

# Je dlouhodobé podávání interferonů u polycythemia vera spojeno s riziky?

## Is long-term administration of interferons in polycythaemia vera associated with risks?

Suchopár J.<sup>1</sup>, Doubek M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> DrugAgency, Praha

<sup>2</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**SOUHRN:** Terapie polycythemia vera a dalších myeloproliferativních onemocnění interferony prožívá renesanci, a to v zásadě ze tří důvodů. Prodloužení účinku pegylací. Zlepšení lokální tolerance a omezení uvolnění cytokinů dané pegylací. Nové a pozitivně vyznívající důkazy účinnosti při solidní toleranci pro pegylované interferony. Jednotlivé pegylované interferony se vzájemně liší jak z chemického hlediska, tak i trojrozměrnou strukturou polohových izomerů, přičemž jeden z pegylovaných interferonů – ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  – je tvořen jedinou molekulou a nemá polohové izomery. Izomery pegylovaných interferonů mají patrně odlišnou biologickou aktivitu, která pravděpodobně přináší rozdíly v toleranci a výskytu nežádoucích účinků. Dvě největší databáze nežádoucích účinků americké FAERS a evropské EudraVigilance velmi homogenně ukazují, že mezi pegylovanými interferony existují rozdíly v incidenci a závažnosti nežádoucích účinků. Tyto rozdíly navíc potvrzují výsledky kontrolovaných klinických studií fáze 2 a 3, které mimo jiné sledovaly výskyt předčasného ukončení terapie z důvodu nežádoucích účinků. Na základě analýzy nežádoucích účinků a výsledků kontrolovaných klinických studií lze tvrdit, že ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  má v indikaci polycythemia vera oproti peginterferonu  $\alpha_{2a}$  a peginterferonu  $\alpha_{2b}$  významně lepší toleranci, a to napříč prakticky všemi třídami nežádoucích účinků podle klasifikace MedDRA. Navíc významně nižší podíl pacientů musí předčasně ukončit terapii ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$  z důvodu nežádoucích účinků oproti terapii peginterferonem  $\alpha_{2a}$  nebo peginterferonem  $\alpha_{2b}$ . Informace o bezpečnosti terapie jsou pro lékaře významné podobně jako významné informace o klinické účinnosti, neboť sada těchto znalostí lékaři napomůže k optimálnímu výběru léku pro pacienta.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** polycythemia vera – peginterferon  $\alpha_{2a}$  – peginterferon  $\alpha_{2b}$  – ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  – EudraVigilance – FAERS – nežádoucí účinky – závažnost nežádoucích účinků – ukončení (vysazení) terapie z důvodu nežádoucích účinků

**SUMMARY:** The treatment of polycythaemia vera and other myeloproliferative disorders with interferons is undergoing a renaissance, primarily for three reasons. Firstly, the duration of action has been extended through pegylation. Secondly, pegylation has improved local tolerance and reduced cytokine release. Thirdly, new and promising evidence has demonstrated efficacy with solid tolerability for pegylated interferons. Different pegylated interferons vary in both their chemical properties and the three-dimensional structure of their positional isomers. Notably, one pegylated interferon – ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  – consists of a single molecule and lacks positional isomers. The isomers of pegylated interferons likely exhibit distinct biological activity, which may contribute to differences in tolerability and the incidence of adverse effects. Two of the largest adverse event databases, the US FAERS and the European EudraVigilance, consistently indicate that there are differences in the incidence and severity of adverse effects among pegylated interferons. Moreover, these differences are corroborated by the findings of controlled phase 2 and phase 3 clinical trials, which, among other outcomes, examined the incidence of early treatment discontinuation due to adverse effects. Based on the analysis of adverse effects and the results of controlled clinical trials, it can be concluded that, for the treatment of polycythaemia vera, ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  exhibits significantly better tolerability compared with peginterferon  $\alpha_{2a}$  and peginterferon  $\alpha_{2b}$  across nearly all classes of adverse effects according to the MedDRA classification. Furthermore, a significantly lower proportion of patients undergoing ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  therapy need to discontinue treatment prematurely due to adverse effects compared with those treated with peginterferon  $\alpha_{2a}$  or peginterferon  $\alpha_{2b}$ . For clinicians, information on treatment safety is just as crucial as information on clinical efficacy, as this knowledge enables the optimal selection of therapy for each patient.

**KEY WORDS:** polycythaemia vera – peginterferon  $\alpha_{2a}$  – peginterferon  $\alpha_{2b}$  – ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  – EudraVigilance – FAERS – adverse effects – severity of adverse effects – treatment discontinuation due to adverse effects

## ÚVOD

Cíle terapie polycytemia vera (PV) se mění. Zatímco v minulosti (a někdy stále ještě v současnosti) bylo cílem terapie u PV zmírnit riziko vzniku trombózy, kontrolovat krevní obraz a minimalizovat symptomy pacientů, aktuálně je kladen důraz na modifikaci onemocnění, eliminaci JAK2-mutantních kmenových/progenitorových buněk, navození remise onemocnění a normalizace kvality jejich života [1].

Ačkoliv je interferon  $\alpha$  v Evropě používán k terapii polycytemia vera již více než 30 let [2], širokého využití nedosáhl. Důvodem byl především zvýšený výskyt lokálních i celkových nežádoucích účinků [3] a nutnost každodenní aplikace. Po roce 2000 se staly dostupnými pegylované formy interferonu [4] a postupně byly získány přesvědčivé doklady o jejich dlouhodobé účinnosti [5]. Registrace ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  v Evropě 21. ledna 2019 a v USA 12. listopadu 2021 představovala první krok k zajištění terapie, která uvedené cíle předurčila a umožnila díky výsledkům studií CONTINUATION-PV [6,7] a LOW-PV [8]. Určitý potenciál pro terapii PV ukazoval také peginterferon  $\alpha_{2a}$ , avšak průběh a výsledky studie fáze III klinického hodnocení [9] mohou představovat pro lékaře i pacienty do určité míry zklamání. Také inhibitory JAK1/2 představují významnou změnu v možnostech terapie, neboť bylo ve studii fáze 2 prokázáno, že ruxolitinib může také výše uvedené cíle zajistit [10]. S potěšením lze konstatovat, že se všechny tyto informace promítají do nových doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ve kterých je ve verzi 2.2024 [11] doporučen ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  jako cytoredukční léčba 1. linie pro pacienty s PV. Ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  je dokonce uváděn jako jediná preferovaná možnost léčby pro pacienty s PV s nízkým i vysokým rizikem bez ohledu na historii léčby. V pokynech je ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  navíc uveden jako terapie kategorie 2A, což ukazuje na významný konsenzus expertů v rámci NCCN. Pokračuje také vývoj nových sku-

pin léčiv, u nichž je obdobný předpoklad naplnění nových cílů terapie.

Autoři této analýzy akcentovali především problematiku bezpečnosti terapie. Cílem práce je podat přehled našich znalostí o nežádoucích účincích interferonů. Zaměřili jsme se proto na velké databáze nežádoucích účinků, konkrétně na FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) a Evropskou databázi hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (EudraVigilance). Vedle toho jsme také čerpali informace o nežádoucích účincích z kontrolovaných klinických studií, které byly dosud provedeny.

Nežádoucí účinky provázející terapii PV jsou vysoce významným tématem, neboť část pacientů v Evropě je léčena peginterferonem  $\alpha_{2a}$ , který až do 4. září 2024 neměl indikaci PV uvedenou v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Do té doby ale fakticky docházelo k situaci, kdy lékaři používali registrovaný léčivý přípravek způsobem, který nebyl v souladu s informacemi uvedenými v SPC. Takový postup, někdy též označovaný jako off-label, může mít právní důsledky, bohužel pro lékaře i směrem do minulosti.

## METODA

Byly analyzovány obsahy databází FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) a Evropské databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (EudraVigilance), a to k 1. 6. 2024. Data byla získána z <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> (FAERS) a z [https://www.adrreports.eu/cs/search\\_subst.html](https://www.adrreports.eu/cs/search_subst.html) (EudraVigilance). Pro označení nežádoucích účinků byla použita klasifikace MedDRA.

Odborné články byly získány z databází Medline Pubmed, Scopus, Embase a Web of Science s využitím klíčových slov ropeginterferon, peginterferon, polycythemia vera a randomized clinical trial, přičemž takto bylo identifikováno celkem 82 záznamů, z nichž bylo vybráno celkem 22 klinických studií.

