

Porównanie skuteczności nilotynibu i imatynibu w leczeniu pierwszego rzutu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej oraz wpływ na długotrwałe wyniki leczenia wczesnej odpowiedzi molekularnej i wskaźnika rokowniczego Sokala na podstawie aktualnych wyników badań ENESTnd i ENESTcmr

Comparing the efficacy of nilotinib and imatinib in the first line treatment of chronic myelogenous leukaemia during its chronic phase and their effects on long term outcomes following early molecular response treatment and Sokal score at diagnosis; based on current ENESTnd and ENESTcmr studies results

Tomasz Sacha

Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Badanie ENESTnd zaprojektowano w celu porównania skuteczności nilotynibu ze skutecznością imatynibu jako terapii I linii u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej. Pierwszorzędownym celem badania była ocena odsetka pacjentów uzyskujących większą odpowiedź molekularną po 12 miesiącach leczenia. Wyniki 5-letniej obserwacji potwierdzają większą skuteczność nilotynibu w porównaniu z imatynibem. Pacjenci otrzymujący w I linii leczenia nilotynib mają znamienne większe szanse redukcji poziomu transkryptu BCR-ABL1 do wartości mniejszej lub równej 10% i mniejszej lub równej 1% po 3 miesiącach leczenia (dotyczy wszystkich grup ryzyka wg Sokala). Do progresji częściej dochodzi wśród chorych, którzy nie uzyskali redukcji transkryptu do wartości mniejszej lub równej 10% i było ich znamienne więcej wśród chorych otrzymujących imatynib. U pacjentów uzyskujących redukcję ilości transkryptu BCR-ABL1 do wartości mniejszej lub równej 10% po pierwszych 3 miesiącach terapii znamienne częściej jest osiągana głęboka odpowiedź molekularna (MR); obserwuje się istotnie dłuższe przeżycie wolne od zdarzeń i całkowite przeżycia. Celem badania ENESTcmr jest porównanie częstości głębokiej MR u chorych na CML z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną i z wykrywalnym transkryptem BCR-ABL1 po ponad 2-letnim leczeniu imatynibem, u których dokonano zmiany terapii na nilotynib z pacjentami kontynuującymi terapię imatynibem. Po 24 miesiącach terapii odsetek chorych, którzy uzyskali MR^{4,5} lub z niewykrywalnym transkryptem BCR-ABL1, był znacząco większy wśród pacjentów, u których zmieniono leczenie z imatynibu na nilotynib. Średni czas osiągnięcia MR^{4,5} był u tych chorych o około rok krótszy. U żadnego z chorych z wykrywalnym transkryptem

Adres do korespondencji: Tomasz Sacha, Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel.: 12 424 76 00, faks: 12 424 74 26, e-mail: sachatom@gmail.com

BCR-ABL1 po 2 latach leczenia imatynibem, którzy kontynuowali dotychczasową terapię, nie doszło do całkowitego zniknięcia transkryptu w badaniu reakcji łańcuchowej polimerazy po kolejnym roku obserwacji. Wyniki po 3 latach badania ENESTcmr potwierdzają słuszność powyższej strategii leczenia chorych, u których celem terapii jest osiągnięcie głębokiej MR umożliwiającej kwalifikację do badań nad bezpiecznym zaprzestaniem leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, nilotynib, głęboka odpowiedź molekularna, wczesna odpowiedź molekularna, ENESTnd, ENESTcmr

Hematologia 2014; 5, 1: 22–29

Abstract

The ENESTnd trial compares the efficacy of nilotinib and imatinib as the first line treatment of patients in chronic phase of chronic myelogenous leukemia (CML). The primary endpoint of the ENESTnd trial is the comparison of major molecular response rate after 12 months for patients treated with nilotinib vs. imatinib. Five years of follow-up confirms the superior efficacy of nilotinib over imatinib. In patients with chronic phase of early molecular response is associated with improved outcome. After the first 3 months of treatment, deep molecular responses were more frequently noted in those patients achieving a reduction of up to $\leq 10\%$ in BCR-ABL1 levels, where event-free and overall survival were also greatly improved. Significantly more patients on frontline nilotinib achieved BCR-ABL1 $\leq 10\%$ and $\leq 1\%$ at 3 months irrespective of the Sokal risk score. The ENESTcmr study was focused on patients with complete cytogenetic response and detectable BCR-ABL1 transcripts, where the deep molecular response rate was compared between those being treated with imatinib for 2 following years to those who after 24 months had switched to nilotinib. For the latter group, the confirmed rates of undetectable BCR-ABL1 and MR^{4.5} observed after 24 months were significantly higher and responses achieved faster compared to imatinib, with a median time to MR^{4.5} shorter by over a year. None of the imatinib treated patients with detectable BCR-ABL1 at 2 years, showed complete absence of this transcript after another treatment year. After 3 years, the ENESTcmr findings thus support the strategy of switching to nilotinib in those patients where the therapeutic aim is to achieve deep molecular responses, thereby making it possible to qualify them for safe tyrosine kinase inhibitor-free remission trials.

