

# Ponatinib w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia

## Ponatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia

Katarzyna Barbara Dulik, Sebastian Giebel

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

### Streszczenie

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów. Poprawa rokowania chorych nastąpiła wraz z wprowadzeniem do terapii inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), które obecnie są stosowane w skojarzeniu z chemioterapią. Takie leczenie wiąże się z ponad 90-procentową szansą uzyskania całkowitej remisji. Kolejne generacje TKI pozwalają na osiągnięcie coraz głębszych i trwalszych odpowiedzi, co przekłada się na przeżycie wolne od zdarzeń i przeżycie całkowite. Ponatinib (TKI III generacji) jest obecnie zarejestrowany w leczeniu chorych na ALL Ph(+) z opornością lub nietolerancją leczenia dasatinibem lub u pacjentów z mutacją T315I kinazy BCR-ABL1. Trwają prace nad oceną skuteczności i bezpieczeństwa ponatinibu w pierwszej linii terapii.

**Słowa kluczowe:** ostra białaczka limfoblastyczna, chromosom Filadelfia, inhibitory kinaz tyrozynowych, ponatinib, leczenie

*Hematologia 2019; 10, 4: 174–178*

### Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) with the presence of the Philadelphia chromosome (Ph+) is one of the most aggressive tumors. Improvement in the prognosis of patients occurred with the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI), which are currently used in combination with chemotherapy. Such treatment is associated with over 90% chance of achieving complete remission. Next generations of TKI allow achieving deeper and longer responses, which translates into event-free and overall survival. Ponatinib (3<sup>rd</sup> generation TKI) is currently registered in the treatment of patients with Ph(+) ALL after intolerance and/or resistance of first and second generation TKI or in patients with T315I mutation of BCR-ABL1 kinase. Work on assessing the efficacy and safety of ponatinib in the first line of therapy is ongoing.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, Philadelphia chromosome, tyrosine kinase inhibitors, ponatinib, treatment

*Hematologia 2019; 10, 4: 174–178*

**Adres do korespondencji:** Katarzyna Barbara Dulik, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–102 Gliwice, e-mail: Katarzyna.Dulik@io.gliwice.pl

## Wprowadzenie

Rokowanie i wybór leczenia w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) zależą od występowania zaburzeń cytogenetycznych, z których najistotniejsze znaczenie ma translokacja t(9;22), w wyniku której powstaje chromosom Filadelfia (Ph, *Philadelphia*), czego efektem jest rearanżacja BCR-ABL1. U osób dorosłych występuje ona z częstością od 15% do 50%, przy czym częstość ta wzrasta z wiekiem [1]. Niegdyś ALL Ph(+) zaliczano do grupy „bardzo dużego ryzyka” ze względu na wyjątkowo złe rokowanie. Konwencjonalna chemioterapia dawała szansę na 5-letnie przeżycie rzędu 10–20%, a wyleczenie dotyczyło prawie wyłącznie chorych poddanych przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) w pierwszej remisji całkowitej (CR, *complete remission*). Zgodnie z wynikami analizy Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) w grupie wiekowej 17–60 lat CR uzyskiwano u 70% pacjentów z ALL Ph(+) w porównaniu z 88% w przypadku chorych ALL Ph(–) [2]. Przełom w leczeniu, skutkujący poprawą rokowania, nastąpił wraz z wprowadzeniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*). Jako pierwszy do leczenia wdrożono imatynib (TKI I generacji). Stosowany w skojarzeniu z chemioterapią pozwolił zwiększyć wskaźnik CR do 95%. W kolejnych badaniach udowodniono, że stosowanie imatynibu pozwala na znaczną redukcję intensywności chemioterapii [3]. Leczenie indukujące wyłącznie winkrystyną w skojarzeniu z glikokortykosteroidem okazało się równie skuteczne jak imatynib w połączeniu z protokołem hyper-CVAD (frakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) [4]. Skuteczność tę potwierdzono również u osób w starszym wieku [5]. Niestety, mimo dużego odsetka odpowiedzi i wydłużenia okresu remisji, u większości chorych dochodziło ostatecznie do nawrotu i wciąż jedyną metodą dającą istotną szansę wyleczenia pozostawało allo-HSCT. Sytuacji tej nie zmieniło wprowadzenie TKI II generacji (głównie dazatynibu) do leczenia pierwszej linii [6]. Jak wykazano w badaniu Pfeifer i wsp. [7], u znacznego odsetka chorych już w chwili rozpoznania można wykryć subklony komórek białaczkowych z mutacją domeny kinazy ABL1, warunkujące oporność na TKI I i II generacji. Komórki te są źródłem przyszłych wznów [7]. Skojarzenie TKI z chemioterapią o zredukowanej intensywności,

a następnie allo-HSCT jako konsolidacja pozostaje zatem standardem postępowania u chorych na ALL Ph(+) [8].