Ty byly využity k detailnější analýze výskytu nežádoucích účinků se zaměřením na podíl pacientů, u kterých bylo přikročeno k ukončení terapie právě z důvodů nežádoucích účinků.

## VÝSLEDKY

Výsledky lze rozdělit do dvou hlavních výstupů. Prvním z nich je analýza hlášení nežádoucích účinků, které jsou dostupné v databázi FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) a Evropské databázi hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (EudraVigilance). Druhým je pak podíl pacientů, kteří podle výsledků celkem 12 randomizovaných kontrolovaných klinických studií fáze 2 nebo 3 svou účast ve studii předčasně ukončili pro výskyt závažných nežádoucích účinků.

## Výskyt nežádoucích účinků

Definice závažných nežádoucích účinků je celosvětově používána ve stejném rozsahu, přičemž za závažné nežádoucí účinky se považují všechny nežádoucí účinky, které zapříčiní smrt, ohrožení života pacienta, nutnost hospitalizace nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností, respektive se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků (<https://nezadouciucinky.sukl.cz/>).

Databáze FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) obsahuje za období 1. 1. 2022 až 31. 5. 2024, tj. v době, ve které byl ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  v USA dostupný, celkem 3 702 jednotlivých nežádoucích účinků pozorovaných u 1 249 u pacientů léčených ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$ , přičemž u 168 pacientů (tj. 13,45 %) byly nežádoucí účinky klasifikovány jako závažné. V případě pacientů léčených peginterferonem  $\alpha_{2a}$  bylo historicky (od 1. 1. 1999 do 31. 5. 2024) hlášeno celkem 48 629 nežádoucích účinků, z toho 24 680 závažných (tj. 50,75 %). Pro optimální srovnání s údaji získanými pro ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  bylo období pro obě léčiva zúženo na 1. 1. 2022 až 31. 5.

Tab. 1. Výskyt nežádoucích účinků ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  a peginterferonu  $\alpha_{2a}$  dle FAERS.

|  | ropeginterferon $\alpha_{2b}$<br>(2022–2024) |                  |                   |                         | peginterferon $\alpha_{2a}$<br>(2022–2024) |                  |                   |                         | peginterferon $\alpha_{2a}$<br>(1999–2024) |                  |                   |                         |
|--|--|------------------|-------------------|-------------------------|--|------------------|-------------------|-------------------------|--|------------------|-------------------|-------------------------|
|  | celkem<br>NÚ                                 | podíl<br>z celku | z toho<br>závažné | podíl<br>závaž-<br>ných | celkem<br>NÚ                               | podíl<br>z celku | z toho<br>závažné | podíl<br>závaž-<br>ných | celkem<br>NÚ                               | podíl<br>z celku | z toho<br>závažné | podíl<br>závaž-<br>ných |
| obecné poruchy a podmínky v místě podání             | 648  | 51,88 %          | 80                | 12,35 %                 | 197  | 40,79 %          | 136               | 69,04 %                 | 21 890                                     | 45,01 %          | 9 018             | 41,20 %                 |
| zranění, otravy a procedurální komplikace            | 460  | 36,83 %          | 68                | 14,78 %                 | 268  | 55,49 %          | 205               | 76,49 %                 | 5 256                                      | 10,81 %          | 2 338             | 44,48 %                 |
| vyšetřování  | 404  | 32,35 %          | 51                | 12,62 %                 | 113  | 23,40 %          | 97                | 85,84 %                 | 13 023                                     | 26,78 %          | 7 612             | 58,45 %                 |
| poruchy nervového systému                            | 296  | 23,70 %          | 44                | 14,86 %                 | 87   | 18,01 %          | 72                | 82,76 %                 | 11 208                                     | 23,05 %          | 5 775             | 51,53 %                 |
| poruchy kůže a podkožní tkáně                        | 296  | 23,70 %          | 28                | 9,46 %                  | 54   | 11,18 %          | 46                | 85,19 %                 | 12 096                                     | 24,87 %          | 4 908             | 40,58 %                 |
| gastrointestinální poruchy                           | 273  | 21,86 %          | 36                | 13,19 %                 | 67   | 13,87 %          | 61                | 91,04 %                 | 13 882                                     | 28,55 %          | 5 844             | 42,10 %                 |
| poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | 213  | 17,05 %          | 31                | 14,55 %                 | 56   | 11,59 %          | 51                | 91,07 %                 | 5 487                                      | 11,28 %          | 2 567             | 46,78 %                 |
| psychiatrické poruchy                                | 211  | 16,89 %          | 31                | 14,69 %                 | 59   | 12,22 %          | 50                | 84,75 %                 | 8 949                                      | 18,40 %          | 4 391             | 49,07 %                 |
| infekce a nákazy                                     | 160  | 12,81 %          | 28                | 17,50 %                 | 72   | 14,91 %          | 64                | 88,89 %                 | 6 596                                      | 13,56 %          | 4 731             | 71,73 %                 |
| respirační, hrudní a mediastinální poruchy           | 118  | 9,45 %           | 33                | 27,97 %                 | 53   | 10,97 %          | 52                | 98,11 %                 | 6 552                                      | 13,47 %          | 3 571             | 54,50 %                 |
| problémy s produktem                                 | 85   | 6,81 %           | 3                 | 3,53 %                  | 13   | 2,69 %           | 5                 | 38,46 %                 | 607  | 1,25 %           | 99                | 16,31 %                 |
| oční poruchy   | 81   | 6,49 %           | 15                | 18,52 %                 | 19   | 3,93 %           | 17                | 89,47 %                 | 2 780                                      | 5,72 %           | 1 526             | 54,89 %                 |
| poruchy krve a lymfatického systému                  | 61   | 4,88 %           | 8                 | 13,11 %                 | 101  | 20,91 %          | 100               | 99,01 %                 | 9 120                                      | 18,75 %          | 6 718             | 73,66 %                 |
| cévní poruchy  | 57   | 4,56 %           | 16                | 28,07 %                 | 35   | 7,25 %           | 35                | 100,00 %                | 2 145                                      | 4,41 %           | 1 620             | 75,52 %                 |
| chirurgické a lékařské postupy                       | 52   | 4,16 %           | 16                | 30,77 %                 | 19   | 3,93 %           | 18                | 94,74 %                 | 667  | 1,37 %           | 562               | 84,26 %                 |
| poruchy metabolismu a výživy                         | 51   | 4,08 %           | 11                | 21,57 %                 | 37   | 7,66 %           | 35                | 94,59 %                 | 4 593                                      | 9,44 %           | 2 612             | 56,87 %                 |
| srdeční poruchy                                      | 44   | 3,52 %           | 22                | 50,00 %                 | 49   | 10,14 %          | 49                | 100,00 %                | 1 715                                      | 3,53 %           | 1 513             | 88,22 %                 |
| poruchy ledvin a močových cest                       | 28   | 2,24 %           | 8                 | 28,57 %                 | 28   | 5,80 %           | 25                | 89,29 %                 | 1 968                                      | 4,05 %           | 1 515             | 76,98 %                 |
| novotvary benigní, maligní a nespecifikované         | 25   | 2,00 %           | 19                | 76,00 %                 | 28   | 5,80 %           | 24                | 85,71 %                 | 1 090                                      | 2,24 %           | 1 057             | 96,97 %                 |
| sociální okolnosti                                   | 25   | 2,00 %           | 2                 | 8,00 %                  | 1  | 0,21 %           | 1                 | 100,00 %                | 372  | 0,76 %           | 262               | 70,43 %                 |
| poruchy reprodukčního systému a prsu                 | 22   | 1,76 %           | 5                 | 22,73 %                 | 3  | 0,62 %           | 3                 | 100,00 %                | 755  | 1,55 %           | 457               | 60,53 %                 |
| poruchy imunitního systému                           | 22   | 1,76 %           | 4                 | 18,18 %                 | 13   | 2,69 %           | 12                | 92,31 %                 | 727  | 1,49 %           | 564               | 77,58 %                 |
| endokrinní poruchy                                   | 22   | 1,76 %           | 7                 | 31,82 %                 | 4  | 0,83 %           | 4                 | 100,00 %                | 671  | 1,38 %           | 589               | 87,78 %                 |
| ušní a labyrintové poruchy                           | 20   | 1,60 %           | 3                 | 15,00 %                 | 12   | 2,48 %           | 11                | 91,67 %                 | 888  | 1,83 %           | 531               | 59,80 %                 |
| hepatobiliární poruchy                               | 19   | 1,52 %           | 11                | 57,89 %                 | 59   | 12,22 %          | 59                | 100,00 %                | 2 292                                      | 4,71 %           | 2 070             | 90,31 %                 |
| vrozené, familiární a genetické poruchy              | 5  | 0,40 %           | 0                 | 0,00 %                  | 11   | 2,28 %           | 11                | 100,00 %                | 185  | 0,38 %           | 171               | 92,43 %                 |
| těhotenství, šestinedělí a perinatální stavy         | 4  | 0,32 %           | 3                 | 75,00 %                 | 17   | 3,52 %           | 17                | 100,00 %                | 322  | 0,66 %           | 217               | 67,39 %                 |

2024. Za toto období bylo v případě peginterferonu  $\alpha_{2a}$  hlášeno 483 nežádoucích účinků, z toho 388 závažných (tj. 80,33 %). V hlášení FAERS bohužel figuruje 11 úmrtí u pacientů léčených rope-

ginterferonem  $\alpha_{2b}$  (tj. 0,88 % všech hlášených nežádoucích účinků) a 31 úmrtí u pacientů léčených peginterferonem  $\alpha_{2a}$  (tj. 6,42 % všech hlášených nežádoucích účinků).

