



Komplexný pohľad na udržiavaciu liečbu rituximabom pri folikulovom lymfóme

Elena Tóthová

Univerzita PJ Šafárika a Univerzitná
nemocnica L.Pasteura, Košice

MabThera[®]

R i t u x i m a b
CENTRAL TO SUCCESS



Obsah

- **História liečby FL – éra pred MabTherou**
- **MabThera – ako súčasť indukčnej liečby FL a liečby v relapse**
- **Udržiavacia liečba s Mabtherou u FL - efektivita a ekonomika**
- **Budúcnosť – Mabthera v liečbe FL- kombinácie s novými liekmi**

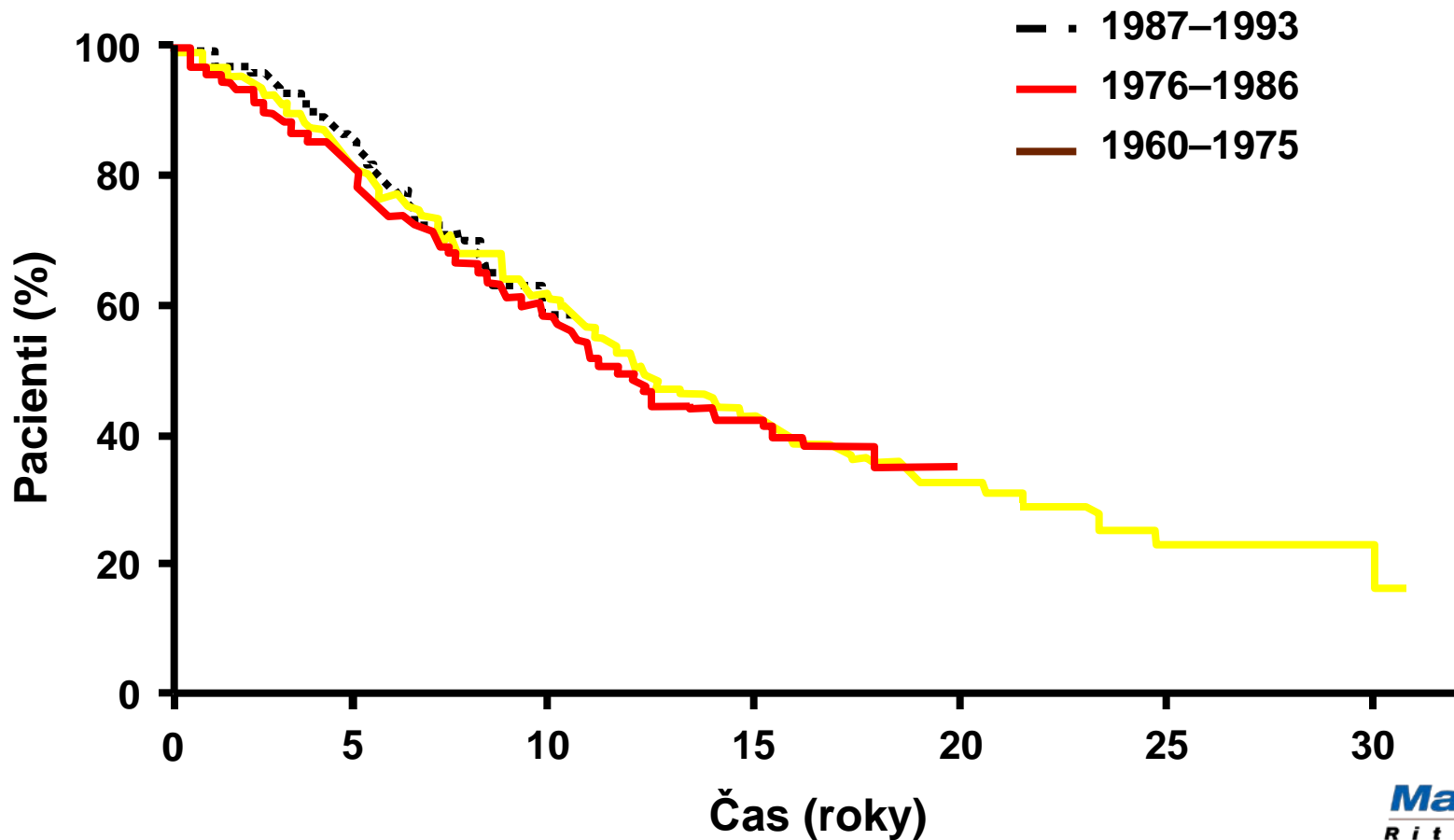


Folikulový lymfóm – liečba pred rituximabom

chemoterapia		remisia
Monoterapia	chlorambucil	70-80% ¹
	cyclophosphamid	70-80% ¹
	fludarabín	65% ²
Kombinované režimy	CVP	60-80% ³
	CHOP	90% ⁴



Prežívanie pacientov s indolentnými lymfómami: The Stanford experience, 1960–1993





Folikulový lymfóm – liečba pred rituximabom

- Žiadna prvolíniová liečba nezmenila priebeh ochorenia
- Neboli rozdiely podľa typu použitej prvolíniovej terapie
- Výsledky liečby boli rovnaké bez rozdielu, či bola dosiahnutá CR alebo PR



- **História liečby FL – éra pred MabTherou**
- **MabThera – ako súčasť indukčnej liečby FL a liečby v relapse**
- **Udržiavacia liečba s Mabtherou u FL - efektivita a ekonomika**
- **Budúcnosť – Mabthera v liečbe FL- kombinácie s novými liekmi**



Monoklonové protilátky

- ❖ Identické kópie molekúl Ig
- ❖ Majú tú istú primárnu štruktúru
- ❖ Majú rovnakú špecifickosť väzbových miest
- ❖ Majú rovnaké výkonné funkcie
- ❖ Sú produktami jedného klonu plazmatických buniek
- ❖ Nevyskytujú sa na životne - dôležitých bunkách

