

Η χρήση του “Tasigna” στην Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία

- ▶ Δρ. Νίκη Βυρίδη MD, PhD
 - ▶ Ειδικός Αιματολόγος
 - ▶ Κλινική Βυρίδη

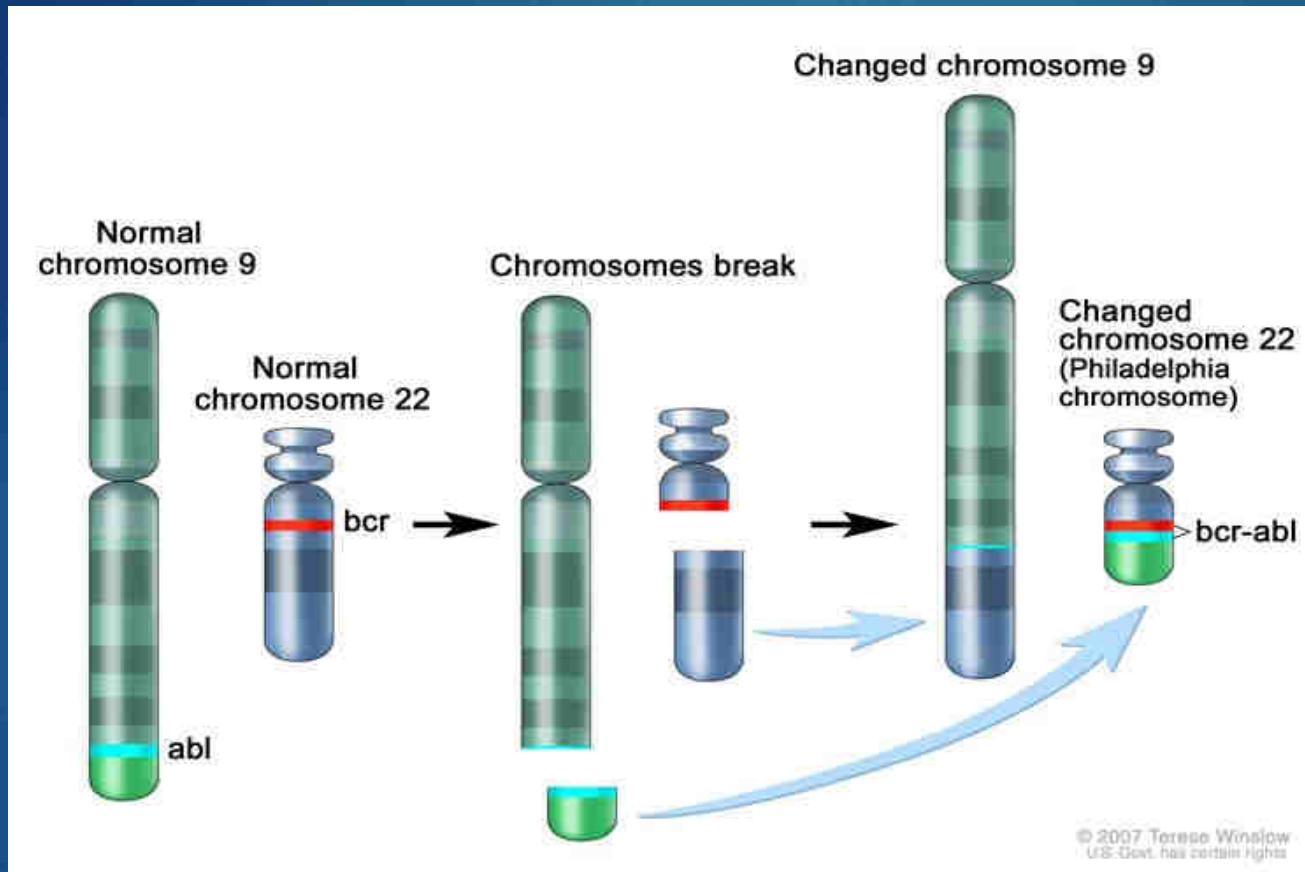
ΧΜΛ – Ορισμός – Επίπτωση

- ▶ Αιματολογική κακοήθεια στην οποία τα λευκά αιμοσφαίρια δεν ωριμάζουν, με αποτέλεσμα να πολλαπλασιάζονται και να συσσωρεύονται, σε όλες τις βαθμίδες ωρίμανσης, τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στον μυελό των οστών.
- ▶ Είναι μία από τις τέσσερις πιο συνηθισμένες μορφές λευχαιμίας αν και ανήκει στα σπάνια νοσήματα.
- ▶ Η παγκόσμια επίπτωση της ΧΜΛ 1-2 περιστατικά, ανά 100.000 άτομα το χρόνο, ενώ παράλληλα ευθύνεται για το 15% του συνόλου των περιστατικών λευχαιμίας στους ενήλικες.
- ▶ Είναι συχνότερη στις ηλικίες μεταξύ 45 με 55 έτη κατά μέσο όρο.
- ▶ Περίπου το 2% των περιστατικών που διαγιγνώσκονται με ΧΜΛ, είναι παιδιά.
- ▶ Στην Ελλάδα, υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 1200 ασθενείς με ΧΜΛ και στην Κύπρο έχουμε 90 ασθενείς.

ΧΜΛ - Χρωμοσωμιακή ανωμαλία

- ▶ Είναι η πρώτη νεοπλασία στην οποία βρέθηκε σταθερή χρωμοσωμιακή ανωμαλία, το λεγόμενο χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια Ph
- ▶ Το Ph είναι επίκτητη διαταραχή και βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα της ερυθράς, της λευκής και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και σε πολλά λεμφοκύτταρα. Δεν ανευρίσκεται σε μη αιμοποιητικά κύτταρα.
- ▶ Το Ph ή $t(9;22)$ προκύπτει από την αμοιβαία αλλαγή γενετικού υλικού.
- ▶ Ένα μικρό τμήμα από το μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 9 αποσπάται και αλλάζει θέση με ένα τμήμα του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 22. Το αποτέλεσμα αυτής της μετάθεσης είναι η δημιουργία ενός υβριδικού γονιδίου μεταξύ του γονιδίου *ABL* (χρωμόσωμα 9) και του γονιδίου *BCR* (χρωμόσωμα 22) .

