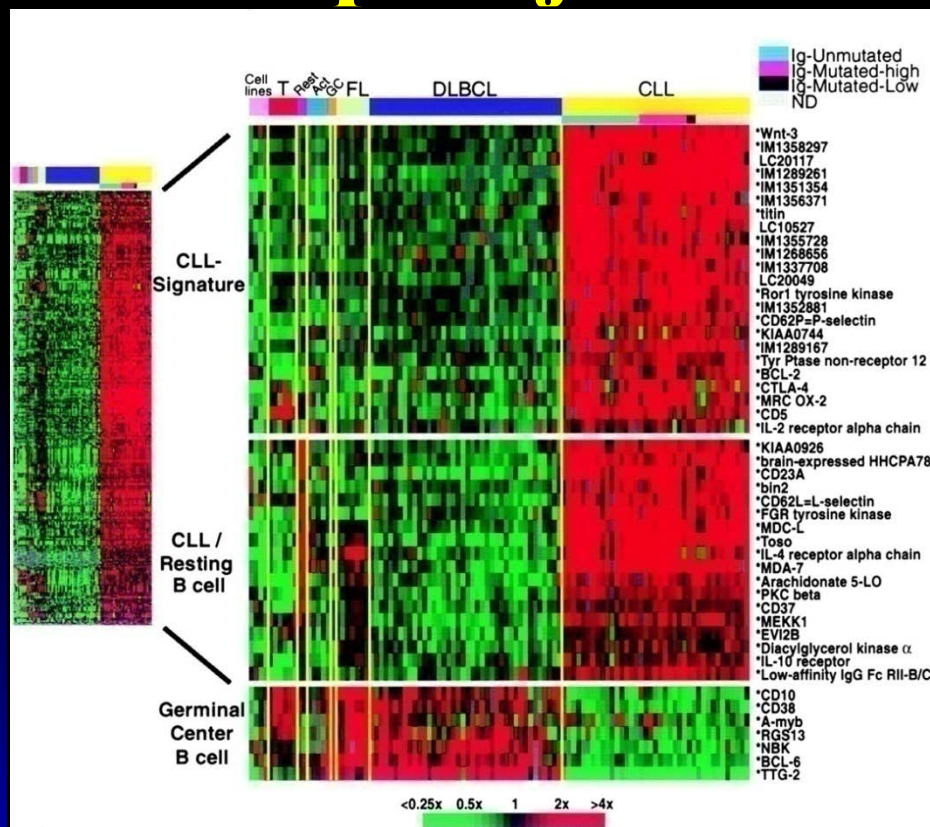


Chronická lymfocytová leukémia – liečba prvej línie



Elena Tóthová

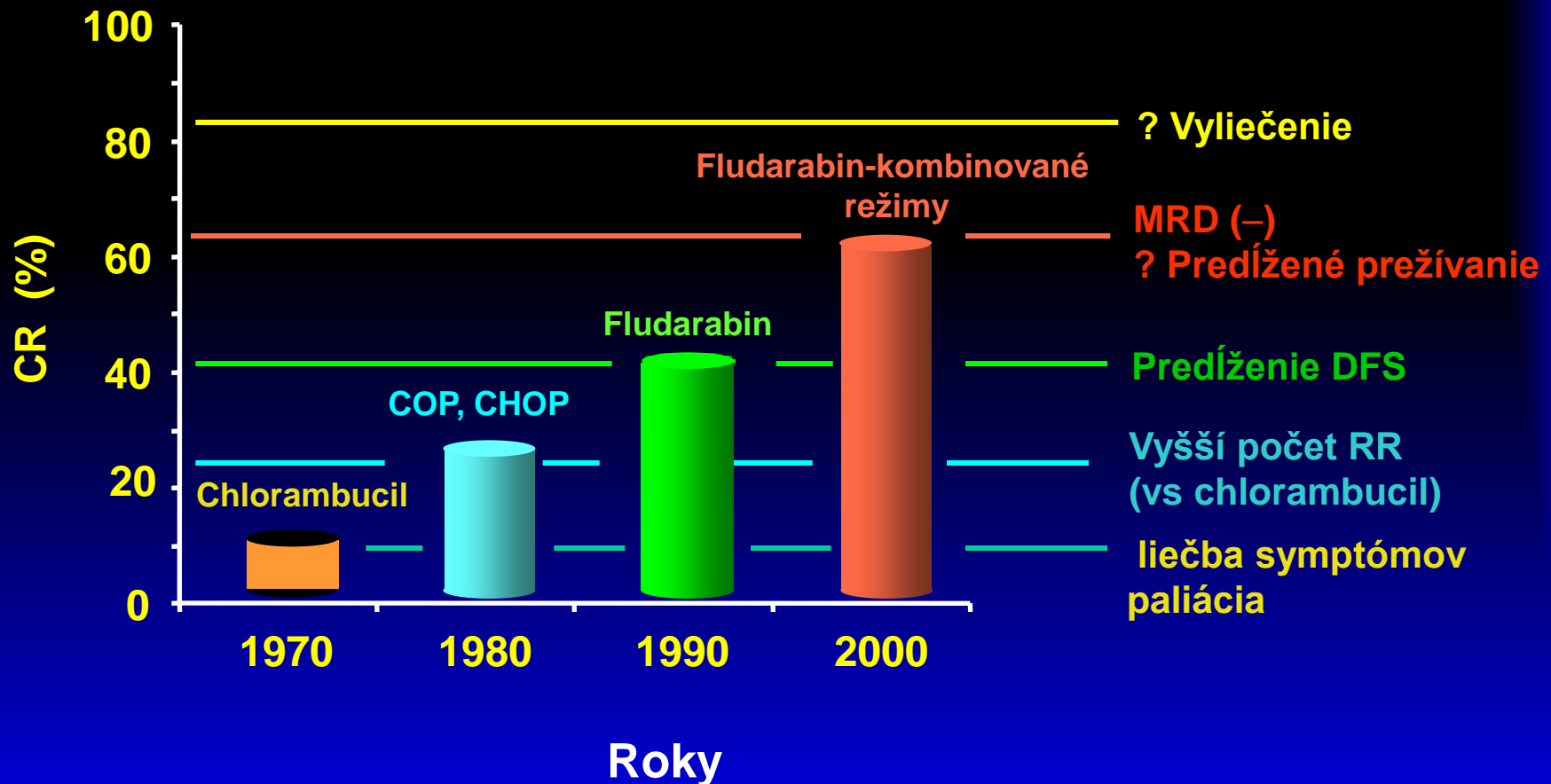
Klinika hematológie a onkohematológie LF UPJŠ
a FN L Pasteura, Košice

Pohl'ad na liečbu CLL sa v posledných rokoch radikálne zmenil!

