

Prvé skúsenosti s liečbou ponatinibom u pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou v podmienkach bežnej klinickej praxe

MUDr. Katarína Slezáková, PhD.¹, MUDr. Ľudmila Demitrovičová, PhD.², MUDr. Iveta Oravcová, PhD.², MUDr. Juraj Chudej, PhD.³, MUDr. Imrich Markuljak⁴, MUDr. Alexander Wild⁴, MUDr. Natália Štecová⁵, Prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.⁶, MUDr. Eva Mikušková, PhD.², prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.¹

¹Klinika hematológie a transfuziológie LFUK a UNB

²Klinika onkohematológie LFUK NOÚ, Bratislava

³KHaT JLF UK, Univerzitná nemocnica Martin

⁴Hematologické oddelenie FNŠP Banská Bystrica

⁵Klinika hematológie a onkohematológie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice

⁶Hematologická ambulancia HEMKO, s. r. o., Košice

Ponatinib je vysokoúčinný inhibítor tyrozínkinázy 3. generácie. Je indikovaný u pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou (CML), ktorí sú rezistentní alebo netolerujú imatinib a ani druhogeneračné inhibítory tyrozínkinázy (bosutinib, dasatinib alebo nilotinib). Je účinný aj u pacientov s mutáciou T315I, ktorá spôsobuje rezistenciu na všetky ostatné inhibítory. V predloženej práci prezentujeme výsledky prvej analýzy účinnosti liečby ponatinibom v bežnej klinickej praxi v slovenských centrách pre liečbu CML. Analýza vznikla v spolupráci s Inštitútom bioštatistiky a analýz v Brne. Cieľ práce: Cieľom práce je analýza údajov o pacientoch liečených ponatinibom v centrách pre liečbu CML v Slovenskej republike.

Súbor pacientov a metódy: Retrospektívna neintervenčná štúdia dospelých pacientov s diagnózou CML v chronickej fáze (CML CF) liečených ponatinibom. Súbor tvorí 22 pacientov s mediánom veku pri začatí liečby ponatinibom 61,6 roku (35,2 – 76,0), pričom ide o skupinu významne predliečených pacientov. Mutáciu T315I mali 4 pacienti. Na iné pridružené nehematologické ochorenie sa liečilo 54,4 % pacientov. Väčšina pacientov začala liečbu štandardnou dávkou 45 mg denne. Liečebná odpoveď bola hodnotená podľa ELN odporúčaní na úrovni hematologickej, cytogenetickej a molekulovej. Štatistické spracovanie zabezpečil Inštitút bioštatistiky a analýz v Brne.

Výsledky: Priemerná dĺžka trvania liečby ponatinibom bola 22 mesiacov s mediánom 21,1 mesiaca (5,8 – 40). V čase analýzy súboru žilo 16 pacientov (72,7 %) s dg CML. Veľkú molekulovú odpoveď (MMR) dosiahlo 10 pacientov (45,5 %) s dg CML v chronickej fáze. Liečbu prerušilo 11 pacientov. Arteriálna hypertenzia vznikla u 4 a koronárna choroba srdca u 2 pacientov.

Záver: Popri výsledkoch analýz liečby pacientov v rámci klinických štúdií sú prínosné aj skúsenosti z tzv. bežnej klinickej praxe, ktoré dokumentuje predložená práca. Keďže hlavným úskalím efektívnej liečby ponatinibom je možný vznik kardiovaskulárnych komplikácií, nevyhnutný je počas terapie týmto TKI starostlivý monitoring a ovplyvnenie ich rizikových faktorov.

Kľúčové slová: ponatinib, chronická myelocytová leukémia, inhibítor tyrozínkinázy, rezistencia, mutácie

Real life data on ponatinib treatment of chronic myeloid leukemia patients in Slovakia

Ponatinib is a very effective oral tyrosine kinase inhibitor (TKI) of unmutated and mutated BCR-ABL, including variant T315I. Ponatinib is indicated in patients with chronic myeloid leukemia (CML) who are resistant or do not tolerate previous treatment with second generation TKI and when imatinib can not be used. Ponatinib is very effective TKI even in very heavily pretreated patients. However an increased incidence of cardiovascular diseases such as arterial hypertension and vascular occlusive disease have been observed. We present the results of a retrospective analysis of patients with CML treated with ponatinib in routine clinical practice outside of clinical trials. We performed the analyses in cooperation with the Institute of Biostatistics and Analyses in Brno, Czech Republic.