Evropská databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (EudraVigilance) obsahuje za stejné období, tj. od 1. 1. 2022 až 31. 5. 2024, celkem 130 hlášení nežádoucích účinků

Tab. 2. Výskyt nežádoucích účinků ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  a peginterferonu  $\alpha_{2a}$  dle EudraVigilance.

|  | ropeginterferon $\alpha_{2b}$ (2022–2024) |               |                |                 | peginterferon $\alpha_{2a}$ (1999–2024) |               |                |                 |
|--|---|---------------|----------------|-----------------|---|---------------|----------------|-----------------|
|  | celkem NÚ                                 | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných | celkem NÚ                               | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných |
| obecné poruchy a podmínky v místě podání             | 42  | 32,31 %       | 10             | 23,81 %         | 4 931                                   | 27,19 %       | 1 277          | 25,90 %         |
| zranění, otravy a procedurální komplikace            | 33  | 25,38 %       | 3              | 9,09 %          | 1 175                                   | 6,48 %        | 114            | 9,70 %          |
| vyšetřování  | 25  | 19,23 %       | 6              | 24,00 %         | 4 783                                   | 26,37 %       | 1 418          | 29,65 %         |
| poruchy nervového systému                            | 19  | 14,62 %       | 7              | 36,84 %         | 3 091                                   | 17,04 %       | 895            | 28,96 %         |
| poruchy kůže a podkožní tkáně                        | 36  | 27,69 %       | 10             | 27,78 %         | 2 991                                   | 16,49 %       | 975            | 32,60 %         |
| gastrointestinální poruchy                           | 15  | 11,54 %       | 4              | 26,67 %         | 2 997                                   | 16,53 %       | 892            | 29,76 %         |
| poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | 16  | 12,31 %       | 5              | 31,25 %         | 1 444                                   | 7,96 %        | 519            | 35,94 %         |
| psychiatrické poruchy                                | 23  | 17,69 %       | 2              | 8,70 %          | 2 778                                   | 15,32 %       | 838            | 30,17 %         |
| infekce a nákazy                                     | 3   | 2,31 %        | 1              | 33,33 %         | 2 428                                   | 13,39 %       | 382            | 15,73 %         |
| respirační, hrudní a mediastinální poruchy           | 9   | 6,92 %        | 6              | 66,67 %         | 2 151                                   | 11,86 %       | 615            | 28,59 %         |
| problémy s produktem                                 | 2   | 1,54 %        | 0              | 0,00 %          | 79                                      | 0,44 %        | 1              | 1,27 %          |
| oční poruchy   | 13  | 10,00 %       | 5              | 38,46 %         | 1 065                                   | 5,87 %        | 410            | 38,50 %         |
| poruchy krve a lymfatického systému                  | 6   | 4,62 %        | 2              | 33,33 %         | 4 754                                   | 26,21 %       | 1 096          | 23,05 %         |
| cévní poruchy  | 6   | 4,62 %        | 2              | 33,33 %         | 741                                     | 4,09 %        | 150            | 20,24 %         |
| chirurgické a lékařské postupy                       | 2   | 1,54 %        | 0              | 0,00 %          | 228                                     | 1,26 %        | 13             | 5,70 %          |
| poruchy metabolismu a výživy                         | 0   | 0,00 %        | 0              | 0,00 %          | 1 394                                   | 7,69 %        | 398            | 28,55 %         |
| srdeční poruchy                                      | 9   | 6,92 %        | 2              | 22,22 %         | 709                                     | 3,91 %        | 128            | 18,05 %         |
| poruchy ledvin a močových cest                       | 3   | 2,31 %        | 1              | 33,33 %         | 650                                     | 3,58 %        | 158            | 24,31 %         |
| novotvary benigní, maligní a nespécifikované         | 4   | 3,08 %        | 1              | 25,00 %         | 429                                     | 2,37 %        | 120            | 27,97 %         |
| sociální okolnosti                                   | 0   | 0,00 %        | 0              | 0,00 %          | 93                                      | 0,51 %        | 16             | 17,20 %         |
| poruchy reprodukčního systému a prsu                 | 1   | 0,77 %        | 1              | 100,00 %        | 232                                     | 1,28 %        | 86             | 37,07 %         |
| poruchy imunitního systému                           | 3   | 2,31 %        | 0              | 0,00 %          | 367                                     | 2,02 %        | 71             | 19,35 %         |
| endokrinní poruchy                                   | 8   | 6,15 %        | 2              | 25,00 %         | 633                                     | 3,49 %        | 205            | 32,39 %         |
| ušní a labyrintové poruchy                           | 2   | 1,54 %        | 0              | 0,00 %          | 340                                     | 1,87 %        | 137            | 40,29 %         |
| hepatobiliární poruchy                               | 5   | 3,85 %        | 1              | 20,00 %         | 936                                     | 5,16 %        | 214            | 22,86 %         |
| vrozené, familiární a genetické poruchy              | 0   | 0,00 %        | 0              | 0,00 %          | 76                                      | 0,42 %        | 16             | 21,05 %         |
| těhotenství, šestinedělí a perinatální stavy         | 2   | 1,54 %        | 0              | 0,00 %          | 128                                     | 0,71 %        | 2              | 1,56 %          |

u pacientů léčených ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$ , přičemž 70 z těchto nežádoucích účinků (tj. 53,85 %) bylo klasifikováno jako závažných. Dále databáze EudraVigilance obsahuje historické údaje za ob-

dobí od 1. 1. 1999 do 31. 5. 2024, a to celkem 18 135 nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených peginterferonem  $\alpha_{2a}$ , z nichž 10 688 nežádoucích účinků bylo klasifikováno jako závaž-

ných (tj. 58,94 %). Ve hlášení EudraVigilance nefiguruje žádné úmrtí pacienta léčeného ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$ , ale za období let 1999–2024 je uvedeno 234 úmrtí u pacientů léčených peginter-

Tab. 3. Výskyt konkrétních nežádoucích účinků ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  a peginterferonu  $\alpha_{2a}$  dle FAERS.

