

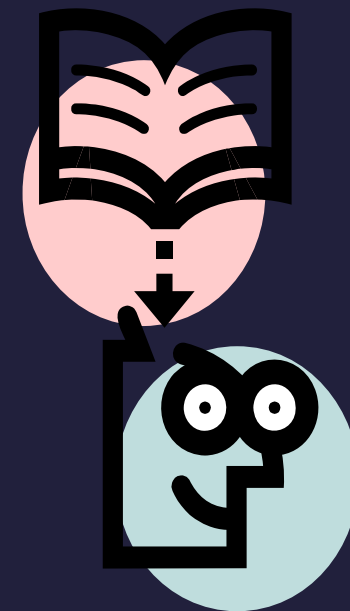
Klinické aplikácia nových poznatkov v praxi

**Eva Mikušková
OKHT NOÚ**

Workshop LySk sponzorovaný firmou Genzyme

Kedy liečime ?

- Liečime progredujúce a symptomatické ochorenie: tie isté pravidlá iniciálne aj pri relapse
- CLL je záťažou pre pacienta v každom veku → žiaduce je predĺženie intervalu bez choroby



Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR and Kipps TJ: Blood 2008, 111: 5446-5456: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Working Group 1996 guidelines.

Ako liečiť?

- Základným kameňom je **fludarabín** ako štandardná liečba 1.línie pre „fit“ pacientov
- Ale: väčšina pacientov > 65 rokov!!!
- Všetci liečení relabujú → relaps je terapeutický problém
- Signifikantná časť pacientov sa stáva fludarabín rezistentnými
- Klonová evolúcia prináša akumuláciu negatívnych biologických črt

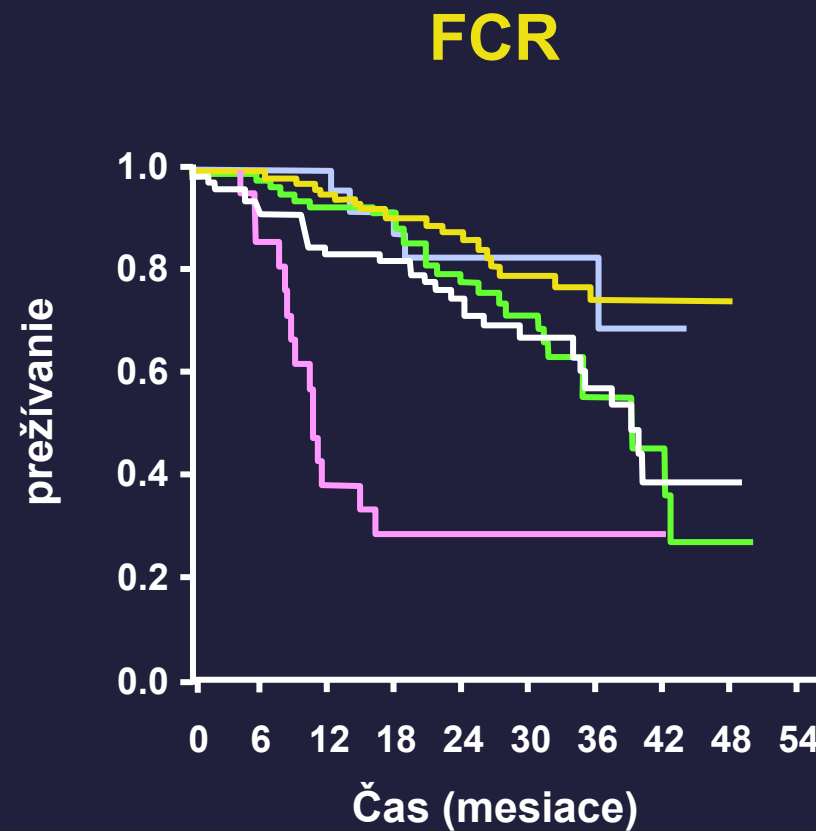
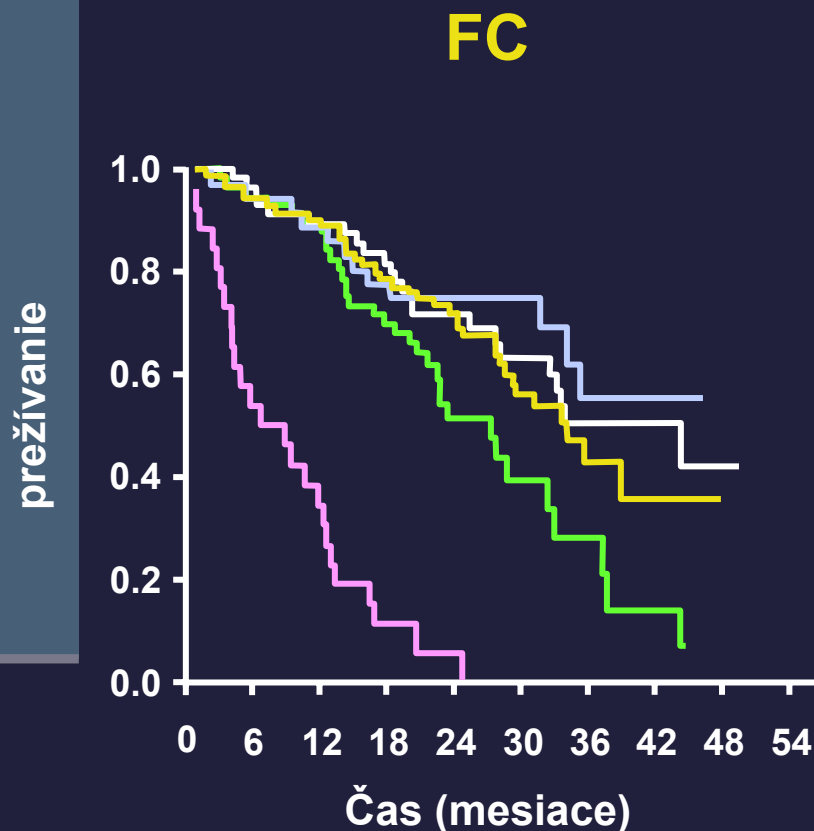
Faktory podmieňujúce liečbu:

- Vek, komorbidity, performance status
- Cieľ (aj individuálny)

- Čas do vzniku relapsu
- Odpoveď a jej trvanie od poslednej liečby

- Predchádzajúca liečba (zloženie, počet línií)
- Biologické vlastnosti v čase relapsu

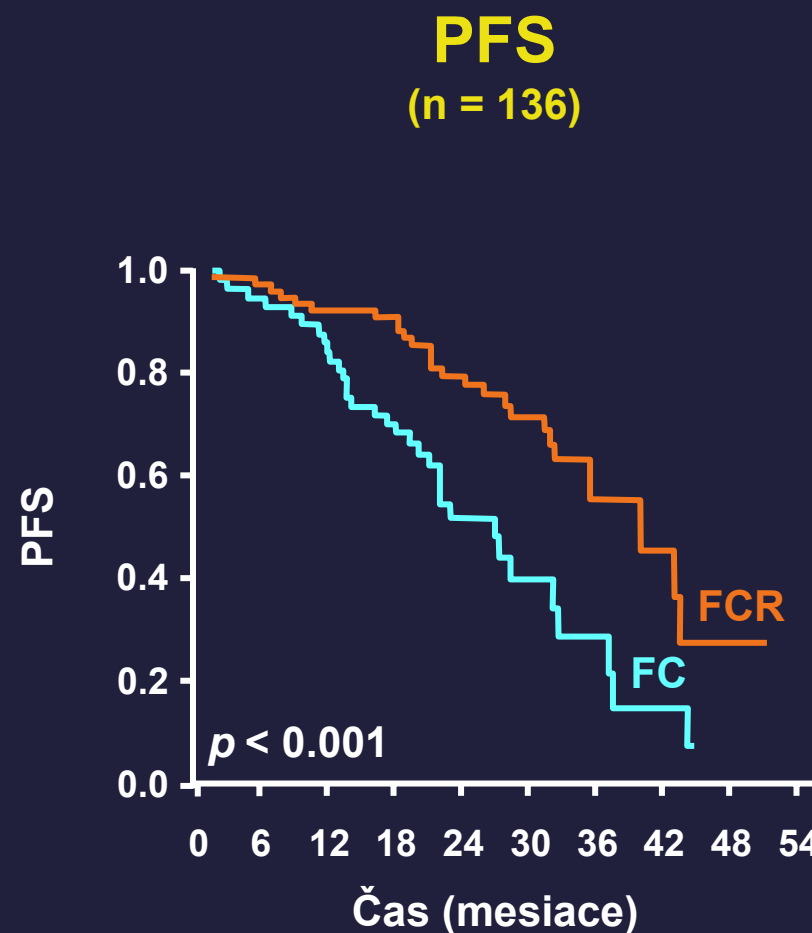
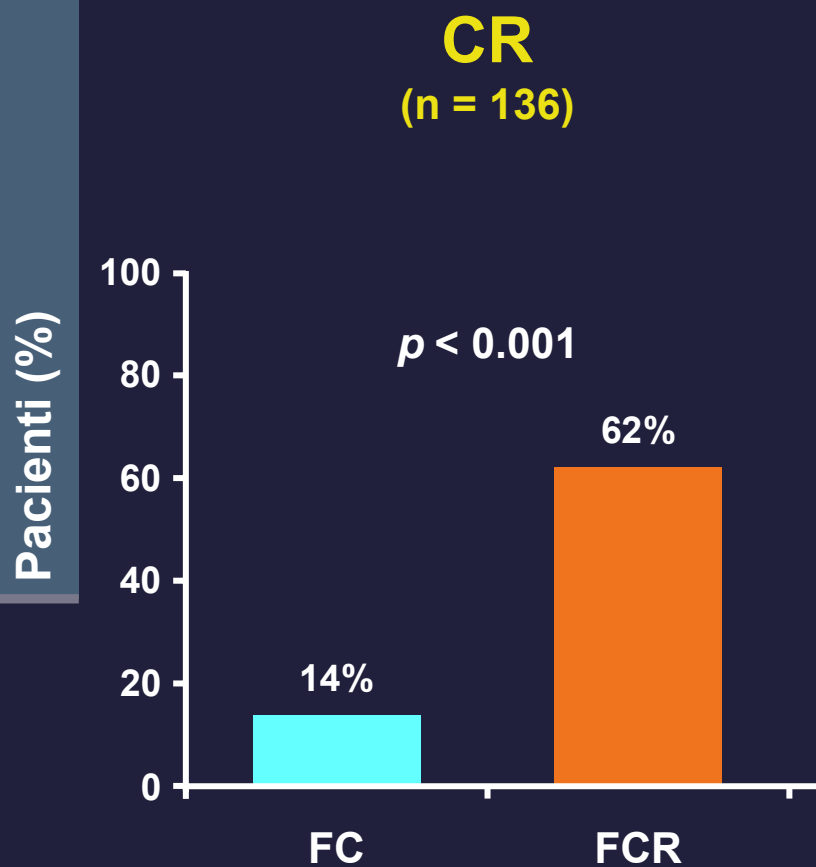
CLL8: genomické aberácie a PFS



