

**Udržovací léčba MabTherou
u nemocných s folikulárním lymfomem –
možnosti léčby
v roce 2010**

David Belada, II.interní klinika, OKH FN a LF v Hradci Králové

Lymfomové fórum 2010

Grand Hotel Bellevue, Vysoké Tatry

12.-14.3.2010

Udržovací terapie MabTherou - koncept

- Folikulární lymfom – účinná léčba 1.linie, ale relapsy
- Cytostatika, INF alfa – limitace v udržovací terapii
- MabThera - účinnější u pacientů odpovídajících na indukční terapii
 - Může zlepšit odpověď (PR→ CR)
 - Může zasáhnout t(14;18)+ CD20+ “lymfomové prekurzory“
- Dlouhý biologický poločas Ab – 2-3 měsíce
- Imunologický efekt může být účinnější v době vzdálené od podání chemoterapie
- Výborný profil toxicity MabThery

Přehled studií s udržovací léčbou u FL

Study / Group	Trial design	Setting (line)	Study induction	Rituximab maintenance
Minnie Pearl ¹	Phase II	1st	Rituximab	ORR 73%
SAKK 35/98 ²	Phase III	1st/2nd	Rituximab	EFS ↑ 12→23 mo
Minnie Pearl ³	Phase II	2nd	Rituximab	PFS ↑ 7→31 mo
ECOG 1496 ⁴	Phase III	1st	CVP	PFS ↑ 16→52 mo
EORTC 20981 ⁵	Phase III	2nd	CHOP ± R	PFS ↑ 16→44 mo
GLSG ⁶	Phase III	2nd	FCM ± R	DR ↑ 17→NR

¹Hainsworth JD, et al. J Clin Oncol 2002;20:4261–7

²Ghielmini M, et al. Blood 2004;103:4416–23

³Hainsworth JD, et al. J Clin Oncol 2005;23:1088–95

⁴Hochster et al. J Clin Oncol 2009 [ePub ahead of print]

⁵van Oers M, et al. ASH 2008: Abstract 836

⁶Dreyling M, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2006 (Abstract 7502)

Přehled studií s udržovací léčbou u FL

Study / Group	Trial design	Setting (line)	Study induction	Rituximab maintenance
Minnie Pearl ¹	Phase II	1st	Rituximab	ORR 73%
SAKK 35/98 ²	Phase III	1st/2nd	Rituximab	EFS ↑ 12→23 mo
Minnie Pearl ³	Phase II	2nd	Rituximab	PFS ↑ 7→31 mo
ECOG 1496 ⁴	Phase III	1st	CVP	PFS ↑ 16→52 mo
EORTC 20981 ⁵	Phase III	2nd	CHOP R	PFS ↑ 16→44 mo
GLSG ⁶	Phase III	2nd	FCM R	DR ↑ 17→NR

¹Hainsworth JD, et al. J Clin Oncol 2002;20:4261–7

²Ghielmini M, et al. Blood 2004;103:4416–23

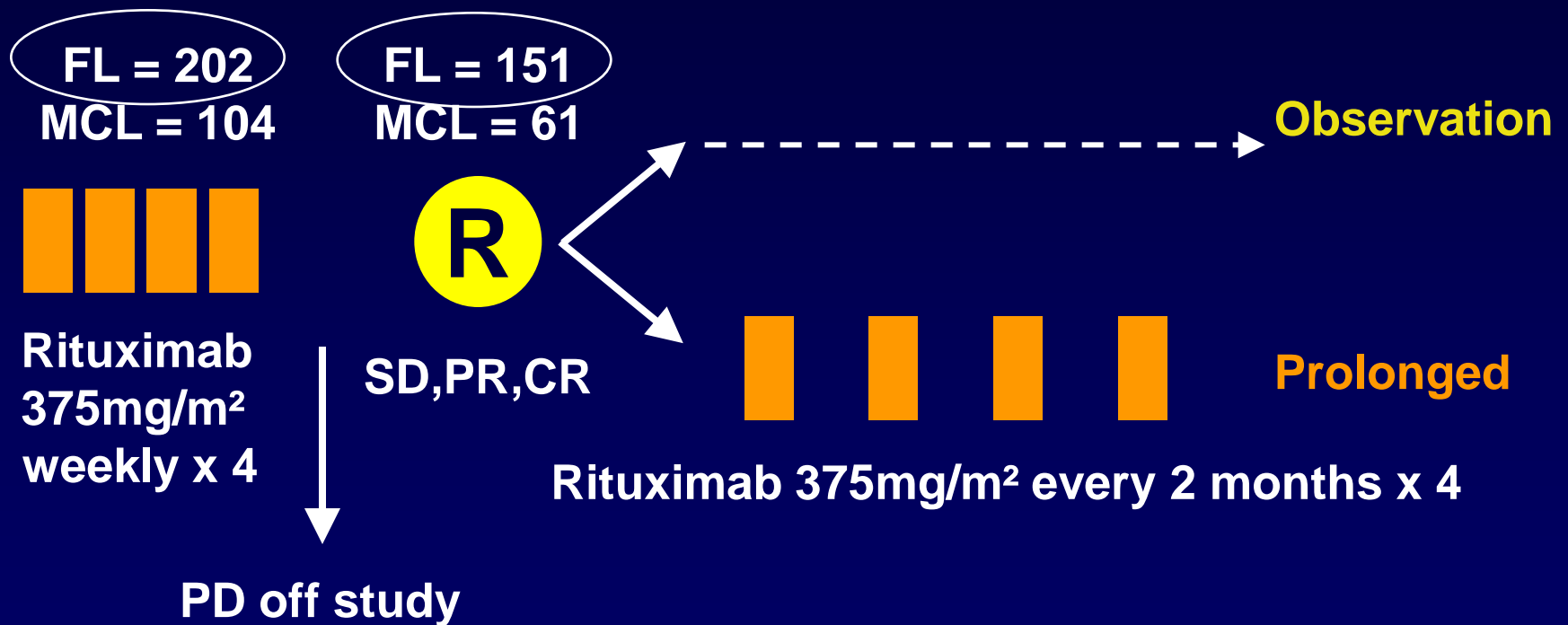
³Hainsworth JD, et al. J Clin Oncol 2005;23:1088–95

⁴Hochster et al. J Clin Oncol 2009 [ePub ahead of print]

