

Nilotinib nella leucemia mieloide cronica: un approccio globale

Mario Annunziata¹

Gli inibitori di tirosin chinasi (TKI) hanno profondamente rivoluzionato l'approccio terapeutico ai pazienti affetti da leucemia mieloide cronica, modificando il decorso abituale della malattia e migliorando sensibilmente la qualità di vita dei pazienti stessi. Imatinib è stato il primo di questa classe di farmaci a mostrarsi in grado di bloccare l'attività e la proliferazione di Bcr-abl e di indurre apoptosi nelle cellule che esprimono tale trascritto. Prima di imatinib il trattamento di scelta in pazienti con nuova diagnosi di leucemia mieloide cronica era l'interferone α , in pazienti candidabili, il trapianto allogenico. Nei primi anni 2000 lo studio IRIS (*International Randomized Study of interferon and STI571*), un trial randomizzato di fase III, ha evidenziato in maniera inequivocabile i vantaggi di imatinib rispetto a quello che fino ad allora era considerato il *gold standard* terapeutico, interferone + citarabina. La percentuale stimata di risposte citogenetiche complete a 18 mesi si aggirava intorno al 76% nel braccio imatinib contro il 14% del braccio interferone e citarabina ($P < 0,001$); la sopravvivenza libera da progressione a fase accelerata o blastica era 96% contro 91%. L'analisi a 5 anni dello studio IRIS ha evidenziato 87% di risposte citogenetiche complete, 83% di *Progression free survival* e 89% di *Overall survival* tra i pazienti randomizzati a imatinib. Questo studio inoltre, ha il merito di avere un lungo follow up; l'analisi a 8 anni ha aggiunto ulteriori importanti dati, tra cui il rischio di progressione che rimane estremamente basso nei pazienti che rispondono a imatinib; le progressioni sono state osservate nei primi 5

anni di malattia, nella misura del 1,5%, 2,8%, 1,8%, 0,9%, 0,5% per anno, diventando poi trascurabili negli anni successivi. Da sottolineare che nessun paziente che otteneva la risposta molecolare completa al 12° mese di trattamento con imatinib è successivamente progredito.

Nonostante questi risultati sorprendenti una parte di pazienti può evidenziare nel corso del trattamento una resistenza primaria o, più frequentemente secondaria, a imatinib; una minima parte, inferiore al 4%, deve sospendere definitivamente per comparsa di effetti collaterali. I dati a lungo termine dello studio citato indicano infatti che circa il 60% dei pazienti ha raggiunto e mantenuto la remissione citogenetica completa. In questi ultimi anni numerosi autori hanno studiato attentamente i meccanismi alla base della resistenza a imatinib; tra questi le mutazioni puntiformi di ABL sono quelli maggiormente analizzati. Ne sono state descritte ad oggi oltre 90, alcune più frequenti di altre, riscontrate nel 30-50% dei resistenti.

Per cercare di superare i meccanismi di resistenza sono stati sviluppati i cosiddetti inibitori di tirosin chinasi di seconda generazione; nilotinib e dasatinib sono stati i primi a essere approvati nella seconda metà degli anni 2000 per pazienti affetti da leucemia mieloide cronica, in differenti fasi di malattia, resistenti e/o intolleranti a imatinib. Nilotinib in particolare è stato sviluppato a partire dalla molecola di imatinib, ottimizzando il legame con Bcr-abl e consentendo di superare i meccanismi di resistenza. In studi di fase II/III condotti su pazienti resistenti o intolleranti alla prima linea, nilotinib

¹ Divisione di Ematologia con Trapianto, Azienda Ospedaliera Cardarelli, Napoli

Disclosure

Supplemento realizzato con il contributo di Novartis S.p.A.

ha dimostrato, a un follow up di 24 mesi, 59% di risposte citogenetiche maggiori, e tra queste il 44% complete, e la sopravvivenza globale intorno all'87%. Anche in fase accelerata nilotinib si è dimostrato efficace, facendo registrare il 32% di risposte citogenetiche maggiori e l'80% di sopravvivenza globale a 12 mesi.

Prima della comparsa degli inibitori di seconda generazione l'alternativa per pazienti con risposta sub-ottimale o resistenti, era rappresentata dalla *dose escalation* di imatinib, a 600/800 mg die. Tale opzione però, nella pratica clinica si è rivelata poco valida perché gravata da elevata tossicità che, a sua volta, inficiava il risultato terapeutico. I dati di una serie di studi riflettono in pieno tali esperienze cliniche, confermando la superiorità degli inibitori di seconda generazione rispetto alle alte dosi di imatinib nei pazienti resistenti. Il caso clinico presentato da Porrini e Montefusco, in questo supplemento di *Clinical Management Issues*, è esplicativo in tal senso; ad un giovane uomo in risposta sub-ottimale per assenza di risposta molecolare a 18 e 24 mesi dall'inizio delle dosi standard di imatinib, veniva somministrata la dose di 800 mg/die. Nonostante la ottima compliance del paziente e nonostante l'assenza di mutazioni puntiformi, al 36° mese si riscontrava un notevole aumento del trascritto; la diversione terapeutica con nilotinib a 800 mg die permetteva di raggiungere la risposta molecolare maggiore a soli 3 mesi, e la risposta molecolare completa a 24 mesi, mantenuta poi nel tempo.

I successivi casi descritti mettono in evidenza un ulteriore aspetto nell'uso degli inibitori di tirosin chinasi: la tossicità. La tollerabilità degli inibitori va costantemente tenuta in considerazione, essendo strettamente connessa alla compliance, che a sua volta rientra tra i meccanismi di resistenza.

