

Dasatinib

En ny tyrosinkinaseinhibitor til behandling af kronisk myeloid leukæmi

Overlæge Ole Weis Bjerrum, overlæge Inge Høgh Dufva, afdelingslæge Jesper Stentoft & professor Hans Carl Hasselbalch

Rigshospitalet, Finsenscentret, Hæmatologisk Klinik, Herlev Hospital, Hæmatologisk Afdeling L, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kræftcenteret, Hæmatologisk Afdeling R, og Odense Universitetshospital, Hæmatologisk Afdeling X

Resume

Kronisk myeloid leukæmi karakteriseres ved en abnorm tyrosinkinase i de klonale cellers cytoplasma. Enzymet dannes fra et fusionsgen på Philadelphiakromosomet. Genet opstår ved translokation mellem kromosomerne 9 og 22. Forståelsen af tyrosin-kinasens biologi førte til revolutionerende målrettet behandling, hvor det adenosintrifosfatbindende sted hæmmes af et lille molekyle – imatinib. Hvis behandling med imatinib giver utilstrækkelig virkning eller for mange bivirkninger, kan der nu gives behandling med en andengenerationstyrosinkinaseinhibitor – dasatinib.

Philadelphiakromosomet er det derivative kromosom 22, som opstår ved translokation af DNA på de lange arme af kromosom 9 og 22. BCR-ABL refererer til det fusionsgen som opstår, når ABL-genet fra kromosom 9 translokteres til BCR-genet på kromosom 22. Philadelphiakromosomet forekommer karakteristisk ved kronisk myeloid leukæmi (CML).

Patofysiologisk koder BCR-ABL for en autonom tyrosinkinase (TK) med aktivitet i cytoplasmaet. Den konstitutiv aktive TK forårsager klonal myeloproliferation ved CML. Patienter med CML er på diagnosetidspunktet ofte præget af træthed, vægttab og natlig svedtendens. Mekanisk ubehag kan føles fra en stor milt. Hos nogle patienter opdages CML tilfældigt. Leukocyttallet er ofte over $100 \times 10^9/l$, domineret af modne neutrofile. Kronisk fase (KF) vil ubehandlet følges af en accelereret fase (AF) og blastkrise (BK) med udvikling til især akut myeloid leukæmi, men også akut lymfatisk leukæmi.

TK medvirker i regulering af normal cellefunktion. Ved malign blodsygdom ses ofte en abnorm TK-aktivitet. TK overfører energi i en kløft i molekylet fra ATP til substratet. Kløften er strukturelt forskellig i forskellige TK [1].

Imatinib er det første eksempel på en tabletbehandling med begrænsede bivirkninger og høj adenosintrifosfatkompetitiv effekt – en TK-inhibitor. Imatinib blev førstevalgsbehandling ved CML i 2002 og har vist sig effektiv også mod den

TK, som opstår ved fusion af FIP1L1-genet og genet for *platelet-derived growth factor α* ved hypereosinofilt syndrom. Imatinib virker ikke ved alle TK-relaterede sygdomme, hvilket skyldes strukturelle hindringer, eller at pågældende TK ikke er afgørende for sygdommens udvikling. Anvendelse af imatinib kan medføre selektion af muterede former for ABL-kinase. Der er nu markedsført en andengenerations-TK-inhibitor, dasatinib.

Virkningsmekanismer og farmakokinetik

Dasatinib er en pyrido [2,3-d] pyrimidin-TK-inhibitor, som er 300-fold mere potent i hæmningen af ABL-kinasen end imatinib [2] og samtidig virksom over for de fleste BCR-ABL-mutanter bortset fra T315I, F317L og D276G [2]. Imatinib kan alene binde sig til ABL-kinasen i inaktiv form, mens dasatinib også bindes til ABL-kinasen i aktiv form [3]. Ligeledes kræver dasatinib ikke så mange kontaktpunkter i ABL-kinasen som imatinib for at virke [4]. Ud over ABL-kinasen hæmmer dasatinib også de såkaldte SRC-TK og blokerer derigennem for andre signaltransduktionsveje i den maligne celle [2].