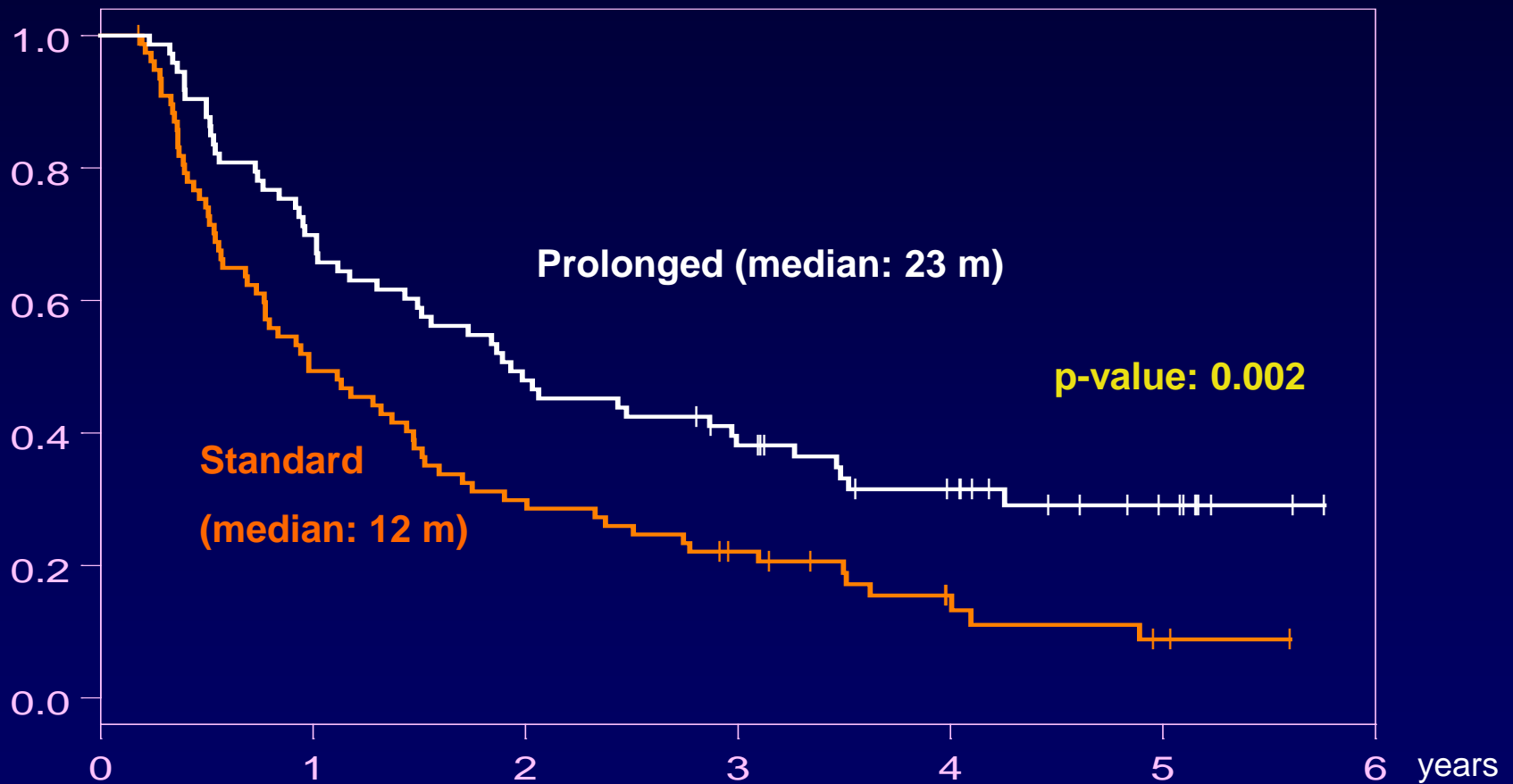
⁵van Oers M, et al. ASH 2008: Abstract 836

⁶Dreyling M, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2006 (Abstract 7502)

SAKK 35/98 study

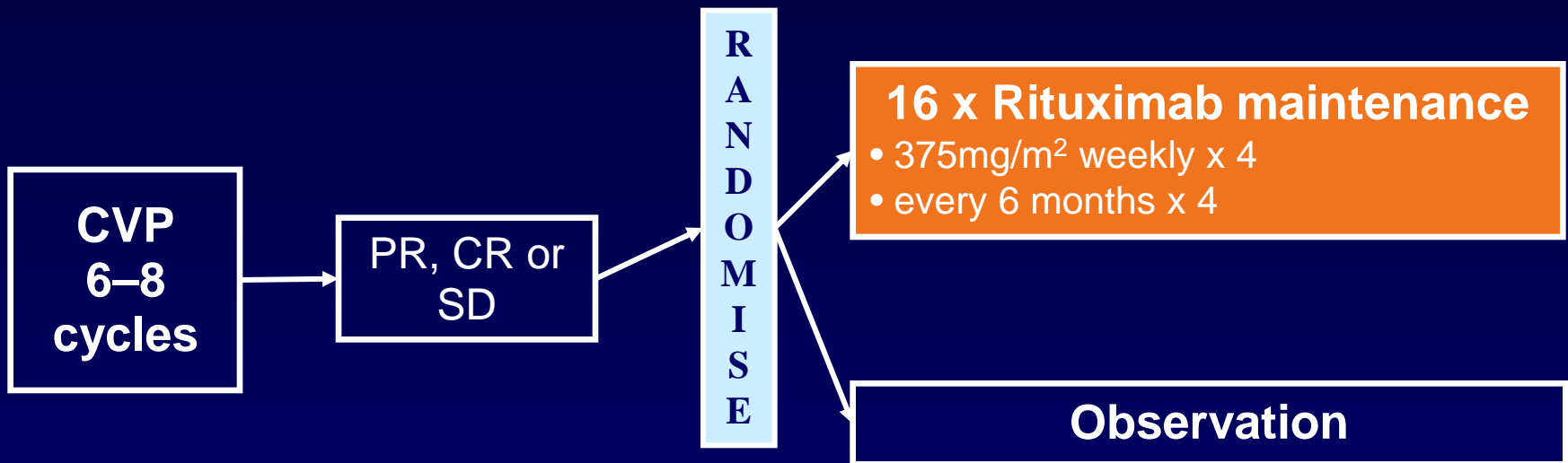


SAKK 35/98 study: EFS for FL (randomized patients)



