

Efficacia di nilotinib in un paziente in risposta non ottimale dopo terapia con imatinib a fronte di una ridotta compliance al nuovo farmaco

Francesca Sassolini¹

Abstract

We report a case of a patient with chronic myeloid leukemia in chronic phase who was treated with imatinib at standard dose from diagnosis to 18 months end point. He rapidly achieved a stable complete cytogenetic response (CCyR), but not a major molecular response (MMoR). According to European LeukemiaNet (ELN) recommendations, he was classified as a suboptimal patient. Since the treatment was fully tolerated by the patient, we tried an imatinib dose escalation in order to improve this result, obtaining only a transitory MMoR: BCR-ABL transcript level waned from 0,23 to 0,3% (BCR-ABL/ABL%). Therefore, we proposed a change of therapy. Due to his optimal compliance to imatinib and his wish of a future pregnancy, he refused the proposal. Unfortunately the pregnancy remained a desire, therefore, after 1 year of stable results ("near" MMoR), the patient switched to nilotinib at 400 mg/BID. After 3 months of treatment he achieved MMoR and after 6 months we could also document a complete molecular response (CMoR).

Keywords: Chronic myeloid leukemia; Suboptimal Response; Compliance; Nilotinib
Efficacy of nilotinib in a patient in non-optimal response after imatinib treatment but in reduced compliance to the new drug
CMI 2011; 5(Suppl 5): 15-19

CASO CLINICO

Nel settembre 2007, durante un ambulatorio ematologico di routine, si è presentato alla nostra osservazione un uomo di 42 anni, inviato dal medico curante con urgenza, per riscontro occasionale di leucocitosi neutrofila e lievi disturbi intestinali. Il paziente presentava il seguente emocromo: globuli bianchi $250 \times 10^3/\mu\text{L}$ con la seguente formula leucocitaria: neutrofili 80%, leucociti 13%, monociti 3%, basofili 2%, mielociti 1%, blasti 1%; l'emoglobina si attestava intorno a 11 g/dL e le piastrine risultavano nella norma (Plt $351 \times 10^3/\mu\text{L}$). L'esame clinico documentava una discreta splenomegalia, con milza che arrivava due dita sotto l'arcata costale, come confermato dall'ecografia addominale che ne documentava una lunghezza di 18 cm totali.

Perché descriviamo questo caso

Per interrogarsi sulla natura della risposta sub-ottimale, da sempre ritenuta una "zona grigia" tra i pazienti ottimali e coloro che non ottengono alcun giovamento dalla terapia con gli inibitori delle tirosin chinasi (TKI). Tale risposta pone il clinico di fronte a una patologia sensibile alla terapia, ma identifica anche precocemente coloro che non trarranno a lungo beneficio dal trattamento. Anche in epoca di utilizzo in prima linea dei TKI di seconda generazione risultano pertanto necessari uno stretto monitoraggio molecolare nei primi mesi dall'inizio della terapia e, non secondario, un sincero colloquio con il paziente, per identificare eventuali problemi di compliance e/o intolleranza al TKI utilizzato prima di modificarne il trattamento

¹ Divisione di Ematologia, Università di Firenze, Firenze

Disclosure

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

Corresponding author

Dott.ssa Francesca Sassolini
ciocy@jomix.org

Il paziente ha intrapreso subito trattamento citoriduttivo con idrossiurea, proseguita per circa 20 giorni; nel frattempo sono stati eseguiti tutti gli esami diagnostici del caso, in particolare lo striscio di sangue periferico, l'aspirato midollare con esecuzione delle analisi citogenetiche e molecolari. Tali indagini hanno permesso di porre diagnosi di leucemia mieloide cronica (LMC), in fase cronica (con doppio trascritto b2a2/b3a2), e *Sokal score* basso. Appena confermata la diagnosi e ridotta l'imponente leucocitosi, il paziente ha iniziato il trattamento con imatinib al dosaggio standard di 400 mg/die ottenendo già dopo un mese di terapia la normalizzazione dell'esame emocromocitometrico (GB $6,4 \times 10^3/\mu\text{L}$; Hb 11,9 g/dL; Plt $190 \times 10^3/\mu\text{L}$) e una netta riduzione del volume splenico, con scomparsa dei disturbi intestinali. A fronte di questo risultato la tollerabilità del farmaco era buona dato che il paziente non lamentava particolari problemi soggettivi, né presentava i classici edemi superficiali o crampi muscolari.

