

Chronická myeloidní leukemie – studie bosutinib v druhé linii léčby: 4leté sledování

Lucia Vráblová, Edgar Faber

Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Bosutinib je duální SRC/ABL1 inhibitor tyrozinové kinázy (TKI), který je indikován u dospělých pacientů s Ph pozitivní chronickou myeloidní leukémií (CML) rezistentních/netolerujících předchozí terapii. Text obsahuje komentář studie Tima Brümmendorfa a kol. publikovanou v roce 2016 v *British Journal of Haematology* zaměřenou na analýzu faktorů ovlivňujících dlouhodobou účinnost a toleranci bosutinibu pacientů v chronické fázi onemocnění rezistentních či netolerujících terapii imatinibem

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie, bosutinib, inhibitor tyrozinové kinázy, druhá linie terapie.

Chronic myeloid leukaemia – second line therapy bosutinib: 4-year follow up

The dual SRC/ABL1 tyrosine kinase inhibitor bosutinib is indicated for the adult patients with Ph-positive chronic myeloid leukaemia (CML) resistant/intolerant to prior therapy. The commentary of the study written by Tim Brümmendorf et al. published in the *British Journal of Haematology* in 2016 is provided. The study is focused on the factors associated with the long-term efficacy and safety of bosutinib given in adults with imatinib resistant or intolerant chronic phase of the disease.

Key words: chronic myeloid leukaemia, bosutinib, tyrosine kinase inhibitor, second line therapy.

Uspořádání studie a metody

Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let v chronické fázi CML, kteří byli v první linii terapie léčeni imatinibem (v dávce 600 mg denně). Všichni pacienti zahájili terapii bosutinibem v dávce 500 mg denně a v případě nedostatečné odpovědi byla dávka eskalována na 600 mg denně. Účinnost terapie se hodnotila dosažením a setrváním v cytogenetické odpovědi (podle standardní definice Cortes et al., 2011). Dále byl hodnocen bezpečnostní profil léčiva. Studie dále analyzovala prediktivní faktory ovlivňující dlouhodobou účinnost a bezpečnost léčiva.

Výsledky

Celkově bylo do studie zařazeno 286 pacientů. Medián sledování pacientů byl 43,6 měsíce, medián délky terapie 24,8 měsíce. K přerušení terapie v důsledku nežádoucího účinku došlo u 205 (72 %) pacientů, k redukci dávky u 139

(49 %) pacientů. Eskalace terapie na 600 mg denně byla provedena v 36 případech. Celkově 173 (60 %) pacientů ukončilo terapii, přičemž jako další linie terapie byl nejčastěji volen dasatinib. Hodnocených bylo nakonec 264 pacientů, z kterých dosáhlo nebo udrželo velkou cytogenetickou odpověď 59 % a 49 % kompletní cytogenetickou odpověď. Medián intervalu do dosažení velké cytogenetické odpovědi byl 12,3 týdne a kompletní cytogenetické odpovědi 24 týdnů. Kumulativní výskyt transformace do akcelerované nebo blastické fáze na léčbě za 4 roky byl 4 %, celková progresse na terapii byla 19 %. Celkové 2leté přežití dle Kaplana a Maiera bylo 88 %. Z celkových 44 úmrtí bylo 24 v důsledku progresse onemocnění, žádné nebylo asociované s terapií. Jediný signifikantní prediktivní faktor zhoršující celkové přežití byl vstupní BCR-ABL1 mutační status. Nejčastějšími událostmi, které si vyžádali redukci dávky, byla trombocytopenie

(16 %), vyrážka (7 %), průjem (5 %). Průjem byl nejčastějším nežádoucím účinkem (86 %), typicky však vyskytující se přechodně a s nízkou závažností.

Závěry

Studie po 4 letech sledování hodnotila faktory ovlivňující dlouhodobou účinnost a bezpečnost bosutinibu v druhé linii terapie. Odpověď na léčbu byla srovnatelná s výsledky po 2letém sledování (velká cytogenetická odpověď byla dosažena u 59 % a kompletní cytogenetická odpověď u 48 % pacientů), pravděpodobnost udržení odpovědi i po 4 letech byla 75 % a 76 %, progresse na terapii nastala v 19 % a transformace do akcelerované a blastické fáze ve 4 %.