- 17p-
- 11q-
- +12q
- 13q- single
- no aberration

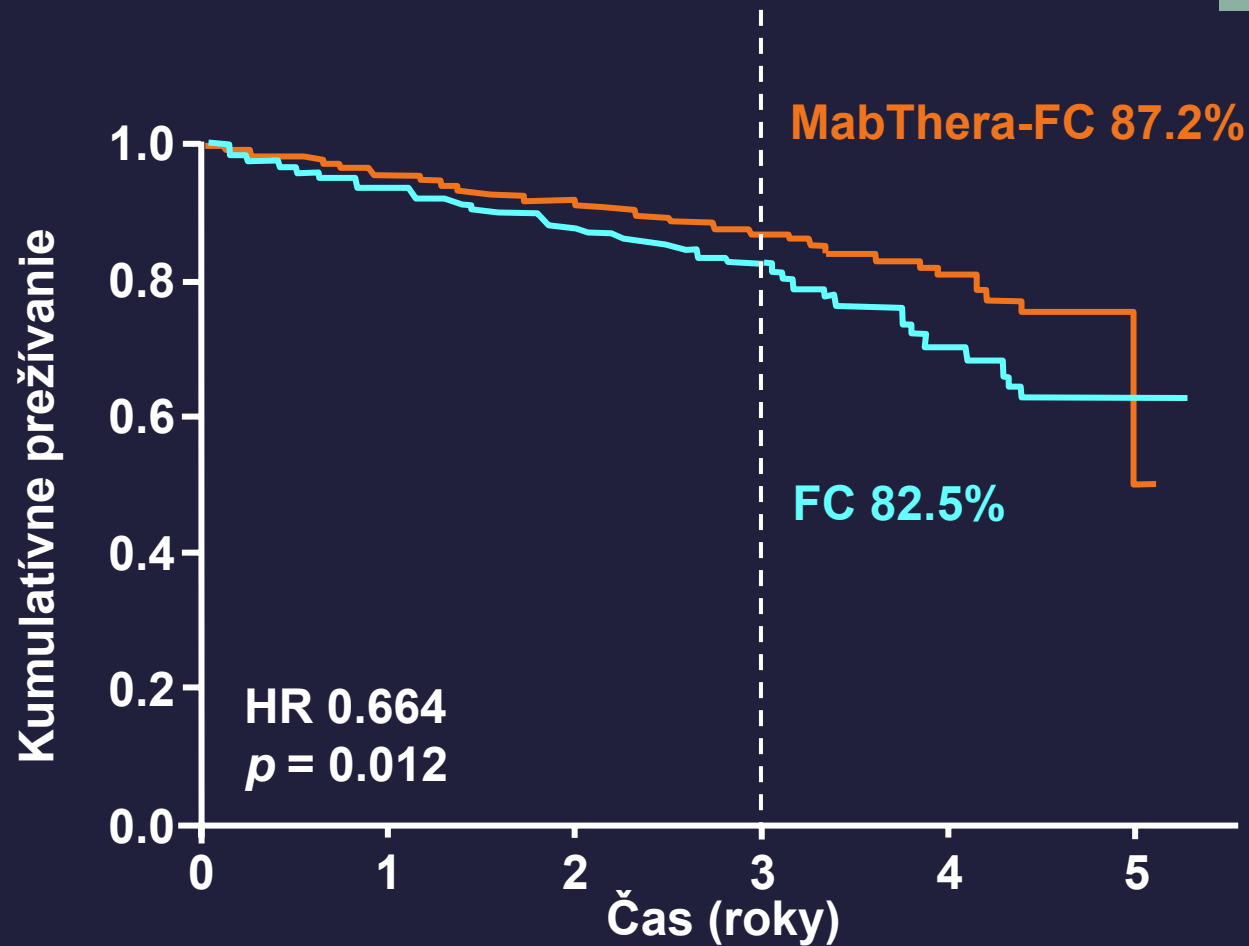
Prvé randomizované skúšanie → voľba I. línie liečby zlepšuje prirodzený vývoj CLL

CLL8: efekt liečby a 11q-



Podobný efekt na PFS u mutovanej a nemutovanej CLL

CLL8: Celkové prežívania

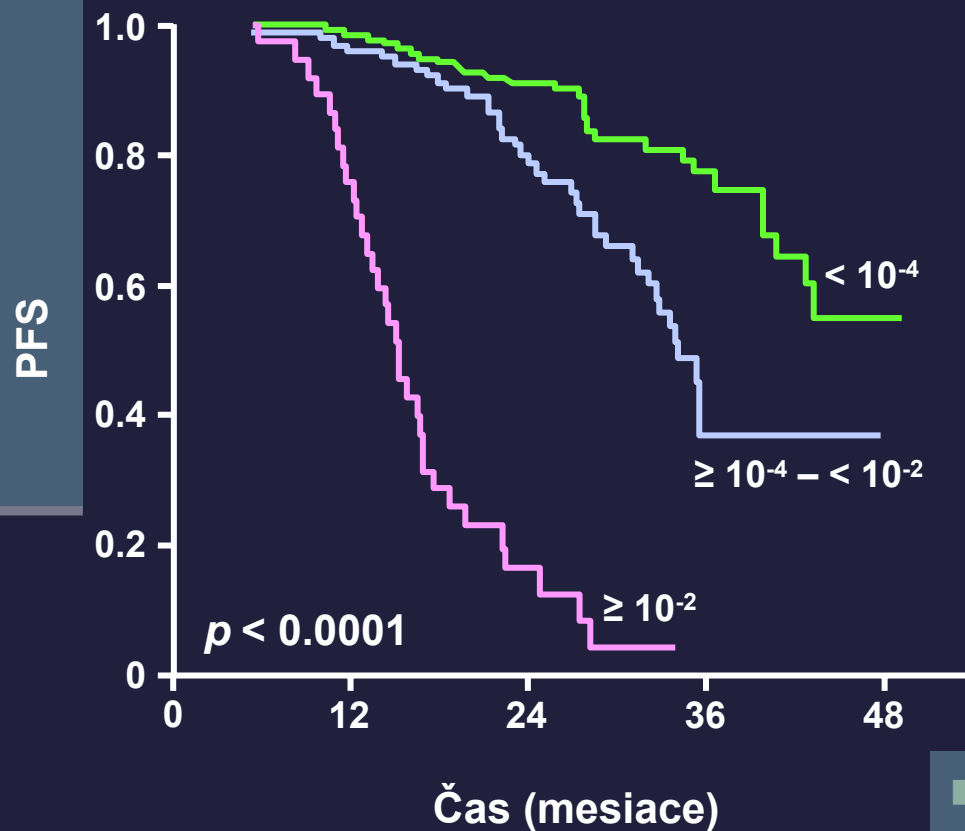


FC + rituximab signifikantne zlepšuje PFS a OS v porovnaní s FC samotným v I. línii liečby CLL

Hallek *et al.* *Blood* 2009 114: Abstract 535.

MRD v periférnej krvi predpovedá PFS: všetci pacienti

– 2 mesiace po liečbe –



Cut-off	n	Events
$< 10^{-4}$	139	29
$\geq 10^{-4} - < 10^{-2}$	103	38
$\geq 10^{-2}$	38	33

■ nízke MRD hladiny sú signifikantne asociované so zlepšením PFS

Rozdielne prístupy k liečbe:

- Paliatívny: tradičný
 - Vek je faktor
 - Liečiť symptómy
 - Kontinuálna/intermitentná liečba
 - Bez vplyvu na prežívanie
- „Response-based“
 - Liečiť do kompletnej remisie
 - Eliminovať minimálnu reziduálnu chorobu (MRD)
 - Odpoveď predpovedá prežívanie: viacej kompletných remisií

