

# **Najnovšie poznatky – liečba relapsovanej/refraktérnej CLL**

---

**Lymfómové fórum 2010**

Vysoké Tatry

**Eva Mikušková**

**Národný onkologický ústav**

# Relaps

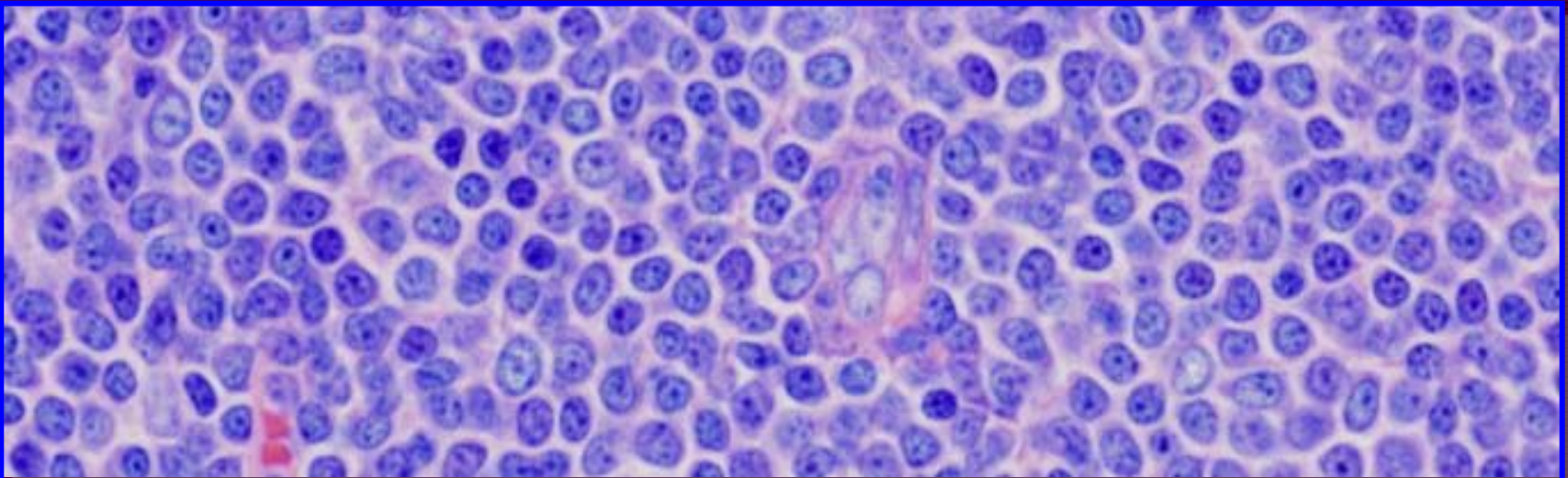
---

- **relaps** = relaps > 6 mesiacov od ukončenia antileukemickej liečby (pacient dosiahol kompletnú alebo parciálnu remisiu)
- **refraktérna CLL** = primárna progresia, zlyhanie liečby (bez odpovede, stabilizácia, úmrtie z akejkoľvek príčiny), relaps < 6 mesiacov od ukončenia antileukemickej liečby
- 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.

# Kedy liečime relaps???

---

- Liečime progredujúce a symptomatické ochorenie: platia tie isté pravidlá ako iniciálne