|                               | ropeginterferon $\alpha_{2b}$ (2022–2024) |               |                |                 | peginterferon $\alpha_{2a}$ (2022–2024) |               |                |                 | peginterferon $\alpha_{2a}$ (1999–2024) |               |                |                 |
|-------------------------------|---|---------------|----------------|-----------------|---|---------------|----------------|-----------------|---|---------------|----------------|-----------------|
|                               | celkem NÚ                                 | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných | celkem NÚ                               | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných | celkem NÚ                               | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných |
| únavy                         | 278                                       | 22,26 %       | 25             | 8,99 %          | 36                                      | 7,45 %        | 27             | 75,00 %         | 7 620                                   | 15,67 %       | 2 657          | 34,87 %         |
| chřipce podobné příznaky      | 8   | 0,64 %        | 6              | 75,00 %         | 8                                       | 1,66 %        | 8              | 100,00 %        | 107                                     | 0,22 %        | 105            | 98,13 %         |
| fibrilace síní                | 94  | 7,53 %        | 7              | 7,45 %          | 22                                      | 4,55 %        | 19             | 86,36 %         | 2 367                                   | 4,87 %        | 710            | 30,00 %         |
| trombocytopenie               | 2   | 0,16 %        | 0              | 0,00 %          | 26                                      | 5,38 %        | 26             | 100,00 %        | 1 293                                   | 2,66 %        | 1 197          | 92,58 %         |
| neutropenie                   | 3   | 0,24 %        | 0              | 0,00 %          | 28                                      | 5,80 %        | 28             | 100,00 %        | 1 223                                   | 2,51 %        | 1 036          | 84,71 %         |
| zvýšení jaterních enzymů      | 46  | 3,68 %        | 6              | 13,04 %         | 13                                      | 2,69 %        | 11             | 84,62 %         | 398                                     | 0,82 %        | 363            | 91,21 %         |
| poškození jater vyvolané léky | 1   | 0,08 %        | 1              | 100,00 %        | 2                                       | 0,41 %        | 2              | 100,00 %        | 25                                      | 0,05 %        | 25             | 100,00 %        |
| bolest hlavy                  | 131                                       | 10,49 %       | 10             | 7,63 %          | 29                                      | 6,00 %        | 21             | 72,41 %         | 3 919                                   | 8,06 %        | 1 256          | 32,05 %         |
| závrať                        | 68  | 5,44 %        | 6              | 8,82 %          | 19                                      | 3,93 %        | 18             | 94,74 %         | 2 236                                   | 4,60 %        | 975            | 43,60 %         |
| nespavost                     | 48  | 3,84 %        | 11             | 22,92 %         | 8                                       | 1,66 %        | 7              | 87,50 %         | 2 839                                   | 5,84 %        | 1 125          | 39,63 %         |
| deprese                       | 40  | 3,20 %        | 7              | 17,50 %         | 25                                      | 5,18 %        | 16             | 64,00 %         | 2 496                                   | 5,13 %        | 1 442          | 57,77 %         |
| úzkost                        | 41  | 3,28 %        | 4              | 9,76 %          | 12                                      | 2,48 %        | 12             | 100,00 %        | 1 191                                   | 2,45 %        | 562            | 47,19 %         |

feronem  $\alpha_{2a}$  (tj. 1,29 % všech hlášených nežádoucích účinků).

Mezi třídami nežádoucích účinků dle klasifikace MedDRA ([https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_26\\_1\\_Czech.pdf](https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_26_1_Czech.pdf)) při terapii pegylovanými interferony dominují tzv. poruchy a změny v místě podání, výsledky různých laboratorních vyšetření, poruchy kůže a podkožních tkání, gastrointestinální poruchy, poruchy centrálního nervového systému, psychiatrické poruchy. Málo často nebo i vzácně se pak vyskytují endokrinní poruchy a poškození funkce jater.

V období let 2022–2024 byly v případech ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$  v databázi FAERS uvedeny nežádoucí účinky u celkem 1 249 pacientů. U nich bylo identifikováno 3 702 jednotlivých nežádoucích účinků. Na jednoho pacienta tak připadalo 2,96 nežádoucího účinku. Pokud bude výskyt nežádoucích účinků vztahován k počtu pacientů, pak bylo např. ohlášeno 211 psychiatrických nežádoucích účinků, které tak postihly 16,89 % pacientů, z toho u 31 pacientů (tj. 14,69 %) se jednalo o závažné nežádoucí účinky dle výše uvedené definice.

Obdobně bylo v období 2022–2024 nahlášeno celkem 130 nežádoucích účinků do databáze EudraVigilance. Z toho bylo 23 psychiatrických nežádoucích účinků a z nich se ve 2 případech (tj. 8,70 %) jednalo o závažné nežádoucí účinky.

Odlišná byla situace v případě peginterferonu  $\alpha_{2a}$ , u kterého bylo ve stejném období ohlášeno do databáze FAERS 59 psychiatrických nežádoucích účinků, z toho 50 (tj. 84,75 %) bylo závažných. Do databáze EudraVigilance bylo za období 1999–2024 (databáze EudraVigilance neumožňuje „použití filtr“ na časově definované období) ohlášeno 2 778 psychiatrických nežádoucích účinků, z toho 838 (tj. 30,17 %) závažných. Rozdíl ve výskytu psychiatrických závažných nežádoucích účinků tak činil 14,69 % pro databázi FAERS a 8,70 % pro databázi EudraVigilance pro ropeginterferon  $\alpha_{2b}$ . Pro peginterferon  $\alpha_{2a}$  ale podíl závažných psychiatrických nežádoucích účinků činil 84,75 % pro databázi FAERS a 30,17 % pro databázi EudraVigilance. V zásadě obdobné rozdíly lze pozorovat také v ostatních třídách nežádoucích účinků dle klasifikace MedDRA, jak je vidět v tab. 1 a 2. Pro snadnější orien-

taci v množství dat jsou příslušné údaje šedě podbarveny.

Podle souhrnů údajů o přípravku se nejčastěji v souvislosti s pegylovanými interferony vyskytují následující konkrétní nehematologické nežádoucí účinky: reakce v místě aplikace, celková slabost, flu-like syndrom, zvýšení hodnot jaterních transamináz, respektive léky indukované poškození jater, thyreopatie, deprese, úzkost nebo nespavost.

Z databází nežádoucích účinků FAERS a EudraVigilance byly získány výskyty jednotlivých nežádoucích účinků a jejich skupin, a to z databáze FAERS zvlášť za období let 2022–2024, tedy za dobu registrace ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  a za období let 1999–2024, tedy za období dostupnosti peginterferonu  $\alpha_{2a}$ . Z databáze EudraVigilance bylo možné pro peginterferon  $\alpha_{2a}$  získat pouze data za období let 1999–2024. Přesto jsou údaje dobře porovnatelné. V databázi FAERS jsou údaje dostupné za totožné období (2022–2024) a pro porovnání i za období 1999–2024. V databázi EudraVigilance sice nejsou dostupné údaje za totožné období, ale komparací obou databází lze dospět k závěru, že incidence nežádou-

**Tab. 4. Výskyt konkrétních nežádoucích účinků ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  a peginterferonu  $\alpha_{2a}$  dle Eudravigilance.**

|                               | ropeginterferon $\alpha_{2b}$ (2022–2024) |               |                |                 | peginterferon $\alpha_{2a}$ (1999–2024) |               |                |                 |
|-------------------------------|---|---------------|----------------|-----------------|---|---------------|----------------|-----------------|
|                               | celkem NÚ                                 | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných | celkem NÚ                               | podíl z celku | z toho závažné | podíl závažných |
| únava                         | 9   | 6,92 %        | 4              | 44,44 %         | 1 338                                   | 7,38 %        | 529            | 39,54 %         |
| chřipce podobné příznaky      | 10  | 7,69 %        | 2              | 20,00 %         | 392                                     | 2,16 %        | 87             | 22,19 %         |
| fibrilace síní                | 2   | 1,54 %        | 1              | 50,00 %         | 51                                      | 0,28 %        | 7              | 13,73 %         |
| trombocytopenie               | 0   | 0,00 %        | 0              | 0,00 %          | 1 135                                   | 6,26 %        | 201            | 17,71 %         |
| neutropenie                   | 1   | 0,77 %        | 1              | 100,00 %        | 1 097                                   | 6,05 %        | 185            | 16,86 %         |
| zvýšení jaterních enzymů      | 1   | 0,77 %        | 0              | 0,00 %          | 267                                     | 1,47 %        | 63             | 23,60 %         |
| poškození jater vyvolané léky | 0   | 0,00 %        | 0              | 0,00 %          | 20                                      | 0,11 %        | 5              | 25,00 %         |
| bolest hlavy                  | 7   | 5,38 %        | 3              | 42,86 %         | 720                                     | 3,97 %        | 189            | 26,25 %         |
| závrť                         | 3   | 2,31 %        | 1              | 33,33 %         | 507                                     | 2,80 %        | 137            | 27,02 %         |
| nespavost                     | 2   | 1,54 %        | 0              | 0,00 %          | 636                                     | 3,51 %        | 221            | 34,75 %         |
| deprese                       | 6   | 4,62 %        | 0              | 0,00 %          | 1 140                                   | 6,29 %        | 330            | 28,95 %         |
| úzkost                        | 1   | 0,77 %        | 0              | 0,00 %          | 324                                     | 1,79 %        | 93             | 28,70 %         |

cích účinků je konzistentní nad oběma databázemi.