ΧΜΛ – Ph+ Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια

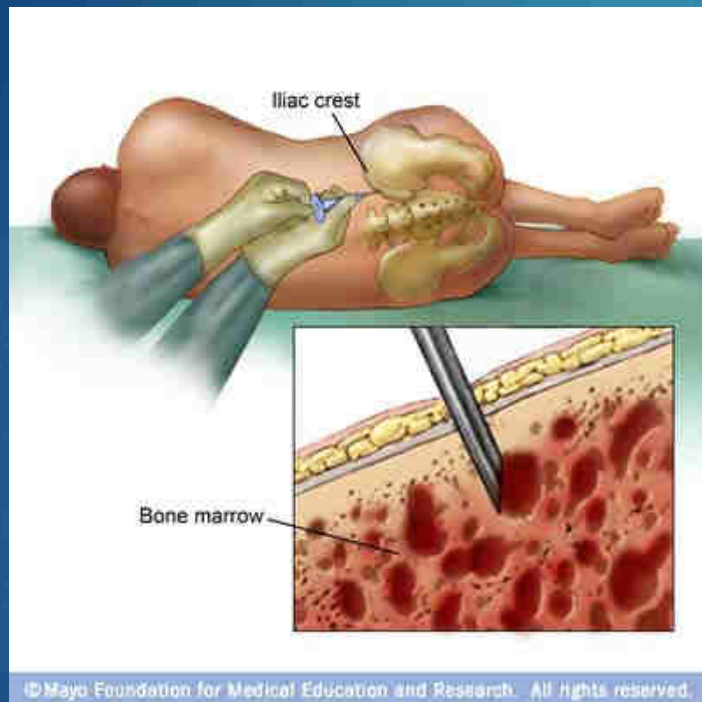


Το νέο υβριδικό γονίδιο **BCR-ABL**
↓
κωδικοποιεί μια υβριδική, παθολογική πρωτεΐνη, ΚΙΝΑΣΗ ΤΗΣ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ
↓
με αποτέλεσμα την υπερλειτουργία της
↓
διαταράσσεται ο φυσιολογικός ρυθμός παραγωγής των λευκών αιμοσφαιρίων.
↓
Αυξημένα Λευκά

ΧΜΛ - Συμπτώματα - Σημεία

- ▶ Αδυναμία ,
- ▶ Καταβολή ,
- ▶ Εύκολη κόπωση
- ▶ Πυρετός
- ▶ Σπληνομεγαλία +/- ηπατομεγαλία
- ▶ Αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων και παρουσία άωρων μορφών στο περιφερικό αίμα
- ▶ Αναιμία
- ▶ Θρομβοπενία

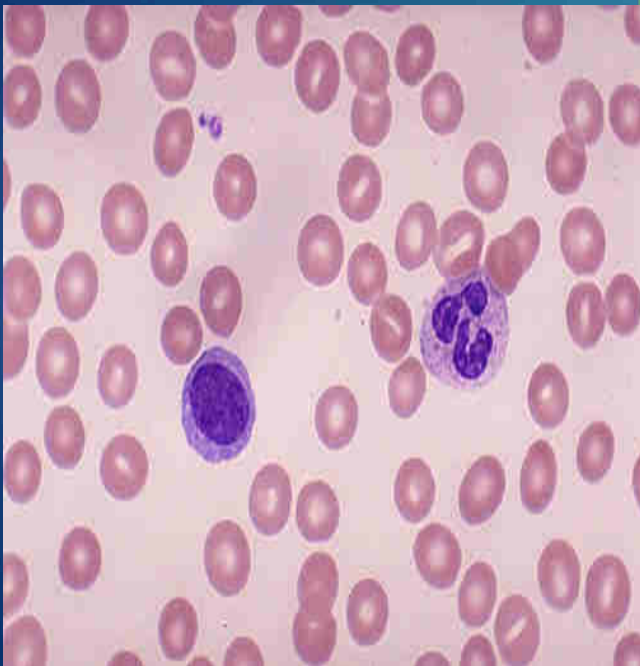
ΧΜΛ - Διάγνωση



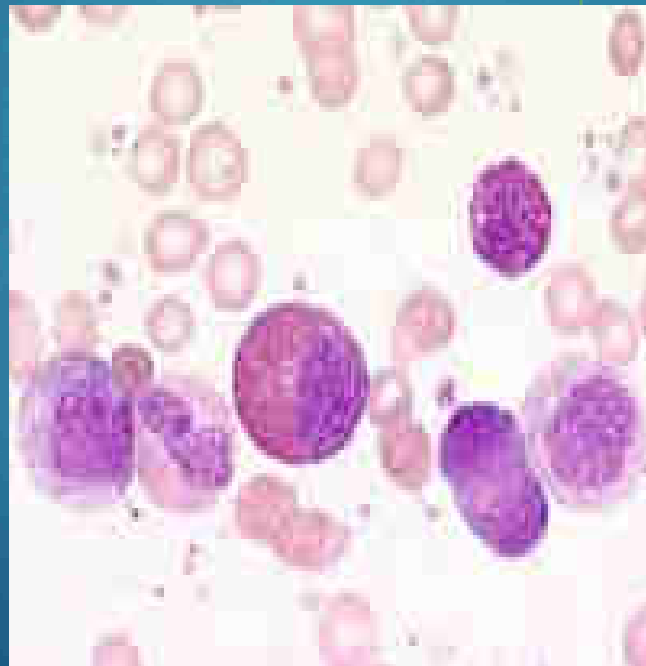
- ▶ Περιφερικό αίμα: Αυξημένα Λευκά , Στροφή προς τα αριστερά, παρουσία βλαστών
- ▶ Μυελόγραμμα και Οστεομυελική βιοψία: Αυξημένη κυτταροβρίθεια και αύξηση άωρων μορφών της κοκκιώδους σειράς
- ▶ Καρυότυπος: Χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια
- ▶ Real PCR/ FISH: BCR-ABL
- ▶ Υπέρηχο κοιλίας: Ηπατο-σπληνομεγαλία