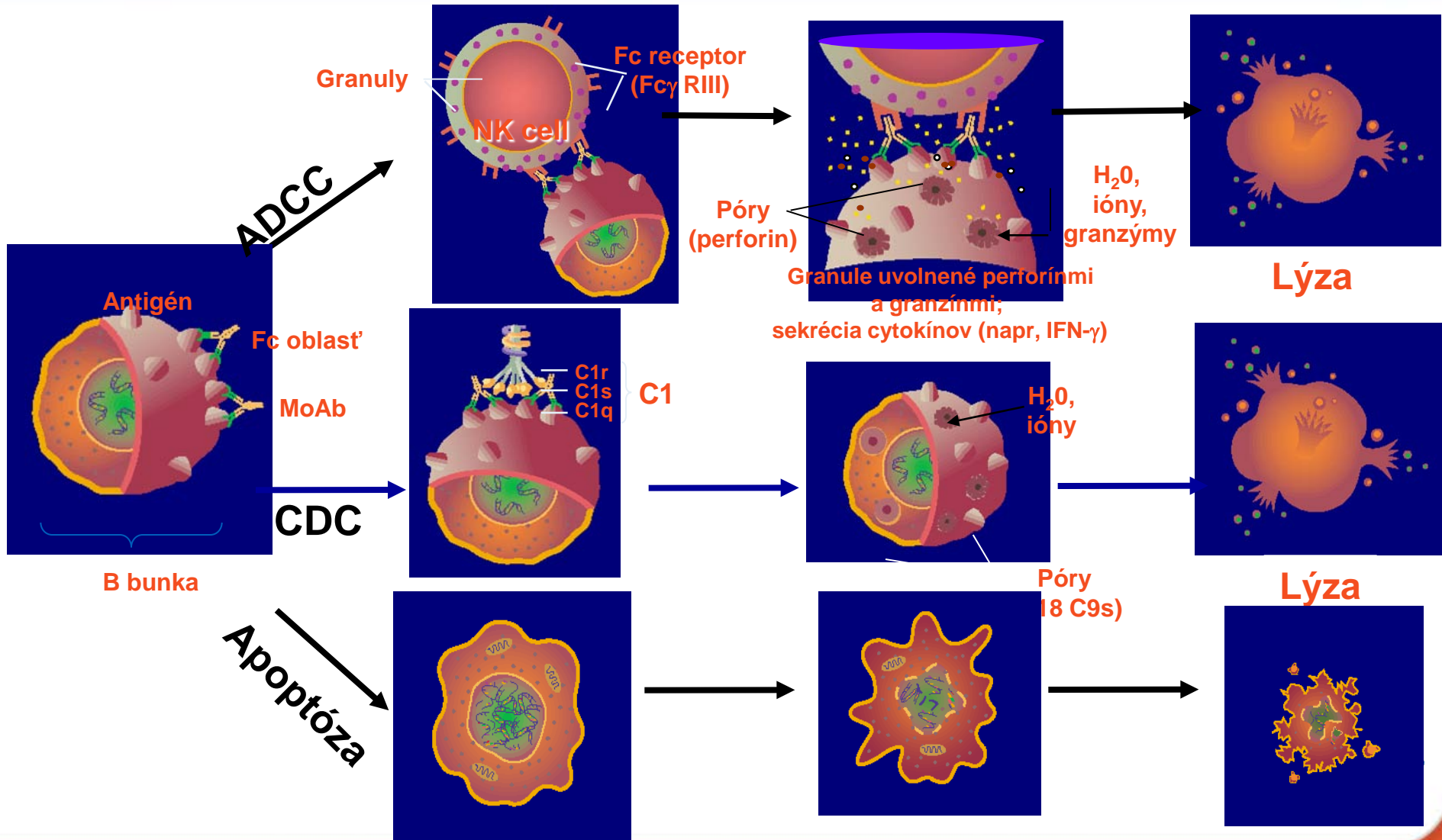


Mabthera (rituximab)

- **Monoklonové protilátky** obohatili armamentárium liečby hematologických ochorení
- **Zlepšujú prognózu chorých:**
 - špecifickosť
 - dobrú toleranciu
 - synergizmus s cytostatikami
 - významné zlepšenie celkových odpovedí a prežívania



Mechanizmus pôsobenia monoklonových protilátok





MabThera plus chemo v prvej línii FL: OS – benefit vo všetkých klinických štúdiách

Štúdia	Režim	Follow-up	Celkové prežívanie (OS) (%)		
			Kontrola	MabThera	p-hodnota
M39021 ¹	CVP ± MabThera	4 roky	77	83	0.029
GLSG ^{2,3}	CHOP ± MabThera	5 rokov	84	90	0.0493
M39023 ^{4,5}	MCP ± MabThera	4 roky	74	87	0.0205
FL2000 ⁶	CHVP + IFN ± MabThera	5 rokov	79	84	0.025 (HR pts)

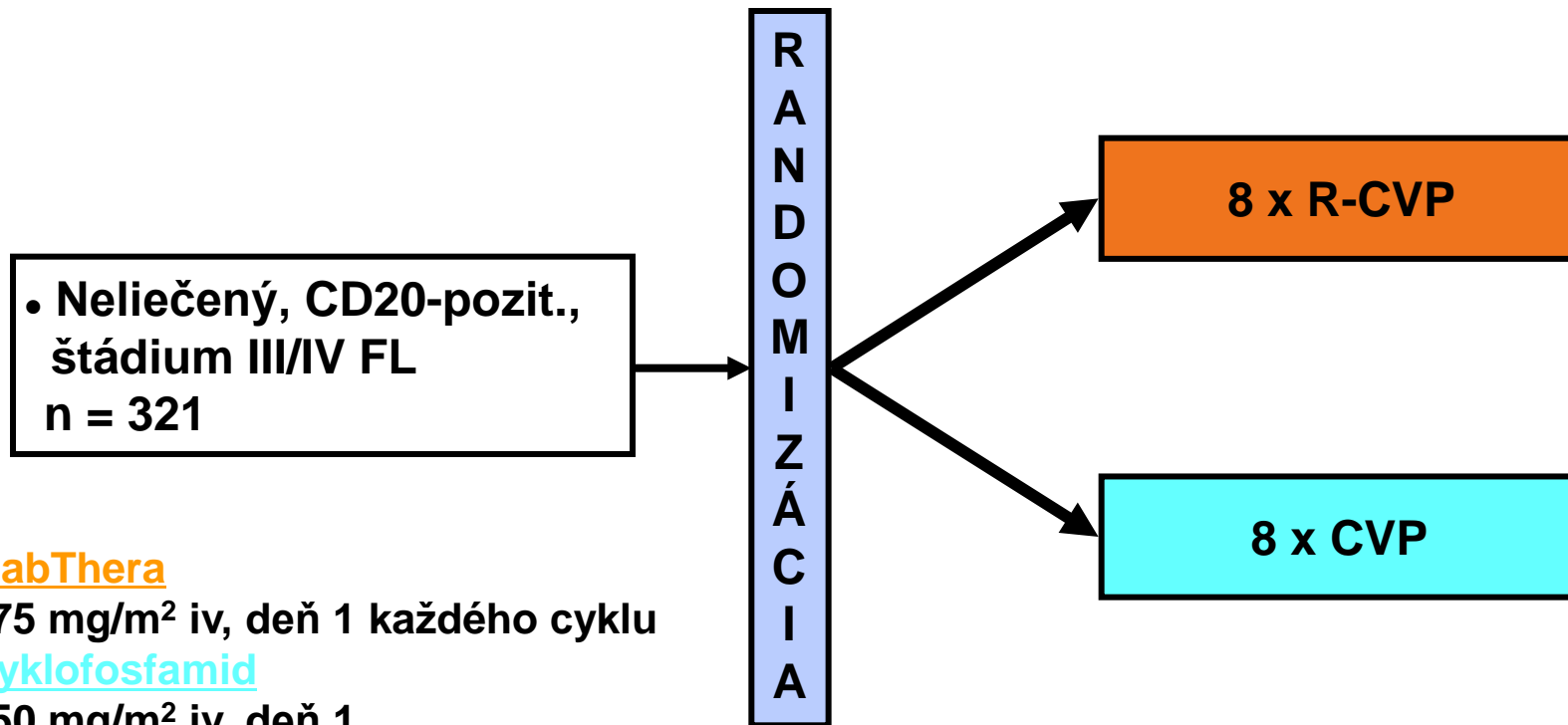
MabThera
Rituximab
CENTRAL TO SUCCESS

1. Marcus R, et al. *J Clin Oncol* 2008; 26:4579–4586. 2. Hiddemann W, et al. *Blood* 2005; 106:3725–3732.3. Buske C, et al. *Blood* 2008; 112:Abstract 2599.

2. Herold M, et al. *J Clin Oncol* 2007; 25:1986–1992.5. Herold M, et al. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 4):Abstract 329. 6. Salles G, et al. *Blood* 2008; 112:4824–4831.



