doi: 10.48095/cctahd202128

Jaké dávky inhibitorů tyrozinkináz jsou v léčbě pacientů s chronickou myeloidní leukemií optimální?

What is the optimal dose of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia?

Žáčková D., Čičátková P., Kvetková A., Horňák T., Semerád L., Mayer J.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

SOUHRN: Zavedení inhibitorů tyrozinkináz (TKI) do léčby pacientů s chronickou myeloidní leukemií (CML) zásadním způsobem zlepšilo jejich prognózu a prodloužilo přežití téměř na úroveň celkové populace. Expozice dlouhodobě až celoživotně podávané léčbě je však zatížena rizikem nežádoucích účinků, snížením kvality života, vysokými finančními náklady i psychickým stigmatem trvalé připomínky existence nádorového onemocnění. Úplné vysazení dlouhodobé terapie a dosažení tzv. remise bez nutnosti podávání léčby (treatment-free remission – TFR) se stalo novým cílem léčby pacientů s CML, který je však reálně dosažitelný jen u malé části z nich. Stále větší pozornost je tak věnována optimalizaci dlouhodobé léčby zejména ve smyslu redukce dávek TKI či jejich přerušovaného podávání s cílem zlepšit toleranci léčby a přitom udržet dostatečnou účinnost. Původně doporučené standardní dávky TKI, jaké vyplynuly z farmakokinetických a farmakodynamických studií, si vyžádaly v několika případech modifikaci již v průběhu následného klinického zkoušení, zejména na vrub přibývajících dat o snášenlivosti léčby. Snahy o další snižování dávek či úpravu dávkovacích schémat nacházejí podporu v příznivých datech již publikovaných analýz či jsou předmětem řady probíhajících klinických studií vč. těch, které mají jako konečný cíl dosažení TFR. Výzva ke zvážení redukce dávky TKI je začleněna i v nových doporučeních Evropské leukemické sítě pro léčbu CML. Předkládaný článek nabízí ucelený přehled dosavadních pokusů o optimalizaci dávek TKI a jejich výsledků v širším kontextu vývoje na poli standardního dávkování a přibývajících poznatků v oblasti farmakokinetiky.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronická myeloidní leukemie – inhibitory tyrozinkináz – redukce dávek – intermitentní dávkování

SUMMARY: The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI) has significantly improved the prognosis of chronic myeloid leukaemia (CML) patients and prolonged their life expectancy near to that of the global population. However, long-lasting or even lifelong therapy carries a risk of side effects, quality of life impairment, high financial costs and also psychological concerns regarding the ever-present underlying cancer. Long-time therapy discontinuation with treatment-free remission (TFR) achievement became a new goal in CML treatment, but unfortunately could be achieved in only a minority of patients. Thus, increasing attention has focused on long-term therapy optimization, particularly in terms of TKI dose reduction or intermittent administration in order to improve tolerance and maintain efficacy. Originally recommended TKI standard doses based on pharmacokinetics and pharmacodynamics studies were already modified in several cases during subsequent clinical trials mainly due to increasing evidence of treatment safety. An effort to further decrease TKI doses or use intermittent dosing has been supported by favourable published data, or has been a subject of ongoing clinical trials including dose reductions prior to a TFR attempt. TKI dose reduction consideration has also been included in the new European LeukemiaNet recommendations for treating CML. In this manuscript, a comprehensive review of TKI dose optimization attempts is offered in the broader context of recommended standard TKI doses evolution and increasing pharmacokinetics knowledge.

KEY WORDS: chronic myeloid leukaemia – tyrosine kinase inhibitors – dose reduction – intermittent dosing

ÚVOD

Léčebná strategie a prognóza pacientů s chronickou myeloidní leukemií (CML) doznaly za posledních 20 let výrazné změny k lepšímu díky zavedení prototypu specifických inhibitorů tyrozinkináz (tyrosine kinase inhibitors – TKI) imatinibu do klinické praxe [1]. Účinnější přípravky z řad vyšších generací TKI – dasatinib, nilotinib, bosutinib, a ponatinib –, z nichž první tři jsou spolu s imatinibem schválené do první linie léčby, vedly k rychlejšímu dosažení a vyšším podílům hlubších léčebných odpovědí ve srovnání s imatinibem, ale nepřinesly

zásadní prodloužení celkového přežití (overall survival – OS) [2–4]. I tak má nyní většina pacientů, u nichž je onemocnění zjištěno v chronické fázi (chronic phase – CP), očekávanou délku života srovnatelnou s celkovou populací, a CML a její terapie tak představují jeden z největších úspěchů moderní medicíny jako takové [5].

Původní přesvědčení o nutnosti dlouhodobého užívání TKI, motivované obavou z návratu onemocnění při prokázané rezistenci leukemických kmenových buněk vůči působení TKI [6], vzalo za své poté, co dnes již řada klinických studií i zkušeností z klinické praxe přinesly důkazy o možnosti dlouhodobého a bezpečného vysazení terapie u části pacientů, kteří dosáhli hluboké molekulární odpovědi (deep molecular response – DMR), jak bylo přehledně shrnuto i v našem písemnictví [7,8]. I přesto, že se koncept tzv. remise bez nutnosti terapie (treatment-free remission – TFR) stal novým atraktivním cílem léčby pacientů s CML, jeho dosažení je limitováno na pouhých cca 20 % pacientů z celkového počtu nově diagnostikovaných. Většina pacientů je tak nadále odkázána na dlouhodobou, ne-li celoživotní terapii.

Zátěž chronicky podávanou léčbou je značná, ať již v podobě nesporného rizika nežádoucích účinků (NÚ) pro pacienty [9–11] nebo charakteru ekonomického břemene, které nákladná léčba představuje pro zdravotnické systémy [12], či psychologické zátěže ve formě každodenní připomínky existence sice prognosticky příznivého, ale stále nádorového onemocnění. S dlouhodobou terapií se navíc pojí postupné ochabování adherence k léčbě, což je samo o sobě prokázaným nepříznivým prognostickým faktorem zvyšujícím pravděpodobnost jejího selhání [13].

Jedním z prostředků k navození optimální rovnováhy mezi dostatečnou účinností léčby, její bezpečností a uspokojivou tolerancí se jeví modifikace dávky TKI či dávkovacího schématu. Dávky TKI původně doporučené pro klinické užití, odvozené z výsledků farmakokinetických a farmakodynamických studií, doznaly v řadě případů změny již v průběhu klinických zkoušek, z nichž vyplynula nová zjištění zejména v oblasti tolerance přípravků [4,11,14,15]. Zatímco modifikace dávek dominantně ve smyslu jejich redukce vedly zpravidla ke snížení výskytu NÚ při zachovalé či dokonce lepší účinnosti [4,14], pokusy o užití vyšších než původně doporučených dávek byly spojeny spíše s nárůstem projevů toxicity než se signifikantně vyšší efektivitou [16]. Spolu s přibývajícími znalostmi o vztahu mezi plazmatickou a intracelulární dostupností TKI a jejich účinností [17–38] a narůstající klinickou evidencí v oblasti snášenlivosti léčby [9–11,14,15,39,40] jsme svědky mnoha snah o modifikaci dávek TKI jak ve studiích, tak v klinické praxi, a to nejen v kontextu prevence či snížení výskytu NÚ [41–64], ale také v situacích dosažení DMR s cílem buď nastavení dlouhodobé udržovací terapie nebo předsazení redukce dávky před samotným vysazením léčby a pokusem o dosažení TFR [65–67]. Redukci dávek TKI již připouštějí také recentně publikovaná Doporučení panelu expertů Evropské leukemické sítě (The European LeukemiaNet – ELN) [68].

V následujícím textu je zmapován vývoj na poli optimálního dávkování TKI jak v kontextu geneze doporučených standardních dávek v klíčových studiích, tak v duchu přibývajících klinických zkušeností s užitím dávek dále redukovaných ve snaze dosáhnout optimálního poměru mezi účinností terapie a její snášenlivostí.

VZTAH MEZI DÁVKAMI INHIBITORŮ TYROZINKINÁZ A JEJICH ÚČINNOSTÍ/TOXICITOU NA POZADÍ FARMAKOKINETICKÝCH DAT A KLÍČOVÝCH KLINICKÝCH STUDIÍ

Imatinib

Imatinib mesylát (dříve STI571), derivát fenylaminopyrimidinu, působící jako selektivní kompetitivní inhibitor tyrozinových kináz Abl, Bcr-Abl, c-KIT, PDGFRα, PDGFRβ a Arg, se po perorálním užití rychle vstřebává a maximální hladiny dosahuje cca 1–3 hodiny po podání bez ohledu na současné požití jídla. Poločas působení imatinibu v plazmě se pohybuje mezi 13 a 20 hodinami. Detailní farmakokinetické vlastnosti imatinibu jsou uvedeny v tab. 1 [69,70].

Lék byl uveden do klinické praxe v roce 2001 krátce poté, co prokázal svou účinnost u pacientů s CML rezistentních na interferon-α v klinických studiích fáze I a II [17,71]. Ve studii fáze I bylo 83 pacientů rozděleno do 14 skupin s dávkami imatinibu pohybujícími se v rozmezí 25–1 000 mg/den a podávanými jednou denně, vyjma dávek 800 mg a 1 000 mg, které byly rozděleny do dvou denních dávek [17]. Expozice léku vyjádřená hodnotami plochy pod křivkou koncentrace (area under curve – AUC) byla proporcionální podávané dávce léku. Střední minimální („trough“) plazmatická koncentrace (C_{trough}) 24 h po podání dávky 400 mg (1,46 μM ve vyváženém stavu) dobře korelovala s koncentrací nutnou pro účinnou inhibici kinázy Bcr-Abl (koncentrace potřebná k inhibici 50 % aktivity Bcr-Abl, IC50 0,25 μM) a indukci apoptózy v Bcr-Abl pozitivních buňkách *in vitro*. Tomu odpovídala i dostatečná míra inhibice Bcr-Abl aktivity *in vivo*, měřená pomocí snížené fosforylace jejího hlavního substrátu CRKL, a také klinická účinnost. Dávka imatinibu **400 mg 1× denně** byla doporučena pro následující klinické studie. Částečné hematologické odpovědi však byly patrné již při dávkách 25–50 mg/den, a to i přes to, že dostatečná míra inhibice Bcr-Abl byla pozorována až od denní dávky 85 mg. Závislost účinnosti imatinibu na výši podávané dávky vč. proporcionálního nárůstu expozice léku v závislosti na dávce byla potvrzena v detailní farmakokinetické analýze u 64 pacientů ze studie fáze I [18]. Dávky nižší než 300 mg/den nevedly k adekvátním inhibičním plazmatickým hladinám a pro standardní léčbu nebyly doporučeny. Ukázalo se ale, že např. dávka 200 mg imatinibu denně i přes

prolékaře.cz | 10.11.2026

Tab. 1. Standardní doporučené dávky a farmakokinetické charakteristiky jednotlivých inhibitorů tyrozinkináz. Upraveno dle [69,70].

