; RP2D, recommended phase 2 dose;

SVR35, spleen volume reduction of 35%;

TD, transfusion-dependent; TI, transfusion independent;

TSS, total symptom score: 症狀評估總分

接受口服 RUX 或是現有最佳療法 (best available therapy, BAT)，其中試驗允許 BAT 組後續接受 RUX 治療。在第 48 周時達到脾臟體積縮小至少 35% 的比例在 RUX 組為 28%，優於 BAT 組 0% ($p < 0.001$)。同時，在第 48 周時的平均可觸診之脾臟長度在 RUX 組減少 56%，相較於 BAT 組脾臟長度還增加了 4%¹⁰。後續追蹤更長時間，整體存活期 (overall survival, OS) 中位數在 RUX 組尚未達到，而 BAT 組是 4.1 年¹¹。使用 RUX 常見的副作用包含：貧血、血小板低下、腹瀉或疲勞，嚴重的藥物造成副作用不常見，而且大多是減低藥量或停藥就會改善^{10,11}。統整 COMFORT-I 及 COMFORT-II 的研究資料，分析了 525 位病患，中位年紀為 65 歲至 70 歲，其中使用 RUX ≤ 12 個月共 84 位病人； >12 個月共 216 位病人；安慰劑或現有最佳療法 ≤ 12 個月共 66 位病人； >12 個月共 159 位病人。發現越早使用 RUX 發生貧血或血小板低下的事件較少。第 24 周及第 48 周在達到脾臟體積縮小的比例在盡早使用 RUX 組別顯示更好的反應率 (第 24 周：47.6% vs. 32.9% , $p = 0.0610$ ；第 48 周：44.0% vs. 26.9% , $p = 0.0149$)。統計在第 240 周時，中位數存活率在越早使用 RUX 有更好的結果 (63% [95% CI, 51%–73%] vs 57% [95% CI, 49%–64%]; HR=1.53; 95% CI, 1.01–2.31; $p = 0.0430$)¹²。綜合以上研究結果，使用 RUX 治療骨髓纖維化病患的好處包含：脾臟縮小、症狀緩解及延長存活率⁹⁻¹²。此外，在另一個第 3b 期的擴大使用臨床試驗 (expanded-access study) JUMP，多收錄血小板數量介於五萬/L 至十萬/L 的中度風險 -1 合併脾腫大的骨髓纖維化病人，RUX 同樣發揮相近的療效與安全性¹³。

Fedratinib (Inrebic 恩瑞比®)

Fedratinib (FEDR) 是一個口服標靶藥物有強效的 JAK2 和 FLT3 抑制效果，是繼 RUX 後治療骨髓纖維化的選擇藥物之一，特別是對於無法耐受 RUX 的患者或是 RUX 治療反應不佳的族群，FEDR 是個很不錯的替代選項。美國食品藥物管理局認證於 2019 年核准其適應症為第一線「治療中度風險 -2 及高風險原發性及次

發性骨髓纖維化的成年病人」或是第二線治療使用過 RUX 無效或無法耐受的骨髓纖維化病患¹⁴。

根據隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗 JAKARTA trial (NCT01437787)，共納入 289 位為曾接受標靶藥物治療、至少是中度風險 -2 以上的骨髓纖維化病人，平均分派至三組分別接受 FEDR 每日 400 毫克、500 毫克或是安慰劑。4 周是一個療程，共六個療程¹⁵。試驗主要療效指標為第 24 周時達脾臟體積較基礎值減少 (SVR) 超過 35% 以上，在 FEDR 400 毫克組可達 36%、FEDR 500 毫克組可達 40%，相較於安慰劑組只有 1% ($p < 0.001$)。無論病患的基礎血小板數量多少、JAK2 突變與否、疾病為原發或次發性，都可以看到 FEDR 的益處。針對症狀緩解狀況的評估，根據骨髓纖維化的 MF 症狀評估總分 (MFSAF TSS)，在第 24 周時 FEDR 組有三分之一病人可達到降低總分至少 50%，但在安慰劑組只有 7% ($p < 0.001$)¹⁵。常見 FEDR 造成的藥物不良副作用包含：貧血、胃腸道毒性及心臟衰竭；而血小板低下在接近一半的所有試驗病人都有發生，因為血小板低下導致 FEDR 停用藥物的族群好發於基礎血小板數量少於 10 萬/L 者¹⁵。而根據另一個單臂、開放性且非隨機分派的第二期臨床試驗 JAKARTA-2，納入了 97 位中度風險 -1 以上的骨髓纖維化病人曾接受過 RUX 至少 14 天以上但耐受不良或是抗藥者¹⁶。可惜的是因為受試者發生腦病變 (Wernicke encephalopathy) 的疑慮，造成此試驗提前結束，試驗藥物也因此於 2013 年停用。調整了試驗的流程後，在可評估的 83 位受試者中，46 位 (55%) 可達到脾臟縮小的療效指標、超過四分之一的受試者在第 24 周時症狀緩解；症狀總分 (MFSAF TSS) 比基礎至少降低 50%¹⁷。常見的藥物副作用為貧血、血小板低下，雖然有 7 位受試者死亡，但沒有人因為藥物致死。後續追蹤發現 JAKARTA 和 JAKARTA-2 試驗 608 位受試者中發生腦病變的其中 8 位患者 (1.3%)，並非直接與 FEDR 相關，而是本身有明確的危險因子，包含：營養不良、腸胃道營養吸收異常¹⁸。整體而言，試驗結果顯示針對 RUX 耐