MabThera plus CVP vs CVP u predtým neliečených pokročilých FL



MabThera

375 mg/m² iv, deň 1 každého cyklu

Cyklofosfamid

750 mg/m² iv, deň 1

Vincristin

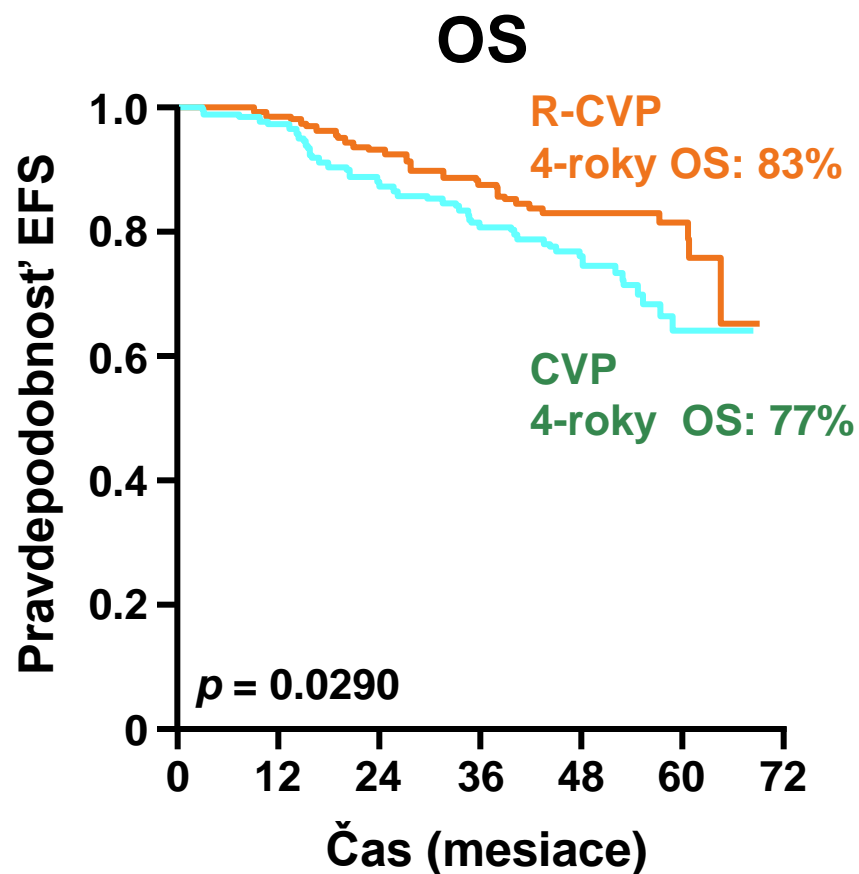
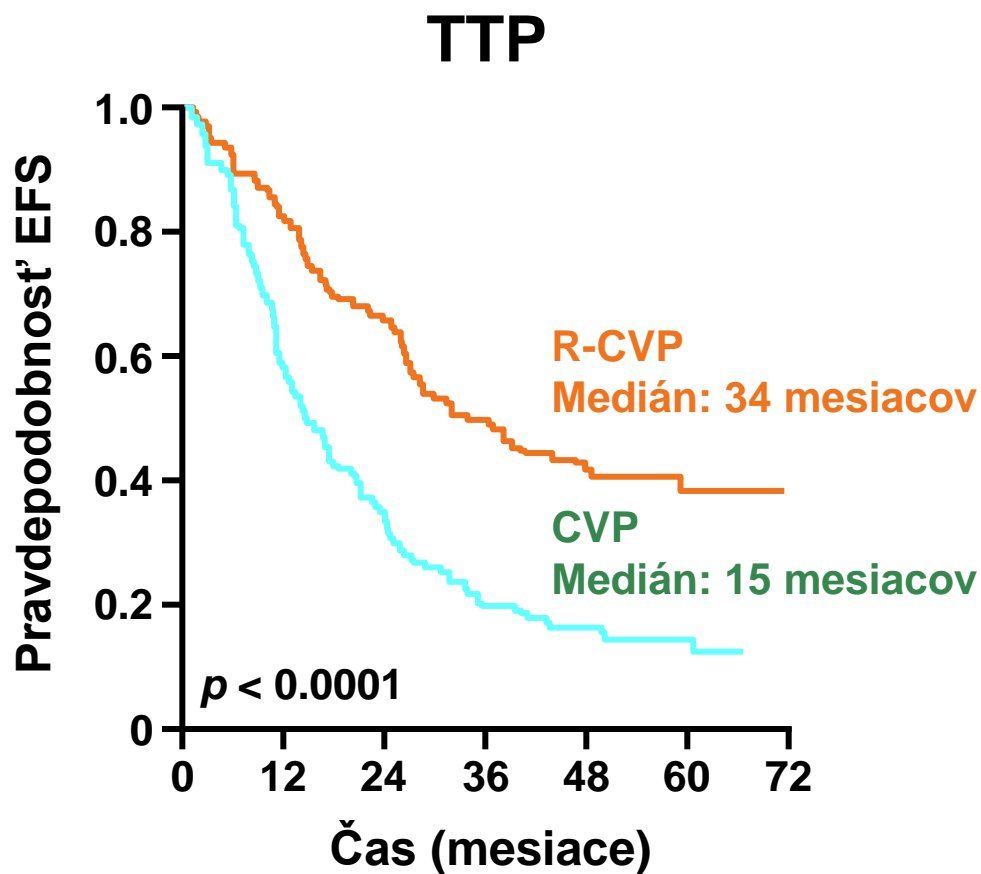
1.4 mg/m² do maxim. 2 mg iv, deň 1

