Większa skuteczność nilotynibu niż imatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej. Analiza aktualnych wyników badania ENESTnd i ENESTcmr

Superior efficacy of nilotinib vs imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. ENESTnd and ENESTcmr current results analysis

dr n. med. Tomasz Sacha
Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Aleksander B. Skotnicki

For non-commercial use only

STRESZCZENIE

Inhibitory kinaz tyrozynowych II generacji jako pierwszy wybór w przewlekłej białaczce szpikowej (CML) w fazie przewlekłej zwiększają skuteczność terapii i poprawiają rokowanie. Pierwotnym celem badania ENESTnd było porównanie nilotynibu z imatynibem pod względem odsetka większej odpowiedzi molekularnej uzyskiwanej po roku leczenia. Analiza wyników po zakończeniu 4-letniej obserwacji w tym badaniu wskazuje, że nilotynib ma większą skuteczność niż imatynib. Analiza wyników leczenia w zależności od odpowiedzi molekularnej po pierwszych 3 miesiącach terapii dowodzi, że uzyskanie redukcji liczby transkryptu bcr/abl do ≤ 10% koreluje z większym odsetkiem głębokich odpowiedzi molekularnych i znacznie dłuższym przeżyciem wolnym od zdarzeń i przeżyciem całkowitym. Redukcję transkryptu do ≤ 10% i ≤ 1% po 3 miesiącach leczenia uzyskało więcej otrzymujących nilotynib niż otrzymujących imatynib. Progresja następowała częściej u chorych bez redukcji transkryptu do ≤ 10% leczonych imatynibem. W badaniu ENESTcmr oceniano możliwość osiągnięcia głębokiej odpowiedzi molekularnej pod wpływem nilotynibu u chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną i z wykrywalnym transkryptem bcr/abl po ponaddwuletnim leczeniu imatynibem. Po 24 miesiącach $MR^{4,5}$ uzyskano lub transkryptu bcr/abl nie wykryto u znacząco większego odsetka chorych, u których zmieniono leczenie z imatynibu na nilotynib. Szansa na pogłębienie odpowiedzi molekularnej pod wpływem nilotynibu w okresie pomiędzy 12. a 24. miesiącem jest blisko trzykrotnie większa niż w przypadku kontynuacji terapii imatynibem. Osiągnięcie głębokiej odpowiedzi molekularnej stwarza szansę udziału większej liczby chorych na CML w badaniach nad możliwością bezpiecznego zaprzestania leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej, skuteczność nilotynibu w leczeniu CML, głęboka odpowiedź molekularna w trakcie leczenia nilotynibem, wczesna odpowiedź molekularna, wyniki badania ENESTnd i ENESTcmr

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 06.08.2025; 01:45,41

ABSTRACT

Second generation tyrosine kinase inhibitors can improve the efficacy of treatment and outcome in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. The primary endpoint of ENESTnd trial is the comparison and assessment of major molecular response rate at 12 months in patients treated with nilotinib vs imatinib. With 4 years of follow-up, nilotinib demonstrate a superior efficacy over imatinib. In patients with CML-CP, early molecular response is associated with improved outcome. The reduction of bcr/abl level to ≤ 10% at 3 months correlated with significantly higher rates of deep molecular responses and significantly improved progression-free and overall survival. More patients achieved bcr/abl ≤ 10% and ≤ 1% at 3 months on frontline nilotinib vs imatinib. In ENESTcmr trial the percentage of patients with confirmed undetectable bcr/abl transcript or deep molecular response by 12 months achieved under nilotinib therapy in patients with complete cytogenetic response and detectable bcr/abl transcript after more than two-year treatment with imatinib has been evaluated. By 24 months, significantly more patients achieved confirmed undetectable bcr/abl and $MR^{4,5}$ with switch to nilotinib. Increase in rate of undetectable bcr/abl transcript was 3 times higher on nilotinib vs imatinib from month 12 to 24. Deeper molecular responses after switch to nilotinib will probably create the possibility to participate in TKI-free remission studies for higher number of patients suffering from CML.

KEY WORDS: chronic myeloid leukemia in chronic phase, efficacy of nilotynib therapy, deep molecular response under nilotinib therapy, early molecular response, ENESTnd and ENESTcmr update

For non-commercial use only

WSTĘP

Dalsza poprawa skuteczności leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) w dobie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) możliwa jest dzięki zastosowaniu II generacji tych leków jako pierwszego wyboru. Jednym z badań oceniających skuteczność takiego sposobu leczenia jest próba kliniczna ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients*). Pierwotnym celem tego badania jest ocena odsetka większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*: $MR^{3,0}$) po 12 miesiącach leczenia nilotynibem w dawce 2 × 300 mg/24 h lub w dawce 2 × 400 mg/24 h oraz leczenia imatynibem w dawce 400 mg/24 h, jako terapiami pierwszego wyboru w przewlekłej białaczce szpikowej w fazie przewlekłej z chromosomem *Philadelphia*. Do badania zakwalifikowano 846 pacjentów leczonych w 217 ośrodkach hematologicznych w 35 krajach. Przydzielono ich losowo do 3 grup: 1. otrzymującej nilotynib w dawce 2 × 300 mg/24 h (n = 282), 2. otrzymującej nilotynib w dawce 2 × 400 mg/24 h (n = 281) i 3. otrzymującej imatynib w dawce 400 mg/24 h (n = 283). Wyniki poprzednich analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nilotynibu jako leczenia pierwszego wyboru u chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej wykazały jego dobrą tolerancję i skuteczność większą niż imatynibu [1–3]. Na podstawie tych wyników w grudniu 2011 r. nilotynib w dawce 2 × 300 mg/24 h uzyskał rejestrację jako lek pierwszego wyboru w przewlekłej białaczce szpikowej w fazie przewlekłej. Doniesienia kilku niezależnych grup badaczy wskazują, że pacjenci, którzy wcześnie uzyskują głęboką odpowiedź molekularną na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych, odnoszą z tego korzyść. Chorzy, u których w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia doszło do redukcji liczby transkryptu bcr/abl do ≤ 10%, uzyskują dłuższe przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) i przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) [4, 5]. Ponadto mają oni większe szanse na osiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) i większej odpowiedzi molekularnej [4]. W ENESTcmr (*Nilotinib Versus Standard Imatinib (400/600 mg QD) Comparing the Kinetics of Complete Molecular Response for CML-CP Pts With Evidence of Persistent Leukemia by RQ-PCR*) badana jest możliwość pogłębienia odpowiedzi molekularnej u chorych, którzy uzyskali CCyR w trakcie leczenia imatynibem, z wciąż wykrywalnym transkryptem genu BCR/ABL1 po zmianie terapii na nilotynib.