ΧΜΛ Περιφερικό αίμα-Μυελόγραμμα

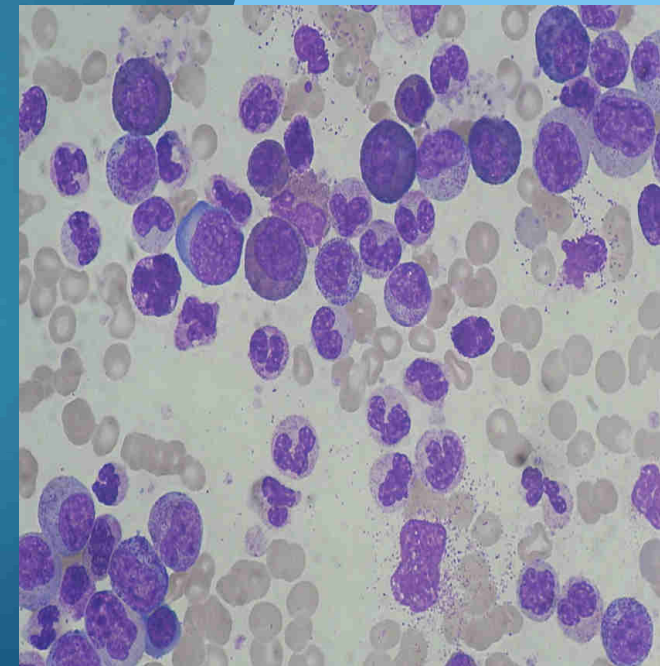
Φυσιολογικό
Περιφερικό Αίμα



ΧΜΛ
Περιφερικό Αίμα



ΧΜΛ
Μυελόγραμμα



ΧΜΛ Φυσική Εξέλιξη της Νόσου



ΧΜΛ - Ιστορική διαδρομή Θεραπείας

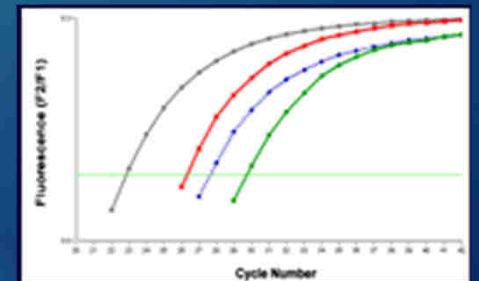
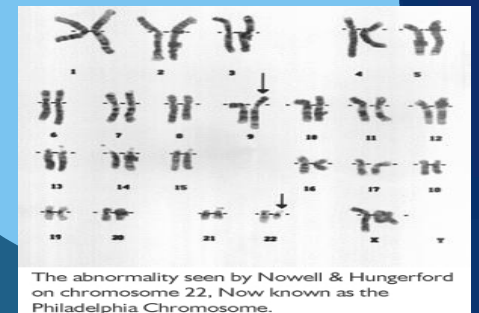
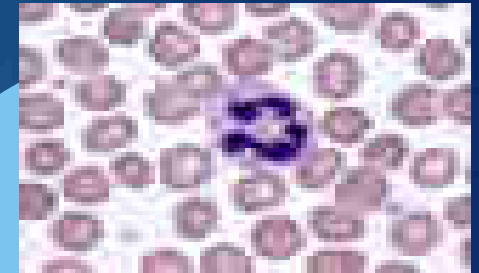
- ▶ Μέχρι το 2001 Θεραπεία με:
 - ▶ Συμβατικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα
 - ▶ Ιντερφερόνη
 - ▶ +/- Αλλογενής Μεταμόσχευση
- ▶ Μετά το 2001 Ειδικά φάρμακα:
Αναστολείς της Κινάσης της Τυροσίνης TKI's :
 - ▶ Imatinib (Glivec)
 - ▶ Nilotinib (Tasigna)
 - ▶ Dasatinib (Sprycel)

Με βάση την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρία στις ΗΠΑ η θνησιμότητα της (Ph+) ΧΜΛ με την εισαγωγή του Imatinib το 2001 έχει μειωθεί ραγδαία (κατά 75%):

- ▶ 2001 από 4600 περιστατικά ΧΜΛ → θάνατοι 2400
- ▶ 2006 από 4500 περιστατικά ΧΜΛ → θάνατοι 600

