

## Wieloośrodkowe, otwarte badanie dotyczące stosowania doustnego leku AMN 107 (nilotinibu) u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej wykazujących oporność na leczenie imatynibem lub nietolerancję tego leku, uczestniczących uprzednio w badaniu ENACT (CAMN107A2109)

Nilotinib therapy in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia (CML) in chronic phase (CP) from the post ENACT (CAMN 107APL01) trial (an open-label multicenter study)

Lech Konopka<sup>1</sup>, Andrzej Hellmann<sup>2</sup>, Mieczysław Komarnicki<sup>3</sup>, Ewa Wąsak-Szulowska<sup>4</sup>

Acta  
Haematologica  
Polonica;  
43 (4): 342–348

© by Polskie Towarzystwo Hematologów  
i Transfuzjologów  
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 6.07.2012  
Zaakceptowano: 10.10.2012

- <sup>1</sup> Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa,  
Dyrektor: prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha  
<sup>2</sup> Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego,  
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Hellmann  
<sup>3</sup> Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych  
Układu Krwiotwórczego, UM, Poznań;  
Kierownik: prof. dr hab. med. Mieczysław Komarnicki  
<sup>4</sup> Firma Novartis, Polska  
Dyrektor Medyczny Działu Onkologii:  
dr nauk med. Ewa Wąsak-Szulowska

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

Adres do korespondencji:  
Prof. dr hab. med. Lech Konopka  
Instytut Hematologii i Transfuzjologii,  
ul. Gandhi 14  
02-776 Warszawa  
e-mail: lkonopka@ihit.waw.pl  
tel: (22) 34 96 600 wew. 108, fax: (22) 34 96 619

### STRESZCZENIE

Przedstawiono wyniki długotrwałego (ponad 3 lata) leczenia nilotinibem (badanie kliniczne CAMN107APL01 NCT01368523) 19 chorych z oporną na leczenie imatynibem (10 chorych) i nietolerancją tego leku (9 chorych) przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej (CP). Lek stosowano doustnie w dawkach 800 mg/dobę (u 9 chorych) i w dawce 400 mg/dobę (10 chorych). To długotrwałe leczenie nilotinibem ukończyło 16 (84%) chorych. W 3 przypadkach leczenie przerwano: u 2 chorych z powodu niezadawalającego wyniku leczenia, natomiast u 1. pacjenta w następstwie wystąpienia niepożądanych objawów nilotinibu. Wieloletnie leczenie nilotinibem doprowadziło do uzyskania CHR u 13 (72%) osób, a u 10 (62,5%) CCyR. W pozostałych 6 (33%) przypadkach osiągnięto remisję częściową (PCyR) – 4 osoby oraz minimalną (minCyR) – 2 osoby. Leczenie nilotinibem było dobrze tolerowane przez większość chorych. Nasilenie zdarzeń niepożądanych tylko w 3 przypadkach mieściło się w zakresie 2.–3. stopnia wg skali WHO, miały one charakter przemijający i nie wpływały (poza 1 chorym) na zaprzestanie leczenia.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, nilotinib, ocena skuteczności leczenia

### SUMMARY

In this study we report the results of the treatment 19 patients (pts.) with Nilotinib (AMN107 APL01 NCT01368523) of chronic myeloid leukaemia (CML) in chronic phase (CP) with resistance (10 pts.) or intolerance (9 pts.) to Imatinib. Oral doses of Nilotinib were: 800 mg/day in 9 pts. and 400 mg/day in 10 pts. with the median duration of therapy for 36 months. At study completion, 16 pts. (84%) were continuing on Nilotinib and nearly all 13 (72%) pts. achieved complete haematologic response (CHR) and complete cytogenetic remission (CCyR) – 10 (62,5%) patients. Two patients discontinued therapy due to unsatisfactory therapeutic effect and third patient for the adverse effect (AEs) during 25th month of the treatment. In summary, long lasting Nilotinib treatment is an efficient and safe therapy for Imatinib resistant or-intolerant patients with CML in chronic phase.

**Key words:** Chronic myeloid leukaemia, Nilotinib, Therapeutic effect assessment

Nilotynib (AMN 107, Tassigna) jest wybiórczym inhibitorem (II generacji) kinazy tyrozynowej, fuzyjnego genu *BCR-ABL* występującego w przewlekłej białaczce szpikowej (CML-Ph+). Podobnie do hamującej aktywności imatynibu (IM) wszystkich form kinazy tyrozynowej *ABL 1* (c-*ABL*, v-*ABL*, *BCR-ABL1*, *TEL-ABL*) oraz kinaz c-*KIT* i *PDGFR* [1], nilotynib wiąże się nie tylko z kinazą *BCR-ABL1*, lecz także z kinazą *ZAK* [2] oraz z kinazami receptorów *KIT*, *CSF-1R*, *DDR* i *EPHB* [3, 4]. Przeprowadzane od początku 2006 roku w wielu ośrodkach na świecie obserwacje kliniczne potwierdzają dużą skuteczność leczniczą nilotynibu u pacjentów w fazie przewlekłej (CP) i w okresie zaostrzenia (AP) przewlekłej białaczki szpikowej, opornych na leczenie imatynibem lub nietolerujących tego leku [5].