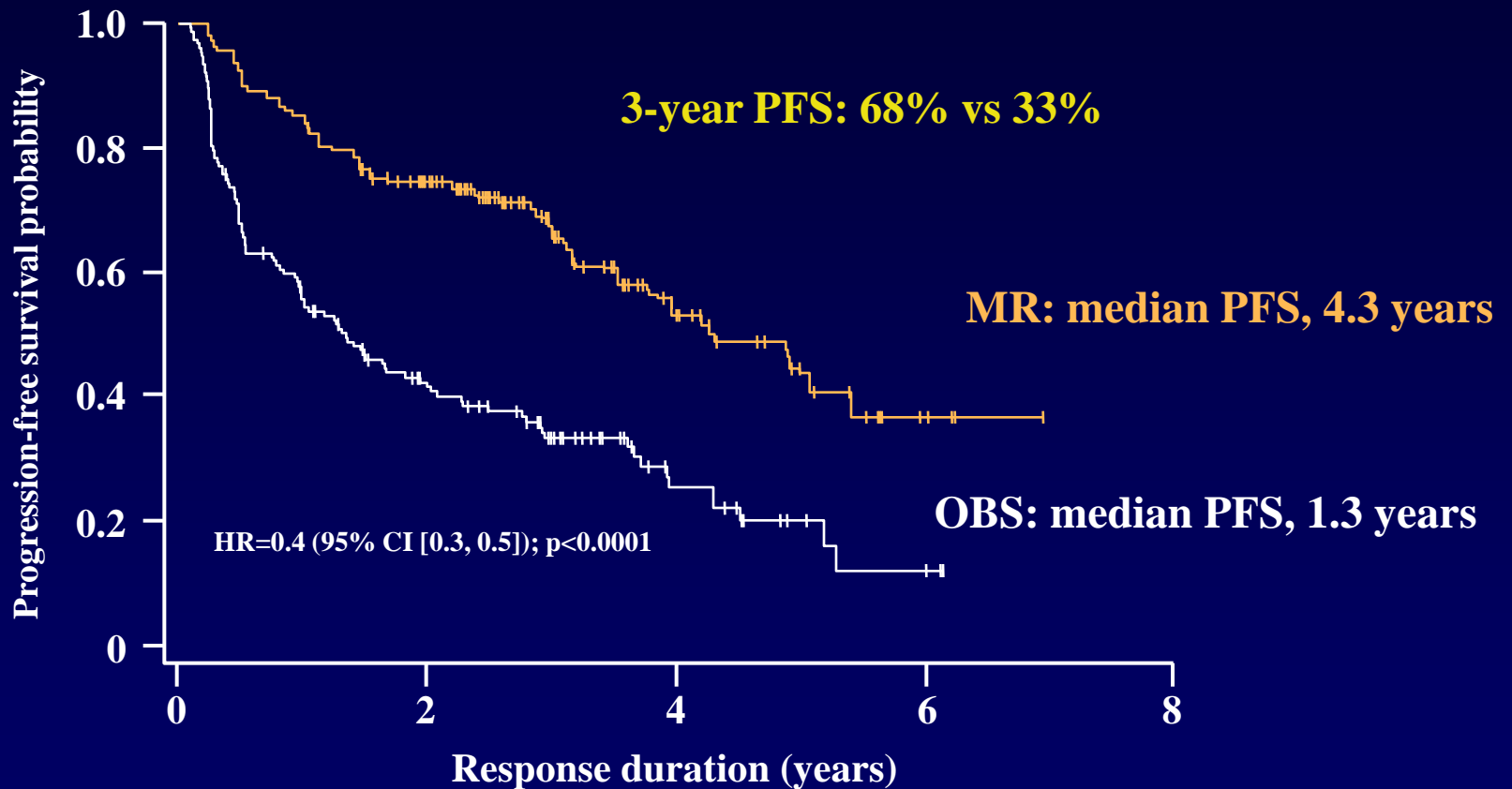
ECOG 1496 study

Rituximab maintenance after chemotherapy



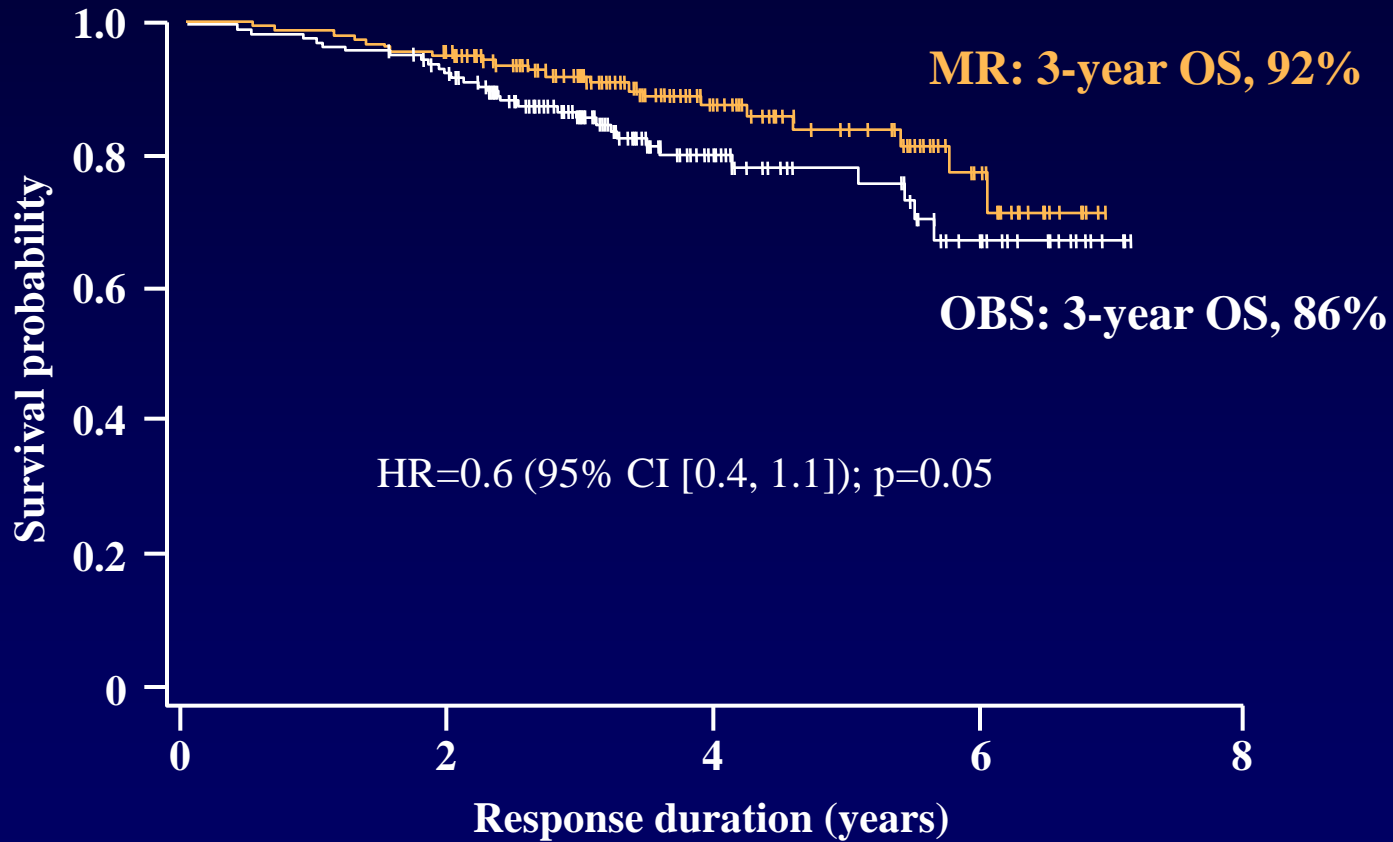
ECOG 1496 study

Progression-free Survival (Primary Endpoint)