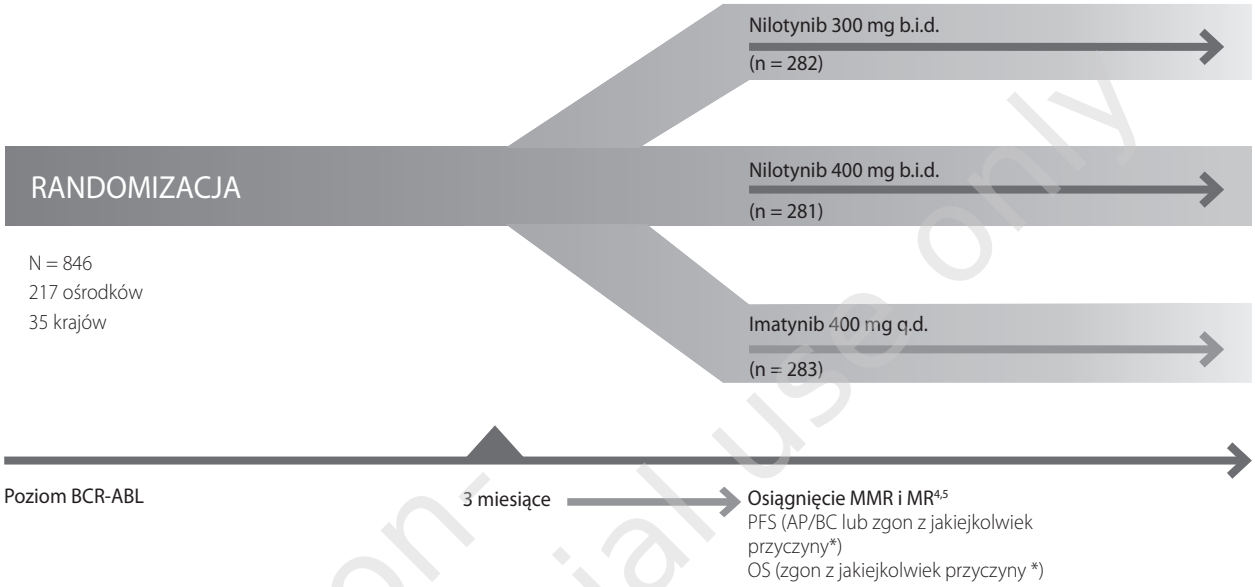
Poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki badania ENESTnd u chorych z co najmniej 4-letnim czasem obserwacji oraz badania ENESTcmr po zakończeniu 2-letniej obserwacji.

METODYKA BADANIA ENESTnd

ENESTnd jest wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniem III fazy obejmującym chorych z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową, z chromosomem *Philadelphia*, w fazie przewlekłej (ryc. 1). Ocenę skuteczności nilotynibu oparto na analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat*), obejmującej wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania, przydzielonych do trzech grup terapeutycznych.

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 06.08.2025; 01:45,41

RYCINA 1.
Schemat badania ENESTnd.



* W badaniu głównym lub w fazie przedłużonego leczenia w badaniu lub w czasie obserwacji po zaprzestaniu leczenia.
AP – faza akceleracji; BC – kryza blastyczna.
Hochhaus A. et al.: Blood 2012; 120(21): [abstract 0167].

For non-commercial use only

Oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano podczas trwania badania, informacje o progresji do fazy akceleracji (AC, *accelerated phase*) lub kryzy blastycznej (BC, *blastic phase*), a także dane dotyczące przeżycia całkowitego zbierano prospektywnie w odstępach 3-miesięcznych, także podczas okresu obserwacji chorych po zakończeniu leczenia. Wpływ wczesnej odpowiedzi molekularnej na wyniki leczenia oceniano u chorych otrzymujących nilotynib w dawce 2 × 300 mg/24 h lub imatynib w dawce 400 mg/24 h, którzy zostali podzieleni na trzy grupy w zależności od stopnia redukcji liczby transkryptu bcr/abl po pierwszych 3 miesiącach terapii: ≤ 1%, od > 1% do ≤ 10%, > 10%. W analizie nie uwzględniano chorych, którzy po 3 miesiącach leczenia uzyskali MMR (25 spośród otrzymujących nilotynib, 2 spośród leczonych imatynibem) lub MR^{4,5} (1 leczony nilotynibem).

METODY STATYSTYCZNE

Odsetki odpowiedzi przedstawiane są w odpowiednich punktach czasowych, co oznacza, że chory z odpowiedzią uzyskaną w danym punkcie czasowym lub przed jest zaliczany do odpowiadających na leczenie. Różnice w odsetkach odpowiedzi między grupami analizowano przy użyciu 2-stronnego stratyfikowanego testu Cochrana–Mantela–Haenszela. Przeżycia wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*), progresji i przeżycia całkowite analizowano metodą Kaplana–Meiera. Do porównania obu grup używano stratyfikowanego testu log-rank.