Dopo 6 mesi di trattamento è stata eseguita la rivalutazione midollare che ha documentato il raggiungimento della risposta citogenetica completa (CCyR). Il paziente si presentava quindi come un soggetto in risposta ottimale [1], pur in presenza di una persistenza del trascritto BCR-ABL/ABL che si attestava intorno all'1,91% (ratio IS LABnet). Abbiamo pertanto proseguito la terapia inalterata.

Il controllo a 12 mesi nel dicembre 2008 confermava la risposta ottimale [2], con un calo del trascritto che era sceso al valore di 0,3% ma senza il raggiungimento della risposta molecolare maggiore (MMoIR) attesa. La tollerabilità al farmaco si confermava ottima, con una perfetta aderenza alla terapia da parte del paziente che, con questi dati alla mano, espresse insieme alla partner il desiderio di avere dei figli [3]. Secondo le raccomandazioni del momento, abbiamo proseguito la terapia inalterata, in

attesa di controllare la risposta all'*end point* dei 18 mesi.

Nel maggio 2009 l'analisi citogenetica confermava la stabilità della CCyR, ma i dati molecolari non mostravano ulteriore riduzione del trascritto: il valore del BCR-ABL/ABL si attestava infatti sempre allo 0,23-0,3%: secondo le nuove linee guida il paziente presentava ora una risposta sub-ottimale [2]. Pertanto, data l'ottima tollerabilità a imatinib da sempre dimostrata, vista la volontà di paternità espressa dal paziente e il timore dello switch farmacologico, abbiamo pensato, prima di cambiare farmaco, di tentare la strada dell'incremento di dose. A 18 mesi dalla diagnosi, in presenza di una CCyR stabile, il paziente ha intrapreso la terapia con imatinib a 600 mg/die. Dopo ulteriori 6 mesi, gli esami eseguiti per controllo hanno dimostrato per la prima volta l'ottenimento della MMoIR.

Per un altro anno il paziente ha proseguito la terapia con imatinib a 600 mg/die: i controlli trimestrali in biologia molecolare hanno documentato un oscillamento continuo della risposta stessa, senza mai mostrare la stabilità della risposta molecolare maggiore e senza essere riusciti al momento ad ottenere una gravidanza. A questo punto abbiamo proposto di passare a una terapia di seconda linea con nilotinib e, nonostante la resistenza da parte del paziente, questi ha accettato e iniziato il nuovo farmaco. Dopo 3 mesi di tale trattamento al dosaggio di 800 mg/die il paziente presentava una MMoIR e, dopo altri 3 mesi, per la prima volta ha raggiunto la risposta molecolare completa (CMoIR).

A fronte di quest'ottimo risultato, la tollerabilità al nuovo farmaco è rimasta buona, ma lo stesso non si può dire della compliance del paziente che, per il tipo di lavoro svolto, preferiva l'assunzione del farmaco in unico momento della giornata, senza dover avere l'accortezza della vicinanza o meno ai pasti al momento dell'assunzione. Facendo infatti il muratore, il paziente si trova a lavorare in

Tabella I. Schema storia clinica del paziente

CCyR = risposta citogenetica completa;
MMoIR = risposta molecolare maggiore;
CMoIR = risposta molecolare completa

| Periodo | Terapia | Risultati |
|--|----------------------|---------------------------------|
| 2007 – Diagnosi di LMC in fase cronica | Imatinib 400 mg/die | |
| 2008 – 6 mesi | | CCyR (risposta ottimale) |
| 2008 – 12 mesi | | |
| 2009 – 18 mesi | | < MMoIR (risposta sub-ottimale) |
| 2010 | Imatinib 600 mg/die | MMoIR ↔ < MMoIR |
| 2011 | Nilotinib 800 mg/die | MMoIR stabile → CMoIR |

luoghi sempre diversi ed ha orari di lavoro non sempre stabili, che talvolta dipendono anche dalle condizioni atmosferiche: per questo ritiene un peso portare con sé il farmaco, piuttosto che assumerlo sempre e soltanto prima di partire da casa.

Inoltre la ricerca di una gravidanza è stata interrotta, non essendo disponibili al momento dati certi con i TKI di seconda generazione, non senza una certa riluttanza e ostilità da parte del paziente. Al momento tuttavia, prosegue la terapia con il secondo TKI, sempre senza presentare alcun evento avverso e mantenendo la risposta molecolare completa.