Charakteristika	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
dávka pro 1. linii*	400 mg 1× d.	300 mg 2× d.	100 mg 1× d.	400 mg 1× d.	NA
dávka pro další linie*	400 mg 1× d.	400 mg 2× d.	100 mg 1× d.	500 mg 1× d.	45 mg 1× d.
absorpce	98 %	30 %	> 50 %	34 %	UNK
AUC_{24}	40 µg/h/l	15 700 ng/h/ml	130 ng/h/ml	2 700 ng/h/ml	1 296 ng/h/ml
C_{max}	1 600–1 800 µg/l	800–2 000 ng/ml	33–63 ng/ml	145–200 ng/ml	77 ng/ml
t_{max}	2,5–3,3 h	3 h (2–12 h)	0,6–6 h	6 h	4–6 h
C_{trough}	2 062 ± 1 334 nM	1 923 ± 1 233 nM	5,5 ± 1,4 nM	~ 268 nM	64 ± 29 nM
vazba na plazmatické bílkoviny	96 %	98 %	96 %	96 %	> 99 %
$t_{1/2}$	~ 13–20 h	~ 16 h	~ 3–5 h	~ 13–22 h	~ 19–22 h

*platí pro pacienty s chronickou myeloidní leukemií v chronické fázi
d. – denně, NA – nelze použít (not applicable), UNK – neznámo (unknown), AUC – plocha pod křivkou koncentrace v séru (area under curve), C_{max} – maximální koncentrace v séru, t_{max} – čas k dosažení C_{max}, C_{trough} – střední minimální („údolní“) koncentrace v séru, $t_{1/2}$ – biologický poločas eliminace (plazmatický poločas)

nízkou C_{trough} (287 ng/ml) dokáže vygenerovat C_{max} kolem 1027 ng/ml, jejíž numerická hodnota již odpovídá hodnotě C_{trough} dostatečné pro zajištění adekvátní inhibice Bcr-Abl.

Co do bezpečnosti byl imatinib ve studii fáze I dobře tolerován, maximální tolerovaná dávka nebyla identifikována. Ve výskytu NÚ byla patrná vzestupná tendence spolu se zvyšující se denní dávkou imatinibu. Nehematologické NÚ st. 3/4 dle Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) se při dávkování 25–300 mg nevyskytly žádné.

Do první linie léčby pacientů s nově zjištěnou CML v CP byl imatinib schválen na základě výsledků klíčové studie „The International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS)“, ve které byl v dávce 400 mg 1× denně porovnán s dosavadním léčebným standardem – interferonem-α v kombinaci s nízko-dávkovaným cytosinarabinosidem – u celkem 1 106 pacientů. Již po 19 měsících sledování prokázal svou jednoznačnou převahu ve smyslu signifikantně vyššího podílu dosažených kompletních cytogenetických odpovědí (complete cytogenetic response – CCyR) a lepšího přežití bez progrese do pokročilých fází [1]. Medián podávané denní dávky imatinibu byl 400 mg, nicméně z rozmezí 114–732 mg je patrné, že dávka byla modifikována směrem dolů na vrub toxicity, ale i směrem nahoru v rámci zvýšení účinnosti. Imatinib ve vyšších dávkách, než je dávka standardní a doporučovaná, byl testován např. ve studii CML IV, kde dávka 800 mg/den v jedné ze 4 léčebných větví vedla ke zlepšení léčebných výsledků ve smyslu rychlejšího dosažení molekulární odpovědi MR4,5 (tj. hladina *BCR-ABL1* transkriptů ≤ 0,0032 %), ale i k vyššímu výskytu NÚ, vynucujícímu si častou redukci dávky (medián denní dávky byl 661 mg/den po 6 měsících terapie a 400 mg/den po 3 letech terapie) [16].

Farmakokinetická subanalýza 351 pacientů léčených ve studii IRIS prokázala signifikantní vztah mezi kumulativní incidencí dosažených CCyR a velkých molekulárních odpovědí (major molecular response – MMR) a C_{trough} imatinibu měřenou v ustáleném stavu v den 29 od zahájení léčby [19]. Kromě účinnosti byla shledána také korelace některých NÚ s vyšší expozicí léku. V analýze byla patrná velká interindividuální variabilita ve farmakokinetice imatinibu, kdy C_{trough} varírovala v širokém rozptylu mezi 153 a 3910 ng/ml při standardním dávkování 400 mg/den a jen minimální redukci dávek v prvním měsíci podávání. Vztah mezi C_{trough} imatinibu a léčebnou odpovědí potvrdil také Guilhot a kol. u pacientů randomizovaných mezi imatinib 400 mg/den a 800 mg/den ve studii TOPS [20]. Také v této analýze byla patrná asociace vysokých C_{trough} a některých NÚ. Pozitivní korelaci C_{trough} imatinibu měřené ve 12. měsíci od začátku léčby s dosaženými CCyR a MMR prokázal také Picard et al. [21]. V literatuře však najdeme i důkazy o absenci vztahu mezi plazmatickými hladinami imatinibu a léčebnou odpovědí [22,23].

Právě variabilita ve farmakokinetice imatinibu a také rozdílná odpověď na imatinib u pacientů léčených stejnou dávkou vedly i k úvahám, zda je při dostatečné plazmatické hladině léku zajištěna i dostatečně účinná intracelulární koncentrace a zda lze od plazmatické hladiny onu intracelulární koncentraci odvozovat. První *in vivo* měření intracelulárních koncentrací imatinibu zdokumentovali Widmer et al. u 5 pacientů [24]. Ukázalo se, že intracelulární hladiny výrazně převyšovaly plazmatické koncentrace imatinibu (v poměru 8 : 1) a že lék je v cílových buňkách akumulován dostatečně. Analogický důkaz o vydatné intracelulární retenci imatinibu s poměrem vůči plazmatickým hladinám 5,36 : 1 a se statisticky signifi-

kantní korelací plazmatických a intracelulárních hladin léku (p = 0,001) přinesli též italští autoři [25].

Nilotinib

Nilotinib je aminopyrimidinovým derivátem imatinibu, oproti němuž je 30–50× účinnější v inhibici Bcr-Abl kinázy *in vitro*. Působí na většinu imatinib-rezistentních mutací s *in vitro* klinicky prokázanou nižší účinností vůči mutacím Y253H, E255V/K a F359V/I/C a rezistencí vůči mutaci T315I [72]. Podobně jako imatinib se i nilotinib po perorálním požití rychle vstřebává a vrcholové sérové koncentrace dosahuje po 3–4 h. Poločas nilotinibu v plazmě se pohybuje kolem 16 h (tab. 1).

V klinické studii fáze I byla u 119 pacientů CML v CP, akcelerované fázi (accelerated phase – AP) a blastické fázi (blast phase – BP) či s Ph-pozitivní akutní lymfoblastickou leukemií (Ph+ ALL) rezistentních a/nebo netolerujících vůči předchozí léčbě imatinibem testována léčba nilotinibem v dávkovém rozmezí 50–1 200 mg 1× denně a 400 mg a 600 mg 2× denně [26]. Expozice léku vyjádřená pomocí AUC a C*max* narůstala proporcionálně podávané dávce v dávkovém rozmezí 50–400 mg 1× denně. Při vyšších dávkách již nebyl patrný relevantní nárůst expozice léku. Podobně disproporcionální byl rozdíl mezi expozicí dosahovanou podáním 600 mg 2× denně a **400 mg 2× denně**, což implikuje pravděpodobné časné dosažení plateau. Expozice léku po podání 400 mg 2× denně byla o 35 % vyšší oproti stejné celkové dávce, tj. 800 mg, podané 1× denně. Na popsané situaci se zřejmě podílí rozpustností limitované vstřebání vyšších dávek nilotinibu, které lze alespoň částečně překlenout právě rozdělením stejného množství léku do dvou denních dávek. Ze studie tedy vzešla pro další klinické zkoušení doporučená dávka nilotinibu 400 mg 2× denně a v této dávce byl nilotinib na základě výsledků v klinických studiích fáze II doporučen i pro užití v klinické praxi u pacientů s CML v CP a AP (schválení pro BC nebylo požadováno), kteří byli **rezistentní nebo imatinib netolerovali** [73,74].

Ve studii fáze III, nazvané „Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients (ENESTnd)", byl proti imatinibu v dávce 400 mg 1× denně u pacientů v CP s nově zjištěným onemocněním nilotinib porovnán ve dvou dávkovacích schématech: 300 mg 2× denně a 400 mg 2× denně [3]. Kumulativní incidence MMR i hlubších molekulárních odpovědí ve 12 měsících byla statisticky významně vyšší v obou skupinách léčených nilotinibem ve srovnání s kohortou léčenou imatinibem, přičemž tento statisticky významný odstup zůstává zachován i po 5 letech sledování [9]. I přes signifikantní rozdíl v rychlosti, se kterou je při léčbě nilotinibem dosahováno vyššího podílu hlubších léčebných odpovědí, a také signifikantně vyšší míru ochrany před progresí do AP či BP se tento benefit promítl do OS jen v podobně statisticky hraničně významného rozdílu v kohortě léčené 400 mg 2× denně oproti pacientům léčeným imatinibem (300 mg 2× denně: 93,7 %; 400 mg 2× denně: 96,2 % vs. imatinib: 91,7 %). Ve výskytu stěžejních NÚ nilotinibu, a sice tepenných uzávěrů, byl při statisticky významném rozdílu v obou dávkovacích schématech nilotinibu ve srovnání s imatinibem patrný trend k jejich nižší frekvenci při užití dávky 300 mg 2× denně (300 mg 2× denně: 7,5 %; 400 mg 2× denně: 13,4 % vs. imatinib: 2,2 %). Dávka **300 mg 2× denně** byla vybrána jako standardní pro léčbu pacientů **v první linii**.

Analogická účinnost obou dávkovacích schémat byla podpořena výsledky farmakokinetické subanalýzy studie ENESTnd, kdy expozice dávkám 400 mg 2× denně byla jen o 13,4 % vyšší než expozice u pacientů v rameni s 300 mg 2× denně z důvodu již dříve avizované dysproporcionální kinetiky [27]. A zatímco ve druhé linii léčby u pacientů s rezistencí či intolerancí imatinibu byla prokázána asociace nízkých C_{trough} nilotinibu s delší dobou do dosažení MMR a kratší dobou do progrese onemocnění [30], ve farmakokinetické subanalýze studie ENESTnd již souvislost mezi expozicí nilotinibu a dosažením MMR ve 12 měsících potvrzena nebyla [27]. V obou zmíněných analýzách však byla prokázána statisticky významná korelace ustálené C_{trough} nilotinibu s koncentrací celkového plazmatického bilirubinu coby jednoho z NÚ léčby nilotinibem (p < 0,001). Analogicky pak expozice nilotinibu ve studii ENESTnd pozitivně korelovala s prodloužením QT intervalu.

Nilotinib je, podobně jako imatinib a další TKI, v cílových buňkách akumulován, a vede tak k apoptóze i po krátké expozici v plazmě [29,30]. Nilotinib se jeví být v buňkách akumulován déle než imatinib či dasatinib. Ve farmakokinetické analýze provedené italskými autory byl poměr intracelulární a plazmatické koncentrace nilotinibu 4,7 : 1 a mezi oběma hladinami byla shledána korelace (p = 0,064) [25].