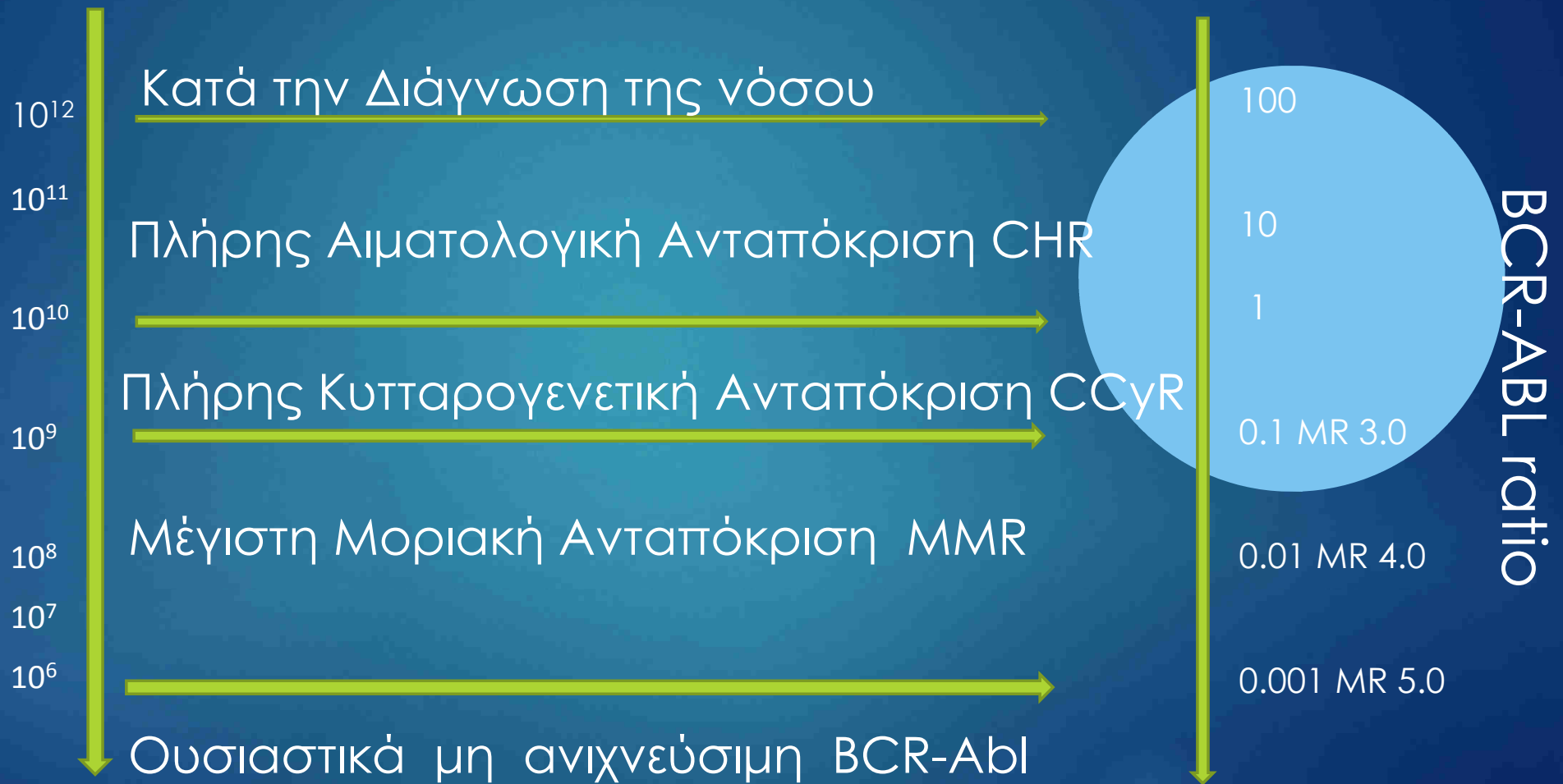
Παρακολούθηση του φορτίου της BCR-ABL + νόσου

- ▶ Αιματολογική ανταπόκριση (HR)
 - ▶ Μελέτη του ΠΑ και του λευκοκυτταρικού τύπου
- ▶ Κυτταρογενετική ανταπόκριση (CyR)
 - ▶ Μελέτη του καρυότυπου από τον ΜΟ
- ▶ Μοριακή ανταπόκριση (MR)
 - ▶ Υπολογισμός του BCR-ABL με REAL-PCR
 - ▶ Από ΠΑ ή ΜΟ



Παρακολούθηση του φορτίου της BCR-ABL + νόσου

Αριθμός Λευχαιμικών
κυττάρων



ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΣΥΖΗΤΗΣΗΣ

- ▶ Πρώτης γραμμής θεραπεία **Imatinib** VS 2^{ης} γενιάς TKI'S
- ▶ Σημασία της μοριακής ανταπόκρισης στους **3 μήνες**
- ▶ Σημασία του βάθους της Μοριακής ανταπόκρισης
 - ▶ **MR 3.0** (BCR-ABL < 0,1%) VS Βαθύτερη **MR 4.5** (BCR-ABL ≤ 0,0032 %)
- ▶ Πλήρης Αποθεραπεία :Δυνατότητα διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής χωρίς μοριακή υποτροπή
- ▶ Ποιότητα ζωής, συμμόρφωση και κόστος φαρμάκων

European Leukemia Net 2013

Θεραπευτικές συστάσεις-κλινική πράξη

▶ OPTIMAL Response : ΕΥΝΟΪΚΟΤΕΡΗ ανταπόκριση

Δεν έχει αποδειχθεί ότι οποιαδήποτε αλλαγή στην θεραπεία έχει βελτιώσει την συνολική επιβίωση των ασθενών

→ παραμένουμε στο το φάρμακο

▶ FAILURE :ΑΠΟΤΥΧΙΑ Θεραπείας

Το ρίσκο εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία και θάνατο είναι μεγάλο

→ Άμεση ανάγκη για αλλαγή φαρμάκου

▶ WARNING (previous SUBOPTIMAL) : ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(Σχεδόν Ευνοϊκότερη)

Τα χαρακτηριστικά της νόσου και η ανταπόκριση στην θεραπεία χρήζουν μια πιο προσεγμένης και στενής παρακολούθησης που να περιλαμβάνει:

→ μοριακό έλεγχο ανά διμηνο και

→ έλεγχο για μεταλλάξεις

Ανταπόκριση στην θεραπεία πρώτης γραμμής (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib)

	ΟΡΤΙΜΑΛ ΕΥΝΟΪΚΟΤΕΡΗ	WARNING ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ	FAILURE ΑΠΟΤΥΧΙΑ
3 Μήνες	-BCR-ABL < 10% και/ή -Ph+ <35%	BCR-ABL > 10% και/ή -Ph+ 35-95%	ΟΧΙ ΠΑΑ και/ή -Ph+ >95%
6 Μήνες	BCR-ABL < 10% και/ή -Ph+ 0%	BCR-ABL < 10% και/ή -Ph+ -35%	BCR-ABL > 10% και/ή -Ph+ >35%
12 Μήνες	BCR-ABL < 0,1%	BCR-ABL >0,1-1%	BCR-ABL >1% και/ή -Ph+ > 0%
> 12 μήνες	BCR-ABL < 0,1%	BCR-ABL 0,1-1%	BCR-ABL >1%