Primary objective: To collect and analyse data on treatment with ponatinib in patients with CML /Ph+ ALL in Slovakia.

Study design and study population: This study was a retrospective, non-interventional study of patients treated with ponatinib. The treatment efficacy was evaluated according to ELN guidelines with the evaluation of hematologic, cytogenetic and molecular response. Analysed population consists of 22 CML CF patients. The age median at the start of treatment was 61,6 years. The study population of patients was heavily pretreated with several previous lines of TKI. 4 patients had T315I mutation. 54,4% of patients had a history of another comorbidities. Patients most often started with daily dose 45 mg.

Results: Almost half of CP CML patients achieved MMR (45,5%). Ponatinib showed its efficacy with 27,3% probability of achieving MMR after 1 year of therapy in CP-CML patients. Disease progression was the major reason for treatment termination. Arterial hypertension developed in 4 and coronary artery disease in 2 patients.

Conclusion: Ponatinib has an important position in management of patients with CML that are resistant to other TKI. Doctors should consider risk versus benefit of the treatment for patients with a cardiovascular anamnesis.

Key words: ponatinib, chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor, resistant, mutations

Úvod

Chronická myelocytová leukémia (CML) je klonálne myeloproliferatívne nádorové ochorenie, ktoré je výsledkom nádorovej transformácie krvotvornej kmeňovej bunky (1). Podstatou CML je fúzny gén BCR-ABL, ktorý sa nachádza na chromozóme 22 a vzniká pri vzájomnej výmene časti chromozómu 9 a 22. Produktmi génu sú fúzne proteíny BCR-ABL, ktoré majú zvýšenú tyrozínkinázovú aktivitu a sú zodpovedné za nekontrolovanú expanziu leukemického klonu. Neliečená CML prechádza z chronickej fázy do akcelerovanej až blastovej fázy. Do roku 2000 išlo o leukémiu končiacu bez alogénnej transplantácie krvotvorných buniek (TKB) fatálne v tzv. blastovej fáze. Po roku 2001 sa však prognóza CML významne zmenila zavedením inhibítora tyrozínkinázy (TKI) imatinibu do liečby. Z leukémie s nepriaznivou prognózou sa stalo dobre liečiteľné chronické nádorové ochorenie s prežívaním podobným bežnej populácii (2). Avšak približne 30 % pacientov vyžaduje zmenu liečby z prvogeneračného TKI na vyššiu líniu z dôvodu rezistencie alebo intolerancie (3). Pre týchto pacientov máme k dispozícii efektívne TKI 2. generácie (bosutinib, dasatinib a nilotinib). Prognóza pacientov rezistentných aj na druhogeneračné TKI je však nepriaznivá. U tejto skupiny pacientov sa odporúča zvažiť alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek. Mutácie v BCR-ABL1 kinázovej doméne sú najčastejšou príčinou rezistencie na terapiu TKI a tvoria pri CML približne 50 % zo získaných rezistencií (tabuľka 1) (4). Väčšina mutácií bola potvrdená v súvislosti s rezistenciou na imatinib. TKI 2. generácie sú aktívne proti väčšine mutácií ABL kinázovej domény rezistentných na

Tabuľka 1. Možnosti liečby CML v prípade výskytu BCR-ABL 1 mutácií (podľa NCCN odporúčaní 2018) (5)

Mutácia	Liečebné odporúčanie
Y253H, E255K/V alebo F359V/C/I	dasatinib
F317L/V/I/C, T315A alebo V299L	nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A alebo Y253H	bosutinib
T315I	ponatinib, omecetaxin, alogénna TKB alebo klinická štúdia

imatinib, avšak niektoré sa spájajú s klinickou rezistenciou nádorových buniek na nilotinib (Y253H, E255K, E255V, F359V a F359C), dasatinib (V299L, T315A, F317L, F317I, F317V a F317C), bosutinib (V299L) alebo s rezistenciou na všetky druho-generačné TKI (T315I) (tabuľka 1) (5). Včasná identifikácia mutácií je nevyhnutná, keďže môžu byť príčinou rezistencie na liečbu a prípadnej následnej progresie ochorenia. Skorou identifikáciou mutácie môžeme včas zmeniť neúčinnú liečbu na iný efektívny TKI (4).