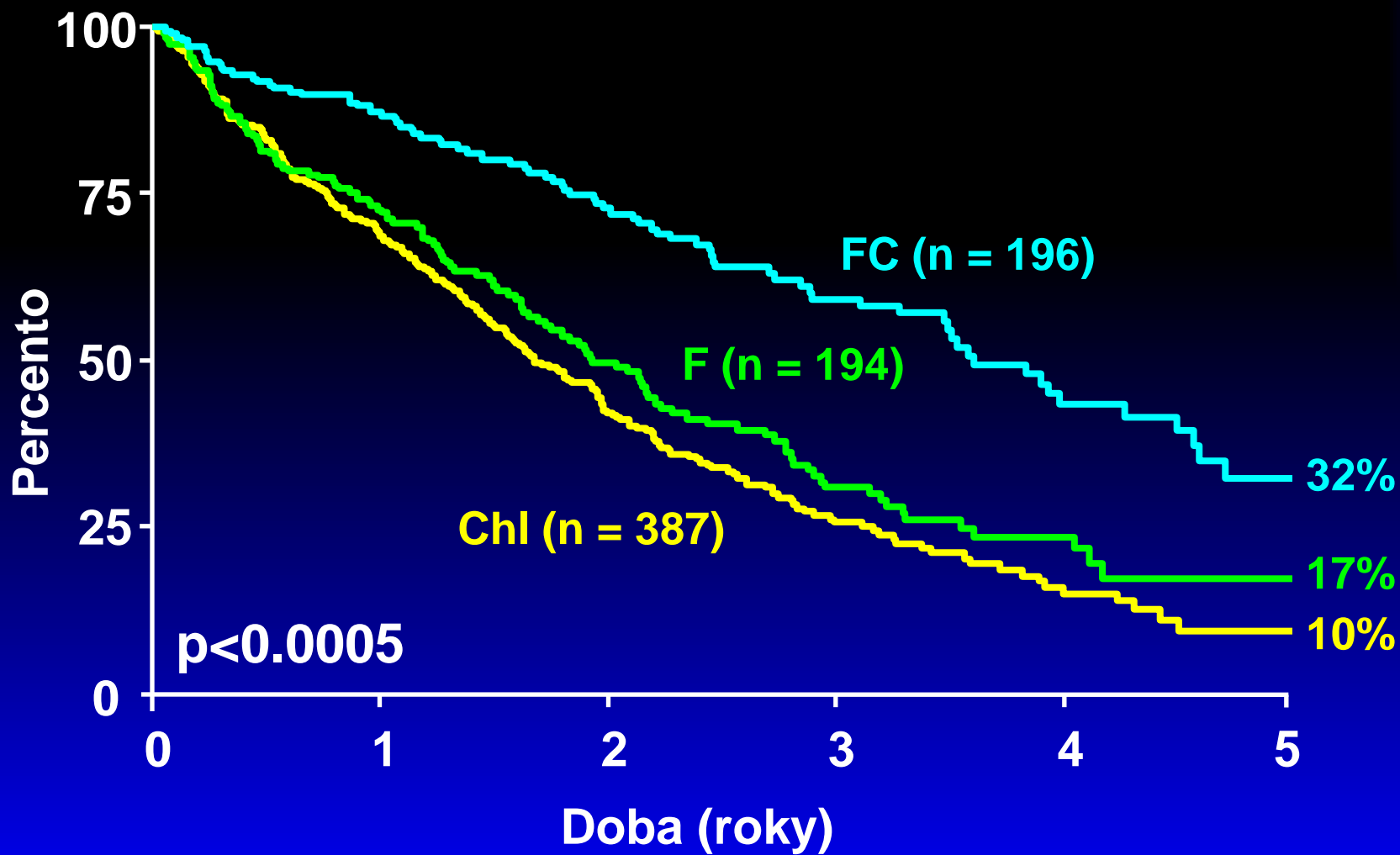
- Pozoruhodne sa zvýšil biologický vek starších pacientov - **vhodní na agresívnejšie terapeutické postupy.**
- **Vysoký počet remisí dosiahnutých po prvolíniovej liečbe vedie k predĺženiu PFS.**
- **Včasná a agresívna liečba môže byť kuratívna.**
- **Význam prvolíniovej terapie.**

CLL:

