

A ponatinib hatékonysága és biztonságossága Philadelphia-kromoszóma pozitív leukémiákban: a fázis 2 PACE-vizsgálat 5 éves utánkövetési eredményei

A ponatinib egy harmadik generációs tirozin-kináz-inhibitor (TKI), amely erős aktivitást mutat a natív BCR-ABL1 és a klinikailag releváns rezisztens mutációk ellen, beleértve a BCR-ABL1 T315I mutációt is. Az Egyesült Államokban 2012-ben, az Európai Unióban pedig 2013-ban engedélyezték felnőtt, refrakter krónikus mieloid leukémiás (CML) vagy Philadelphia-kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémiás (Ph+ ALL) és a rezisztens BCR-ABL1 T315I mutációt hordozó felnőtteknél történő alkalmazásra. A fázis 2 „Ph+ ALL és CML Evaluation” (PACE) vizsgálat a ponatinib hatékonyságát és biztonságosságát értékelte napi egyszeri 45 mg-os kezdő adag alkalmazása mellett CML-es vagy Ph+ ALL-es betegek esetén, akik dasatinibre vagy nilotinibre rezisztensnek vagy intoleránsnak bizonyultak, vagy BCR-ABL1 T315I mutációval rendelkeztek. A PACE-vizsgálat elsődleges végpontjai teljesültek, és ponatinibbel jelentős eredményeket értek el a korábban már több terápiát is kapott beteg populációban 15 hónap medián követési idő mellett. *Cortes és munkatársai* már a vizsgálatról megjelent első közleményükben beszámoltak arról, hogy 267, krónikus fázisú CML-es (CP-CML) beteg vizsgálata során gyors válaszkészséget találtak és a betegek 56%-a érte el az elsődleges végpontot, a major citogenetikai választ (MCyR) 12 hónap kezelés után. A magas válaszarányok mellett folyamatosan követték az artériás okkluzív események (AOE) előfordulását a refrakter CML-es és Ph+ ALL-es betegek esetén.

Betegek és módszerek

A PACE egy fázis 2 vizsgálat volt olyan felnőtt CML-es vagy Ph+ ALL-es betegek bevonásával, akik rezisztensnek vagy intoleránsnak bizonyultak dasatinibre, nilotinibre vagy BCR-ABL1 T315I mutációt hordoztak, ebben az esetben a vizsgálatba történő bevonás a korábbi TKI-alkalmazástól független volt (n=449 beteg, n=270 CP-CML beteg). A ponatinib kezdő dózisa napi 1×45 mg volt, amelyet a protokoll szerint 30 mg-ra

vagy 15 mg-ra csökkenthettek a mellékhatások kezelésére, vagy a szponzor 2013 októberében kiadott ajánlása alapján, hogy elkerüljék az artériás okkluzív eseményeket. A ponatinib kezelést progresszióig folytatták vagy intolerancia, illetve a kezelőorvos döntése alapján állíthatták le.

Az elsődleges végpont MCyR aránya 12 hónapnál CP-CML-es betegek esetén és major hematológiai válasz (MaHR) aránya akcelerált (AP) és

blasztos (BP) fázisú CML, illetve Ph+ ALL-es betegeknek 6 hónapnál. A másodlagos végpont a major molekuláris válaszig (MMR) eltelt idő, illetve a válasz időtartama, progressziómentes túlélés (PFS), teljes túlélés (OS) és biztonságosság. A betegeknek a protokoll szerint megadottak alapján rendszeresen csontvelőaspirációt és citogenetikai vizsgálatot végeztek, általában 3 havonta, a kezelésre adott válasz megítélésére. Kifejezett figyelmet fordítottak a súlyos AOE-k relatív rizikójának meghatározására a kezdeti rizikó kategóriák meghatározásával: kor, nem, gyakran alkalmazott kardiovaszkuláris rizikófaktorok, mint magasvérnyomás-betegség, hypercholesterinaemia, diabetes és obesitas, illetve az anamnézisben szereplő szívbetegek.

Eredmények

2010. szeptember és 2011. november között 449 beteg került beválogatásra, akik között 270 CP-CML, 85 AP-CML, 62 BP-CML és 32 Ph+ ALL-es beteg volt. A legtöbb (93%) beteg korábban legalább 2 és 56%-uk legalább 3 vonal TKI-gátló kezelésben részesült. A betegek majdnem harmada (29%) BCR-ABL1 T315I mutáció-hordozó volt a vizsgálat kezdetekor. A jelen közlemény a 2017. február 6-i adatok alapján készült, amikor a medián követési idő 37,3 hónap volt az összes betegre és 56,8 hónap (0,1–73,1 hónap) volt a CP-CML-es betegek vonatkoztatva.