Ponatinib je účinný TKI 3. generácie. V klinických štúdiách dokázal inhibičnú aktivitu proti viacerým mutáciám BCR-ABL kinázovej domény (6, 7). Indikovaný je na liečbu pacientov s CML vo všetkých fázach (chronickej, akcelerovanej a blastovej) choroby s rezistenciou na dasatinib a nilotinib a/alebo v prípade intolerancie týchto TKI pre pacientov, pre ktorých nie je indikovaná liečba imatinibom alebo pre pacientov s mutáciou T315I (8). Indikovaný je aj u pacientov s Ph+ akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL), ktorí sú rezistentní na imatinib a dasatinib alebo túto liečbu netolerujú. Ponatinib však zasahuje aj receptor 2 pre cievny endoteliálny rastový faktor (VEGFR), ktorý reguluje cievnu homeostázu, zvyšuje expresiu adhézných molekúl a koncentráciu prozápalových/prokoagulačných cytokínov. Hoci dôkazy o uplatnení týchto mechanizmov pri poškodení ciev boli zatiaľ získané v modeloch *in vitro*, je už dobre známe z klinických štúdií a praxe, že liečba ponatinibom môže viesť k zvýšenému výskytu závažných kardiovaskulárnych komplikácií (9, 10).

Pri manažmente pacientov s CML sa riadime odporúčaniami panelu expertov z EuropeanLeukemiaNet, pričom kľúčový je pravidelný monitoring liečebnej odpovede na TKI, ktorý sa opiera vyšetrenie BCR/ABL transkriptov na úrovni kvantitatívnej PCR (tabuľka 2) (11, 12). V suplemente časopisu Onkológia boli v roku 2017 publikované Slovenské odporúčania pre manažment pacientov s CML (13).

Cieľ práce

Cieľom práce je analýza údajov o pacientoch liečených ponatinibom v centrách pre liečbu CML v Slovenskej republike. Predmetom analýzy bolo hodnotenie efektivity liečby posúdením liečebnej odpovede na úrovni hematologickej, cytogenetickej a molekulovej.

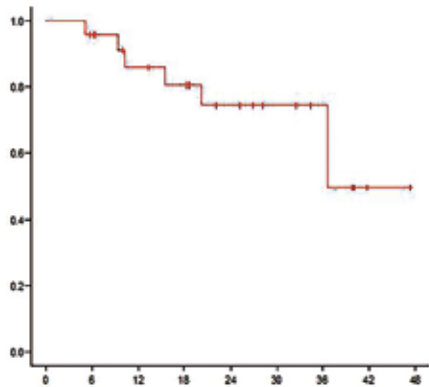
Súbor pacientov a metódy

Ide o retrospektívnu neintervenčnú štúdiu dospelých pacientov liečených ponatinibom, pričom údaje boli získané z registra CAMELIA SK – databázy pacientov s diagnózou CML. Do štúdie sa zapojilo 6 centier zo SR (KHaT LFUK a UNB, NOÚ v Bratislave, FNsP v Banskej Bystrici, KHaT JLF UK v UN Martin, KHaOH UN v Košiciach, hematologická ambulancia HEMKO v Košiciach). Zber údajov prebiehal od 20. 8. 2019 a analyzované boli k 31. 3. 2020. Ich štatistické spracovanie zabezpečil Inštitút bioštatistiky a analýz v Brne. Sponzorom štúdie bola spoločnosť Angelini Pharma. Pacienti podpísali informovaný súhlas a štúdiu schválila Etická komisia UNB. Súbor pacientov tvorilo 22 pacientov v chronickej fáze CML (CML

Tabuľka 2. Definície odpovedí na liečbu TKI (podľa ELN odporúčaní z roku 2013) (11)