Prednison

40 mg/m² denne PO, dni 1 - 5



MabThera + CVP signifikantne predlžuje TTP a OS vs CVP





MabThera plus CHOP vs CHOP u predtým neliečených pokročilých FL

• Neliečený, pokročilý,
štádium III/IV FL
n = 428

MabThera

375 mg/m² iv, deň -1

Cyklofosfamid

750 mg/m² iv, deň 1

Doxorubicin

50 mg/m² iv, deň 1

Vincristin

1.4 mg/m² so maxim 2 mg iv, deň 1

Prednison

100 mg/m² denne PO, dni 1 - 5

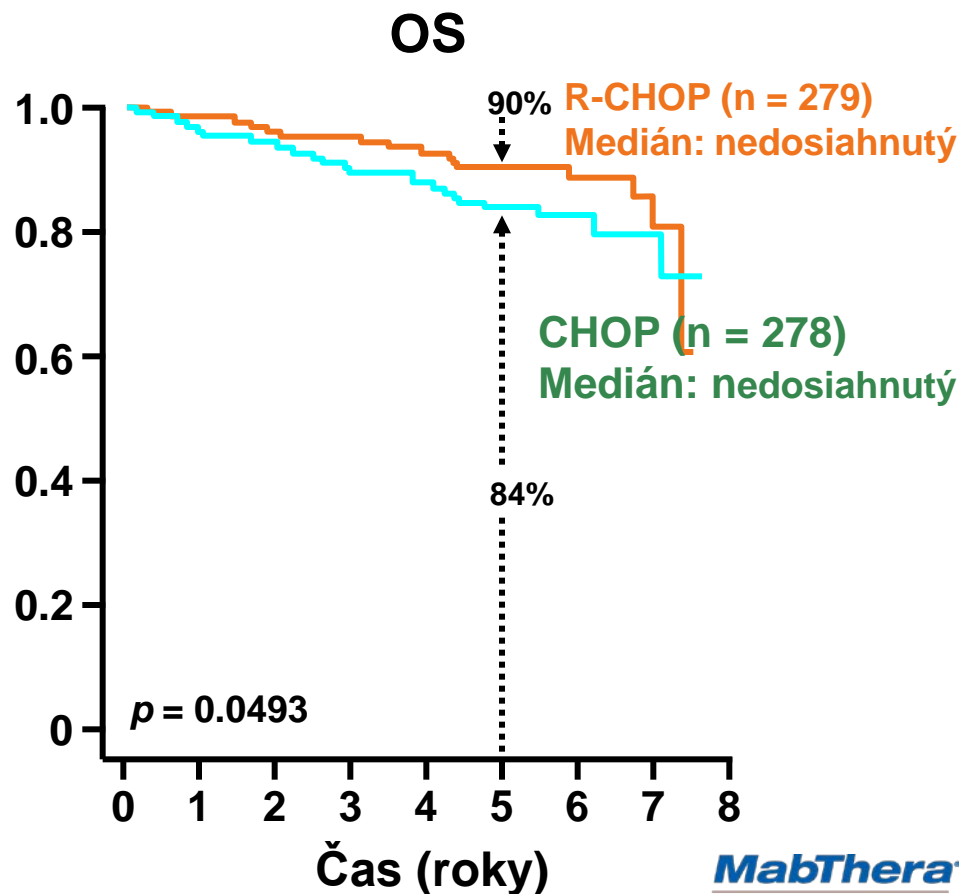
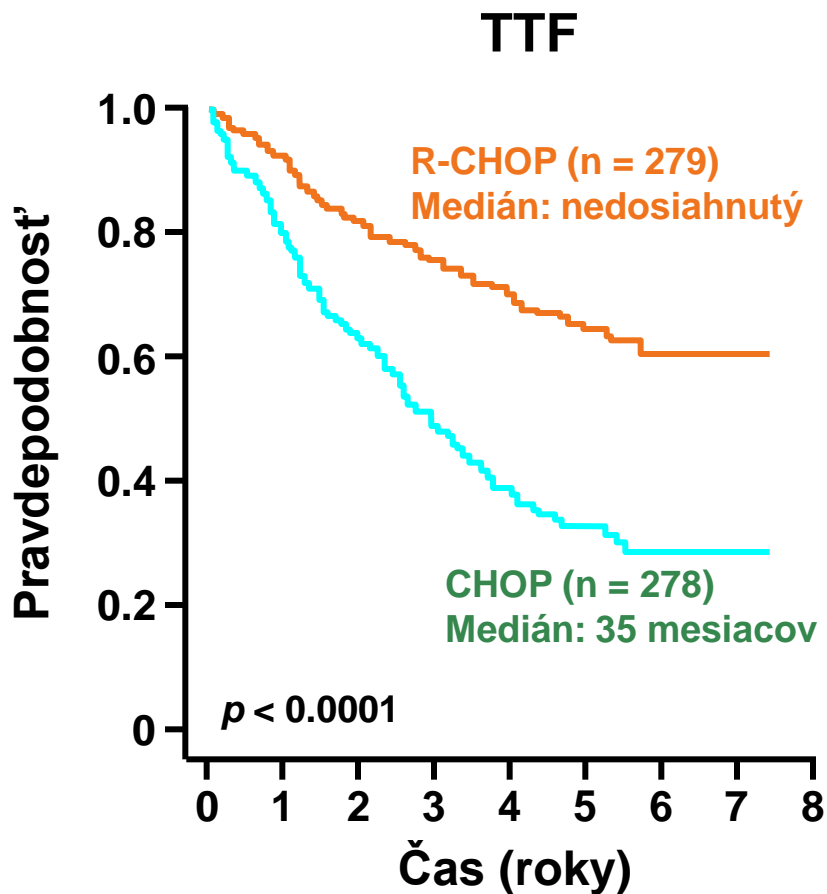
R
A
N
D
O
M
I
Z
Á
C
I
A

R-CHOP × 6/8

CHOP × 6/8



MabThera plus CHOP významne predlžuje TTF a predlžuje OS



Medián sledovania: 58 mesiacov

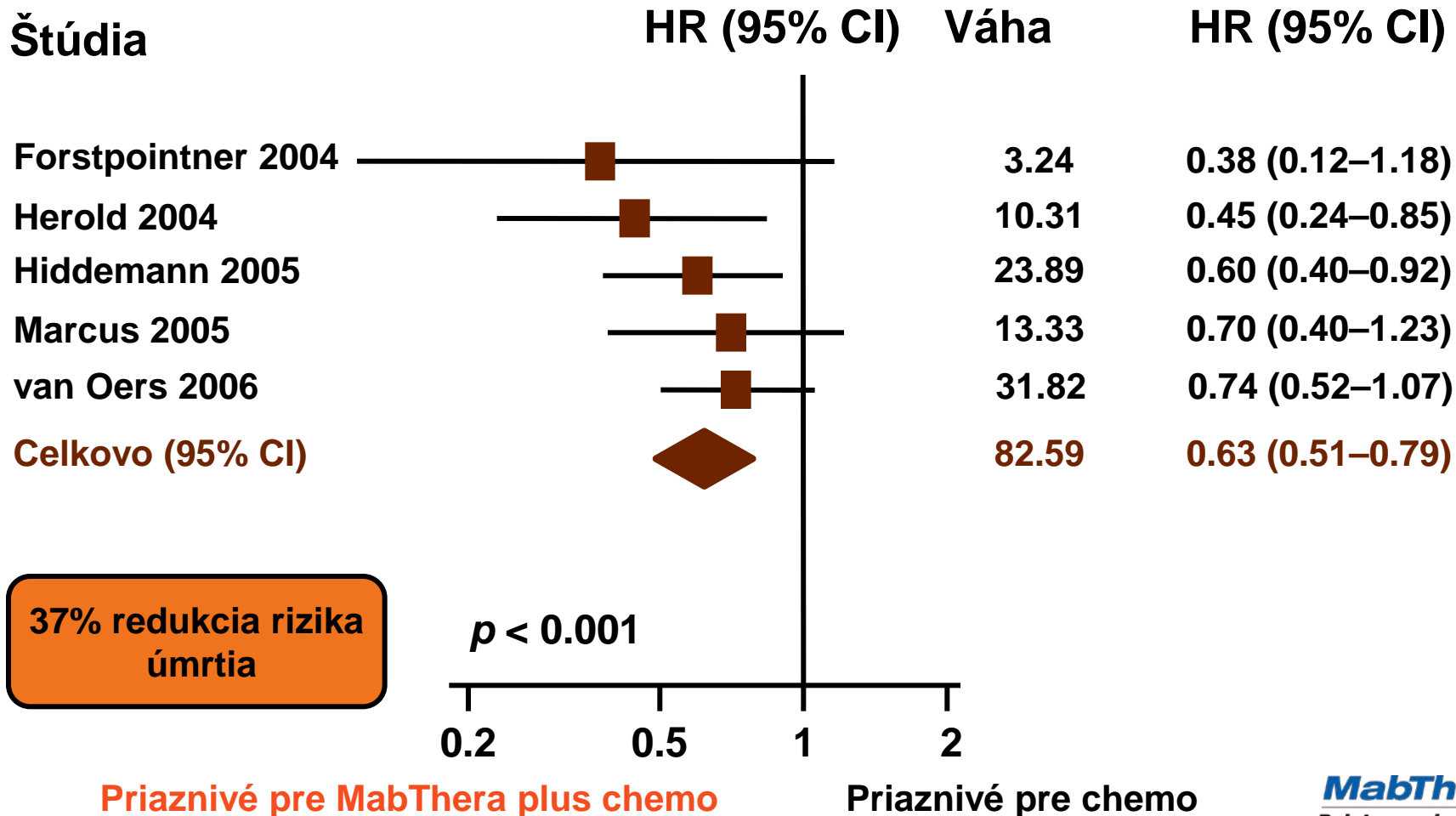


MabThera plus chemo významne predžila TTF/TTP vo všetkých rizikových skupinách

5-ročný TTF, % ¹	R-CHOP	CHOP	p-hodnota
FLIPI riziková skupina			
Nízke riziko	84%	46%	0.0021
Stredné riziko	73%	37%	< 0.0001
Vysoké riziko	49%	23%	< 0.0001
Medián TTP, mesiace ²	R-CVP	CVP	p-hodnota
FLIPI riziková skupina			
Nízke riziko	N/R	22	0.0085
Stredné riziko	37	17	0.0003
Vysoké riziko	26	11	0.0004
Bulky ochorenie			
áno	38	13	< 0.0001
nie	32	16	< 0.0001
B symptómy			
≥ 1	32	17	0.0014
Bez symptómov	37	14	< 0.0001