ELN OPTIMAL RESPONDT “Ευνοϊκότερη Ανταπόκριση”

	2009 Baccarani et al, JCO 209 27:6041	2013 Baccarani et al, Blood 2013 122:885
3 Μήνες	-Πλήρης Αιματολ. Ανταπόκρ. CHR και -Τουλάχιστον μCgR Ελάχιστη Κυτταρογενετική Ανταπόκρ. Ph + ≤ 65%	-Πλήρης Αιματολογ. Ανταπόκρ. CHR και -Τουλάχιστον PCgR Μερική Κυτταρογενετική Ανταπόκρ. Ph+ ≤ 35% και /ή - BCR-ABL ≤ 10%
6 Μήνες	-Τουλάχιστον PCgR Μερική Κυτταρογενετική Ανταπόκρ. Ph+ < 35%	-Πλήρης CCgR Πλήρης Κυτταρογενετική Ανταπόκρ. Ph+ 0% και/ ή BCR-ABL < 1%
9 Μήνες	-Πλήρης CCgR Πλήρης Κυτταρογενετική Ανταπόκρ. Ph+ 0%	-Μέγιστη Μοριακή Ανταπόκρ. MMR BCR-ABL ≤ 0,1%
> 12 Μήνες	-Μέγιστη Μοριακή Ανταπόκρ. MMR Με BCR-ABL < 0,1% ή καλύτερη	-Μέγιστη Μοριακή Ανταπόκρ. MMR Με BCR-ABL < 0,1% ή καλύτερη

Nilotinib (Tasigna)

- ▶ Είναι ένας πολύ ειδικός αναστολέας του BCR-ABL ^{1,2}
- ▶ Συνδέεται στο ABL με πιο εκλεκτικό τρόπο από το imatinib (Glivec), με αποτέλεσμα η ένωση αυτή να είναι 30 φορές πιο δραστική³
- ▶ Η αποτελεσματικότητα του Nilotinib στην ΧΜΛ σε χρόνια φάση έχει αποδειχθεί με βασικές κλινικές μελέτες:
 - ▶ Ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία: μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3, που συνέκρινε το imatinib με το Nilotinib σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς
 - ▶ Ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία: μία μελέτη φάσης 2 που χορηγήθηκε σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε προηγούμενη χορήγηση imatinib^{4,5}

1. Manley P, et al. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1754:3-13.

2. O'Hare T, et al. *Cancer Cell*. 2005;7:117-119.

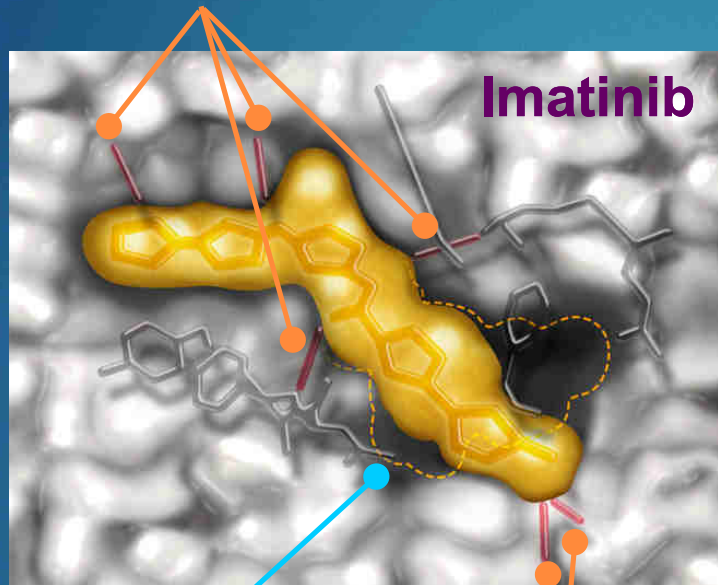
3. Weisberg E, et al. *Cancer Cell*. 2005;7:129-141.

4. Kantarjian H, et al. *Blood*. 2007;110:3540-3546.

5. Saglio G, et al. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-9

Το Nilotinib είναι ορθολογικά σχεδιασμένο για πιο αποτελεσματική σύνδεση με την ABL Κινάση

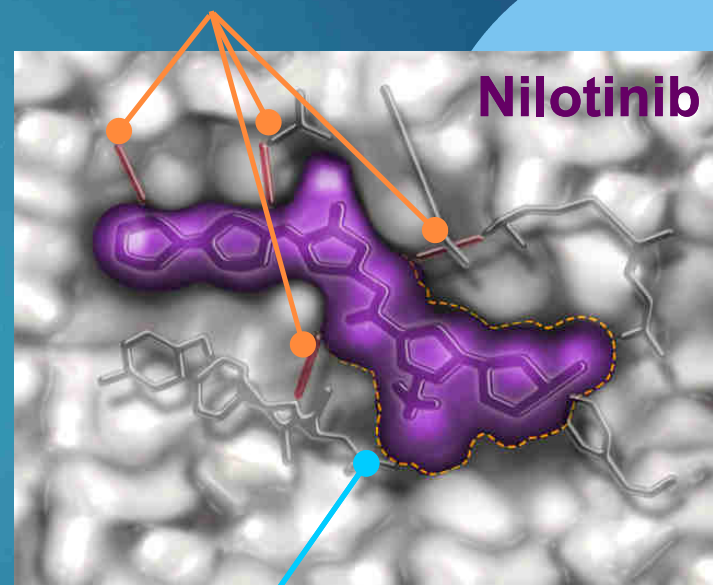
Δεσμοί υδρογόνου με ειδικά αμινοξέα ευθυγραμμίζουν τη θέση δέσμησης