	Optimálna odpoveď	Varovné znaky	Zlyhanie liečby
Vstupne	-	Vysoké riziko CCA/Ph+ (major)	-
3 mesiace	Ph+ ≤ 35 % a/alebo BCR-ABL1 < 10 %	Ph+ 36 – 95 % a/alebo BCR-ABL1 ≥ 10 %	< KHR a/alebo Ph+ > 95 %
6 mesiacov	Ph+ 0 a/alebo BCR/ABL1 < 1 %	Ph+ 1-35% a/alebo BCR-ABL1 – 10%	Ph+ > 35 % a/alebo BCR-ABL1 > 10 %
12 mesiacov	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 0,1 – 1%	Ph+ ≥ 1% a/alebo BCR-ABL1 > 1%
Následne, kedykoľvek počas liečby	BCR-ABL1 ≤ 0,1 %	BCR-ABL1 0,1 % - 1 % CCA/Ph- (-7 alebo 7q-)	strata KHR strata KCyR potvrdená strata VMR* Mutácie CCA/Ph+

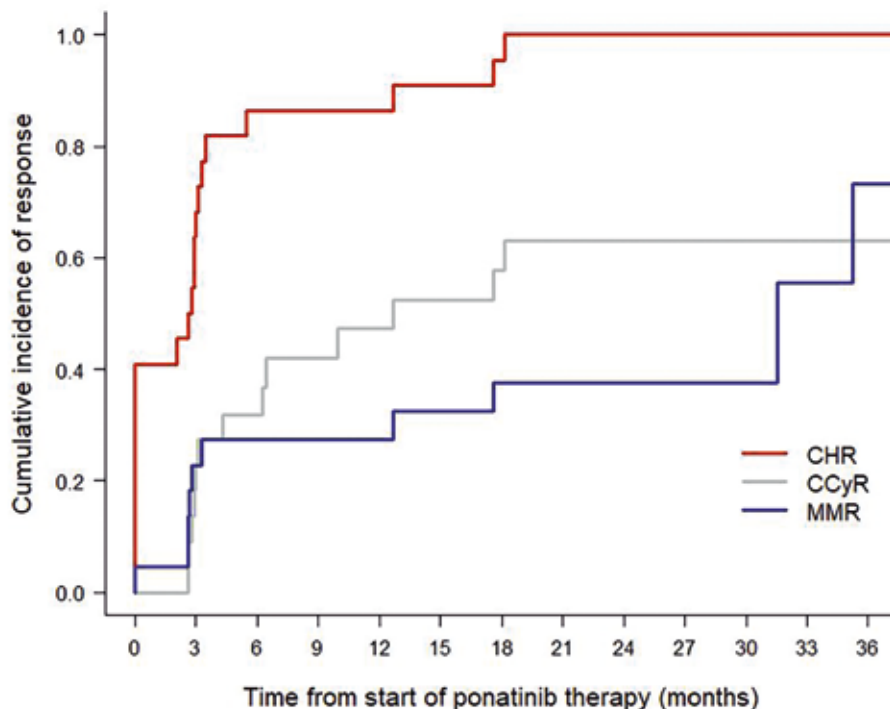
Vysvetlivky: CCA – klonálne chromozomálne abnormality; KCyR – kompletná cytogenetická remisia; KHR – kompletná hematologická remisia; VMR – veľká molekulová remisia
*aspoň v jednom z dvoch nasledujúcich testov musí byť hladina BCR-ABL1 transkriptov ≥ 1%