Predĺžit' prežívanie je hlavným cieľom liečby

Krátkodobé ciele

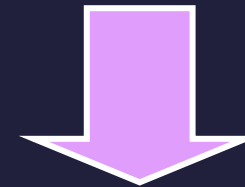


Celková miera odpovedí



MRD

Dlhodobé ciele



Trvanie odpovede

PFS

Celkové prežívanie

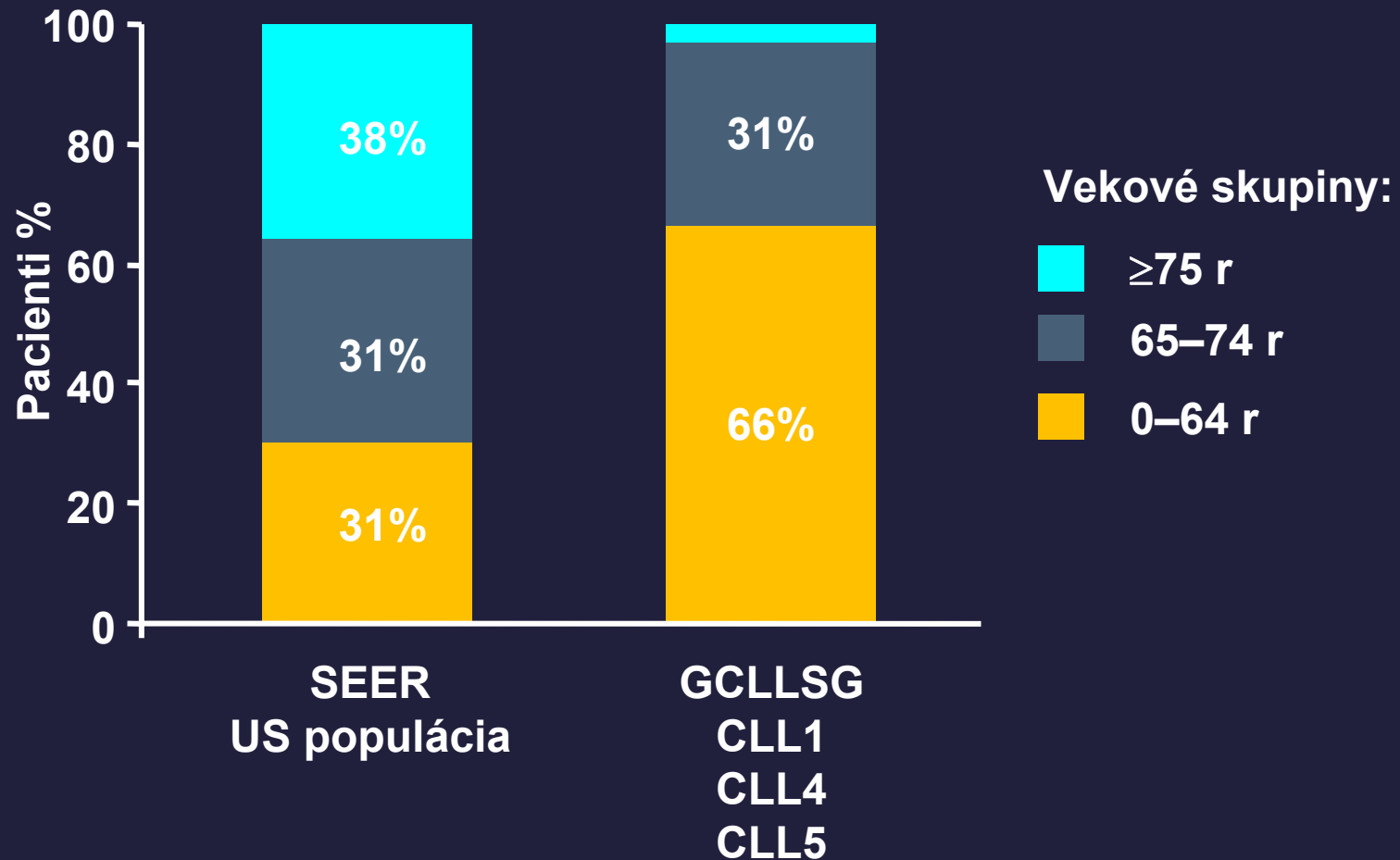


MRD je prediktorom prežívania^{1,2}

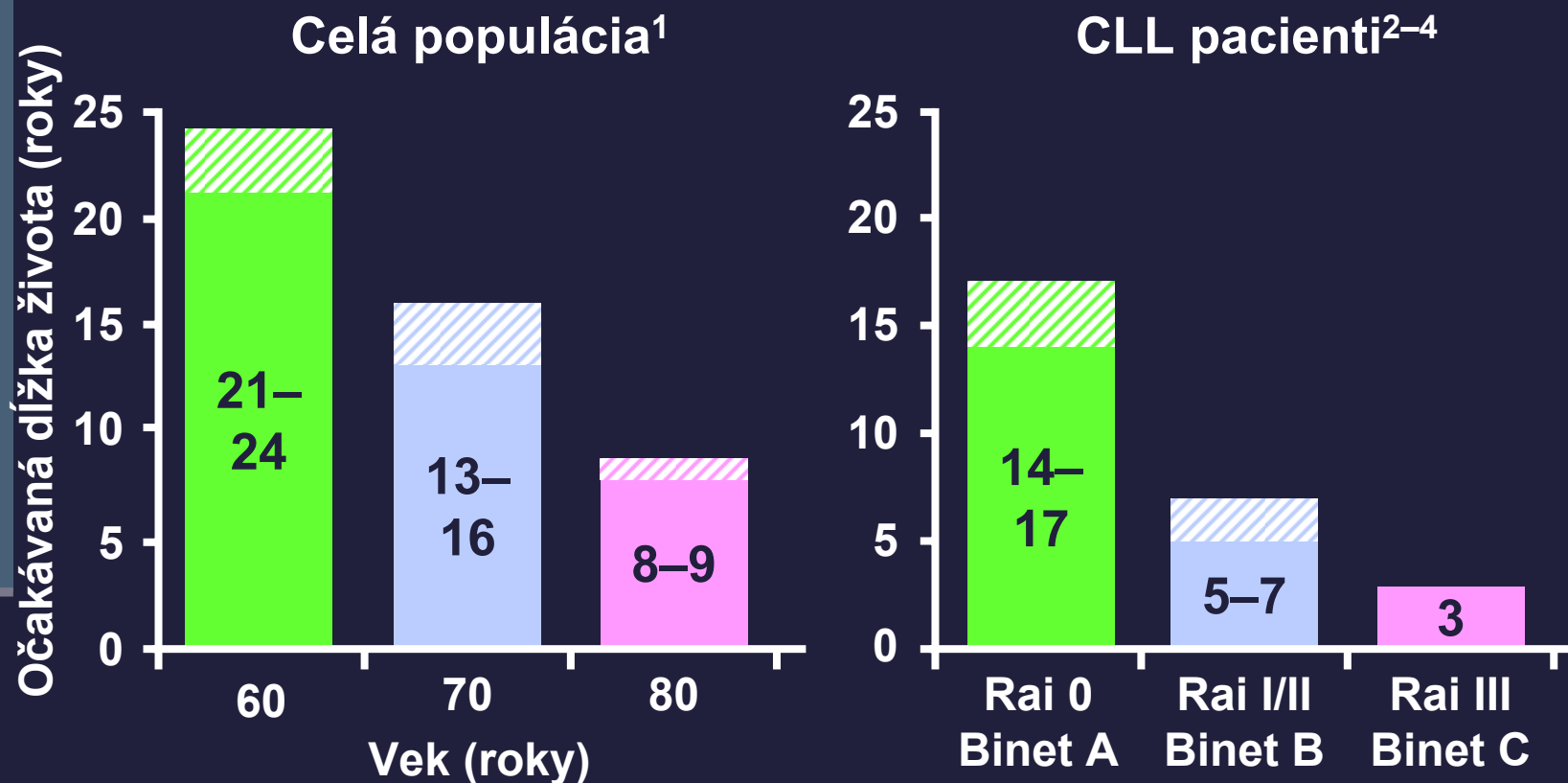
1. Tam CS, et al. *Blood* 2008; 112:975–980.

2. Bosch F, et al. *Clin Cancer Res* 2008; 14:155–161.

Vek pacientov s CLL v štúdiách a v celej populácii

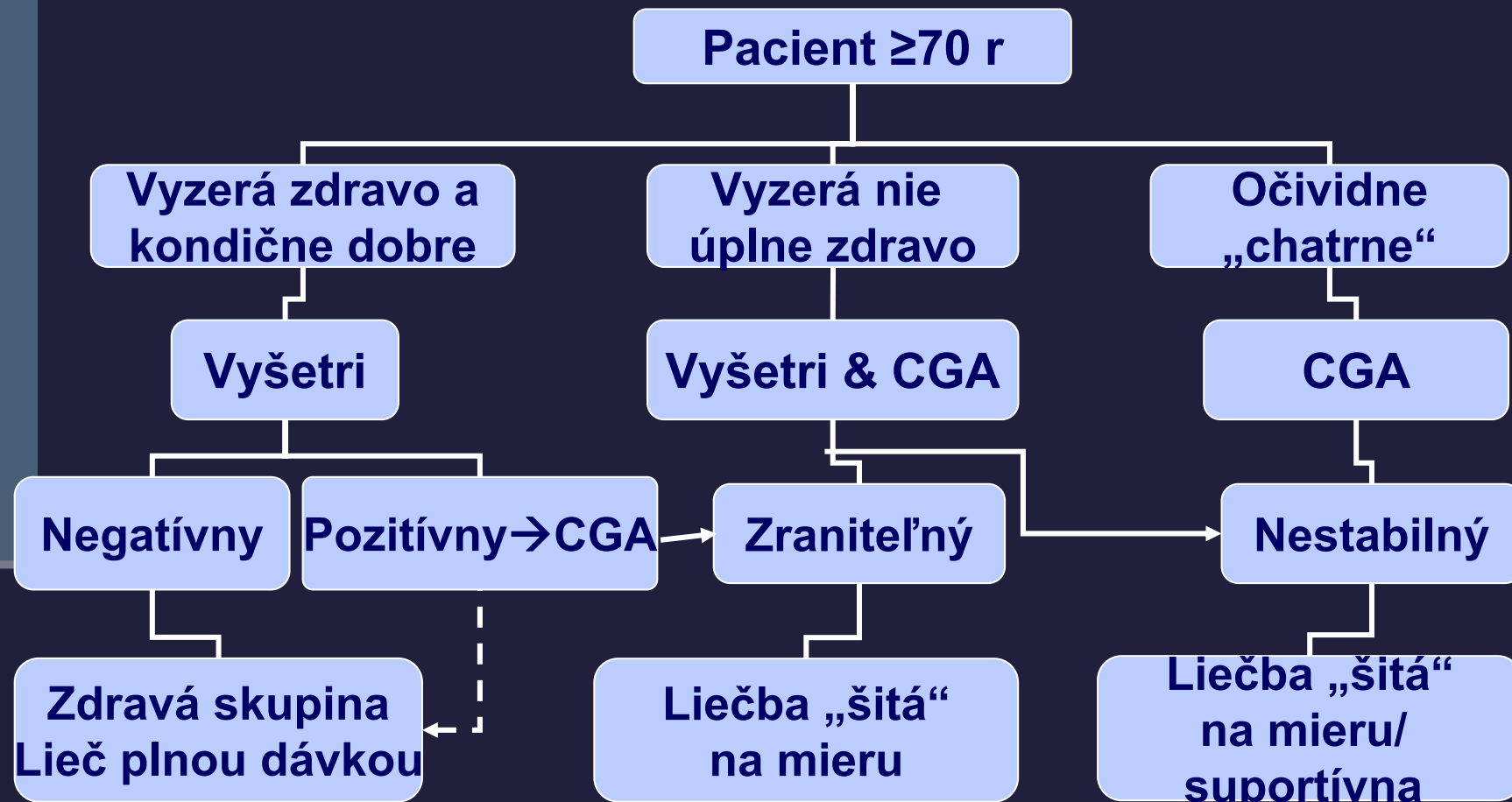


CLL významne redukuje prežívanie aj u starších pacientov



1. Office for National Statistics, UK. 2008. 2. Montserrat E. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 279–284. 3. Binet JL, et al. *Cancer* 1981; 48:198–206. 4. Rai KR, et al. *Blood* 1975; 46:219–234.

Algoritmus vyšetření a léčebnej strategie starších pacientov



CGA, comprehensive geriatric assessment

Global geriatric evaluation

Parameter	Evaluation
Comorbidity	Charlson scale Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G)
Autonomy	Performance status Activities of Daily Living (ADL) Instrumental Activities of Daily Living (IADL)
Walk and balance	Monopodal stance Get up and go test
Depression	Geriatric depression scale
Cognitive function	Five words memory test Folstein mini-mental state Neurological advice
Nutrition state	Mini Nutritional Assessment (MNA)
Social condition	Familial support Home help Financial aspects

Individuálna dĺžka očakávaného prežívania a terapeutické rozhodnutie

- „elderly“ populácia je vysoko heterogénna

Skupina 1: zdravá

- Bez komorbidít, nezávislá, bez geriatrického syndrómu

Skupina 2: intermediárna

Skupina 3: fragilná

- Závislá na 1 z ADL kritérií alebo:
- ≥ 3 významné komorbidít alebo
- ≥ 1 geriatrický syndróm (demencia, pády, inkontinencia)

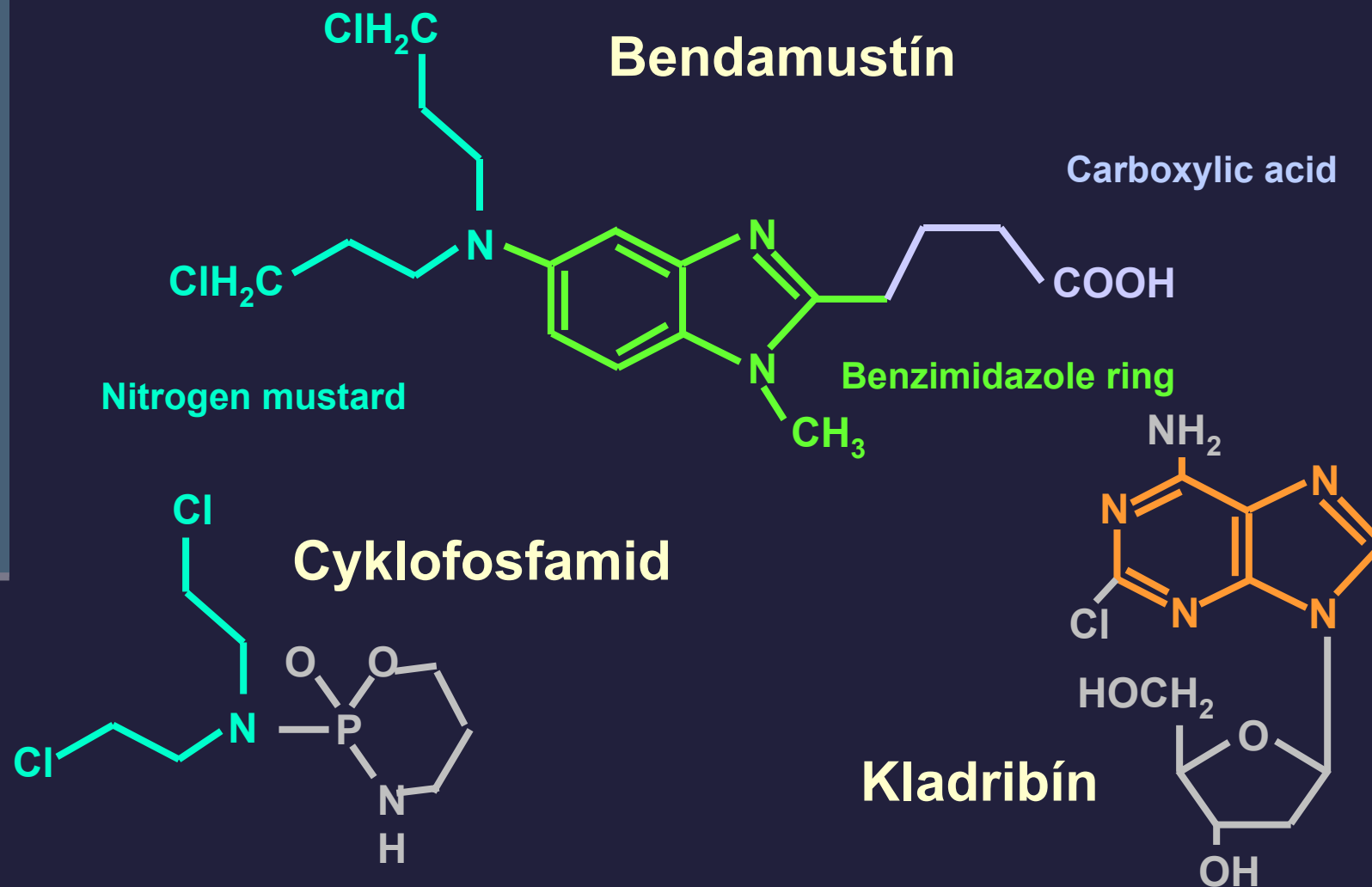
Medián očakávanej dĺžky prežívania (roky)		
Vek	Skupina 1	Skupina 3
70	19.6	8.1
75	15.6	6.0
80	11.9	4.0
85	8.8	2.6
90	6.8	1.8

Pacienti nevhodní na fludarabín

- Refraktérni na FC
- S AIHA (DAT+)
- S oportúnnymi infekciami
- S renálnou insuficienciou
- Starší pacienti s komorbidityou

Limitácie chlorambucilu a fludarabínu

Bendamustín: štruktúrálna podoba s cyklofosfamidom a kladribínom



Bendamustín

- mechanizmus účinku: alkylátor a efekt purínových analógov → 2v1
- Bez skríženej rezistencie
- Dávkovanie 70-100mg/m² D1,2