Dasatinib

Dasatinib je multikinázovým inhibitorem nejen Bcr-Abl1 kinázy, ale i řady dalších, např. Src, c-KIT, ephrin receptorové kinázy či PDGFR-β. V testech *in vitro* dasatinib prokázal 325× vyšší účinnost než imatinib a 16× vyšší účinnost než nilotinib v inhibici nemutované Bcr-Abl tyrozinkinázy. Účinný byl rovněž v inhibici většiny jejích mutovaných variant, přičemž *in vitro* i klinicky byla pozorována nižší účinnost u mutací E279K, G250E, T315A, F317L/V/I/C a V299L a úplná rezistence na mutaci T315I [72]. Na rozdíl od imatinibu a nilotinibu dasatinib snáze proniká hemato-encelafickou bariérou. Odlišuje se také výrazně kratším plazmatickým poločasem pohybujícím se v rozmezí 3–5 h (tab. 1).

S vědomím tohoto faktu byla za účelem zajištění dostatečné plazmatické hladiny, a potažmo kontinuální inhibice Bcr-Abl kinázy, ve studii fáze I u 40 pacientů s CML ve všech fázích a s Ph + ALL, rezistentních a/nebo netolerujících imatinib, při testování účinnosti a bezpečnosti dasatinibu zařazena paralelně s dávkováním jednou denně i varianta

proLékaře.cz | 10.11.2026

rozdělení do dvou denních dávek [31]. Většina hematologických odpovědí byla dosahována dávkami 50 mg denně a vyššími a překvapivě se podíly dosažených léčebných odpovědí nelišily mezi pacienty, kteří dostávali lék v jedné či ve dvou denních dávkách. Nicméně s ohledem na krátký poločas dasatinibu byla pro další klinické zkoušení vybrána dávka 70 mg 2× denně.

Účinnost dasatinibu v léčbě pacientů s CML všech fází **rezistentních na imatinib či imatinib netolerujících** byla potvrzena v sérii klinických studií fáze II nazvaných „SRC/ABL Tyrosine kinase inhibition Activity Research Trials (START-A,-B,-C)", na jejichž základě byl lék v dávce **70 mg 2× denně** v roce 2006 schválen pro klinické užití [75–77]. Skutečnost, že i přes iniciální dávku dasatinibu 70 mg 2× denně byl zejména na úkor redukce pro NÚ výsledný medián denní užívané dávky ve studiích START přibližně 100 mg, vedla ke koncepci tzv. dávku-optimalizační studie fáze III (CA180-034), která porovnala prospektivně 4 dávkovací schémata dasatinibu (100 mg 1× denně, 140 mg 1× denně, 50 mg 2× denně a 70 mg 2× denně) u celkem 670 pacientů s CML v CP ve druhé linii. Doporučená dávka pro klinické užití byla na základě výsledků této studie snížena na **100 mg 1× denně** vzhledem k zachované účinnosti a signifikantně nižšímu výskytu trombocytopenie st. 3/4 dle CTCAE a stěžejního „off-target" NÚ dasatinibu v podobě pleurálních výpotků (PV) všech stupňů závažnosti [14]. Studie tak na klinické úrovni potvrdila, že k dostatečné inhibici Bcr-Abl kinázy a dobrému klinickému účinku stačí v případě dasatinibu krátkodobá intenzivní expozice léku, kterou poskytuje právě jednorázové denní podání.

Průlomové zjištění o transientní a přitom účinné inhibici Bcr-Abl kinázy potvrdili Shah et al. ve farmakokinetické a farmakodynamické analýze [32] a o rok později také Snead et al., a to jak pro dasatinib, tak i nilotinib [33]. Posléze se však ukázalo, že v případě dasatinibu, nilotinibu i imatinibu je pro apoptózu skutečně nutná kontinuální inhibice Bcr-Abl kinázy, kterou ale nezajistí kontinuální plazmatická expozice, nýbrž intracelulární retence léku a jeho reziduální inhibiční aktivita zajištěná vazbou TKI na cílovou kinázu [36]. Fava et al. poukázali na vysokou míru retence dasatinibu, kdy poměr intracelulárních a plazmatických koncentrací byl 167 : 1. I pro dasatinib platí asociace plazmatických a intracelulárních hladin (p = 0,024) [25].

Vztah farmakokinetických parametrů k účinnosti a toleranci léčby dasatinibem byl studován u 567 pacientů zařazených do studie CA180-034 [35]. Ustálená C_{trough} nevykazovala asociaci s účinností léčby, silná korelace byla naopak shledána s toxicitou léčby, konkrétně s výskytem PV (p < 0,001). Nejnižší C_{trough} byla naměřena u pacientů v dávkovacím schématu 100 mg 1× denně, což odpovídá i klinicky prokázanému optimálnímu poměru účinnosti a toxicity léčby [14]. Rozsáhlé retrospektivní farmakokinetické analýze podrobili Wang et al. 981 pacientů ze 7 klinických studií vč. studie CA180-034 [36]. Opět byla potvrzena asociace C_{trough} s výskytem PV. Léčebná odpověď charakteru velké cytogenetické odpovědi (major cytogenetic response – MCyR) korelovala s váženou ustálenou průměrnou plazmatickou koncentrací dasatinibu (w_{Cavgss}) (p < 0,01) a také s udržením nepřerušované terapie. Ve větvi s dávkou 100 mg 1× denně byla shledána kromě nejnižší C_{trough} a s ní souvisejícím nejnižším výskytem PV rovněž nejvyšší udržitelnost podávané dávky.

Účinnost dasatinibu v dávce **100 mg 1× denně** byla dále potvrzena i ve studii fáze III nazvané „Dasatinib versus Imatinib Study In Treatment-Naïve CML (DASISION)" v randomizovaném porovnání s imatinibem u pacientů s **CML v CP v první linii**. Podobně jako ve studii ENESTnd nilotinib, i zde dasatinib předčil imatinib ve smyslu signifikantně vyššího podílu CCyR a MMR dosažených do 12 měsíců, díky čemuž byl v této indikaci schválen pro klinickou praxi [2]. Pětileté sledování pacientů ve studii potvrdilo přetrvávající statisticky významný rozdíl v kumulativních incidencích MMR i MR4,5, a tím i dlouhodobou účinnost nově koncipované standardní dávky dasatinibu. Ani zde nepřinesla léčba dasatinibem oproti imatinibu zásadní výhodu v prodloužení OS (91 vs. 90 %) [13]. PV byly ve studii během 5letého sledování zaznamenány u 28 % pacientů léčených dasatinibem.

Bosutinib

Bosutinib byl podobně jako dasatinib původně vyvinut za účelem inhibice Src kináz. Kromě duální inhibice Bcr-Abl a Src kináz bosutinib na rozdíl od ostatních TKI minimálně inhibuje kinázy c-KIT a PDGFR-α. Studie fáze I/II odhalila proporcionální závislost expozice léku hodnocené pomocí C_{max} a AUC při dávkách cca v rozmezí 200–600 mg, s minimálním nárůstem expozice léku při navýšení dávky z 500 na 600 mg. Biologický poločas bosutinibu varíroval mezi 13–22 h (tab. 1) [37]. Pro další klinické zkoušení byla doporučena dávka **500 mg 1× denně**.

Po registraci pro léčbu pacientů s CML ve všech fázích s rezistencí či nesnášenlivostí vůči předchozí terapii v roce 2012 bosutinib rovněž přibyl do nabídky přípravků pro léčbu pacientů s nově zjištěným onemocněním v CP. Vstup přípravku do první linie léčby však nebyl hladký. Ve studii fáze III nazvané „Bosutinib Efficacy and Safety in newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia (BELA)" porovnávající bosutinib v dávce 500 mg 1× denně s imatinibem ve standardní dávce u pacientů s nově zjištěným onemocněním nebyl naplněn primární cíl studie, tj. vyšší podíl CCyR při léčbě bosutinibem. Na neúspěchu bosutinibu se pravděpodobně podepsal jeho stěžejní NÚ, průjem, který se vyskytl u 84 % pacientů a podílel se i na vyšší míře vysazení studiové léčby v rameni s bosutinibem (29 vs. 21 %) [15]. V následující studii fáze III, „Bosutinib Trial in First-Line Chronic Myelogenous Leukemia Treatment (BFORE)" již byla pro stejné porovnání zvolena dávka bosuti-

nibu 400 mg 1× denně [4]. V této studii již bylo při léčbě bosutinibem dosaženo očekávaných výsledků, a sice vyššího podílu MMR ve 12 měsících, opět však bez prokázaného benefitu v OS ve srovnání s léčbou imatinibem. Zatímco snížená dávka bosutinibu na **400 mg 1× denně** se stala doporučenou dávkou **do první linie**, pro druhou linii zůstala původní, vyšší dávka – **500 mg v jednodenním podání**.

Ponatinib

Ponatinib je představitelem 3. generace TKI, jehož unikátní struktura dovoluje inhibovat Bcr-Abl tyrozinkinázu i v případě, kdy je nositelkou polyrezistentní mutace T315I. V klinické studii fáze I byl 81 pacientům s rezistentními hematologickými onemocněními vč. 60 pacientů s CML podáván ponatinib 1× denně v dávkovém rozmezí 2–60 mg. Dávku-limitující toxicita se vyskytla při dávce 45 mg/den u 1 pacienta v podobě exantému st. 3 a při dávce 60 mg/den u 6 pacientů, dominantně charakteru elevace lipázy či amylázy a pankreatitidy. Vztah mezi dávkou ponatinibu v rozmezí 15–60 mg a expozicí léku se jevil proporcionální a plazmatický poločas byl přibližně 22 h s dosažením ustálené plazmatické hladiny po 7 dnech užívání ponatinibu 45 mg/den. Při dávkách ≥ 30mg/den překročila C_{trough} hodnotu odpovídající IC_{50} 40 nM, prokázanou v preklinických studiích jako dostatečně inhibující mutace Bcr-Abl kinázy [38]. Na základě výsledků studie byla pro další fáze klinického zkoušení vybrána dávka **45 mg 1× denně**.

Do studie fáze II nazvané „Ponatinib Ph+ALL and CML Evaluation (PACE)" bylo zařazeno celkem 449 značně předléčených pacientů ve všech fázích CML a s Ph+ ALL, vč. nositelů mutace T315I [78]. Na základě výborných výsledků byl ponatinib v dávce 45 mg 1× denně schválen v roce 2012 ve Spojených státech k léčbě pacientů s CML a Ph+ ALL ve druhé linii a v roce 2013 i v Evropě pro situace selhání či intolerance dasatinibu či nilotinibu nebo v případě výskytu mutace T315I. Nedlouho po uvedení ponatinibu do klinické praxe došlo k výraznému nárůstu výskytu závažných cévních NÚ ve studiích fáze I (48 % pacientů v mediánu sledování 2,7 roku) a II (24 % pacientů v mediánu sledování 1,3 roku) [39]. Přípravek byl dočasně stažen z amerického trhu a studie PACE byla pozastavena. Teprve po zpřísnění indikačních kritérií a přijetí řady bezpečnostních opatření byl ponatinib navrácen do klinické praxe. Studie fáze III porovnávající v duchu výše uvedených prvoliniových studií léčbu ponatinibem a imatinibem u pacientů s nově zjištěnou CML v CP musela být právě z důvodu vyššího výskytu závažných cévních NÚ předčasně ukončena a ponatinib se schválení do první linie nedočkal.