Obrázok 1. Celkové prežítanie súboru pacientov liečených ponatinibom

CF). Išlo o 13 žien a 9 mužov. Medián veku pacientov v analyzovanom súbore v čase začatia liečby ponatinibom bol 61,6 roku (35,2 – 76,0). Mutáciu T315I mali dokázanú 4 pacienti a ďalší 7 pacienti mali detegované iné mutácie v BCR/ABL kinázovej doméne. Priemerný čas do začatia liečby ponatinibom bol 9,5 roka od diagnózy, medián bol 8,2 roka (0,4 – 19). Dvaja pacienti podstúpili pred liečbou ponatinibom alogénnu TKB. U 7 pacientov (31,8 %) to bola 3. liečebná línia, u 4 pacientov (18,2 %) 4. línia liečby TKI a u 2 pacientov 5. a 6. línia. Najčastejším dôvodom zmeny liečby na ponatinib bola cytogenetická rezistencia na predchádzajúcu liečebnú líniu (14 pacientov, 63,6 %). Dvanásť pacientov (54,4 %) malo okrem základného onkohematologického ochorenia aj iné pridružené ochorenie, pričom 9 pacientov (40,9 %) malo kardiovaskulárne ochorenie, najčastejšie artériovú hypertenziu (6 pacientov – 27,3 %). Sedemnást pacientov začalo liečbu v štandardnej dávke 45 mg denne (77,3 %), 1 pacient (4,5 %) v dávke 30 mg a 3 pacienti (13,6 %) v dávke 15 mg denne. Najčastejším dôvodom odlišných iniciálnych dávok ponatinibu bola prítomnosť hematologickej toxicity pri predchádzajúcej liečebnej línii. Liečebná odpoveď bola hodnotená u pacientov užívajúcich ponatinib aspoň 3 mesiace a posudzovala sa podľa ELN odporúčaní na úrovni hematologickej, cytogenetickej a molekulovej (tabuľka 2) (11).

Výsledky

V čase analýzy súboru pacientov žilo 16 pacientov (72,7 %) (obrázok 1, 4). Medián sledovania súboru bol 21,1 mesiacov. Zomreli 5 pacienti v chronickej fáze CML. Priemerná dĺžka trvania liečby

Obrázok 2. Kumulatívna incidencia odpovedí na liečbu ponatinibom u 22 pacientov s diagnózou CML v chronickej fáze

ponatinibom bola 22 mesiacov, s mediánom 22,1 (5,8 – 40,0) mesiacov. Veľkú molekulovú odpoveď (MMR) dosiahlo 10 pacientov (45,5 %) s dg CML v chronickej fáze. Kompletnú cytogenetickú remisiu (KCyR) dosiahlo 7 pacientov s diagnózou CML v chronickej fáze (31,8 %) a kompletnú hematologickú remisiu (KHR) 5 pacientov (22,7 %). Odhadované percento KHR, KCyR a MMR u pacientov v chronickej fáze CML po 1 roku liečby ponatinibom bolo 86,4 %, 47,2 % a 27,3 % (obrázok 2).

Liečbu ponatinibom prerušilo 8 pacientov (36,4 %) po viac ako 3 mesiacoch trvania terapie, pričom najčastejšou príčinou ukončenia bola progresia ochorenia. Artériová hypertenzia sa vyskytla u 4 pacientov (15,4 %), srdcové zlyhanie u 1 pacienta, koronárna choroba srdca u 2 pacientov, hepatálna toxicita u 2 pacientov, pleurálny výpotok a pneumónia u 2 pacientov, krvácanie u 1 pacienta, u 1 pacienta bola prítomná kožná toxicita a u 1 pacienta bolo udané multiorgánové zlyhanie (tabuľka 3).

