

Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily vs. 70 mg twice daily in patients with CML in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up

Kantarjian H, Cortes J, Kim DW et al., Blood 2009, 113, 6322-6329

Úvod:

Dasatinib je nejúčinnější inhibitor BCR-ABL, který je 325x silnější než imatinib v inhibici nemutované formy BCR-ABL in vitro. Předchozí studie prokázaly účinnost dasatinibu v dávce 70mg 2x denně u pacientů v akcelerované fázi CML (AP-CML) s rezistencí či intolerancí imatinibu. Tato studie fáze III. porovnávala účinnost a bezpečnost dasatinibu v dávce 140mg 1x denně s režimem 70mg 2x denně. Zde jsou reportovány výsledky z analýzy podskupiny pacientů s AP-CML (n= 317) v mediánu sledování 15 měsíců.

Pacienti a metodika:

Jedná se o randomizovanou studii fáze III. se dvěma rameny (140mg dasatinibu 1x denně vs. 70mg 2x denně) s AP-CML. Celkem bylo do studie zařazeno 319 pacientů s AP-CML (97 center, náběh 06/2005 – 03/2006). Kritéria pro přijetí zahrnovala pacienty s rezistencí k či intolerancí imatinibu. Kritéria pro splnění akcelerované fáze CML: blasty v periferní krvi (PK) nebo v kostní dřeni alespoň 15%, ale méně než 30%, blasty plus promyelocyty alespoň 30%, ale blastů méně než 30%, alespoň 20% bazofilů a počet destiček menší než $100 \times 10^9/L$ (nesouvisející s léčbou terapií). Primárním cílem studie bylo vyhodnotit účinnost dasatinibu v dávce 140mg 1x denně a 70mg 2x denně s ohledem na nejlepší potvrzenou hematologickou odpověď (HR). Další sekundární cíle zahrnovaly celkovou HR, cytogenetickou odpověď (CyR), čas do dosažení odpovědi a její trvání, přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS), a bezpečnost léčby.

Progrese byla definována jako cokoli z následujících kritérií: iniciální HR, ale následné nesplnění kritérií pro HR v období 2 týdnů po sobě; žádné snížení % blastů v PK nebo v kostní dřeni v průběhu 4 týdnů; absolutní zvýšení blastů v PK alespoň o 50% v průběhu 2 týdnů; rozvoj BP-CML kdykoliv po zahájení terapie; nebo rozvoj extramedulárního postižení s výjimkou sleziny a jater.

Výsledky:

Velká HR byla dosažena u 66% pacientů ve skupině 1x denně a u 68% pacientů ve skupině 2x denně (kompletní HR 47% vs. 52%, resp.). U odpovídajících pacientů přetrvávala velká HR po 12 měsících u 85% (140mg 1x denně) vs. 82% (70mg 2x denně). Po dvou letech byl tento poměr 65% vs. 60%, resp.). Míra velké cytogenetické odpovědi (MCyR) byla 39% (140mg 1x denně) a 43% (70mg 2x denně). Míra CCyR byla 32% a 33%, resp. U pacientů s MCyR nebyl dosažen medián trvání odpovědi ani u jednoho režimu léčby. U pacientů s MCyR trvala po 12 měsících odpověď u 91% (140mg 1x denně) versus 82% (70mg 2x denně); po 24 měsících přetrvávala odpověď u 63% versus 75%, resp. Míra velké HR a MCyR byla porovnatelná u pacientů s BCR-ABL mutacemi a u pacientů bez mutací. Medián PFS byl 25,1 a 26,0 měsíců pro dasatinib 1x denně vs. 2x denně. Odhadovaná míra PFS byla 68% a 69% po 12 měsících a 51% vs. 55% po 2 letech, resp. Medián OS nebyl dosažen pro 140mg dasatinibu 1x denně, u skupiny 70mg 2x denně byl medián celkového přežití 30,7 měsíce. Odhadovaná míra OS byla 78% (1x denně) a 84% (2x denně) po 12 měsících a 63% vs. 72% po 2 letech, resp. ($P=0,140$). Po 2 letech byla odhadovaná míra OS u pacientů bez mutací 64% (1x denně) a 76% (2x denně) a u pacientů s mutacemi 62% a 67%, resp.

Bezpečnost a tolerabilita:

Oba režimy byly relativně dobře tolerovány. Míra nehematologických nežádoucích účinků byla porovnatelná mezi oběma skupinami, ačkoliv zde byl trend k nižšímu výskytu gastrointestinálního krvácení u režimu 1x denně vs. 2x denně (všechny stupně 8% vs. 13%, resp.; $P=0,2036$). Režim 140mg 1x denně byl také spojen s nižším výskytem pleurálních efúzí (všechny stupně 20% vs. 39%, $P=0,001$). Pleurální efúze byly řešitelné a vedly k ukončení léčby u pouze 4% (1x denně) vs.

9% (2x denně) pacientů. Incidence městnavého srdečního selhání nebo srdeční dysfunkce bylo 0% a 3% u režimu 1x vs. 2x denně, resp.

Cytopenie všech stupňů byly porovnatelné u obou skupin. Režim 1x denně byl však spojen s nižší mírou redukce dávek (38% vs. 50%) a přerušení léčby (64% vs. 74%) v porovnání s dávkováním 70mg 2x denně. Pro oba režimy byla nehematologická toxicita hlavním důvodem přerušení a/nebo snížení dávky dasatinibu.

V čase analýzy a v mediánu sledování 23 měsíců zůstávalo ve studii 34% pacientů ze skupiny 140mg 1x denně a 35% pacientů z režimu 70mg 2x denně.

Závěr:

Tyto výsledky ukazují, že dasatinib v dávce 140mg 1x denně má stejnou účinnost jako dasatinib 70mg 2x denně, ale lepší tolerabilitu léčby, především s ohledem na nižší výskyt pleurálních efúzí. Autoři spekulují, že za tímto faktem může být nekontinuální inhibice cílových proteinů. Dasatinib má relativně krátký biologický poločas (méně než 4 hod.) a jeho podání v režimu 1x denně vyvolává pouze transientní inhibici BCR-ABL. In vitro data prokázala, že transientní inhibice fosforylace CrkL indukovaná dasatinibem v klinicky relevantních koncentracích vyvolává velmi rychlou apoptózu u CML buněk. To potvrzuje, že kontinuální inhibice BCR-ABL není nutná pro účinnost dasatinibu. Farmakokinetická data ukázala, že dasatinib podaný v dávce 140mg 1x denně má nižší plazmatickou koncentraci na konci dávkovacího intervalu (C_{min}) než dávka 70mg 2x denně a nižší C_{min} koreluje s lepší tolerancí dasatinibu.

Zpracovali: MUDr. Daniela Žáčková, Interní hematoonkologická klinika FN Brno a dr. Marek Šťastný, PhD., Bristol-Myers Squibb s.r.o.