Key words: chronic myelogenous leukaemia, nilotinib, deep molecular response, early molecular response, ENESTnd, ENESTcmr

Hematologia 2014; 5, 1: 22–29

Wprowadzenie

Ukierunkowane leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*) inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) nie tylko znacznie poprawia rokowanie w tej chorobie, zbliżając przeżywalność osób odpowiadających na leczenie do długości życia porównywalnej ze zdrową populacją, ale dla części pacjentów stwarza także szansę na całkowite zaprzestanie leczenia. W badaniach, w których oceniano odsetek remisji wolnych od leczenia po jego zaprzestaniu, biorą udział pacjenci uzyskujący głęboką odpowiedź molekularną (MR, *molecular response*) (MR^{4.5} lub niewykrywalny transkrypt BCR-ABL1). Prowadzone badania nad zastosowa-

niem TKI 2. generacji (2GTKI, *second generation TKI*) w terapii I wyboru dostarczają dowodów na większą skuteczność tych leków w porównaniu z imatynibem w uzyskiwaniu wczesnej i głębokiej odpowiedzi molekularnej.

Jednym z nich jest próba kliniczna ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients*). Pierwszorzędowym celem tego badania jest porównanie odsetka chorych na CML w fazie przewlekłej z chromosomem Filadelfia (Ph, *Philadelphia*), uzyskujących większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*) po 12 miesiącach leczenia I wyboru nilotynibem w dawce 2 razy 300 mg/dobę, nilotynibem w dawce 2 razy 400 mg/dobę lub imatynibem w dawce 400 mg/dobę. Do badania zakwalifi-

kowano 846 pacjentów leczonych w 217 ośrodkach hematologicznych z 35 krajów. Wyniki tego badania, wskazujące na większą skuteczność nilotynibu w porównaniu z imatynibem, były podstawą rejestracji nilotynibu jako leku I wyboru u pacjentów z CML w fazie przewlekłej [1–3].

Podawanie 2GTKI w leczeniu I rzutu zwiększa możliwość uzyskania wczesnej MR, której osiągnięcie wiąże się z wieloma korzyściami dla pacjentów [4–9]. Wśród chorych, u których w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia doszło do redukcji ilości transkryptu *BCR-ABL1* do wartości mniejszej lub równej 10%, u większego odsetka uzyskuje się MMR (po 2 latach leczenia) i MR^{4,5} (po 4 latach leczenia) [9]. U takich chorych obserwuje się również dłuższe całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) i przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) [4, 5, 9].

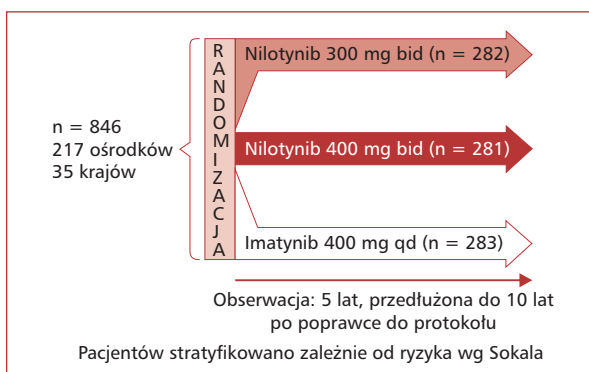
Pierwszorzędownym celem badania ENESTcmr (*Nilotinib Versus Standard Imatinib [400/600 mg QD] Comparing the Kinetics of Complete Molecular Response for CML-CP Pts With Evidence of Persistent Leukemia by RQ-PCR*) jest porównanie możliwości uzyskania głębokiej MR u chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*) i z wykrywalnym transkryptem *BCR-ABL1* po ponad 2-letnim leczeniu imatynibem, u których dokonano zmiany terapii na nilotynib i u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie imatynibem.

W niniejszej pracy omówiono aktualne wyniki badania ENESTnd po 5 latach obserwacji oraz badania ENESTcmr u chorych, którzy zakończyli 3-letni okres obserwacji.