Diskusia

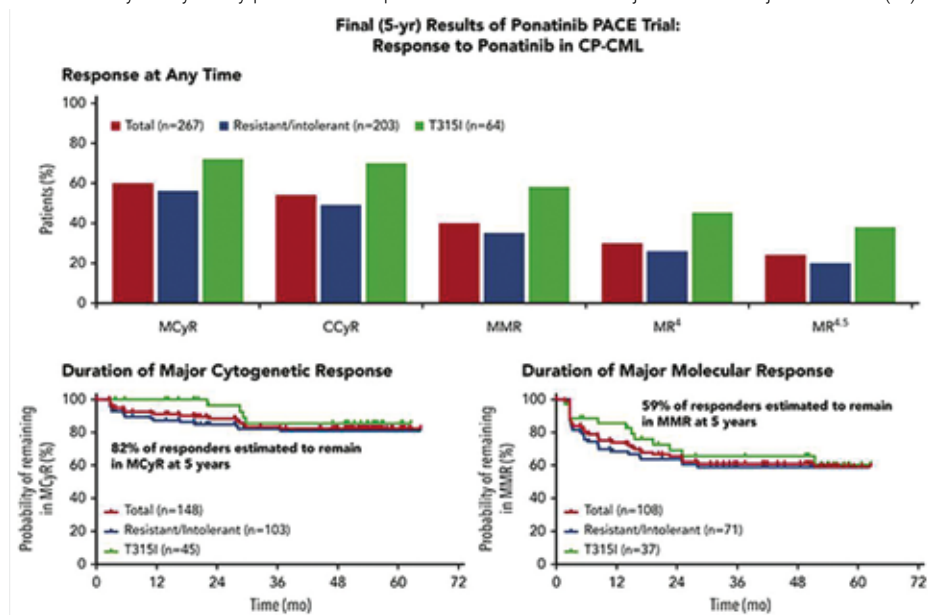
Ponatinib je účinný TKI 3. generácie, ktorý je schválený na liečbu leukémií s pozitívou Ph chromozómu, ktorí sú rezistentní alebo netolerujú druhogeneračné TKI, pričom môže navodiť lie-

Tabuľka 3. Nežiaduce účinky v sledovanom súbore pacientov liečených ponatinibom

Nežiaduci účinok	Počet pacientov
Artériová hypertenzia	4
Koronárna choroba srdca	2
Srdcové zlyhanie	1
Pneumónia a pleurálny výpotok	2
Hepatopatia	2
Krvácanie	1
Multiorgánové zlyhanie	1
Kožná toxicita	1

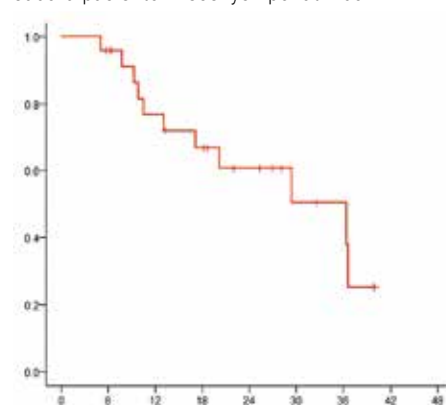
čebnú odpoveď aj u pacientov s BCR/ABL mutáciami vrátane T315I, ktorá sa spája s rezistenciou na všetky ostatné TKI. Prvotné nadšenie z efektivity liečby však utlmilo varovanie FDA a EMA z dôvodu zvýšeného rizika kardiovaskulárnych komplikácií vrátane artériovej hypertenzie, tepenných a zriedka aj žilových trombóz (14, 15). Aj finálne výsledky klinickej štúdie PACE potvrdili účinnosť liečby ponatinibom u veľmi predliečených pacientov s diagnózou CML, no autori taktiež upozorňujú na dôležitosť starostlivého výberu pacientov z hľadiska rizika výskytu možných kardiovaskulárnych komplikácií a odporúčajú dôsledný monitoring rizikových faktorov, ako aj možnosť redukcie dávky lieku (10).

S cieľom vyhodnotiť vplyv 3 štartovacích dávok ponatinibu (45, 30 a 15

Obrázok 3. Výsledky liečby ponatinibom u pacientov s CML v chronickej fáze v klinickej štúdií PACE (10)