Kolejne dwa lata obserwacji i leczenia nilotynibem zgodnie z programem ENACT<sup>1</sup> ugruntowały pozycję i znaczenie nilotynibu w zwalczaniu oporności na imatynib u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Powtarzającym się wspólnym wynikiem licznych (18) badań klinicznych było wykazywanie osiąganych po leczeniu nilotynibem znacznych odsetków całkowitych remisji hematologicznych (CHR) w fazach AP i CP CML odpowiednio: 44% i 89% i większych odpowiedzi cytogenetycznych (MCyR): od 29% w AP do 50% w fazie CP [6–9]. Potwierdzeniem korzystnego oddziaływania nilotynibu u pacjentów z CML w fazie przewlekłej opornych na imatynib są wyniki obserwacji przedstawionych przez Kantarjiana i wsp. w 2008 r. na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego [10]. Spośród 206 leczonych chorych (71% pacjentów z opornością na imatynib i 29% chorych z nietolerancją tego leku) po zastosowaniu nilotynibu w dawce 400 mg 2 razy dziennie, po 13 miesiącach leczenia, CHR uzyskano u 77% pacjentów (bez wyjściowej CHR przy włączaniu do badania), MCyR u 55% i u 26% leczonych osób osiągnięto większą odpowiedź molekularną MMR [11]. Jeszcze lepsze wyniki leczenia nilotynibem uzyskano u chorych z CML w fazie przewlekłej, u których lek ten zastosowano jako pierwsze leczenie, po ustaleniu rozpoznania [12–14]. Stosowanie nilotynibu przez 12 miesięcy w dawkach 300 lub 400 mg 2 razy dziennie doprowadziło do osiągnięcia dwukrotnie wyższego odsetka większych odpowiedzi molekularnych (MMR): 43–44% versus 22% w porównaniu z imatynibem zastosowanym w dawce 400 mg/dobę. Także krótszy w zestawieniu z imatynibem był czas do uzyskania MMR po leczeniu nilotynibem [15]. Dodatkową i szczególnie cenną zaletą nilotynibu jest także jego zdolność do przełamywania oporno-

ści związanej z występowaniem większości mutacji kinazy *BCR-ABL* z wyjątkiem T 3151, Y 253 H/F, E 255 V/K i F 359 V [16, 17].

W latach 2006–2008 w Polsce, w 5 ośrodkach klinicznych (Warszawa, Gdańsk, Poznań, Kraków i Szczecin) prowadzone były obserwacje nad skutecznością nilotynibu u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową z opornością lub nietolerancją na leczenie imatynibem. Badania te były prowadzone w ramach Programu ENACT (badanie CAMN107A2109). Łącznie w tych 5 ośrodkach leczono 45 pacjentów w różnych fazach przewlekłej białaczki szpikowej. Badanie to ukończyło 25 chorych, wszyscy w fazie przewlekłej. W celu zapewnienia kontynuacji leczenia i zebrania dodatkowych informacji o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie leczenia nilotynibem firma Novartis zainicjowała badanie CAMN107 APL01 post ENACT. Do badania tego zostało włączonych 19 pacjentów. Sześciu chorych decyzją ośrodka leczącego kontynuowało leczenie poza badaniem klinicznym.

### Dobór pacjentów i sposób postępowania leczniczego

Grupę 19 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (CP) choroby zakwalifikowanych do dalszego leczenia nilotynibem (badanie AMN 107 APL01 post ENACT) stanowiło 10 kobiet oraz 9 mężczyzn. Mediana wieku chorych wynosiła 53 lata (zakres 24–76 lat). Czas trwania choroby u tych pacjentów wahał się od 4,2 do 12 lat (średnio 7,3 roku) (Tab. I).

Na podstawie dotychczasowej kilkuletniej historii leczenia tej grupy chorych ustalono, że uzasadnieniem do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (I lub II generacji): imatynibem i nilotynibem było nieskuteczne leczenie cytostatyczne, głównie hydroksykarbamidem – 17 chorych, arabinozydem cytozyny – 4 pacjentów i interferonem – 8 osób w łącznej liczbie 73 procedur leczniczych. Nie zadowalające w pełni okazało się także u wszystkich tych chorych leczenie imatynibem<sup>2</sup>. Wieloletnie (średnio 3,8 roku) stosowanie tego leku doprowadziło u 4 chorych do całkowitej remisji hematologicznej (u jednego pacjenta z tej grupy CHR osiągnięto po leczeniu dazatynibem), jednak bez wpływu na zachowanie się zmian cytogenetycznych u wszystkich 4 pacjentów. Spośród pozostałych chorych u 4 osób zaobserwowano wystąpienie całkowitej remisji cytogenetycznej (CCyR), natomiast u pozostałych 11 pacjentów stopień osiągniętej remisji cytogenetycznej po leczeniu imatynibem mieścił

<sup>1</sup> ENACT – Expanding Nilotinib Access in Clinical Trial

<sup>2</sup> Jeden pacjent był leczony dazatynibem z uwagi na wczesne wystąpienie objawów nietolerancji w czasie leczenia imatynibem.