- Polčas ~ 38-49 minút
- Metabolizmus v pečeni
- ~ na albumín

- Podanie v 30-60 min infúzii
- Toxikodermia v kombinácii s komedikáciou

Fáza III európskej 'Intergroup' CLL štúdie: odpovede

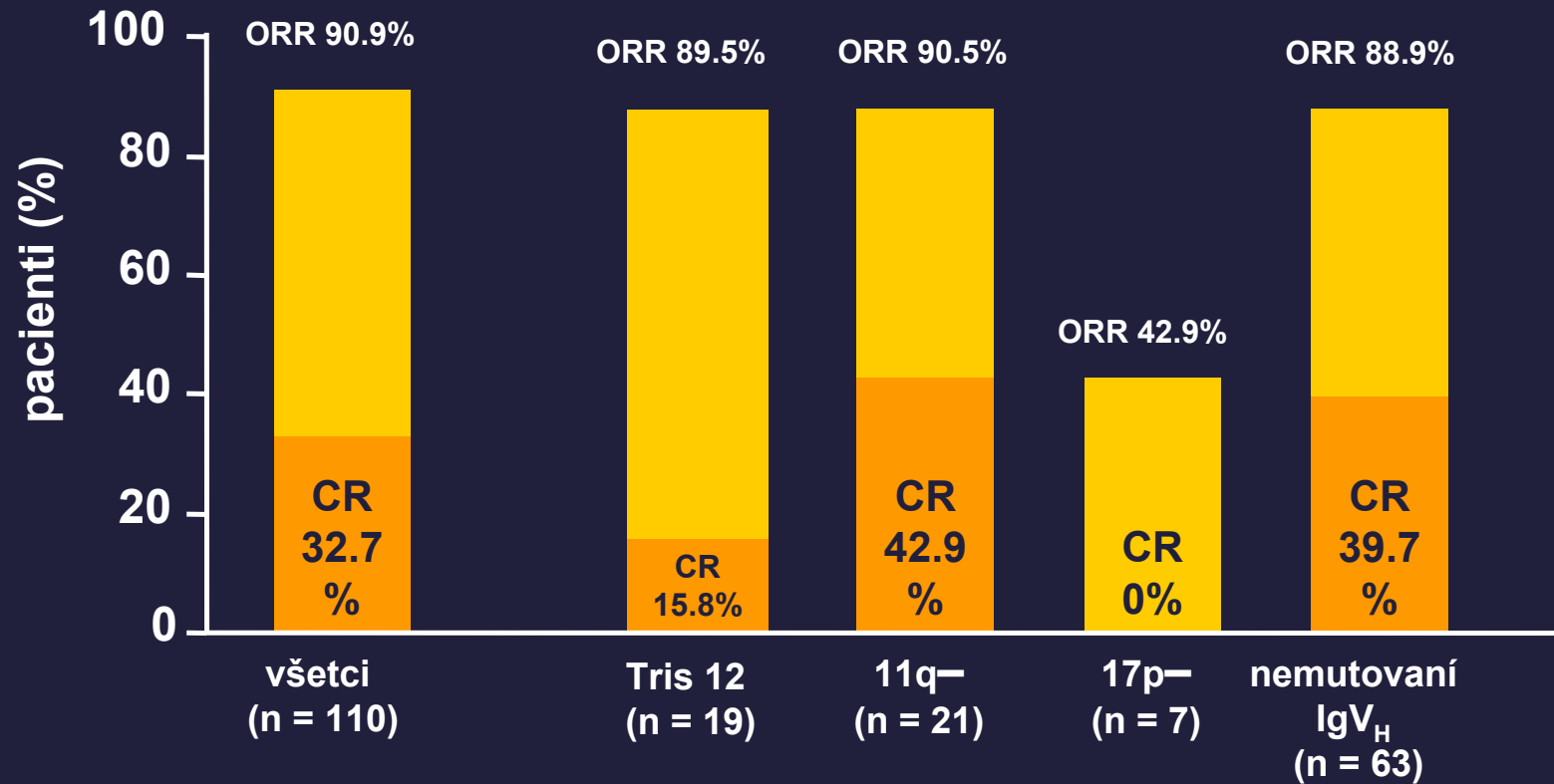
	Bendamustín (n=162)	Chlorambucil (n=157)
Celková odpoveď	110 (68%)	48 (31%)
Kompletná remisia	50 (31%)	3 (2%)
Nodulárna parciálna remisia	17 (11%)	4 (3%)
Parciálna remisia	43 (27%)	41 (26%)

Rozdiel v celkovej odpovedi: 37%, 95% CI (27%, 47%), $p < 0.0001$

Medián PFS: bendamustín 21.6 mesiacov; chlorambucil 8.3 mesiacov; $p < 0.0001$

Medián trvania odpovede: bendamustín 21.8 m; chlorambucil 8.0 m

Rituximab + bendamustín v 1.línii: odpovede



Rituximab + bendamustín v 1.línii: bezpečnosť

CTC III/IV/V	% of courses*
Leukopénia	14.6
Neutropénia	6.5
Trombocytopénia	6.1
Anémia	4.9
Tumor lysis syndróm	0.4
Hemolýza (pred Th)	0.4
Alergické reakcie	1.8
Infekcie (+ 2 fatálne sepsy, 1 fatálna pneumónia)	5.1
Iné (incl. 1 fatálne hepatálne zlyhanie)	4.8

Treatment-related mortality: 3.4%

Závery: bendamustín v 1.línii

- Väčšina pacientov > 65 r a mala aspoň 2 komorbidity^{1,2}
- Väčšina nebola schopná intenzívnej CHT
- Bendamustin v 1.línii CLL má signifikantne lepší efekt ako chlorambucil³ a menežovateľnú toxicitu³
- Fáza II štúdie bendamustín + rituximab (BR) dokázala bezpečnosť a efekt v 1.línii liečby CLL:
 - ORR 90.9%⁴
 - Závažné NÚ sú zriedkavé⁴. Myelosupresia a infekcie sú signifikantné, ale tolerovateľné.
- Fáza III BR vs FCR prebieha

1. SEER Report 2009, 2. Yancik R. Cancer 1997;80:1273–83;
3. Knauf W *et al.* J Clin Oncol 2009;27:4378–84; 4. Fischer K
et al. Blood 2009;114:Abs 205

Rituximab + bendamustín pri relapse: (GCLLSG CLL2M)

Účinnosť (n = 81)	Pacienti	NÚ grade 3/4	Udalosti celkovo (všetky cykly)
ORR	77%	leukopénia/ neutropénia	11.9%
CR	15%	trombocytopénia	9.1%
PR	63%	anémia	6.1%
SD	17%	infekcie	4.9%
PD	5%	s liečbou súvisiaca mortalita	3.7%

- vysoká miera celkových odpovedí, účinnosť aj u vysoko rizikových pacientov, tolerovateľná miera nežiaducich účinkov vrátane infekcií

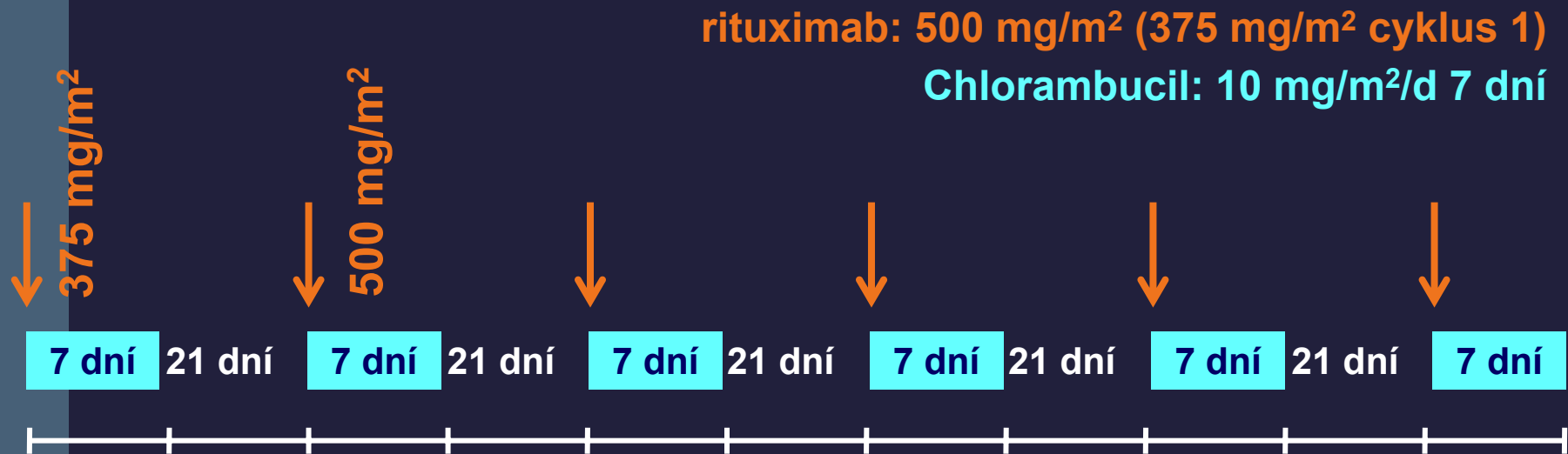
Porovnanie purínových analógov a bendamustinu (GCLLSG a REACH)

	BR CLL2M	FCR REACH	PCR ¹ (n=32)	RCC ² (n=28)
ORR	77,4%	70%	75%	78%
CR	14,5%	24%	25%	7%
nPR	1,6%	}		
PR	61,4%	46%		

1.Lamana N et al.: JCO 2006; 24:1575-1581

2.Robak T, et al. *Eur J Haematol* 2007; 79:107–113.

Chlorambucil + rituximab v 1.línii



Bezpečnosť:

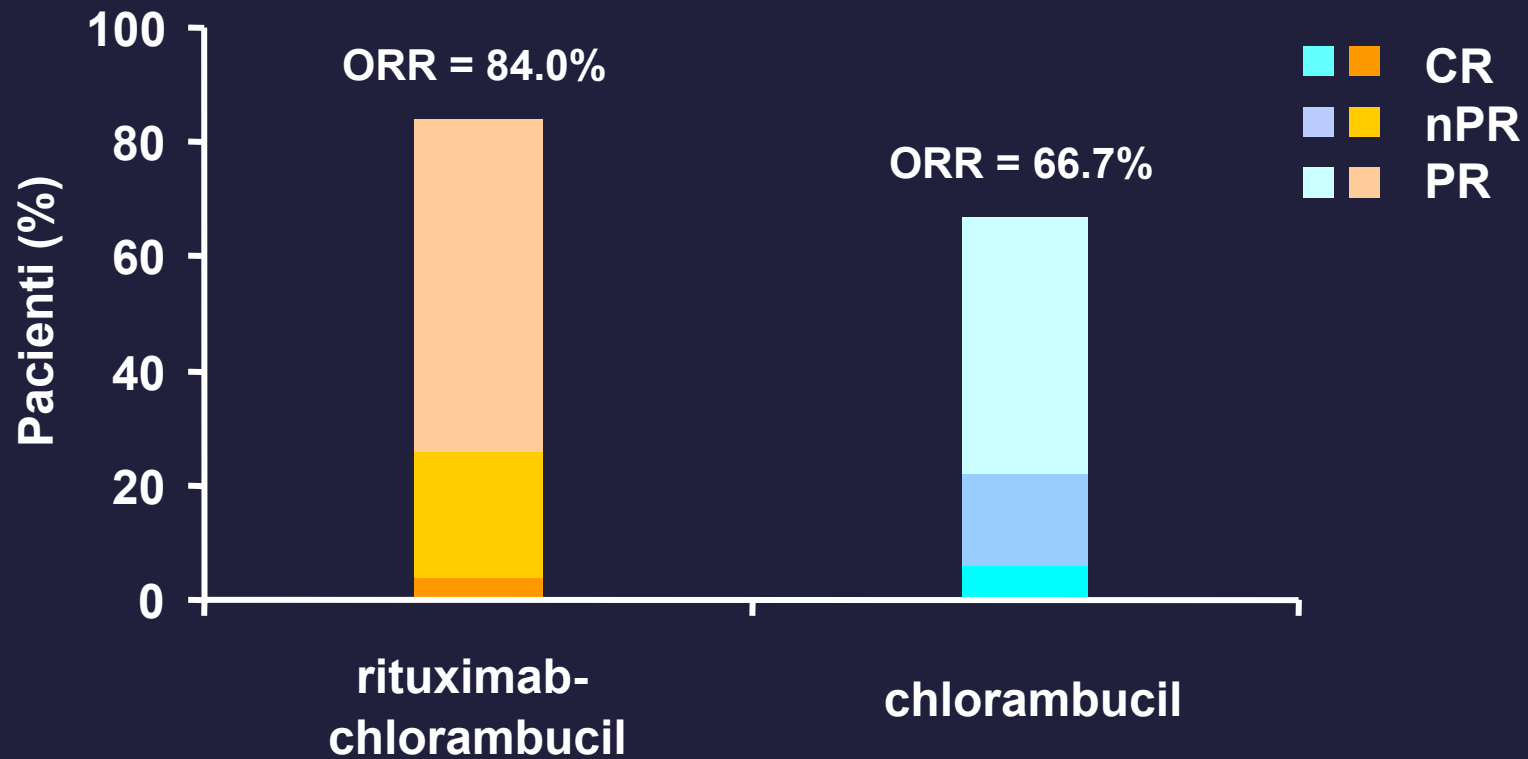
- Najčastejšie AE: GIT toxicita, infekcie
- G3 alebo 4 neutropenie 40% pacientov