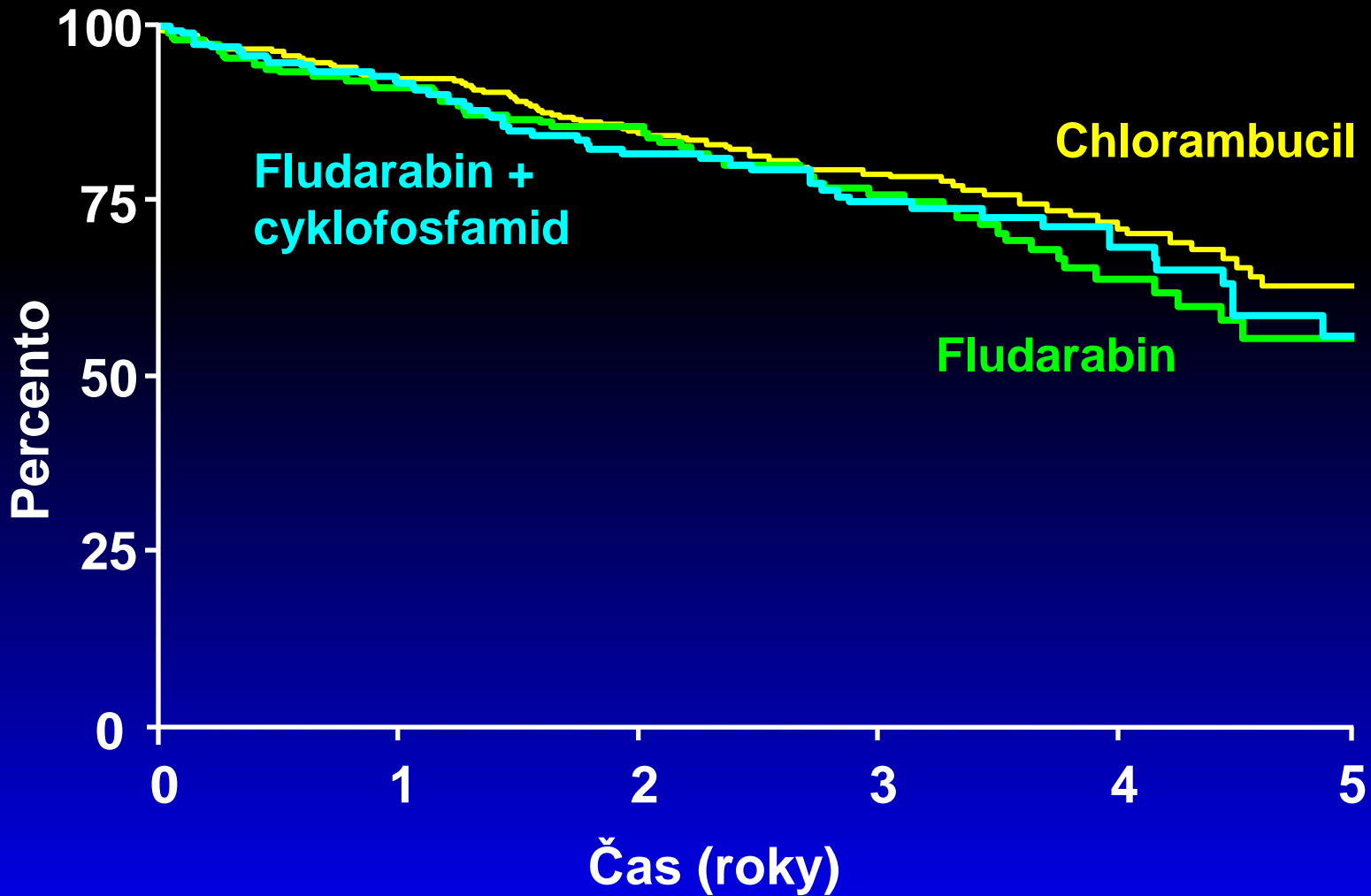
CR - ciele liečby v určitom období



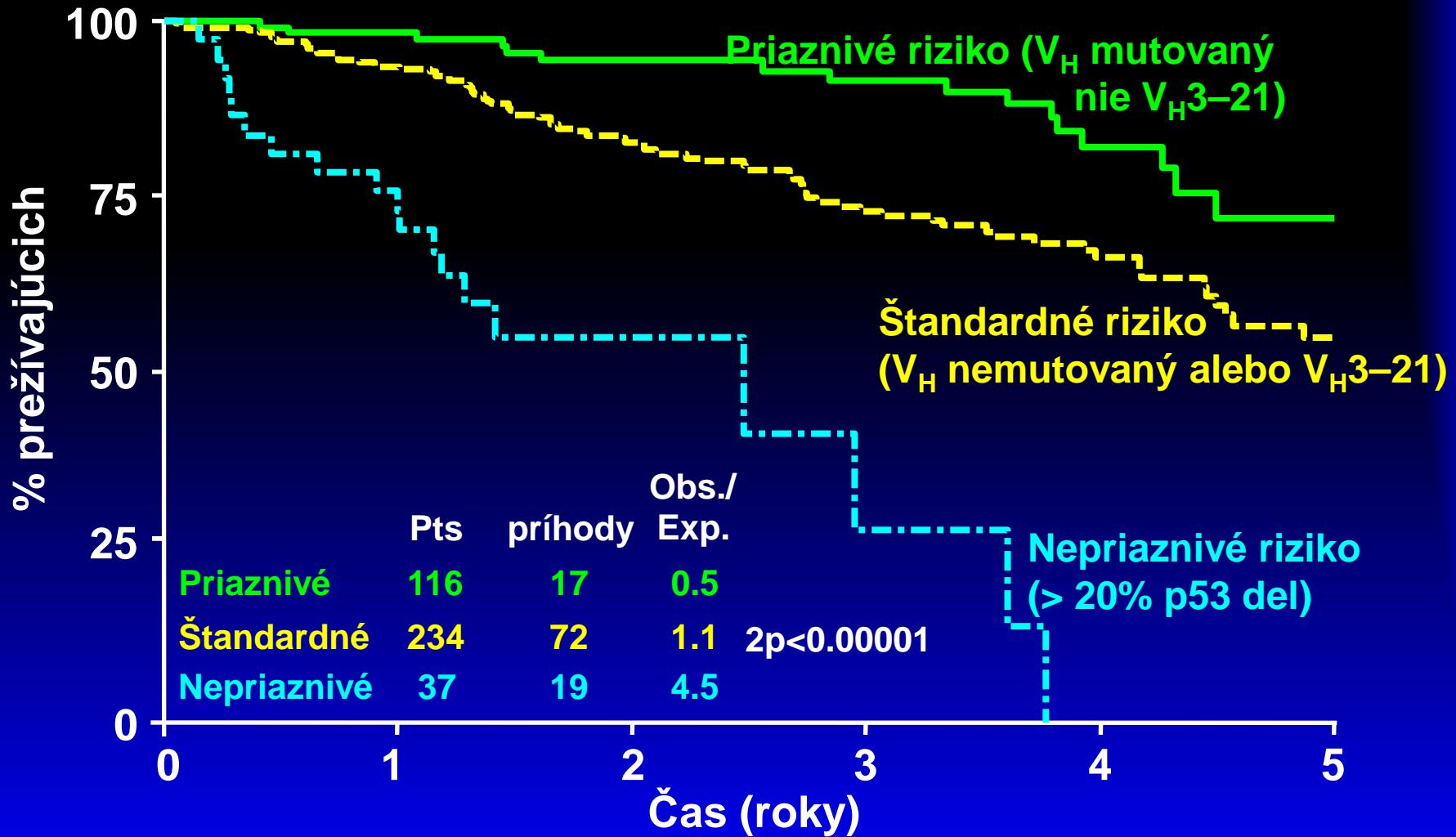
CLL4 – PFS podľa typu liečby



CLL4 – prežívávanie podľa typu liečby



LRF CLL4: OS podľa rizikových skupín



Závery LRF CLL4

- **FC kombinácia indukuje významne vyšší počet odpovedí (RR) (CR ± nPR) než F alebo Chl**
- **Vyšší počet RR s režimom FC bol vo všetkých vekových skupinách včítane u starých ľudí**
- FC je asociovaná so signifikantne predĺženým PFS pri porovnaní Flu s Chlb
- FC je sprevádzaná vyššou toxicitou ako F
- **OS významne súvisí so zaradením do rizikových podskupín (nové prognostické markery)**

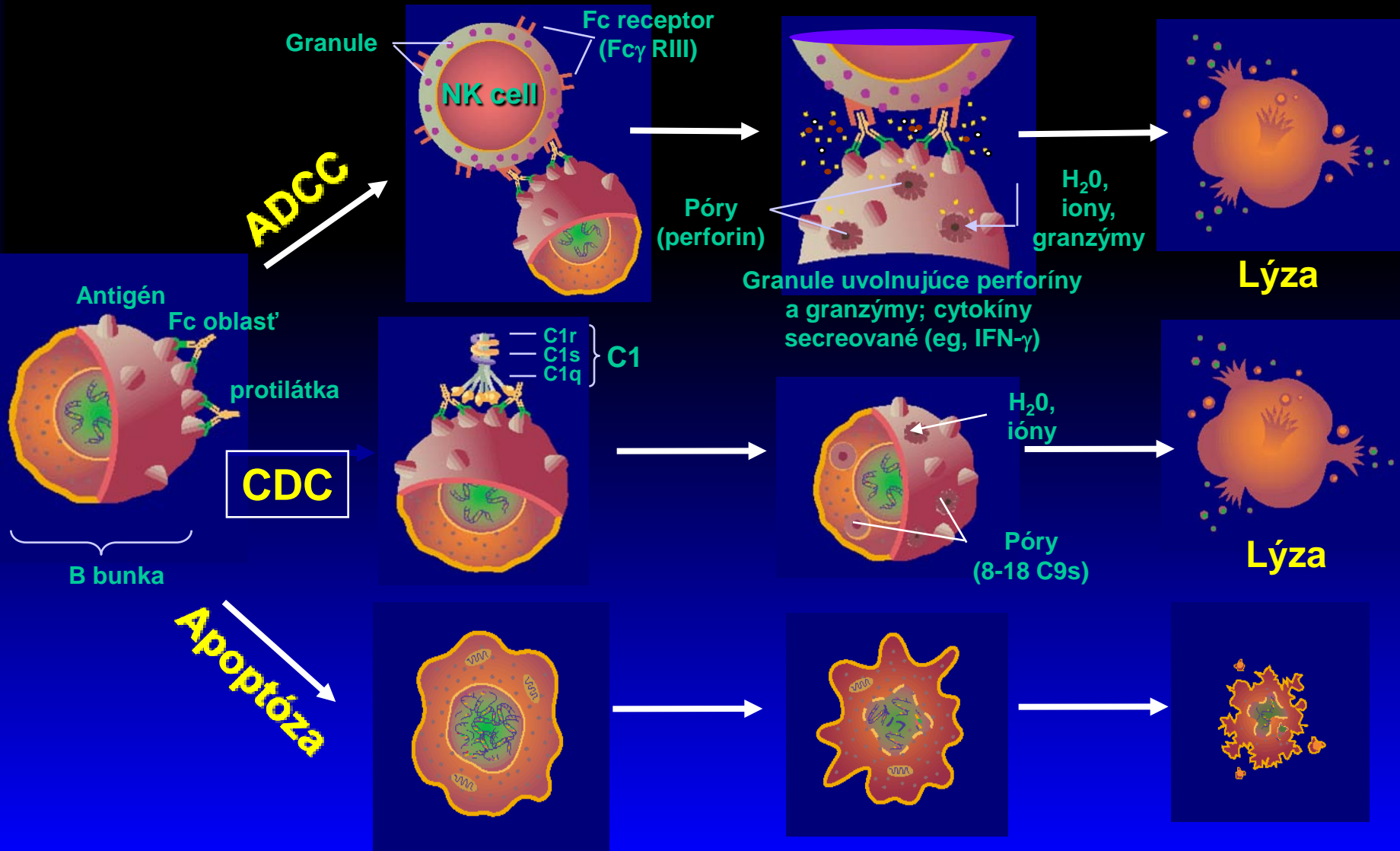
Ako je možné dosiahnúť MRD negativitu?

- **Monoklonové protilátky**
- **Kombinácie MoAb s chemoterapiou - imunochemoterapia**
(R-FC, FluCam, CFAR)
- **Nové lieky**
- **Alogénna transplantácia KB**

Liečba monoklonovými protilátkami

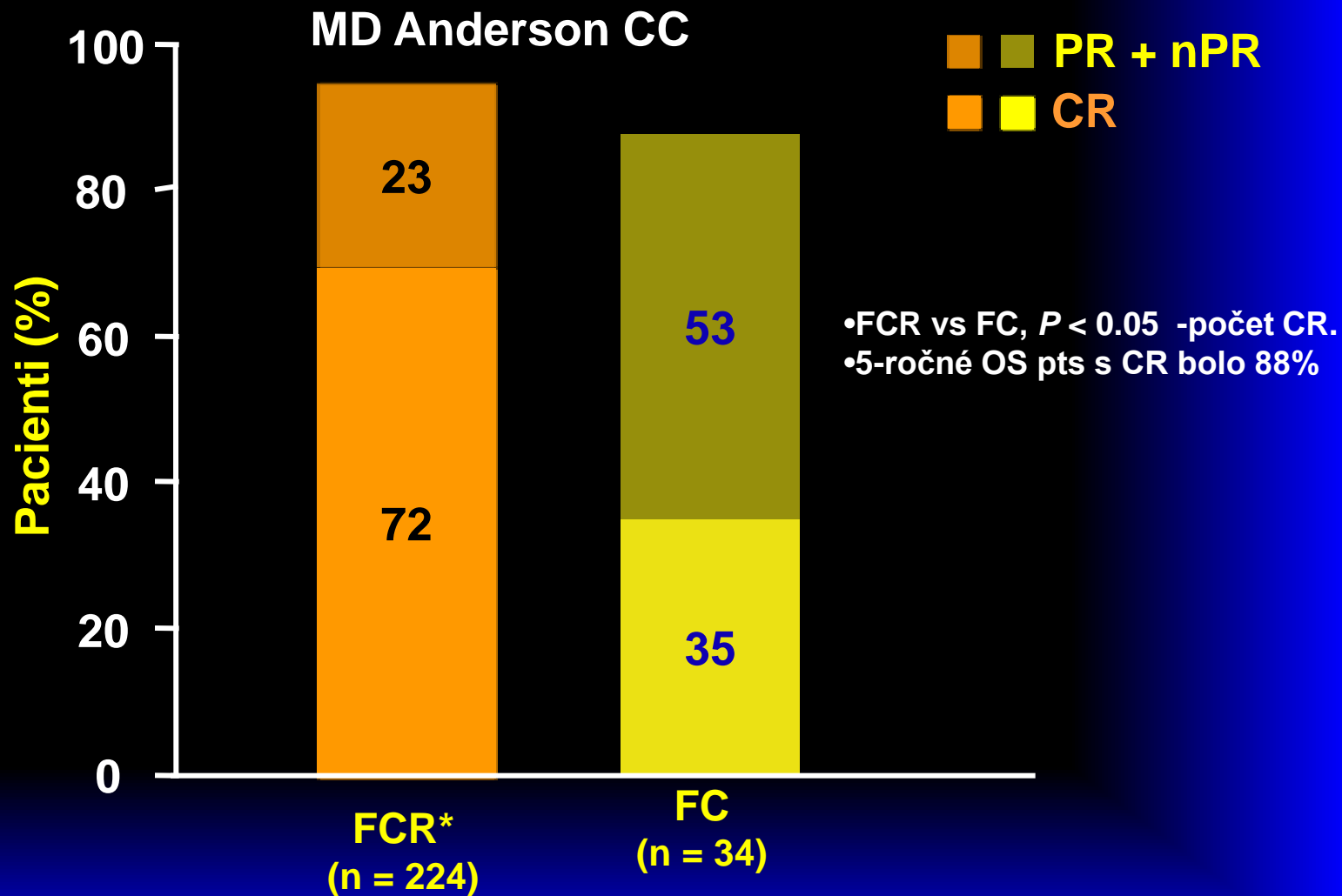
- Reprezentuje nový typ liečby (špecificita)
- MoAb dokážu účinne blokovat' aj tzv.transdukčnú kaskádu alebo proces apoptózy priamym účinkom.
- Je ich možné použiť aj k inhibícii ligand ,alebo k blokáde extracelulárnej domény receptorov.
- Nesprevádzajú ich NÚ známe pri CHT
- Možnosť eradikácie malígneho klonu aj na molekulovej úrovni