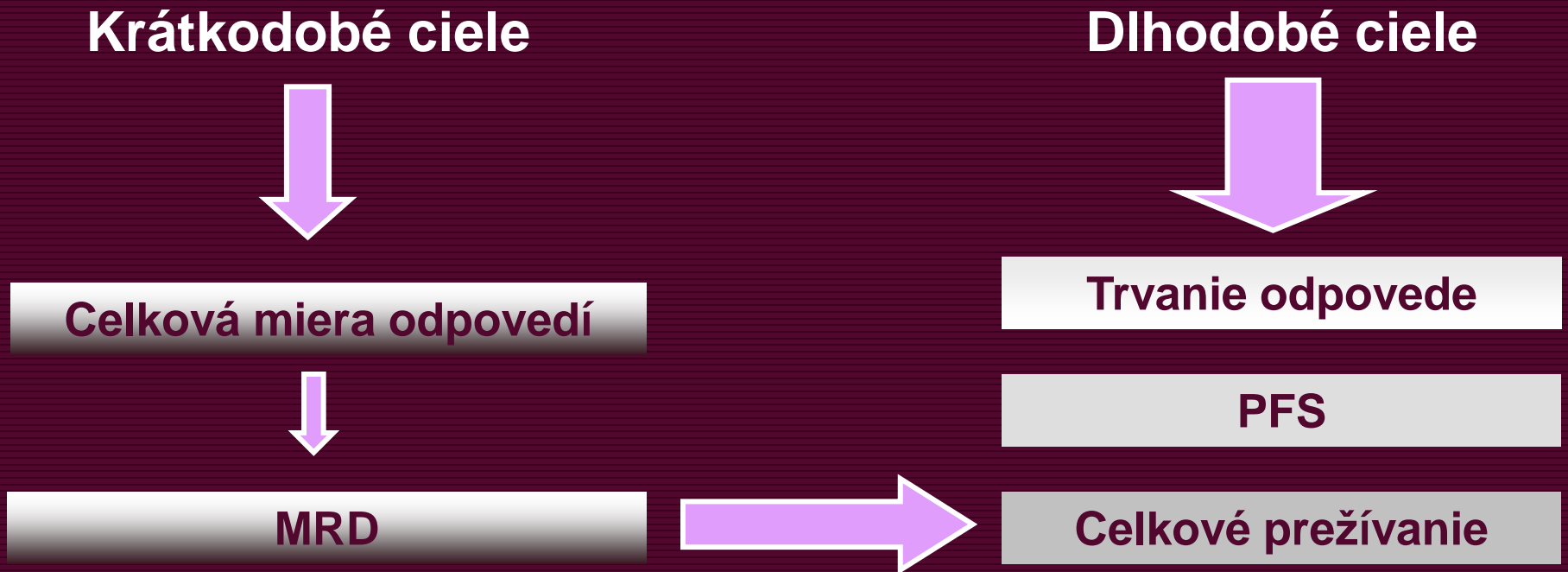


# Rozdielne prístupy k liečbe:

---

- 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
-

# Predížiť prežívanie je hlavným cieľom liečby



**MRD je prediktorom prežívania<sup>1,2</sup>**

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

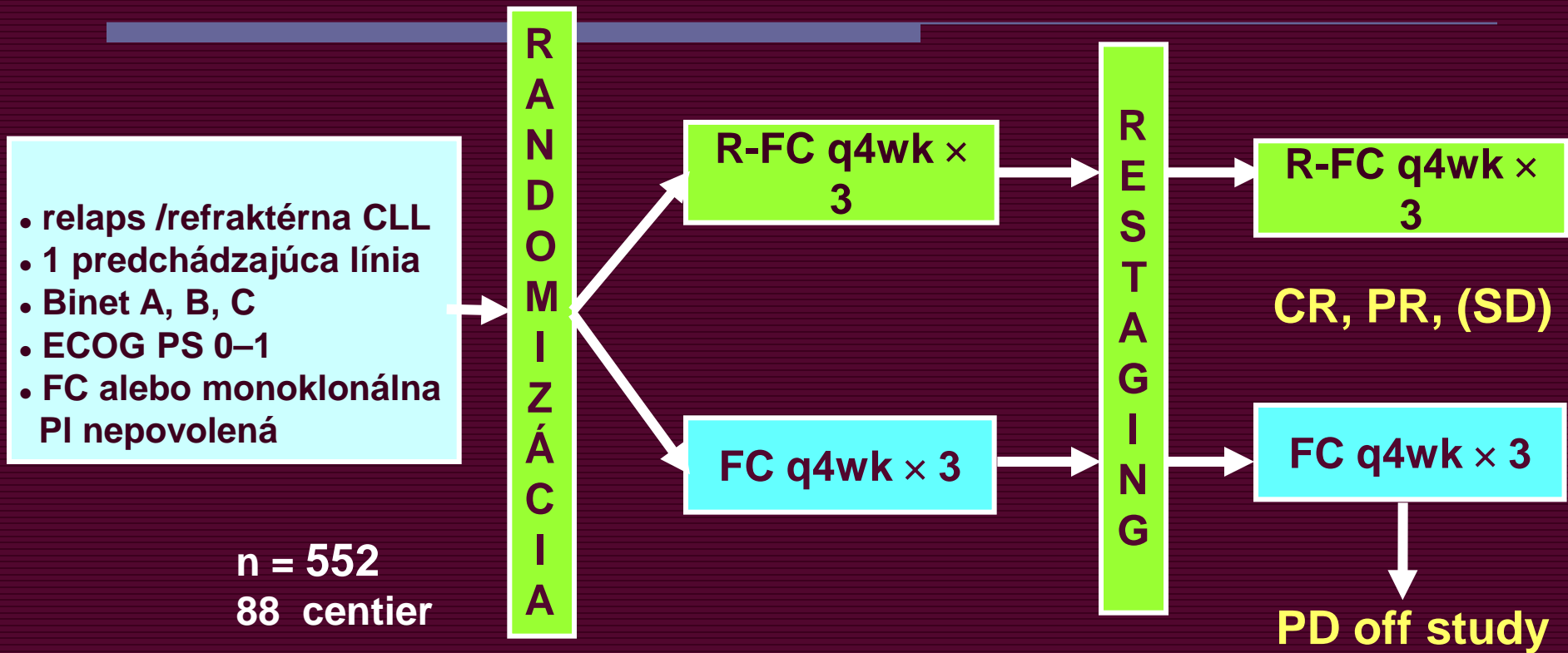
2. Bosch F, et al. *Clin Cancer Res* 2008; 14:155–161.