Výsledky pětiletého sledování pacientů ve studii PACE potvrdily zejména u pacientů v CP setrvalost léčebných odpovědí v čase a OS dosahující k 73 % [11]. Současně přinesly důkaz, že setrvání pacientů v léčebných odpovědích nebylo narušeno prospektivní redukcí dávky ponatinibu v reakci na zvýšený výskyt cévních NÚ. Z multivariantní analýzy vzešlý odhad, že každé snížení průměrné denní dávky ponatinibu o 15 mg vede ke snížení rizika vzniku arteriálního uzávěru o 33 %, přivedl Evropský panel expertů k návrhu u pacientů v CP zahajovat léčbu dávkou **30 mg 1× denně** [40]. Doporučení ELN vydaná v úvodu roku 2020 rovněž připouštějí redukci úvodní dávky ponatinibu na 30 či **15 mg 1× denně** zejména v situaci, kdy je přítomno zvýšené riziko kardiovaskulárních (KV) onemocnění a/nebo je důvodem nasazení ponatinibu spíše intolerance či nižší míra rezistence na předchozí terapii [68]. Doporučení redukovat dávku ponatinibu ze 45 mg na 15 mg v případě dosažení MCyR je přímo obsaženo i v SPC přípravku.

JSOU DOPORUČENÉ DÁVKY TKI SKUTEČNĚ OPTIMÁLNÍ?

Z výše uvedeného vyplývá, že stanovení dávek a dávkovacích schémat čistě dle farmakokinetických a farmakodynamických parametrů nemusí vždy znamenat optimální řešení. Hned v několika případech byla původně doporučená dávka upravena za účelem optimalizace poměru účinnosti a tolerance, a to většinou ve smyslu redukce [14,3,4,11]. Svým vývojem a revizí některých původních zjištění prošla i oblast experimentálního výzkumu účinnosti jednotlivých TKI. Tak doznalo zásadní změny původní paradigma nutnosti prolongované inhibice Bcr-Abl kinázy, zajišťované při jednodenní aplikaci imatinibu díky dostatečně dlouhému poločasu poté, co dasatinib i se svým krátkým poločasem vykázal vysokou účinnost [16,17,32,33]. Následné zjištění, že TKI jsou v buňce vydatně kumulovány i po vymytí TKI z okolního prostředí, ale podpořilo původní předpoklad kontinuální inhibice Bcr-Abl nutné k indukci apoptózy cílových buněk, zajištěné efektivní vazbou TKI na kinázu a nikoli prostou intracelulární retencí [34]. Vysoká intracelulární retence imatinibu tak není spojena s vyšší účinností, zatímco u ponatinibu byla shledána prolongovaná inhibice i při nízkých intracelulárních koncentracích, což se dá přičítat delší a efektivnější době setrvání léku ve vazbě na kinázu. Z výše uvedeného je patrné, že ani plazmatické ani intracelulární koncentrace léku nepřinášejí zcela přímé informace o skutečné aktivitě TKI a že i přes jistou míru korelace plazmatických hladin s účinností léčby, a zejména pak s její toxicitou, je i při stejném dávkování patrná značná interindividuální variabilita. Výše uvedená zjištění se stala východiskem pro vícerá kazuistická sdělení, retrospektivní analýzy, ale i množící se prospektivní studie, jejichž přehled nabídne následující text.

REDUKCE DÁVEK IMATINIBU VE STUDIÍCH A KLINICKÉ PRAXI

Jak již bylo uvedeno výše, ve studii fáze I byla inhibice Bcr-Abl vyjádřená útlumem fosforylace CRKL pozorována již od dávky imatinibu 85 mg/denně a jistá hematologická odezva se objevila už

proLékaře.cz | 10.11.2026

u dávek 25–50 mg/den [17]. Carella a Lerma popsali bezpečné snížení dávky imatinibu na 200 mg 1× denně u 4 pacientů, u kterých dosavadní terapie vedla k navození DMR, ale byla provázena NÚ [41]. Účinnost a bezpečnost tohoto postupu byla potvrzena na větším souboru 45 pacientů, jimž byla dávka imatinibu rovněž pro NÚ redukována na 300 mg/den u 43 pacientů a u zbývajících dvou na 200 mg/den [42]. Ve 12 měsících od redukce dávky narostl podíl pacientů v CCyR na 64 %, 22 % pacientů dosáhlo MMR a 18 % DMR. S cílem minimalizovat toxicitu léčby snížili dávku imatinibu na 300 mg/den 43 pacientům v setrvalé DMR také Cervantes et al. [43]. V mediánu sledování 1,6 let jen 2/43 pacientů ztratilo DMR; MMR byla zachována u všech pacientů. Zmírnění NÚ bylo pozorováno u 23/27 pacientů s NÚ přítomnými v době redukce.

Inovativní způsob řešení hematologické toxicity imatinibu jeho intermitentním podáváním ve snaze předejít protrahovaným přerušením léčby, umožnit restituci krevního obrazu a dosáhnout alespoň přechodně terapeutických plazmatických hladin léku představili Faber et al. [44]. Retrospektivně bylo u 12 pacientů s významnou hematologickou toxicitou vyhodnoceno podání imatinibu v dávce 400 mg 1–5× týdně. Strategie intermitentního podání se ukázala být účinná a bezpečná. Třem pacientům byly změřeny plazmatické hladiny léku v sérii měření před a několikrát po podání léku s hodnotami pohybujícími se v dávce adekvátním rozmezí (kolem 1 000 ng/l). Faber et al. navázali na výše popsanou pozitivní zkušenost také u 19 pacientů v MR4,5, u nichž byla, opět retrospektivně, vyhodnocena efektivita redukce dávky imatinibu motivovaná dosažením DMR a přetrvávajícími NÚ mírné až střední intenzity [45]. Po domluvě s pacienty byla dle jejich preferencí zvolena buď stupňovitá redukce na nejprve 300 mg/denně a po 6 měsících trvající léčebné odpovědi na 200 mg/den, nebo byl imatinib podáván intermitentně, nejprve formou víkendové pauzy a následně v režimu 2–3× týdně 400 mg či 300 mg. Po průměrné době sledování 48 měsíců byla MR4,5 zachována u 74 % pacientů a MMR bez DMR u 10 %.

Téma intermitentního podání imatinibu ve snaze zlepšit toleranci dlouhodobé terapie se stalo předmětem klinické studie fáze II nazvané INTERIM, testující u 76 pacientů > 65 let ve stabilní CCyR a MMR léčených > 2 roky imatinibem v mediánu denní dávky 400 mg, střídání léku v režimu 1 týden „on“ / 1 týden „off“ po dobu měsíce a následně v režimu měsíc „on“ / měsíc „off“ [46]. Během sledování došlo ke ztrátě CCyR u 17 % a pouze MMR u 18 % pacientů. U všech byla léčebná odpověď obnovena po navrácení standardního dávkovacího režimu. Celkové přežití ani přežití bez progrese nebyly intermitentním režimem kompromitovány. Preference intermitentního podávání imatinibu před prostou kontinuální redukcí dávky byla obhajována obavami ze selekce rezistentních klonů v důsledku trvalé expozice nízkým koncentracím léku [79]. Intermitentní podávání imatinibu v režimu 3 týdny „on“ / týden „off“ vyzkoušeli také italští autoři u 15 pacientů < 18 let, v DMR nebo v < DMR a současně s NÚ [47]. Celkem 4/15 pacienti si v průběhu intermitentního podávání dokonce vylepšili léčebnou odpověď a 3/15 úspěšně léčbu vysadili. Intermitentní podávání vedlo k progresivnímu zmírnění NÚ vč. parametrů růstu a kostního metabolizmu. Střídavé dávkování všech tří TKI, ale dominantně imatinibu, je u pacientů starších 60 let ve stabilní MMR/MR4,0 testováno v probíhající studii OPTkIMA, jejíž první výsledky byly představeny na kongresu ASH v roce 2018 [48]. Dosud celkem 177 pacientů (79 % na imatinibu, 12 % na nilotinibu a 9 % na dasatinibu) bylo randomizováno do fixního intermitentního režimu (1 měsíc „on“ / 1 měsíc „off“) nebo do progresivního intermitentního režimu (1. rok 1 měsíc „off“ / 1 měsíc „on“, 2. rok 1 měsíc „on“ / 2 měsíce „off“ a 3. rok 1 měsíc „on“ / 3 měsíce „off“). Pravděpodobnost ztráty MMR byla 21,7 % v prvním roce se 100 % obnovou léčebné odpovědi do 6 měsíců po návratu ke standardnímu dávkování. Žádný z pacientů neměl projevy syndromu z vysazení. Studie je uvedena spolu s dalšími aktuálně probíhajícími studiemi zaměřenými na redukci/optimalizaci dávkování TKI v tab. 2.

REDUKCE DÁVEK NILOTINIBU VE STUDIÍCH A KLINICKÉ PRAXI

Léčba nilotinibem, jako jediným z dostupných TKI, je zatížena dávkováním 2× denně v důsledku jeho nelineární farmakokinetiky způsobené limitovanou absorpcí vyšších dávek léku při jednorázovém podání. Analýza účinnosti podávání nilotinibu v jedné denní dávce byla předmětem observační studie NILO-RED [49]. Z 81 zařazených pacientů bylo zhodnoceno 67 léčených nilotinibem jak v první (n = 46), tak ve druhé linii (n = 21). Po převedení na podání jednou denně z jakéhokoli důvodu pouze 2 pacienti z první linie a žádný z druhé pozbyli MMR, přičemž u 2 zmíněných byla MMR spontánně obnovena po 4 a 6 měsících. Všichni pacienti s redukcí dávky v DMR a 8/10 v MMR udrželi odpověď ve 12 měsících.

Redukce dávek či přerušení léčby nejen nilotinibem, ale i dasatinibem, a jejich vliv na účinnost léčby byly retrospektivně analyzovány u pacientů léčených v rámci klinických studií provedených v M. D. Anderson Cancer Center [50]. Z celkem 280 pacientů všech fází CML jich 176 (63 %) vyžadovalo alespoň jednou přerušení a/nebo redukci léčby. Redukce dávek se vyskytovala ve vyšší míře při léčbě dasatinibem než nilotinibem (75 vs. 49 %; p < 0,001). Ukázalo se, že nižší dávková intenzita během prvních 6 měsíců léčby nebyla spojena s horší léčebnou odpovědí či horším přežitím ani u jednoho z preparátů. Pacienti v pozdní CP (n = 75) s redukcemi a/nebo přerušením léčby měli dokonce lepší 2letý OS než pacienti bez redukce (93 vs. 59 %; p = 0,02). Ve studii ENESTxtnd, zaměřené na pacienty léčené v první linii, umožňující pohyb dávky nilotinibu jak směrem

Tab. 2. Přehled probíhajících studií zaměřených na optimalizaci dávky inhibitorů tyrozinkináz (vyhledání k 28. 10. 2020 [81,82]).