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna pacjentów z CML zakwalifikowanych do badania CAMN107 APL01 post ENACT (n – liczba osób)

Table I. Clinical characteristic of CML patients included to CAMN107 APL01 post ENACT trial

Liczba pacjentów włączona do badania ogółem (n)		19
Płeć	kobiety	10
	mężczyźni	9
Wiek pacjentów, mediana (zakres)		53 (24–76)
Czas trwania choroby (lata)	< 1	0
	1–5	10
	> 5	9
Oporność na leczenie imatynibem		10
Nietolerancja poprzedniego leczenia		9
Upřednie leczenie (z wyłączeniem imatynibu)	Hydroksykarbamid	17
	Interferon	8
	Arabinozyd cytozyny	4
	Dazatynib	1

się w zakresie remisji częściowej (PCyR) – 3 osoby, mniejszej (mCyR) – 6 pacjentów, minimalnej (minCyR) – 2 chorych, a u 4 chorych nie odnotowano zmian w badaniach cytogenetycznych.

Zastosowanie nilotynibu w ramach badania CAMN107A2109 ENACT<sup>3</sup> (średni czas leczenia 548 dni, zakres od 330 do 720 dni) doprowadziło do zwiększenia liczby chorych z całkowitą remisją cytogenetyczną (CCyR) do 12 osób (Tab. II).

Dla utrzymania fazy przewlekłej choroby, a tym bardziej dalszej poprawy klinicznej i/lub normalizacji wyników badań cytogenetycznych nilotynib zastosowano u wszystkich 19 chorych ponownie w czasie

kolejnego badania klinicznego CAMN107 APL01 post ENACT<sup>4</sup>.

U 9 pacjentów lek był stosowany w dawce 800 mg/dobę, natomiast u 10 chorych utrzymano zredukowaną podczas poprzedniego badania (CAMN107A2109) dawkę 400 mg/dobę. Mediana czasu leczenia pacjentów wynosiła 346 dni (zakres od 36 dni do 440 dni).

### Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia nilotynibem (próba kliniczna CAMN 107A PL01 post ENACT)

Przedłużone o ponad rok leczenie nilotynibem ukończyło 16 (84%) leczonych pacjentów. W pozostałych 3 przypadkach u jednego chorego leczenie przerwano w 36. dniu od jego rozpoczęcia w wyniku nagłego postępu choroby (zaostrenie choroby), natomiast u pozostałych dwóch chorych odstąpiono od leczenia po 4 i po 7 miesiącach z powodu wystąpienia niepożądanych objawów w trakcie leczenia nilotynibem (1 pacjent) oraz z powodu nieskuteczności leczenia (1 pacjent).

U 16 pacjentów odpowiedź po zakończonym w pełni leczeniu nilotynibem potwierdziła jego skuteczność porównywalnie do wyników uzyskanych po „pierwszym” cyklu leczenia nilotynibem (badanie CAMN107A2109 ENACT). U niemal wszystkich chorych – 13 osób (81%) osiągnięto po leczeniu CHR, a u 10 chorych (62,5%) uzyskano CCyR.

Spośród 12 pacjentów, którzy przy włączeniu do badania wykazywali CCyR, 2 osoby utraciły CCyR w trakcie badania. Jeden pacjent, który zakończył leczenie w badaniu CAMN107A2109 ENACT bez odpowiedzi cytogenetycznej po kolejnym przedłużo-

**Tabela II.** Odpowiedź na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (imatynib, nilotynib) u pacjentów na przewlekłą białaczkę szpikową

Table II. The response to the treatment with tyrosine kinase inhibitors (imatynib, nilotinib) in patients with CML in chronic phase (CP)

Odpowiedź kliniczna i cytogenetyczna	Leczenie (n - liczba leczonych pacjentów)		
	Imatynib	Nilotynib	
		CAMN 107 A2109 (ENACT)	AMN 107 APL01 (post ENACT)
	(19)	(19)	(18)*
Całkowita remisja hematologiczna (CRH)	4**	2**	13
Remisja cytogenetyczna (CyR) ogółem	15	16	16
Całkowita (CCyR)	4	12	10
Częściowa (PCyR)	3	1	4
Mniejsza (mCyR)	6	1	-
Minimalna (minCyR)	2	2	2

\* – u jednego pacjenta z tej grupy przerwano leczenie po 36 dniach z powodu nagłego postępu choroby

\*\* – najlepszą odpowiedzią była wyłącznie odpowiedź hematologiczna bez odpowiedzi cytogenetycznej

Całkowita liczba CHR – brak danych

<sup>3</sup> Obserwacje i leczenie pacjentów w Polsce zgodnie z tym programem prowadzone były od 29.11.2006 r. do 13.11.2008 r.