Mabthera – mechanizmus pôsobenia



**Mabthera + FC (R-FC)
v prvolíniovej liečbe CLL**

FCR vs FC v primoterapii CLL: Štúdia fázy II s progresívnym ochorením



CLL8: R-FC vs FC

- **Výber pacientov:**
 - Neliečení pacienti s CLL.
 - Bez vekového obmedzenia.
- **Štúdia:**
 - Fáza III, randomizovaná, kontrolovaná MabThera-FC versus FC
- **Primárny cieľ:** PFS

CLL8: R-FC vs FC

- Randomizovaná štúdia, fáza III:
 - N = 817
 - Aplikovaných bolo 6 cyklov MabThera-FC alebo FC každých 28 dní:
 - MabThera-FC = 375 mg/m² v 1.cykle ,v cykloch 2-6 v dávke 500 mg/m²
 - **F = 25 mg/m² dni 1–3 a C = 250 mg/m² dni 1–3**
- Pacienti v oboch liečebných ramenách mali podobné zastúpenie podľa štádia ochorenia, genetiky a komorbidity
- **Follow-up bol 37.7 mesiacov**

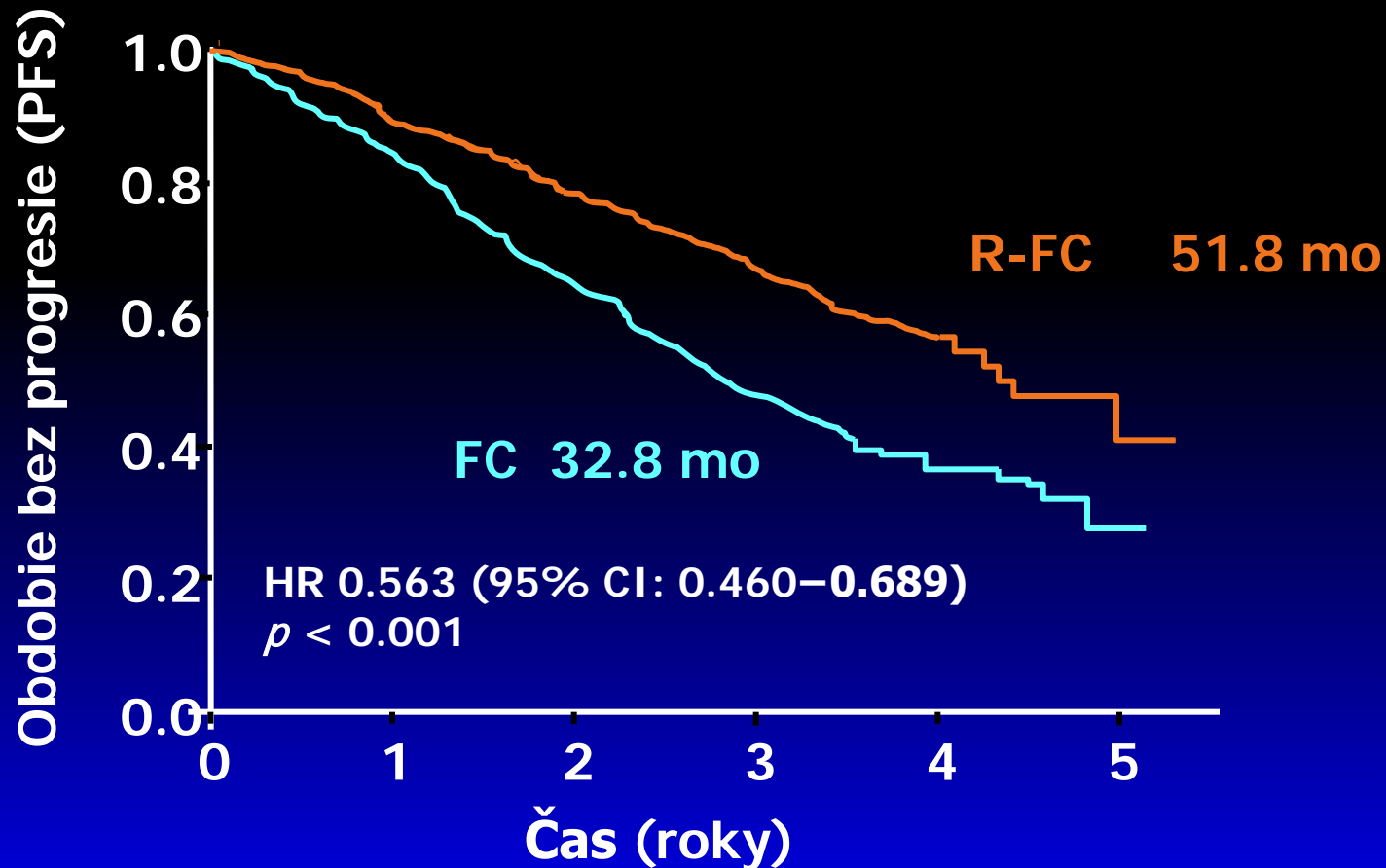
CLL8: Najlepšia odpoveď na liečbu

		FC (n = 409)	R-FC (n = 408)
ORR		88.4	95.1**
CR*		21.8	44.1**
PR		66.6	51.0
Všetci zahrnutí do PR	CR _u	4.6	3.6
	CR _i	1.9	2.3
	nPR	5.7	3.4
SD		7.8	3.9**
PD		3.8	1.0**

*Podľa NCI WG-kritérií;

** $p < 0.01$

CLL8: PFS



CLL8:

PFS po 3 rokoch od randomizácie podľa štádií

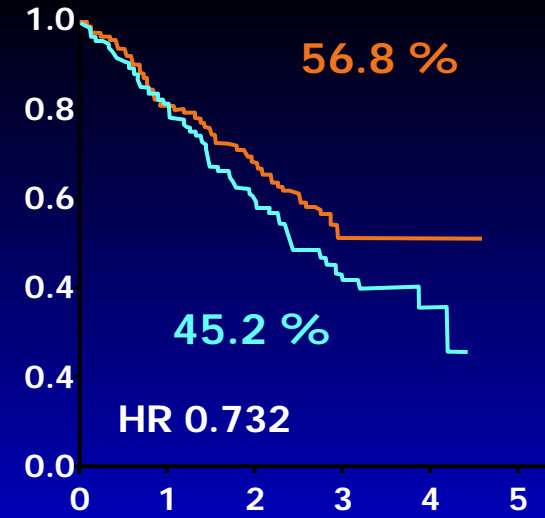
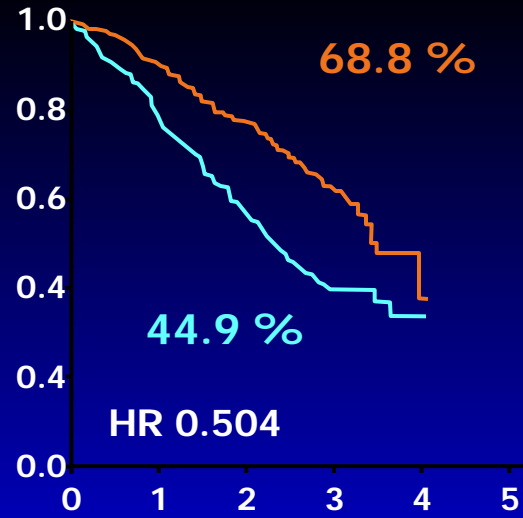
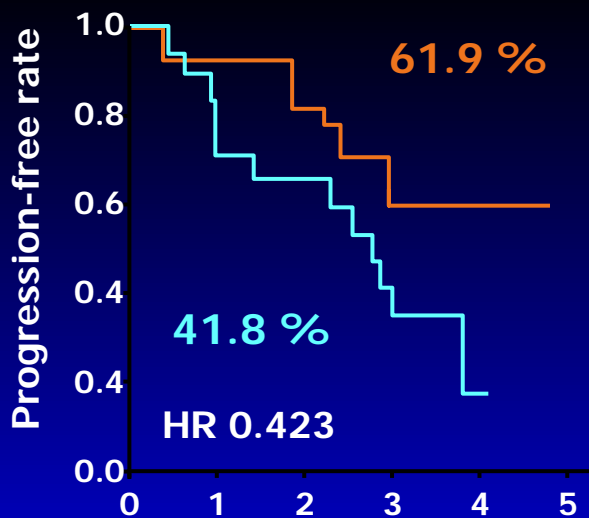
— R-FC