Název studie	N	TKI	Populace pacientů	Modifikace dávky	Primární cíl	Identifikace
Optimization of TKIs Treatment and Quality of Life in Ph+ CML Patients ≥ 60 Years in Deep Molecular Response (OPTkIMA)	502	Imatinib Dasatinib Nilotinib	CML-CP, věk ≥ 60 let, MMR/ MR4,0	Fixní INTERIM TKI vs. Progresivní INTERIM TKI (1M ON/1–3M OFF v 1.–3. r.)	Změny v kvalitě života	NCT02326311
Individualised dasatinib dosing for patients with CML – Dasatinib Intensity Regulation to Eliminate Cumulative Toxicities) (DIRECT)	UNK	Dasatinib	CML-CP, první linie, max. 1M jiný TKI	Vstupně 100 mg/d., adjustace dle C_{trough}	Kumulativní incidence PV ve 24M	ACTRN12616 000738426
Dasatinib Holiday for Improved Tolerability (DasaHIT)	306	Dasatinib	CML-CP, první linie + R/I 1. linie	100 mg/d. 5 dní + 2 dny OFF vs. 100 mg/d. 7 dní	Kumulativní skóre toxi-city a MMR ve 24M	NCT02890784
Low Dose Dasatinib (50 mg Daily) as First-line Treatment for Newly Diagnosed CP-CML	100	Dasatinib	CML-CP, první linie	50 mg/d. vs. 100 mg/d. vstupně na 18M	MMR ve 12M	NCT03625388
Dose Reduced Dasatinib (70 mg Daily) as First-line Treatment for Newly Diagnosed CML-CP	65	Dasatinib	CML-CP, první linie	Redukce na 70 mg/d. vstupně na 12M	MMR ve 12M	NCT04155411
Prospective Study to Assess Long-term Feasibility of Reduced Dose Dasatinib in CP CML pts. Who Have Any Grade of AE and EMR Within 3 Months of Frontline Dasatinib Therapy (DAS-CHANGE)	79	Dasatinib	CML-CP, první linie	Redukce na 80 mg/d.	MMR ve 12M	NCT04150471
Phase II Study Testing the Tolerability and the Efficacy of Bosutinib in CP CML Patients (BODO)	127	Bosutinib	CML-CP, R/I 1. linie	300 mg/d. vstupně a eskalace při ab-senci G2 toxicity	GIT toxicita v prvních 6M	NCT03205267
Bosutinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia (BEST)	65	Bosutinib	CML-CP, R/I 1. linie, věk ≥ 60 let	200 mg/d. vstupně, za 14 d. 300 mg a dále dle *BCR-ABL1* ve 3M	MMR ve 12M	NCT02810990
A Study Comparing Ponatinib and Nilotinib in Patients With CML (OPTIC-2L)	44	Ponatinib Nilotinib	CML-CP, selhání 1. linie	Vstupně 30 mg/d. vs. 15 mg./d. vs. Nilo 400 mg 2× d.	MMR ve 12M	NCT02627677
Activity and Risk Profile of Ponatinib in CP Pts. With CML – Optimizing Ponatinib Use (OPUS)	78	Ponatinib	CML-CP, selhání 1. linie	30 mg/d. vstupně s redukcí na 15 mg/d. při MMR	MCyR ve 12M	NCT02398825
Ponatinib in Participants With Resistant CP-CML to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses (OPTIC)	283	Ponatinib	CML-CP, selhání ≥ 2 TKI nebo T315I	Vstupně 45 mg/d. vs. 30 mg/d. vs. 15 mg/d. s redukcí na 15 mg při *BCR-ABL1* ≤ 1%	*BCR-ABL1* ≤ 1 % ve 12M	NCT02467270
Efficacy and Safety of TKIs' Withdrawal After a Two-step Dose Reduction in Patients With CML (HALF)	150	Imatinib	CML-CP, TKI > 4 r., MR4.0 > 2 r.	První půlrok 1/2 standardní dávky, druhý půlrok tatáž dávka ob den a pak vysazení	MMR a MRSF v M6, 12, 18, 24 a 36	NCT04147533
A Study of REduction And DIscontinuation Treatment of TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib and Bosutinib) (READIT)	100	Imatinib Dasatinib Nilotinib Bosutinib	CML-CP, TKI > 3 r., MR4,0 ≥ 1 r., MMR ≥ 2 r.	Dvoustupňová redukce dávky TKI (první půlrok, druhý půlrok a pak vysazení)	OS MRFS ve 37M	NCT04578847

CML – chronická myeloidní leukemie, CP – chronická fáze (chronic phase), TKI – inhibitory tyrozin kinázy (tyrosine kinase inhibitors), UNK – neznámo (unknown), MMR – velká molekulární odpověď (major molecular response), MCyR – velká cytogenetická odpověď (major cytogenetic response), MR4,0 – hladina transkriptů *BCR-ABL1* ≤ 0,01 % na mezinárodní škále, PV – pleurální výpotek, d. – denně, r. – rok/roky, M – měsíc, R – rezistence, I – intolerance, GIT – gastrointestinální trakt

prolékaře.cz | 10.11.2026

nahoru v případě nedostatečné odpovědi, tak směrem dolů nejčastěji z důvodu NÚ, mělo dávku nilotinibu alespoň jednou v průběhu sledování redukovánu 144/421 (34 %) pacientů, přičemž u 74 pacientů byly důvodem redukce dávky NÚ [51]. Účinnost léčby nebyla redukcí dávky narušena: celkem 109/144 (76 %) pacientů s redukcí dávky dosáhlo MMR do 24 měsíců, vč. 55/74 (74 %) pacientů s redukcí na vrub NÚ.

REDUKCE DÁVEK DASATINIBU VE STUDIÍCH A KLINICKÉ PRAXI

Dlouhodobou účinnost nově etablované standardní dávky dasatinibu 100 mg 1× denně potvrdilo 5leté sledování pacientů ve studii DASISION, která mimo jiné přinesla důkaz o účinnosti ještě nižších dávek, než je dávka standardní [10]. Dominantně PV si ve studii DASISION vyžádaly redukci dávky u 41 % a přerušení terapie u 61 % pacientů, aniž by byla narušena efektivita léčby. K obdobným závěrům dospěli i Visani et al. v retrospektivní analýze účinnosti dasatinibu ve druhé linii u 114 pacientů léčených v každodenní klinické praxi [52]. Pacienti, kteří měli dávku dasatinibu redukovanou pro toxicitu na 50–70 mg/den, dosáhli významně lepšího OS i přežití bez události (*event-free survival* – EFS) než ti, kteří dostávali sice vyšší dávky (100–140 mg/den), ale léčba u nich byla přerušována (p = 0,04 pro OS i EFS). Účinnost dasatinibu v ještě nižších než zmíněných dávkách potvrdili japonští autoři v retrospektivní analýze 21 pacientů ve věku ≥ 65 let [53]. I přes výraznou redukci dávky (≤ 50 mg u 91 % a ≤ 20 mg u 72 % pacientů) byly léčebné odpovědi vynikající: 94 % pacientů se střední dávkou ≤ 20 mg dosáhlo MMR a 74 % MR4.0. Svědectví o účinnosti velmi nízkých dávek dasatinibu (20 mg/den) podávají i jednotlivé případy pacientů, kdy nejenže byla výborná léčebná odpověď dosažena a udržena, ale dokonce došlo k jejímu zlepšení do úrovně DMR [54]. Podání dasatinibu v poloviční dávce, než je dávka standardní, 75 pacientům s nově zjištěným onemocněním bylo předmětem prospektivní americké studie fáze II, jejíž časné a velmi slibné výsledky již byly publikovány [55]. Časné redukce hladiny *BCR-ABL1* transkriptů ≤ 10 % ve 3 měsících bylo dosaženo u 93 % pacientů. Ve 12 měsících 79 % pacientů dosáhlo MMR, 71 % MR4,0 a 46 % MR4,5. V nepřímém porovnání s pacienty léčenými ve studii DASISION byly s dávkou up front redukovanou na polovinu dosahovány dokonce vyšší podíly CCyR i MMR. Analogicky vyznělo i porovnání podílů dosažených časných molekulárních odpovědí ve 3. měsíci (93 vs. 84 %), poklesu hladiny transkriptů ≤ 1 % ve 3. měsíci (72 vs. 48 %) a v 6. měsíci (84 vs. 69 %). Vliv redukované dávky na snížení výskytu klíčového NÚ dasatinibu byl dramatický: PV se objevil pouze u 1 pacienta. Léčba obecně byla výborně tolerována s nutností přerušení v délce trvání do 14 dní pouze u 12 % pacientů.

Využití měření plazmatických hladin dasatinibu pro optimalizaci jeho dávkovacího režimu představili Rousselot et al. ve studii OPTIM [56]. Celkem 289 pacientů s nově zjištěnou CML v CP bylo rozděleno dle hodnoty C_{trough} změřené 15. den buď do větve s rigidním dávkováním 100 mg/den (v případě C_{trough} < 3 nmol/l), nebo do větve, kde byli pacienti po naměření vysoké C_{trough} (≥ 3 nmol/l) dále randomizováni za účelem poklesu hladiny < 3 nmol/l: buď byla dávka dasatinibu snižována vždy o 20 mg nebo byla rigidně podávána standardní denní dávka. Strategie úpravy dávek dasatinibu na podkladě farmakokinetických dat se ukázala být efektivní ve smyslu redukce výskytu NÚ (podíl PV ve větvi s adaptací dávky vs. s rigidním dávkováním byl 11 vs. 49 %) bez negativního ovlivnění léčebné odpovědi (podíly MMR: 88 vs. 82 %). Vztah plazmatických koncentrací dasatinibu a výskytu redukcí dávek či přerušování terapie byl předmětem studie fáze II nazvané DARIA-01 [57]. C_{trough} dasatinibu byly hodnoceny 28. den od zahájení terapie u 32 pacientů zařazených do studie. Celkem 28 % pacientů mělo dávku redukovánu a 25 % byla léčba dočasně přerušena. Podíl pacientů bez tzv. alterace terapie dasatinibem po 1 roce byl 66 %. Ve skupině s C_{trough} dasatinibu < 1,4 ng/ml byla signifikantně vyšší pravděpodobnost setrvání bez alterace terapie než ve skupině s vyšší C_{trough}. Multivariantní analýza prokázala korelaci vyššího věku, horšího performance stavu a vysokých C_{trough} s vyšším výskytem redukcí dávky.