# Ako liečiť?

---

- Relaps predstavuje stále terapeutický problém
- CLL je záťažou pre pacienta v každom veku → žiaduce je predĺženie intervalu bez choroby
  
- Monoklonové protilátky – alemtuzumab aj rituximab potvrdili svoju účinnosť (rituximab vyššie dávky ako ostatné NHL<sup>1</sup>)
- Kombinácie:
  - S modulátormi imunity
    - rituximab + GM-CSF<sup>2</sup>; + steroidy
  
  - Monoklonové protilátky (+- CHT)
    - rituximab + alemtuzumab<sup>3</sup>
  
  - Chemo-imunoterapia
    - Kombinované režimy

# REACH: dizajn FCR vs FC



Rituximab	Fludarabín	Cyklofosfamid
Cyklus 1 - 375 mg/m <sup>2</sup> deň 0	25 mg/m <sup>2</sup> iv deň 1–3	250mg/m <sup>2</sup> iv deň 1–3
Cykly 2-6 - 500 mg/m <sup>2</sup> deň 1		

# REACH: charakteristika pacientov

		<b>FC</b> <b>n = 276</b>	<b>R-FC</b> <b>n = 276</b>
<b>Medián veku (rozsah)</b>		<b>62 (35–81)</b>	<b>63 (35–83)</b>
<b>Ženy</b>		<b>34%</b>	<b>32%</b>
<b>Binet štádium</b>	<b>A</b>	<b>11%</b>	<b>9%</b>
	<b>B</b>	<b>58%</b>	<b>60%</b>
	<b>C</b>	<b>31%</b>	<b>31%</b>
<b>ECOG PS 0</b>		<b>59%</b>	<b>61%</b>
<b>ECOG PS 1</b>		<b>41%</b>	<b>39%</b>
<b>B symptómy</b>		<b>31%</b>	<b>26%</b>
<b>Medián kreatinín klírens (ml/min)</b>		<b>79</b>	<b>77</b>
<b>β2 mikroglobulín &gt; ULN</b>		<b>78%</b>	<b>76%</b>

# REACH: prognostické faktory

		FC (%) n = 276	R-FC (%) n = 276
IgV <sub>H</sub>	nemutovaný	65	61
	mutovaný	35	39
ZAP-70	pozitívny	42	42
	negatívny	58	58
CD38+		48	57
13q-		60	56
11q-		22	21
+12		15	11
17p-		9	7
Normálny karyotyp		18	27

# REACH: stratifikačné faktory

		FC n = 276	R-FC n = 276
Medián času od diagnózy		3.7 roka	3.8 roka
Predchádzajúca liečba			
Alkylačná látka	Refraktérni	26%	27%
	Senzitívni	56%	55%
Purínový analóg		17%	16%
Alkylátor → fludarabín		1%	2%