ENESTnd — 5-letnia obserwacja

Metodyka badania

ENESTnd to wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie III fazy prowadzone u chorych z nowo rozpoznaną CML z chromosomem Ph w fazie przewlekłej (ryc. 1). Wyniki oceniające skuteczność nilotynibu przedstawiono na podstawie analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat*) obejmującej wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. Oceny bezpieczeństwa dokonywano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku. Odpowiedź na leczenie oceniano podczas trwania badania; dane dotyczące progresji do fazy akceleracji (AP, *accelerated phase*) lub kryzy blastycznej (BC, *blastic phase*), a także dane dotyczące OS zbierano prospektywnie w odstępach 3-miesięcznych, także w trakcie obserwacji chorych, którzy zakończyli leczenie. Wpływ



Rycina 1. Schemat badania ENESTnd (na podstawie [10]); bid — dwa razy dziennie; qd — raz dziennie

Figure 1. ENESTnd study design (based on [10]); bid — twice daily; qd — once daily

wczesnej MR na wyniki leczenia oceniano u chorych otrzymujących nilotynib w dawce 2 razy 300 mg/dobę lub imatynib w dawce 400 mg/dobę w trzech grupach, zależnie od stopnia redukcji ilości transkryptu *BCR-ABL1* po pierwszych 3 miesiącach terapii — mniejszej lub równej 1%, od większej niż 1% do mniejszej lub równej 10% oraz większej niż 10%.

Odsetki odpowiedzi są przedstawiane w odpowiednich punktach czasowych, tj. chory z odpowiedzią uzyskaną w danym punkcie czasowym lub przed nim jest zaliczany do odpowiadających na leczenie. Różnice w zakresie odsetków odpowiedzi między grupami analizowano przy użyciu dwustronnego stratyfikowanego testu Cochra-Mantela-Haenszela. Przeżycia wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*), PFS i OS analizowano metodą Kaplana-Meiera. Przeżycie wolne od zdarzeń definiowano jako PFS do AP/BC, a także utraty całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, *complete haematologic response*), CCyR i MMR. Czas wolny od progresji definiowano jako PFS do AP/BC. Do porównania obu grup wykorzystywano stratyfikowany test log-rank.

Wyniki badania

Skuteczność kliniczna

Po 5 latach badania ENESTnd leczeniu nilotynibem w dawce 2 razy 300 mg/dobę nadal jest poddanych 62% chorych, leczeniu w dawce 2 razy 400 mg/dobę — 65%, a terapii imatynibem — 51% chorych. Między analizą po 4 i po 5 latach badania do przerwania leczenia doszło u 10 chorych (3,5%) otrzymujących nilotynib w dawce 2 razy 300 mg/dobę, u 12 (4,3%) chorych leczonych nilotynibem w dawce 2 razy 400 mg/dobę oraz u 17 (6%) otrzymujących imatynib. Co warto podkreślić,

u 5 z nich (i u żadnego z chorych leczonych nilotynibem) powodem zaprzestania terapii była odpowiedź suboptymalna lub niepowodzenie leczenia.

Odsetek działań niepożądanych i zaburzeń laboratoryjnych był największy w grupie leczonych nilotynibem w dawce 2 razy 400 mg/dobę (18%) i porównywalny w grupach otrzymujących nilotynib w dawce 2 razy 300 mg/dobę (11%) i imatynib w dawce 400 mg/dobę (12,3%). Odpowiedź suboptymalną lub niepowodzenie terapii odnotowano u 2-krotnie większego odsetka pacjentów leczonych imatynibem niż u leczonych nilotynibem w dawce 2 razy 300 mg/dobę (odpowiednio u 6,4% i 3,2%). Odsetek progresji choroby był największy wśród chorych otrzymujących imatynib (3,5%); w grupie leczonych nilotynibem w dawce 2 razy 400 mg/dobę wyniósł 1,7%, a w grupie otrzymujących nilotynib w dawce 2 razy 300 mg/dobę — 0,7%. Podobnie, odsetek transformacji do AP lub BC podczas całego badania był znacząco większy wśród chorych leczonych imatynibem (7,1%), u chorych leczonych nilotynibem w dawce 2 razy 300 mg/dobę wyniósł 3,5%, a najmniejszy był wśród otrzymujących nilotynib w dawce 2 razy 400 mg/dobę (2,1%) (ryc. 2). Warto podkreślić, że obie progresje, które wystąpiły w 5. roku leczenia (1 w grupie leczonej nilotynibem i 1 w grupie otrzymujących imatynib), wystąpiły u chorych, u których nie doszło do zmniejszenia poziomu transkryptu *BCR-ABL1* do

wartości równej lub mniejszej niż 10% po pierwszych 3 miesiącach leczenia za pomocą TKI.