Βοηθητική τσέπη δέσμησης

Δεσμοί υδρογόνου με Ile360 & His361

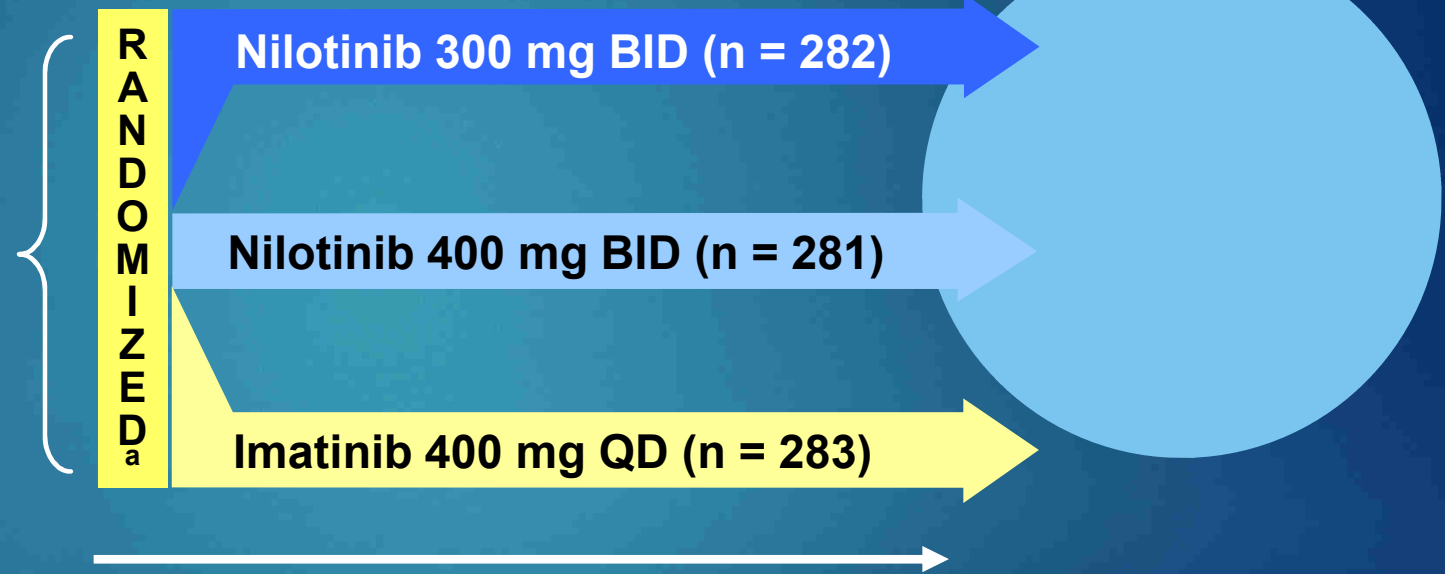
Διατηρεί μόνο 4 δεσμούς υδρογόνου



Η βελτιωμένη σύνδεσή του Nilotinib με τη βοηθητική τσέπη του ABL το κάνει λιγότερο ευάλωτο στις σημειακές μεταλλάξεις