ECOG 1496 study

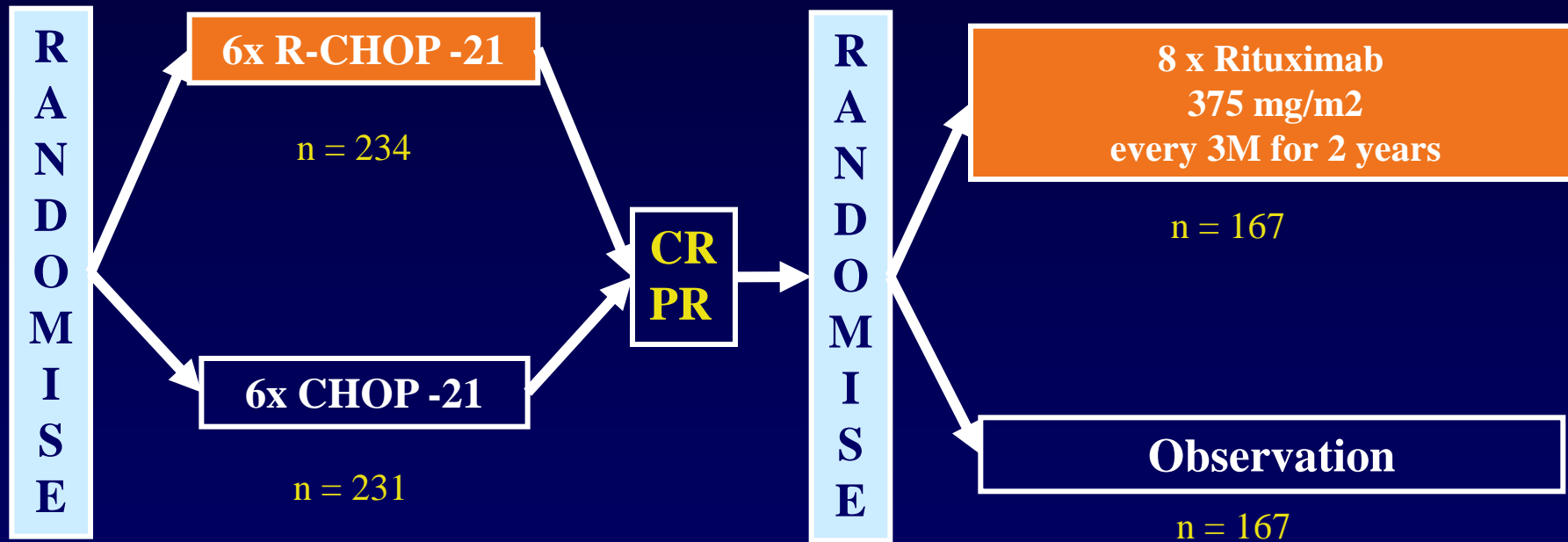
Overall Survival



Závěr ECOG 1496 studie

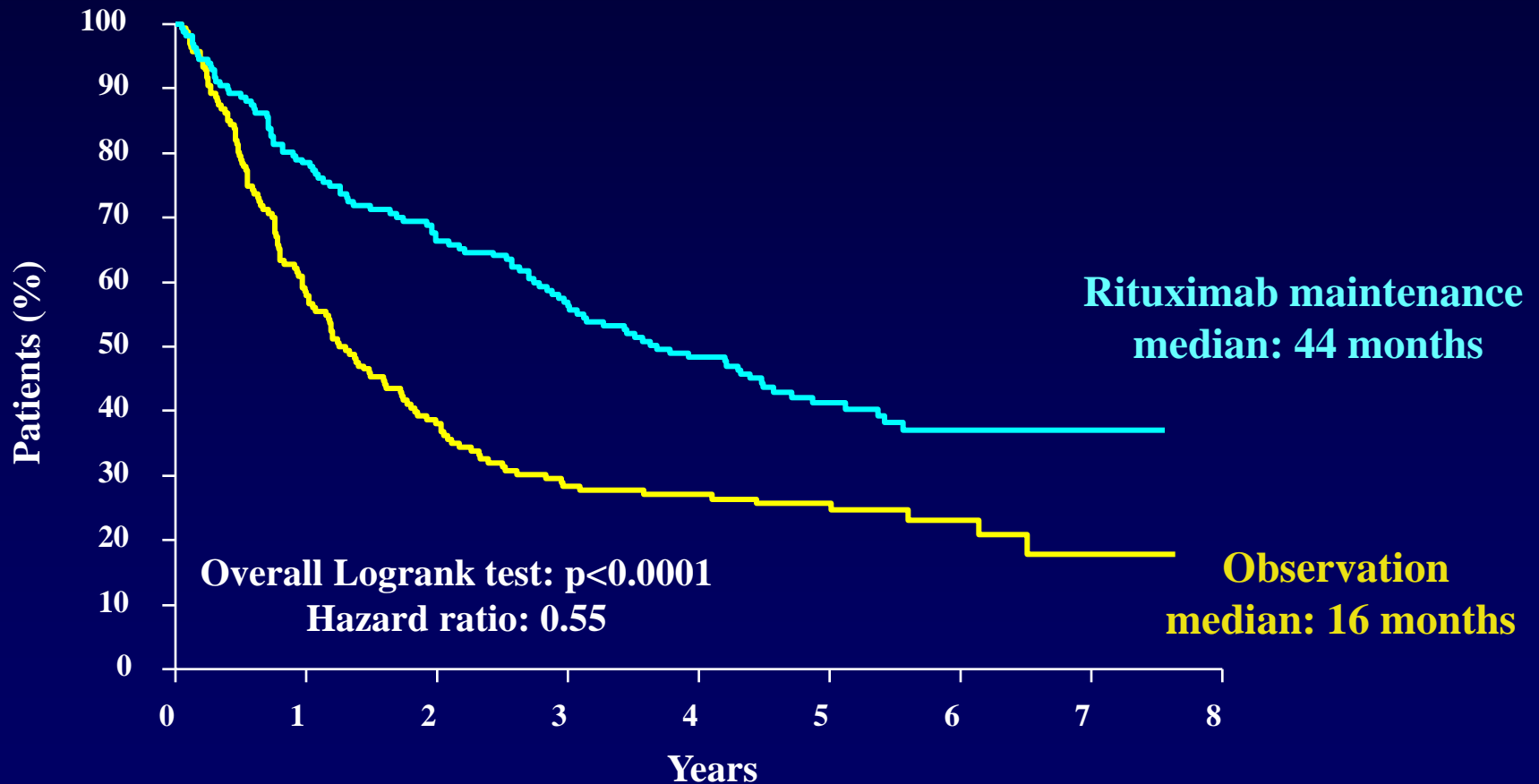
- Udržovací léčba MabTherou po chemoterapii CVP **prodlužuje o 3 roky** dobu do progresu
- Benefit v celkovém přežití pro udržovací terapii je zatím statisticky hraničně významný
- Význam udržovací léčby MabTherou nutno ověřit po indukční terapii R-CHEMO (PRIMA study)

Relapsed/resistant FL: EORTC 20981 trial design



EORTC study

Progression-free Survival (Primary Endpoint)