WYNIKI ENESTnd

Skuteczność kliniczna

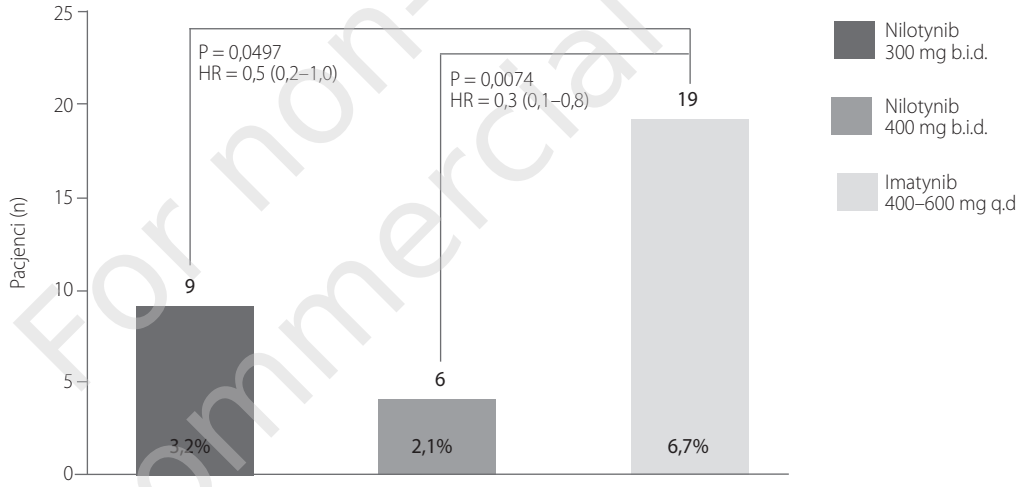
Istotnym parametrem charakteryzującym skuteczność danej terapii jest możliwość kontynuowania rozpoczętego leczenia. Wpływ na odsetek chorych, którzy otrzymują zaplanowane leczenie, ma zarówno skuteczność ocenianego leku, jak i jego tolerancja. Po 4 latach trwania badania ENESTnd nadal otrzymuje leczenie 66% chorych przyjmujących nilotynib w dawce 2 × 300 mg/24 h, 69% przyjmujących dawkę 2 × 400 mg/24 h i 57% chorych otrzymujących imatynib. Do przerwania leczenia i kontynuacji badania w tzw. badaniu rozszerzonym (umożliwiającym zmianę leku w przypadku np. odpowiedzi suboptymalnej) doszło tylko u 1,1% chorych z grupy nilotynibu w dawce 2 × 400 mg/24 h (grupa 2), u 8,5% chorych otrzymujących nilotynib w dawce 2 × 300 mg/24 h (grupa 1) i u 14,5% leczonych imatynibem (grupa 3). W tej ostatniej grupie zanotowano więcej przypadków progresji choroby (3,5%) niż w grupach 1 (0,7%) i 2 (1,4%), a także więcej odpowiedzi suboptymalnych i oporności na leczenie, co spowodowane było m.in. wystąpieniem nowych mutacji domeny kinazy ABL (istotnie częściej pojawiających się w grupie imatynibu). Odsetek chorych, u których doszło do transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, był największy wśród leczonych imatynibem (4,2%) i istotnie statystycznie wyższy niż wśród otrzymujących nilotynib w dawce 2 × 400 mg/24 h (1,1%) i w dawce 2 × 300 mg/24 h (0,7%). Róż-

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 06.08.2025; 01:45,41

nica była jeszcze większa, jeśli za transformację uznawano wykrycie ewolucji klonalnej (ryc. 2). Należy podkreślić, że nie pojawił się żaden nowy przypadek transformacji między analizą po 2 latach a analizą po 4 latach trwania badania, poza jednym w grupie 1, w którym doszło do ewolucji klonalnej. Różnice na korzyść otrzymujących nilotynib utrzymywały się także po wzięciu pod uwagę wszystkich progresji pojawiających się w trakcie badania, jak również po zakończeniu leczenia w jego ramach. ENESTnd jest jedynym badaniem III fazy zbierającym prospektywnie informacje na temat odsetka progresji u chorych po zakończeniu leczenia w jego przebiegu.

nych (MR[4] oraz MR[4,5]). Różnice na korzyść nilotynibu w porównaniu z imatynibem pod względem odsetka tych odpowiedzi po roku leczenia są stabilne i utrzymują się także w 4-letniej analizie, wynosząc odpowiednio 18–24% i 14–17%, niezależnie od średniej wartości wskaźnika Sokala obliczonego dla każdej z grup. W obu grupach otrzymujących nilotynib ryzyko zgonu z powodu CML w toku 4-letniej obserwacji było mniejsze w przybliżeniu o 62–70% niż w grupie leczonej imatynibem. Nieco mniejszą redukcję ryzyka zgonu z jakiejkolwiek przyczyny w porównaniu z chorymi leczonymi imatynibem odnotowano u otrzymujących nilotynib w dawce 2 × 300 mg/24 h (p = 0,046).

RYCINA 2.
Progresja do fazy akceleracji/kryzy blastycznej podczas leczenia imatynibem i nilotynibem.



HR - hazard ratio.
W badaniu głównym lub w fazie przedłużonego leczenia lub po zaprzestaniu udziału w badaniu.

Współczynnik/wskaźnik progresji do faz AP/BC był niższy wśród pacjentów leczonych nilotynibem w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali imatynib z włączeniem wszystkich przypadków progresji, jakie wystąpiły w czasie badania (w badaniu głównym lub w fazie przedłużonego leczenia w badaniu lub po zaprzestaniu udziału w badaniu).

– ENESTnd jest jedynym rejestracyjnym badaniem III fazy, w którym w sposób prospektywny zbierane są informacje na temat zdarzeń progresji, jakie występują po zakończeniu leczenia.

Nie obserwowano nowych przypadków progresji do faz AP/BC po zakończeniu leczenia w badaniu głównym od czasu 3-letniej analizy.