Účinnosť:

- Medián veku v štúdií bol ↑ ako v iných trialoch ~ ako pacienti v populácii
- Kombinácia efektívnejšia ako monoterapia

Chlorambucil + rituximab v 1.línií: odpovede

- Porovnanie vs pacienti v LRF CLL4 triale



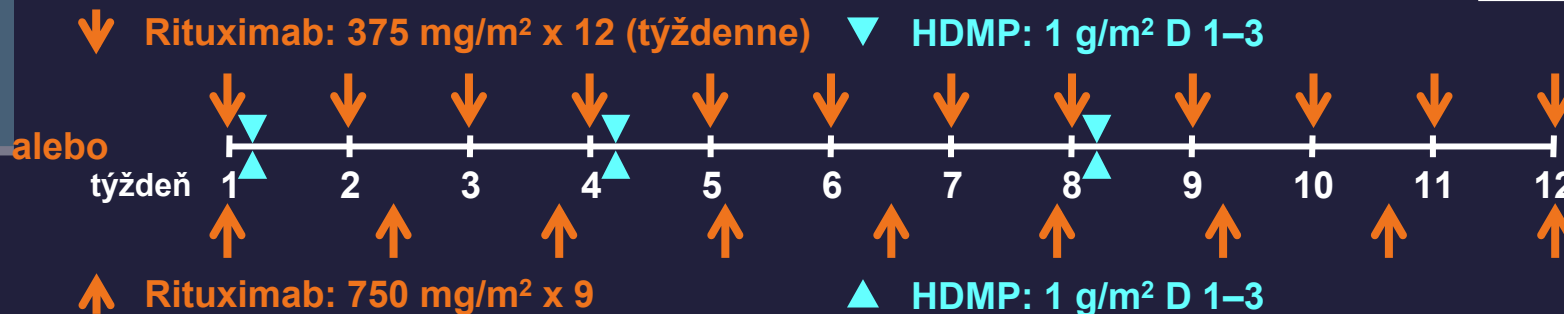
Rituximab + HDMP

- **vysoko-dávkovaný metylprednisolon:**
 - 1 g/m²/deň – 5dni
 - Rituximab 375mg/m² D1,3,5,8,17,22 v 1.cykle; D1,7,14, 21 v 2.a 3.cykle
- pacienti s vysoko refraktérnym ochorením
 - všetci 14 pacient refraktérni na fludarabín
 - vysoko-rizikové ochorenie (Rai štádium III/IV) u 86%
- CR: 36%
- ORR: 93%
- medián TTP: 15 mesiacov
- dobrá tolerancia: neboli publikované infekcie grade 3/4

Rituximab + HDMP v 1.línii CLL

- Efektívna
- 80% AE bolo G1, 2; minimálna hematologická toxicita
- Fáza II (375 mg/m² ORR 94%, CR 19%, MRD 0; 750 mg/m² ORR 100%, CR 50%, MRD 33%)

N = 28



Rozhodnutie: ošetrojúci lekár



Geriatrická hematoonkológia

Biologické vlastnosti

- Na povrchu B lymfocytu je asi 500 000 molekúl Ag CD 52 a 8 000 molekúl Ag CD 20
- Rezistencia na fludarabín je spojená so ↓ expresiou CD 20 a so ↑ denzitou CD 52
- Fenomén „sheddingu“ – uvoľňovanie solubilnej formy Ag do plazmy
- Množstvo solubilného Ag CD 52 koreluje s mutačným stavom, hladinou β 2M a klinickým štádiom

Rozhodujúca úloha p53 pri vývoji rezistencie CLL

Na začiatku liečby:

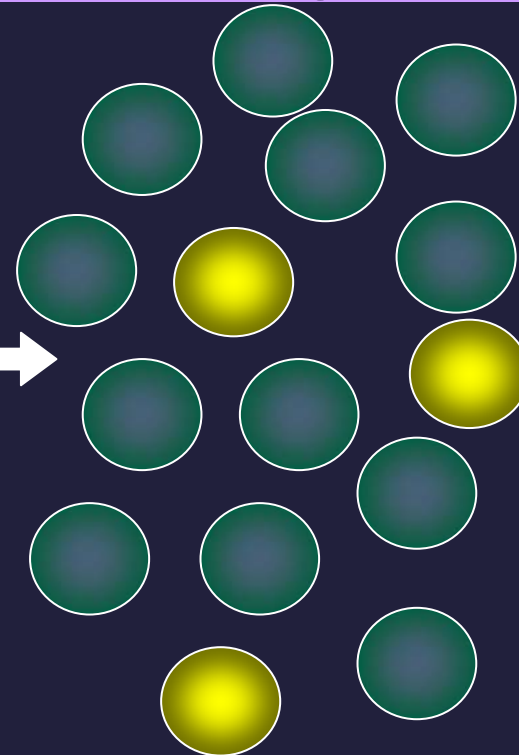


Chemoterapia – p53 dependentná
(i.e. chlorambucil, fludarabine, FC)

MRD
pozitívna
KR



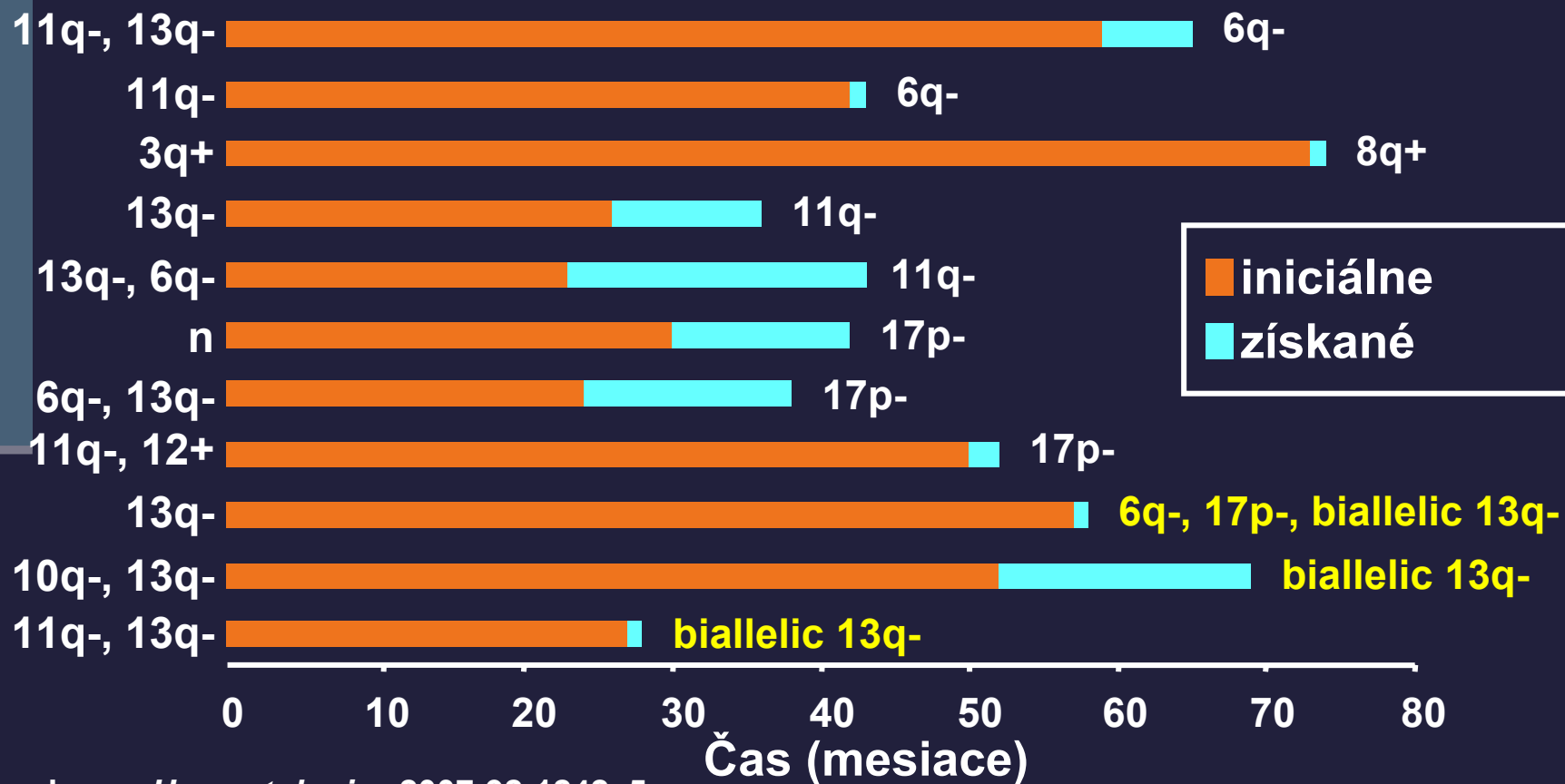
Fludarabín
rezistentný relaps



Courtesy P. Hillmen

Klonová evolúcia u CLL

Prídavné aberácie sú pozorované u 11 zo 64 p(17%)
s mediánom follow-up 42 mesiacov (23–73)



Iniciálna liečba a aberácie genómu

- Selekcia rezistentného klonu (p53) ako dôsledok iniciálnej liečby
 - áno! → asi 20-25%
 - Použitie lieku, ktorý účinkuje cez p53-nezávislé cesty → alemtuzumab ako jediná monoklonová protilátka v štandardnej Th spustí apoptózu nezávisle na p53
- Klonová evolúcia u neliečeného pacienta
 - áno!
 - Liečba môže zrušiť toto riziko

