

Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R)

Kantarjian H, Pasquini R, Vincent Levy V et al., *Cancer* 2009, 115, 4136-4147

Úvod:

U pacientů s chronickou fází CML (CP-CML) se rezistence k imatinibu stává problémem, který je potřeba řešit. Eskalace dávky imatinibu byla hlavní léčebnou možností před příchodem dasatinibu, který je 325x účinnější než imatinib v inhibici nemutované formy BCR-ABL *in vitro*. V této studii jsou prezentována data (minimální doba sledování 2 roky) ze studie porovnávající dasatinib (70mg 2x denně) s vysokou dávkou imatinibu (800 mg) u pacientů s rezistencí k imatinibu v dávce 400-600 mg.

Pacienti a metodika:

START-R je multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze II. Celkově bylo do studie nabráno 150 pacientů (2/2005-11/2005) s rezistencí imatinibu v dávce 400-600 mg denně. Medián sledování byl 26 měsíců. Většina vstupních charakteristik byla porovnatelná mezi skupinami s mediánem od diagnózy CML 59 měsíců. Výjimkou byla vyšší incidence BCR-ABL mutací ve skupině léčené dasatinibem. Za zmínku stojí, že ze studie byli vyřazeni pacienti s mutacemi, kteří měli mutace s vysokou *in vitro* rezistencí k imatinibu (L248V, G250E, Q252H/R, Y253H/F, E255K/V, T315I/D, F317L a H396P/R).

Výsledky:

Míra kompletní hematologické odpovědi (CHR) byla vyšší po dasatinibu (93%) než po vysoké dávce imatinibu (82%; $P=0,034$). Navíc po 2 letech bylo více pacientů bez ztráty CHR na dasatinibu (84% vs. 73%). Míra velké cytogenetické odpovědi (MCyR) byla vyšší u pacientů léčených dasatinibem (53% vs. 33%; $P=0,017$), stejně tak jako míra kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR) (44% vs. 18%; $P=0,0025$). Po 18 měsících si 90% pacientů na dasatinibu udrželo MCyR (74% na vysoké dávce imatinibu). Z pacientů, kteří dosáhli MCyR, jich je stále ve studii s MCyR 45% u dasatinibu (45 ze 101 pacientů), ale jen 18% u imatinibu 800 mg (9 ze 49 pacientů). Míra CCyR u pacientů bez CCyR při vstupu do studie byla 42% na léčbě dasatinibem a 18% vysokou dávkou imatinibu. Míra velké molekulární odpovědi (MMR) byla 29% u dasatinibu a 12% u imatinibu v dávce 800 mg ($P=0,028$). Další hodnoty CHR, MCyR a CCyR a v jednotlivých podskupinách jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Hematologická a cytogenetická odpověď na dasatinib a imatinib (800mg)

	Dasatinib 70mg 2x denně	Imatinib 800 mg
CHR	93*	82 ($P=0,0341$)
MCyR po 12 týdnech	36	29 ($P=0,402$)
CCyR po 12 týdnech	22*	8 ($P=0,041$)
MCyR (24 měsíců)	53*	33 ($P=0,017$)
CCyR (24 měsíců)	44*	18 ($P=0,0025$)
MMR (24 měsíců)	29*	12 ($P=0,028$)
MCyR (předchozí dávka IMA 600mg)	51	24
MCyR (předchozí dávka IMA 400mg)	61	50
MCyR u pacientů s předchozí CyR na IMA	55	44
MCyR u pacientů bez předchozí CyR na IMA	51	7
CCyR (pacienti s primární rezistencí k IMA)	42	13
CCyR (pacienti se získanou rezistencí k IMA)	44	21
Pacienti bez selhání léčby po 24 měsících	59*	18 ($P<0,0001$)