## Ponatynib w monoterapii u chorych na ALL Ph(+)

Ponatynib jest TKI III generacji. Hamuje kinazę BCR-ABL1 520 razy silniej niż imatynib [9]. Jako jedyny TKI jest aktywny w przypadku mutacji BCR/ABL *T315I* [10]. Jest to mutacja, wskutek której treonina zostaje zastąpiona izoleucyną, co powoduje, że inhibitory I i II generacji nie są w stanie się związać i zablokować kinazy BCR-ABL1 [11]. Ponadto ponatynib ma zdolność hamowania innych kinaz: receptora czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*), receptora czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptors*), receptora czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR, *fibroblast growth factor receptor*), kinaz tyrozynowych KIT, RET, FLT, rodziny kinaz Src [12].

Ponatynib w monoterapii u chorych na oporną/nawrotową postać ALL Ph(+) został przetestowany w 2 badaniach klinicznych opublikowanych przez Cortesa i wsp. [13–15]. Do badania I fazy włączono 81 pacjentów — 60 z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*), 5 z ALL Ph(+), 12 z ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*), 2 z włóknieniem szpiku, jednego z zespołem mielodysplastycznym i jednego ze szpiczakiem plazmacytowym. Ponatynib stosowano w dawce od 2 do 60 mg/dobę. Pacjentów z ALL Ph(+) oceniano łącznie w grupie z pacjentami z CML w fazach akceleracji i kryzy blastycznej (n = 22). Szczegółowych wyników dotyczących chorych na ALL Ph(+) nie wyodrębniono. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*) w tej grupie uzyskano u 3 (14%) pacjentów, a większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*) — u 2 (9%) pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u wszystkich chorych włączonych do badania były: wysypka (n = 26, 32%), bóle stawów (n = 14, 17%), wzrost aktywności lipazy w surowicy (n = 12, 15%), osłabienie (n = 11, 14%), trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry (n = 11, 14%), nudności (n = 11, 14%) i ostre zapalenie trzustki (n = 11, 14%). Działania niepożądane o nasileniu 3. i 4. stopnia stanowiły wzrost aktywności lipazy (n = 6, 7%) i ostre zapalenie trzustki (n = 4, 5%). Spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych najczęściej stwierdzano

trombocytopenię (n = 22, 27%), neutropenię (n = 10, 12%) i niedokrwistość (n = 8, 10%) [13].

W badaniu PACE II fazy ponatynib w monoterapii w dawce 45 mg/dobę zastosowano u 449 wcześniej leczonych chorych, w tym u 32 pacjentów z ALL Ph(+), spośród których 47% uzyskało MCyR, a 38% CCyR. Po 12 miesiącach obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosło 7%, a przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) 40%. Natomiast po 3 latach OS wyniosło 12%. Do najczęstszych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych należały: suchość skóry (n = 7, 22%), wysypka (n = 6, 19%), zaparcia (n = 6, 19%), ból brzucha (n = 6, 19%), ból głowy (n = 4, 12%), zmęczenie (n = 3, 9%), wzrost aktywności lipazy (n = 3, 9%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (n = 1, 3%) i asparaginianowej (n = 1, 3%). Natomiast w stopniach 3. i 4. były to: wzrost aktywności lipazy (n = 2, 6%), ból brzucha (n = 2, 6%), wysypka (n = 1, 3%), zaparcia (n = 1, 3%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (n = 1, 3%) i asparaginianowej (n = 1, 3%), nadciśnienie tętnicze (n = 1, 3%). Do najczęstszych hematologicznych zdarzeń niepożądanych należały niedokrwistość (n = 5, 16%), neutropenia (n = 4, 12%), małopłytkowość (n = 3, 9%) i gorączka neutropeniczna (n = 2, 6%). W 3. i 4. stopniu nasilenia obserwowano neutropenię (n = 4, 12%), niedokrwistość (n = 4, 12%), małopłytkowość (n = 2, 6%) oraz gorączkę neutropeniczną (n = 2, 6%) [14, 15].