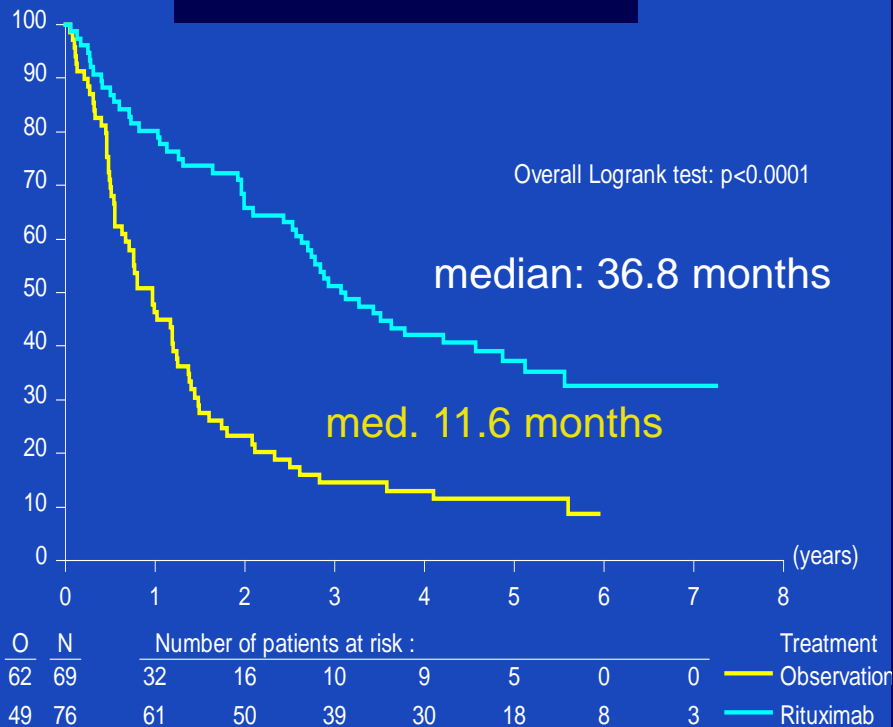


EORTC 20981 Intergroup phase III trial

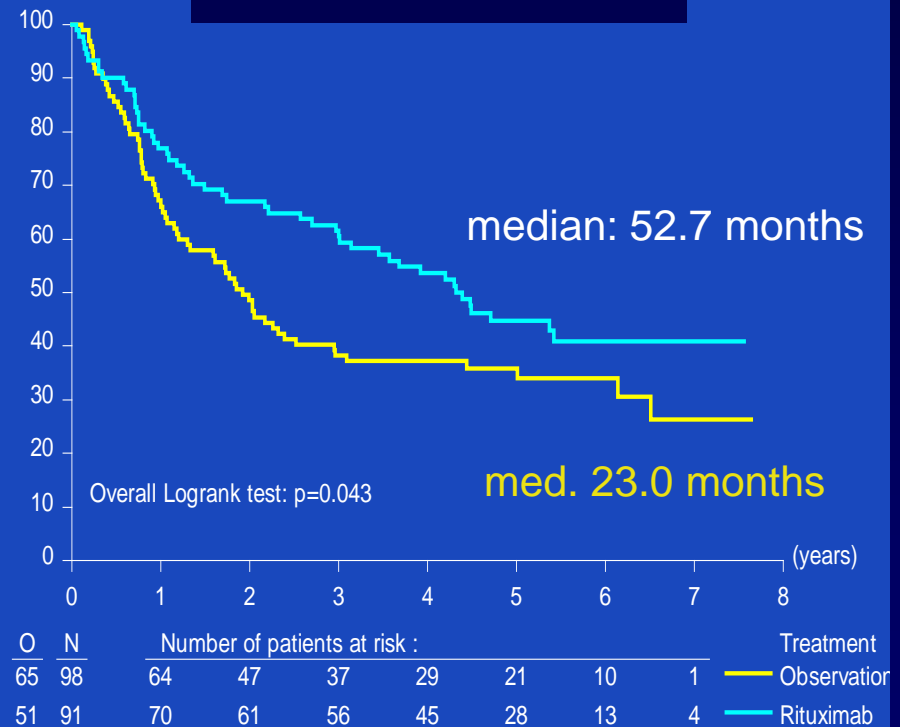
PFS from 2nd randomization

Subgroups according to induction treatment

CHOP induction



R-CHOP induction

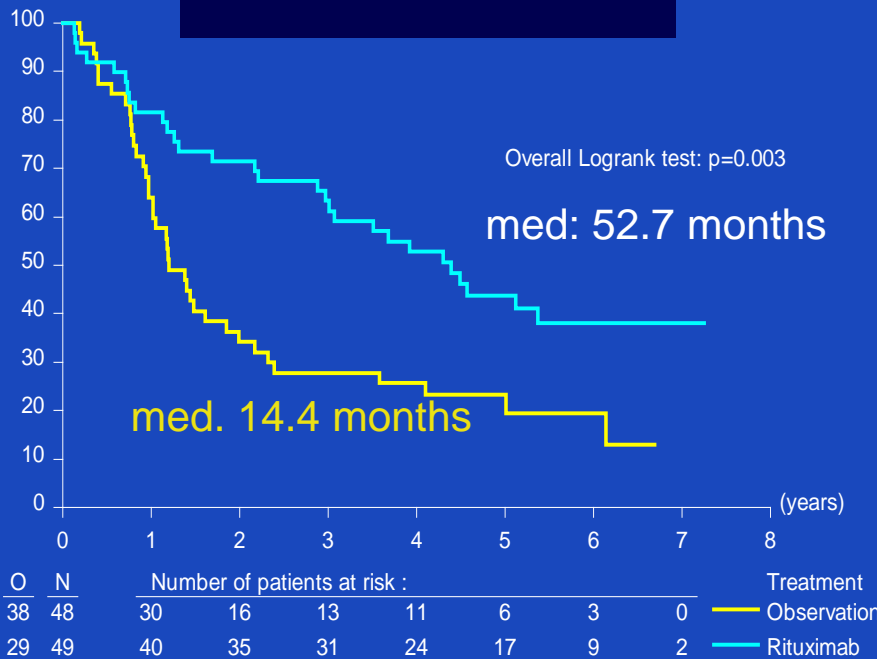


EORTC 20981 Intergroup phase III trial

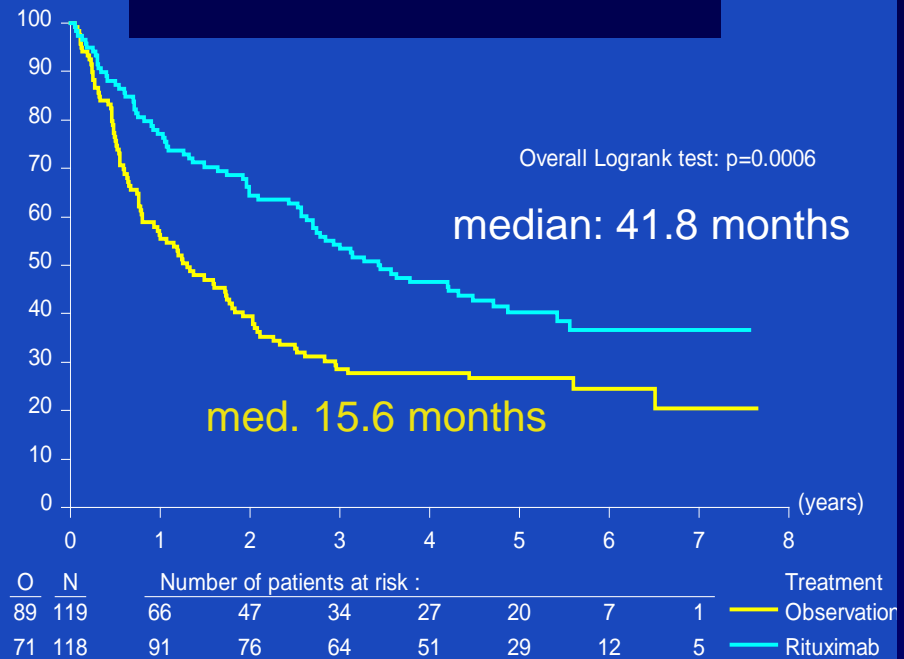
PFS from 2nd randomization

Subgroups according to **response quality** after induction

CR after induction

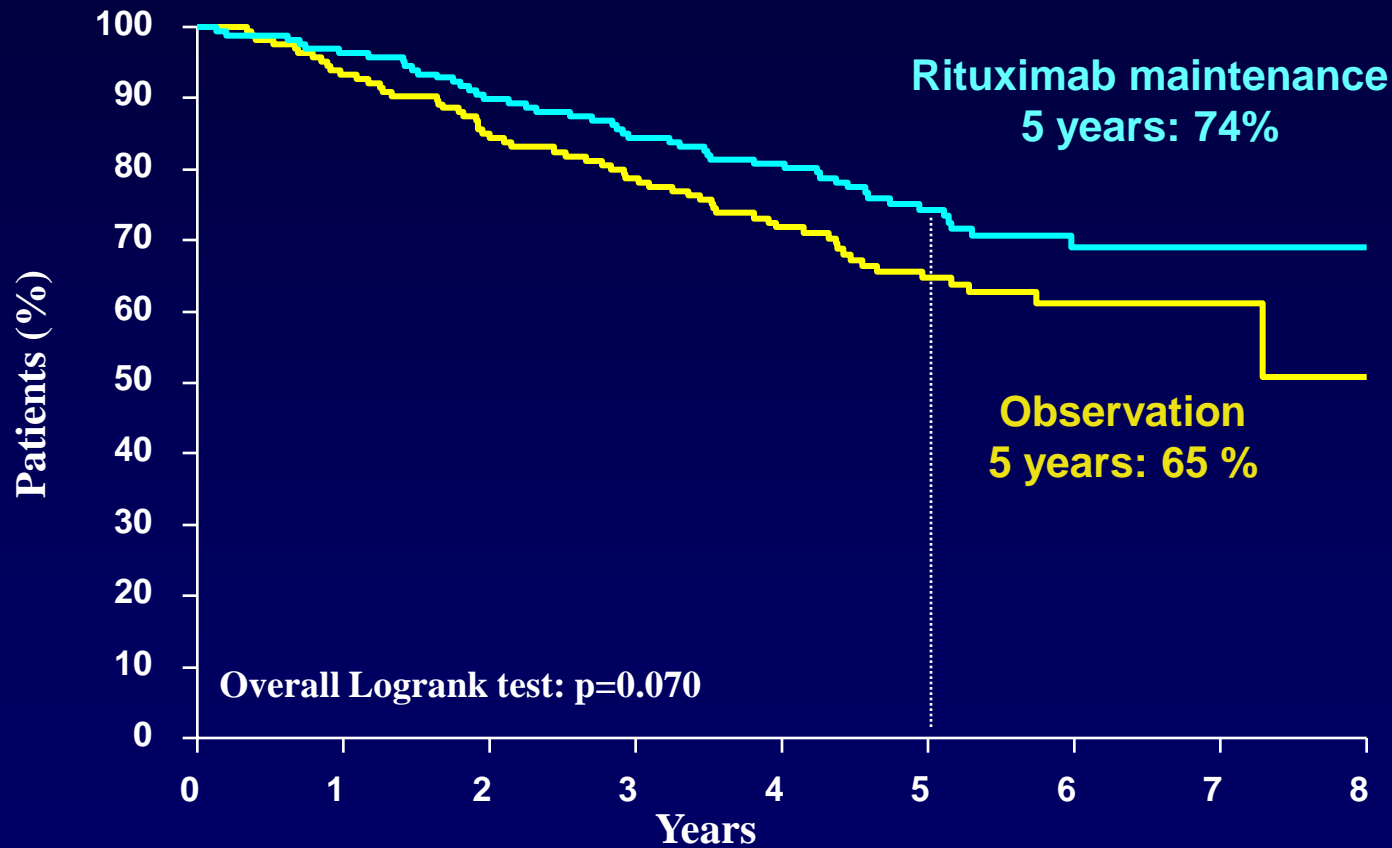


