

Bosutinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Results From the BELA Trial

Journal of clinical oncology, volume 30, number 28, October 1, 2012, 3486-3492

Jorge E. Cortes, Dong-Wook Kim, Hagop M. Kantarjian et al.

Úvod:

Bosutinib je perorální duální Src/Abl tyrozin kinázový inhibitor (TKI) se silnější inhibiční aktivitou BCR-ABL než imatinib (IM) v CML buněčných liniích a s minimální inhibiční aktivitou c-KIT nebo receptoru destičkového růstového faktoru, tj. 2 nespecifických cílů potenciálně spojených s toxicitou hlášenou u jiných TKI druhé generace. Bosutinib ukázal klinickou aktivitu u pacientů v CP CML, kteří měli rezistenci či intoleranci k předchozí TKI léčbě. Současná studie fáze III (Bosutinib Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia [BELA]) srovnávala účinnost a bezpečnost bosutinibu s IM u nově diagnostikovaných pacientů v CP CML.

Metodika:

Vhodní pacienti byli dospělí s nově (≤ 6 měsíců) diagnostikovanou Ph-positivní CP CML, kteří dříve neměli žádnou antileukemickou léčbu (kromě anagrelidu nebo hydroxyurey). BELA je otevřená randomizovaná mezinárodní studie fáze III. Pacienti byli náhodně rozděleni v poměru 1:1 - bosutinib 500 mg nebo IM 400 mg denně. Studiová léčba mohla pokračovat do progresu onemocnění nebo do časného přerušeni. Léčba byla přerušena pokud pacienti netolerovali alespoň 300 mg bosutinibu nebo IM denně. Zvýšení dávky na 600 mg za den buď u bosutinibu nebo u IM bylo povoleno u pacientů, kteří nedosáhli optimální odpovědi, pokud nebyla pozorována léková toxicita stupně 3 nebo 4, nebo přetrvávající toxicita stupně 2.

Výsledky:

Celkem 502 pacientů s nově diagnostikovanou CML CP bylo zařazeno mezi únorem 2008 a červencem 2009 a náhodně rozděleno. Aktuální analýza byla provedena v době nejméně 12 měsíců po první vizitě posledního pacienta. Medián doby trvání léčby v obou studijních ramenech byl 13,8 měsíce. Během studie byla u 9 pacientů (4%) užívajících bosutinib a u 30 pacientů (12%), kteří dostávali IM dávka navýšena na 600 mg denně kvůli nedostatečné účinnosti. V době hodnocení dat 71% pacientů ve skupině s bosutinibem a 80% v rameni IM stále pokračovalo v studiové terapii. Míra kompletní cytogenetické remise (CCyR) ve 12 měsíci terapie byla podobná u pacientů léčených bosutinibem (70%) a IM (68%), tedy nebyla prokázána vyšší míra CCyR ve 12 měsících a primární cíl studie nebyl dosažen. Nicméně medián času do první CCyR byl rychlejší u bosutinibu (12,9 týdne) ve srovnání s IM (24,6 týdne) s vyšší mírou CCyR v měsících 3, 6 a 9 při bosutinibu. Míra velké molekulární odpovědi (MMR) po 12 měsících byla vyšší u bosutinibu (41%) než IM (27%), míra kompletní molekulární odpovědi za 12 měsíců byla 12% ve srovnání s 3%. Medián času do první MMR byl rychlejší u bosutinibu (37,1 týdne) ve srovnání s IM (72,3). Kumulativní MMR ve 12 měsíců byla rovněž vyšší u bosutinibu (47%) proti IM (32%). U menšího počtu