Odpowiedzi molekularne

Skumulowany odsetek większej odpowiedzi molekularnej (MMR) po 48 miesiącach był istotnie statystycznie wyższy w obu grupach otrzymujących nilotynib niż u leczonych imatynibem i wynosił dla grup 1, 2 i 3 odpowiednio: 76%, 73% i 56%. Odpowiedź molekularną uzyskiwano znacznie wcześniej u leczonych nilotynibem i była ona głębsza w każdym z analizowanych punktów czasowych. W analizie odsetka uzyskanej MMR po roku badania różnica na korzyść nilotynibu wynosiła 24–28%, a po 48 miesiącach nadal była istotna i wynosiła 17–20%. Podobna prawidłowość dotyczyła także głębszych odpowiedzi molekular-

Wpływ wczesnej odpowiedzi molekularnej na wyniki leczenia

Redukcję liczby transkryptu bcr/abl do ≤ 10% po pierwszych 3 miesiącach terapii uzyskało znamiennie więcej leczonych nilotynibem niż imatynibem (90,7% vs 66,7%). Ponadto w obrębie tej grupy większość (56,2%) otrzymujących nilotynib osiągnęła redukcję do ≤ 1%. Wśród leczonych imatynibem redukcję liczby transkryptu do ≤ 1% osiągnęło tylko 16,3% (ryc. 3). Skumulowane odsetki osiągniętej MMR po pierwszym i drugim roku leczenia nilotynibem były uzależnione od stopnia redukcji liczby transkryptu bcr/abl po pierwszych 3 miesiącach terapii i wynosiły

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 06.08.2025; 01:45,41

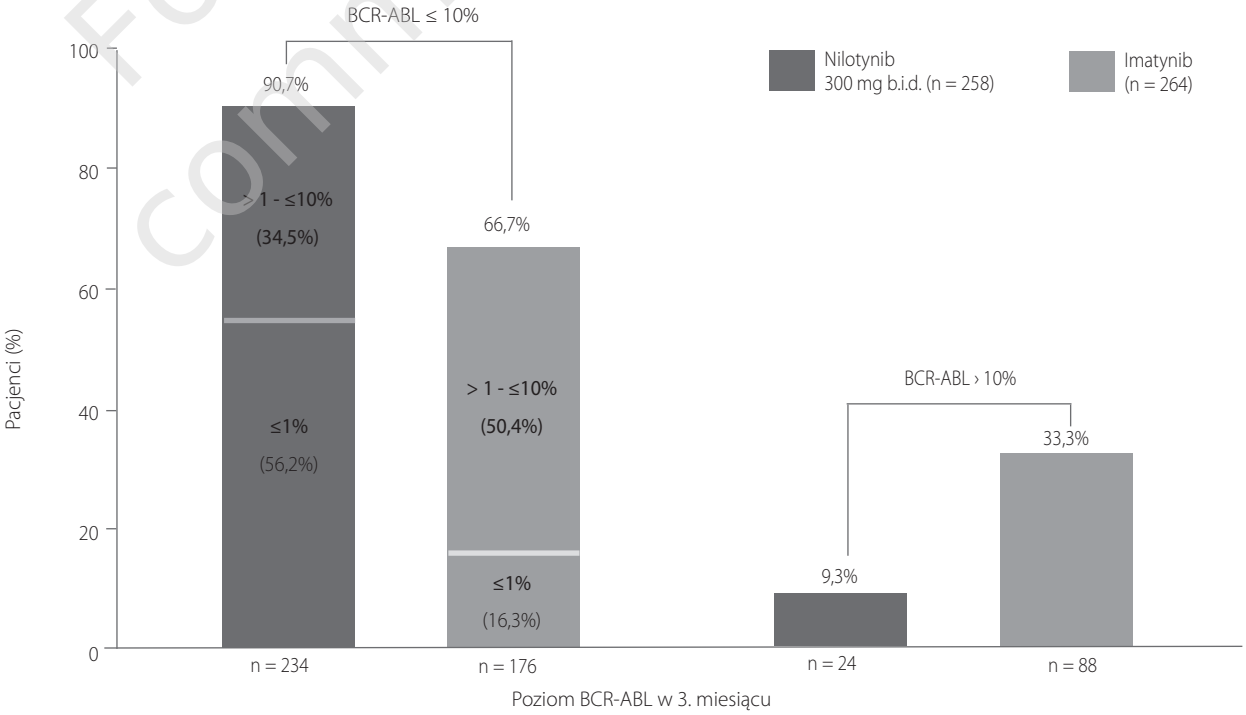
76%, 40%, 4% po pierwszym i 89%, 67% i 29% po drugim roku leczenia w grupach z liczbą transkryptu odpowiednio: ≤ 1%, od > 1% do ≤ 10%, > 10% (różnice istotne statystycznie). Powyższą prawidłowość odnotowano także w grupie otrzymującej imatynib. Różnice w skumulowanych odsetkach uzyskiwanej głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR[4,5]) po 36 i 48 miesiącach badania były jeszcze wyraźniejsze. Uzyskało ją tylko 4% leczonych nilotynibem i 5% otrzymujących imatynib, którzy po 3 miesiącach leczenia nie osiągnęli redukcji liczby transkryptu do ≤ 10%. W grupach pacjentów z liczbą transkryptu: ≤ 1% i od > 1% do ≤ 10% wśród otrzymujących nilotynib została ona osiągnięta odpowiednio przez 50% i 18% po 36 miesiącach oraz 58% i 28% po 48 miesiącach leczenia. Istotne statystycznie różnice zaobserwowano także w zakresie osiąganych PFS i OS. Zależały one od stopnia redukcji transkryptu po 3 miesiącach (≤ 10% vs > 10%), zarówno podczas leczenia nilotynibem, jak i imatynibem. Przeżycie wolne od progresji w grupie leczonej nilotynibem wynosiło 95,2% vs 82,9%, a przeżycie całkowite 96,7% vs 86,7%, odpowiednio dla grupy z redukcją do ≤ 10% i dla grupy z redukcją do > 10%. PFS w grupie leczonych imatynibem wynosiło 97,7% vs 82,6%, a OS 98,9% vs 83,6%, dla grup z redukcją do ≤ 10% i dla grup z redukcją do > 10%.