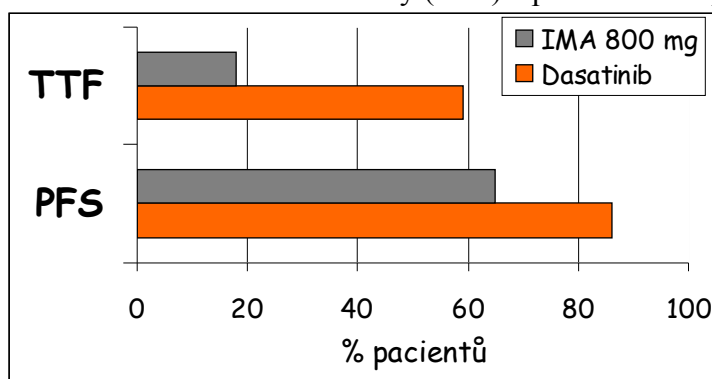
* statisticky významný rozdíl

Čas do selhání léčby a přežívání bez progresu (PFS)

Odhadovaná míra pacientů bez selhání léčby po 24 měsících byla výrazně vyšší po dasatinibu (59%) v porovnání s imatinibem 800 mg (18%); $P < 0,0001$ (obrázek 1).

Odhadovaná míra PFS byla příznivější pro pacienty léčené dasatinibem v porovnání s vysokou dávkou imatinibu ($P = 0,0012$). PFS byl signifikantně lepší u pacientů s předchozí dávkou imatinibu 600 mg ($P = 0,0033$); u pacientů s předchozí dávkou 400 mg byl tento rozdíl na hranici statistické významnosti ($P = 0,0562$). Lepší PFS na dasatinibu byl patrný i u pacientů se získanou rezistencí k imatinibu ($P = 0,0069$).

Obrázek 1: Čas do selhání léčby (TTF) a přežívání bez progresu léčby (PFS) po 2 letech



Míra odpovědi po „cross-overu“ do druhého ramene studie

80% pacientů bylo přesunuto z vysokodávkovaného imatinibu na dasatinib, zatímco 20% pacientů bylo přesunuto z dasatinibu na imatinib 800 mg. Míra MCyR po „cross-overu“ byla 49% u dasatinibu a jen 15% u vysoké dávky imatinibu.

Bezpečnost léčby

Je potřeba zdůraznit, že medián léčby dasatinibem a imatinibem byl výrazně odlišný (23 měsíců pro dasatinib a 3 měsíce pro imatinib 800 mg). S léčbou související nehematologické nežádoucí účinky byly většinou stupně 1/2 v obou ramenech studie. Pleurální výpotky stupně 3 byly častější u dasatinibu (5%; bez stupně 4); k jejich výskytu nedošlo u imatinibu 800 mg. Výskyt neutropenie, trombocytopenie a leukopenie stupně 3/4 byl častější u dasatinibu, superficiální edémy častější po imatinibu 800 mg.

K přerušení dávky došlo u 85% pacientů na dasatinibu a ke snížení dávky u 70% pacientů. V rameni s vysokou dávkou imatinibu došlo k přerušení dávky u 35% pacientů a ke snížení dávky u 12% pacientů. Nižší procento pacientů na dasatinibu (50%) odstoupilo z iniciální terapie v porovnání s imatinibem 800 mg (82%). Odstoupení ze studie z důvodu nežádoucích účinků bylo porovnatelné (23% pacientů na dasatinibu a 20% pacientů na imatinibu 800 mg).

Závěr:

Výsledky této randomizované studie ukazují, že dasatinib 70mg 2x denně má vyšší míru odpovědi a delší PFS interval než vysoká dávka imatinibu. Dasatinib prokázal pozitivní efekt nezávisle na tom, jakou předchozí dávku imatinibu pacienti dostávali. Za zvláštní zmínku stojí míra CCyR u pacientů léčených dasatinibem. Dosažení CCyR je spojeno s nízkým rizikem progresu choroby a s lepším přežíváním pacientů s CP-CML. Proto by měl být spíše než vysokodávkovaný imatinib zvažován dasatinib u pacientů s rezistencí k imatinibu v dávce 400-600 mg. Dasatinib 100 mg 1x denně byl nedávno testován ve studii fáze III. v porovnání s dávkou 70mg 2x denně. Ekvivalentní účinnost a zlepšená tolerabilita dasatinibu v dávce 100mg 1x denně dále podporuje dasatinib jako vhodnější terapeutickou možnost u CP-CML pacientů s rezistencí k imatinibu v dávce 400-600 mg.