— FC

Binet A
n = 37

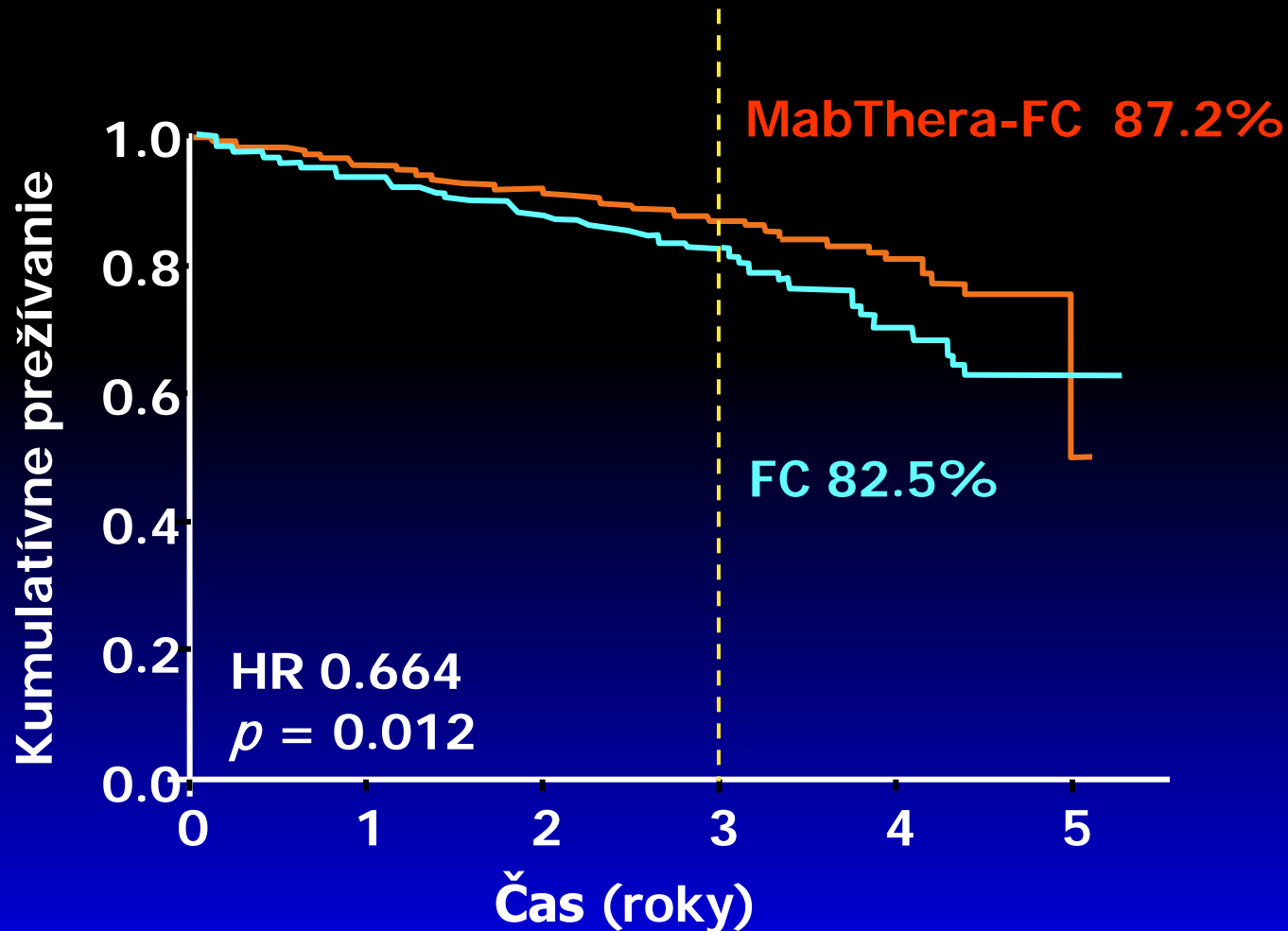
Binet B
n = 513

Binet C
n = 239



Čas (roky)

CLL8: Celkové prežívanie (OS)

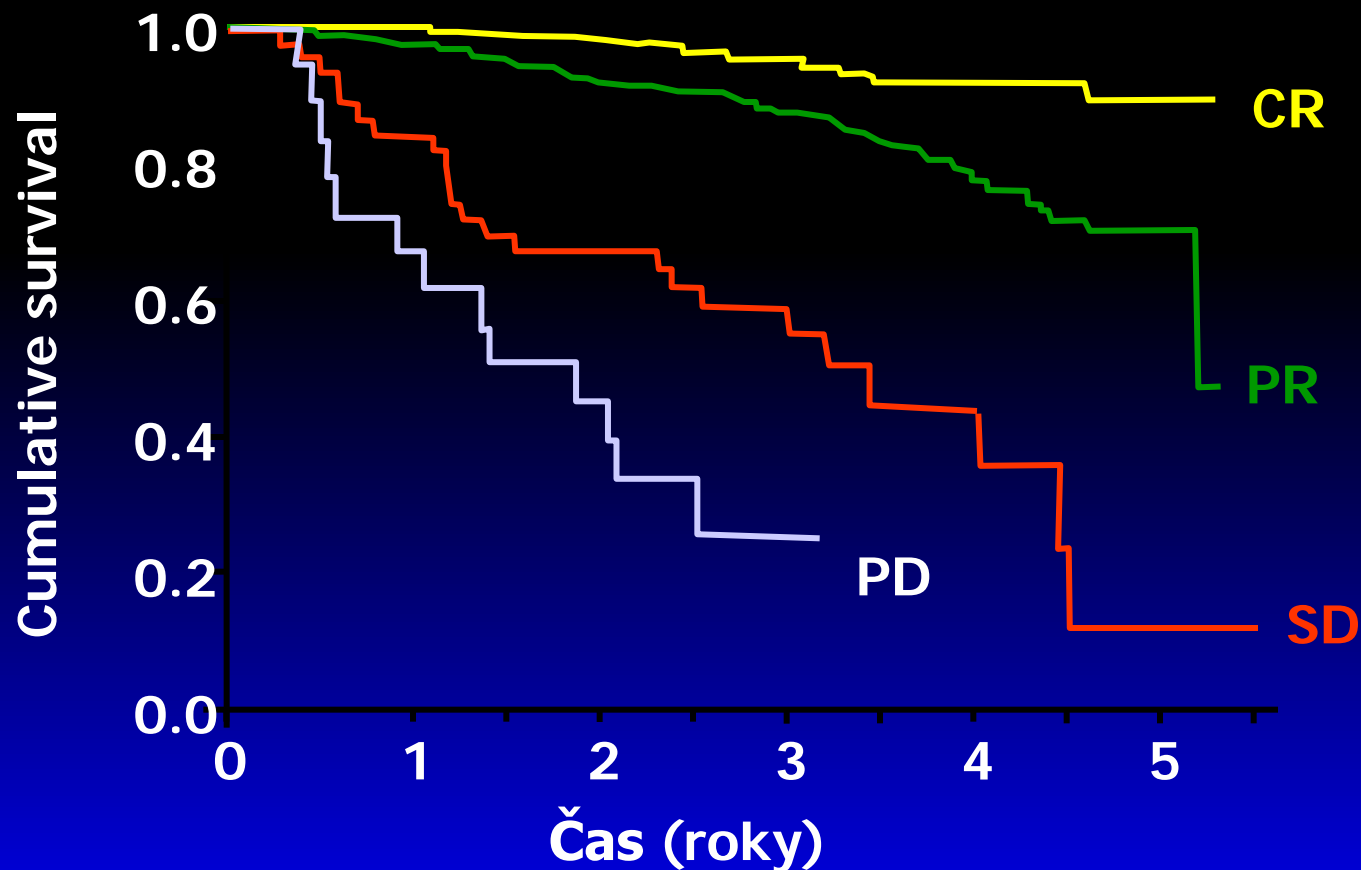


CLL8: CR v závislosti od genetických podskupín

	n	FC (%)	R-FC (%)	Δ	p hodnota
všetci pacienti	759	21.8	44.1	2.0x	< 0.001
13q-	211	24.8	49.0	2.0x	< 0.001
11q-	135	15.5	53.2	3.4x	< 0.001
trizómia 12	56	21.9	70.8	3.2x	< 0.001
17p-	43	0	4.8	na	0.3
žiadna	130	28.6	37.8	1.3x	0.27
Mutovaný IgV _H	206	19.8	51.4	2.6x	< 0.001
Nemutovaný IgV _H	351	20.4	42.9	2.1x	< 0.001