Questa storia clinica, peraltro molto lineare, viene schematizzata in Tabella I.

DISCUSSIONE

Nei pazienti con LMC, la terapia con imatinib in prima linea fa conseguire la CCyR nella maggior parte dei soggetti in fase cronica; tali risposte sono inoltre sostanzialmente durature e stabili. Lo studio IRIS [4] ha evidenziato che, con la stessa terapia, oltre a raggiungere la CCyR, dopo 12 mesi il 22% dei pazienti ha raggiunto la MMolR mentre, dopo 3 anni dall'inizio del trattamento, questa percentuale supera il 50%.

La terapia con i TKI di seconda generazione porta a risultati ancora migliori: in particolare il trattamento con nilotinib in seconda linea ha dimostrato il raggiungimento della CCyR nel 44% dei casi e della MMolR nel 28% dei casi a 24 mesi [5].

Sappiamo inoltre dalla letteratura che la rapidità con cui si raggiungono tali *end points* è fondamentale per predire l'andamento stesso della patologia negli anni. In particolare, la precocità nell'ottenimento della MMolR si associa alla probabilità di ottenere poi la CMolR che è strettamente correlata con il mantenimento della CCyR e della MMolR (Figura 1) [6]. Non sono ancora chiari i dati sulla *Overall Survival* (OS), ma sicuramente il raggiungimento della CMolR dà una *Events Free Survival* (EFS) e una *Progression Free Survival* (PFS) migliori rispetto al gruppo che non la raggiunge.

Considerando questi dati, possiamo dire che il nostro paziente ha ottenuto una rapida e stabile CCyR con il trattamento standard, e un progressivo calo del trascritto in biologia molecolare. Evidentemente, però, imatinib non è risultato sufficiente per ri-

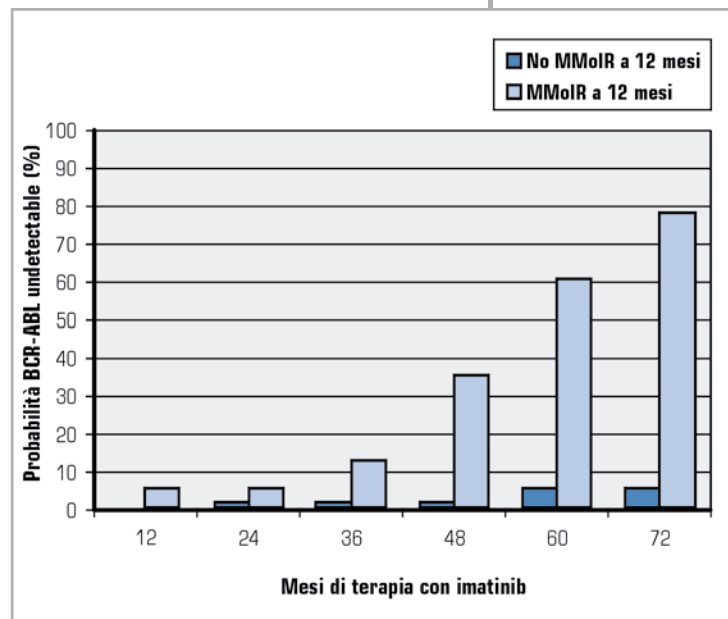


Figura 1. Probabilità di BCR/ABL undetectable in relazione alla presenza o meno di MMolR a 12 mesi dall'inizio della terapia con imatinib (modificata da [6])

durre a zero il trascritto e il nostro paziente, a 18 mesi dalla diagnosi, presentava una risposta "soltanto" di tipo sub-ottimale. Nel 2008 la pratica clinica di fronte a questi pazienti proponeva due opzioni: l'incremento di dosaggio di imatinib o il passaggio ad un inibitore di seconda generazione [7]. Nel nostro caso, il paziente presentava un'ottima tolleranza al farmaco in uso, aveva una corretta aderenza alla terapia e presentava un ottimo stato fisico: era pertanto molto riluttante al cambiamento di farmaco. Allo stesso tempo aveva espresso il desiderio di una gravidanza chiedendo numerose informazioni riguardo ai rischi in caso di prosecuzione o cambiamento di terapia. Dai dati in nostro possesso sapevamo che una gravidanza ottenuta in caso di trattamento con imatinib da parte del partner maschile non determina particolari problemi [3]. Gli stessi dati non erano e non sono tuttora ancora disponibili per nilotinib, dato il minor follow up del farmaco. Dalle poche segnalazioni note, tuttavia, non sembra che il TKI di seconda generazione determini problemi diversi dal "vecchio" farmaco [8].