Odpowiedzi molekularne

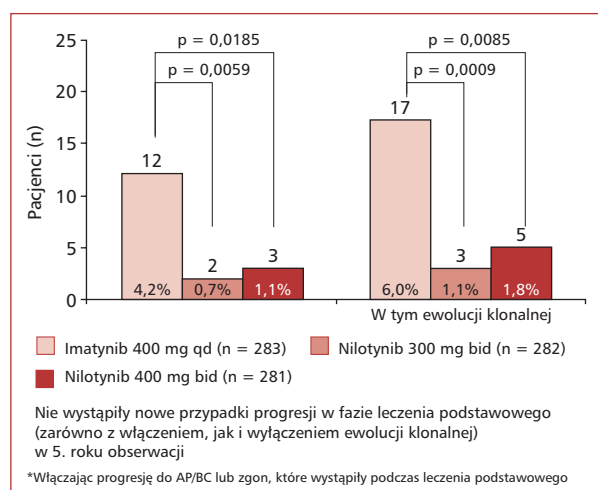
Podobnie jak w analizie po 4 latach, aktualne wyniki wskazują na istotnie większy skumulowany odsetek uzyskiwanej MMR po 50 miesiącach w obu grupach otrzymujących nilotynib (77%) niż u chorych leczonych imatynibem (60%). Podobna prawidłowość dotyczy także głębszej MR ($MR^{4,5}$), której skumulowany odsetek w obu grupach leczonych nilotynibem przekracza 50% (54% wśród leczonych dawką 2×300 mg/d. i 52% wśród otrzymujących dawkę 2×400 mg/d.) i jest statystycznie większy niż odsetek tej odpowiedzi u chorych leczonych imatynibem (31%). Odpowiedź molekularną (zarówno MMR, jak i $MR^{4,5}$) uzyskiwano znacznie wcześniej u chorych leczonych nilotynibem i była głębsza w każdym z analizowanych punktów czasowych. Podobnie jak w ubiegłorocznej analizie, także po 5 latach badania różnice na korzyść nilotynibu są stabilne i utrzymują się niezależnie od średniej wartości wskaźnika Sokala obliczonego dla każdej z grup pacjentów.

W grupie otrzymujących nilotynib w dawce 2 razy 300 mg/dobę ryzyko zgonu z powodu progresji CML w toku 5-letniej obserwacji było obniżone o 57% w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem. Nieco mniejszą redukcję ryzyka zgonu z tego powodu w porównaniu z chorymi leczonymi imatynibem odnotowano u pacjentów otrzymujących nilotynib w dawce 2 razy 400 mg/dobę (o ok. 30%).

Wczesna odpowiedź molekularna a wyniki leczenia

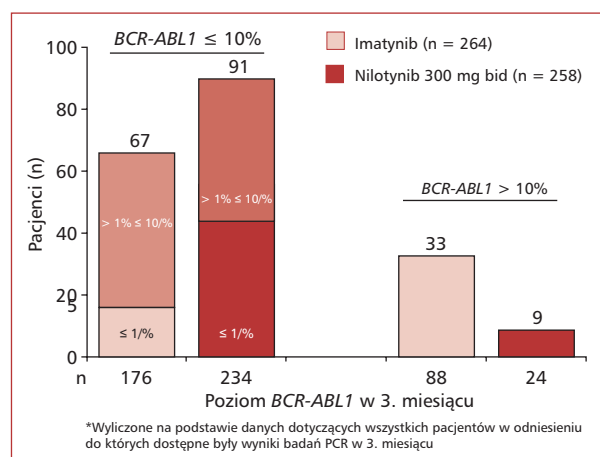
Redukcję ilości transkryptu *BCR-ABL1* do wartości równej lub niższej niż 10% po pierwszych 3 miesiącach terapii odnotowano u znacząco większego odsetka chorych leczonych nilotynibem niż u leczonych imatynibem (91% v. 67%), niezależnie od wartości wskaźnika rokowniczego Sokala. W grupie tych pacjentów 56% spośród otrzymujących nilotynib osiągnęło redukcję do wartości równej lub niższej niż 1%. Wśród chorych leczonych imatynibem taką redukcję ilości transkryptu osiągnęło tylko 16% (ryc. 3).

Stopień redukcji transkryptu *BCR-ABL1* po 3 miesiącach leczenia wpływał na odsetki chorych uzyskujących głęboką MR ($MR^{4,5}$) po 5 latach leczenia za pomocą TKI. W grupie leczonych nilotynibem w dawce 2 razy 300 mg/dobę wynosiły one po 5 latach 70%, 52% i 4% w grupach z redukcją ilości transkryptu *BCR-ABL1* po pierwszych 3 miesiącach, odpowiednio, do wartości mniejszej lub równej 1%, do wartości większej niż 1%, ale



Rycina 2. Progresja do fazy akceleracji/kryzy blastycznej (AP/BC) podczas leczenia imatynibem i nilotynibem* (na podstawie [10]); qd — raz dziennie; bid — dwa razy dziennie

Figure 2. Progression to accelerated phase/blast crisis (AP/BC) on core treatment with imatinib and nilotinib (based on [10]); qd — once daily; bid — twice daily



Rycina 3. Redukcja ilości transkryptu *BCR-ABL1* po 3 miesiącach leczenia* (na podstawie [10]); bid — dwa razy dziennie;