Niezwykle istotne jest odnotowanie, co działo się z pacjentami, którzy nie uzyskali redukcji liczby transkryptu do ≤ 10% po pierwszych 3 miesiącach leczenia. W ocenie liczby transkryptu po 6 miesiącach terapii redukcja do ≤ 10% nastąpiła u 79,2% otrzymujących nilotynib i 54,5% leczonych imatynibem. Do progresji choroby do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej doszło u 8,3% leczonych nilotynibem i 15,9% otrzymujących imatynib. Co warte podkreślenia, do połowy przypadków progresji doszło wcześnie – pomiędzy 3. a 6. miesiącem leczenia. Znakomitą większość (73,7%) wszystkich leczonych imatynibem, jacy ulegli progresji w toku badania, stanowili chorzy, którzy nie uzyskali redukcji liczby transkryptu do ≤ 10% po pierwszych 3 miesiącach leczenia nim [6].

Tolerancja

Toksyczność hematologiczna w stopniu 3./4. we wszystkich trzech grupach chorych była porównywalna, jedynie neutro-

RYCINA 3.
Redukcja liczby transkryptu BCR/ABL po 3 miesiącach leczenia.

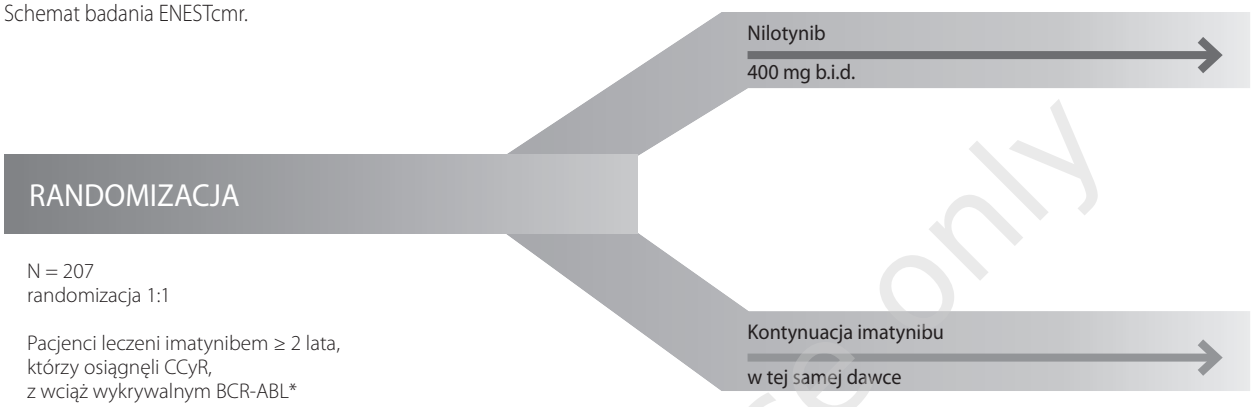


Powody braku oceny próbek włączonych do analizy:
– atypowy transkrypt: 5 pacjentów leczonych nilotynibem, 2 pacjentów leczonych imatynibem
– próbki utracone/zaginione: 4 pacjentów leczonych nilotynibem, 5 pacjentów leczonych imatynibem
– zaprzestanie leczenia: 15 pacjentów (w tym 1 progresja) leczonych nilotynibem, 12 pacjentów (w tym 1 progresja) leczonych imatynibem.

*Wyliczone na podstawie całkowitej liczby pacjentów z ocena PCR w 3, miesiącu.
Hochhaus A, et al. Blood. 2012; 120(21): [abstract 0167].

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 06.08.2025; 01:45,41

RYCINA 4.
Schemat badania ENESTcmr.



PUNKTY KOŃCOWE	
Pierwszorzędowe	Drugorzędowe
• Niewykrywalny transkrypt BCR/ABL (wynik potwierdzony w 2 kolejnych badaniach) w ciągu 12 miesięcy obserwacji	• Odpowiedź molekularna ($MR^{4,5}$, niewykrywalny BCR-ABL) • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, event-free survival) • Bezpieczeństwo

* Oznaczany metodą RQ-PCR z czułością ≥ 4,5 log, RQ-PCR – real-time quantitative polymerase chain reaction.

Hughes T.P. et al.: Switching to nilotinib is Associated with Continued Deeper Molecular Responces in CML CP patients With Minimal Residual Disease after ≥2 Years on imatynib ENESTcmr 2 years follow up results. Blood 2012; 120(21): [abstract 0694].
[online: http://www.primeoncology.org/online_education/heme/2012/atl_vp_exus/cml/694.aspx].

For non-commercial use only

penia występowała najczęściej (21%) u chorych otrzymujących nilotynib w dawce 2 × 400 mg/24 h. W tej grupie obserwowano także większy niż w pozostałych odsetek podwyższenia stężenia lipazy, bilirubiny całkowitej, aktywności AST i stężenia glukozy we krwi obwodowej. Epizod choroby niedokrwiennej odnotowano u 5,1% i 3,9% leczonych nilotynibem w dawkach odpowiednio 2 × 400 mg i 2 × 300 mg/24 h oraz u 1,1% otrzymujących imatynib. Zaburzenie przepływu w naczyniach obwodowych wystąpiło u ok. 1% leczonych nilotynibem, u jednego chorego doprowadziło do całkowitego zablokowania przepływu krwi w kończynie dolnej i do zaprzestania leczenia. Odsetek zdarzeń niepożądanych lub zaburzeń w badaniach laboratoryjnych był największy w grupie 2, otrzymujących nilotynib w dawce 2 × 400 mg/24 h (16,4%), mniejszy był wśród otrzymujących imatynib (11,4%), a najmniejszy u leczonych nilotynibem w dawce 2 × 300 mg/24 h (9,9%).