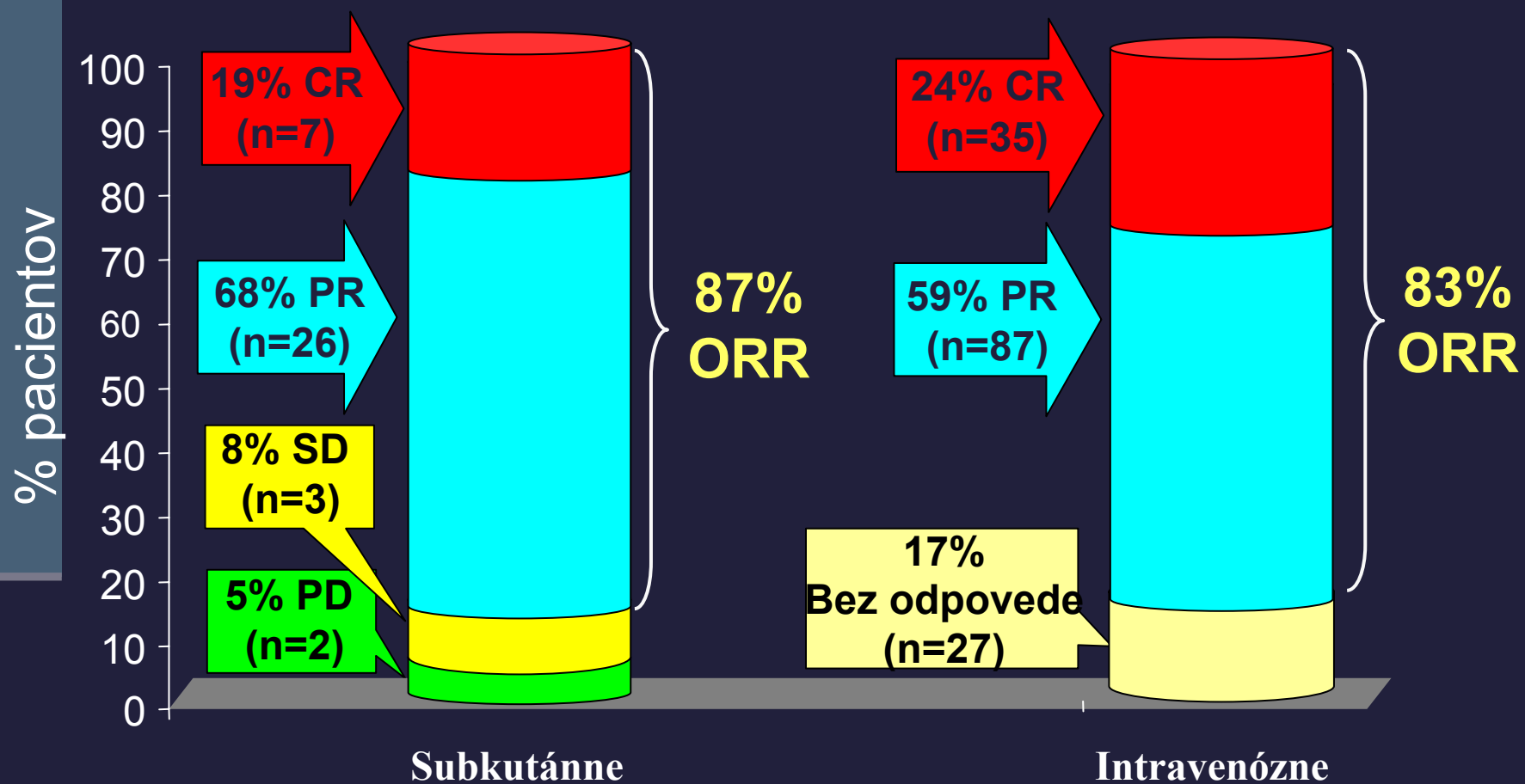
Alemtuzumab v 1.línii liečby CLL

- 41 pacientov, hodnotení 38
 - Alemtuzumab 30 mg sc tiw x 18 týždňov
 - Odpovede (RR):
 - CR 19%
 - PR 68%
 - SD 8%
- ORR 87%**
- KR dosiahli iba pacienti s LAP < 2cm
 - Inic. čas do zlyhania liečby (TTF) > 18 mesiacov¹
 - S mediánom sledovania 80 mesiacov²: medián TTF 28, 32 pre responderov, OS 42%, 16% transformovalo do Richterovho syndrómu

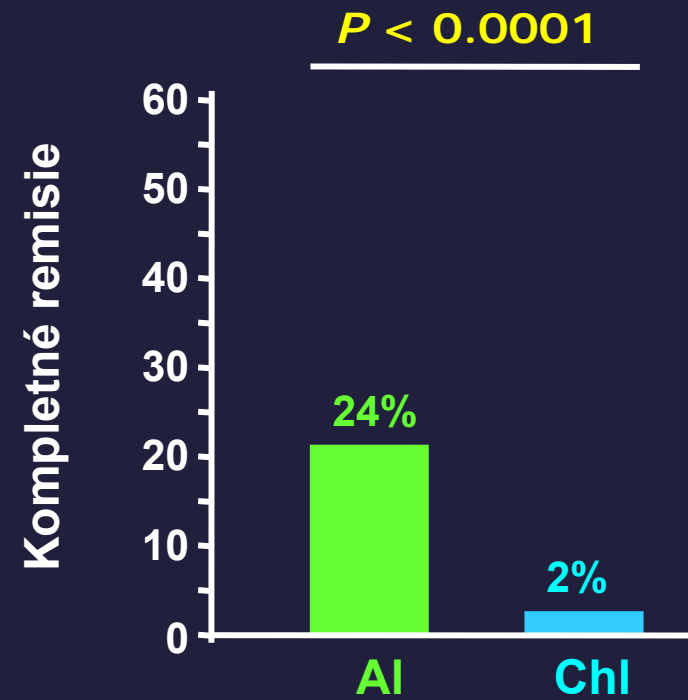
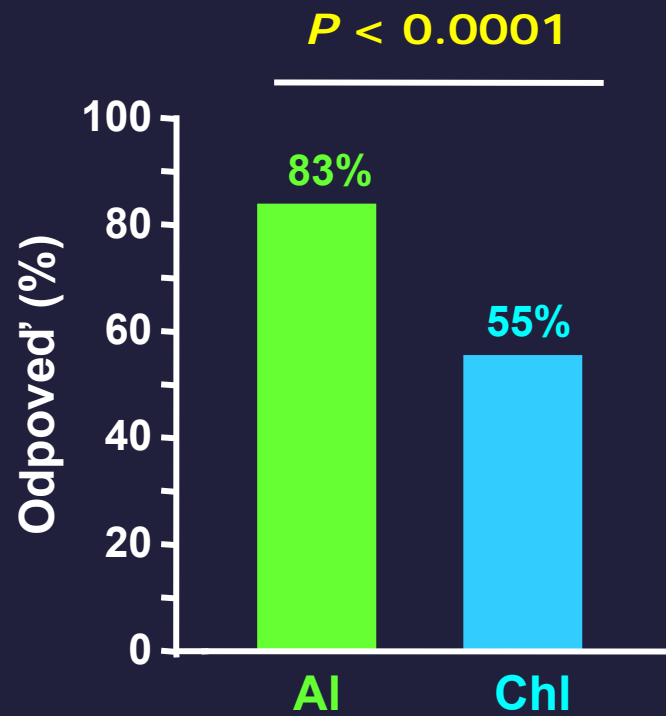
SD = stable disease.

1. Lundin J, et al. Blood 2002; 100:768-773. 2. Karlsson 2006

Alemtuzumab SC alemtuzumab (N=38) vs IV alemtuzumab (N=149) v 1.línii: odpovede



CAM 307



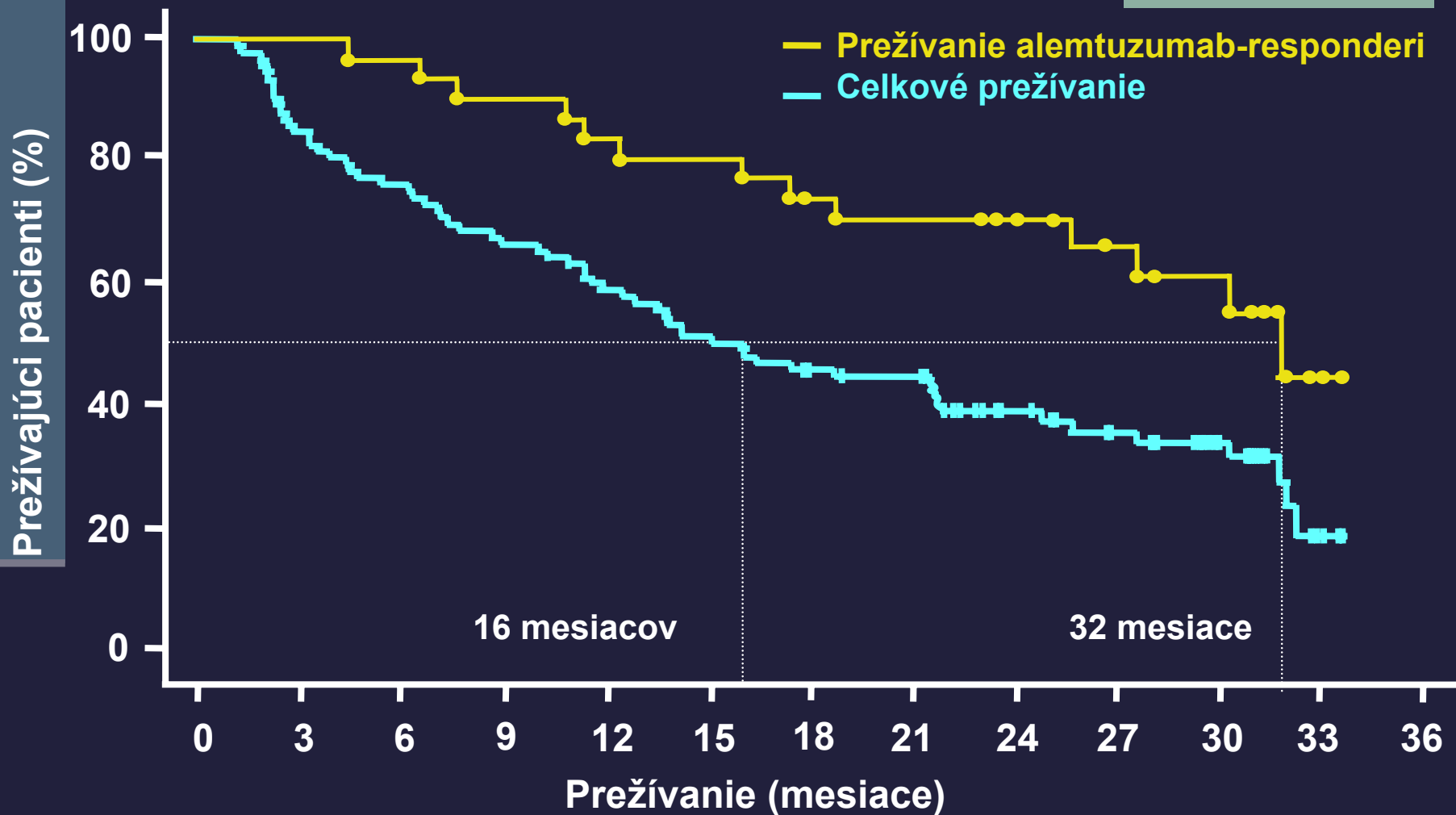
Alemtuzumab v 1.línii

- Alemtuzumab v prvej línii účinnejší ako chlorambucil
- Alemtuzumab → lepšie prežívanie bez choroby so 42% redukciou rizika progresie a smrti
- NÚ: ↑ v súvislosti s infúziou + infekcií (2% závažná reaktivácia CMV), viacej neutropénií
- MRD negatívna CR: 26% alemtuzumab, 0% chlorambucil
- MRD negatívni pacienti: 89% prežívanie bez progresie po 2r
- účinný u del 17p: ORR 60%, CR 20% (chl OR 20%, CR 0%)
- S.c. podanie:
 - → porovnateľné odpovede → predĺžené podávanie na 18 týždňov
 - → nižšia toxicita

Účinnosť alemtuzumabu v monoterapii: pacienti s refraktérnou/relapsom CLL

Štúdia	n	ORR	CR	PR	Median trvania odpovede (mes.)
Keating (2002)	93	33	2	31	8,7
Osterborg (1997)	29	42	4	38	12
Rai (2002)	24	33	0	33	15,4
Ferajoli (2003)	42	31	5	26	18
Lozanski (2004)	36	31	6	25	10
Moreton (2005)	91	54	35	19	NR MRD- CR, 20 MRD+CR, 13 PR
Stilgenbauer (2009) s.c.	109	34	4	30	PFS 7,7

Alemtuzumab: celkové prežívanie pilotný trial CAM 211



Alemtuzumab: s.c. podanie fludarabín-refraktérna CLL

- Po zlyhaní alkylačnej látky a fludarabínu
- Medián predchádzajúcich terapií: 3
- Maximálne trvanie liečby: 12 týždňov (16týždňov: Rai 2002)