Figure 3. *BCR-ABL1* reduction at 3 months of therapy (based on [10]); bid — twice daily

mniej lub równej 10% oraz do wartości większej niż 10% (różnice istotne statystycznie), a w grupie otrzymujących imatynib — 67%, 34% i 15% u chorych z redukcją *BCR-ABL1* po 3 miesiącach, odpowiednio, do wartości mniejszej lub równej 1%, do wartości większej niż 1%, ale mniejszej lub równej 10% oraz do wartości większej niż 10%. Istotne statystycznie różnice zależne od stopnia redukcji ilości transkryptu po 3 miesiącach ($\leq 10\%$ v. $> 10\%$) odnotowano także w zakresie osiągniętych PFS i OS, zarówno podczas leczenia nilotynibem, jak i imatynibem. U osób, u których nastąpiła redukcja *BCR-ABL1* równa 10% lub mniej po 3 miesiącach leczenia, PFS wśród leczonych nilotynibem wynosiło 95% (podobnie w grupie leczonych imatynibem), a było znacząco krótsze u osób z poziomem *BCR-ABL1* przekraczającym 10% po 3 miesiącach i wynosiło 78,3% dla nilotynibu oraz 80,1% dla imatynibu. Podobną zależność stwierdzono dla OS; w grupie leczonej nilotynibem wynosiło ono około 96% versus 82% odpowiednio dla grup z redukcją do wartości mniejszej lub równej 10% lub wyższej niż 10%, a wśród otrzymujących imatynib — około 96% versus 80% dla grup z redukcją do wartości mniejszej lub równej 10% lub wyższej niż 10%. Należy podkreślić, że odsetek chorych, którzy nie uzyskali redukcji do wartości mniejszej lub równej 10%, po 3 miesiącach leczenia znacznie się różnił między grupami otrzymującymi różne leki i wynosił 9% w przypadku nilotynibu i 33% w odniesieniu do imatynibu [10].

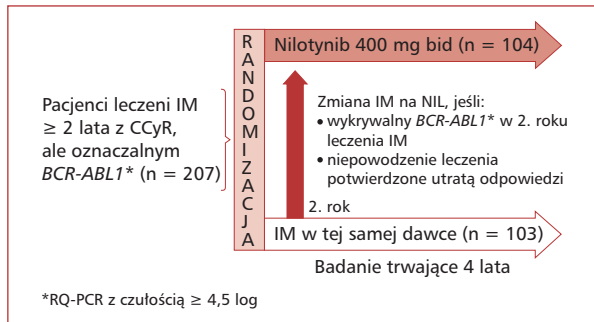
Tolerancja leczenia

Toksyczność hematologiczna w 3.–4. stopniu we wszystkich trzech grupach chorych była porównywalna, z wyjątkiem neutropenii, która najczęściej (22%) występowała u chorych otrzymujących imatynib w dawce 400 mg/dobę. W grupie chorych leczonych nilotynibem w dawce 2 razy 400 mg/dobę obserwowano większy odsetek wzrostu wartości stężeń we krwi obwodowej lipazy, bilirubiny całkowitej, cholesterolu całkowitego, glukozy i aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*). W trakcie całego badania epizod choroby niedokrwiennej odnotowano u 21 chorych leczonych nilotynibem w dawce 2 razy 400 mg/dobę, u 11 pacjentów otrzymujących dawkę 2 razy 300 mg/dobę oraz u 5 chorych otrzymujących imatynib. Epizod niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wystąpił u 8, 4 i 1 pacjenta otrzymujących, odpowiednio, nilotynib 2 razy 400 mg/dobę, nilotynib 2 razy 300 mg/dobę i imatynib 400 mg/dobę, natomiast zaburzenia przepływu w naczyniach obwodowych (PAOD, *peripheral arterial occlusive disease*) odnotowano tylko u chorych leczonych nilotynibem — u 6 otrzymujących 2 razy 400 mg/dobę i u 4 otrzymujących 2 razy 300 mg/dobę. Należy odnotować, że z powodu większego odsetka odstawień imatynibu niż nilotynibu czas ekspozycji pacjentów na nilotynib był dłuższy niż w przypadku imatynibu, ponadto w 85% powyższych przypadków u chorych występował przynajmniej jeden czynnik ryzyka (jak hiperglikemia lub hipercholesterolemia), którego wpływ nie był niwelowany odpowiednim postępowaniem leczniczym.

ENESTcmr — 3-letnia obserwacja

Metodyka badania

Badaniem ENESTcmr objęto 207 chorych na CML w fazie przewlekłej, którzy po 2 latach leczenia imatynibem uzyskali CCyR, lecz transkrypt genu *BCR-ABL1* nadal pozostawał wykrywalny (ryc. 4) [11]. Chorych przydzielano losowo, w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej nilotynib w dawce 2 razy 400 mg/dobę oraz do grupy kontynuującej leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dobę. Randomizację stratyfikowano zależnie od okresu trwania leczenia imatynibem ($\leq$ lub > 36 miesięcy) i od leczenia interferonem alfa (bez IFN alfa, $\leq$ lub > 12 miesięcy). Po 24 miesiącach leczenia dopuszczono zmianę badanego leku z imatynibu na nilotynib u pacjentów, u których wciąż był wykrywany transkrypt *BCR-ABL1*, u których leczenie zakończyło się.