Caocci e colleghi descrivono il successo terapeutico ottenuto con nilotinib in un paziente di 74 anni, in terza linea di terapia, con precedenti gravi tossicità da TKI. Il paziente ha presentato tossicità extraematologica con eritema maculo-papulare di grado 3 in corso di imatinib, e successivamente ginecomastia e poi versamento pleurico in corso di dasatinib; l'impiego di nilotinib alla dose di 600 mg die, ha permesso di ottenere una remissione molecolare persistente senza comparsa di alcun effetto collaterale. Il caso descritto confer-

ma inoltre i dati derivati dagli studi clinici di registrazione di nilotinib in seconda linea, in cui non è presente cross reattività con imatinib, e conferma l'efficacia e la buona tollerabilità di nilotinib anche in pazienti anziani, come recenti lavori suggeriscono.

L'assenza di effetti collaterali indotti da nilotinib in pazienti con tossicità conseguente a precedente terapia è ben evidenziato anche dal caso presentato da Russo; una donna con una diagnosi di lunga data di leucemia mieloide cronica sperimentava una tardiva tossicità ematologica di grado severo accompagnata da neuropatia periferica in corso di terapia con interferone alfa-2b, a dispetto della riduzione di dose e della ottima risposta molecolare. Lo switch a nilotinib permetteva di mantenere la risposta molecolare completa senza alcun effetto collaterale. Il caso assume maggior rilievo in quanto, rispetto a imatinib, non esistono in letteratura molti casi riportati di somministrazione di nilotinib in seconda linea dopo interferone.

Sulla scorta degli studi di seconda linea, gli inibitori di seconda generazione sono stati valutati anche in pazienti in fase cronica all'esordio, permettendo così la registrazione di nilotinib e dasatinib come farmaci di prima linea. Il primo studio in ordine di tempo è stato il GIMEMA, in cui 73 pazienti ricevevano nilotinib 400 mg due volte al dì, e ottenevano alti tassi di risposta citogenetica e molecolare, rispettivamente, 96% e 85%, ad un anno. Il successivo studio registrativo ENESTnd ha messo a confronto, in pazienti in fase cronica all'esordio di malattia, imatinib a dose standard verso nilotinib a due schedule di trattamento, 300 mg o 400 mg due volte al giorno. L'endpoint primario dello studio è stato largamente raggiunto, con il 44% dei pazienti che ottenevano una risposta molecolare maggiore a 12 mesi contro 22% di quelli nel braccio imatinib. Il dato è tanto più importante in quanto è ottenuto indipendentemente dal rischio Sokal all'esordio; inoltre le differenze si mantenevano significative anche valutando le sole risposte molecolari profonde, MR4 e MR4,5 (rispettivamente 20% vs 6%, 11% vs 1%). Un follow up dello studio più lungo ha permesso di valutare anche un tasso di progressioni in fase avanzata di malattia significativamente più basso nel gruppo di pazienti in trattamento con nilotinib, e ha dimostrato che la comparsa di recidive avviene nei primi 2 anni di trattamento diventando poi trascurabili. La profondità della risposta a nilotinib si affian-

ca inoltre alla rapidità della risposta, infatti il tasso di risposte molecolari maggiori o più profonde nei primi 12 mesi di trattamento risulta significativamente più alto nel gruppo trattato con nilotinib. Recenti studi dimostrano come la rapidità della risposta sia un fattore predittivo dell'outcome del paziente. Marin e coll. e Hanfstein e coll., su casistiche differenti in pazienti in trattamento con imatinib, giungono alle stesse conclusioni: bassi livelli di trascritto dopo 3 e 6 mesi di terapia correlano con la progressione di malattia e con la sopravvivenza globale. Il caso clinico presentato da Sessa e colleghi è emblematico della efficacia del nilotinib in prima linea, in termini di profondità e rapidità di risposta. Nilotinib alla dose standard di 600 mg die è stato somministrato ad un

paziente di 63 anni a rischio Sokal intermedio, il quale ottiene la risposta citogenetica al terzo mese di terapia, la molecolare maggiore al sesto e la MR4 al nono mese, senza sperimentare effetti collaterali rilevanti. Da rilevare inoltre che il paziente all'esordio presentava, accanto alla leucocitosi, una cospicua trombocitosi (PLT 900.000/mm³), e ha ottenuto una rapida normalizzazione dei valori dell'emocromo.

In conclusione, i casi riportati sottolineano tutti l'efficacia di nilotinib come prima linea o in pazienti resistenti a una o precedenti linee di trattamento, in termini di risposta molecolare e di durata di risposta; si dimostra inoltre, la buona tollerabilità del farmaco in pazienti con tossicità da precedenti terapie e in pazienti anziani.

BIBLIOGRAFIA

1. Deininger MW, O'Brien S, Guilhot F et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-years follow-up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML CP) treated with imatinib. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstract) 2009; 114: 1126
2. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51; doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779
3. Kantarjian H, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome positive, chronic myeloid leukemia: 24 month minimum follow-up of the phase 3 randomized ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 841-51; doi: 10.1016/S1470-2045(11)70201-7
4. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high dose imatinib for chronic myeloid leukemia after failure of first line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: doi: 5143-50; 10.1182/blood-2006-11-056028
5. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib resistant or imatinib intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48- month follow up results of a phase 2 study. *Leukemia* 2012. doi: 10.1038/leu.2012.181 [Epub ahead of print]
6. Breccia M, Tiribelli M, Alimena G. Tyrosine kinase inhibitors for elderly chronic myeloid leukemia patients: a systematic review of efficacy and safety data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 84: 93-100. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.01.001
7. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 232-8; doi: 10.1200/JCO.2011.38.6565
8. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long term progression free and overall survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 2096-102; doi: 10.1038/leu.2012.85