PR after induction



EORTC study in relapsing patients

Five-year Overall Survival

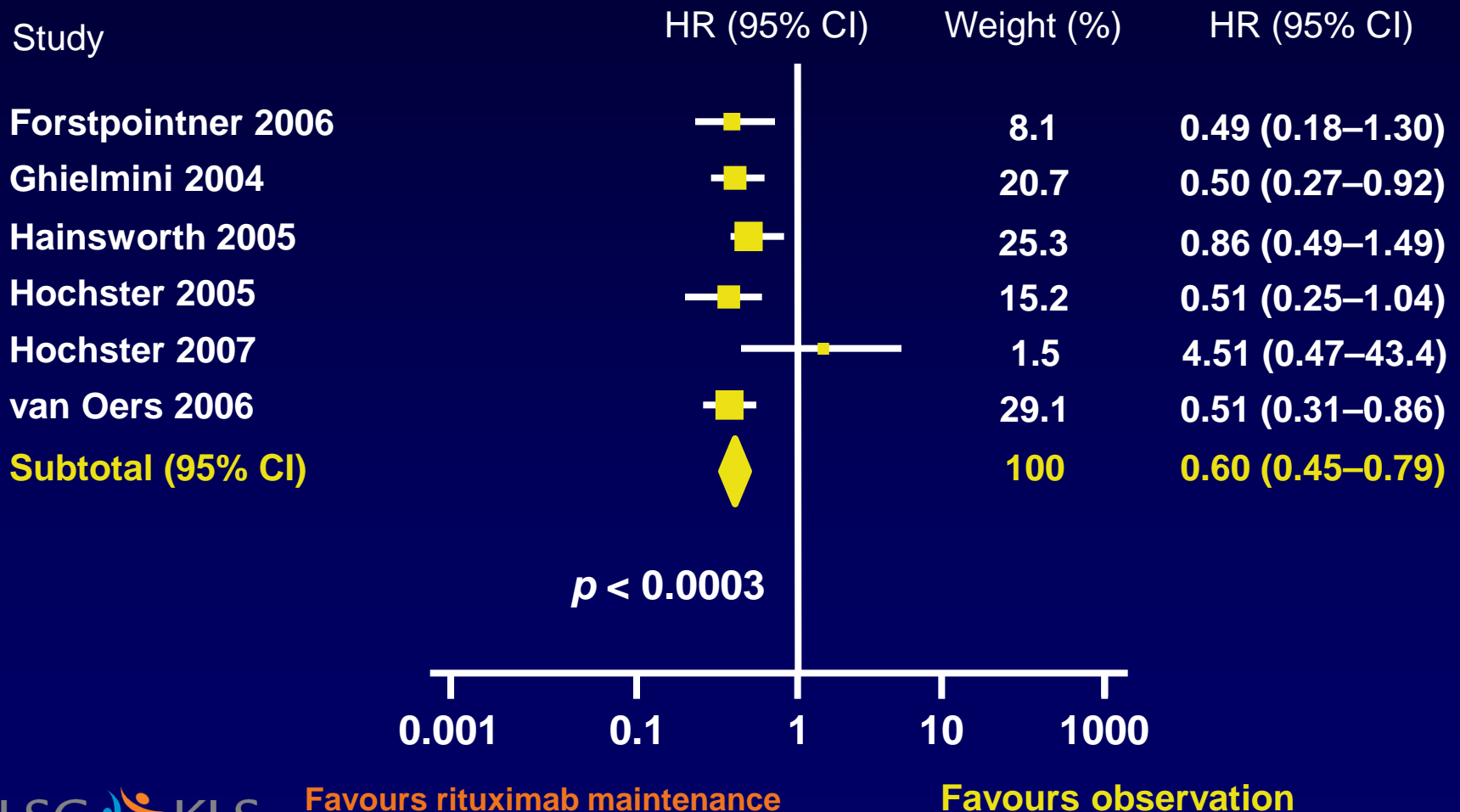


EORTC 20981: adverse events* during maintenance

	Observation		Rituximab	
	Grade 3 (n, %)	Grade 4 (n, %)	Grade 3 (n, %)	Grade 4 (n, %)
Leucopenia	4 (2.4)	3 (1.8)	10 (6.0)	1 (0.6)
Granulocytopenia	6 (3.6)	3 (1.8)	11 (6.6)	7 (4.2)
Infection	3 (1.8)	1 (0.6)	12 (7.2)	3 (1.8)
Cardiac	7 (4.2)	–	7 (4.2)	3 (1.8)
Pulmonary	–	–	2 (1.2)	2 (1.2)
Skin	1 (0.6)	–	4 (2.4)	–