<sup>4</sup> Leczenie rozpoczęto październiku 2008 r., a zakończono w listopadzie 2009 r. Badanie uzyskało stosowne zgody Komisji Biologicznej przy Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie i CEBK.

**Tabela III.** Niepożądane zdarzenia występujące podczas leczenia nilotinibem (próba kliniczna AMN107 APL01 post ENACT)

Table III. An adverse effects (AEs) of nilotinib treatment in patients with CML (AMN107 APL01 post ENACT trial)

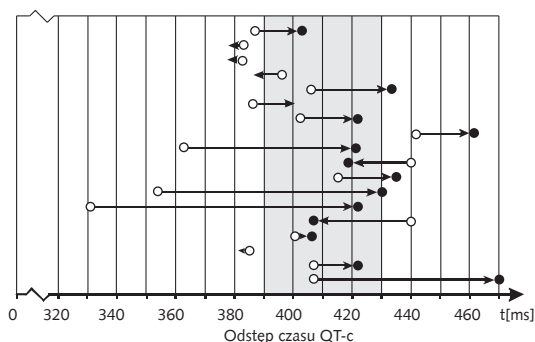
Rodzaj niepożądanego zdarzenia	Nasilenie objawów ubocznych (stopień wg skali WHO)	Liczba pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem (n / %)
Hypergammaglobulinemia	1	1 (5,3)
Bóle brzucha	3	1 (5,3)
Wymioty	2	1 (5,3)
Obrzęki na kończynach	1	1 (5,3)
	2	1 (5,3)
	1	3 (15,9)
Wzrost aktywności transaminazy ALT	1	1 (5,3)
Wzrost poziomu kreatyniny w surowicy	1	1 (5,3)
Zwiększenie surowiczej aktywności lipazy	1	2 (10,6)

nym leczeniu nilotinibem uzyskał częściową remisję cytogenetyczną (PCyR). Czterech chorych, którzy rozpoczęli leczenie bez odpowiedzi cytogenetycznej lub z minimalną odpowiedzią, także nie osiągnęło poprawy w badaniach cytogenetycznych po przedłużonym leczeniu. W trzech przypadkach byli to chorzy z wieloletnim (98, 112 i 161 miesięcy) czasem trwania choroby.

Leczenie nilotinibem w ramach badania CAMN107 APL01 post ENACT było ogólnie dobrze tolerowane przez większość chorych. Podczas wielomiesięcznego leczenia obejmującego  $343,6 \pm 123,3$  dni i stosowania leku w średniej dawce  $580,7 \pm 199,2$  mg zaobserwowano wystąpienie łącznie 35 niepożądanych objawów, z których 14 można było wiązać jako prawdopodobnie zależne od leku (Tab. III).

Do najczęściej występujących objawów ubocznych należały: podwyższenie poziomu bilirubiny w surowicy – 4 chorych oraz wzrost aktywności surowiczej lipazy w 2 przypadkach. Nasilenie wszystkich objawów ubocznych określone wg skali WHO u 9 chorych oceniono na 1. stopień, natomiast u pozostałych 4 osób w stopniu 2. i 3. W badaniu nie obserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Jeden chory zakończył leczenie (po 114 dniach) z powodu uporczywych bólów brzucha (3. st.).

Podobnie nie miały wpływu na przebieg dalszego leczenia nilotinibem u chorych inne objawy uboczne. Dotyczyło to stwierdzanych podczas badań kontrolnych zakażeń górnych dróg oddechowych, zaostrzenia dolegliwości przewlekłych



**Ryc. 1.** Zmiany czasu przewodzenia QT-c u pacjentów przed i po leczeniu nilotinibem (wyrażone w ms). Objasnienia: ○ – odstęp QT-c przed leczeniem, ● – odstęp QT-c po leczeniu. Strzałki wskazują kierunek zmian: skrócenie lub wydłużenie odstępu QT-c

**Fig. 1.** QT-interval (QT-c) changes in ms before and after treatment of nilotinib in patients with CML. Explanation: ○ – QT-c before of the treatment, ● – QT-c post treatment. The arrows show shortening or longitudinal of the QT-c interval

chorób żołądka i dwunastnicy oraz bólów kostnowstawowych.