Podsumowanie

Wyniki analiz przeprowadzonych u pacjentów, którzy zakończyli 4-letnią obserwację w ramach badania ENESTnd, wskazują na większą skuteczność nilotynibu niż imatynibu, wyrażającą się mniejszym odsetkiem progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, większym odsetkiem uzyskiwanych odpowiedzi molekularnych MR^3, MR^4 i $MR^{4,5}$ oraz większymi odsetkami PFS, EFS i OS w grupie otrzymujących nilotynib w dawce 2 × 400 mg/24 h. Nowe mutacje domeny kinazy ABL pojawiały się rzadziej u leczonych nilotynibem niż u leczonych imatynibem. Analiza wyników leczenia w zależności od wczesnej odpowiedzi molekularnej, ocenianej po pierwszych 3 miesiącach, wykazała, że uzyskanie redukcji liczby transkryptu ≤ 10% koreluje z większymi odsetkami osiąganych MMR i $MR^{4,5}$ oraz ze znacznie dłuższymi PFS i OS. Pacjenci uzyskujący głęboką odpowiedź molekularną po pierwszych 3 miesiącach terapii (bcr/abl ≤ 1%) mają bardzo duże szanse na osiągnięcie $MR^{4,5}$ – odpowiedzi stanowiącej kluczowe kryterium kwalifikujące do prób klinicznych oceniających szansę osiągnięcia remisji wolnej od leczenia. Redukcję transkryptu do ≤ 10% i ≤ 1% po 3 miesiącach leczenia uzyskało więcej otrzymujących nilotynib niż otrzymujących imatynib. Wśród pacjentów, którzy po pierwszych 3 miesiącach leczenia nie uzyskali redukcji liczby transkryptu do ≤ 10%, taką redukcję w toku dalszego leczenia (wg oceny po 6 miesiącach) osiągnęło więcej chorych leczonych nilotynibem niż imatynibem, natomiast do progresji choroby do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej wśród tych pacjentów dochodziło częściej w grupie otrzymującej imatynib niż nilotynib. Profil toksyczności badanych leków był zgodny z raportowanym poprzednio po analizie 3-letniej obserwacji ENESTnd. Duży odsetek chorych leczonych nilotynibem, którzy uzyskali odpowiedź molekularną

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 06.08.2025; 01:45,41

MR[4,5], może w przyszłości skutkować kwalifikacją wielu z nich do badań klinicznych oceniających częstość trwałych remisji wolnych od leczenia. Powyższe wyniki analiz przeprowadzonych po 4 latach trwania badania ENESTnd wspierają z całą pewnością koncepcję podawania nilotynibu jako leczenia pierwszego wyboru chorym z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej w celu poprawy skuteczności terapii, co stwarza szansę na wyleczenie dla znaczącej grupy chorych.

Możliwość osiągnięcia głębokiej odpowiedzi molekularnej pod wpływem nilotynibu u chorych z CCyR i z wykrywalnym transkryptem bcr/abl po ponaddwuletnim leczeniu imatynibem – wyniki badania ENESTcmr po zakończeniu 2-letniej obserwacji.