pacientů v rameni s bosutinibem (n = 4, 2%) došlo k transformaci na AP / BP CML ve srovnání s IM (n = 10, 4%). Celkově bylo méně úmrtí při terapii bosutinibem (n = 4, z toho 3 s CML související) ve srovnání s ramenem IM (n = 10; z toho 8 s CML souvisejících). Na základě Kaplan-Meierovy analýzy ve 12 měsíci je odhadované celkové přežití vyšší než 99% u bosutinibu a 97% u IM. Bosutinib ve srovnání s IM byl spojen s vyšším výskytem průjmu (68% vs. 21%), zvracení (32% vs. 13%) a bolestí břicha (11% vs. 5%). Naopak byla s bosutinibem spojena nižší incidence edémů (11% vs. 38%), bolestí kostí (4% vs. 10%) a svalových křečí (2% vs. 20%). Průjem byl hlášen často v prvních 2 až 4 týdnech od zahájení léčby bosutinibem, ale v průběhu času sám ustupoval. Přechodné zvýšení jaterních aminotransferáz (stupeň 3 nebo 4) bylo častější při léčbě bosutinibem oproti IM (ALT 22% vs. 3% a AST 11% vs. 3%). Výskyt stupně 3 nebo 4 anémie a trombocytopenie byl podobný mezi léčebnými rameny (anémie 6% u bosutinibu, 7% u IM, trombocytopenie 14% u obou), ale výskyt neutropenie byl nižší u bosutinibu (11% vs. 24% u IM).

Závěr:

Nebyla prokázána vyšší míra CCyR v 12 měsíci u bosutinibu oproti IM, což bylo primárním koncovým bodem studie. Nicméně léčba bosutinibem demonstrovala převahu v některých sekundárních cílových parametrech účinnosti. Bosutinib vedl k vyšší míře MMR ve 12 měsíci, která byla klíčovým sekundárním cílem studie. Doba potřebná k dosažení CCyR a MMR byla kratší s bosutinibem, což podporuje rychlejší debulking nádoru ve srovnání se standardními dávkami IM. Navíc u pacientů užívajících bosutinib byla nižší míra progresse onemocnění nebo ztráty účinnosti (3%) ve srovnání s pacienty léčenými IM (10%) včetně trendu méně transformací do AP/BP CML (2% vs. 4%). Dohromady tyto výsledky naznačují, že bosutinib může být efektivní u některých pacientů s nově diagnostikovanou CP CML, pokračující sledování těchto pacientů umožní dlouhodobé hodnocení jeho účinnosti. Celkově byl bosutinib spojen s odlišným profilem toxicity od imatinibu. Byl však nečekaně vysoký počet pacientů (n = 48, 19%), u kterých došlo k přerušení bosutinibu v důsledku nežádoucích účinků (AE) včetně 15 (31%) z 48 pacientů, kteří přerušili léčbu před jejich prvním hodnocením. Tyto údaje vyžadují potvrzení v dalších studiích. Proto mohlo skoré přerušení léčby v důsledku toxicity přispět k nižší míře CCyR spojené s bosutinibem. Ačkoli léčba bosutinibem byla spojena s větší četností průjmu, zvracení, a elevace aminotransferáz v porovnání s imatinibem, byla většina případů přechodná a v případě průjmu došlo samo často k odezní po prvních 2 až 3 měsících léčby. Retence tekutin, která často byla pozorována dasatinibu a imatinibu se u bosutinibu vyskytuje velmi zřídka. Přes výskyt patologie v jaterních funkčních testech u bosutinibu, nebyl zjištěn žádný případ trvalého poškození jater. Minimální inhibice c-KIT bosutinibem mohla přispět k nízkému výskytu myelosupresivního efektu, zejména neutropenie stupně 3 nebo 4. Bosutinib sice nedosáhl vyšší četnosti CCyR po 12 měsících oproti IM, ale ukázal další potenciální přínos u pacientů s nově diagnostikovanou CP CML. Kromě toho byl bezpečnostní profil bosutinibu odlišný od IM. Další navazující sledování je nutné k zajištění dlouhodobých údajů o trvání odpovědi, transformaci do AP / BP CML a celkovém přežití, stejně jako profilu tolerability bosutinibu u nově diagnostikované CP CML.