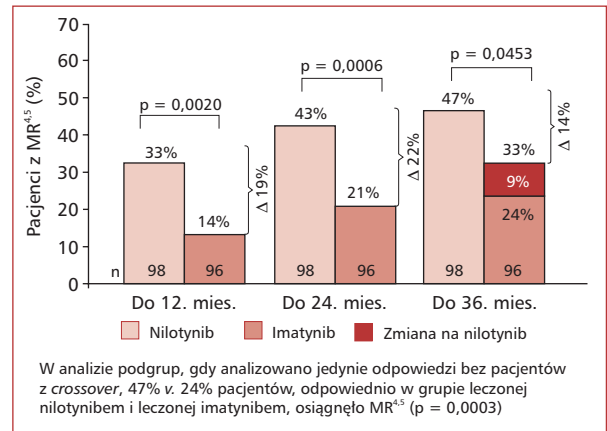
Rycina 4. Schemat badania ENESTcmr (na podstawie [11]); IM — imatinib; CCyR — całkowita odpowiedź cytogenetyczna; bid — dwa razy dziennie; NIL — nilotynib; RQ-PCR — badanie ilościowe reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym

Figure 4. ENESTcmr study design (based on [11]); IM — imatinib; CCyR — complete cytogenetic response; bid — twice daily; NIL — nilotynib; RQ-PCR — real-time quantitative polymerase chain reaction

czyło się niepowodzeniem lub potwierdzono utratę uzyskanej wcześniej odpowiedzi. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych z potwierdzonym w dwóch kolejnych badaniach ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) niewykrywalnym (przy czułości testu RQ-PCR na poziomie $\geq 4,5$ log) transkryptem *BCR-ABL1* po 12 miesiącach leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: ocenę odsetka chorych z MR^{4,5}/niewykrywalnym transkryptem *BCR-ABL1* u pacjentów bez takiej odpowiedzi w chwili rozpoczęcia badania otrzymujących nilotynib lub imatinib, ocenę odsetka MR^{4,5} u chorych przydzielonych pierwotnie do grupy kontynuujących leczenie imatinibem, a następnie leczonych nilotynibem po 24 miesiącach udziału w badaniu, ocenę EFS i tolerancji leczenia. Badania RQ-PCR wykonywano co 3 miesiące w wystandaryzowanym laboratorium centralnym, gdzie wykrywano chorobę resztkową.

Wyniki badania

Po 36 miesiącach trwania badania w grupie leczonych nilotynibem było 106 chorych. Leczenia zaprzestano u 36 osób z grupy leczonej od początku badania nilotynibem oraz 8 spośród 46 pacjentów, którzy zmienili grupę terapeutyczną po 24 miesiącach badania. W większości przypadków powodami odstawienia leku były jego działania niepożądane. Terapię imatinibem kontynuowało 37 pacjentów ze 103 przydzielonych do grupy leczonej imatinibem. Leczenia zaprzestano u 20 chorych (u 11 z powodu



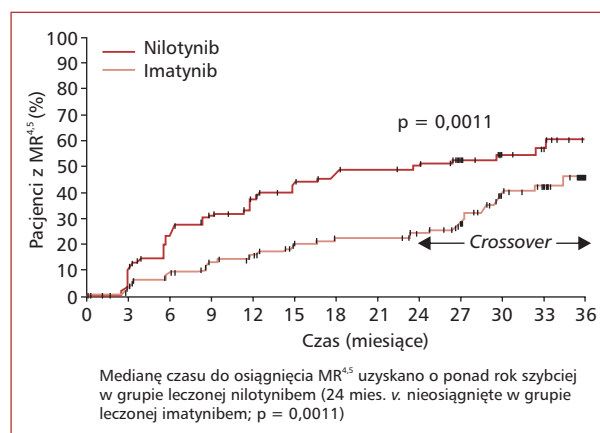
Rycina 5. Skumulowane odsetki MR^{4,5} u chorych bez tej odpowiedzi w chwili rozpoczęcia badania (analiza ITT) (na podstawie [11]); ITT — *intention-to-treat*

Figure 5. Cumulative incidence of MR^{4,5} in patients without MR^{4,5} at baseline (ITT analysis) (based on [11]); ITT — *intention-to-treat*

działań niepożądanych), a u 46 pacjentów dokonano jego zmiany na nilotynib po 24 miesiącach terapii imatinibem, co stanowiło 55% chorych otrzymujących w tym czasie imatinib.