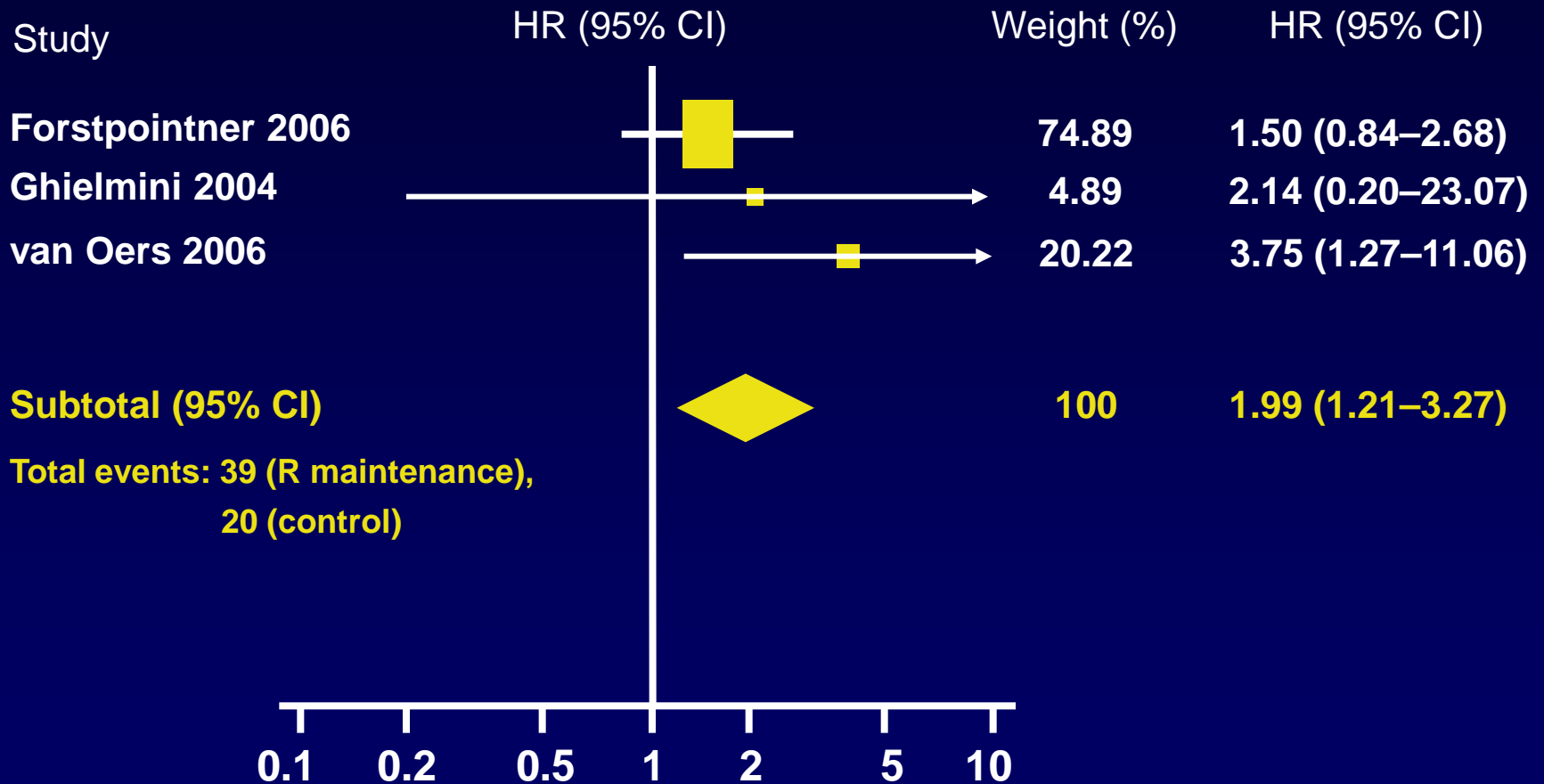
*Events with >2% reported grade 3–4 events (WHO)

Meta-analysis: Rituximab maintenance in FL overall survival



Meta-analysis: Rituximab maintenance in FL

Infectious adverse events



Udržovací léčba MabTherou - shrnutí

- **Udržovací terapie MabTherou významně prodlužuje:**

1. období bez progresu (PFS)

- **v 1.linii - o 3 roky (1.3 vs. 4.3 let) - ECOG 1496 study**
- **v relapsu - o 28 měsíců (16 měs.vs.44 měs.) - EORTC study**
- **u pacientů v CR i PR**

2. celkové přežití (OS) – ECOG 1496 study

Udržovací léčba MabTherou - shrnutí

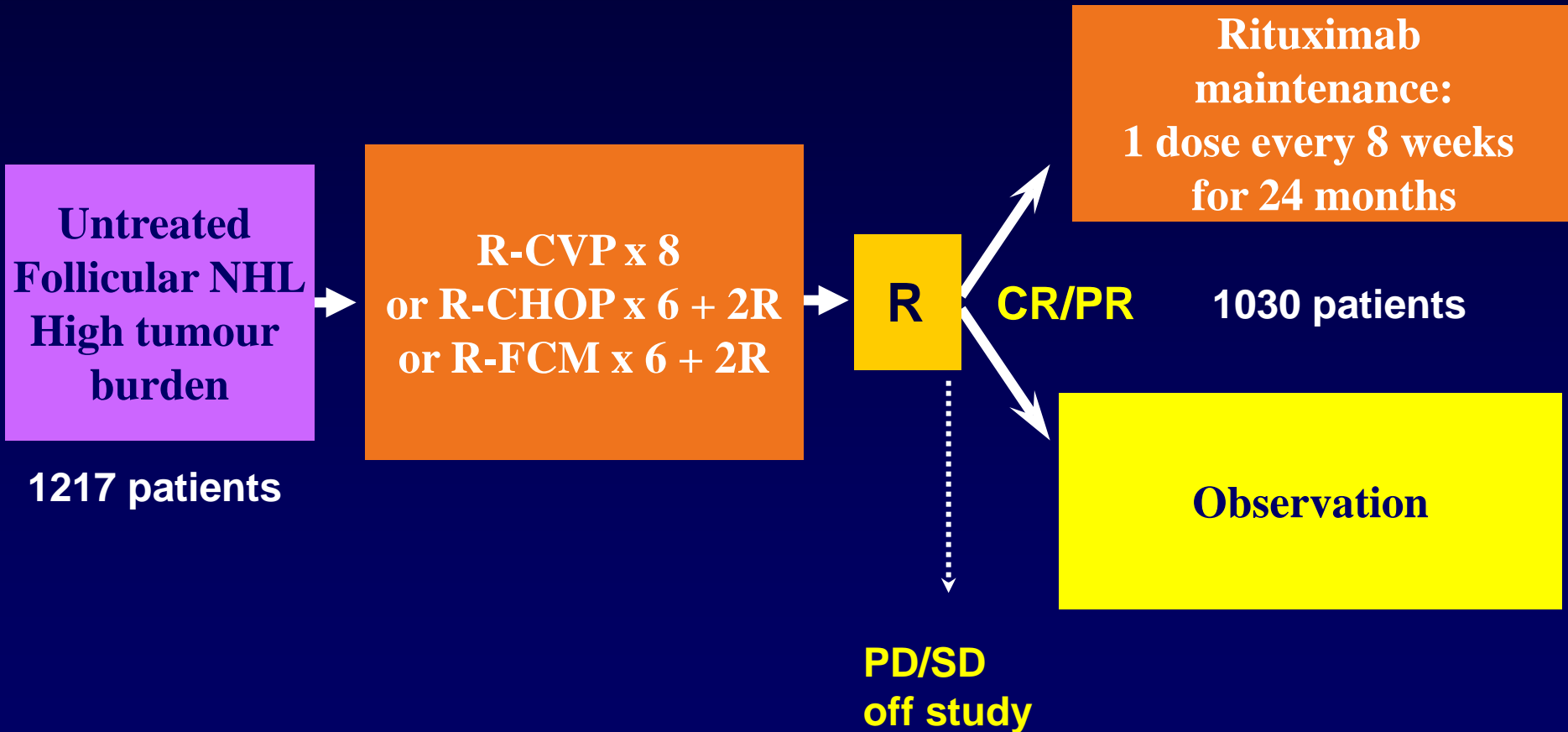
- **Udržovací terapie MabTherou významně prodlužuje:**

1. období bez progresu (PFS)

- **v 1.linii - o 3 roky (1.3 vs. 4.3 let) - ECOG 1496 study**
- **v relapsu - o 28 měsíců (16 měs.vs.44 měs.) - EORTC study**
- **u pacientů v CR i PR**