Komentář

Při dostupnosti účinných TKI můžeme konstatovat, že se CML aktuálně stala skutečně



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lucia Vráblová, lucia.vrablova@fnol.cz

Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, Olomouc 779 00

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(3): 134–137

Článek přijat redakcí: 3. 4. 2017

Článek přijat k publikaci: 4. 5. 2017

Tab. 1. Základní prediktivní faktory cytogenetické odpovědi

Základní parametry	OR (95 % CI)		
	3 měsíce	6 měsíců	Kumulativně
Věk ≥ 65 let (n = 61) vs. < 65 let (n = 202)			
MCyR	0,35 (0,16–0,79)	0,80 (0,38–1,68)	0,62 (0,31–1,25)
	p = 0,0107	NS	NS
CCyR	0,50 (0,20–1,23)	0,57 (0,24–1,34)	0,69 (0,34–1,41)
	NS	NS	NS
Ženy (n = 122) vs. muži (n = 141)			
MCyR	0,79 (0,42–1,49)	0,58 (0,31–1,07)	0,55 (0,30–0,98)
	NS	NS	p = 0,0438
CCyR	0,39 (0,18–0,86)	0,33 (0,16–0,71)	0,61 (0,33–1,10)
	p = 0,0195	p = 0,0046	NS
Předchozí léčebná odpověď na IM: ano (n = 140) vs. ne (n = 84)			
MCyR	4,88 (2,06–11,60)	2,84 (1,37–5,91)	2,36 (1,21–4,61)
	p = 0,0003	p = 0,0052	p = 0,0119
CCyR	9,26 (1,88–45,70)	20,84 (4,46–97,32)	3,49 (1,72–7,05)
	p = 0,0063	p = 0,0001	p = 0,0005
% Ph- pozitivních buněk: ≥ 95 % (n = 124) vs. ≤ 35 % (n = 45)			
MCyR	0,20 (0,08–0,51)	0,15 (0,06–0,40)	0,16 (0,06–0,45)
	p = 0,0007	p = 0,0001	p = 0,0005
CCyR	0,05 (0,02–0,16)	0,06 (0,02–0,18)	0,10 (0,03–0,27)
	p ≤ 0,0001	p ≤ 0,0001	p ≤ 0,0001
% Ph- pozitivních buněk: < 95 % do > 35 % (n = 65) vs. ≤ 35 % (n = 45)			
MCyR	0,38 (0,16–0,95)	0,43 (0,16–1,13)	0,55 (0,19–1,59)
	p = 0,0383	NS	NS
CCyR	0,20 (0,08–0,52)	0,19 (0,07–0,53)	0,27 (0,10–0,76)
	p = 0,0009	p = 0,0015	p = 0,0133
Předchozí rezistence na IM: ano (n = 182) vs. ne (n = 81)			
MCyR	0,76 (0,37–1,60)	0,73 (0,35–1,51)	1,12 (0,55–2,29)
	NS	NS	NS
CCyR	0,10 (0,41–2,44)	0,79 (0,33–1,88)	1,29 (0,63–2,66)
	NS	NS	NS
Předchozí terapie IFNa: ano (n = 89) vs. ne (n = 174)			
MCyR	5,66 (1,78–17,93)	5,58 (1,97–15,81)	3,66 (1,55–8,66)
	p = 0,0032	p = 0,0012	p = 0,0031
CCyR	5,26 (1,15–23,94)	7,85 (2,00–30,84)	3,32 (1,35–8,21)
	p = 0,0319	p = 0,0032	p = 0,0092
BCR–ABL1 mutační status: senzitivní mutace (n = 26) vs. bez mutace (n = 119)			
MCyR	1,56 (0,51–4,75)	1,46 (0,51–4,20)	1,07 (0,37–3,08)
	NS	NS	NS
CCyR	1,05 (0,26–4,16)	2,95 (0,85–10,26)	0,74 (0,26–2,11)
	NS	NS	NS
BCR–ABL1 mutační status: nesenzitivní mutace (n = 28) vs. bez mutace (n = 119)			
MCyR	0,79 (0,24–2,56)	0,80 (0,27–2,40)	0,66 (0,25–1,76)
	NS	NS	NS
CCyR	1,40 (0,35–5,72)	1,35 (0,36–5,11)	0,78 (0,29–2,11)
	NS	NS	NS
Trvání nemoci, roky			
MCyR	1,05 (0,92–1,20)	1,03 (0,90–1,16)	0,98 (0,88–1,10)
	NS	NS	NS
CCyR	1,04 (0,88–1,23)	1,01 (0,86–1,19)	0,98 (0,87–1,11)
	NS	NS	NS
Bazofily, %			
MCyR	0,95 (0,86–1,06)	0,95 (0,87–1,04)	1,03 (0,95–1,12)
	NS	NS	NS
CCyR	1,06 (0,94–1,19)	1,02 (0,91–1,14)	1,03 (0,95–1,12)
	NS	NS	NS