Na uwagę zasługuje także wystąpienie u jednej chorej laboratoryjnych cech niedokrwistości makrocytarnej z uprzednio (przed kilku laty) rozpoznaną chorobą Addisona i Biermera oraz w 2. przypadku bezobjawowej nadpłytkowości (650 G/L), która ujawniła się u chorego na 1 miesiąc przed zakończeniem próby klinicznej.

Ocenę wpływu leczenia nilotinibem na zachowanie się czasu przewodzenia QT (faza repolaryzacji mięśnia sercowego) przeprowadzono w 18 przypadkach<sup>5</sup>, dokonując pomiaru odcinka QT (w ms) kilkakrotnie (od 5 do 6 razy) w odstępach kilkumiesięcznych (od 3 do 6 miesięcy) podczas leczenia.

Określone czasy trwania odcinka QT, uzyskane z pomiaru wartości w badaniach spoczynkowych EKG pacjentów, korygowano, uwzględniając częstość akcji serca pacjenta zgodnie z formułą Friedericia [18]. Skorygowane wartości czasu przewodzenia QT-c określone w 6. lub 12. miesiącu leczenia zestawiono z wynikami pomiarów uzyskanych przed rozpoczęciem leczenia (Ryc. 1).

W ocenie zmian czasu trwania odstępu QT-c u pacjentów po leczeniu nilotinibem posłużono się analizą tego odstępu przedstawioną przez Zhanga i wsp. [19], przyjmując zakres wartości QT-c uzyskanych u osób z generalnej populacji (7828 osób badanych przez okres 13,7 roku) pomiędzy 50. i 95. percentylem wyników tej grupy badanych osób. Jako wartość przeciętną przyjęto czas trwania odcinka QT-c wynoszący  $406,1 \pm 18,8$  ms.

W szerokim zakresie wartości czasu QT-c określonych w generalnej populacji (390–430 ms) mieściły

<sup>5</sup> Do szczegółowej analizy włączono jedynie 17 pacjentów z czasem leczenia nilotinibem co najmniej od 6 do 13 m-cy

się wyniki skorygowanych pomiarów QT-c siedmiu osób badanych przez nas przed leczeniem, natomiast znaczne skrócenie czasu przewodzenia QT-c (poniżej 365 ms) odnotowano u 3 chorych. W pozostałych 7 przypadkach czas przewodzenia QT-c przed leczeniem był bliski wartości granicznych (50. percentyl – u 4 osób i 95. percentyl u 3 osób).

Kolejne badania czasu przewodzenia QT, przeprowadzane kilkakrotnie u pacjentów podczas leczenia nilotynibem, wykazały w kilku przypadkach zmiany wartości QT-c w porównaniu z badaniami wyjściowymi (przed leczeniem). W 3 przypadkach skrócone znacznie odstępy QT-c przed leczeniem (330, 348 i 365 ms) znormalizowały się po leczeniu (425, 425 i 430 ms). Wydłużenie czasu przewodzenia QT-c po leczeniu odnotowano w jednym przypadku. Z 412 ms przed leczeniem QT-c uległ wydłużeniu u tego pacjenta do 470 ms, natomiast u 2. chorego nieznacznie wydłużony czas trwania QT-c (445 ms) przed leczeniem uległ po leczeniu dalszemu wydłużeniu do 465 ms. W pozostałych 13 przypadkach zmiany czasu przewodzenia QT-c określone po leczeniu nilotynibem nie uległy istotnym zmianom, a otrzymane wartości mieściły się w szerokich granicach wyników spostrzeganych u osób z generalnej populacji.

U żadnego z obserwowanych chorych zarejestrowane zmiany czasu przewodzenia QT-c po leczeniu nilotynibem nie wywoływały istotnego wpływu (głównie zaburzeń rytmu) na zachowanie się czynności serca zarówno w badaniach klinicznych, jak i w badaniach elektrokardiograficznych.

### Omówienie uzyskanych wyników badania klinicznego AMN107 APL1

Leczenie opornych na imatynib postaci przewlekłej białaczki szpikowej w przewlekłej fazie choroby (CP) za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji (IKT-2) należy dzisiaj do standardowych metod postępowania w tej chorobie. Obecnie zarejestrowane w tym wskazaniu są nilotynib i dazatynib. Bosutynib znajduje się w fazie badań klinicznych<sup>6</sup>. Podobne uzasadnienie do stosowania IKT-2 znajdują przypadki przewlekłej białaczki szpikowej, w których występują niepożądane objawy leczenia imatynibem. Stosowanie tych leków w obu tych grupach chorych zezwala na uzyskiwanie całkowitej remisji cytogenetycznej (CCyR) u blisko 50% chorych, a także i odsetka większych (MMR) oraz całkowitych remisji molekularnych (CMR) odpowiednio: 32% i 6,8% [6–9].