受不良或是抗藥者，使用 FEDR 可以獲得臨床好處¹⁶。第 3b 期的臨床試驗 FREEDOM 持續研究 FEDR，發現避免發生腦病變的緩解策略為給予維生素 B1(thiamine) 及監測 thiamine 濃度¹⁹。更大規模的第三期臨床試驗 FREEDOM-2 (NCT03952039)，針對骨髓纖維化患者接受過 RUX 耐受不良或是抗藥者，評估使用 FEDR 是現有最佳療法 (BAT) 之安全性、療效及整體存活率持續在進行中¹⁴。美國回溯性研究的資料庫臨床經驗發現 229 位骨髓纖維化病患在使用過 RUX 後，接續使用 FEDR 的病患 (70 位) 相較於未使用 FEDR 者 (159 位)，有比較好的存活率 (未達到 vs 17 個月)、死亡率也較低 (21.4% vs 42.1%)²⁰。

Pacritinib (Vonjo[®])

Pacritinib (PAC) 是個口服的多種激酶的抑制劑，針對除了 JAK1 之外的 JAK2、FLT3、IRAK1 及 CSF1R 皆有抑制作用；2022 年已被美國食品藥物管理局核准為治療成人的中等風險和高風險原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化用藥，也包含嚴重血小板低下 (血小板低於五萬/L) 患者之適應症。其實在更早期的臨床試驗中，PAC 曾有出血及心血管事件增加死亡風險的疑慮，經過恩慈療法之臨床經驗累積後發現並未增加死亡風險²¹，後續才有更大型研究試驗。PAC 在兩個主要的臨床試驗 PERSIST-1 (NCT01773187) 和 PERSIST-2 (NCT02055781) 呈現其療效²²⁻²⁴。

PERSIST-1 是第三期的多國多中心隨機分派臨床研究，納入受試者為較高風險的骨髓纖維化病人，不曾服用過 JAK2 抑制劑，未排除收案納入時的貧血或血小板低下。共納入了 327 位病患，其中 220 位接受每天口服 PAC 400 毫克、107 位接受現有最佳療法 (BAT)，中位追蹤約 23.2 個月。結果在第 24 周時，達到脾臟縮小至少 35% 的主要療效指標在 PAC 組為 42 位 (19%)，相較於 BAT 組為 5 位 (5%) ($p=0.0003$)。其中，BAT 組有 90 位受試者後續接受 PAC 治療，平均轉到治療的時間約 6.3 個月。PAC 導