Pokud se zaměříme na konkrétní nežádoucí účinek, kterým je např. deprese, pak v databázi FAERS bylo pro ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  ohlášeno celkem 40 nežádoucích účinků, z toho 7 (tj. 17,50 %) bylo závažných. Pro peginterferon  $\alpha_{2a}$  bylo v období let 2022–2024 ohlášeno 25 případů deprese, z toho 16 (tj. 64,00 %) bylo závažných. Při promítnutí nežádoucích účinků hlášených v letech 1999–2024, kdy bylo hlášeno celkem 2 496 případů deprese, mělo 1 442 (tj. 57,77 %) charakter závažných nežádoucích účinků.

Obdobně v databázi Eudravigilance bylo v období 2022–2024 pro ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  ohlášeno celkem 6 případů deprese, z toho ale žádný z pacientů neměl tento nežádoucí účinek ohlášený jako závažný. V případě peginterferonu  $\alpha_{2a}$  bylo v období let 1999–2024 ohlášeno celkem 1 140 případů deprese, z toho ale 330 (tj. 28,95 %) bylo závažných. V zásadě obdobné rozdíly lze pozorovat také u ostatních konkrétních nežádoucích účinků, jak je vidět v tab. 3 a 4. Je však nezbytné upozornit jednak na rozdílná období sledování pro ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  (2022–2024) a peginterferon  $\alpha_{2a}$  (1999–2024), a jednak na možnost „chyby malých čísel“

v případě výskytu konkrétních nežádoucích účinků v databázi Eudravigilance.

Při interpretaci výsledků je třeba vzít v úvahu, že situace v preskripci ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  v USA je odlišná ve srovnání s ČR. V podmínkách USA je totiž jen obtížně představitelné, že by lékař u pacientů s polycytemia vera standardně preferoval peginterferon  $\alpha_{2a}$  před ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$ , a to z důvodu absence indikace polycytemia vera v případě Full Prescribing Information (v USA je peginterferon  $\alpha_{2a}$  indikován k terapii chronické hepatitidy B nebo C u dětí a dospělých pacientů). Nízký počet ohlášených nežádoucích účinků peginterferonu  $\alpha_{2a}$  v USA za období let 2022–2024 souvisí s tím, že je tento pegylovaný interferon jen velmi omezeně používán, a to především v indikaci chronické hepatitidy typu B a C.

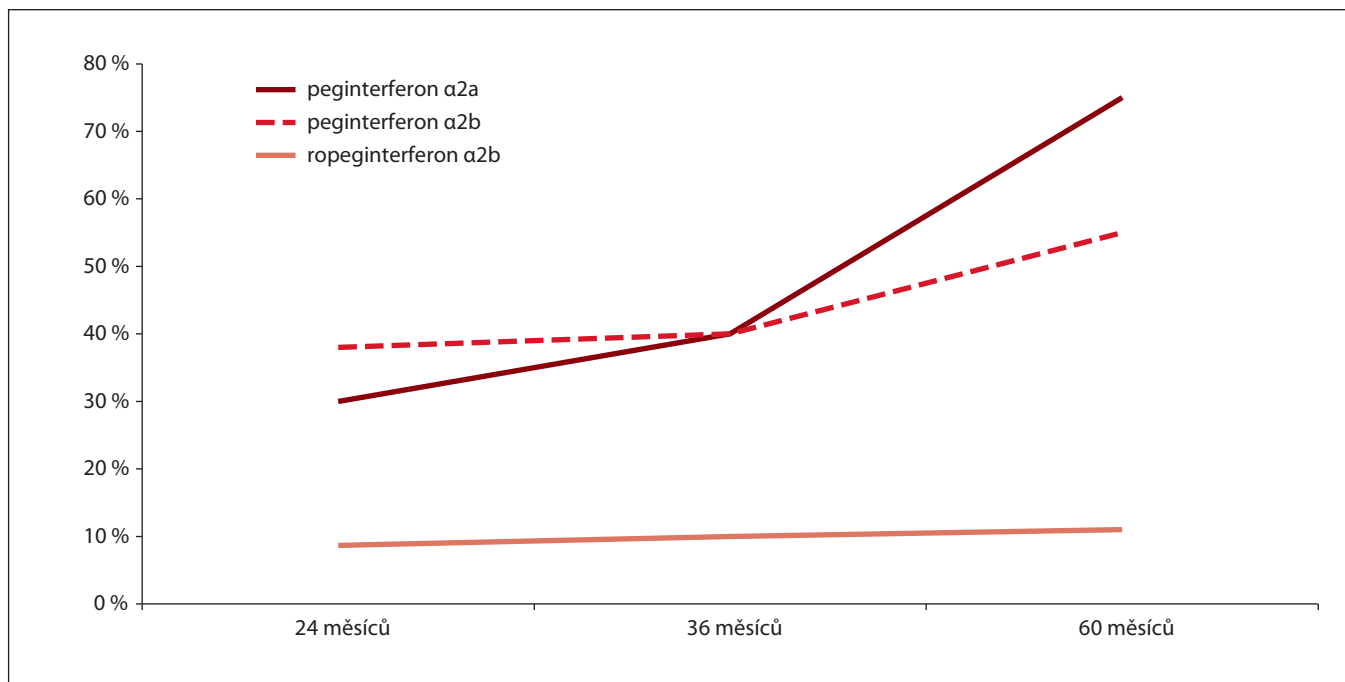
Lze tak shrnout, že výskyt závažných nežádoucích účinků je napříč významnou většinou tříd nežádoucích účinků dle klasifikace MedDRA i konkrétních nežádoucích účinků vyšší v případě peginterferonu  $\alpha_{2a}$ . Koncizní jsou tyto rozdíly jak v databázi FAERS, tak i v databázi Eudravigilance, z čehož lze usuzovat, že uvedené výsledky nejsou dílem náhody, ale že jsou rozdíly výsledkem odlišné tolerance peginterferonu  $\alpha_{2a}$  a ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$ .

#### Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili terapii v klinických studiích z důvodu nežádoucích účinků

Také míra ukončení podávání interferonů v kontrolovaných klinických studiích fáze 2 a 3 provedených s peginterferonem  $\alpha_{2a}$  a ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$  byla rozdílná. Hodnoceno bylo celkem 12 klinických studií, z toho 6 bylo provedeno s peginterferonem  $\alpha_{2a}$  a 2 současně s peginterferonem  $\alpha_{2b}$ . Celkem 6 klinických studií bylo provedeno s ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$ .

V případě ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  studie nedokončilo z důvodů nehematologických nežádoucích účinků 3 až 13 % pacientů. V případě peginterferonu  $\alpha_{2a}$  to bylo 10 až 75 % pacientů. Míra předčasného ukončení terapie pegylovanými interferony byla závislá na délce terapie. Tak např. ve studii fáze 3 s peginterferonem  $\alpha_{2a}$  a její extenze [12,13] terapii po 24 měsících z důvodu nežádoucích účinků (předčasně) ukončilo 30 %, po 36 měsících 40 % a po 60 měsících 75 % pacientů. V případě ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  to z důvodu nežádoucích účinků (po průměrné době terapie 7,3 roku) bylo pouze 11 % pacientů [14]. Uvedené informace dokumentuje graf 1.

Právě dlouhodobá velmi dobrá tolerance ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  s nízkým po-



Graf 1. Výsledky publikovaných klinických studií fáze 3 s peginterferonem  $\alpha_{2a}$  (PEG- $\alpha_{2a}$ ), ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$  (RoPEG- $\alpha_{2b}$ ).

Tab. 5. Výsledky dosud publikovaných klinických studií fáze 2–3 s peginterferonem  $\alpha_{2a}$  (PEG- $\alpha_{2a}$ ), peginterferonem  $\alpha_{2b}$  (PEG- $\alpha_{2b}$ ) nebo ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$  (RoPEG- $\alpha_{2b}$ ) ve vztahu k bezpečnosti terapie vyjádřené jako závažné nehematologické nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  dle WHO nebo závažné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení terapie.

| interferon                  | typ studie   | počet pacientů          | komparátor | bezpečnost<br>závažné nehematologické nežádoucí účinky (3/4 WHO nebo opakující se příhody navzdory snížení dávky) | podíl pacientů s předčasným ukončením terapie z důvodu nežádoucích účinků  | zdroj |
|-----------------------------|--|-------------------------|------------|---|--|-------|
| peginterferon $\alpha_{2b}$ | multicentrická, prospektivní, fáze 2, 24 měsíců          | celkem 42, PV 21, ET 21 | žádný      | PEG- $\alpha_{2b}$ 98 % (36 % celková slabost, 24 % flu-like syndrom, obojí závažnost 3 dle WHO)                  | PEG- $\alpha_{2b}$ 38 % (z toho 14 pacientů z rozhodnutí lékaře pro mnohočetné NÚ a 2 pacienti na jejich žádost z důvodů NÚ) | [15]  |
| peginterferon $\alpha_{2a}$ | monocentrická, otevřená, fáze 2, 21 měsíců               | celkem 79, PV 40, ET 39 | žádný      | PEG- $\alpha_{2a}$ 20 %   | PEG- $\alpha_{2a}$ 10 % (z toho 6 pacientů mnohočetné NÚ neakceptovatelné pro pacienta)                                      | [4]   |
| peginterferon $\alpha_{2a}$ | prospektivní, monocentrická, otevřená, fáze 2, 83 měsíců | celkem 83, PV 43, ET 40 | žádný      | PV 89 %<br>ET 83 %  | 22 %   | [5]   |

ET – esenciální trombocytémie; HU – hydroxyurea; PV – polycytemia vera

dílem pacientů, kteří předčasně ukončí terapii pro nežádoucí účinky, patří k nejdůležitějším bezpečnostním aspektům spojeným s terapií tímto pegylovaným interferonem.