mg) na účinnosť a bezpečnosť liečby u pacientov s refraktérnou CML v chronickej fáze prebieha prospektívna klinická štúdia OPTIC (Optimizing Ponatinib Treatment in CML) (16). Primárnym cieľom štúdie je dosiahnutie BCR/ABL $\leq 1\%$ IS po 12 mesiacoch liečby ponatinibom. Sekundárnymi cieľmi je analýza podielu pacientov s dosiahnutou cytogenetickou a molekulovou odpoveďou a výskyt cievnych oklúzií v súbore pacientov. Po dosiahnutí poklesu BCR/ABL transkriptov pod 1% IS je možné dávku ponatinibu redukovať na 15 mg aj u pacientov v ramene s dávkovaním 45 a 30 mg. Priebežná, tzv. „interim“ analýza štúdie dokázala, že primárny cieľ bol dosiahnutý u 38,7 %, 27,4 %, a 26,5 % pacientov v ramenách s dávkou ponatinibu 45, 30 a 15 mg (17). Veľkú molekulovú odpoveď (MMR), teda pokles BCR/ABL $\leq 0,1\%$ IS dosiahlo 14,7 % pacientov v ramene s dávkou ponatinibu 45 mg denne, 17,8 % v ramene 30 mg a 19,1 % v ramene s užívaním ponatinibu 15 mg denne. Tepenné oklúzivné príhody sa vyskytli v daných ramenách na úrovni 5 %, 4 % a 1 %. Priebežné výsledky štúdie OPTIC poukazujú na trend smerom k účinnosti a bezpečnosti závislej od dávky lieku, potrebné sú však dlhodobšie výsledky analýzy. Prospektívne výpočty frekvencie výskytu kardiovaskulárnych komplikácií poukazujú na fakt, že každé zníženie dennej dávky ponatinibu o 15 mg by mohlo viesť približne k 33 % zníženiu rizika tepenných trombóz (18).

Popri výsledkoch analýz vybraných pacientov liečených ponatinibom v rámci medzinárodných klinických štúdií sú veľmi prínosné a cenné aj skúsenosti lekárov z tzv. bežnej klinickej praxe, ktoré dokumentuje predložená analýza zberu dát z centier pre liečbu CML v SR. V súbore našich pacientov s diagnózou CML v chronickej fáze bolo až 60 % pacientov pred liečbou ponatinibom významne predliečených s viac ako tromi TKI, podobne ako v štúdií PACE (obrázok 3) (10). Úvodnú dávku ponatinibu 45 mg denne (ako je podľa SPC produktu) dostávalo asi 75 percent pacientov. Pravdepodobnosť dosiahnutia MMR po 12 mesiacoch trvania liečby pacientov s CML bola 27,3 %. Na prebiehajúcej liečbe ponatinibom je pri mediáne sledovania súboru 22,4 mesiacov 63,9 % pacientov s diagnózou CML v chronickej fáze, pričom redukovanú dávku ≤ 15 mg denne užíva 22,7 % z nich. Francúzska skupina autorov publikovala na Európskom hematologickom kongrese v roku 2016 výsledky analýzy súboru 48 pacientov s diagnózou CML v chronickej fáze z tzv. bežnej klinickej praxe mimo klinickej štúdie a dokumentovala v nej kumulatívnu incidenciu MMR po 18 mesiacoch 55 %, v našom sledovanom súbore pacientov to bolo 37,7 %. Pri mediáne sledovania 5,8 mesiaca pozorovali u 60 % pacientov kardiovaskulárne nežiaduce účinky vrátane artériovej hypertenzie (19). Ďalšia analýza dát pacientov liečených ponatinibom mimo klinickej štúdie, z tzv.

Obrázok 4. Prežívanie bez progresie (PFS) súboru pacientov liečených ponatinibom

„bežnej“ klinickej praxe v Izraeli, udáva 43 % podiel MMR v súbore 37 pacientov pri mediáne sledovania 14 mesiacov – čo je v súlade s výsledkom našej analýzy (20). V klinickej štúdií PACE uvádzali autori pri mediáne sledovania súboru 449 pacientov 15 mesiacov, incidenciu MMR na úrovni 34 % (6).

Úskalím výsledkov prezentovanej analýzy dát pacientov liečených ponatinibom v centrách SR je však skutočnosť, že nebola orientovaná na detailný rozbor bezpečnosti, čo bude predmetom ďalšieho výskumu v blízkej budúcnosti.