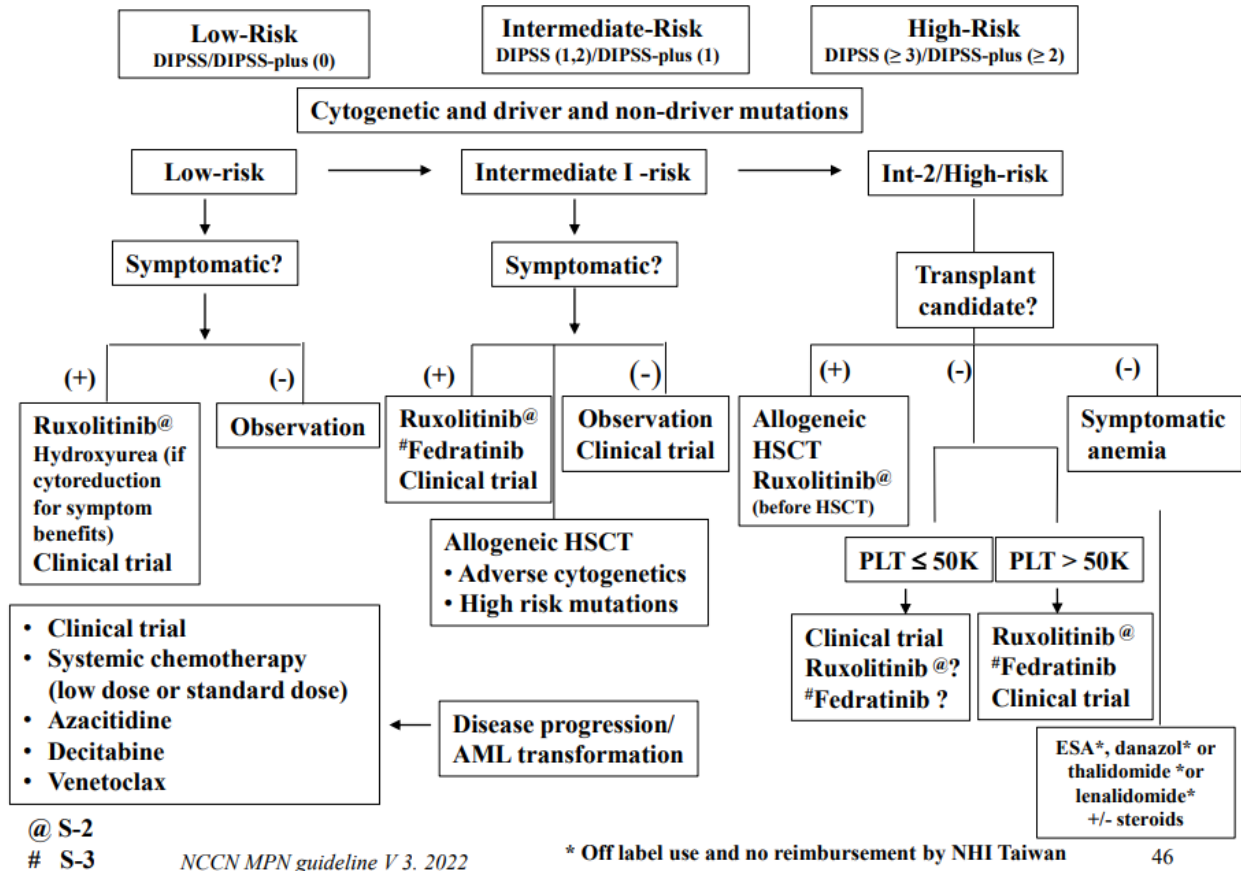
致最常見的第三、四級不良反應包含：貧血 (17%)、血小板低下 (12%)、腹瀉 (5%)；BAT 組常見的第三、四級不良反應包含：貧血 (15%)、血小板低下 (11%)、喘 (3%) 和低血壓 (3%)。試驗期間，嚴重的不良反應致死的比率在 PAC 組為 27 位病患 (12%)，在 BAT 組為 14 位病患 (13%)。PERSIST-2 是第三期臨床試驗，針對血小板基礎值低於 10 萬/L 的骨髓纖維化患者，評估 PAC 每日一次服用 400 毫克、PAC 每日兩次服用 200 毫克相較於現有最佳療法 (BAT) 包含 RUX 的治療效果及安全性²⁵。PERSIST-2 共收錄了 311 位病患，其中有 149 位 (48%) 曾經接受過 RUX。結果發現在第 24 周時，PAC 組達到脾臟縮小至少 35% 的情況優於 BAT 組 [18% vs 3% ($p=0.001$)]。針對症狀分數改善的情況 (MPN-SAF TSS 總分下降至少 50%)，每日兩次 200 毫克組相較於 BAT 組也達到統計上的意義 (32% vs 14%; $p=0.01$)；每日一次 400 毫克組相較於 BAT 組雖未達到統計意義 (25% vs 14%; $p=0.08$)，但症狀還是進步的。PAC 相關的腸胃道副作用都是輕度且可以容忍的，如果使用劑量為每日兩次 200 毫克，毒性就更輕微，幾乎不需要停藥。臨床上也大幅改善了貧血及降低輸血需求²⁵。