CLL8: OS v závislosti od typu odpovede

- Najlepšia odpoveď po 6-ich mesiacoch sledovania

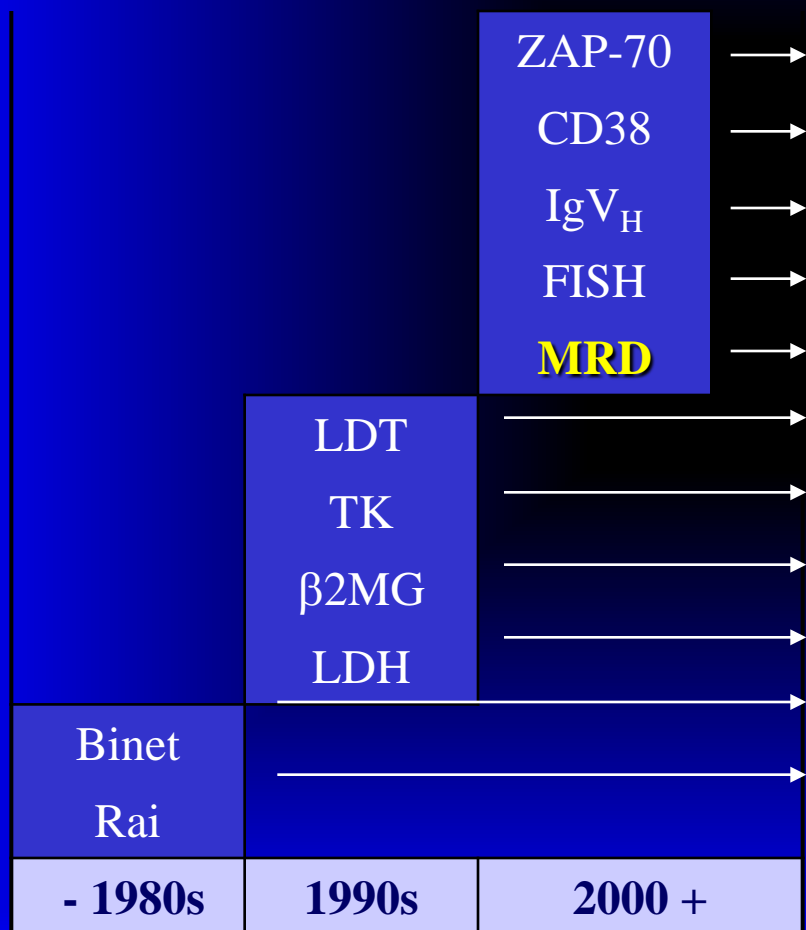


CLL8: Závěry

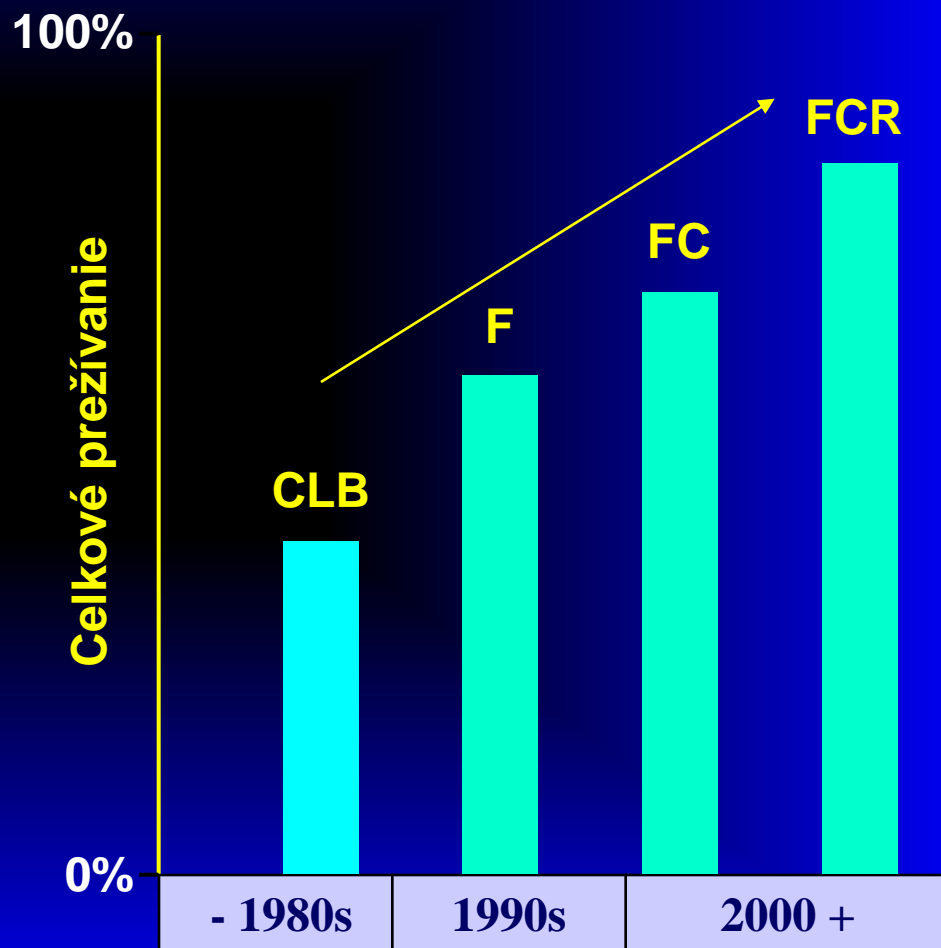
- R-FC signifikantne **zvyšuje PFS a OS** v porovnaní so samotným FC v prvolíniovej liečbe CLL
- **Po 37.7 mo** follow-up bol signifikantný nález v PFS v štádiách **A** a **B** podľa Bineta s významným trendom k zlepšeniu ($p = 0.081$) aj u pacientov v štádiu **C**.
- **Ide o prvú a doteraz najväčšiu KŠ, ktorá potvrdila jednoznačný benefit režimu FCR.**

Historický a súčasný manažment CLL

Stratifikácia podľa rizika



Liečba



**Mabthera + bendamustin
v 1.líni CLL**

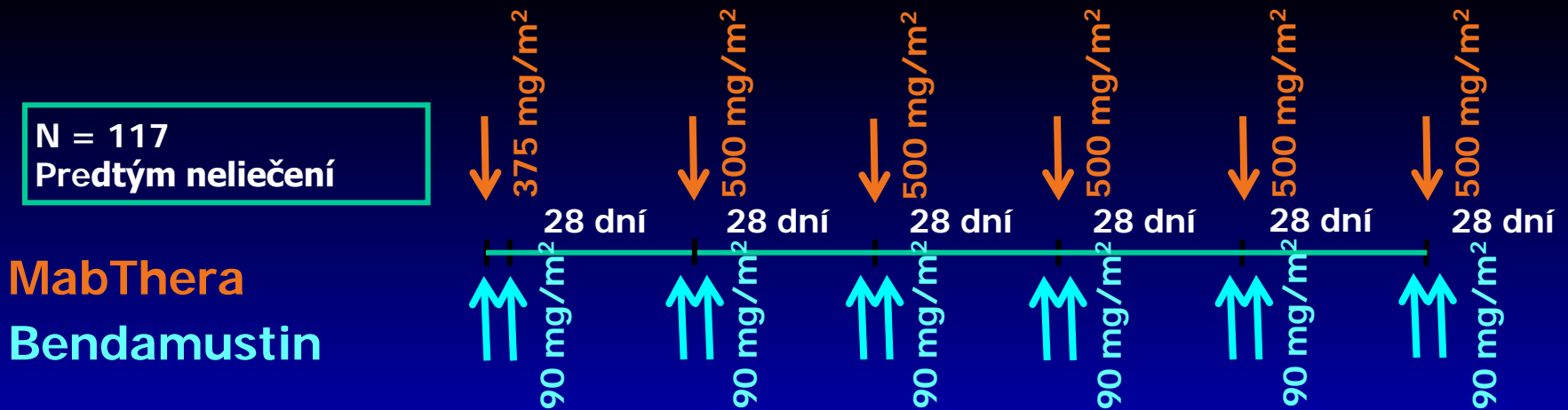
MabThera(R) +bendamustin (B) v liečbe prvej línie u CLL (BR)

