

Dasatinib-associated major molecular responses in patients with CML in chronic phase following imatinib failure: response dynamics and predictive value

Hochhaus, Muller, Radich et al, Leukemia 2009, 23, 1628-1633.

Úvod:

Dasatinib je vysoce účinný inhibitor BCR–ABL, který prokázal dlouhotrvající účinnost u pacientů v chronické fázi CML (CP-CML) při rezistenci, suboptimální odpovědi či intoleranci imatinibu. U pacientů s CML je měření hladiny BCR-ABL transkriptu nejcitlivější metodou ke zjištění minimální reziduální choroby. V této studii autoři sledovali molekulární odpověď u 1067 pacientů s CP-CML léčených dasatinibem v klinických studiích fáze II/III.

Pacienti a metodika:

V publikaci byla analyzována data ze 3 studií dasatinibu u CP-CML: studie CA180–013, -017 a -034. Studie 013 (START-C) je studie fáze II testující dávku 70mg 2x denně dasatinibu u 387 pacientů s rezistencí (n=288) nebo intolerancí (n=99) imatinibu. Studie 017 (START-R) je randomizovaná studie fáze II porovnávající dasatinib 70mg 2x denně (n=101) s imatinibem 800 mg/denně (n=49) u CP-CML pacientů s rezistencí k imatinibu 400–600 mg/denně. Studie 034 je studie fáze III. dávkové optimalizace dasatinibu porovnávající 4 dávkové režimy: 100mg 1x denně, (n=167), 50mg 2x denně (n=168), 140mg 1x denně (n=167) a 70mg 2x denně (n=168). Ve všech 3 studiích byla povolena eskalace dávky dasatinibu (až na max. dávku 180mg 1x denně nebo 90mg 2x denně). Velká molekulární odpověď (MMR) byla definována jako redukce poměru BCR–ABL:kontrolní gen na hladinu $\leq 0,1\%$ mezinárodní škály. Z 1158 pacientů s CP-CML bylo do finální publikace zahrnuto 1067 pacientů s analýzou molekulární odpovědi.

Výsledky:

Po 3, 6, 12 a 24 měsících sledování byla kumulativní míra MMR v celé analyzované populaci 12, 22, 35 a 40%, resp. U pacientů s intolerancí imatinibu (n=238) byla míra MMR 22, 37, 55 a 63%, resp. Medián času do dosažení MMR byl 5,6-5,8 měsíce. U pacientů s dosaženou CCyR byla míra MMR po 24 měsících 72% (u intolerantní podskupiny 83%). Míra MMR u pacientů s mutací BCR-ABL (31%; n=367) byla porovnatelná s MMR u pacientů bez mutací (36%; n=404), resp.

Landmark analýza byla provedena pro přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) podle dosažení MMR po 12 měsících léčby dasatinibem. U pacientů s MMR a bez MMR po 12 měsících byla míra PFS po 24 měsících 96 vs 82%, resp. ($P<0,0001$), míra OS po 24 měsících byla 98 vs 97% ($P=0,095$). Míra PFS po 24 měsících byla 96% u pacientů s MMR, 97% u pacientů, kteří dosáhli pouze CCyR a 78% u pacientů, kteří nedosáhli CCyR/MMR ($P<0,0001$ vs pacienti, kteří dosáhli MMR). Korespondující míra OS po 2 letech byla 98%, 100% a 96% ($P=0,033$). 86% pacientů, kteří dosáhli MMR ve 12 měsících, zůstalo v CCyR po 24 měsících v porovnání pouze s 64% u těch pacientů, kteří MMR nedosáhli ($P=0,0006$).

Závěr:

Výsledky této analýzy více než 1000 pacientů sledovaných po dobu více než 2 let ukazují, že léčba dasatinibem dosahuje vysoké míry MMR u CP-CML pacientů se selháním imatinibu (celková populace 40%; 63% u intolerantních pacientů). Pacienti, kteří dosáhli CCyR, ale ne MMR měli podobnou míru PFS a OS jako pacienti s MMR, zatímco pacienti, kteří nedosáhli CCyR (nebo MMR), měli nižší míru PFS a OS. Tato data naznačují, že dosažení CCyR dasatinibem po selhání imatinibu může být spojeno s nejvyšší prediktivní hodnotou dlouhodobého prospěchu léčby. Stojí za zmínku i to, že míra PFS je stále relativně vysoká u pacientů, kteří po 12 měsících nedosáhli MMR nebo CCyR (více než 75% pacientů zůstává bez ztráty CHR/MCyR nebo progresu do akcelerované/blastické krize po 24 měsících. Dosažení MMR však bylo v této analýze spojeno s delším trváním CCyR. Tato data naznačují, že dosažení MMR poskytuje další benefit k již dosažené CCyR.