### Ponatynib w leczeniu skojarzonym u chorych na ALL Ph (+)

W 2015 roku Jabbour i wsp. [16] opublikowali wyniki prospektywnego badania II fazy u chorych na ALL Ph(+), opisującego skojarzenie chemioterapii hyper-CVAD z ponatynibem w pierwszej linii leczenia. Do badania włączono 37 pacjentów, którzy otrzymywali ponatynib w dawce 45 mg/dobę zarówno w fazie indukcji remisji, jak i podtrzymania. W fazie indukcji ponatynib stosowano z chemioterapią hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon/metotreksat, cytarabina) w postaci 8 cykli 21-dniowych. U pacjentów, którzy osiągnęli CR, stosowano 2-letnie leczenie podtrzymujące, w którym ponatynib podawano w połączeniu z 2 mg winkrystyny (1. dzień cyklu) i 200 mg prednizonu (dni 1.–5.) w cyklach co miesiąc. W badaniu uzyskano 100% CR, 100% CCyR oraz 78% całkowitych odpowiedzi molekularnych (CMR, *complete molecular response*). Po 2 latach ob-

serwacji przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event free survival*) wyniosło 81%, a OS — 80%, natomiast po 3 latach obserwacji EFS — 70%, a OS — 76%. Najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3.–5. były: zakażenia (n = 32, 86%), zakażenia podczas leczenia indukującego (n = 20, 54%), wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy (n = 14, 38%), wzrost stężenia bilirubiny (n = 9, 24%), wysypki (n = 8, 22%), podwyższona aktywność amylazy/lipazy (n = 7, 19%), zapalenie trzustki (n = 6, 16%), nadciśnienie tętnicze (n = 6, 16%), krwawienia (n = 5, 14%), zapalenie błon śluzowych (n = 4, 11%), bóle brzucha (n = 3, 8%), epizody zakrzepowe (n = 3, 8%), zawał serca (n = 3, 8%). Do zgonów doszło wskutek infekcji (n = 3) zawału serca (n = 2) oraz krwawienia (n = 1), czego wynikiem była modyfikacja dawki ponatynibu do 30 mg/dobę, a nawet 15 mg/dobę, począwszy od 2. cyklu chemioterapii [16, 17].

W kolejnym badaniu prospektywnym II fazy Sasaki i wsp. [18] przeprowadzili analizę porównawczą 41 pacjentów leczonych według protokołu hyper-CVAD w połączeniu z ponatynibem i taką samą liczbę chorych leczonych hyper-CVAD z dazatynibem w pierwszej linii leczenia. Początkowa dawka ponatynibu wynosiła 45 mg/dobę, a następnie zmniejszono ją do 15 mg/dobę. Na podstawie analizy wyników tego badania CR po leczeniu indukującym uzyskano odpowiednio u 41 (100%) chorych w grupie poddanej leczeniu hyper-CVAD z ponatynibem w porównaniu z 39 (95%) chorymi z grupy leczonej hyper-CVAD z dazatynibem. Na korzyść grupy przyjmującej hyper-CVAD z ponatynibem przemawiał większy odsetek odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR 94% vs. 88%), molekularnej (MMR 68% vs. 50% i CMR 47% vs. 38%). Po 3 latach EFS wyniosło odpowiednio 69% i 46%, a OS 83% w porównaniu z 56%. W grupie pacjentów leczonych hyper-CVAD z dazatynibem była większa liczba zgonów (n = 21) niż w grupie poddanej terapii hyper-CVAD z ponatynibem (n = 6). Najczęstszymi przyczynami zgonu w grupie przyjmującej dazatynib były nawrót choroby (n = 8) i sepsa (n = 6), natomiast w grupie z otrzymującej ponatynib — choroby układu sercowo-naczyniowego (n = 2) [18].

W 2017 roku Martinelli i wsp. [19] przeprowadzili wielośrodkowe prospektywne badanie kliniczne II fazy pod nazwą GIMEMA LAL1811, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo połączenia ponatynibu z kortykosteroidami u chorych na ALL Ph(+) powyżej 60. roku życia lub niekwalifikujących się do chemioterapii