Per queste motivazioni, prima di cambiare terapia, abbiamo tentato la strada dell'incremento di dosaggio, che ha determinato un ulteriore calo del trascritto del paziente, senza però che la MMolR fosse confermata a determinazioni successive. Probabilmente la stessa situazione vista oggi ci avrebbe fatto propendere per un cambio di terapia più rapido. Anche nel caso in esame infatti, il nilotinib si è dimostrato molto più efficace dell'aumento di dose nell'ottenere la CMolR

e i primi dati sulle gravidanze con partner maschili che assumevano nilotinib non discostano da quelli conosciuti con imatinib.

Rimane tuttavia da segnalare la scontentezza del paziente che ha dovuto assumere nuove abitudini e riconsiderare al momento l'ipotesi di una gravidanza. In particolare, pur in assenza di eventi avversi, il nostro paziente lamenta attualmente una maggior difficoltà nell'assunzione del nuovo farmaco, sia per la doppia dose giornaliera, sia per la necessità della lontananza dai pasti che, per il lavoro svolto, risulta maggiormente complicata. Se queste difficoltà si trasformeranno alla lunga in una ridotta compliance, con

minor aderenza alla terapia e quindi minor efficacia, sarà importante avere colloqui più approfonditi con il paziente. È necessario infatti che comprenda l'importanza della continuità della cura, ma soprattutto l'importanza dell'ottenimento di una risposta molecolare maggiore/completa stabile per evitare possibili eventi che potrebbero condurre a una progressione di malattia. I pazienti sub-ottimali sono, del resto, spesso i più difficili da seguire e consigliare, e nel futuro avremo sempre più bisogno di linee guida basate sull'evidenza che ci aiutino a trattare adeguatamente ogni singolo paziente e ogni singola LMC.

Domande da porsi

1. Qual è la probabilità di ottenere una MMolR nei pazienti trattati con nilotinib in seconda linea?
2. Quali fattori hanno reso difficile per il nostro paziente accettare una modifica di terapia?

Risposte

1. Il follow-up a 24 mesi dei pazienti in trattamento con nilotinib in seconda linea mostra che, oltre ad ottenere una CCyR duratura nella quasi metà dei casi, essi presentano una probabilità di circa il 30% di ottenere la MMolR [5]. L'OS di tali pazienti è stimata inoltre all'87% a 24 mesi. Nel nostro caso, dato che l'aumento di dose non aveva di fatto modificato la risposta, abbiamo scelto di cambiare TKI allo scopo di garantire una migliore sopravvivenza a lungo termine
2. Oltre all'ottima tolleranza a imatinib, a una perfetta compliance e a una risposta che comunque era stata ottenuta, probabilmente il fattore principale che ci ha fatto "scontrare" con il paziente è stato un problema comunicativo dovuto ai diversi "punti di vista": per noi, il mancato raggiungimento di una MMolR stabile significava una non completa risposta alla terapia, che avrebbe potuto portare a una successiva perdita della CCyR; per il paziente, invece, significava un ottimo stato fisico e mentale, di cui ci era grato, ma a cui non voleva rinunciare. Questo caso ha posto ancora una volta alla nostra attenzione l'importanza di una corretta comunicazione tra medico e paziente, necessaria per instaurare una positiva "alleanza terapeutica": non sempre infatti dare una informazione significa comunicare veramente e risulta pertanto fondamentale "dedicare tempo" a ogni singolo paziente perché riesca davvero a capire il perché delle nostre scelte e a partecipare attivamente al processo decisionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia; recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-20
2. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Hochhaus A, et al. Chronic Myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-5
3. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 455-74

4. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054-61
5. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117: 1141-5
6. Brandford S, Seymour JF, Grigg A, Arthur C, Rudzki Z, Lynch K, et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCR-ABL using strict sensitivity criteria. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 7080-5
7. Saglio G, Ulisciani S, Bosa M, Cilloni D, Rege-Cambrin G. New therapeutic approaches and prognostic factors in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 625-8
8. Conchon M, Sanabani SS, Bendit I, Santos FM, Serpa M, Dorliac-Llacer PE. Two successful pregnancies in a woman with chronic myeloid leukemia exposed to nilotinib during the first trimester of her second pregnancy: case study. *J Hematol Oncol* 2009; 2: 42