Μελέτη φάσης 3 ENESTnd

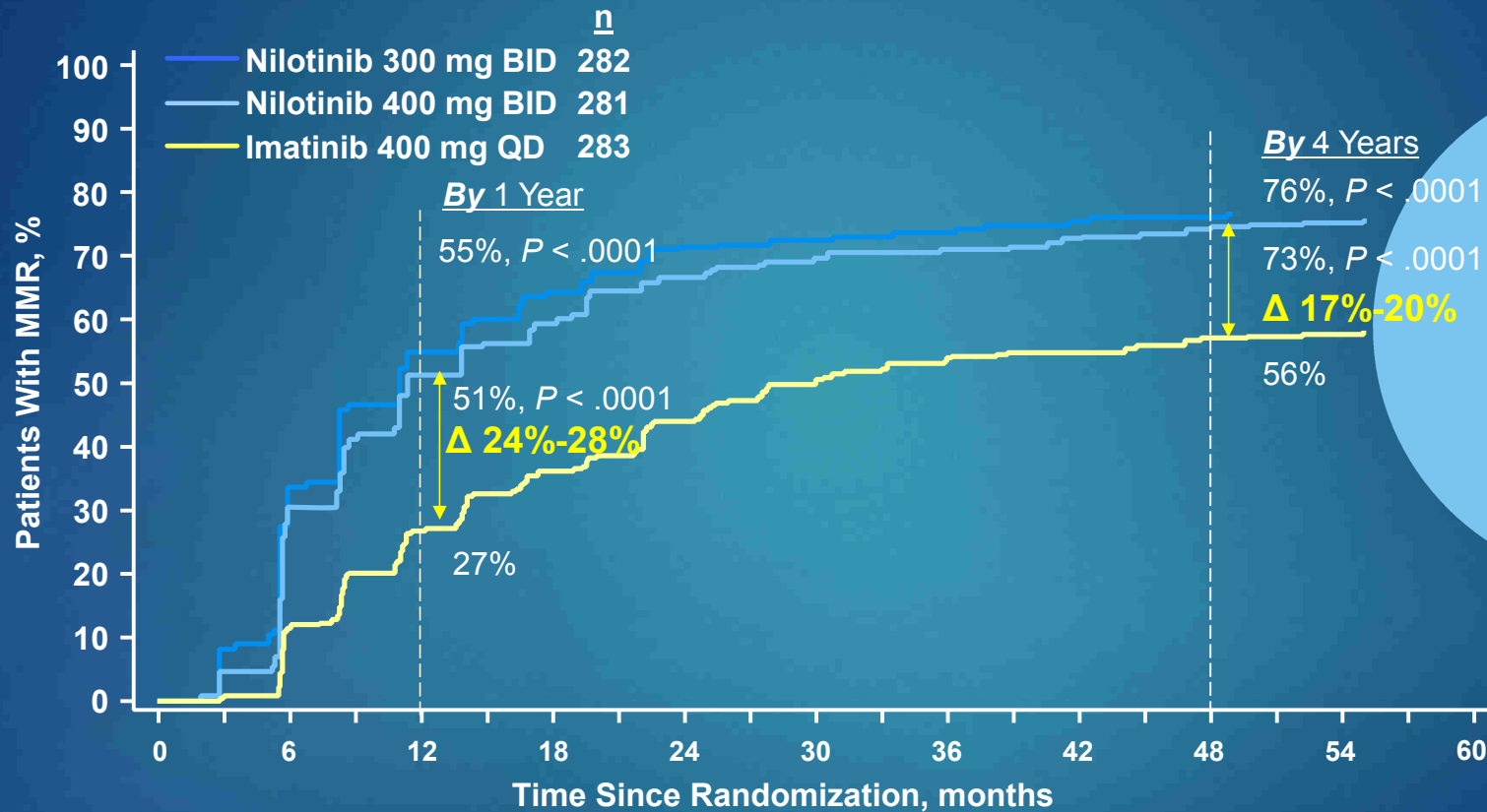
- N = 846
- 217 κέντρα
- 35 χώρες



Προγραμματίζεται η παρακολούθηση για 10 χρόνια

Larson RA, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31(s) [abstract 7052].
Hochhaus A, et al. *Haematologica*. 2013;98(s1) [abstract P712].

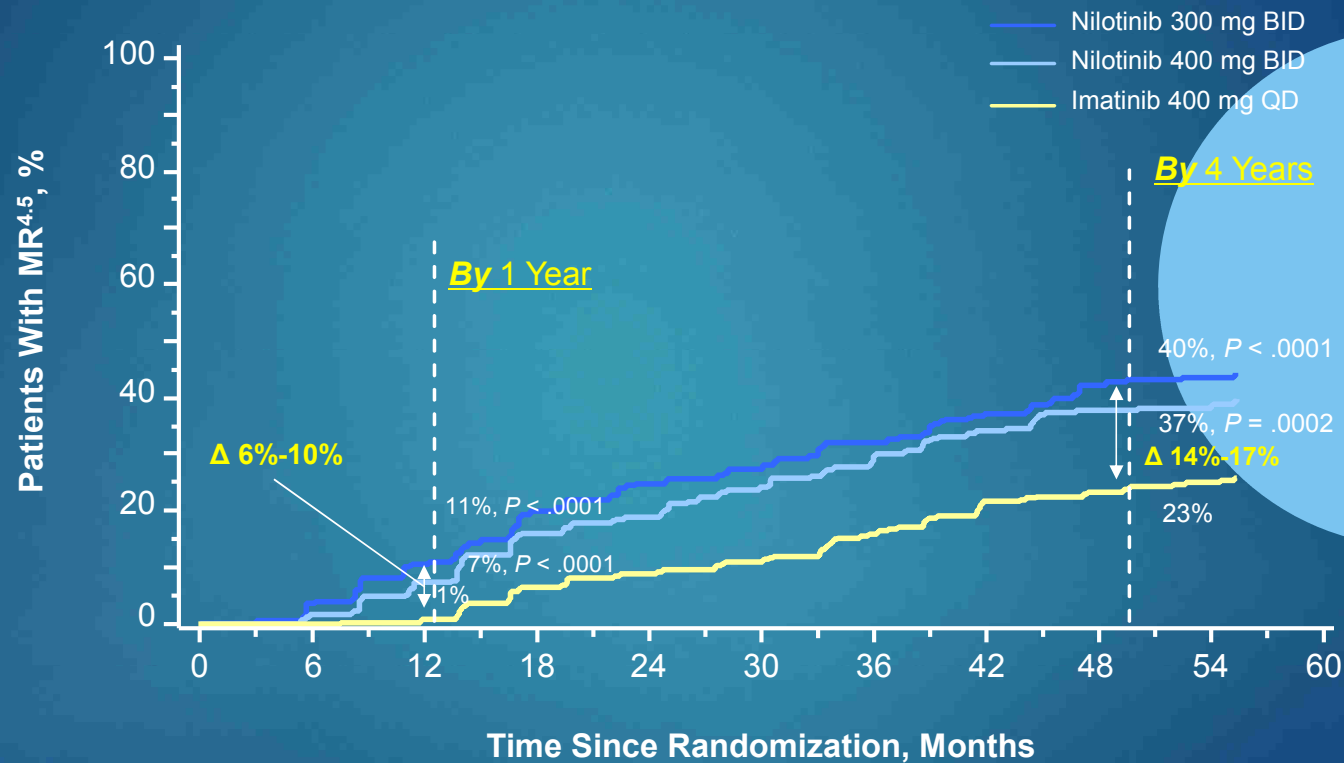
Αθροιστική συχνότητα Μέγιστης Μοριακής Ανταπόκριση MMR



Τα ποσοστά MMR μετά 4 έτη παρακολούθησης παρέμειναν υψηλότερα και στις δύο δόσεις Nilotinib από ό, τι στο βραχίονα του imatinib (76%, 73% και 56%) με $P < .0001$

ENESTnd - 4χρονια

Αθροιστική συχνότητα Βαθύτερης ανταπόκρισης MR^{4.5}



- Κανένας ασθενής με MR^{4.5} δεν εξελίχθηκε σε οξεία ή επιταχυνόμενη φάση
- Η διαφορά των ασθενών με MR^{4.5} μεταξύ **Nilotinib** and **Imatinib** αυξήθηκε από το 6-10% τον 1^ο χρόνο στο 4-17% τον 4^ο χρόνο

MR 4,5= Molecular response of BCR-ABL ≤ 0,0032 %

Larson RA, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31(s) [abstract 7052].
 Hochhaus A, et al. *Haematologica*. 2013;98(s1) [abstract P712].
 Kantarjian HM, et al. *Blood*. 2012;120(21):[abstract 1676]

Συμπεράσματα στα 4 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών της μελέτης ENEST Imatinib (Glivec) VS Nilotinib (Tassigna)

Ως πρώτη γραμμή θεραπεία σε πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση φάνηκε ότι το Tassigna:

- ▶ προσφέρει μεγαλύτερη ασφάλεια
- ▶ προλαμβάνει την εξέλιξη της νόσου από την χρόνια φάση σε επιταχυνόμενη και ακολούθως σε βλαστική κρίση
- ▶ προκαλεί γρηγορότερη και βαθύτερη μοριακή ύφεση (40% Vs 23%)
- ▶ είναι καλά ανεκτό και δεν παρουσίασε περαιτέρω άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από 4 χρόνια χορήγησης.