Niezależnie od zdolności IKT-2 do „przełamania” oporności na imatynib, inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji odznaczają się wobec chorych

na przewlekłą białaczkę szpikową długotrwałą skutecznością. W przeprowadzonych ostatnio w Hammersmith Hospital (Londyn) badaniach [21] oceniono prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia (OS) pacjentów w fazie przewlekłej, zarówno ze świeżo, jak i dawniej rozpoznaną chorobą po leczeniu IKT-2 na 81,9%, prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów bez progresji choroby (PFS) – 80,6% oraz przeżycie chorych bez wznowy choroby (EFS) w 4-letnim okresie obserwacji na 35,3%. Uzyskiwanie redukcji transkryptu BCR-ABL1/ABL1 ( $\leq 10\%$ ) u chorych po 3 miesiącach leczenia IKT-2 zwiększa prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (OS) w okresie 4 lat do: 91,3%, PFS do 91,0% oraz EFS do 49,3%. Podobne wyniki prognozowanego 4-letniego przeżycia pacjentów obserwuje się w przypadku uzyskanej po 3 miesiącach leczenia większej (MCyR) lub całkowitej (CCyR) remisji cytogenetycznej – odpowiednio: 92,2% i 93,1% [22–24].

Przedstawione przez nas wyniki długotrwałego leczenia nilotynibem pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej odpornej na imatynib i w przypadku nietolerancji tego leczenia potwierdzają dużą skuteczność tego postępowania. Dotyczy to zarówno kilkuletniego (ponad 3-letniego) utrzymywania się fazy przewlekłej choroby z cechami pełnej remisji hematologicznej (CHR) oraz całkowitej remisji cytogenetycznej, jak i bezpieczeństwa stosowanego leczenia.

Spośród 19 chorych z CML w fazie przewlekłej leczenie nilotynibem było stosowane u 10 pacjentów opornych na leczenie imatynibem i u 9 chorych nietolerujących tego leku. Kilkuletnie (średnio 3,8) leczenie imatynibem tej grupy chorych doprowadziło do uzyskania CHR u 4 chorych i tylko w 4 przypadkach osiągnięto CCyR. Zastosowanie nilotynibu w ramach dwóch badań klinicznych (badanie CAMN107A2109 i AMN107 APL1 post ENACT) od października 2006 roku do końca 2009 roku (3 lata) doprowadziło do zwiększenia liczby chorych z remisją cytogenetyczną (CyR) do 16 osób (89%) oraz całkowitej remisji cytogenetycznej (CCyR) u 12 chorych (66,5%). Z całej grupy 19 leczonych chorych u 2 osób leczenie nilotynibem przerwano z powodu braku poprawy i/lub progresji choroby, a w 1 przypadku odstąpiono od leczenia z uwagi na wystąpienie objawów ubocznych.

Porównywanie uzyskanych przez nas wyników leczenia nilotynibem z obserwacjami innych autorów jest trudne, a nawet niemożliwe z powodu małej liczby leczonych przez nas chorych. Zbliżone są natomiast nasze spostrzeżenia z wnioskami innych autorów na temat tolerancji i bezpieczeństwa chorych leczonych długotrwałe nilotynibem [6, 11, 15]. Leczeni przez 3 lata prawie wszyscy chorzy (18 z 19 pacjen-

<sup>6</sup> W lutym 2012 r. opublikowano wyniki skutecznego leczenia bosutynibem u 118 chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej [20].

tów) dobrze tolerowali nilotynib, a występujące podczas leczenia niepożądane objawy u 12 pacjentów (63%) tylko w 3 przypadkach (ból brzucha, wymioty oraz wzrost poziomu bilirubiny w surowicy) oceniane były na 2. i 3. stopień wg skali WHO. Objawy te, jak i w pozostałych przypadkach niepożądane zdarzenia o nasileniu 1. stopnia miały charakter przemijający i nie wpływały (poza jednym chorym, u którego przerwano leczenie) na zaprzestanie dalszego leczenia.

Zbieżne z wynikami różnych autorów są także nasze obserwacje dotyczące zachowania się czasu repolaryzacji mięśnia sercowego określanego pomiarami czasu QT po długotrwałym leczeniu nilotynibem [7, 8, 11]. Rozkład wyników czasu przewodzenia QT-c u niemal wszystkich chorych (15 osób) przed leczeniem mieścił się w szerokich granicach wartości spostrzeganych u osób z generalnej populacji i poza 2 przypadkami nie zmieniał się podczas ani po zakończeniu leczenia. Interesującym spostrzeżeniem w naszych badaniach było stwierdzenie u 3 chorych przed leczeniem nilotynibem znacznego skrócenia czasu przewodzenia QT-c do 330, 355 i 362 ms nasuwające podejrzenie wrodzonego zespołu „krótkiego czasu QT” (*short QT syndrome*) spowodowanego mutacją genów kodujących białka kanałów jonowych w błonach miocytów mięśnia sercowego [25–27]. W przypadkach tych wrodzonych zaburzeń repolaryzacji mięśnia sercowego skrócenie lub wydłużenie czasu przewodzenia QT łączy się z rodzinnym występowaniem zaburzeń rytmu serca i przebiega z charakterystycznymi objawami klinicznymi. Najczęstszymi objawami, zwłaszcza wydłużonego czasu przewodzenia QT, są omdlenia, zawroty głowy, częstoskurcze, drgawki, zatrzymanie akcji serca wywołane przez emocje, wysiłek fizyczny, hałas. Zespół „długiego czasu przewodzenia QT” (*long QT syndrome*) występuje z reguły także u kilku członków rodziny, zwiększając ryzyko nagłej śmierci sercowej. We wrodzonych postaciach wydłużonego czasu przewodzenia QT występuje także dość często głuchota.