A 267 értékelhető CP-CML-es beteg

Forrás: Cortes JoE., Dong-Wook K, 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 26 July 2018, Volume 132, Number 4.

közül összesen 159 (60%) beteg ért el MCyR-t a vizsgálat során bármikor, akik közül 144 (54%) komplett citogenetikai választ (CCyR) adott. Összesen 108 beteg (40%) ért el major molekuláris választ (MMR) és 64 beteg (24%) ért el 4.5 log mélységű molekuláris választ (MR4.5). A betegek az előbb részletezett válaszokat gyorsan elérték: medián 2,8 hónap alatt MCyR-t, 2,9 hónap alatt CCyR-t és 5,5 hónap alatt MMR-t. A CP-CML-es betegek között a válaszok tartósak is bizonyultak. Azon betegek, akik 12 hónapnál MCyR-t vagy MMR-t értek el, 82%, illetve 59%-os valószínűséggel 5 éves követés mellett is fenntartották válaszukat.

Az AP-CML-s beteg közül 61% ért el MaHR-t (51 beteg az értékelhető 83-ból). Azon 47 beteg (57%) közül, akik a MaHR-t az első 6 hónapban érték el, a válasz medián időtartama 12,9 hónapnak bizonyult. A BP-CML-s beteg 31%-a ért el MaHR-t. A válasz medián időtartama 6,0 hónap volt. A Ph+ ALL-s betegek közül a MaHR arány 41% volt. A válasz medián időtartama 3,2 hónap volt.

A leggyakoribb, 40% feletti arányban kialakuló, a kezelés során előforduló nemkívánatos esemény; kiütés (47%), hasi fájdalom (46%), thrombocytopaenia (46%), fejfájás (43%), száraz bőr (42%), és székrekedés (41%) volt. A leggyakoribb, 10% feletti arányban kialakuló, a kezelés során előforduló 3-4-es fokozatú nemkívánatos esemény CP-CML-es betegekben thrombocytopaenia (35%), neutropénia (17%), magas vérnyomás (14%), magas lipázérték (13%), hasi fájdalom (10%) és anémia voltak. Az előző nemkívánatos események típusa és előfordulási gyakorisága állandónak volt mondható a betegség minden stádiumában. A CP-CML-es betegekben 5%-nál gyakrabban jelentett súlyos nemkívánatos események közül pancreatitis (7%), pitvarfibrilláció (6%), pneumónia (6%) és angina pectoris (5%) fordult elő.

Bár az AOE-k kumulatív incidenciája az idő előrehaladtával nőtt, de az újonnan kialakult, expozícióra korrigált AOE-k kialakulás relatíve állandó maradt a vizsgálat során a CP-CML-es

betegekre és az összes betegre vonatkoztatva is. Az első AOE idején a betegek 42%-a 45 mg-ot, 24%-uk 30 mg-t, 26%-uk 15 mg ponatinibet szedett, míg 7%-ban a vizsgálat lezárását követően alakult ki AOE. A teljes populációt tekintve 5 betegnél jelentkezett 5-os fokozatú AOE: 3 CP-CML-betegnek akut miokardiális infarktusa (n=1), cerebrovaszkuláris eseménye (n=1), haemorrhágiás stroke-ja (n=1) és 2 Ph+ ALL-es betegnek volt mezenterialis artériás okklúziója (n=1), illetve cerebrális és perifériás iszkémiája (n=1, mindkettő ugyanabban a betegben). A súlyos AOE kialakulásának rizikófaktorait vizsgálva (magasvérnyomás-betegség, hypercholesterinaemia, diabétesz, obesitas, iszkémiás szívbetegség, nem iszkémiás szívbetegség vagy vénás tromboembólia), azt találták, hogy ha egyik rizikófaktor sem volt jelen, akkor alacsonyabb volt (0,4 [95% CI: 0,2–0,7]) a súlyos AOE kialakulásának esélye. Egy rizikófaktorral rendelkező betegek intermedier relatív rizikóval (0,8 [95% CI: 0,5–1,2]) rendelkeztek, míg 2 vagy több rizikófaktor megléte esetén volt a legmagasabb a relatív rizikó (2,2 [95% CI: 1,5–3,3]). A PACE-vizsgálat korábbi értékelései azt mutatták, hogy az AOE-k kialakulása dóziszfüggő és napi 15 mg-os dózis redukció 33%-kal csökkentette az AOE-k kialakulásának rizikóját.

Összesen 56 haláleset (a betegek 12%-a) történt a vizsgálat során vagy a vizsgálati szer utolsó használatát követő 30 napon belül. A leggyakoribb halálokok a betegség progressziója (n=26), szepszis/szeptikus sokk (n=5) és szívmegállás (n=3) volt.

Megbeszélés

A PACE-vizsgálat 5 éves utánkövetése során a ponatinib jelentős klinikai előnyt biztosított súlyosan előkezelt CML-es vagy Ph+ ALL-es betegek számára. Az eredeti közleményben a CP-CML-es betegek 56%-a érte el az elsődleges végpont MCyR-t 12 hónapnál, míg a jelenlegi közlemény szerint a MCyR fenntartásának esélye 82% volt 5 évnél. Az egyetlen másik olyan prospektív vizsgálat során, amelyben 2 vagy (ritkáb-

ban) 3 korábbi TKI-kezelésben részesült CP-CML-es betegek 32%-a érte el a MCyR-t bozutinib segítségével és a MCyR fenntartásának valószínűsége 59%-nak adódott 2 évnél. A PACE-vizsgálat során észlelt válaszok mélyültek az idő során, a CP-CML-es betegek 24%-a ért MR4.5-t a vizsgálat során. A mély válaszokat is beleértve a válasz fenntartásának aránya magas volt a dózisredukcióktól függetlenül; 40 hónappal a prospektív dózisredukciókat követően nem volt értékelhető különbség MCyR vagy MMR-arány tekintetében dózisredukcióval, vagy anélkül.