Podobně jako v případě imatinibu bylo také u dasatinibu referováno, či přímo testováno jeho intermitentní podávání. La Rosee a kol. retrospektivně hodnotili střídání podávání léku (3–5 dní „on“) a jeho vynechání (2–4 dny „off“) u 33 pacientů léčených dasatinibem ve druhé linii [58]. Výskyt a tíže projevů hematologické toxicity a PV, které byly hlavním důvodem pro tuto formu redukce dávky, se významně snížily. Léčebná odpověď zůstala zachována u 6/31 pacientů a dále se zlepšila u 12/31 (39 %) pacientů. Na účinnost a dobrou toleranci intermitentního podávání velmi nízkých dávek dasatinibu (20 mg 3×, a posléze 2× týdně) poukázal u 85letého pacienta s intolerancí imatinibu a těžkou trombocytopenií po dasatinibu Imamura [59]. Zachování účinnosti léčby i přes redukci či použití intermitentního dávkování TKI 2. generace demonstrovali i Santos et al. v již zmíněné retrospektivní analýze [50]. Intermitentní dávkování dasatinibu á 48 h aplikovali též Loiseau et al. coby udržovací léčbu u pacientů, kteří dosáhli terapií TKI trvající ≥ 3 roky léčebné odpovědi MR4,0 trvající ≥ 1 rok [60]. V mediánu sledování 28 měsíců bylo dosaženo vysoké míry přežití v udržovací fázi bez ztráty MMR (> 95 %) s výbornou tolerancí léčby, zcela bez výskytu PV či syndromu z vysazení.

Přehled probíhajících studií zaměřených na optimalizaci dávky dasatinibu, kde ještě výsledky nejsou k dispozici, je uveden v tab. 2.

REDUKCE DÁVEK BOSUTINIBU VE STUDIÍCH A KLINICKÉ PRAXI

Jak bylo uvedeno dříve, i v případě bosutinibu jsme byli svědky procesu optimalizace dávkování již v průběhu uvádění

léku do první linie [4,15]. Retrospektivní analýza studie BFORE potvrdila, že NÚ léčby bosutinibem byly zvladatelné redukcí dávky léku na 200–300 mg/d u 103/268 pacientů, aniž by došlo k újmě v účinnosti léčby: z 20/103 pacientů v MMR v době redukce jen jeden odpověď ztratil a naopak u dalších 40 pacientů byla MMR po redukci dávky dosažena [61]. Studie probíhající v současné době zaměřené na adjustaci dávky bosutinibu ve vztahu k NÚ jsou uvedeny v tab. 2.

REDUKCE DÁVEK PONATINIBU VE STUDIÍCH A KLINICKÉ PRAXI

Optimalizace dávek ponatinibu je v kontextu rizika cévních NÚ, které jeho podání provázejí, velmi aktuálním tématem. Již subanalýza studie PACE potvrdila, že redukce dávek ponatinibu nesnižuje účinnost léčby, ale žádoucím způsobem zmírňuje riziko výskytu závažných cévních NÚ [40]. V současné době probíhají studie zaměřené na optimalizaci dávek ponatinibu: OPTIC-2L, OPUS a OPTIC (tab. 2), přičemž z poslední jmenované jsou známy první výsledky. Ve studii OPTIC bylo 283 pacientů rezistentních na předchozí terapii ≥ 2 TKI či s přítomností mutace T315I randomizováno do 3 startovacích dávek ponatinibu: 45 mg, 30 mg a 15 mg 1× denně. Jakmile bylo dosaženo poklesu hladiny *BCR-ABL1* transkriptů na ≤ 1 %, dávka ponatinibu v prvních dvou ramenech byla snížena na 15 mg/den. Výsledky interim analýzy 216 pacientů v mediánu sledování 21 měsíců dle očekávání potvrdily nevyšší podíl v dosažení hladiny transkriptů ≤ 1 % v rameni s úvodní dávkou 45 mg oproti dalším dvěma schématům (38,7 vs. 27,4 vs. 26,5 %) [62]. Následná redukce dávky na 15 mg neznamenala ztrátu léčebné odpovědi, naopak 75 % všech pacientů ji udrželo a ve skupině pacientů, kteří setrvali na redukované dávce ≥ 90 dní, byla odpověď udržena u 100 %. Výskyt cévních NÚ byl rovněž nejvyšší v prvním dávkovacím rameni, ale rozdíly nebyly výrazné (5,3 vs. 4,3 vs. 1,1 %). Nebylo zaznamenáno žádné úmrtí v důsledku cévních NÚ. Režim s úvodní dávkou 45 mg, adjustovanou dle dosažené léčebné odpovědi, se tak jeví z hlediska risk/benefit poměru jako nejpříznivější.

Na druhou stranu i dávka ponatinibu redukovaná směrem k 15 mg/den se ukázala být efektivní jak ve smyslu udržení léčebné odpovědi či dokonce jejího zlepšení, tak co do bezpečnosti léčby, a to nejen v kontextu intolerance léčby předchozími TKI [63], ale i v případě vícečetného selhání předcházející léčby [64].

VYSAZOVÁNÍ TKI PO PŘEDCHOZÍ REDUKCI DÁVKY

Vysazování TKI ve snaze dosáhnout TFR se stalo novým cílem léčby pacientů s CML, zatím však z mnoha důvodů dosažitelným pouze pro přibližně 50 % pacientů, kteří na terapii dosáhnou setrvalé DMR [8]. V naprosté většině studií zaměřených na dosažení TFR bylo vysazení realizováno náhle, po zpravidla dlouhodobém užívání plné dávky příslušného TKI. V britské studii DESTINY však byl zvolen odlišný přístup [65]. Celkem 174 zařazeným pacientům léčeným ≥ 3 roky TKI se stabilní MR4,0 (n = 125) či kolísáním mezi MR4,0 a MMR (n = 49) byla dávka TKI nejprve na rok redukována na polovinu standardní dávky, tj. imatinib na 200 mg 1× denně, dasatinib na 50 mg 1× denně a nilotinib na 200 mg 2× denně. V případě, že byla udržena MMR, pacienti postoupili do vysazovací fáze. Podíl pacientů, u nichž došlo k molekulární rekurenci (tj. ztrátě MMR) během de-eskalační fáze, činil pouhých 7 %, přičemž u všech byla po opětovném návratu plné dávky léku obnovena MMR. Po 36 měsících od vstupu do studie, resp. po 2 letech od vysazení TKI, bylo přežití bez molekulární rekurence 72 % ve skupině MR4,0 a 39 % ve skupině MMR [66]. V průběhu de-eskalační fáze byla v prvních 3 měsících užívání snížené dávky patrná výrazná redukce výskytu všech nehematologických klinických NÚ. Překvapivě se v průběhu de-eskalační fáze objevily nové muskuloskeletální symptomy charakteru syndromu z vysazení u 36/174 (21 %). Z farmakoekonomické analýzy vyplynula 47% úspora objemu financí v průběhu de-eskalační fáze [65]. Na sjezdu ASH v roce 2018 byla prezentována retrospektivní analýza redukcí dávek TKI u 232 pacientů léčených v každodenní klinické praxi v londýnském Hammermisth Hospital, u nichž bylo dosaženo alespoň MMR (imatinib, n = 83; dasatinib, n = 75; nilotinib, n = 72; bosutinib, n = 32). Přežití bez molekulárního relapsu po 2 letech od redukce dávky bylo následující: imatinib, 88 %; dasatinib, 93 %; nilotinib, 93 %; bosutinib, 92 %. Celkem 55 pacientů zcela vysadilo TKI po dosažení ≥ MR4,0, přičemž v mediánu sledování 28 měsíců bylo dosaženo přežití bez molekulárního relapsu ve 2 letech od vysazení 79 % [67].

Výsledek dosažený ve skupině MR4,0 ve studii DESTINY a výsledek z analýzy z Hammersmith Hospital jsou suverénně nejlepšími z dosud publikovaných analýz o vysazování TKI. Jedním z možných vysvětlení tohoto dosud neobjasněného fenoménu je desenzibilizace organizmu při postupném odnímání vlivu TKI či zlepšená compliance ve fázi de-eskalace. Hypoteticky by se též pomalu probouzející leukemické kmenové buňky mohly stát snazším cílem pro imunitní systém a udržení zbytkové choroby pod kontrolou.

Studie DESTINY se stala inspirací pro unikátní akademickou studii HALF, která byla koncipována jako celonárodní projekt v rámci spolupráce všech center specializované hematologické péče v ČR (tab. 2). Ve studii je v rámci snížení dávky před vlastním vysazováním kombinována prostá redukce na polovinu standardní dávky v prvním půlroce od vstupu do studie s intermitentním podáváním téže dávky ob den v dalším půlroce. Kromě předpokladu, že udržitelnost TFR bude větší právě u pacientů, kteří udrží požadovanou léčebnou odpověď již při redukci dávky TKI, by právě intermitentní dávkování mohlo být optimální volbou ať už dle proká-

proLékaře.cz | 10.11.2026

zaného principu, že inhibice Bcr-Abl kinázy bude dostatečně zajištěna díky retenci TKI v buňce, či z pohledu na NÚ, u nichž se alespoň část jeví být závislá na kontinuální expozici léku, ale je minimalizována přerušovaným dávkováním [24–25,29,30,60]. Zprávy o příznivých výsledcích postupného vysazování formou intermitentních dávkovacích režimů postupně přibývají a nelze vyloučit, že právě tato cesta bude vhodnější a bezpečnější než náhlé vysazení léčby [47,48]. Nábor pacientů do studie HALF byl zahájen v červnu 2020 a k datu 18. 9. 2020 bylo do studie zařazeno již úctyhodných 50 pacientů z plánovaného celkového počtu 150. Zdá se, že i studie READIT, čerstvě uvedená na seznamu probíhajících studií (https://clinicaltrials.gov/), se svým designem inspirovala nejen studií DESTINY, ale i koncepcí naší studie (tab. 2).

ZÁVĚR

Léčba pacientů s CML pomocí TKI se díky své úspěšnosti a dosažení délky života srovnatelné s celkovou populací stala paradigmatem pro další nádorová onemocnění. Původní úzus celoživotního užívání TKI v neměnné standardní doporučené dávce byl v posledních letech zejména z důvodu neakceptovatelné zátěže toxicitou terapie modifikován hned několika způsoby. Samotné standardní doporučené dávky vzešly z co do počtu pacientů značně limitovaných studií fáze I následovaných středně početnými studiemi fáze II, aby často již v průběhu studií fáze III doznaly úpravy na vrub kumulujících se klinických zkušeností s jejich účinností a tolerancí, a také díky přibývajícím farmakokinetickým a farmakodynamickým datům. Trend optimalizace dávek s dominantním směrem k jejich redukci a/nebo intermitentnímu způsobu podávání pokračuje ve snaze o další zlepšení poměru účinnosti a bezpečnosti, jak o tom svědčí výsledky zkušeností a studií dosavadních, ale i nárůst nových. Zdá se, že by modifikace dávek či změna celkového konceptu léčby TKI ve smyslu podání relativně intenzivní indukční terapie, následované udržovací léčbou buď v redukované dávce či v intermitentním režimu s či bez následného pokusu o její úplné vysazení, mohla být tou pravou „zlatou střední cestou" v kontrapunktu k náhlému a úplnému vysazení terapie, které přináší přibližně jen poloviční šanci na setrvalou TFR a řadu dalších nejistot. Kromě klinických důkazů o dobré toleranci a zachované či zlepšující se účinnosti byla varianta redukce dávek TKI podpořena i výsledky matematického modelování [80] a konkrétní nabídkou ke zvážení redukce dávek při dosažení optimální odpovědi a za účelem prevence výskytu či zmírnění NÚ v recentních ELN doporučeních [68]. Věříme, že i závěry slibně odstartované studie HALF přispějí svým dílem do mozaiky informací směřujících k optimálnímu zajištění pacientů s CML účinnou a bezpečnou terapií.