- **Indikácie:** Predtým neliečená CLL
- **Štúdia:** Nerandomizovaná -jednoramenná
Fáza II (6 x MabThera-bendamustin)
- **Primárny cieľ:** Odpoveď na liečbu
(Overall response rate)

Názov	Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG)
Pacienti	N=117 neliečených pacientov s CLL Medián veku bol 64 rokov; muži 71.8% Binet A 11.1%; Binet B 41.0%; Binet C 47.9% +12 (17.1%), 11q- (18.8%), 17p- (6.8%), nemutovaný IgVH (57.3%)
Dizajn	B 90mg/m² d1,2; R 375mg/m² d0 cyklus 1, 500 mg/m² vo všetkých nasledovných cykloch q28d x 6 max
Endpointy	1: ORR; 2: DR, EFS, CR, toxicita

MabThera-bendamustin v 1.línii liečby CLL: Dizajn

- Bendamustin ukázal v predchádzajúcich aplikáciách dostatočný efekt a excelentný bezpečnostný profil
- Takto sa mohol stať vhodným liekom v kombinácii s MabTherou u pacientov s CLL nevhodných na liečbu s fludarou.

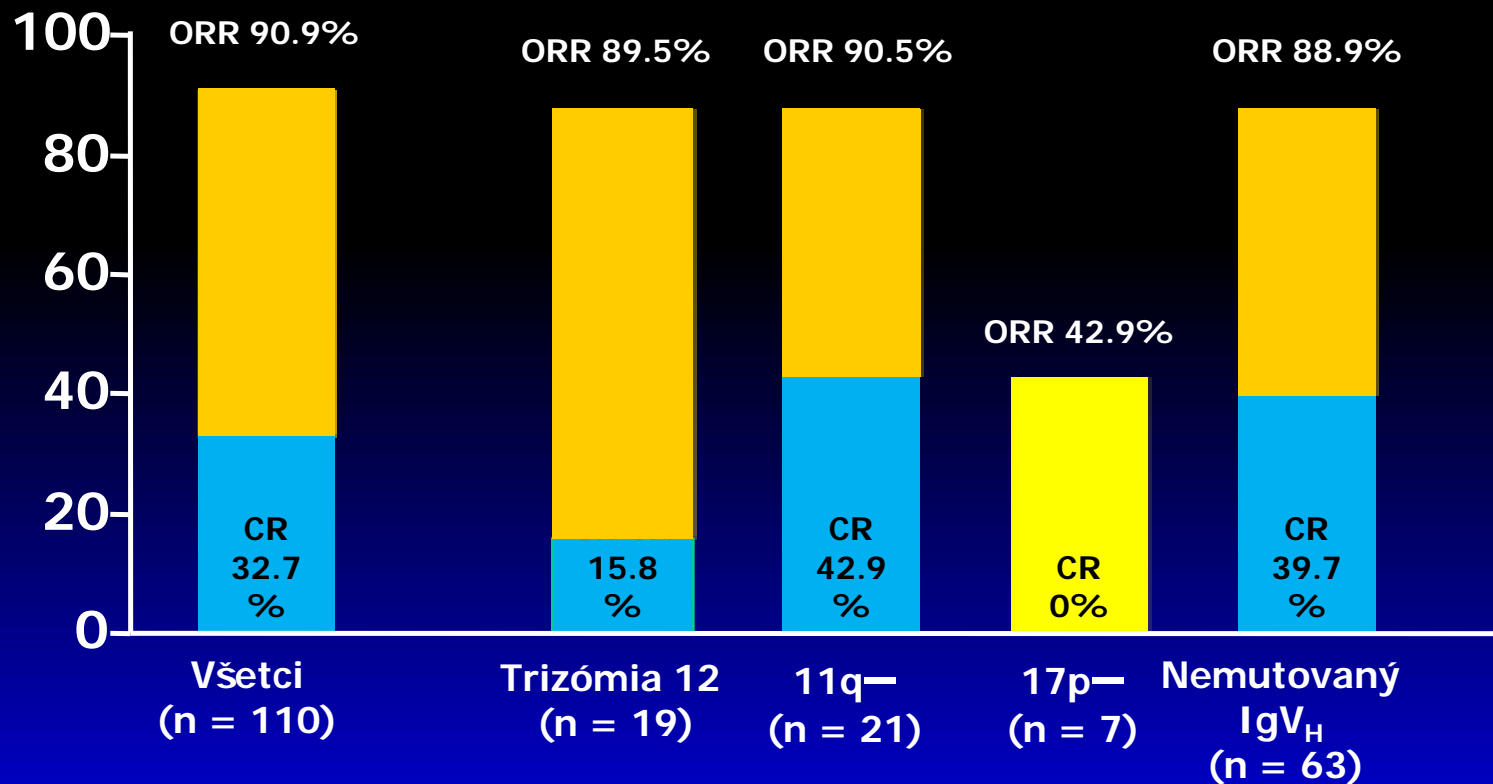


MabThera-bendamustin v 1.líni CLL: Pacienti

	N	%
Všetci	117	100
Muži	84	71.8
Ženy	33	28.2
Veková kategória, roky		
< 65	60	51.3
≥ 65 < 70	27	23.1
≥ 70	30	25.6

MabThera-bendamustin

v 1.líni CLL: odpovede na liečbu (ORR) po 18 mo



MabThera + bendamustin

v 1.línii CLL:

CTC III/IV/V	% cyklov*
Leukopénia	14.6
Neutropénia	6.5
Trombocytopénia	6.1
Anémia	4.9
Tumor lysis syndróm	0.4
Hemolýza (pred začiatkom liečby)	0.4
Alergické reakcie	1.8
Infekcie (včítane 2 fatálnych sepsí, 1 pneumónia)	5.1
Iné (včítane. 1 fatal.zlyhanie pečene)	4.8

Mortalita v súvislosti s liečbou: 3.4%

MabThera-bendamustin v 1.línii liečby CLL: Závery

- MabThera-bendamustin je efektívna v prvolíniovej liečbe CLL
- Myelosupresia a infekcie sú signifikantné, ale AE sú tolerovateľné
- **B-R vs R-FC** je v súčasnosti hodnotená v randomizovanej klinickej štúdii Fáza III (**CLL10**)

Bendamustin

v randomizovaných KŠ- fáza 3 u CLL

	1st line	relapse	No of Patients	Sponsor/ study group	Data availability
B vs Clb fit ECOG 0-2	02CLLIII	—	319	Mundipharma	JCO 2009 OS still awaiting
BR vs FCR fit ECOG 0-2 CIRS ≤ 6	CLL10	—	550	GCLLSG	2014
BR vs ClbR fit ECOG 0-2	Ribecca	Ribecca	660	Roche	2014

Mabthera + chlorambucil

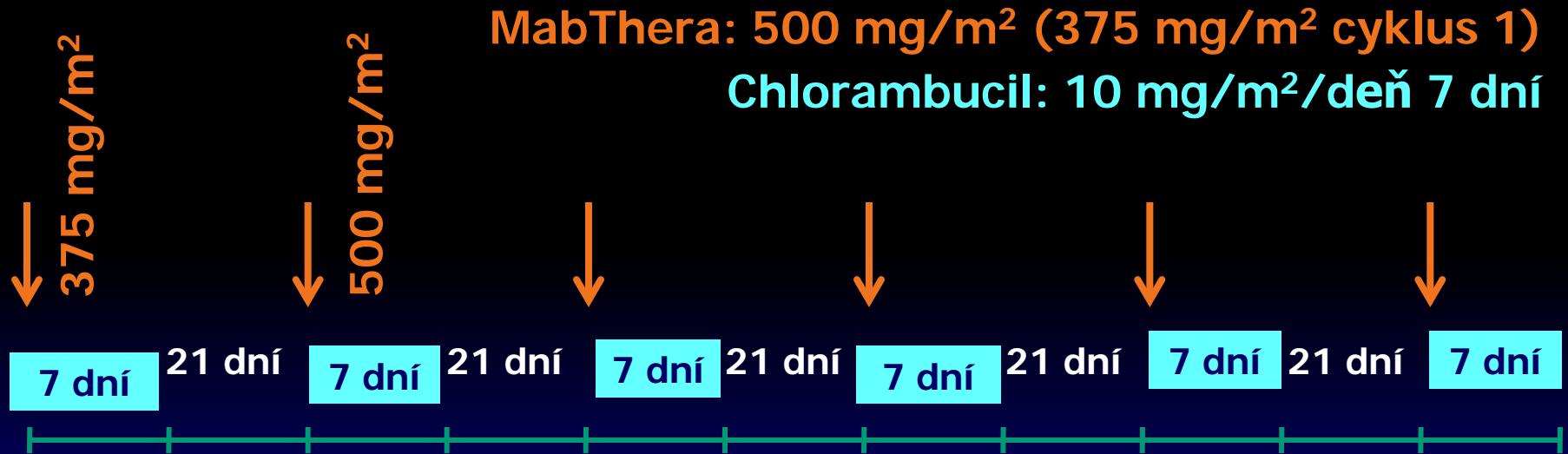
MabThera +chlorambucil v 1.línii CLL

- **Indikácie:**
- Novodiagnostikovaná CLL, pacienti nevhodní na liečbu s fludarabinom
- **Štúdia:**
- jednoramenná- Fáza II
(6 x MabThera + chlorambucil)
- **Primárny cieľ:** Bezpečnosť liečby
 - Hodnotená efektivita liečby (RR)
 - PFS ako sekundárne ciele