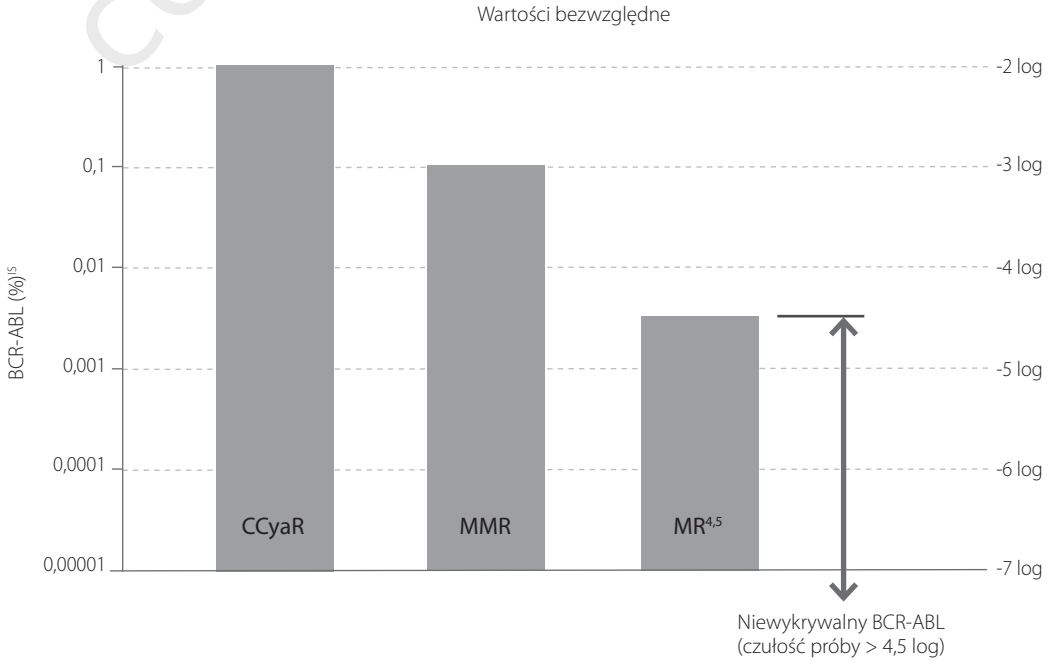
METODYKA BADANIA ENESTcmr

ENESTcmr jest wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniem III fazy obejmującym 207 chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, z chromosomem *Philadelphia*, w fazie przewlekłej, leczonych imatynibem przez ponad dwa lata, którzy uzyskali CCyR, a transkrypt genu BCR/ABL jest wciąż wykrywalny (ryc. 4) [7]. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej nilotynib w dawce 2 × 400 mg/24 h i do grupy kontynuującej leczenie imatynibem w dotychczasowej dawce. Randomizację stratyfikowano pod kątem długości leczenia imatynibem (≤ 36 miesięcy lub > 36 miesięcy) i leczenia interferonem α (bez IFN-α, ≤ 12 miesięcy lub > 12 miesięcy). Pierwotnym punktem końcowym był odsetek chorych z potwierdzonym w dwóch kolejnych badaniach RQ-PCR niewykrywalnym (przy czułości testu RQ-PCR na poziomie ≥ 4,5 log) transkryptem bcr/abl po 12 miesiącach leczenia. Wtórne punkty końcowe obejmowały odsetek chorych z odpowiedzią molekularną MR[4,5]/niewykrywalnym transkryptem bcr/abl wśród pacjentów bez takiej odpowiedzi w chwili rozpoczęcia badania, długość przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych (EFS) i tolerancję leczenia. Badania RQ-PCR wykonywano co 3 miesiące w wystandaryzowanym laboratorium centralnym, gdzie wykrywano chorobę resztkową (ryc. 5).

WYNIKI ENESTcmr

Po 24 miesiącach badania (podobnie jak po 12 miesiącach) transkryptu bcr/abl nie wykryto u znacząco większego odsetka otrzymujących nilotynib (22,1%) niż otrzymujących imatynib (8,7%) (p = 0,0087). Zwiększenie odsetka chorych z niewykrywalnym transkryptem bcr/abl pomiędzy 12. a 24. miesiącem był 3-krotnie większy w grupie otrzymujących nilotynib (9,6%) niż w grupie imatynibu (2,9%). W grupach bez odpowiedzi molekularnej MR[4,5]/niewykrywalnego transkryptu bcr/abl w chwili rozpoczęcia badania odsetek tych odpowiedzi po 24 miesiącach trwania ENESTcmr był statystycznie istotnie większy wśród otrzymujących nilotynib niż wśród otrzymujących imatynib i wynosił odpowiednio 42,9% vs 20,8% dla odpowiedzi MR[4,5]

RYCINA 5.
Definicje odpowiedzi molekularnych.



Hughes T.P. et al.: Blood 2012; 120(21): [abstract 0694].

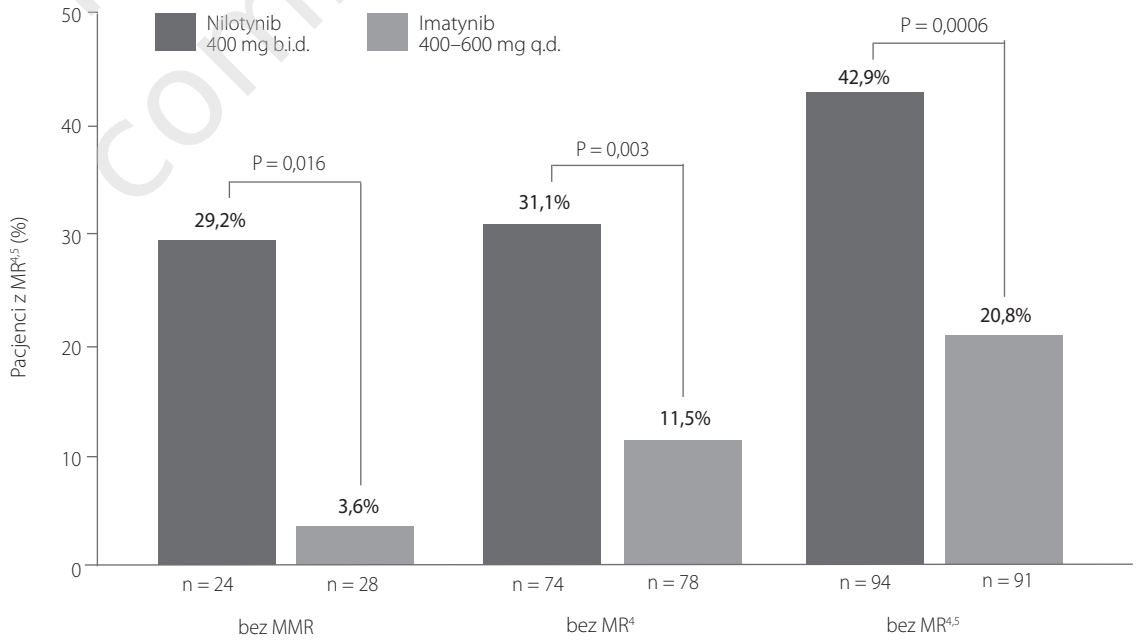
© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from
https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 06.08.2025; 01:45,41

i 31,7% vs 17% dla niewykrywalnego transkryptu bcr/abl. Różnica w skumulowanym odsetku odpowiedzi $MR^{4,5}$ między nilotynibem a imatynibem po 12 miesiącach wynosiła 19,2% i wzrosła do 22,1% na korzyść nilotynibu po 24 miesiącach badania. Podobna tendencja obserwowana była dla różnic w skumulowanym odsetku chorych z niewykrywalnym transkryptem bcr/abl – po 12 miesiącach wynosiła ona 10,8% i powiększyła się do 14,7% na korzyść nilotynibu po 24 miesiącach trwania ENESTcmr. U pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia badania nie osiągnęli MMR/odpowiedzi $MR^{4,5}$, odsetki uzyskanej po 24 miesiącach leczenia nilotynibem MMR i $MR^{4,5}$ były istotnie statystycznie wyższe niż u chorych otrzymujących imatynib i wynosiły odpowiednio 83,3% vs 53,6% (p = 0,0342%) oraz 29,2% vs 3,6% (p = 0,016%). Odsetki uzyskanej $MR^{4,5}$ po 24 miesiącach trwania ENESTcmr były istotnie statystycznie wyższe u otrzymujących nilotynib niż u otrzymujących imatynib, zarówno u pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie uzyskali MMR (29,2% vs 3,6%) (p = 0,016%), u tych bez osiągniętej MR^4 (31,1% vs 11,5%) (p = 0,003%), jak i u chorych bez uzyskanej $MR^{4,5}$ (42,9% vs 20,8%) (p = 0,0006%) (ryc. 6). Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Nie odnotowano żadnego przypadku progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej w okresie pomiędzy analizą po 12 a analizą po 24 miesiącach trwania ENESTcmr [7].