# REACH: nežiadúce účinky G3-4

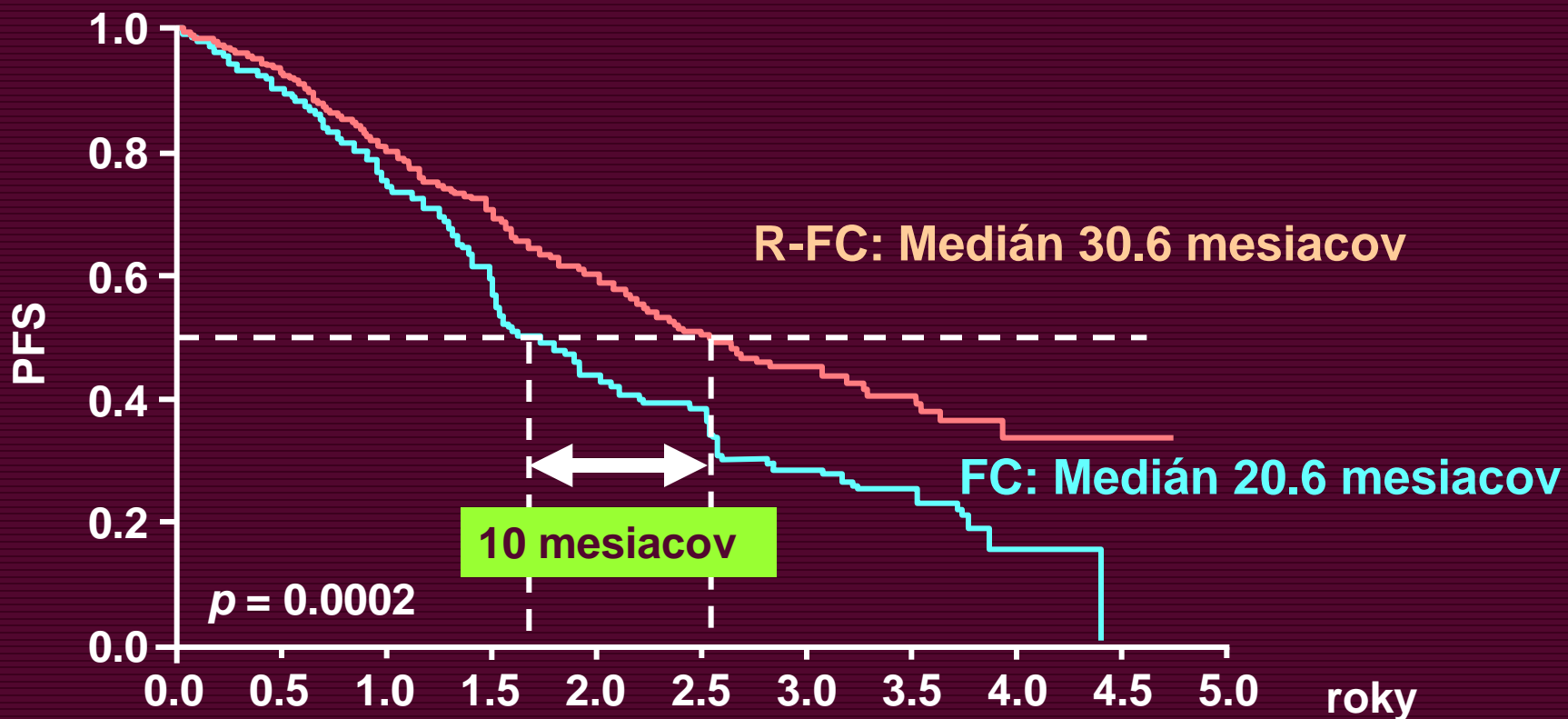
Typ	FC (%) n = 272	R-FC (%) n = 274
všetky	60	65
Spojené s infúziou (1.cyklus)	4	6
Tumor Lysis Syndróm	3	2
Neutropénia	40	42
Febrilná neutropénia	12	15
Trombocytopénia	9	11
AIHA	12	5
Infekcie	19	17
Hepatitída B	–	2
Benígne/malígne tumory	3	7

# REACH: liečebné odpovede

	FC (%) n = 276	R-FC (%) n = 276	<i>p</i>
CR	13.0	24.3	0.0007
PR/nPR	44.9	45.7	0.8642
ORR	58.0	69.9	0.0034
SD	22.1	17.0	n.d.
PD	5.4	2.5	n.d.
not evaluable*	14.5	10.5	n.d.