CCyR – kompletní cytogenetická odpověď, IM – imatinib, MCyR – velká cytogenetická odpověď, NS – nesignifikanční (p > 0,05), IFNa – interferona, Ph – chromozom Philadelphia, OR – oddsratio, 95 % CI – 95 % interval spolehlivosti
 *odds ratio > 1 indikuje lepší výsledek v skupině 1 vs. skupina 2

chronickým onemocněním. U nově diagnostikovaných případů CML je nezbytné při rozhodování o výběru konkrétního TKI individuálně posoudit rizikovost pacientova onemocnění na jedné straně a pravděpodobnost možných klinicky významných nežádoucích účinků konkrétního TKI na straně druhé. Takto musí lékař postupovat i v případech, kdy selže iniciální terapie a je potřebné nasadit jiný dostupný TKI. Dle doporučení European Leukaemia Net (ELN) jsou v první linii terapie schválené tři TKI a to imatinib, dasatinib a nilotinib. V případě přechodu na druhou linii terapie je nezbytné zohlednit přítomné mutace ABL-kinázové domény a jejich citlivost na konkrétní TKI.

Koncept komentované studie byl navržen tak, aby posoudil, zda je výhodné nasadit bosutinib tam, kde imatinib selže jako lék první volby, nebo je vhodnější zvolit jiný TKI. Bosutinib může být v současnosti řazen mezi novější TKI. V České republice je schválen od roku 2012 pro druhou linii léčby a navzdory prokázané klinické účinnosti zatím není příliš využíván. Existenci několika účinných linií TKI se léčba CML může zdát do značné míry vyřešena, ale molekuly jako je bosutinib umožňují více individualizovat výběr TKI, a tím dále zvýšit účinnost a bezpečnost léčby. Po 4letém sledování byla dosažena velká cytogenetická odpověď u 59 % a kompletní cytogenetická odpověď u 49 % pacientů. Pro srovnání, další TKI podávané standardně v druhé linii po selhání imatinibu, dosahují v klinických studiích kompletní cytogenetické odpovědi asi u 35 % pacientů (4, 5). Bosutinib v pilotní studii prokázal klinickou účinnost i po selhání nilotinibu a dasatinibu, kdy 32 % nemocných dosáhlo velké cytogenetické odpovědi (3). Bosutinib nemá prozatím pojišťovnou stanovené úhradové podmínky, a proto navzdory prokázané účinnosti, zůstává v praxi terapií volby až v třetí linii po selhání terapie nilotinibem a dasatinibem při současném zohlednění mutace v ABL – kinázové doméně.

Velký přínos studie spočívá v určení prediktivních faktorů asociovaných s dlouhodobou účinností a tolerancí bosutinibu. Spektrum prediktivních faktorů utváří pro kliniku orientační představu, který pacient by z terapie bosutinibem mohl profitovat. Výhodné se zdají tyto charakteristiky: mužské pohlaví, dosažení léčebné odpovědi již na předchozí terapii, zahájení terapie imatinibem méně než 6 měsíců od stanovení diagnózy.

Pozitivním prognostickým faktorem pro udržení či dosažení cytogenetické odpovědi se celkem logicky, s ohledem na nižší rizikovost onemocnění, ukazuje vstupní nižší procento Ph-positivních buněk vyšetřených pomocí cytogenetických metod. K pozitivnímu ovlivnění celkového přežití a přežití bez progresu onemocnění došlo při vstupním podílu leukemických buněk menším než 35%.

Dosažení cytogenetické odpovědi a přežití pacientů není podle studie ovlivněno věkem, což je ve shodě s předchozími studiemi. Pravdou však zůstává, že do studie byli zařazeni jenom pacienti s velmi dobrým stavem výkonnosti (performance status ECOG 1 a 2), a tedy nemocní v relativně lepším klinickém stavu, než jsou ti, se kterými se v reálné praxi často setkáváme. Starší pacienti z léčby profitují, ale jejich častější komorbidit a interakce s jinými léky vedou k vyššímu výskytu nežádoucích účinků. Starší pacienti byli do studie zařazováni hlavně z důvodu, že se u nich vyskytl nežádoucí účinek při předchozí terapii imatinibem a léčbu bylo nutné přerušit, na rozdíl od mladších pacientů, kde byla hlavním důvodem zařazení do studie ztráta léčebné odpovědi. Studie potvrdila, že u starších pacientů je nutné dávku bosutinibu

častěji redukovat. Zásadní však bylo zjištění, že i nižší dávkou bosutinibu bylo možné dosáhnout dobrou léčebnou odpověď (mezi 130 pacienty, kterým byla dávka snížena na 400 mg denně, 43% dosáhlo velkou cytogenetickou odpověď a jenom 3 pacienti odpověď ztratili).