Έγκριση NILOTINIB (Tasigna)

- ▶ Ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση με θετικό το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια
- ▶ Ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια ή και σε επιταχυνόμενη φάση που παρουσίασαν ανθεκτικότητα ή μη ανεκτικότητα σε προηγούμενη θεραπεία με imatinib ή άλλο TKI

Πώς λαμβάνετε το Tasigna

- ▶ Κυκλοφορεί σε καψάκια των 150mg και 200mg
- ▶ Η συνήθης δόση είναι 2 καψάκια (300mg ή 400mg) κάθε 12 ώρες
- ▶ Λαμβάνεται 2 ώρες προ φαγητού ή 1 ώρα μετά.
- ▶ Απαγορεύεται η λήψη του Tasigna μαζί με χυμό grapefruit διότι αυξάνει την ποσότητα του φαρμάκου στο αίμα και οδηγεί σε ανεπιθύμητες ενέργειες



Προσοχή στην συγχορήγηση με άλλα φάρμακα

Ένζυμο CYP3A4

Ισχυροί και ήπιοι αναστολείς

Αυξάνουν

την ποσότητα του «Tasigna» στο αίμα:

- Κετοконаζόλη
- Ιντρακοναζόλη
- Κλαριθρομικίνη
- Ριτοναβίρη
- Σιμβαστατίνη
- grapefruit

Επαγωγοί

Ελαττώνουν

- Ριφαμπικίνη
- Καρβαμαζεπίμη
- Φαινοβαρβιτάλη
- Φαινιτοΐνη
- Δεξαμεθαζόνη
- Υπερικό

Υπερικό
διάτρητο



Ανεπιθύμητες ενέργειες του Tasigna

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ:

- Ουδετεροπενία
- Θρομβοπενία

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ:

- Αύξηση της Χολερυθρίνης
- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (SGOT, SGPT)
- Ελάττωση του Καλίου και του Μαγνησίου
- Αύξηση της Λιπάσης
- Αύξηση της Χοληστερόλης

ΗΚΓ:

- Παράταση του QT διαστήματος στο καρδιογράφημα (παράταση της καρδιακής κοιλιακής επαναπόλωσης)
- αρρυθμίες που μπορεί να οδηγήσουν σε λιποθυμία ή/και ανακοπή

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ-ΣΗΜΕΙΑ:

- Ναυτία – Έμετοι
- Εξάνθημα

Larson RA, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31(s)
Hochhaus A, et al. *Haematologica*. 2013;98(s1)

Προσαρμογή της δόσης σε ουδετεροπενία/θρομβοπενία

Έναρξη θεραπείας με 300mg κάθε 12 ώρες



Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων ΑΑΟ <1,000/μl

Αιμοπεταλίων ΑΜΠ <50,000/μl:



Διακοπή της θεραπείας με Tasigna και στενή παρακολούθηση για 2 εβδομάδες:

ΑΑΟ > 1,000/μl
ΑΜΠ > 50,000/μl



Επάνοδος στην ίδια δόση
300mg X 2

ΑΑΟ < 1,000/ μl
ΑΜΠ < 50,000/μl



Ελάττωση δόσης
400mg X 1

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

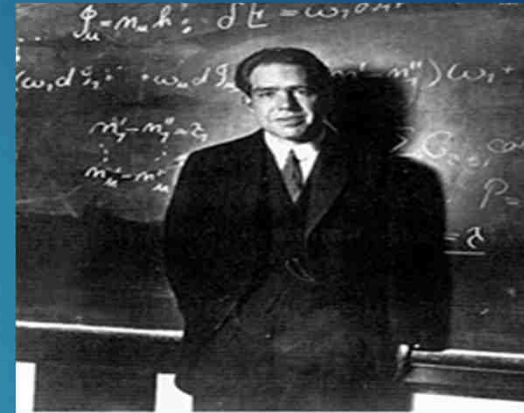
- ▶ Το Tasisna είναι ένα από τα 2^{ης} γενιάς TKI'ς και φαίνεται ότι είναι πολύ αποτελεσματικό τόσο σε πρωτοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ Ph (+) όσο και στην ΧΜΛ την ανθεκτική στο Imatinib
- ▶ Με βάση τις καινούργιες συστάσεις της ELN 2013(European Leukemia Net) που καθορίζουν την ευνοϊκότερη ανταπόκριση:
 - ▶ Optimal 3 mo. **BCR-ABL < 10%** και **PCyR Ph+ <35%**
 - ▶ Optimal 6 mo. **BCR-ABL <1%** και **CCyR Ph + 0%** , → φαίνεται ότι το **Tasisna ως πρώτης γραμμής θεραπεία έχει καλύτερα αποτελέσματα από το Glivec**
- ▶ Η μοριακή παρακολούθηση του BCR-ABL των ασθενών, με Real PCR είναι
 - ▶ πιο ευαίσθητη μέθοδος ,
 - ▶ πιο ανώδυνη αφού γίνεται από το ΠΑ και
 - ▶ καθορίζει εκτός από την ανταπόκριση στην θεραπεία και την συμμόρφωση

Κάποιοι χρυσοί κανόνες..... όχι μόνο για την ΧΜΛ

- ▶ “Prediction is very difficult especially if it’s about future”

« Η πρόβλεψη είναι πολύ δύσκολη ειδικά όταν αναφέρεται στο μέλλον»

Niels Bohr



- ▶ “Not everything that count can be counted and not everything that can be counted counts.”

«Οτιδήποτε αξίζει δεν μπορείς να το μετρήσεις , αλλά οτιδήποτε μετράται δεν σημαίνει ότι αξίζει»

Albert Einstein