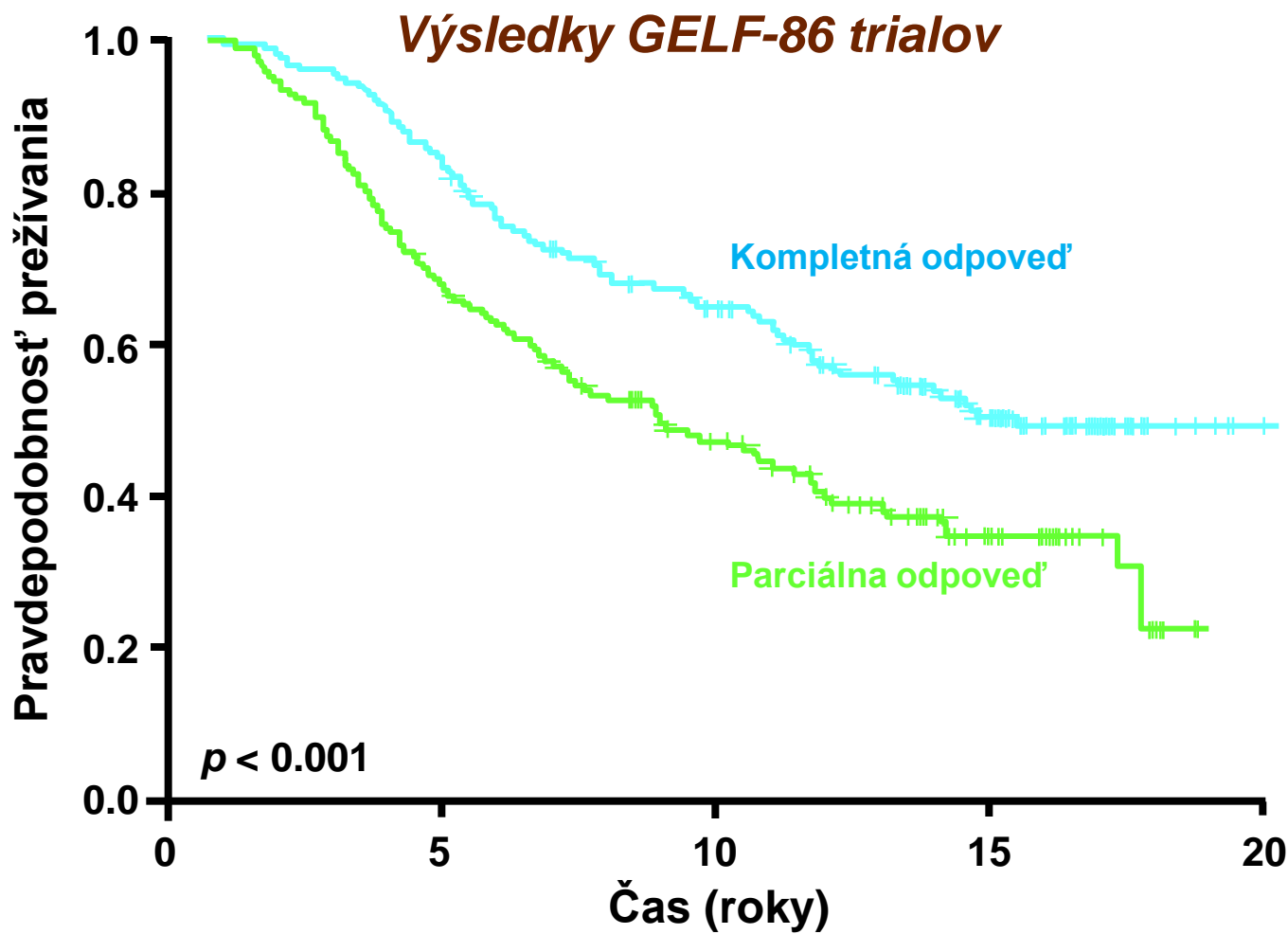


Meta-analýza potvrdzuje benefit OS v kombinácii MabThera plus chemo v prvej línii a v relapse FL





Kvalita odpovede a pravdepodobnosť prežívania





Mabthera ako súčasť štandardnej indukčnej liečby ako aj liečby relapsu

- MabThera- inkorporovaná do primoterapie zmenila priebeh FL
- Mnohé KŠ Fázy III demonštrovali, že 8 x MabThera plus chemo zvyšuje OS v porovnaní so samotnou chemoterapiou, tak v indukčnej liečbe ako aj v liečbe relapsu
- **MabThera - súčasť štandardnej liečby u pacientov s FL**



- **História liečby FL – éra pred MabTherou**
- **MabThera – ako súčasť indukčnej liečby FL a liečby v relapse**
- **Udržiavacia liečba s Mabtherou u FL - efektivita a ekonomika**
- **Budúcnosť – Mabthera v liečbe FL- kombinácie s novými liekmi**



Koncept udržiavacej liečby R-M („Rituximab-Maintenance“)

- Termín **R-M** – pokračovanie protinádorovej terapie po úspešnej indukčnej liečbe s cieľom udržať čo najdlhšie stav remisie
- Klinické štúdie s R-M u FL sú publikované od polovice 80.rokov minulého storočia



Rituximab je atraktívny liek pre dlhodobú udržiavaciu liečbu

Dlhý polčas

- dovoľuje menej frekventné podávanie s dlhotrvajúcim efektom

Minimálna akútna toxicita

- reakcie súvisiace s podaním infúzie sú najčastejšie pozorované po prvej infúzii¹

Nie je doposiaľ známa kumulatívna toxicita

- ďalšie sledovanie v prebiehajúcich štúdiách

CD20 perzistuje na reziduálnom alebo rekurentnom lymfóme

- vysoká miera odpovedí aj pri reindukcii s Mabtherou^{2,3}



Rituximab v udržiavacej liečbe

- Na základe povzbudivých výsledkov s R-M po indukčnej chemoterapii u pac.s relabujúcim FL bola zahájená KŠ **PRIMA** (Primary **R**ituximab and **M**aintenance)
- Tento multicentrický projekt má za cieľ zhodnotiť efekt R-M po rozličných indukčných režimoch imunochemoterapie (RCHOP, RCVP, RFCM, RMCP) v rámci primoterapie u nepredliečených pacientov
- Ďalšia KŠ Fázy III porovnávajúca R-M oproti rituximab-retreatment v relapse pac. s novodg.indolentným lymfómom - **RESORT** - **R**ituximab **E**xtended **S**chedule **O**r **R**etreatment **T**rial