Záver

Ponatinib ako TKI 3. generácie predstavuje jedinečnú, avšak náročnú terapeutickú možnosť pre pacientov s CML, ktorí majú rezistenciu voči ostatným TKI alebo ich netolerujú. Ponatinib tak poskytuje šancu na dosiahnutie liečebnej odpovede aj u významne predliečených pacientov s mutáciami v BCR/ABL kinázovej doméne (vrátane T315I). Pri rozhodovaní sa u vhodnosti použitia tohto vysokoeftívneho TKI však treba brať do úvahy zvýšené riziko vzniku závažných kardiovaskulárnych komplikácií (najmä riziko tepenných oklúzií) a pomer rizika progresie ochorenia a rizika týchto komplikácií. Toto riziko by však z liečby nemalo diskriminovať tých vysokorizikových pacientov, ktorí by bez adekvátnej terapie boli ohrození progresiou chronickej fázy CML do pokročilých štádií, kde sú už liečebné možnosti veľmi limitované. Pri manažmente pacientov liečených ponatinibom je dôležitý starostlivý monitoring, ako aj redukcia rizikových faktorov súvisiacich so zvýšeným rizikom výskytu napr. infarktu

myokardu, periférneho artériového ochorenia dolných končatín či cievnej mozgovej príhody. Dôležitá je preto úzka spolupráca s internistami, diabetológmi a kardiológmi.

Táto práca bola podporená spoločnosťou Angelini Pharma.

Literatúra

1. Sakalová A, Bátorová A, Mistrík M et al. Klinická hematológia. Osveta 2010.
2. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376:917-27.
3. Chudej J, Sokol J, Halička J, et al. Manažment pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou (CML) netolerujúcich alebo rezistentných na prvogeneračný inhibítor tyrozínkinázy (TKI) – imatinib. *Onkológia (Bratisl.).* 2012;7(4):243-248.
4. Kafková A, Tóthová E. Pokroky v molekulovom monitoringu a význam skríningu BCR/ABL1 mutácií pri Ph pozitívnej chronickej myelocytovej leukémii. *Onkológia (Bratisl.).* 2019;14(1):17-22.
5. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic myeloid leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Vanc Netw.* 2018;1108-1135.
6. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New Engl J Med.* 2013;369:1783-1796.
7. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Long-term follow-up of ponatinib efficacy and safety in the phase 2 PACE trial. *Blood* 2014;124: abstract 3135.
8. Poch Martell M, Sibai H, Deotare U, et al. Ponatinib in the therapy of chronic myeloid leukemia. *Exp Rev Hematol* 2016;9:923-932.
9. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR/ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell.* 2009;401-412.
10. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood.* 2018;132(4):393-404.
11. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net Recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood.* 2013;122:872-884.
12. Hochhaus A, Baccarani M, Silve RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34:966-984.
13. Sninská Z, Mistrík M, Mikušková E, et al. Slovenské odporúčania pre manažment pacientov s chronickou myelocytovou leukémiou. *Onkológia (Bratisl.).* 2017;12(S2):3-10.
14. Gainor JF, Gabner BA. Ponatinib: accelerated disapproval. *Oncologist.* 2015;20:847-848.
15. Lipton J, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. EPIC: a phase 3 trial of ponatinib compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood.* 2014;124:519A.
16. Gutierrez VG, Deininger MW, Baer ME, et al. The OPTIC study: A multicenter, Randomized, Phase-2 Trial to Evaluate Three Starting Doses of Ponatinib with Response-Based Dose Reduction in Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to Prior Tyrosine Kinase Therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2018;18(Suppl. 1):S228-S229.
17. Cortes JE, Lomaia E, Turkin A, et al. Interim analysis (IA) of OPTIC: a dose-ranging study of three ponatinib (PON) starting doses. Abstract 7502. Presented as part of the ASCO20 Virtual Scientific Program. May 29-31, 2020.
18. Knickerbocker R, Dorer D, Haluska F, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analysis from a pooled population of clinical trial patients. *Blood.* 2014;124:4546A.
19. Nicolini FE, Heiblig M, Caillot D, et al. Ponatinib evaluation and safety in real life chronic phase CML patients failing ≥ 2 tyrosine kinase inhibitors (TKI): update of the pearl observational study. *Haematologica* 2016; EHA, Abstract E1104.
20. Shacham-Abulafia A, Raanani P, Lavie D, et al. Real-life experience with ponatinib in chronic myeloid leukemia: a multicenter observational study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18:e295-e301.

MUDr. Katarína Slezáková, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie LFUK a UNB
Antolská 11, Bratislava 851 07
slezakova@pe.unb.sk