i transplantacji komórek krwiotwórczych. Przeanalizowano łącznie 42 chorych, u których zastosowano prednizon od doby 14. do 21. pierwszego cyklu w kombinacji z ponatinibem w dawce 45 mg/dobę podanego w dniu 0. cyklu. Stosowano 8 cykli 6-tygodniowych. Ponadto co 28 dni podawano do kanałowo metotreksat, cytarabinę i deksametazon jako profilaktykę nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Całkowita odpowiedź hematologiczną (CHR, *complete haematological response*) uzyskano u 40 pacjentów (95%) po pierwszym cyklu i u 38 (90%) po 8 cyklach. W 9. miesiącu leczenia uzyskano CCyR u 90% pacjentów, a CMR u 64%. W 12. miesiącu wskaźniki OS i EFS wynosiły odpowiednio 89% i 60%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmiany skórne (n = 15, tj. 35,7%), zdarzenia sercowo-naczyniowe (n = 11, tj. 26,1%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (n = 2, tj. 4,7%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 2, tj. 4,7%), które dominowały też w stopniu 3.–5. Spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych występowała neutropenia (n = 1, tj. 2,3%) w stopniu 3. Ogółem zmarło 10 pacjentów z powodu: progresji choroby podstawowej (n = 4, 23%), choroby układu sercowo-naczyniowego (n = 3), toksyczności leczenia (n = 1), progresji choroby w połączeniu z niepożądanymi działaniami toksycznymi (n = 1), nieznaney przyczyny (n = 1) [19].

W 2018 roku rozpoczęto badanie III fazy o nazwie PhALLCON (*An Efficacy Study Comparing Ponatinib Versus Imatinib, Administered in Combination With Reduced-Intensity Chemotherapy, in Participants With Newly Diagnosed Ph+ ALL*), w którym jest porównywana skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ponatinibu z imatinibem stosowanych łącznie z chemioterapią o zredukowanej intensywności u chorych z nowo rozpoznaną ALL Ph(+). Badanie trwa [20].

### Podsumowanie

Stosowanie imatinibu skojarzonego z chemioterapią pozostaje obecnie standardem postępowania i leczenia chorych na ALL Ph(+) [21]. Wyleczenie znacznego odsetka chorych jest jednak możliwe wyłącznie dzięki zastosowaniu allo-HSCT. Procedura allo-HSCT wiąże się jednak ze znacznym ryzykiem zagrażających życiu powikłań. Śmiertelność zależna od nawrotu wynosi 15% po transplantacji od zgodnego w zakresie układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*) rodzeństwa i 22% po transplantacji od dawcy niespokrewnionego [22]. Uzasadnia to próby opracowania protokołów, które cechowałyby

się wysoką skutecznością pozwalającą na unikanie allo-HSCT. Najbardziej obiecujące wyniki dotyczą skojarzenia ponatinibu z chemioterapią. Wczesne wyniki uzyskane z prowadzonych obecnie badań są zachęcające, jednak konieczna jest dłuższa obserwacja. Dotyczy to zarówno trwałości potencjalnej remisji, jak i późnych toksyczności. Skojarzenie chemioterapii z ponatinibem może być szczególnie istotne u osób starszych, gdy opcja allo-HSCT nie jest rozważana ze względu na ryzyko śmiertelnych powikłań. Trwają badania nad skojarzeniem ponatinibu z immunoterapią (np. przeciwciał bispecyficznych), które są prowadzone w MD *Anderson Cancer Center* w Houston. Europejska Grupa ds. Leczenia ALL u dorosłych (EWALL, *European Working Group on Adult ALL*) planuje przeprowadzenie nowych badań, w tym badania trójlekowego. W grupie referencyjnej pacjenci powyżej 70. roku życia otrzymywaliby imatinib w skojarzeniu z chemioterapią o zredukowanej intensywności, a w grupie eksperymentalnej — ponatinib w skojarzeniu z chemioterapią lub blinatumomabem. Wyniki powyższych badań mogą w przyszłości zmienić postępowanie dotyczące leczenia chorych na ALL Ph(+) [23–26].

### Konflikt interesów

Artykuł sponsorowany przez firmę Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

### Piśmiennictwo

1. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003; 98(7): 1337–1354, doi: [10.1002/cncr.11664](https://doi.org/10.1002/cncr.11664), indexed in Pubmed: [14508819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508819/).
2. Giebel S, Piątkowska-Jakubas B, Adamczyk-Cioch M, et al. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia. *Hematologia*. 2011; 2(1): 33–42.
3. Ottmann OG. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Suppl*. 2012; 1(S2): S7–S9, doi: [10.1038/leusup.2012.7](https://doi.org/10.1038/leusup.2012.7).
4. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015; 125(24): 3711–3719, doi: [10.1182/blood-2015-02-627935](https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-627935), indexed in Pubmed: [25878120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25878120/).
5. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007; 109(9): 3676–3678, doi: [10.1182/blood-2006-10-052746](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-052746), indexed in Pubmed: [17213285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17213285/).
6. Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. GIMEMA Acute Leukemia Working Party. Dasatinib as first-line treatment for adult

- patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011; 118(25): 6521–6528, doi: [10.1182/blood-2011-05-351403](https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-351403), indexed in Pubmed: [21931113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21931113/).
7. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, et al. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2007; 110(2): 727–734, doi: [10.1182/blood-2006-11-052373](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-052373), indexed in Pubmed: [17405907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17405907/).
  8. Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol*. 2019; 12(1): 39, doi: [10.1186/s13045-019-0729-2](https://doi.org/10.1186/s13045-019-0729-2), indexed in Pubmed: [31014376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014376/).
  9. Shamroe CL, Comeau JM. Ponatinib: a new tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(11): 1540–1546, doi: [10.1177/1066028013501144](https://doi.org/10.1177/1066028013501144), indexed in Pubmed: [24265264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24265264/).
  10. Byrgazov K, Lucini CB, Valent P, et al. BCR-ABL1 compound mutants display differential and dose-dependent responses to ponatinib. *Haematologica*. 2018; 103(1): e10–e12, doi: [10.3324/haematol.2017.176347](https://doi.org/10.3324/haematol.2017.176347), indexed in Pubmed: [28983061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983061/).
  11. Priel S, Fermeglia M, Ferrone M, et al. T315I-mutated Bcr-Abl in chronic myeloid leukemia and imatinib: insights from a computational study. *Mol Cancer Ther*. 2005; 4(8): 1167–1174, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-05-0101](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-05-0101), indexed in Pubmed: [16093432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093432/).
  12. Tan FH, Putoczki TL, Stylli SS, et al. Ponatinib: a novel multi-tyrosine kinase inhibitor against human malignancies. *Onco Targets Ther*. 2019; 12: 635–645, doi: [10.2147/OTT.S189391](https://doi.org/10.2147/OTT.S189391), indexed in Pubmed: [30705592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30705592/).
  13. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012; 367(22): 2075–2088, doi: [10.1056/NEJMoa1205127](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205127), indexed in Pubmed: [23190221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23190221/).
  14. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013; 369(19): 1783–1796, doi: [10.1056/NEJMoa1306494](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306494), indexed in Pubmed: [24180494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24180494/).
  15. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018; 132(4): 393–404, doi: [10.1182/blood-2016-09-739086](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086), indexed in Pubmed: [29567798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567798/).
  16. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. First report of a phase II prospective study of combination of hyper-CVAD with ponatinib in frontline therapy of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Lancet Oncol*. 2015; 16(15): 1547–1555, indexed in Pubmed: [10.1016/S1470-2045\(15\)00207-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00207-7).
  17. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018; 5(12): e618–e627, doi: [10.1016/S2352-3026\(18\)30176-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30176-5), indexed in Pubmed: [30501869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501869/).
  18. Sasaki K, Jabbour E, Ravandi F, et al. Hyper-CVAD + ponatinib vs. hyper-CVAD + dasatinib as frontline therapy for Ph-positive ALL: a propensity score analysis. *Cancer*. 2016; 122(23): 3650–3656, doi: [10.1002/cncr.30231](https://doi.org/10.1002/cncr.30231).
  19. Martinelli G, Piciocchi A, Papayannidis C, et al. First report of the Gimema LAL1811 phase II prospective study of the combination of steroids with ponatinib as frontline therapy of elderly or unfit patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017; 130(Suppl): 99.
  20. Jabbour E, Martinelli G, Vignetti M, et al. Ponatinib vs imatinib with reduced-intensity chemotherapy in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive (Ph+) ALL: PhALLCON study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019; 19: S194, doi: [10.1016/j.clml.2019.07.041](https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.07.041).
  21. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27(Suppl 5): v69–v82.
  22. Giebel S, Labopin M, Socié G, et al. Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017; 102(1): 139–149, doi: [10.3324/haematol.2016.145631](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.145631), indexed in Pubmed: [27686376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686376/).
  23. Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol*. 2019; 12(1): 39, doi: [10.1186/s13045-019-0729-2](https://doi.org/10.1186/s13045-019-0729-2), indexed in Pubmed: [31014376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014376/).
  24. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375(8): 740–753, doi: [10.1056/NEJMoa1509277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509277), indexed in Pubmed: [27292104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27292104/).
  25. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(16): 1795–1802, doi: [10.1200/JCO.2016.69.3531](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3531), indexed in Pubmed: [28355115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355115/).
  26. Bassan R, Bourquin JP, DeAngelo DJ, et al. New approaches to the management of adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2018 [Epub ahead of print]: JCO2017773648, doi: [10.1200/JCO.2017.77.3648](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.3648), indexed in Pubmed: [30240326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240326/).