Rituximab - udržiavacia liečba vs observácia: PRIMA štúdia

INDUKCIA- 1.línia

UDRŽIAVACIA LIEČBA

Registrácia

**Neliečení
pacienti s FL
- spĺňajú krit.
pre zahájenie
liečby**

**8 x Rituximab
+
8 x CVP
6 x CHOP
6 x FCM**

**CR/CRu
PR**

**R-udržiavacia liečba
375 mg/m²
á 2 mesiace
počas 2 rokov[‡]**

Random 1:1

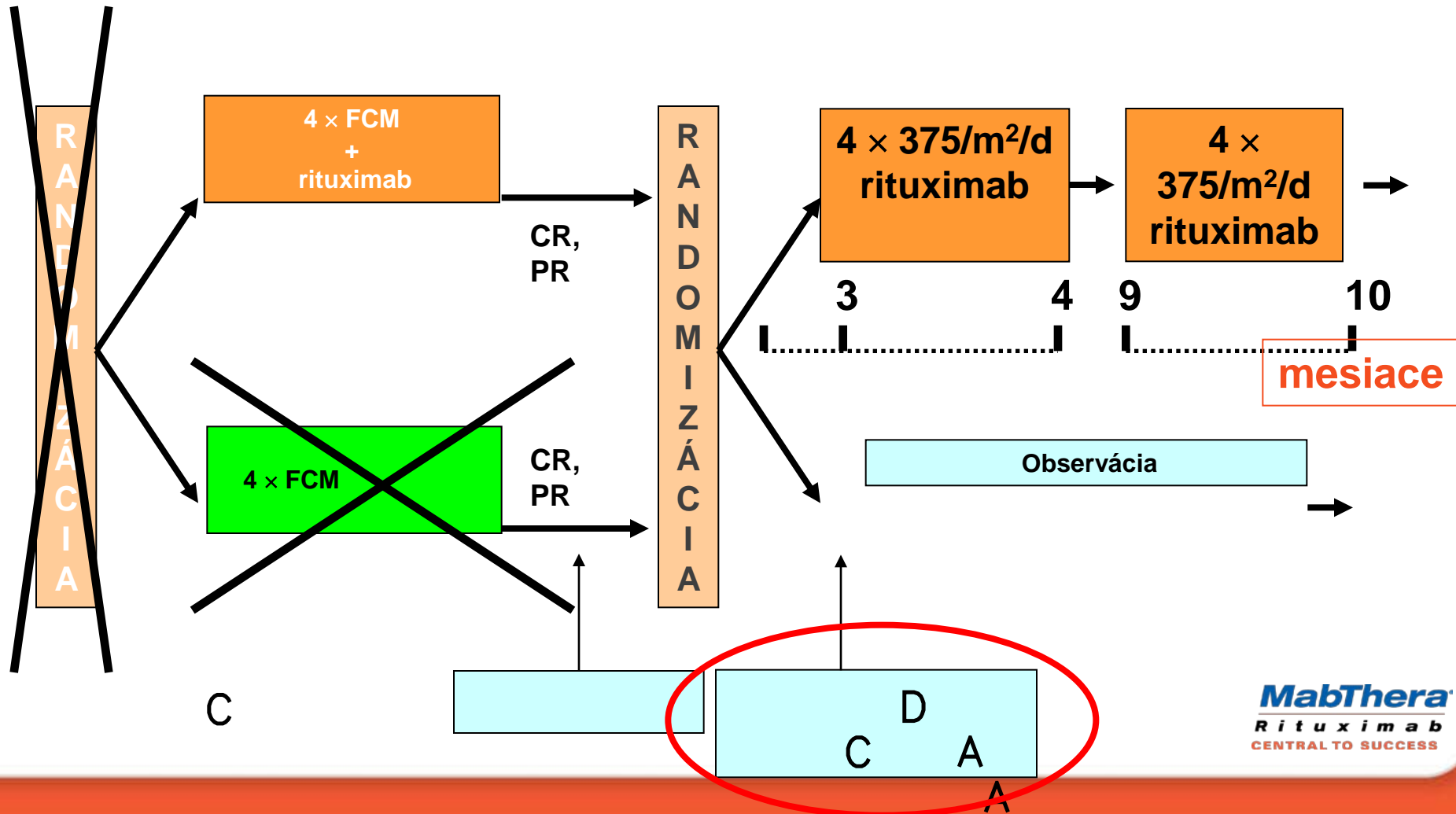
Observácia

PD/SD
vylúčenie
zo štúdie



FCM ± rituximab, nasledovaný rituximabom v udržiavacej liečbe vs observácia

Redukcia relatívneho rizika relapsu –endpoint 2.randomizácie





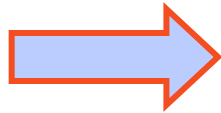
Očakávané údaje – relabované ochorenie

Prvá línia

MabThera+
chemoterapia

±

MabThera
udržiavacia
liečba



Relaps

MabThera +
chemoterapia

±

MabThera
udržiavacia
liečba



Zlepšenie
celkového
prežívania?

Zlepšenie
PFS?



MabThera v udržiavacej liečbe zlepšuje OS v porovnaní s observáciou

Štúdia

HR (95% CI) Váha (%) HR (95% CI)

Forstpointner 2006



8.1

0.49 (0.18–1.30)

Ghielmini 2004



20.7

0.50 (0.27–0.92)

Hainsworth 2005



25.3

0.86 (0.49–1.49)

Hochster 2005



15.2

0.51 (0.25–1.04)

Hochster 2007



1.5

4.51 (0.47–43.4)

van Oers 2006



29.1

0.51 (0.31–0.86)

Celkovo (95% CI)



100

0.60 (0.45–0.79)