Dasatinib absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen. Således opnås der en plasmakonzentration på 100-200 nM ca. to timer efter oral indgift. Plasmahalveringstiden er ca. fem timer. Stoffet metaboliseres i betydelig grad og udskilles primært gennem fæces (85%).

Kendte interaktioner

Dasatinib metaboliseres via CYP3A4 i leveren, hvorfor hæmmere af dette enzymssystem (bl.a. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir og ciclosporin) kan øge plasmakonzentrationen. Det anbefales, at dasatinib kun med forsigtighed anvendes samtidig. Omvendt kan plasmakonzentrationen af dasatinib falde ved indgift af stoffer, som inducerer en øget aktivitet i enzymet (bl.a. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin og phenobarbital).

Plasmakonzentrationen af andre lægemidler (f.eks. pimozid og ergotamin), som er substrater for CYP3A4, kan øges under behandling med dasatinib. Absorption af dasatinib kan hæmmes betydeligt af midler mod ulcussygdom.

Monitorering af effekt og kliniske studier

Ved CML vurderes behandlingseffekten på tre niveauer: 1) hæmatologisk: celletællinger i blod og knoglemarv (*major hæmatologisk respons* (MHR): normale eller subnormale værdier) og 2) cytogenetisk: karyotype i dyrkede knoglemarvs-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

celler (*major cytogenetisk respons* (MCyR): $\geq 65\%$ normale) og 3) molekyllært: mængden af leukæmispecifikt RNA i blodet.

Der er publiceret et fase 1-studium og tre fase 2-studier af dasatinib ved CML med fortrinsvis imatinibresistente patienter. I fase 1-studiet [5] indgik der 84 patienter. Kun 40 var i KF, og patienter med avanceret sygdom var dermed overrepræsenteret. Patienterne i KF havde en lang median sygdomsvarighed på 102 måneder, i modsætning til de øvrige. Mutationer i ABL-genet blev fundet hos 80% af alle patienter i KF, mens der var færre i de øvrige grupper. Responset på dasatinib var overbevisende med MHR hos over 90% i KF og hos 60-80% ved avanceret sygdom. MCyR blev opnået hos 45% af patienterne i KF, 30% af patienterne, der havde avanceret myeloid sygdom, og hele 80% af patienterne, der havde lymfoid BK. Desværre var næsten alle i lymfoid BK recidiveret inden for den korte mediane opfølgningstid på under et år.

De tre fase 2-studier omhandler de tre sygdomsfaser separat. Ved KF [6] undersøgte man doseringen 70 mg \times 2 dagligt hos 186 patienter. Sygdomsvarighed inden studiet var 64 måneder, og 41% havde en mutation i ABL-genet. Med en median opfølgningstid på otte måneder blev der opnået normalisering af blodprøverne hos 90% og MCyR hos 52%.

Cytogenetisk respons opstod også hos patienter, der ikke havde haft cytogenetisk respons på imatinib. Sygdomsprogression opstod hos 8%. Molekyllær reduktion fandtes korreleret til behandlingens varighed.

Ved AF [7] undersøgte samme dosis hos 107 patienter med en sygdomsvarighed på 91 måneder og med 60% ABL-mutationer. Der blev efter otte måneder registreret 64% MHR og 33% MCyR. Den progressionsfrie overlevelse for alle patienter var 76%.

I BK-studiet [8] indgik der 74 patienter med myeloid og 42 patienter med lymfoid BK. ABL-mutationshyppigheden var 43% og 60% respektive. Der blev registreret 34% MHR og 31% MCyR blandt de myeloide patienter og 31% MHR versus 50% MCyR blandt de lymfoide patienter, men MCyR var igen kortvarigt. Under 40% varede over seks måneder, og i hele gruppen var der kun 20% progressionsfrie patienter efter seks måneder. Ved myeloid BK var 80% af de responderende patienter progressionsfrie efter otte måneder. Hele gruppens progressionsfrie overlevelse efter otte måneder var 40%.