W badaniu nie odnotowano żadnego przypadku progresji do AP lub BC. Żaden z pacjentów nie utracił uzyskanej wcześniej odpowiedzi w trakcie 3. roku trwania badania. W grupach pacjentów bez MR^{4,5}/z wykrywalnym transkryptem *BCR-ABL1* w chwili rozpoczęcia badania odsetek MR^{4,5} po 24 miesiącach trwania ENESTcmr był istotnie statystycznie większy wśród chorych otrzymujących nilotynib niż wśród przyjmujących imatinib i wynosił odpowiednio 43% *versus* 21% (ryc. 5). Po kolejnych 12 miesiącach leczenia odsetek ten wzrósł do 47% w grupie osób otrzymujących od początku nilotynib i do 24% w grupie leczonych imatinibem.

W tej grupie analizowano również pacjentów, u których po 24 miesiącach kontynuacji leczenia imatinibem w badaniu zmieniono terapię na nilotynib. Odsetek uzyskanych przez nich MR^{4,5} w ciągu 12 miesięcy wynosił 9% wszystkich. Istotną różnicę odnotowano w średnim czasie upływającym do uzyskania MR^{4,5}. U chorych leczonych nilotynibem był on o około rok krótszy (wyniósł 24 miesiące i nie został osiągnięty u chorych otrzymujących imatinib). W 3., kolejnym roku leczenia pacjentów z wykrywalnym uprzednio transkryptem *BCR-ABL1* (po pierwszych 2 latach leczenia imatinibem) u żadnego chorego z grupy,



Rycina 6. Mediana ilości transkryptu *BCR-ABL1* w trakcie leczenia imatynibem i po zmianie terapii na nilotynib (na podstawie [11]); bid — dwa razy dziennie; qd — raz dziennie

Figure 6. Median *BCR-ABL1* transcript levels in patients treated with imatinib and crossovered to nilotinib (based on [11]); bid — twice daily; qd — once daily

w której kontynuowano leczenie imatynibem, nie uzyskano redukcji do stanu niewykrywalnego transkryptu *BCR-ABL1*. Redukcję taką obserwowano u kolejnych 8% chorych kontynuujących leczenie nilotynibem (w sumie osiągnięto ją u 33% chorych otrzymujących uprzednio imatynib przez ≥ 2 lata) oraz u 26% pacjentów, u których zmieniono leczenie na nilotynib po 24 miesiącach terapii imatynibem (w sumie osiągnięto ją u 21% chorych otrzymujących uprzednio imatynib przez ≥ 4 lata). Zaobserwowano, że mediana ilości transkryptu *BCR-ABL1* nie zmieniała się istotnie w trakcie

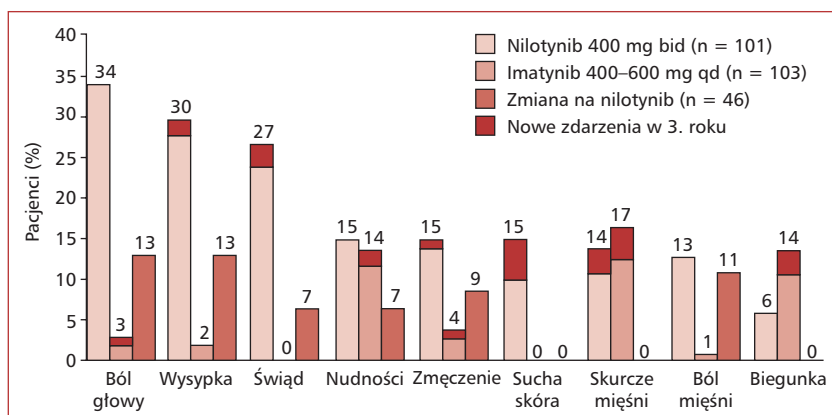
leczenia imatynibem i nie była mniejsza niż 0,01%. Do jej zmniejszenia poniżej poziomu 0,01% doszło po zmianie leczenia na nilotynib (ryc. 6) [11].

Tolerancja leczenia

W 3. roku leczenia u chorych, u których po imatynibie zastosowano nilotynib, w pierwszych miesiącach terapii pojawiały się nowe działania niepożądane, jednak — podobnie jak w poprzedniej analizie [12] — miały one charakter przejściowy i łatwo poddawały się leczeniu (ryc. 7). Terapię nilotynibem przerwało z ich powodu 6 chorych (13%) w tej grupie i 9 chorych (9%) w grupie otrzymujących nilotynib przez 36 miesięcy. Liczba chorych, u których wystąpiły powikłania naczyniowe (epizody choroby niedokrwiennej serca, niedokrwienia OUN i PAOD), była największa w grupie leczonych nilotynibem przez ponad 36 miesięcy (tab. 1).