Momelotinib (Ojjaara[®])

Momelotinib (MMB) 是一個口服強效的高選擇性的 JAK1/2 和 TYK2 抑制劑，同時也是 ACVR1/ALK2 抑制劑²⁶。這個藥物也是在骨髓纖維化治療的 JAK2 抑制劑中，於 2023 年九月最新被美國食品藥物管理局核准於治療無論是新診斷或是曾治療過的成人的中等風險和高風險原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化用藥，可以有效改善貧血、脾臟腫大及全身性症狀²⁷。

第三期臨床試驗 SIMPLIFY 1 (NCT01969838) 收錄未曾暴露過 JAK 抑制劑的 432 位中度風險 -1 合併症狀、中度風險 -2 和高風險的骨髓纖維化病人，隨機分派至兩組：接受 MMB 每日 200 毫克或是 RUX 每日兩次 20

Summary of Treatment Algorithm in Myelofibrosis



圖一：骨髓纖維化治療統整（擷取自中華民國血液病學會 Taiwan MPN Working Group 2023 年修訂的 MF 治療指引）

@S-2 Ruxolitinib Treatment for Myelofibrosis

● 食藥署適應症

- > 適用於治療中度風險或高風險之骨髓纖維化，包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化。
- > 適用於接受 hydroxyurea 治療後有抗藥性或無耐受性的真性紅血球增多症。

● Starting dose recommendation

- > 20mg BID with platelets $> 200 \times 10^9/L$
- > 15mg BID with platelets between $100 \times 10^9/L$ and $200 \times 10^9/L$
- > 5-10mg BID with platelets between $> 50 \times 10^9/L$ and $< 100 \times 10^9/L$

● Dose modification

- > The higher the dose, the better the spleen reduction, maximum tolerated dose leading to possibly longer survivals
- > 10mg BID may be sufficient for control of symptoms
- > 5mg BID and single-dosing is usually not effective and should be avoided
- > Modify doses rather than discontinue drug • Special considerations under ruxolitinib prescription
- > Recommend antiviral prophylaxis for chronic HBV infection patients. Close monitoring of HBV reactivation in resolved HBV infection patients and suggest antiviral therapy if evidence of HBV reactivation.
- > Suggest secondary herpes zoster infection prevention and recommend herpes zoster vaccination
- > Close monitoring of TB reactivation for patients with history or prior exposure to tuberculosis

#S-3 Fedratinib Treatment for Myelofibrosis

● 食藥署適應症

- > 適用於曾接受 ruxolitinib 治療，中度風險或高風險之骨髓纖維化（包括原發性骨髓纖維化、真性紅血球增多症後骨髓纖維化、或血小板增多症後骨髓纖維化）成人病人。
- Special consideration before using fedratinib – Serious and fatal encephalopathy, including Wernicke encephalopathy, has occurred in patients treated with fedratinib. Check thiamine (vitamin B1) level before using fedratinib and replete if thiamine deficiency. – If Wernicke encephalopathy is suspected, discontinue fedratinib immediately and initiate parenteral thiamine. Monitor until symptoms resolve or improve and thiamine levels normalized. – GI risk mitigation strategies to avoid GI toxicities includes prophylactic and symptomatic use of anti-nausea, anti-emetics and anti-diarrheal treatments, fedratinib dose modifications and administering with food.

● Dose recommendation

- > 400mg QD with platelets $\geq 50 \times 10^9/L$

● Dose modification

- > Reduced fedratinib to 200mg QD when concomitant use of strong CYP3A4 inhibitor. When withdrawal of CYP3A4 inhibitor => 300mg QD x 2 weeks then 400mg QD.
- > Withdrawal fedratinib when grade 4 neutropenia and thrombocytopenia. Restart at 100mg daily below the last given dose.
- > Reduce fedratinib dose to 200 mg once daily for patients with severe renal impairment (CrCl 15–29 mL/min as estimated by Cockcroft-Gault equation).
- > Grade ≥ 3 elevations in ALT, AST, or bilirubin should be managed with dose interruption until resolved to grade ≤ 1 or baseline.