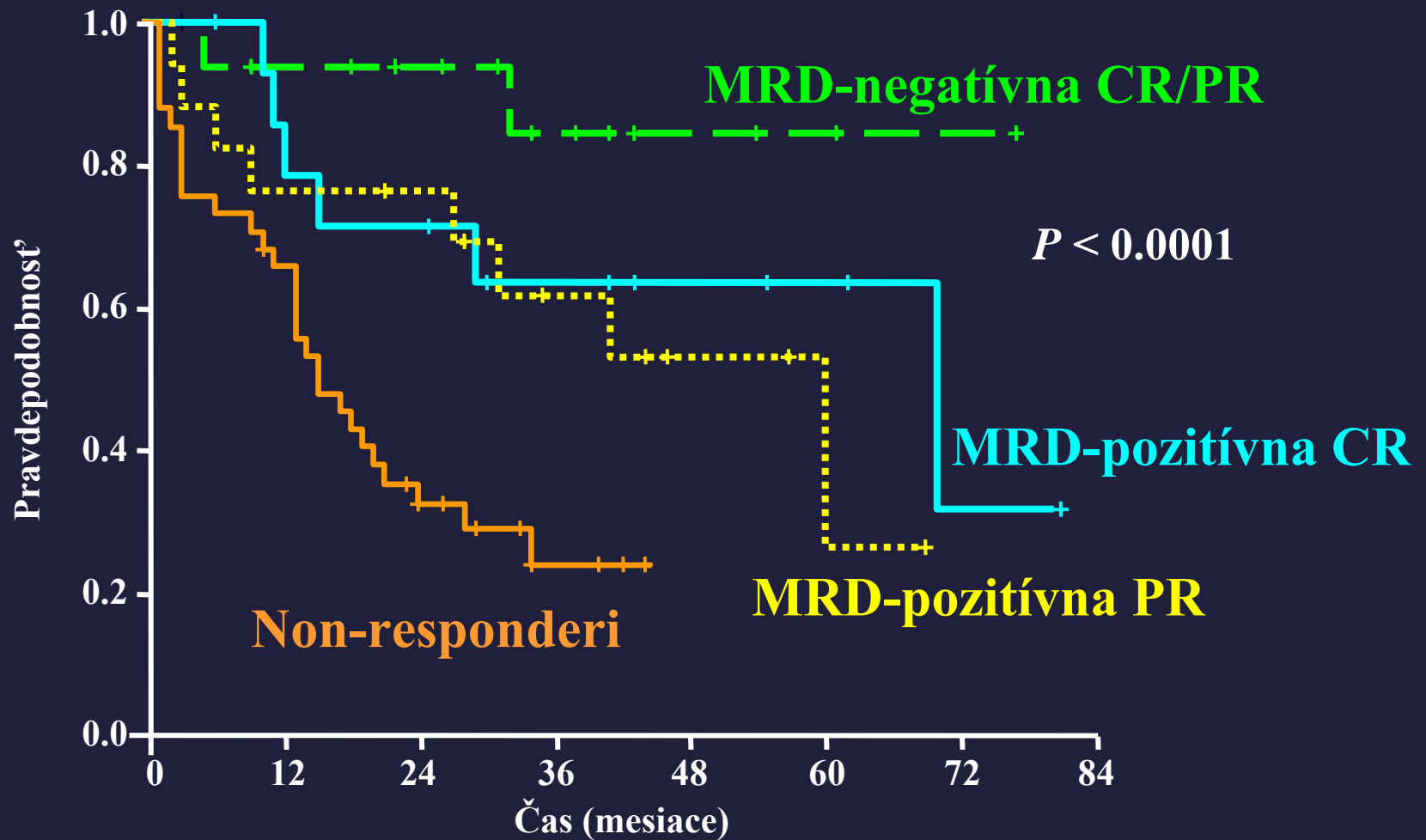
- ORR: 33-54%
- Účinnosť v PK a KD, ↓ odpovede u pacientov s bulky LAP (nad 5 cm)
- Účinnosť s.c. porovnateľná s i.v. alemtuzumabom (fáza 2 GCLLSG - CLL2H)¹

1. Stilgenbauer et al, JCO,2009, 27,3994-4001.

Dôvody pre iniciálnu intenzívnu liečbu

- Dosiahnutie KR je dôležitá podmienka na vyliečenie rakoviny
- Roky konzervatívnej monoterapie neviedli k pokroku a nezlepšili prežívanie
- „Lekcie“ od ostatných leukémií
- Stupeň odpovede koreluje s klinickým výsledkom → eradikácia MRD vedie k dlhšiemu celkovému prežívaniu a prežívaniu bez choroby

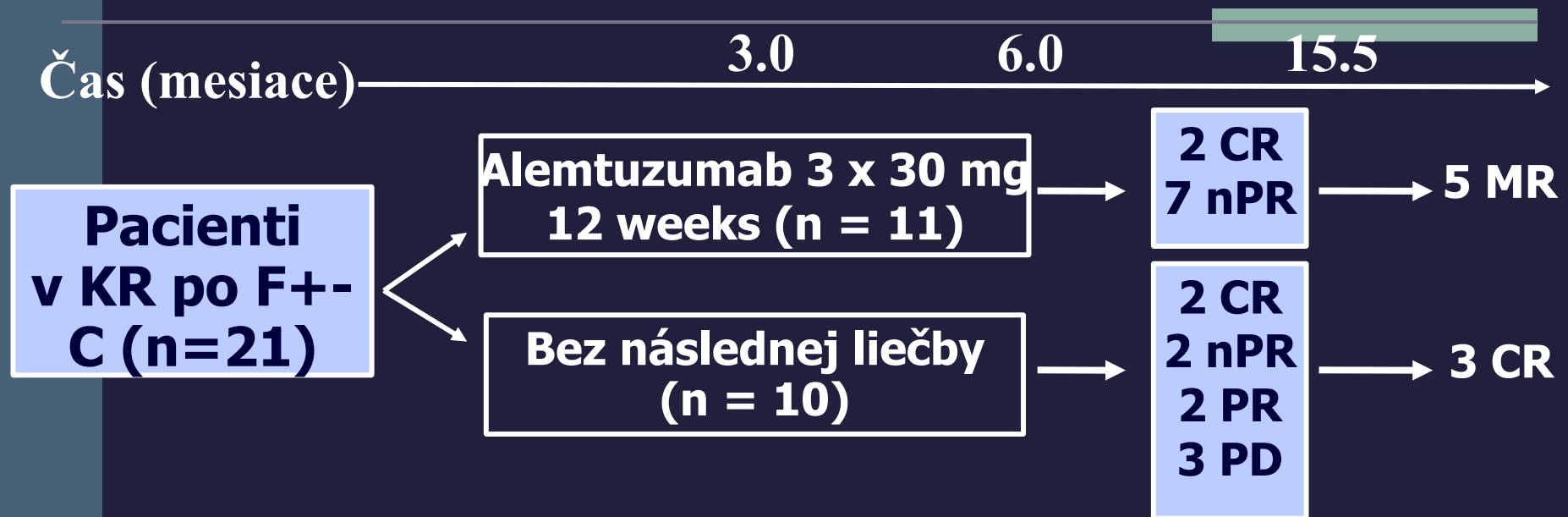
Celkové prežívanie v ramene s alemtuzumabom (91)



Eradikácia MRD

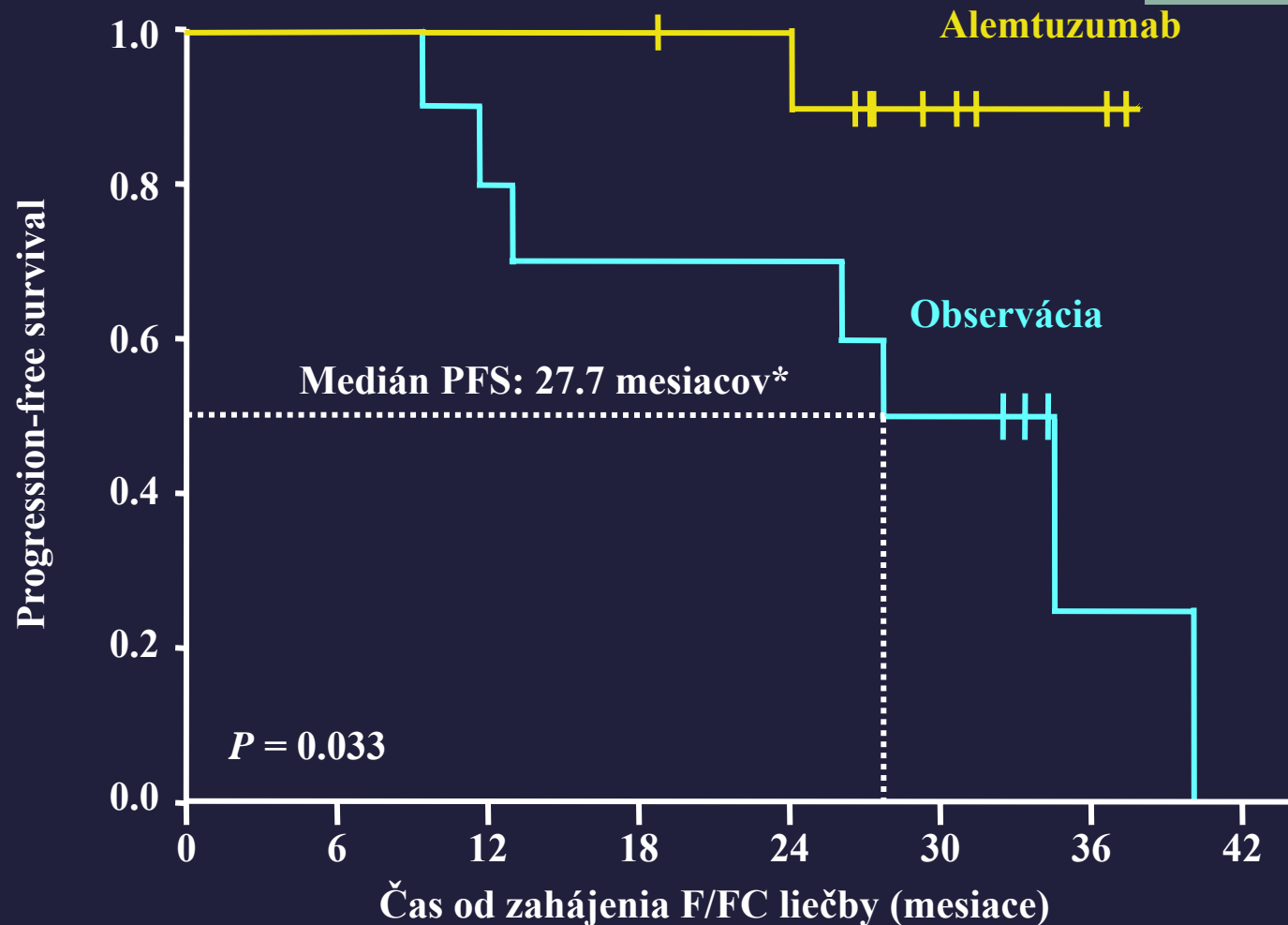
štúdia	n	Liečba indukčná	CR/PR	Konsolidácia A	CR/PR
O'Brien (2003)	58 (49 hodn)	Nešpecifikované	7 CR 19nPR 32 PR	10-30 mg 3x/t 4-8t	9 nPR→CR 12PR→nPR or CR; (11 MRD negat CR)
Wendtner (2004)	21	F alebo FC	1 CR 10PR	A 30mg 3x/t 12t	3 CR, 8 PR, (5 MRD negat)
Montillo (2006)	34	F alebo FC	12 CR 7 nPR 15 PR	A 10 mg sc 3x/t 6t	27 CR (19 MRD -) 4 nPR, 3 PR

Alemtuzumab: konsolidácia (GCLLSG- CLL-4B)



- Premedikácia a profylaxia (famciclovir a TMP/SMX), screening CMV
- V mediáne 4 týždňov liečbu prerušilo 7 pacientov liečených alemtuzumabom pre infekčné komplikácie grade 3,4; zomrel len 1 pac PD v oboch ramenách
- Pri sledovaní 48 mes. signifikantne dlhší medián PFS v ramene s konsolidáciou alemtuzumabom (3r PFS 82% vs 30%)

Alemtuzumab konsolidácia v CLL: prežívanie bez progresie



* Medián follow-up bol 31.3 mesiacov.

Ritgen M, et al. Blood 2004; 104:Abstract 2506.