Literatura

1. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348:994–1004.
2. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2260–2270.
3. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2251–2259.
4. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. J Clin Oncol. 2018;36(3):231–237.
5. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. J Clin Oncol. 2016;34(24):2851–2857.
6. Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, et al. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. J Clin Invest. 2011;121(1):396–409. Erratum in: J Clin Invest. 2011;121(3):1222.
7. Šrámek J, Karas M, Lysák D, Jindra P. Možnost ukončení terapie tyrozin-kinázovými inhibitory u nemocných s chronickou myeloidní leukemií a koncept „treatment-free remission". Transfuze Hematol Dnes. 2017;23(4):192–198.
8. Čičátková P, Žáčková D. Vysazování inhibitorů tyrozinkináz u pacientů s chronickou myeloidní leukemií ve studiích a klinické praxi. Transfuze Hematol Dnes 2020;26(4):279–291.
9. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016;30(5):1044–1054.
10. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. J Clin Oncol. 2016; 34(20):2333–2340.
11. 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.
12. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. Blood. 2013;121(22):4439–4442.
13. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. Blood. 2011;117(14):3733–3736.
14. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica. 2010; 95(2):232–240.
15. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. J Clin Oncol. 2012;30(28):3486–3492.
16. Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. J Clin Oncol. 2014; 32(5):415–423.
17. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2001;344(14):1031–1037.
18. Peng B, Hayes M, Resta D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. J Clin Oncol. 2004; 22(5):935–942.
19. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety inchronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. Blood. 2008;111(8):4022–4028.
20. Guilhot F, Hughes TP, Cortes J, et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor

Optimization and Selectivity Trial. Haematologica. 2012;97(5):731–738.
21. Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard--dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood. 2007;109(8):3496–3499.
22. Forrest DL, Trainor S, Brinkman RR, et al. Cytogenetic and molecular responses to standard--dose imatinib in chronic myeloid leukemia are correlated with Sokal risk scores and duration of therapy but not trough imatinib plasma levels. Leuk Res. 2009; 33(2):271–275.
23. Faber E, Friedecký D, Mičová K, et al. Imatinib trough plasma levels do not correlate with the response to therapy in patients with chronic myeloid leukemia in routine clinical setting. Ann Hematol. 2012;91(6):923–929.
24. Widmer N, Decosterd LA, Csajka C, et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein. Br J Clin Pharmacol. 2006;62(1):97–112.
25. Fava C, Cusato J, Ariaudo A, et al. Pharmacogenetic determinants of plasmatic and intracellular tyrosine kinase inhibitors. Haematologica. 2014;99(S1):Abs.P265.
26. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006;354(24):2542–2551.
27. Larson RA, Yin OQ, Hochhaus A, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(5):723–733.
28. Giles FJ, Yin OQ, Sallas WM, et al. Nilotinib population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(4):813–823.
29. Hiwase DK, White DL, Saunders VA, Kumar S, Melo JV, Hughes TP. Short-term intense Bcr-Abl kinase inhibition with nilotinib is adequate to trigger cell death in BCR-ABL(+) cells. Leukemia. 2009;23(6):1205–1206.
30. Wagner MC, Dziadosz M, Melo JV, et al. Nilotinib shows prolonged intracellular accumulation upon pulse-exposure: a novel mechanism for induction of apoptosis in CML cells. Leukemia. 2013;27(7):1567–1570.
31. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2006;354(24):2531–2541.
32. Shah NP, Kasap C, Weier C, et al. Transient potent BCR-ABL inhibition is sufficient to commit chronic myeloid leukemia cells irreversibly to apoptosis. Cancer Cell 2008;14(6):485-493.
33. Snead JL, O'Hare T, Adrian LT, et al. Acute dasatinib exposure commits Bcr-Abl-dependent cells to apoptosis. Blood. 2009;114(16):3459–3463.
34. O'Hare T, Eide CA, Agarwal A, et al. Threshold levels of ABL tyrosine kinase inhibitors retained in chronic myeloid leukemia cells determine their commitment to apoptosis. Cancer Res. 2013;73(11):3356–3370.
35. Nicaise C, Wang X, Roy A, et al. Dasatinib pharmacokinetics and exposure-response relationships to efficacy and safety in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP). Haematologica. 2008;93(S1):Abs. 0559.
36. Wang X, Roy A, Hochhaus A, Kantarjian HM, Chen TT, Shah NP. Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib: retrospective exposure-response analysis of a Phase III study. Clin Pharmacol. 2013;5:85–97.
37. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood. 2011;118(17):4567–4576.
38. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2012;367(22):2075–2088.
39. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA asks manufacturer of the leukemia drug ICLUSIG (ponatinib) to suspend marketing and sales. 2013. Available at: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/drugsafetypodcasts/ucm373040.htm
40. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. Leuk Res. 2016;48:84–91.
41. Carella AM, Lerma E. Durable responses in chronic myeloid leukemia patients maintained with lower doses of imatinib mesylate after achieving molecular remission. Ann Hematol. 2007;86(10):749–752.
42. Breccia M, Cannella L, Stefanizzi C, et al. Cytogenetic and molecular responses in chronic phase chronic myeloid leukaemia patients receiving low dose of imatinib for intolerance to standard dose. Hematol Oncol. 2010;28(2):89–92.
43. Cervantes F, Correa JG, Pérez I, et al. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response. Ann Hematol. 2017;96(1):81–85.
44. Faber E, Nausová J, Jarosová M, et al. Intermittent dosage of imatinib mesylate in CML patients with a history of significant hematologic toxicity after standard dosing. Leuk Lymphoma. 2006; 47(6):1082–1090.
45. Faber E, Divoká M, Skoumalová I, et al. A lower dosage of imatinib is sufficient to maintain undetectable disease in patients with chronic myeloid leukemia with long-term low-grade toxicity of the treatment. Leuk Lymphoma. 2016;57(2):370–375.
46. Russo D, Martinelli G, Malagola M, et al. Effects and outcome of a policy of intermittent imatinib treatment in elderly patients with chronic myeloid leukemia. Blood. 2013;121(26):5138–5144.
47. Malaspina F, Putti MC, Santopietro M, et al. Intermittent imatinib mesylate in children with chronic myeloid leukemia: results and outcome. Blood. 2018;132:4256.
48. Malagola M, Efficace F, Polverelli N. First interim report of the Italian Multicentric Phase--III Randomized Study to Optimize TKIs Multiple Approaches - (OPTkIMA) in elderly patients (older than 60 years) with Ph+ chronic myeloid leukemia (CML) and MR3.0 / MR4.0 stable molecular response. Blood. 2018;132:4251.
49. Rea D, Cayuela JM, Dulucq S, Etienne G, et al. Molecular responses after switching from a standard-dose twice-daily nilotinib regimen to a reduced-dose once-daily schedule in patients with chronic myeloid leukemia: a real--life observational study (NILO-RED). Blood. 2017;130(Suppl 1):18.
50. Santos FP, Kantarjian H, Fava C, et al. Clinical impact of dose reductions and interruptions of second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2010;150(3):303–312. Erratum in: Br J Haematol 2011;155(3):409.
51. Hughes TP, Munhoz E, Aurelio Salvino M, et al. Nilotinib dose-optimization in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia in chronic phase: final results from ENESTxtnd. Br J Haematol. 2017;179(2):219–228.
52. Visani G, Breccia M, Gozzini A, et al. Dasatinib, even at low doses, is an effective second--line therapy for chronic myeloid leukemia patients resistant or intolerant to imatinib. Results from a real life-based Italian multicenter retrospective study on 114 patients. Am J Hematol. 2010;85(12):960–963.
53. Itamura H, Kubota Y, Shindo T, et al. Elderly patients with chronic myeloid leukemia benefit from a dasatinib dose as low as 20 mg. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(6):370–374.
54. Jamison C, Nelson D, Eren M, et al. What is the optimal dose and schedule for dasatinib in chronic myeloid leukemia: two case reports and review of the literature. Oncol Res. 2016;23(1–2):1–5.
55. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Cancer. 2018;124(13):2740–2747.
56. Rousselot P, Mollica L, Guerci-Bresler A, et al. Dasatinib daily dose optimization based on residual drug levels resulted in reduced risk of pleural effusions and high molecular response rates: final results of the randomized OPTIM DASATINIB trial. Haematologica. 2014;99(Suppl 1):237;Abstract S678.
57. Mizuta S, Sawa M, Tsurumi H, et al. Plasma concentrations of dasatinib have a clinical impact on the frequency of dasatinib dose reduction and interruption in chronic myeloid leukemia: an analysis of the DARIA 01 study. Int J Clin Oncol. 2018;23(5):980–988.
58. La Rosée P, Martiat P, Leitner A, et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. Ann Hematol. 2013;92(10):1345–1350.

proLékaře.cz | 10.11.2026

59. Imamura M. Efficacy of intermittently administered dasatinib with a reduced dose in an elderly patient with chronic myeloid leukemia. Geriatr Gerontol Int. 2016; 16(6):768–770.
60. Loiseau C, Spentchian M, Charbonnier A, et al. Maintenance therapy with dasatinib administered every other day in patients with chronic myeloid leukemia. Hemasphere. 2018;2(S1):PS1121.
61. Brummendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Hochhaus A, et al. Efficacy and safety following dose reduction of bosutinib or imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: analysis of the phase 3 BFORE trial. Blood. 2018;132(Suppl 1):3005.
62. Cortes J, Lomaia E, Turkina A, et al. Interim analysis from the OPTIC trial, a dose-ranging study of 3 starting doses of ponatinib. Hemasphere. 2020;4:S1;Abstract S172.
63. Iurlo A, Cattaneo D, Orofino N, Bucelli C, Molica M, Breccia M. Low-dose ponatinib in intolerant chronic myeloid leukemia patients: a safe and effective option. Clin Drug Investig. 2018;38(5):475–476.
64. Tefferi A. Upfront low-dose ponatinib (15 mg/day) for multi-TKI resistant chronic myeloid leukemia. Hematol Oncol. 2018;36(4):718–720.
65. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2017;4(7):e310–e316.
66. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. Final results of the DESTINY study of de-eskalation and stopping treatment in chronic myeloid leukaemia. Hemasphere. 2018;2(Suppl 1):Abstract S809.
67. Claudiani S, Apperley J, Khan A, et al. Dose reduction of first and second generation TKIs is effective in the maintenance of major molecular response and may predict successful TFR in CML patients. Blood. 2018;132(Suppl 1):3007.
68. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(4):966–984.
69. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(3):141–154.
70. Faber E, Indrák K. Léčba imatinibem. In: Faber E, Indrák K, et al. Chronická myeloidní leukemie. 1. vydání, Praha, Galén, 2010, 234 s. 93–109.
71. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome-positive, chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon-alpha: follow-up results. Clin Cancer Res. 2002;8(7):2177–2187.
72. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res. 2005;65(11):4500–4505.
73. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. Blood. 2007;110(10):3540–3546.
74. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. Blood. 2008;111(4):1834–1839.
75. 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(6):2303–2309.
76. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemiainacceleratedphase.Blood.2007;109(10):4143–4150.
77. Cortes JE, 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(8):3207–3213.
78. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2013;369(19):1783–1796.
79. Hochhaus A, Erben P, Ernst T, Mueller MC. Resistance to targeted therapy in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol. 2007;44(Suppl 1):S15–S24.
80. Fassoni AC, Baldow C, Roeder I, Glauche I. Reduced tyrosine kinase inhibitor dose is predicted to be as effective as standard dose in chronic myeloid leukemia: a simulation study based on phase III trial data. Haematologica. 2018;103(11):1825–1834.
81. https://www.clinicaltrials.gov/.
82. http://www.anzctr.org.au/.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

DŽ – napsání první a finální verze rukopisu
PČ, AK, TH, LS a JM – kontrola a revize první i finální verze rukopisu

Čestné prohlášení

D.Ž. poskytla konzultační služby společnosti Angelini, přednášela na edukačním sympoziu společnosti Angelini a satelitním sympoziu společnosti Bristol Myers Squibb a zúčastnila se odborné akce s podporou společnosti Novartis a Bristol Myers Squibb. J.M. obdržel výzkumné granty od společností Novartis, Bristol Myers Squibb a Angelini a přednášel na sympoziích společností Novartis a Bristol Myers Squibb. Ostatní autoři prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik a publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Poděkování

Práce byla podpořena z Grantu pro specifický výzkum LF MU pod grantovým číslem MUNI/A/1595/2020.