毫克持續 24 周。試驗中允許所有病人從 RUX 轉至使用 MMB。第 24 周時發現脾臟縮小至少 35% 的主要療效指標在 MMB 組不差於 RUX 組 (26.5% vs 29%, $p=0.011$)，此外在 MMB 治療組的輸血需求也有減少，達統計上意義。症狀分數改善 (減少症狀總分至少 50%) 而言，依然是 RUX 組 (42.2%) 優於 MMB (28.4%)。最常發生的第三級以上嚴重血液毒性為血小板低下和貧血。第三級以上嚴重感染的狀況在 MMB 發生率是 7%，高於 RUX 組的發生率 3%²⁸。後續分析發現，如果服用 MMB 的病人轉變成已無輸血依賴者，存活率將會優於輸血依賴者，3 年存活率為：未達到 vs 80% (HR= 0.30; $p<0.0001$)²⁹。第三期多國多中心、開放標籤之隨機分派臨床試驗 SIMPLIFY-2 則是納入曾經使用過 RUX 且有嚴重的血液學毒性需要輸血或是降低 RUX 劑量之骨髓纖維化病患，總共有 156 位受試者分派至兩組：104 位是 MMB 組而 52 位是現有最佳療法組 (BAT 包含 RUX、化療、類固醇或其他)。結果發現試驗的主要療效指標未達統計意義：針對脾臟縮小至少 35% 的情況 MMB 未優於 BAT。而針對症狀總分減少 50% 的程度，則是 MMB 優於 BAT (26% vs 6%; $p=0.0006$)³⁰。第 24 周時，發現使用 MMB 的受試者同樣有較高的機率可以轉為非輸血依賴的狀況 (43% vs 21%)，整體而言輸血需求都是下降的³⁰。根據第三期多國多中心、雙盲隨機分派的臨床研究 MOMENTUM (NCT04173494) 評估成年原發性及次發性骨髓纖維化的病人，前 24 周使用 MMB 的安全性和療效。試驗依 2 比 1 比例將受試者分派至每日一次口服 MMB 200 毫克或是每日兩次 danazol 300 毫克；第 24 周之後，受試者可以接受開放標籤的 MMB 治療，共收錄 195 位病人。主要療效指標為第 24 周時，症狀總分 (TSS) 以 Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) 評估，改善至少 50%，結果達顯著意義：在 MMB 組症狀改善總分明顯優於 danazol 組 (32/130 [25%] vs 6/65 [9%], $p=0.0095$)。而在第 48 周時，可進行症狀分數評估的所有患者中，MMB 組持續接受治療的 67 個患者中有 30 人 (45%)，及 danazol 組中

30 個病患轉為使用 MMB 的 15 人 (50%) 有明顯的症狀改善 (TSS 分數下降)。在 MMB 治療組，最常見的嚴重藥物非血液學不良反應：腹瀉 (26%)、無力 (16%)，而最常見的嚴重第三、第四級藥物血液學不良反應：貧血 (11%)、血小板低下 (19%)³¹。總結而言，骨髓纖維化患者使用 MMB 可以有良好的症狀改善、脾臟縮小和特別改善貧血等療效，沒有太多安全性的疑慮。

結語

針對骨髓纖維化的治療而言，主要是依據風險程度及症狀給予個別化治療。過去尚未發展出 JAK 抑制劑的年代，這群病人的生活品質及預後不理想。特別是高風險的族群，病人接受異體造血幹細胞移植，也是有一定程度的移植過程的死亡風險³²。自從第一個 JAK 抑制劑 ruxolitinib (RUX) 問世，後續有 fedratinib (FEDR)、pacritinib (PAC) 和 momelotinib (MMB) 陸續被美國食品藥物管理局核准在骨髓纖維化之治療，這些藥物提供持續有效的治療反應，改善病患症狀及改善脾臟腫大的情形。雖然 JAK 抑制劑多半還是會造成血液學毒性：貧血或血小板低下等，甚至需要減藥或停藥，缺乏強力證據證實可以減緩骨髓纖維化程度或延緩轉變成白血病的時間，但在長期追蹤的結果顯示這些藥物相對安全且是可以耐受的^{4,19}。中華民國血液病學會 MPN 工作小組於 2023 年出版了 2023 Taiwan MPN guidelines，在治療指引手冊中整理了針對骨髓纖維化的治療的流程圖 (圖一) 提供醫師參考。當然，陸續還是有不同機轉的治療骨髓纖維化的標靶藥物正在進行研究中，相信未來一定會提供患者更好的治療。