Tolerancja

U leczonych nilotynibem w pierwszych miesiącach terapii pojawiały się działania niepożądane, jednak miały one charakter przejściowy i łatwo poddawały się leczeniu. Terapię przerwało 23% leczonych nilotynibem i 9% leczonych imatynibem. Połowa zdarzeń niepożądanych wiodących do zaprzestania leczenia nilotynibem miała 1.–2. stopień ciężkości. Ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiły się u 5% chorych leczonych nilotynibem. Większość działań niepożądanych w każdym stopniu ciężkości oraz w stopniach 3./4. związanych z badanymi lekami (zarówno nilotynibem, jak i imatynibem) pojawiała się w pierwszym okresie badania (0–12 miesięcy), ich częstość w okresie od 12. do 24. miesiąca była znacznie mniejsza. Niedokrwistość w 3./4. stopniu ciężkości odnotowano u nieco większego odsetka otrzymujących nilotynib (5% vs 2%), natomiast małopłytkowość i neutropenia w tym stopniu pojawiły się tylko u leczonych imatynibem (odpowiednio u 1% i u 4%). U otrzymujących

RYCINA 6.
Odsetki uzyskiwanej odpowiedzi $MR^{4,5}$ w zależności od odpowiedzi w chwili rozpoczęcia badania.



Niezależnie od wyjściowej odpowiedzi zmiana terapii z imatynibu na nilotynib prowadzi do osiągania głębokiej odpowiedzi molekularnej u znamiennie większego odsetka pacjentów niż u otrzymujących imatynib.

Hughes T.P. et al.: Switching to nilotinib is Associated with Continued Deeper Molecular Responces in CML CP patients With Minimal Residual Disease after ≥2 Years on imatynib ENESTcmr 2 years follow up results. Blood 2012; 120(21): [abstract 0694]. [online: http://www.primeoncology.org/online_education/heme/2012/atl_vp_exus/cml/694.aspx].

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 06.08.2025; 01:45,41

nilotynib częściej obserwowano wzrost stężenia bilirubiny całkowitej i lipazy w stopniu ciężkości 3. lub 4. (odpowiednio u 5% vs 0% i u 5% vs 1%), natomiast zaburzenia stężenia fosforu, potasu i magnezu w surowicy krwi w stopniu ciężkości 3. lub 4. częściej towarzyszyły leczeniu imatynibem (odpowiednio 17% vs 8%, 1% vs 0% i 1% vs 0%) [7].

Podsumowanie

Po 24 miesiącach trwania badania ENESTcmr transkryptu bcr/abl nie wykryto u znacząco większego odsetka chorych, u których zmieniono leczenie na nilotynib (22% vs 9%) (p = 0,0087). Odpowiedź $MR^{4,5}$ po 24 miesiącach uzyskano także u znamiennie większego odsetka otrzymujących nilotynib (43%) niż imatynib (21%) (p = 0,0006). Spośród chorych, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie osiągnęli MMR, odpowiedź $MR^{4,5}$ uzyskano u 29% leczonych nilotynibem i u 4% otrzymujących imatynib (p = 0,016). Szansa na istotne pogłębienie odpowiedzi molekularnej (transkrypt niewykrywalny) pod wpływem nilotynibu w porównaniu z kontynuacją terapii imatynibem jest blisko trzykrotnie większa w okresie pomiędzy 12. a 24. miesiącem obserwacji w tym badaniu. Różnice w odsetkach uzyskiwanych głębokich odpowiedzi molekularnych ($MR^{4,5}$/transkrypt niewykrywalny) na korzyść nilotynibu osiągają w każdym przypadku istotność statystyczną i u chorych z CCyR, u których dokonano zmiany leczenia na nilotynib, pojawiają się niezależnie od tego, czy podczas uprzedniego leczenia imatynibem uzyskano MMR. Głębsze odpowiedzi molekularne osiągane u pacjentów po zmianie leczenia z imatynibu na nilotynib dają szansę wzięcia udziału w badaniach nad odstawieniem inhibitorów kinaz tyrozynowych większej liczbie chorych, a w grupach biorących udział w takich próbach klinicznych mogą przyczynić się do zwiększenia odsetka długotrwałych przeżyć wolnych od nawrotu choroby.

For non-commercial use only

Piśmiennictwo

1. Saglio G., Dong-Wook Kim D.W., Issaragrisi S. et al.: Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 2251-2259.
2. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. et al.: Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial Lancet Oncol. 2011; 12: 841-851.
3. Larson R.A., Hochhaus A., Hughes T.P. et al.: Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia 2012; 26: 2197-2203.
4. Marin D., Hedgley C., Clark R.E. et al.: Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first--line dasatinib. J. Clin. Oncol. 2012; 30(3): 232-238.
5. Hanfstein B., Mueller M.C., Hehlmann R. et al.: Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia 2012; 26: 2096-2102.
6. Hochhaus A., Hughes T.P., Saglio G. et al.: Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Based On Early Molecular Response and Factors Associated with Early Response: 4-Year Follow-up Data From Enestnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed Patients). Blood 2012; 120(21): [streszczenie 0167].
7. Hughes T.P., Lipton J.H., Spector N. et al.: Switching to Nilotinib Is Associated With Continued Deeper Molecular Responses in CML-CP Patients With Minimal Residual Disease After ≥ 2 Years on Imatinib: ENESTcmr 2-Year Follow-up Results. Blood 2012; 120(21): [streszczenie 0694].

Adres do korespondencji:
dr n. med. Tomasz Sacha
Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
tel.: (12) 424-76-00
fax: (12) 424-74-26
e-mail: sachatom@gmail.com

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 06.08.2025; 01:45,41