Lze tak shrnout, že z důvodu závažných nežádoucích účinků ukončí terapii

ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  pouze kolem 10 až 15 % v horizontu 6–7 let. V případě terapie peginterferonem  $\alpha_{2a}$  činí v 6letém horizontu podíl pacientů s předčasným ukončením terapie 75 % [13].

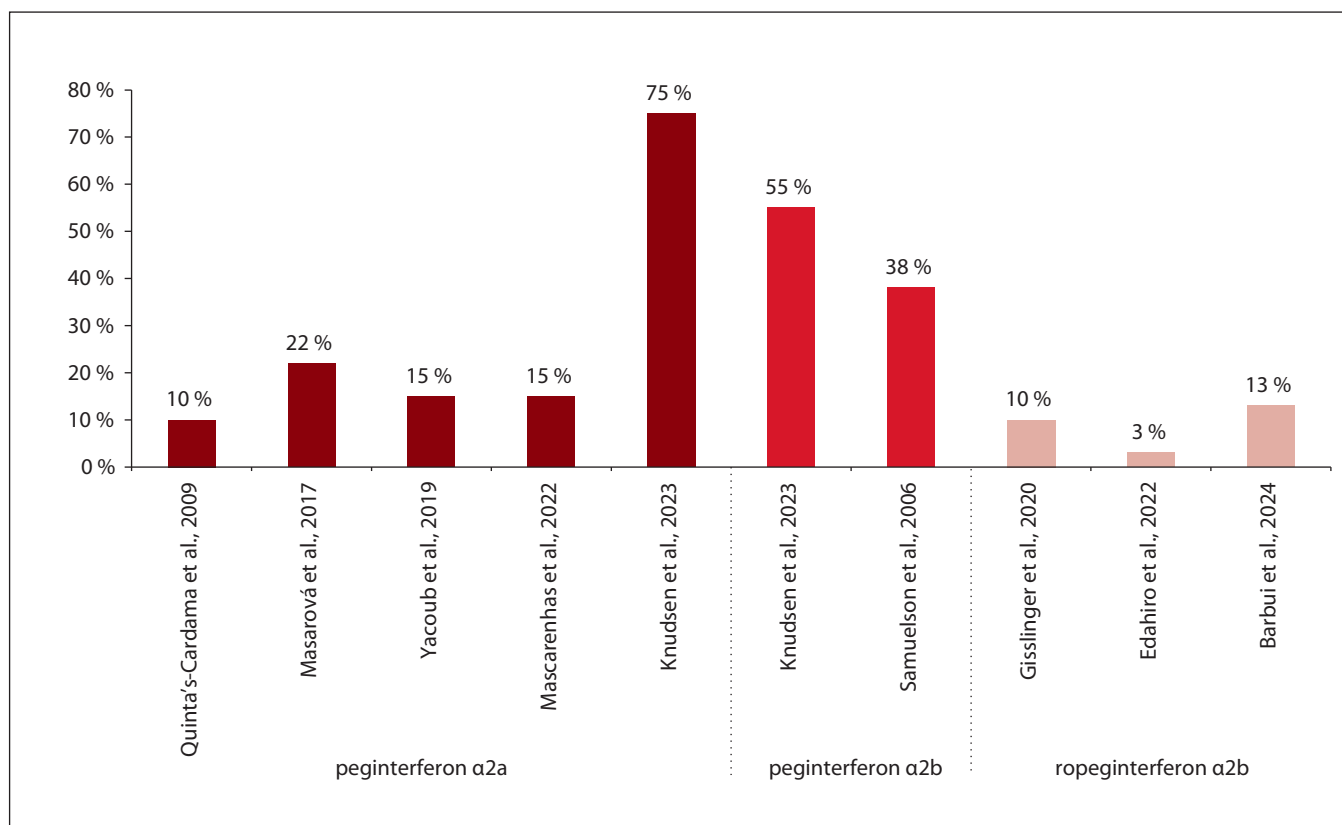
Konkrétní výsledky jednotlivých klinických studií z hlediska bezpečnosti

jsou shrnuty v tab. 5. Údaje uvedené v tabulce se tak soustředí výhradně na výskyt závažných nehematologických nežádoucích účinků stupně 3/4 dle WHO a na podíl pacientů, kteří studii nedokončili z důvodů výskytu netolerovatelných nežádoucích účinků.

**Tab. 5. Výsledky dosud publikovaných klinických studií fáze 2–3 s peginterferonem  $\alpha_{2a}$  (PEG- $\alpha_{2a}$ ), peginterferonem  $\alpha_{2b}$  (PEG- $\alpha_{2b}$ ) nebo ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$  (RoPEG- $\alpha_{2b}$ ) ve vztahu k bezpečnosti terapie vyjádřené jako závažné nehematologické nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  dle WHO nebo závažné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení terapie.**

| interferon   | typ studie   | počet pacientů  | komparátor | bezpečnost<br>závažné nehematologické nežádoucí účinky (3/4 WHO nebo opakující se příhody navzdory snížení dávky) | podíl pacientů s předčasným ukončením terapie z důvodu nežádoucích účinků   | zdroj               |
|--|--|---|------------|---|---|---------------------|
| peginterferon $\alpha_{2a}$                                | multicentrická, otevřená, fáze 2, 12 měsíců  | celkem 197, PV 93, ET 104                                       | žádný      | PV 20 %<br>ET 21 %  | dosud neléčení pacienti 15 %, HU netolerující pacienti 14 %   | [16]                |
| peginterferon $\alpha_{2a}$<br>peginterferon $\alpha_{2b}$ | multicentrická, randomizovaná, fáze 3, 24 měsíců   | celkem 203, PEG- $\alpha_{2a}$ 82, PEG- $\alpha_{2b}$ 83, HU 38 | HU         | n.a.  | po 24 měsících sledování:<br>PEG- $\alpha_{2a}$ 30 %<br>PEG- $\alpha_{2b}$ 38 %<br>HU 8 %   | [12]                |
| peginterferon $\alpha_{2a}$                                | multicentrická, randomizovaná, fáze 3, 24 měsíců   | celkem 168, PEG- $\alpha_{2a}$ 82, HU 86                        | HU         | PEG- $\alpha_{2a}$ 41 %<br>HU 28 %  | celkem z důvodu nežádoucích účinků 13 %<br>PEG- $\alpha_{2a}$ 15 %<br>HU 11 %<br>ukončení léčby z důvodu předčasného uzavření studie 56 % pacientů  | [9]                 |
| peginterferon $\alpha_{2a}$<br>peginterferon $\alpha_{2b}$ | multicentrická, randomizovaná, fáze 3, 60 měsíců   | celkem 203, PEG- $\alpha_{2a}$ 82, PEG- $\alpha_{2b}$ 83, HU 38 | HU         | n.a.  | po 36 měsících sledování:<br>PEG- $\alpha_{2a}$ a P $\alpha_{2b}$ 40 %<br>po 60 měsících sledování:<br>PEG- $\alpha_{2a}$ 75 %<br>PEG- $\alpha_{2b}$ 55 %<br>HU 37 %  | [13]                |
| ropeginterferon $\alpha_{2b}$                              | multicentrická, otevřená, fáze 1-2, 24 měsíců<br>PEGIVERA                                      | PV 51   | žádný      | RoPEG- $\alpha_{2b}$ 16 %   | RoPEG- $\alpha_{2b}$ 41 %   | [6]                 |
| ropeginterferon $\alpha_{2b}$                              | multicentrická, randomizovaná, fáze 3, 12 měsíců<br>PROUD-PV                                   | celkem 257, RoPEG- $\alpha_{2b}$ 127, HU 130                    | HU         | RoPEG- $\alpha_{2b}$ 17 %<br>HU 17 %  | Po 24 měsících:<br>RoPEG- $\alpha_{2b}$ 9 %<br>HU 3 %<br>Po 7,3 letech:<br>RoPEG- $\alpha_{2b}$ 11 %  | [7,14,17]<br>[7,14] |
| ropeginterferon $\alpha_{2b}$                              | multicentrická, otevřená, fáze 3, 60 měsíců<br>CONTINUATION-PV                                 | celkem 171, RoPEG- $\alpha_{2b}$ 95, HU 76                      |            |   |   |                     |
| ropeginterferon $\alpha_{2b}$                              | multicentrická, otevřená, fáze 2, 12 měsíců  | PV 29   | žádný      | RoPEG- $\alpha_{2b}$ 14 %   | RoPEG- $\alpha_{2b}$ 3 %  | [18]                |
| ropeginterferon $\alpha_{2b}$                              | multicentrická, randomizovaná, fáze 2, 24 měsíců a 60 měsíců včetně prodloužené fáze<br>Low-PV | celkem 127, PV 64, flebotomie 63                                | flebotomie | RoPEG- $\alpha_{2b}$ 8 %  | celkem všechny důvody:<br>po 12 měsících:<br>RoPEG- $\alpha_{2b}$ 19 %<br>flebotomie 49 %<br>po 24 měsících:<br>RoPEG- $\alpha_{2b}$ 33 %<br>flebotomie 70 %<br>nežádoucí účinky po 24 měsících:<br>RoPEG- $\alpha_{2b}$ 13 % | [19]                |