MabThera+chlorambucil v 1.líni CLL: Charakteristika súboru

	Pacienti (%) (N = 50)
Muži, n (%)	31 (62)
Medián veku, roky (rozpätie)	70.5 (48–86)
Binet štádium n (%)	
B	24 (48)
C	26 (52)
IgV_H mutačný status, n (%)	
Mutovaný (n = 45)	18 (39)
Nemutovaný (n = 45)	27 (59)
Cytogenetika n (%)	
13q– (n = 48)	27 (56)
trizómia 12 (n = 46)	7 (15)
11q23 (n = 46)	6 (13)

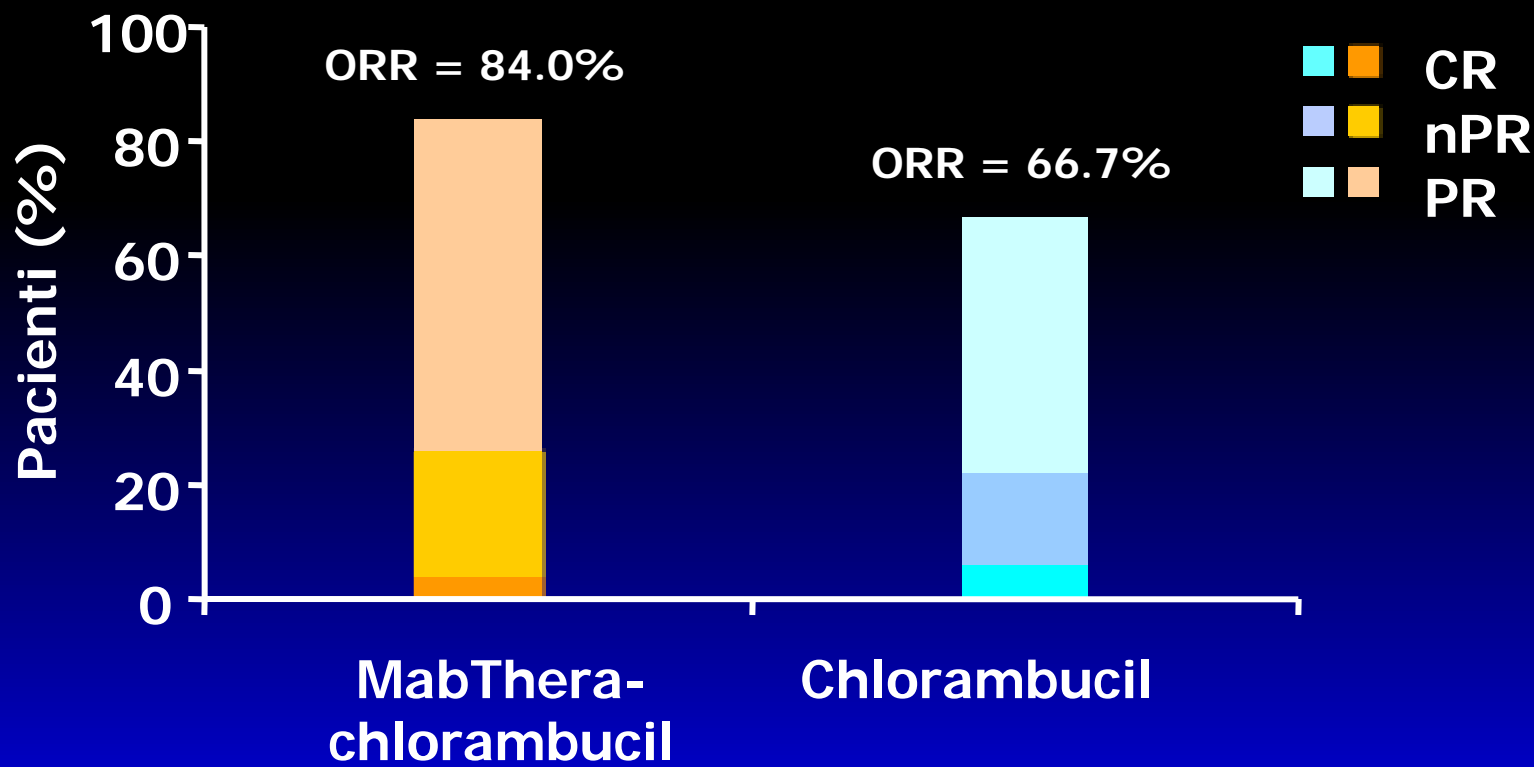
MabThera +chlorambucil v 1.línii CLL



- ~ 80/100 pacientov zaradených
- Interim analýza (prvých 50 pacientov)

MabThera-chlorambucil v 1.línii liečby CLL: Počet odpovedí na liečbu

- Case-matched analysis vs patients in the LRF CLL4 trial



MabThera+chlorambucil v 1.línii CLL: Závěry

- MabThera+chlorambucil je efektivna liečba u pacientov s neliečenou CLL
- Počet odpovedí určovaných podľa NCI kritérií bol vyšší ako v liečbe samotným chlorambucilom
- Medián veku pacientov v tejto štúdii bol vyšší ako v ďalších veľkých trialoch CLL .
- **MabThera plus chlorambucil je efektivna a dobre-tolerovaná alternatíva v prvolíniovej liečbe u pacientov nevhodných na liečbu s fludarabinom.**

Randomizované klinické štúdie v primoterapii CLL

- **F-Rituximab (F-R)x6 vs Fx6 potom Rx4 (CALGB, n=104):** Bez rozdielu v OS alebo PFS. Po 5-rokoch, PFS 27% a OS 71%.
- **FC vs FCR (Medzinárodná CLL8, n= 817):** FCR zlepšenie OR 91 vs 88), CR (44 vs 21), PFS a OS po 3 rokov (84 vs 79).
- **FCR vs FC-Campath (FCCam) (French CLL/GOELAM, n=178 bez 17p-):** CR v ramene FCR 78% vs 58% u FCCam. Vyšší počet úmrtí v ramene s FCCam.

CLL – KŠ fázy II - nové kombinácie

- **FCR-Cam** (MD Anderson, n=60, neliečení):
OR 92%, **CR 70%**. 17p- a bez mutácie mali kratší TTP. AE/SAE infekcie u 17/25%.
- **FC + Ofatumumab** (O) (Medzinárodná KŠ, n=61, neliečení): OR 77%, **CR 32%** (O-500 mg) 50% (O-1000 mg) . Medián PFS nebol dosiahnutý.
- **FCR+ Lumiliximab (anti CD23)**-otvorená, štúdia fázy I/II s eskalujúcou dávkou- u relapsujúcej CLL – vysoký počet **CR**, perspektíva aj u **HR CLL**.

Parikh *et al. Blood* 2009; 114: Abstrakt 208

Wierda *et al. Blood* 2009; 114: Abstrakt 207

Fischer *et al. Blood* 2009; 114: Abstrakt 205

ZÁVER

Cieľom novej terapeutickkej stratégie CLL



vyššia produkcia a predĺženie CR u väčšiny chorých s B-CLL



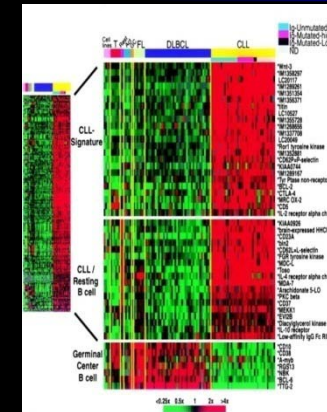
dosiahnuť vyššie percento PCR* negatívnych pts (PCR+ predpovedá relaps)



optimizmus



vyliečenie?



* kombinované chemoterapeutické režimy:

- Nové kombinácie Moab + CHT
- lieky ovplyvňujúce genetický defekt
- lieky interferujúce s abnormálnymi signálmi