Účinnost bosutinibu je podle studie nezpochybnitelná, aktuální se však zdá otázka bezpečnostního profilu léčiva. Výběr dalšího TKI u pacienta, u kterého byla přerušena léčba z důvodu nežádoucích účinků, musí být směřován tak, aby bezpečnostní profil nového léku, byl pro pacienta přijatelný. Zohlednění bezpečnosti léku na velkém souboru nemocných dále přineslo představu jak postupovat v klinické praxi při nově vzniklé nežádoucí události, které jsou podle studie velmi časté, ale ne tak závažné. Bezpečnostní profil léčiva je odlišný ve srovnání s imatinibem, proto by bosutinib mohl být vhodnou variantou při přerušení terapie imatinibem v důsledku výskytu závažného nežádoucího účinku. V prospektivní studii BELA byla popsána ve srovnání s imatinibem významně vyšší incidence gastrointestinálních potíží (všech stupňů závažnosti). Často se vyskytoval průjem (70% vs. 26% u imatinibu) a zvracení (33% vs. 16% u imatinibu). Všeobecně se všechny nehematologické

nežádoucí účinky vyskytovaly častěji u bosutinibu, včetně bolestí břicha (14% vs. 8%), horeček (19% vs. 12%), pleurálních výpotků (4% vs. < 1%). Na druhé straně, hematologická toxicita byla u bosutinibu méně významná než u imatinibu, méně četný byl výskyt neutropenie (13% vs. 30% u imatinibu) a leukopenie (9% vs. 22% u imatinibu). Trombocytopenie se vyskytla u pacientů v studii ve 14% a anémie v 8%. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem (86%), který však byl často mírný a s krátkým trváním, proto bylo jenom výjimečně nezbytné přerušit terapii pro tento nežádoucí účinek. Jak již bylo uvedeno výše, při výskytu nežádoucích účinků je bezpečné redukovat dávku léčiva. Ideální by bylo redukovat dávku v období, kdy již pacient dosáhl léčebné odpovědi, což může být problematické, protože většina nežádoucích účinků je zaznamenána v prvním roku terapie.

Studie nepochybně potvrdila dobrou účinnost a vyšší bezpečnost bosutinibu v porovnání s jinými TKI. Dále popsala prediktivní faktory, které by mohly lépe stratifikovat skupinu pacientů, která by z terapie bosutinibem mohla nejvíce profitovat (viz tabulka).

*Práce byla podpořena grantem
IGA_LF_2017_007.*

LITERATURA

1. Brummendorf TH, et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. *British Journal of Haematology* 2016; 172: 97–110.
2. Gambacorti-Passerini C, et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase of chronic myeloid leukaemia after

imatinib resistance or intolerance: minimum 24 months follow-up. *American Journal of Hematology* 2014; 89: 732–742.

3. Khoury HJ, Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012; 119: 3403–3412.
4. Kantarjian H, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and

Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542–2551.

5. Hochhaus A, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 1200–1206.

KNIŽNÍ NOVINKA



KUKLIR MARTINA, VAŇKOVÁ HANA, HOLMEROVÁ IVA A KOLEKTIV

VYBRANÉ OBLASTI A NÁSTROJE FUNKČNÍHO GERIATRICKÉHO HODNOCENÍ

Význam Funkčního geriatrického vyšetření (Comprehensive geriatric assessment) netkví pouze v uceleném pohledu na jednotlivé pacienty, jejich funkční stav, soběstačnost, potřebu péče a v možnosti plánovat potřebnou a individualizovanou péči. Výsledky funkčního geriatrického vyšetření představují také důležité podklady pro plánování služeb pro naši stárnoucí populaci. Pod pojmem funkční geriatrické vyšetření rozumíme baterii geriatrických testů, kterou lze do jisté míry obměňovat dle daných podmínek, spektra pacientů a účelu sběru dat. Funkční geriatrické vyšetření by mělo být jedním z důležitých podkladů nejen pro klinickou geriatrickou praxi, ale také pro rozhodování o zajištění další péče, z něj a ze závěrů geriatrického vyšetření by mělo vycházet rozhodování o příspěvku na péči u starších pacientů, potřebě zajištění sociálních služeb a další důležitá rozhodnutí týkající se péče o geriatrické pacienty. Od pacientů v následné péči, na geriatrických doléčovacích a rehabilitačních odděleních lze očekávat, že jejich funkční stav se bude díky poskytované odborné péči převážně zlepšovat, u pacientů v dlouhodobé péči lze naopak očekávat, že jejich stav bude relativně stabilizovaný, může kolísat v důsledku komorbidit a v průběhu delšího časového období se bude spíše zhoršovat. Relativně rychlé zhoršení lze očekávat například u pacientů na odděleních paliativní péče a v hospicích. S narůstajícím počtem lidí v nejvyšších decenních narůstá také počet lidí s geriatrickými syndromy, které mají vliv právě na funkční stav a soběstačnost. Výsledky funkčního hodnocení se tak budou stávat důležitými indikátory kvality zdravotní péče.

179 Kč

Grada Publishing, a. s., U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, www.grada.cz