ET – esenciální trombocytémie; HU – hydroxyurea; PV – polycytemia vera



**Graf 2. Výsledky dosud publikovaných klinických studií fáze 2–3 s peginterferonem α2a (PEG-α2a), peginterferonem α2b (PEG-α2b) nebo ropeginterferonem α2b (RoPEG-α2b) ve vztahu k bezpečnosti terapie vyjádřené jako závažné nehematologické nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  dle WHO nebo závažné nežádoucí účinky vedoucí k ukončení terapie.**

## DISKUZE

Terapie PV je často spojená s výskytem nežádoucích účinků. Klinická závažnost těchto nežádoucích účinků může být, ať již objektivně, nebo i subjektivně, limitujícím faktorem pro další pokračování terapie. Z tohoto důvodu je potřebné mít povědomí o incidenci nežádoucích účinků a jejich závažnosti. Taková data ale obvykle nejsou snadno dostupná. Lékaři se dostávají do situace, kdy musí dobře účinnou léčbu ukončit z důvodu nežádoucích účinků.

Pokusili jsme se provést analýzu veřejně dostupných informací o nežádoucích účincích pegylovaných interferonů používaných k terapii PV. Vycházeli jsme přitom z informací uvedených v části věnované bezpečnosti, která je prakticky vždy obsažena ve výsledcích klinických studií, a současně jsme se zaměřili na výskyt a charakteristiku nežádoucích účinků uvedených v databázi FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

a databázi Evropské lékové agentury (EMA) EudraVigilance.

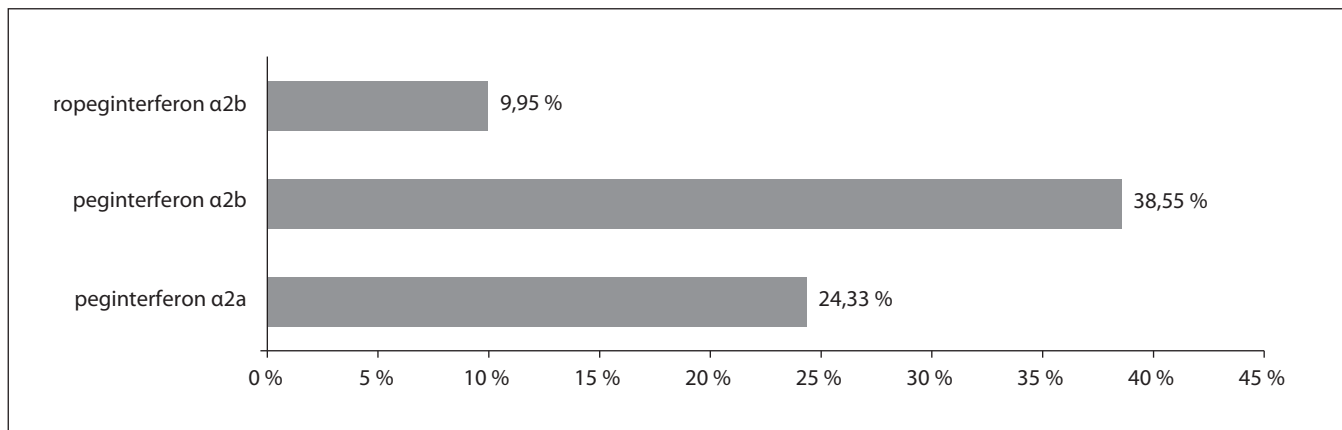
Za velmi důležité zjištění autoři považují a) rozdíly mezi pegylovanými interferony v podílu pacientů, kteří terapii ukončí z důvodu výskytu nežádoucích účinků, a b) rozdíly mezi pegylovanými interferony v podílu závažných nežádoucích účinků.

Rozdíly v podílu pacientů, kteří ukončili terapii pegylovaným interferonem z důvodu nehematologických nežádoucích účinků. V případě peginterferonu  $\alpha_{2a}$  to bylo průměrně 24,33 % (158 ze 651 pacientů), v případě peginterferonu  $\alpha_{2b}$  to bylo 38,55 % (32 z 83 pacientů) a v případě ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  to bylo průměrně 9,95 % (22 ze 220 pacientů). Graf 2 uvádí výsledky získané z jednotlivých studií, které se v případě peginterferonu  $\alpha_{2a}$  pohybovaly mezi 10 až 75 %, i když je nezbytné uvést, že tento rozptyl byl dán různou délkou sledování pacientů, která se pohybovala od 21 měsíců [4] až po 60 měsíců [13]. V případě ropegin-

terferonu  $\alpha_{2b}$  byly výsledky významně více homogenní, protože se pohybovaly mezi 3 až 13 %. Autoři jsou přesvědčeni, že výskyt nehematologických nežádoucích účinků, které vedly k ukončení terapie interferony, nespojuje s rozdílností zdravotních charakteristik pacientů zařazených do jednotlivých klinických studií. Autoři se domnívají, že tíže onemocnění a případné komplikace, respektive včasnost zahájení terapie patrně významně souvisí s hematologickými nežádoucími účinky interferonů.

Rozdíly ve výskytu závažných nežádoucích účinků byly ještě markantnější. Při porovnání peginterferonu  $\alpha_{2a}$  a ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$  z hlediska podílu závažných nežádoucích účinků byly ve všech hodnocených třídách nežádoucích účinků dle klasifikace MedDRA zjištěny zásadní rozdíly, jak bylo ukázáno výše na příkladu deprese.

Nelze vyloučit, že za výše uvedenými rozdíly stojí v pozadí odlišnosti ve far-



**Graf 3. Průměrný podíl pacientů, u kterých došlo k ukončení terapie pegylovaným interferonem z důvodu nežádoucích účinků (podle klinických studií uvedených v grafu 2).**

makokinetických a farmakodynamických účincích pegylovaných interferonů. Zatímco peginterferon  $\alpha_{2a}$  má biologický poločas 68 h a peginterferon  $\alpha_{2b}$  má 54 h [20], tak ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  má biologický poločas 168 h [21]. Z chemického hlediska jsou peginterferon  $\alpha_{2a}$  i peginterferon  $\alpha_{2b}$  směsí polohových izomerů pegylace, kterých je v případě prvního z nich celkem 6 a v případě druhého z nich dokonce 12. Izomery lze vzájemně oddělit, čímž lze zjistit, že jejich biologické vlastnosti nejsou shodné [22], liší se navzájem a nejsou shodné ani se směsí, ze které byly izolovány. Je to dáno odlišnou schopností jednotlivých izomerů interagovat s receptorem pro interferon [23], neboť různé polohové izomery mají odlišné prostorové uspořádání (3D strukturu), které je způsobí změnit afinitu receptorů, respektive ve vazbě na jednotlivé epitopy. Ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  obsahuje pouze jeden polohový izomer pegylovaného interferonu, takže jeho interakce s receptorem závisí na jeho vlastní afinitě. Naproti tomu peginterferon  $\alpha_{2a}$  obsahuje šest polohových izomerů, a proto je jeho vazba na receptor ovlivněna kombinací afinit jednotlivých izomerů.