$p < 0.0003$

0.001 0.1 1 10 1000

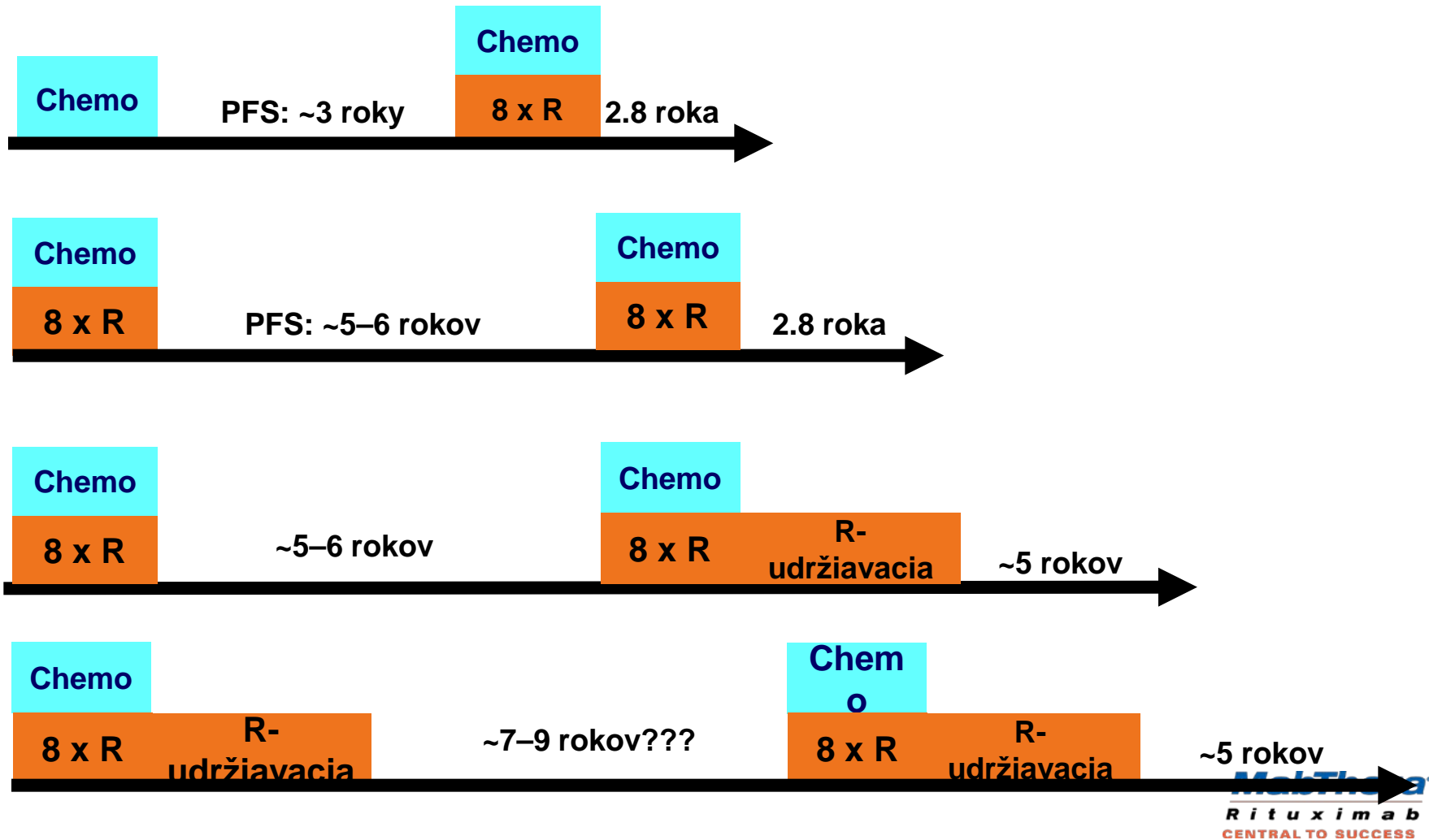
Priaznivé pre R v udržiavacej liečbe

Priaznivé pre observáciu

MabThera
Rituximab
CENTRAL TO SUCCESS



Aký je súčasný koncept?





Rituximab v udržiavacej liečbe FL

Má udržiavacia liečba
s rituximabom aj prínos
ekonomický?



Náklady na udržiavaciu liečbu Rituximabom

- Hodnotenie reálneho „ekonomického prínosu“ tejto liečebnej intervencie je obtiažne. Odhady majú určité obmedzenia.
- Štandardným nástrojom merania kvality a kvantity rokov „pridaných“ liečbou je „QALY“ („quality-adjusted life-years“ - roky kvalitného života“).
- Ide o parameter daný počtom rokov potenciálne získaných liečbou, pričom za každý rok života plného zdravia je počítaná hodnota 1, ktorá klesá až k 0 /pre bezvedomie a smrť/.
- Prínos liečebnej intervencie vyjadrenej peniazmi – jednotka s názvom „cost per QALY“.



Náklady na udržiavaciu liečbu Rituximabom (USA)

- ❖ analýza priamych medicínskych nákladov
 - ❖ náklady na liek a podanie
 - ❖ nežiadúce účinky
 - ❖ náklady na liečbu relapsu
-
- **Náklady spojené s predĺžením života versus QALYs u pts s indolentným lymfómom R-M po CVP: udržiavacia liečba viedla k významnému predĺženiu OS a QALYs**
 - **Priame náklady boli 43 000 \$, náklady na predĺženie života pts (cost per QALy) boli 58 000\$**
 - **Pomer nákladov a QALYs - ICER (incremental cost-effectiveness ratio) pre R-M je priaznivý a hlboko pod hranicu akceptovateľnú v onkológii.**



Náklady na udržiavaciu liečbu Rituximabom (EU)

- porovnanie nákladov a benefitu R-M oproti observácii
(QALYs, roky života - life years /Ly/ a PFS)
- celkové náklady s R-M boli vyššie o 8.000 € vs observácia
- náklady vyjadruje relatívne dosiahnutie cost per QALY: 9.400 €, cost per Ly: 8.000 € a pre „ cost per PFS“: 5.500€
- analýza rentability ukázala, že R-M je ekonomicky efektívna pre všetky hodnotené premenné.



Obsah

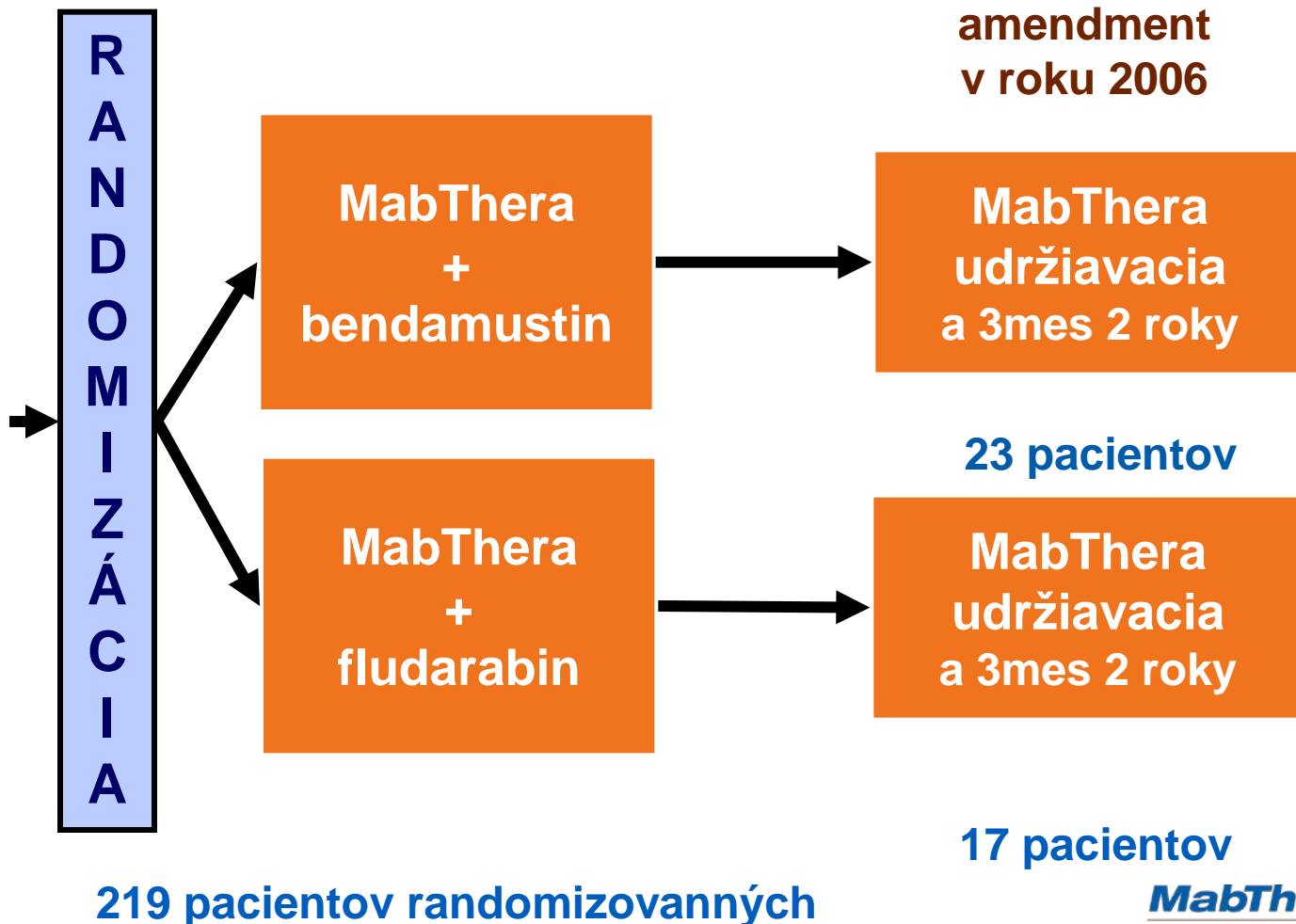
- **História liečby FL – éra pred MabTherou**
- **MabThera – ako súčasť indukčnej liečby FL a liečby v relapse**
- **Udržiavacia liečba s Mabtherou u FL - efektivita a ekonomika**
- **Budúcnosť – Mabthera v liečbe FL- kombinácie s novými liekmi + R-M**