Skrócenie lub wydłużenie czasu QT (*short or long QT syndromes*) we wrodzonych postaciach zaburzeń repolaryzacji mięśnia sercowego nie podlega zmianom związanym z fizjologicznymi wahaniami poziomów hormonów płciowych (m. in. estradiolu), jak ma to miejsce u zdrowych kobiet, u których substancje te wydłużają czas przewodzenia QT, i u zdrowych mężczyzn (np. poziom testosteronu lub/i zmiany stężenia potasu). Zwiększenie poziomu tego pierwiastka w surowicy osób zdrowych powoduje skrócenie czasu QT [19, 26, 27]. Różnicowanie wrodzonego zespołu „długiego QT” z nabytymi postaciami wydłużonego czasu przewodzenia QT polega na wykluczeniu zaburzeń elektrolitowych (m. in. hipokaliemii, hipomagnezacji i hipokalcemii). Podstawowe znaczenie w różnicowaniu wrodzonych i nabytych postaci zespołu

wydłużonego czasu przewodzenia QT ma ocena wpływu stosowanych leków. Szczególne znaczenie przypisuje się lekom przeciwarytmicznym, przeciwhistaminowym, niektórym antybiotykami i lekom przeciwmalarycznym oraz psychotropowym. Pełna lista leków wydłużających czas przewodzenia QT u osób zdrowych jest zamieszczona na stronie internetowej: [www.torsades.org](http://www.torsades.org). We wstępnych, wieloosrodkowych badaniach klinicznych nad skutecznością nilotynibu w leczeniu opornych lub nietolerujących imatynibu postaciach przewlekłej białaczki szpikowej wydłużenie czasu przewodzenia QT (>480 ms) obserwowano u 2,4% chorych, a powyżej 500 ms zaledwie u 0,9% leczonych nilotynibem chorych [24]. Wyrównanie niedoborów potasu i/lub magnezu, a także zakaz przyjmowania przez chorych nilotynibu łącznie z posiłkiem wyraźnie zmniejszyło częstość występowania wydłużonego ponad 500 ms odcinka QT u leczonych pacjentów.

Wydłużenie czasu przewodzenia QT-c po leczeniu nilotynibem w naszych badaniach w porównaniu z wartościami obserwowanymi przed leczeniem stwierdzono u 2 chorych. W jednym przypadku prawidłowy czas przewodzenia QT-c przed leczeniem (446 ms) uległ po leczeniu wydłużeniu do wartości 470 ms, jednak zmiany te nie łączyły się z obniżeniem poziomu potasu we krwi ani także z bradykardią lub zaburzeniami rytmu serca. U 2. pacjenta (kobieta 56 lat) czas przewodzenia QT-c przed leczeniem nilotynibem wydłużony do 442 ms po leczeniu przedłużył się do 462 ms, jednak tak jak w poprzednim przypadku nie udało się wykazać wpływu tych zmian na czynność serca i zmiany jego rytmu.

## Podsumowanie

Przeprowadzone badanie kliniczne (AMN107 APL01 post ENACT) długotrwałego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej II generacji (TKI-2) – nilotynibem u 19 chorych z CML w przewlekłej fazie choroby opornych na leczenie imatynibem lub nietolerujących tego leku potwierdza dużą skuteczność tego postępowania. Wyraża się ono uzyskiwaniem długotrwałej (ponad 3 lata) poprawy klinicznej: całkowitej remisji hematologicznej – CHR u wszystkich chorych oraz całkowitej remisji cytogenetycznej – CCyR w dużym odsetku leczonych chorych. Kilkuletnie leczenie nilotynibem było bezpieczne i dobrze tolerowane przez większość chorych, a także nie wywoływało poważniejszych działań ubocznych i niepożądanych zdarzeń. Potwierdzenie tych spostrzeżeń wymaga przeprowadzenia obserwacji i leczenia w większej grupie chorych.