A ponatinib a kezdeti mutációs státustól függetlenül effektívnek bizonyult CP-CML-es betegek esetén.

A PACE-vizsgálat első közleményében az AOE-k kumulatív incidenciája, minden betegségstádiumot figyelembe véve, 17,1%-nak adódott 2 éves követés során. A jelenlegi 5 éves utánkövetésben ez a kumulatív incidencia 25% volt a teljes vizsgálati populációban és 31% a CP-CML-es csoportban. A CP-CML-es csoportban megfigyelt magasabb incidenciát a hosszabb kezelési idővel hozták összefüggésbe. Az AOE-k megelőzésére a ponatinibet szedő betegeket magas vérnyomás, artériális okklúzív vagy tromboembóliás események és csökkent kardiális funkció irányába szükséges ellenőrizni. Amennyiben ilyen állapot igazolódik, azokat kezelni kell és a szükség lehet a ponatinib dózisának csökkentésére, az adagolás megszakítására vagy felfüggesztésére.

Bár a ponatinibhez köthető AOE-k pontos mechanizmusa nem ismert, de a vaszkuláris toxicitás dóziszfüggőnek tűnik és a korábban fennálló kardiovaszkuláris betegségek és más rizikófaktorok befolyásolhatják. A ponatinib a vaszkuláris endotheliális növekedési faktorokat és más olyan célpontokat gátol, amelyek a vaszkuláris homeosztázist befolyásolják, de az AOE-ra gyakorolt pontos hatása nem ismert. Az AOE-kkel ellentétben a vénás tromboembóliás események kialakulása nem tűnik dóziszfüggőnek, és a vizsgálatban való előfordulásuk megegyezett az általános malignus betegséggel rendelkező populációéval. Megjegyezendő, hogy

más TKI-kal kapcsolatban is jelentettek vaszkuláris okkluzív eseményeket.

Egy nilotinibbel végzett vizsgálatban (1) újonnan diagnosztizált CP-CML-es betegekben a kardiovaszkuláris események aránya 9,3% volt napi 2×300 mg nilotinib adása mellett, míg napi 2×400 mg dózis esetén ez az arány 15,2% volt 5 év medián követés után. Amikor a dasatinib terápiát vizsgálták (2) újonnan diagnosztizált CP-CML-es betegekben a kardiális iszkémiás események 3,9%-ban, kardiális folyadékretenció 8,5%-ban, vezetési zavarok 7,0%-ban míg tranziens iszkémiás attackok (TIA) 0,8% eséllyel fordultak elő az 5 éves utánkövetés során. Az a jelenség, hogy vaszkuláris okkluzív események alakulnak ki kü-

lönböző TKI-kezelések során arra utal, hogy ez a gyógyszercsoport valamilyen közös vaszkuláris toxicitási mechanizmussal bír.

Következtetések

Összefoglalva elmondható a PACE-vizsgálat végső eredményei alapján, hogy a ponatinib hatékony terápiának bizonyult korábbi kezelésen átesett CML-es betegek esetén. A ponatinib kezelés megkezdése körültekintő döntés eredményének kell lenni, amely mérlegeli a lehetségesen várható kockázatokat és előnyöket, különösen azon betegek esetén, akik AOE-k megnövekedett rizikójának vannak kitéve. Egy prospektív dóziskereső vizsgálat (NCT02467270, Optimizing Ponatinib

Treatment in CML [OPTIC]) folyik jelenleg 3 féle kezdő dózis (napi 45, 30, 15 mg) hatékonyságának eldöntésére, továbbá a választ mutató betegek előre meghatározott időpontokban való dózisredukciójának és a refrakter CP-CML-es betegek ponatinibbel való kezelésének biztonságosságának és hatékonyságának megítélésére.

Dr. Jóna Ádám
Debreceni Egyetem, ÁOK,
Belgyógyászati Intézet, Hematológia
Tanszék

Irodalom

1. Tasigna [package insert]. East Hanover, NJ. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2017.
2. Sprycel [package insert]. Princeton, NJ. Bristol-Myers Squibb Company; 2017.

*A cikk megjelenését az Angelini Pharma Magyarország Kft. támogatta.
A cikk tartalmát az Angelini Pharma Magyarország Kft. nem befolyásolta,
így a tartalom a vállalat álláspontjától eltérhet.*

A megjelenéshez a szerkesztett változatot a Promenade Publishing House Kft. készítette.

A szerző a végleges, szerkesztett változatot ellenőrizte és jóváhagyta.

A gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatban az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.