2. celkové přežití (OS) – ECOG 1496 study

PRIMA study



PRIMA - aktuální stav

- Celkem:

- 25 zemí, 223 center
- 1217 pacientů zařazeno
- 1193 pacientů vyhodnoceno

- Výběr léčby 1.linie:

- | | | |
|----------|-----|-------|
| – R-CHOP | 881 | (74%) |
| – R-CVP | 268 | (22%) |
| – R-FCM | 44 | (4%) |

PRIMA study

Dle výsledků interim analýzy splněn primární cíl studie

Výsledky budou prezentovány na ASCO a EHA 2010

Udržovací léčba MabTherou - otazníky

- **Význam po R-CHEMO? (PRIMA)**
- **Schéma?**
 - 1x 375mg/m² po 2M (PRIMA)
 - 1x 375mg/m² po 3M (EORTC)
 - 4x 375mg/m² po 4M (ECOG)
- **Délka podávání – 2 roky či do progresu ???**
- **Jiné formy aplikace? (s.c.) – BP 22333 studie**
- **Jak léčit relapsy během/po udržovací léčbě?**
- **Bezpečnost dlouhodobé udržovací léčby?**

Udržovací léčba MabTherou - otazníky

- **Význam po R-CHEMO? (PRIMA)**
- **Schéma?**
 - 1x 375mg/m² po 2M (PRIMA)
 - 1x 375mg/m² po 3M (EORTC)
 - 4x 375mg/m² po 4M (ECOG)
- **Délka podávání – 2 roky či do progresu ???**
- **Jiné formy aplikace? (s.c.) – BP 22333 studie**
- **Jak léčit relapsy během/po udržovací léčbě?**
- **Bezpečnost dlouhodobé udržovací léčby?**

Udržovací léčba MabTherou - otazníky

- **Význam po R-CHEMO? (PRIMA)**
- **Schéma?**
 - 1x 375mg/m² po 2M (PRIMA)
 - 1x 375mg/m² po 3M (EORTC)
 - 4x 375mg/m² po 4M (ECOG)
- **Délka podávání – 2 roky či do progresu ???**
- **Jiné formy aplikace? (s.c.) – BP 22333 studie**
- **Jak léčit relapsy během/po udržovací léčbě?**
- **Bezpečnost dlouhodobé udržovací léčby?**

Udržovací léčba MabTherou - otazníky

- **Význam po R-CHEMO? (PRIMA)**
- **Schéma?**
 - 1x 375mg/m² po 2M (PRIMA)
 - 1x 375mg/m² po 3M (EORTC)
 - 4x 375mg/m² po 4M (ECOG)
- **Délka podávání – 2 roky či do progresu ? (psycholog.aspekt)**
- **Jiné formy aplikace? (s.c.) – BP 22333 studie**
- **Jak léčit relapsy během/po udržovací léčbě?**
- **Bezpečnost dlouhodobé udržovací léčby?**

Naše zkušenosti s udržovací léčbou MabTherou – 1.linie FL

- 16 nemocných - léčeni jako „konsolidační terapie“
- Stav lymfomu před zahájením udržovací léčby – 8xCR, 8xPR
- 1x po 2 měsících po dobu 1-2 let
- Léčbu zatím ukončilo 7/16 nemocných
- Počet progresí a relapsů: 0

Naše zkušenosti s udržovací léčbou MabTherou – relapsy FL

- 17 nemocných
- Medián předchozích linií léčby – 2 (1-4)
- 1x po 3 měsících po dobu 2 let (EORTC schéma)
- Léčbu zatím ukončilo 12 nemocných
- 2/17 - progrese na léčbě
- Bezpečnostní profil velmi dobrý (infekce)

Vize léčby 1.linie FL – červen 2010

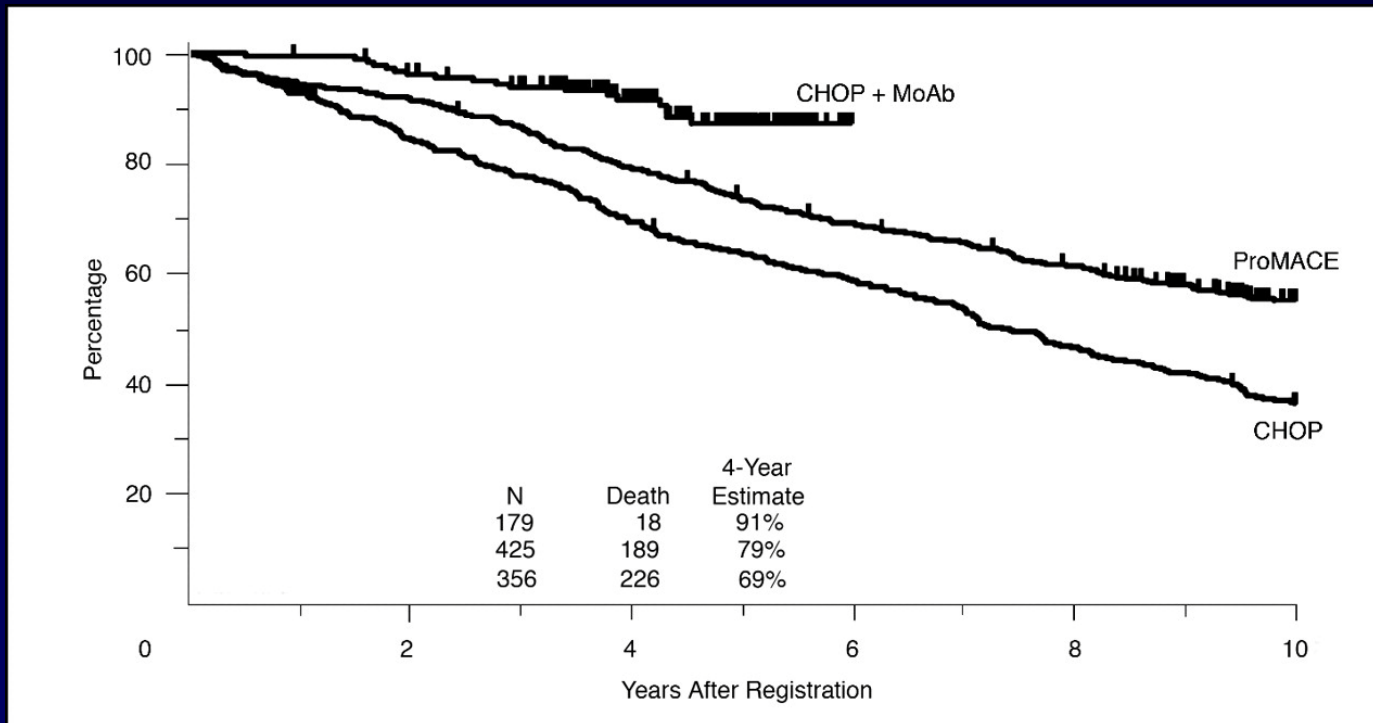
R-CHEMO → CR, PR →

**MabThera 1x po 2M po dobu 2 let
(tedy 12x)**

Udržovací léčba – jak dále?

- Účinnější protilátky? (GA 101 ...)
- Podávání až do progrese onemocnění?
- Kombinace protilátek s dalšími molekulami?
 - Cytokiny?
 - Jiné protilátky (anti CD 80, bispecifické Ab...)
 - Kombinace s IMiDs ? (lenalidomide atd..)

Zlepšujeme osud nemocných s FL?



Fisher, R. I. et al. J Clin Oncol; 23:8447-8452 2005

Děkuji za pozornost