Podsumowanie wyników badań ENESTnd i ENESTcmr

Analiza wyników leczenia u pacjentów, którzy zakończyli okres 5-letniej obserwacji, w badaniu ENESTnd wskazuje na istotnie większy odsetek wczesnych (po 3 miesiącach terapii) oraz głębokich MR ($MR^{4.5}$) u chorych leczonych nilotynibem. Po 5 latach terapii $MR^{4.5}$ osiągnęła ponad połowa chorych leczonych nilotynibem i 31% pacjentów otrzymujących imatynib. Z kolei obserwacje z badania ENESTcmr wskazują na możliwość pogłębienia MR do $MR^{4.5}$ lub niewykrywalnego transkryptu *BCR-ABL1* po zmianie terapii z imatynibu na 2GTKI.



Rycina 7. Niehematologiczne działania niepożądane (wszystkie stopnie) związane z lekiem (na podstawie [11])

Figure 7. Drug-related non hematologic adverse events (all-grades) (based on [11])

Tabela 1. Wybrane powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego po 36 miesiącach trwania badania ENESTcmr (na podstawie [11])**Table 1.** Selected cardiovascular events by 36 months of the ENESTcmr follow-up period (based on [11])

Pacjenci, u których wystąpił incydent* (n)	Nilotinib 400 mg bid (n = 101)	Imatinib 400–600 mg qd (n = 103)	Imatinib→nilotinib (n = 46)
Łącznie	12	2	2
IHD	7	1	1
CVE	3	1	0
PAOD	7	0	1

*Pacjentów, u których wystąpił więcej niż 1, incydent liczono oddzielnie dla poszczególnych kategorii; bid (*twice daily*) — dwa razy dziennie; qd (*once daily*) — raz dziennie; IHD (*ischemic heart disease*) — choroba niedokrwienna serca; CVE (*cerebrovascular event*) — incydent mózgowo-naczyniowy; PAD (*peripheral arterial occlusive disease*) — zaburzenia przepływu w naczyniach obwodowych

Osiągnięcie głębokiej MR jest niezwykle istotne, gdyż stwarza możliwość odstawienia TKI. W dotychczasowych próbach klinicznych obejmujących pacjentów z trwałą, głęboką MR dowiedziono, że około 40% chorych utrzymuje odpowiedź po zaprzestaniu leczenia [13]. Możliwość zakończenia terapii jest ważna z wielu względów, takich jak komfort życia pacjenta czy możliwość wystąpienia odległych powikłań leczenia. Wśród pacjentów otrzymujących nilotinib obserwowano więcej przypadków powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego (epizodów niedokrwienia serca, OUN, PAOD). Należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie czynników ryzyka mogących sprzyjać tego typu powikłaniom. Bardzo istotne jest również prawidłowe leczenie zaburzeń metabolicznych, takich jak podwyższona glikemia czy zaburzenia lipidowe.

Piśmiennictwo

- Saglio G., Dong-Wook Kim D.W., Issaragrisi S. i wsp. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2251–2259.
- Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. i wsp. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 841–851.
- Larson R.A., Hochhaus A., Hughes T.P. i wsp. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia* 2012; 26: 2197–2203.
- Hughes T.P., Branford S., White D.L. i wsp. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy. *Blood* 2008; 112: 3965–3999.
- Sacha T., Foryciarz K., Zawada M. i wsp. Badanie ilości transkryptu bcr/abl po 3 miesiącach leczenia imatinibem przewlekłej białaczki szpikowej jako czynnik prognostyczny dla uzyskania większej odpowiedzi molekularnej i optymalnego wyniku leczenia wg rekomendacji ELN. *Przegl. Lek.* 2011, 68: 83–86.
- Marin D., Hedgley C., Clark R.E. i wsp. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 232–238.
- Marin D., Hedgley C., Clark R.E. i wsp. Brief report predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood* 2012; 120: 291–294.
- Hochhaus A., Hughes T.P., Saglio G. i wsp. Outcome of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) based on early molecular response and factors associated with early response: 4-year follow-up data from ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed Patients). *Blood* 2012; 120: abstrakt 0167.
- Hughes T., Saglio B., Kantarjian H. i wsp. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood* 2014; 123: 1353–1360.
- Saglio B., Hochhaus A., Hughes T.P. i wsp. ENESTnd update: nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed CML-CP and the impact of early molecular response and Sokal risk at diagnosis on long-term outcomes. *Blood* 2013; 121: abstrakt 92.
- Leber B., Cervantes F., Spector N. i wsp. Achievement and maintenance of deeper molecular response by switching to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) with residual disease on long-term imatinib: ENESTcmr 36-month follow-up. *Blood* 2013; 121: abstrakt 94.
- Hughes T.P., Lipton J.H., Spector N. i wsp. Switching to nilotinib is associated with continued deeper molecular responses in CML-CP patients with minimal residual disease after ≥ 2 years on imatinib: ENESTcmr 2-year follow-up results. *Blood* 2012; 120: abstrakt 0694.
- Mahon F.X., Réa D., Guilhot J. i wsp. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1029–1035.