Téma nežádoucích účinků není ani zcela ukončené. Naopak jen krátký pohled na <https://clinicaltrials.gov/> ukazuje, že probíhá nebo brzy začne probíhat řada dalších klinických studií s ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$  v indikaci PV (NCT06002490,

NCT06506084), ET (NCT06514807, NCT04655092, NCT04285086), myelofibrózy (NCT04988815, NCT05731245) nebo studií zaměřených především na bezpečnost terapie v různých indikacích (NCT05482971; NCT05481151). Obdobný rozsah plánovaných či již zahájených klinických studií lze pozorovat v případě peginterferonu  $\alpha_{2a}$  a částečně také peginterferonu  $\alpha_{2b}$ . Celkově se bude jednat o vyšší stovky až jednotky tisíců pacientů, přičemž délka studií je obvykle plánována na 24 a více měsíců.

Lékař by po zahájení aplikace pegylovaných interferonů měl pečlivě sledovat výskyt nežádoucích účinků. Měl by počítat s tím, že v případě peginterferonu  $\alpha_{2a}$  budou nežádoucí účinky pravděpodobně častější, budou závažnější a budou častěji vést k ukončení terapie. Samostatným problémem je terapie PV v těhotenství. Podle jednotlivých publikovaných kazuistik se zdá, že terapie ropeginterferonem  $\alpha_{2b}$  v těhotenství bude díky vlastnostem molekuly obdobně vhodná v těhotenství [24–26] jako terapie jinými interferony, např. peginterferonem  $\alpha_{2a}$ . Doporučení NCCN [11] však uvádějí, že interferon  $\alpha_{2b}$ , peginterferon  $\alpha_{2a}$  nebo peginterferon  $\alpha_{2b}$  mohou být zvažovány u těhotných pacientek s vyšším rizikem vyžadujících cytoredukční léčbu. Ropeginterferon  $\alpha_{2b}$  je monopegylovaný interferon se sníženou frekvencí dávkování a zlepšenou tolerancí ve srovnání s jinými pegylovanými interferony. Byl Evropskou lékovou agen-

turou schválen k terapii PV u dospělých pacientů.

Odpověď na otázku, zda „je dlouhodobé podávání interferonů u polycythemia vera spojeno s riziky?“ by měla být ANO. Terapie pegylovanými interferony je spojena s celou řadou nežádoucích účinků, z nichž je značné množství klinicky natolik významné, že pacient terapii ukončí. Mezi jednotlivými pegylovanými interferony jsou ve výskytu i závažnosti nežádoucích účinků rozdíly, které vyznívají ve prospěch ropeginterferonu  $\alpha_{2b}$ . Jedná se o pegylovaný interferon, který je nejdéle schválený pro indikaci polycythemia vera a který má nejnižší podíl pacientů, u kterých musí být terapie z důvodů nežádoucích účinků ukončena, což je způsobeno zcela jistě nižší klinickou závažností nežádoucích účinků. Mezi jednotlivými pegylovanými interferony byly identifikovány také rozdíly v účinnosti, i když přímé srovnávací studie zatím chybí.

## Literatura

1. Patel AB, Masarova L, Mesa RA, et al. Polycythemia vera: past, present and future. *Leuk Lymphoma*. 2024;65(11):1552–1564.
2. Gilbert HS. Historical perspective on the treatment of essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1999; 36(Suppl 2): 19–22.
3. Radin AI, Kim HT, Grant, BW, et al. Phase II study of alpha2 interferon in the treatment of the chronic myeloproliferative disorders (E5487): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2003;98(1):100–109.

4. Quintás-Cardama A, Kantarjan H, Mansouhri T, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5418–5424.
5. Masarova L, Patel KP, Newbery KJ, et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e165–e175.
6. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropeginterferon alfa-2b 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;7(3):e196–e208.
7. Kiladjian J-J, Klade C, Georgiev P, et al. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon alfa-2b. *Leukemia.* 2022;36(5):1408–1411.
8. Barbui T, Vannucchi A, DeStefano V, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(3):e175–e184.
9. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al. A randomized phase 3 trial of interferon- $\alpha$  vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood.* 2022;139(19):2931–2941.
10. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib versus best available therapy for polycythemia vera intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(19):3534–3544.
11. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative neoplasms, version 1.2024. Accessed February 28, 2024. Dostupné z: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mpn.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf)
12. Knudsen TA, Skov V, Stevenson K, et al. Genomic profiling of a randomized trial of interferon- $\alpha$  vs hydroxyurea in MPN reveals mutation-specific responses. *Blood Adv.* 2022;6(7):2107–2119.
13. Knudsen TA, Hansen DL, Ocias LF, et al. Final analysis of the Daliah Trial: a randomized phase III trial of interferon- $\alpha$  versus hydroxyurea in patients with MPN. 65th ASH Annual Meeting & Exposition. December 7–10, 2024, in San Diego, California. Abstract No 743.
14. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment. *Leukemia.* 2023;37(10):2129–2132.
15. Samuelsson J, Hasselbach H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon alfa-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer.* 2006;106(11):2397–2405.
16. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood.* 2019;134(18):1498–1509.
17. Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, et al. Long-term efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in patients with polycythemia vera — final phase I/II Pegivera study results. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):3030.
18. Edahiro Y, Ohishi K, Gotoh A, et al. Efficacy and safety of ropeginterferon alfa-2b in Japanese patients with polycythemia vera: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Int J Hematol.* 2022;116(2):215–227.
19. Barbui T, Carobbio A, De Stefano V, et al. Ropeginterferon phase 2 randomized study in low-risk polycythemia vera: 5-year drug survival and efficacy outcomes. *Ann Hematol.* 2024;103(2):437–442.
20. Vachhani P, Mascarenhas J, Bose P, et al. Interferons in the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Ther Adv Hematol.* 2024;15:20406207241229588.
21. Illés Á, Pinczés LI, Egyad M. A pharmacokinetic evaluation of ropeginterferon alfa-2b in the treatment of polycythemia vera. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(1):3–7.
22. Foser S, Schacher A, Weyer KA, et al. Isolation, structural characterization, and antiviral activity of positional isomers of monopegylated interferon alfa-2a (PEGASYS). *Protein Expr Purif.* 2003;30(1):78–87.
23. Dhalluin C, Ross A, Huber W, et al. Structural, kinetic, and thermodynamic analysis of the binding of the 40 kDa PEG-interferon-alpha2a and its individual positional isomers to the extracellular domain of the receptor IFNAR2. *Bioconjug Chem.* 2005;16(3):518–527.
24. Okikiolu J, Woodley C, Cadman-Davies L, et al. Real world experience with ropeginterferon alfa-2b (Besremi) in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera following exposure to pegylated interferon alfa-2a (Pegasys). *Leuk Res Rep.* 2022;19:100360.
25. Bang SY, Lee SE. A case report of ropeginterferon alfa-2b for polycythemia vera during pregnancy. *Hematol Rep.* 2023;15(1):172–179.
26. Belohlavkova P. Treatment of polycythemia vera with ropeginterferon alfa 2b in a young woman with a successful pregnancy – case report. *Onkol Rev.* 2023;10(6):485–489.

## PODÍL AUTORŮ NA ZPRACOVÁNÍ ČLÁNKU

Josef Suchopár 50 %, Michael Doubek 50 %

## PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMU

JS – advisory boards, přednášková činnost a výzkumné projekty od společností AbbVie, Amgen, AOP Orphan, AstraZeneca, IBSA, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, sanofi-aventis, Stada, TEVA, Zentiva  
MD – advisory boards a výzkumné projekty od společností AbbVie, AOP Orphan, AstraZeneca, Johnson and Johnson, Swix

*Do redakce doručeno dne: 18. 12. 2024.*

*Přijato po recenzi dne: 22. 2. 2025.*

*PharmDr. Josef Suchopár  
DrugAgency, a.s.*

*Libušská 183/147a*

*142 00 Praha*

*e-mail: suchopar@drugagency.cz*