NHL-2- 2003 StiL

(Study Group Indolent Lymphomas, Germany)

- Relabovaný FL, ďalšie idolentné NHL alebo MCL
- Ak je liečba indikovaná



MabThera
Rituximab
CENTRAL TO SUCCESS



NHL-2- 2003 StiL

(Study Group Indolent Lymphomas, Germany)

- 11 pts vyradených pre nedodržanie protokolu
- 208 vyhodnotených - bez rozdielu v demografických údajoch, infiltrácia KD, extranodal...
- medián veku pacientov - 68 rokov, medián počtu cyklov - 6
- v čase analýzy, jún 2010, bol medián sledovania 33 mesiacov



NHL-2- 2003 StiL

(Study Group Indolent Lymphomas, Germany)

Lepšie výsledky dosiahnuté v ramene **B-R** vs F-R:

- medián **PFS** bol signifikantne predĺžený v ramene B-R v porovnaní s F-R (30 vs 11 mesiacov)
- **ORR** bol signifikantne vyšší v ramene B-R vs F-R (83.5 vs 52.5, $p < 0.0001$)
- počet **CR** bol signifikantne vyšší v ramene B-R vs F-R (38.5 vs 16.2%, $p < 0.0004$)
- Neboli nájdené žiadne významné rozdiely v **AE** (alopécia, stomatitis, alergické reakcie, PNP, infekčné epizódy), hematologická toxicita bola tiež podobná



NHL-2-2003 STiL štúdia- Závery

Lepšie výsledky v ramene B-R vs F-R:

- výsledky liečby potvrdili efektivitu B-R kombinácie u pts s relabovaným FL, idolentným alebo MCL a demonštrovali benefit v PFS v režime B-R v porovnaní s F-R



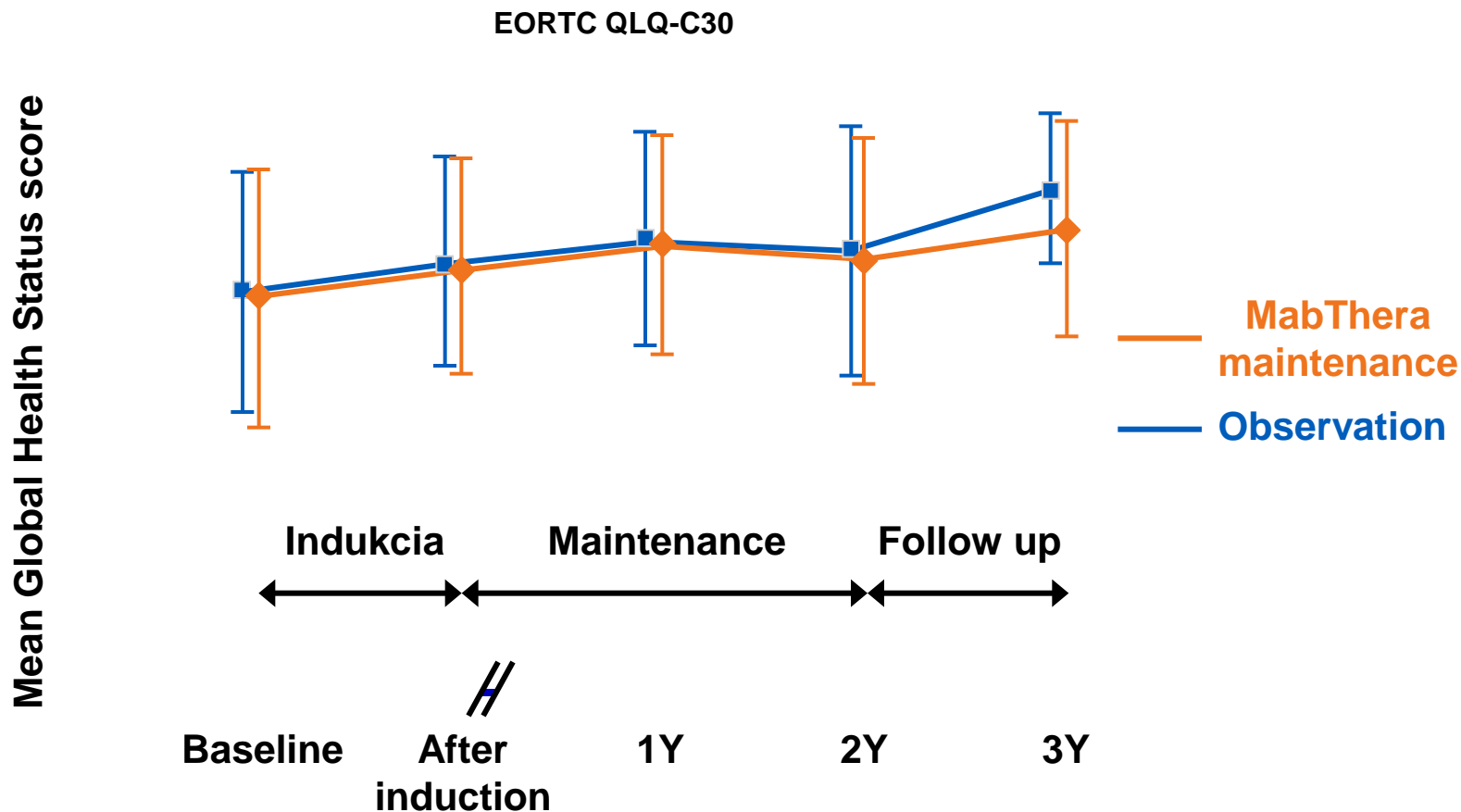
B-R v prvolíniovej liečbe indolentných lymfómov

Štúdia zal. na základe výsledkov s B-R u relabovaných indolentných NHL:

- 549 pacientov –vyhodnotených 513
- Medián počtu cyklov - 6, doba sledovania - medián 32 mesiacov
- CR bola vyššia(40.1%) v ramene B-R v porovnaní s CHOP-R (30.8%)
- PFS 54.8 medián PFS bol signifikantne predĺžený v ramene BR v porovnaní s CHOP-R (š 4.8 mes)
- EFS bol 54.1 vs 40.7 a TTNT nebol dosiahnutý v ramene B-R v porovnaní s CHOP-R, počet exitov bol rovnaký v oboch ramenách
- Kožné reakcie v súvislosti s liekom boli vyššie v B-R ramene



MabThera v udržiavacej liečbe nezmenila kvalitu života QoL



MabThera
Rituximab
CENTRAL TO SUCCESS



Závery

Udržiavacia liečba s Mabtherou priniesla :

- Lepšie výsledky liečby u pacientov s relabujúcim FL ako aj novodiagnostikovaným FL / PFS a OS/, bez ohľadu na podanú indukčnú liečbu
- Aj napriek tomu, že R je v porovnaní s chemoterapiou netoxický, jeho dlhodobý toxický potenciál bude potrebné zmapovať
- Očakáva sa ďalšie zhodnotenie v budúcich štúdiách týkajúce sa kvality, ako aj ekonomického prínosu dlhodobej terapie v prvej línii, ako aj v liečbe relapsu
- Mabthera v udržiavacej liečbe mení osud chorých s FL, ale nezmenila QoL
- Jej prínos je možné hodnotiť **3E** (**E**fektívna, **E**tická a **E**konomická)