參考文獻

- 1.Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022;140(11):1200-28.
- 2.Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017;129(6):667-79.
- 3.Passamonti F, Mora B, Giorgino T, et al. Driver mutations' effect in secondary myelofibrosis: an international

- multicenter study based on 781 patients. *Leukemia*. 2017;31(4):970-3.
4. McLornan DP, Psaila B, Ewing J, et al. The management of myelofibrosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2024;204(1):136-50.
 5. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood* 2017;129(24):3227-36.
 6. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti 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(13):2895-901.
 7. Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis. *Blood* 2023;141(16):1954-70.
 8. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2021;96(1):145-62.
 9. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807.
 10. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):787-98.
 11. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 2016;30(8):1701-7.
 12. Verstovsek S, Kiladjian JJ, Vannucchi AM, et al. Early intervention in myelofibrosis and impact on outcomes: A pooled analysis of the COMFORT-I and COMFORT-II studies. *Cancer* 2023;129(11):1681-90.
 13. Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, 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(5):888-903.
 14. Talpaz M, Kiladjian JJ. Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* 2021;35(1):1-17.
 15. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2015;1(5):643-51.
 16. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol* 2017;4(7):e317-24.
 17. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol* 2020;95(6):594-603.
 18. Mullally A, Hood J, Harrison C, Mesa R. Fedratinib in myelofibrosis. *Blood Adv* 2020;4(8):1792-800.
 19. Levavi H, Hoffman R, Marcellino BK. JAK inhibitors in the treatment of myelofibrosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2022;20(7):456-67.
 20. Passamonti F, Lou Y, Chevli M, Abraham P. Real-world outcomes with fedratinib therapy in patients who discontinued ruxolitinib for primary myelofibrosis. *Future Oncol* 2024;20(17):1165-74.
 21. Mascarenhas J, Virtgaym E, Stal M, et al. Outcomes of patients with myelofibrosis treated with compassionate use pacritinib: a sponsor-independent international study. *Ann Hematol* 2018;97(8):1369-74.
 22. Tremblay D, Mascarenhas J. Pacritinib to treat myelofibrosis patients with thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol* 2018;11(9):707-14.
 23. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):652-9.
 24. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(5):e225-36.
 25. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):652-9.
 26. Tyner JW, Bumm TG, Deininger J, et al. CYT387, a novel JAK2 inhibitor, induces hematologic responses and normalizes inflammatory cytokines in murine myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2010;115(25):5232-40.
 27. Tefferi A, Pardanani A. Momelotinib for myelofibrosis: our 14 years of experience with 100 clinical trial patients and recent FDA approval. *Blood Cancer J* 2024;14(1):47.
 28. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3844-50.
 29. Mesa R, Oh ST, Gerds AT, et al. MPN-356: Transfusion Independence is Associated with Improved Overall Survival in Myelofibrosis Patients Receiving Momelotinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21:S364.
 30. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, 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(2):e73-81.
 31. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet* 2023;401(10373):269-80.
 32. Gowin K, Ballen K, Ahn KW, Hu Z-H, et al. Survival following allogeneic transplant in patients with myelofibrosis. *Blood Adv* 2020;4(9):1965-73.

Advances of JAK inhibitors in the Treatment of Patients with Myelofibrosis

Yuh-Ching Gau

*Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan;
Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Medical University Hospital,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan;
Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Medical University Gangshan Hospital,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan:*

Myelofibrosis (MF) is a myeloproliferative neoplasm, and composed of primary MF and secondary myelofibrosis, including post-polycythemia vera MF and post essential thrombocythemia MF. Patients with MF may presented with splenomegaly, and have constitutional symptoms, such as fatigue, night sweats, fever, weight loss. The pathogenesis of MF is associated with activation of the JAK/STAT pathway, resulting in clonal hematopoiesis, fibrotic replacement of the bone marrow, extramedullary hematopoiesis, splenomegaly, and debilitating constitutional symptoms. Therefore, JAK inhibitors play important role in the treatment of MF. Recently, more and more studies regarding of different JAK inhibitors were reported and approved by US FDA in clinical practice. Here, we review the JAK inhibitors in the treatment of MF.