\*hlavne pacienti s odpoveďou, ktorí neboli konfirmovaní 2.čítaním (n.d.: not done)

# REACH: R-FC predlžuje PFS o 10 mesiacov

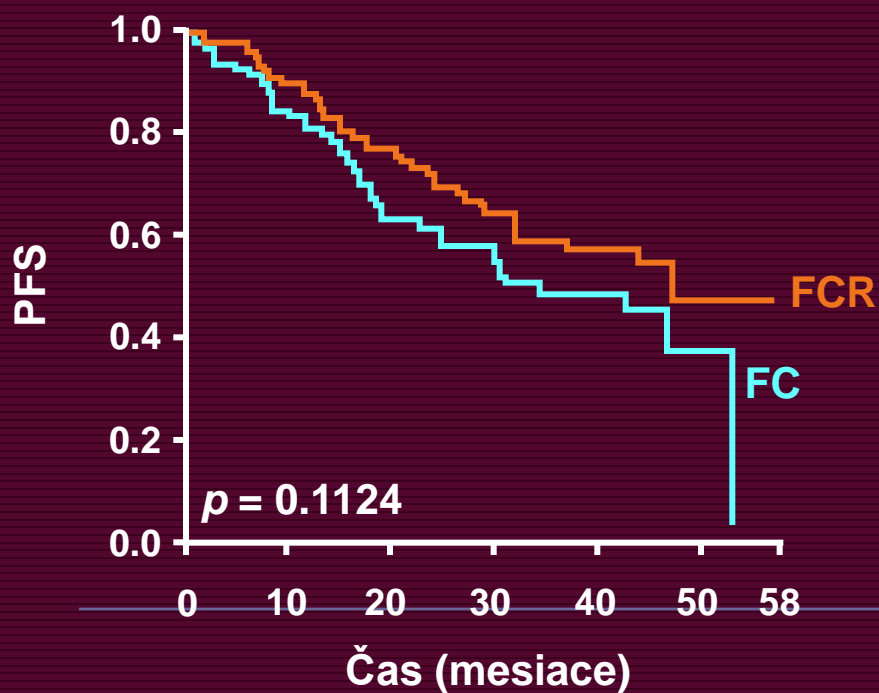


Medián sledovania 25.3 mesiacov

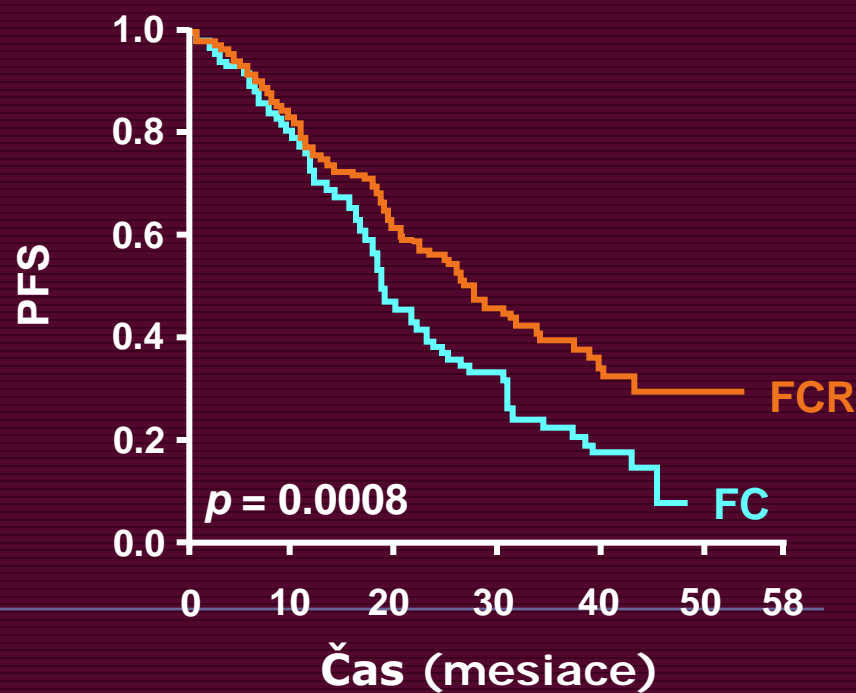
Robak T, et al. *Blood* 2008; 112:Abstract LBA-1.