Bemærkelsesværdigt var det, at patienter med ABL-mutationer havde nogenlunde samme remissionsfrekvens som nonmuterede i samme fase. Ingen patienter med mutationen T315I responderede, uanset fase.

Andre behandlingsmuligheder ved resistens eller intolerance over for imatinib er: 1) nilotinib, en andengenerations-TK-inhibitor, der er virksom ved de fleste mutationer i ABL-kinasen, men ikke har SRC-TK inhiberende effekt, 2) allogene knoglemarvstransplantation i kurativt øjemed og 3) konventionel kemoterapi. Nilotinib er i øjeblikket tilgængeligt i kliniske studier. Der er for nyligt publiceret data, der omfatter 420 patienter; 374 med resistens og 46 med intolerance mod imati-

nib. I KF er prognosen bedre for patienter, der er behandlet med dasatinib eller nilotinib, end for patienter, der gennemgår allogene transplantation eller får anden behandling, mens dasatinib eller nilotinib ikke var bedre end transplantation ved AF eller BK [9].

Der er endnu ingen publicerede data fra fase 2-studier med nilotinib, men data fra de igangværende studier blev præsenteret ved European Hematology Associations kongres i 2007. Opfølgningstiden er ikke den samme som i dasatinib-studierne, hvorfor tallene ikke er helt sammenlignelige. Af 280 patienter, der var i KF og blev fulgt i minimum seks måneder opnåede 52% MCyR. 74% af de patienter (n = 185), som ikke allerede havde CHR ved indgang i studiet, opnåede CHR. I et studie med 96 patienter i AF fulgt i minimum seks måneder opnåede 45% HR, mens 30% opnåede MCyR. Dasatinib er således i øjeblikket det bedste registrerede behandlingstilbud til patienter, der er i KF, og som bliver resistente eller intolerante over for imatinib. Allogene transplantation skal overvejes ved sygdomsprogression, herunder imatinibresistens eller -intolerance i KF og for patienter, der får mutationen T315I.

Indikation

Dasatinib er registreret til alle faser af CML og Philadelphia-kromosompositiv, akut lymfatisk leukæmi, hvor der er resistens eller intolerance over for imatinib. Den overordnede strategi ved avanceret sygdom vil være at bygge bro til en stamcelletransplantation.

Kombination med kemoterapi analog med dokumenterede imatinibholdige regimener [10] er ikke undersøgt, men vil være fristende i det omfang, man kan acceptere myelosuppression.

Bivirkninger

Behandling med dasatinib medfører betydende neutropeni (neutrofile granulocytter $< 1 \times 10^9/l$) hos 50% af patienter med CML i KF og hos op til 96% af patienterne i AF og BK. Betydende trombocytopeni (trombocytter $< 50 \times 10^9/l$) ses hos ca. 50% i KF og hos ca. 80% i AF og BK. Væskeretention er en hyppig bivirkning. 19% af de behandlede patienter fik perifere ødemer, og 21% fik pleural effusion, som i svære tilfælde kræver pleuracentese. Væskeretention behandles med pausering af dasatinib og diuretika og evt. kortvarig steroidbehandling. Andre hyppige bivirkninger er dyspnø (21%), diare (36%), kvalme (20%), opkastning (13%), hovedpine (26%), træthed (24%), hududslæt (18%) og smerter i bevægeapparatet (10%). I AF og BK ses der hos 11% af patienterne gastrointestinal blødning, herunder en del alvorlige blødninger [5-8]. De fleste bivirkninger er imidlertid milde til moderate. Mindre end 10% af patienterne ophører med dasatinib på grund af bivirkninger [6-8].

Kontraindikationer og forsigtighedsregler

På grund af utilstrækkelige kliniske data bør dasatinib ikke

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

anvendes under graviditet og amning, og effekten på sæd er ukendt. Både mænd og kvinder bør anvende antikonception under behandling.