Do redakce doručeno dne 30. 10. 2020.
Přijato po recenzi dne 20. 11. 2020.

MUDr. Daniela Žáčková, Ph. D.
Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 340/20
625 00 Brno
e-mail: zackova.daniela@fnbrno.cz

prolékaře.cz | 10.11.2026

DOSAŽENÍ HLUBOKÉ MOLEKULÁRNÍ ODPOVĚDI (DMR)



NOVÁ PERSPEKTIVA
PRO PACIENTY s CML (TFR)[1]

Tasigna®
nilotinibum

Zkrácená informace Tasigna® 150 mg tvrdé tobolky Tasigna® 200 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg nebo 200 mg nilotinibum (jako hydrochlorid monohydrát). **Indikace:** Tasigna 150 mg a Tasigna 200 mg je indikována k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukemií s přítomností filadelfského chromozomu (Ph chromozom) v chronické fázi a k léčbě pediatrických pacientů s chronickou fází CML s přítomností filadelfského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předchozí léčbu zahrnující imatinib. Tasigna 200 mg je rovněž indikována k léčbě dospělých pacientů s chronickou a akcelerovanou fází CML s přítomností philadelphského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předchozí léčbu zahrnující imatinib. Data o účinnosti u pacientů s CML v blastické krizi nejsou k dispozici. **Dávkování:** U dospělých pacientů: 300 mg 2x denně u nově diagnostikovaných pacientů s CML v chronické fázi, 400 mg 2x denně u pacientů s chronickou nebo akcelerovanou fází CML, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předchozí léčbu. Dávkování u pediatrických pacientů se počítá podle plochy povrchu těla (mg/m²) - *viz úplná informace o přípravku.* Doporučená dávka nilotinibu je 230 mg/m² 2x denně zaokrouhleno na nejbližší 50mg dávku (maximální jednorázová dávka je 400 mg). Tasigna má být podávána 2x denně přibližně po 12 hodinách a nesmí být užívána s jídlem. Dvě hodiny před užitím dávky a alespoň jednu hodinu po užití dávky nemá být konzumována žádná potrava.Pacienti s poruchou funkce jater by měli být léčeni s opatrností. Přerušení léčby může být zvráženo u pacientů s CML s přítomností filadelfského chromozomu (Ph+) v chronické fázi, kteří byli léčeni nilotinibem po dobu minimálně 3 let, pokud hluboká molekulární odpověď (MR4,5) trvá minimálně 1 rok bezprostředně před přerušením léčby. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na nilotinib nebo kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba Tasignou je doprovázena trombocytopenií, neutropenií a anemií. Myelosuprese byla zpravidla reverzibilní a obvykle zvládnutá dočasným vysazením přípravku nebo snížením dávky. Kompletní vyšetření krevního obrazu by mělo být prováděno v prvních 2 měsících léčby každé dva týdny a dále pak jednou měsíčně, nebo podle klinické indikace. Před zahájením léčby se doporučuje stanovit hladinu glukózy a monitorovat ji během léčby, pokud je to klinicky indikováno. Pozornost je třeba věnovat pacientům s prodlouženým QTc intervalem (nebo s rizikem), jako jsou pacienti s hypokalemií, hypomagnezemií, s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu, pacienti užívající antiarytmika nebo jiné látky, které prodlužují QT interval. U pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi nebo akcelerované fázi, u nichž se v minulosti vyskytlo onemocnění srdce nebo významné kardiální rizikové faktory, se vyskytly méně časté případy náhlé smrti. Ve studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML byly s frekvencí méně častou zjištěny závažné formy retence tekutin, jako je pleurální efuze, plicní edém a perikardiální efuze, podobné případy byly zjištěny také v postmarketingových hlášeních. Kardiovaskulární příhody byly hlášeny v randomizované studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou CML a pozorovány v postmarketingových hlášeních. Pacienti mají být poučeni o nutnosti okamžitě vyhledat lékaře, pokud se u nich projeví akutní známky nebo příznaky kardiovaskulárních příhod. Měl by být vyhodnocen kardiovaskulární stav pacientů a kardiovaskulární rizikové faktory by měly být během léčby nilotinibem sledovány a aktivně zvládány podle standardních doporučení. Významné prodloužení QT intervalu se může objevit při současném nesprávném užívání se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a/nebo s potravou. Hypokalemie nebo hypomagnezemie musí být upraveny před podáním Tasigny a měly by být pravidelně sledovány během léčby. Pozornost je třeba věnovat pacientům s jaterním poškozením, s anamnézou pankreatitidy. Tasigna se nedoporučuje během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a dva týdny po ukončení léčby užívat účinnou kontracepci. Při podávání pacientům s totální gastrektomií by mělo být zváženo častější sledování. Před započetím léčby je doporučená úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (TLS). Nedoporučuje se užívání přípravku Tasigna u pacientů s dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, těžkou nedostatečností laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy. U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči hepatitidy B, může dojít k reaktivaci infekce po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL. Před zahájením léčby nilotinibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. U pacientů, u kterých je zvažováno přerušení léčby, musí být potvrzeno, že exprimují typické BCR-ABL transkripty. Během období bez léčby může dojít k relapsu, je nutné pravidelné monitorování hladiny BCR-ABL transkriptu a kompletního krevního obrazu s diferenciálem každý měsíc během prvního roku, každých 6 týdnů během druhého roku a dále každých 12 týdnů. Ztráta velké molekulární odpovědi (MMR) nebo potvrzená ztráta MR 4 je důvodem znovuzahájení léčby během 4 týdnů od doby, kdy se objevila ztráta remise. U pacientů, u nichž se po 3 měsících opětovného zahájení léčby nepodaří dosáhnout MMR, má být provedeno testování mutace BCR-ABL kinázové domény. ***Interakce:** Pozornost je třeba u pacientů léčených antiarytmiky a jinými látkami, které mohou prodlužovat QT interval. Neměly by být současně podávány silné inhibitory CYP3A4, včetně ketokonazolu. Středně silným inhibitorům CYP3A4 je třeba věnovat pozornost. Současné podání nilotinibu a imatinibu má mírný inhibiční účinek na CYP3A4 nebo P-gp. Rifampicin (silný induktor CYP3A4) a nilotinib se nesmí užívat současně. Souběžné podávání jiných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a třezalka tečkovaná) může také snižovat expozici nilotinibu. V případě potřeby může být Tasigna užívána současně s esomeprazolem nebo jinými inhibitory protonové pumpy. Nilotinib je relativně silným inhibitorem CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a UGT1A1. Doporučuje se opatrnost, především při souběžném užívání nilotinibu s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index. Při souběžné léčbě warfarinem se doporučuje kontrola farmakodynamických ukazatelů warfarinu (INR nebo PT) minimálně během prvních 2 týdnů od zahájení. Kombinace nilotinibu se statiny, které jsou eliminovány hlavně prostřednictvím CYP3A4, může zvýšit potenciál pro statinem indukovanou myopatii, včetně rhabdomyolýzy. Absorpce Tasigny je zvýšena při současném příjmu potravy s následným zvýšením koncentrace v séru. Grapefruitová šťáva a jiné potraviny, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4, nemají být požívány. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Tasigna by neměl být během těhotenství podáván. Pokud žena léčena nilotinibem plánuje otěhotnět, má být uvážena možnost vysazení léčby. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit., ženy nemají kojit během léčby přípravkem Tasigna a 2 týdny po poslední dávce. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* bolest hlavy, nauzea, bolest v epigastriu, vyrážka, svědění, alopecie, myalgie, únava, hypofosfatemie (včetně snížení hladiny fosforu v krvi), hyperbilirubinemie (včetně zvýšení hladiny bilirubinu v krvi), zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartát aminotransferázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina cholesterolu (včetně LDL a HDL cholesterolu), zvýšená hladina celkového cholesterolu, zvýšená hladina triglyceridů. *Časté:* *pneumonie, *srdeční selhání, *renální selhání, zácpa, průjem, bolest břicha, zvracení, dyspepsie, abdominální distenze, flatulence, suchá kůže, svalové spazmy, artralgie, bolest končetin, astenie, periferní otoky, folikulitida, infekce horních cest dýchacích (zahrnující faryngitidu, nazofaryngitidu, rinitidu), kožní papilom, leukopenie, eozinofilie, lymfopenie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hyperglykemie, snížení chuti k jídlu, insomnie, deprese, anxieta, závratě, hypoestezie, periferní neuropatie, svědění očí, konjunktivitida, suché oči (včetně xeroftalmie), vertigo, angina pectoris, arytmie (zahrnující atrioventrikulární blok, tachykardii, fibrilaci síní, srdečního flutter, extrasystoly, bradykardie), prodloužení QT intervalu na EKG, palpitace, infarkt myokardu, hypertenze, návaly (zčervenání), dušnost, kašel, nadýmání, abdominální diskomfort, poruchy chuti, plynatost, abnormální jaterní funkce, erytém, hyperhidróza, pohmožděniny, akné, dermatitida (včetně alergické, exfoliativní a akneiformní), noční pocení, ekzém, bolest kostí, bolest zad, svalová slabost, horečka, bolest na hrudi (zahrnující nekardiální bolesti na hrudi), hrudní diskomfort, snížení hladiny hemoglobinu, zvýšená amyláza v krvi, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená tělesná hmotnost, zvýšená hladina inzulinu v krvi, snížená hladina globulinů. *Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** měsíční balení 112 tvrdých tobolek. **Poznámka:** Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. **Reg.č.:** EU/1/07/422/006, EU/1/07/422/008. **Datum registrace:** 19.11.2007. **Datum poslední revize textu SPC:** 16.11.2020 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. Hochhaus A., et al: European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia (2020) 34:966–984

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Novartis s.r.o.
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, info.cz@novartis.com, **www.novartis.cz**

CZ2102029752-02/2021