Možná stratégia eradikácie MRD

Fludarabín + rituximab
(báza)



Alemtuzumab



Alogénna transplantácia
kostnej drene

Riziká alemtuzumabu ako „konsolidačnej“ liečby (CALGB10 101)

- → zlepšenie kvality klinickej odpovede eradikáciou MRD a dosiahnutím molekulovej remisie
- → nezlepšuje 2r PFS a OS
- → významná toxicita

FR nasledované alemtuzumabom s.c. 6 t v konsolidácii:

- 51 p, vek 60 rokov (23–82)
- 34 p v PR
 - 9 (26%) neakceptovateľná toxicita
 - 8 grade 3, 1 smrť EBV LPD
- 17 p v KR po FR indukcii
 - 8 (47%) neakceptovateľná toxicita
 - 3 x grade 3 infekcie
 - 5 infekčných úmrtí
- → 30% MORTALITA v kompletnej remisii

Podávanie alemtuzumabu

■ Nežiadúce účinky

- reakcie spojené s podaním infúzie
- hematologická toxicita
- nehematologické – neinfekčné
- nehematologické – infekčné (CMV a iné)

- Profylaxia počas liečby a minimálne 2-4 mesiace¹ (až 6 mesiacov)² po liečbe (CD4+ \geq 250 buniek/ μ l):
cotrimoxazol 2x480mg 3x/týždeň, acyklovir 2x400 mg

- Podávať ožiarené prípravky z krvi (TAGVHD)

1. Keating M. et al., Clin Lymphoma 2004,4,220-227

2. Osterborg et al, Leukemia 2009,23, 1980-1988

Indikácie alemtuzumabu v SR

- Hradená liečba sa môže indikovať pri CLL:
 - a) rezistentnej na alkylačné látky a fludarabín,
 - b) pacientom, u ktorých nie je vhodná chemoterapia v kombinácii s fludarabínom, pričom podmienkou hradenej liečby je cytogenetické vyšetrenie s nálezom delécie chromozómu 17p.

Iné kombinované režimy I

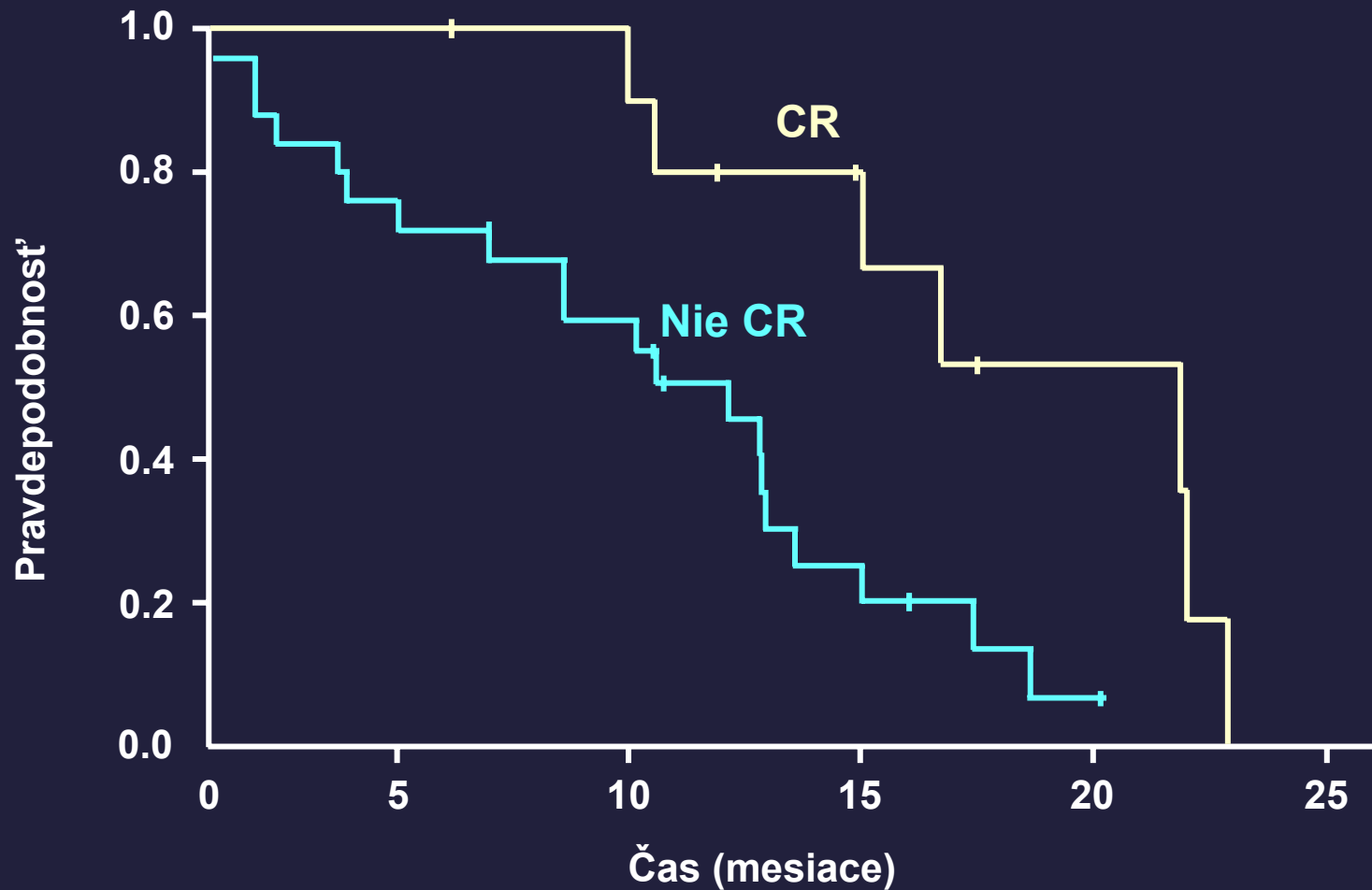
■ FluCam¹

- Fludarabín 30mg/m² D1-3 i.v.
- Alemtuzumab 30mg D1-3 i.v. NC D29
- **ORR 83%, KR 30%, PR 52%, medián OS 35m**

■ FCA²

- Fludarabín 30mg/m² D1-3 i.v.
- CFA 200mg/m² iv,
- Alemtuzumab 30mg D1-3 i.v. NC D29
- **ORR 70%, CR 25%**

Fludarabín/alemtuzumab (FluCam) - relaps CLL: TTP



ORR 83%, KR 30%, PR 52%

Elter T, et al. J Clin Oncol 2005; 23:7024–7031.

Iné kombinované režimy II

■ OFAR

- Oxaliplatina eskalácia 17,5; 20; 25mg/m² D1-4 i.v.
- Fludarabín 30mg/m² D2,3 i.v.
- Ara-c 1g/m² D2-3 i.v.
- Rituximab 375mg/m² D1 (D3 1.cyklu) NC D29
- ORR pri Richterovom sy 50% (KR 20%), pri CLL 33% (KR 6%)

Iné kombinované režimy III

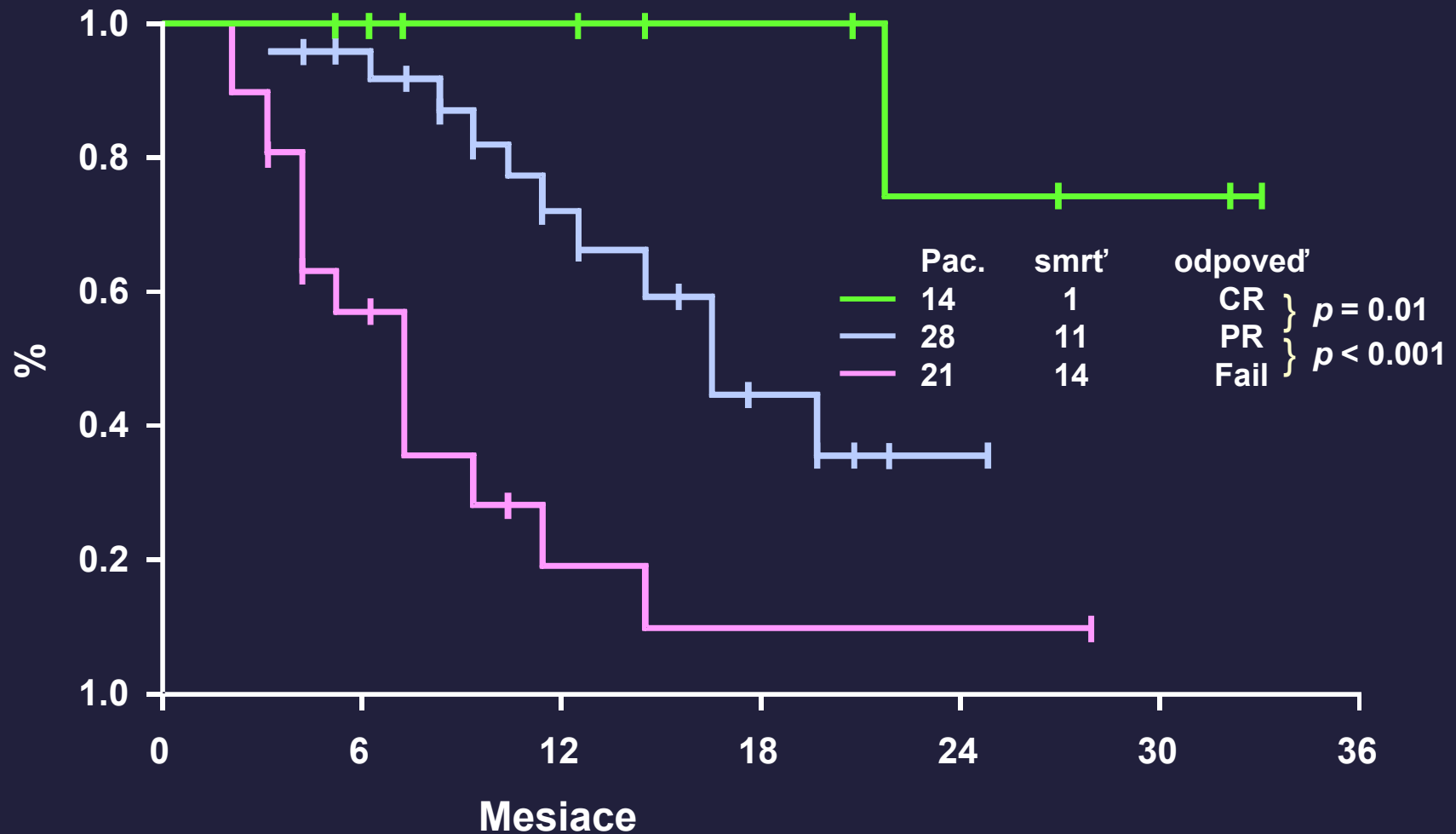
■ CFAR pri relapse

- CFA 250mg/m² D3-5 i.v.
 - Fludarabín 25mg/m² D3-5 i.v.
 - Alemtuzumab 30mg/d D1,3,5 i.v.
 - Rituximab 375mg (500)/m² D2 i.v. NC D29
- ORR 65%, KR 27%, PR 38%, medián OS 16m (27 pre KR, 7 pre non-responderov)

■ CFAR v 1.línii

- ORR 92%, KR 70%, PR 21% (del 17p KR 57, ORR 78)

CFAR a relaps CLL: celkové prežívanie



Ofatumumab

- humánna anti CD 20 – typ I
- Väzba na malú aj veľkú kľučku epitopu – vysoká afinita, zosilňuje CDC
- Skupina:
 - **„double-refraktory“** ORR 58%, PR 58%, SD 31%, mPFS 5,7m, OS 13,7m
 - **„bulky-fludarabín refraktory“** ORR 47%, PR 46%, SD 41%, mPFS 5,9m, OS 15,4m
- Nežiadúce účinky: infekcie, neutropénia
- Účinný u ťažko predliečených pacientov, nie je rozdiel podľa veku, štádia, počtu a zloženia liečebného režimu

Závery: revízia guidelines 2008 a cielená liečba CLL

- Diagnóza a iníciaľne vyšetrenia
 - MBL
 - Molekulová cytogenetika (predikuje liečebnú odpoveď)
 - Vírusové infekcie: CMV, HBV, HCV, HIV
- Hodnotenie odpovede
 - 2 CT: pred a po
 - MRD (cieľ štúdií)
 - CR with incomplete marrow recovery
 - Refraktérna choroba
- Definícia kompletnej remisie v trialoch (CT, MRD) ↓ KR
- Fit vs unfit

Ďakujem za pozornosť