## Piśmiennictwo

1. Peng B, Hayes M, Resta D. et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial

- with chronic myeloid leukemia patients. *J. Clin. Oncol.* 2004;22:935–942.
2. Peng B, Lloyd P, Schran H.: Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin. Pharmacokinet.* 2995;44:879–894.
  3. Manley PW, Druceckers P, Fendrich G. et al: Extended kinase profile and properties of protein kinase inhibitor nilotinib. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010;1804:445–453.
  4. Hantschel O, Rix U, Superti-Furga G.: Target spectrum of BCR-ABL inhibitors, imatinib, nilotinib and dasatinib. *Leuk. Lymphoma*, 2008;49:615–619.
  5. Quintas-Cardama A, Cortes JF.: Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc.* 2005;57–72.
  6. Nicollini F, Alimena IG, Shen Z. et al: Expanding nilotinib access in clinical trials (ENACT) study in adult patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia (CML): updated safety analysis. EHA (13th Congress of European Hematology Association), *Haematologica*, 2008;Suppl. 1, Abstr. 0134.
  7. Nicollini FE, Etienne G, Bordessoule D. et al: Molecular response, efficacy and safety analysis of 168 adult French patients with chronic myeloid leukemia (CML) from the ENACT (expanding nilotinib access in clinical trials) study. ASH (Annual meeting, 2009), *Blood*, 2009;114, Abstr. 3293.
  8. Le Coutre PD, Turkina A, Kim D-W et al: Efficacy and safety of nilotinib in elderly patients with imatinib-resistant or – intolerant chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP): a sub-analysis of the ENACT (expanding nilotinib access in clinical trials study). ASH (Annual meeting, 2009), *Blood*, 2009;114, Abstr. 3286.
  9. Nicollini FE, Alimena G, Al-Ali HK. et al: Final safety analysis of 1793 patients from ENACT (expanding nilotinib access in clinical trials) study in adult patients with imatinib-resistant or intolerance chronic myeloid leukemia. EHA (14th Congress of the European Congress Hematology Association) 2009;Abstr. 0630.
  10. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalha KN.: Nilotinib in chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP) patients with imatinib-resistance or intolerance: updated phase 2 results. EHA (13th Congress of European Hematology Association), *Haematologica*, 2008;Suppl. 1. Abstr. book, 350, Abstr. 0883.
  11. Kantarjian HM, Giles F, Bhalha KN. et al: Update on imatinib – resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) on nilotinib therapy at 24 months: clinical response, safety, and long term outcomes. ASH (Annual Meeting, 2009) *Blood*, 2009;114, Abstr. 1129.
  12. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F. et al: Nilotinib for the frontline treatment of Ph+ chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2009;114:4933–4938.
  13. Cortes JE, Jones D, O'Brien S. et al: Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:392–397.
  14. Saglio G, Dong-Wook K, Issaragrisil S. et al: Nilotinib demonstrates superior efficacy compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the International Randomized Phase III ENESTnd Trial. ASH (Annual Meeting 2009), Abstr. LBA-1.
  15. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S. et al: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New Engl. J Med* 2010;362, 2251–2259.
  16. Branford S, Melo JV, Hughes TP. et al: Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*, 2009;114:5426–5435.
  17. Deininger MWN, Mauro MJ, Matloub Y. et al: Prevalence of T3151, dasatinib-specific resistant mutations (F317L, V299L and T315A), and nilotinib – specific resistant mutations (P-loop and F359) at the time of imatinib resistance in chronic – phase chronic myeloid leukemia (CP-CML). *Blood*, 2008;112, Abstr. 3236.
  18. Friedericia LS.: Die sytolendauer in elektrokardiogramm bei normalen menschen und bei herzkranken. *Acta Med. Scand.* 1920;53:469–486.
  19. Zhang Y, Post WS, Dalal D. et al: QT-interval duration and mortality rate. Results from the third National Health and Nutrition Examination survey. *Arch. Intern. Med.* 2011;171:1727–1733.
  20. Houry HJ, Cortes JE, Kantarjian HH. et al: Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*, 2012;112:2001–2011.
  21. Milojkovic D, Apperley JF, Gerrard G. et al: Responses to second line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*, 2012;119:1838–1843.
  22. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalha KN. et al: Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24 month follow-up results. *Blood*, 2011;117:1141–1145.
  23. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S. et al: Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Blood*, 2011;117:1822–1827.
  24. Nicollini FE, Turkina A, Shen ZX. et al: Expanding nilotinib access in clinical trials (ENACT). An open – label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib – resistant or imatinib – intolerant Philadelphia chromosome – positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer*, 2012;118:118–126.
  25. Amin AS, Tan HL, Wilde AA.: Cardiac ion channels in health and disease. *Heart Rhythm*, 2010;7:117–126.
  26. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. et al: The short QT syndrome. Proposed diagnostic criteria. *JACC*, 2011;57:802–812.
  27. Viskin S, Rosso R, Rozovski U.: QT interval and mortality. The long, the short, and the ugly. *Arch. Intern. Med.* 2011;171:1734–1735.