Behandlingen bør pauseres ved neutrofil $< 0,5 \times 10^9/l$ og ved trombocytter $< 50 \times 10^9/l$ i KF og $< 10 \times 10^9/l$ i AF og BK. Blodbilledet kontrolleres ugentlig de første to måneder og derefter mindst en gang om måneden.

In vitro-data tyder på, at dasatinib kan forlænge QT-intervallet. Man bør derfor være forsigtig ved behandling med dasatinib hos patienter med kendt QT-forlængelse eller risiko herfor, f.eks. ved anden behandling. Hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi skal korrigeres.

Dasatinib medfører nedsat trombocytfunktion in vitro. Behandling med trombocythæmmende lægemidler eller AK-behandling må anvendes varsomt, især ved trombocytopeni. Der skal udvises forsigtighed ved nedsat leverfunktion.

Dosering og administration

Dasatinib findes i styrkerne 20 mg, 50 mg og 70 mg. Tabletterne synkes hele. Anbefalet dosis er 70 mg to gange dagligt, men dosis kan øges til 100 mg to gange dagligt ved svigtende respons. Dosisreduktion ved toksicitet anbefales efter retningslinjer som anført.

Pris

Prisen for en måneds behandling med dasatinib 70 mg to gange dagligt er ifølge Lægemedelstyrelsens specialitetstakst pr. 15. januar 2007 44.204,75 kr.

Korrespondance: Ole Weis Bjerrum, Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: ole.weis.bjerrum@rh.regionh.dk

Antaget: 21. august 2007

Interessekonflikter: Ole Weis Bjerrum (OWB) har deltaget i klinisk forskning initieret af Novartis, hvorved den kliniske forskningsenhed ved Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet, har modtaget honorar. OWB har deltaget i *advisory board* for Novartis og for Bristol-Myers Squibb, mod konsulenthonorar. Inge Høgh Dufva (IHD) har deltaget i klinisk forskning initieret af Novartis og Bristol-Myers Squibb, hvorved den kliniske forskningsenhed ved Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital, har modtaget økonomisk kompensation. IHD deltager i *advisory boards* for Novartis og Bristol-Myers Squibb. IHD har modtaget forskningsmidler (*unrestricted grants*) fra Novartis. Jesper Stentoft (JS) har deltaget i klinisk forskning initieret af Novartis og Bristol-Myers Squibb, hvorved den kliniske forskningsenhed ved Århus Universitetshospital, Hæmatologisk Afdeling, har modtaget økonomisk kompensation. JS deltager i *advisory board*-møder i Bristol-Myers Squibb mod konsulenthonorar. Hans Carl Hasselbalch (HCH) har deltaget i klinisk forskning initieret af Novartis og Bristol-Myers Squibb, hvorved den kliniske forskningsenhed ved Hæmatologisk Afdeling X, Odense Universitetshospital, har modtaget økonomisk kompensation. HCH er medlem af *advisory boards* for Novartis og Bristol-Myers Squibb.

Efter antagelse af manuskriptet er der blevet offentliggjort nye resultater, som dokumenterer, at dasatinib 100 mg en gang dagligt er lige så effektivt ved KF, men giver færre bivirkninger også vedrørende forekomst af pleuraekssudat end 70 mg to gange dagligt.

Litteratur

1. Krause DS, van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172-87.
2. Shah NP, Tran C, Lee FY et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305:399-401.
3. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY et al. The structure of dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Res* 2006;66:5790-7.

4. Gambacorti-Passerini C, Gasser M, Ahmed S, et al. Abl inhibitor BMS354825 binding mode in Abelson kinase revealed by molecular docking studies. *Leukemia* 2005;19:1267-9.
5. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531-41.
6. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303-9.
7. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109:4143-50.
8. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109:3207-13.
9. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2006;108:1469-77.
10. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Blood* 2006;108:1469-77.