# REACH: PFS a mutačný stav

VH mutovaný  
(n = 192)

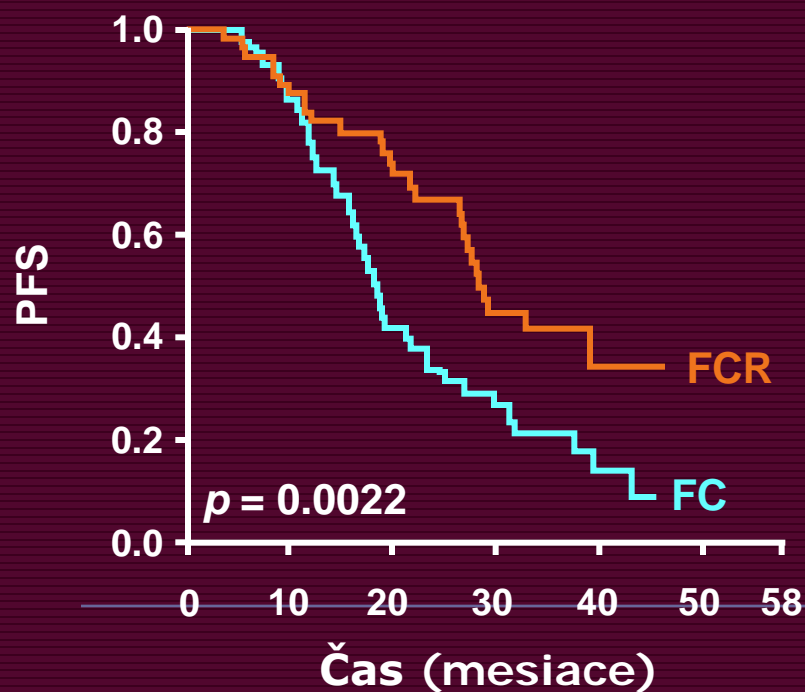


VH nemutovaný  
(n = 328)

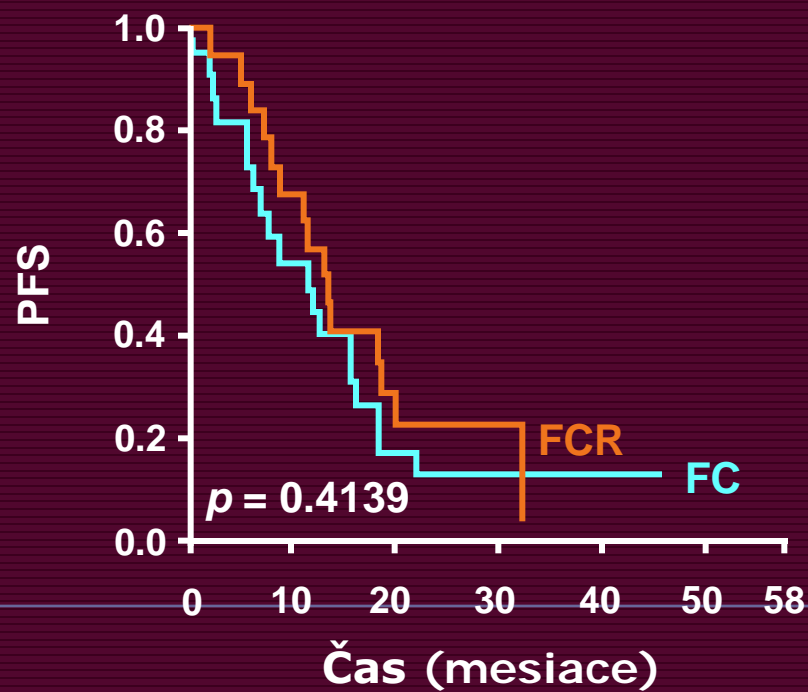


# REACH: PFS a aberácie genómu

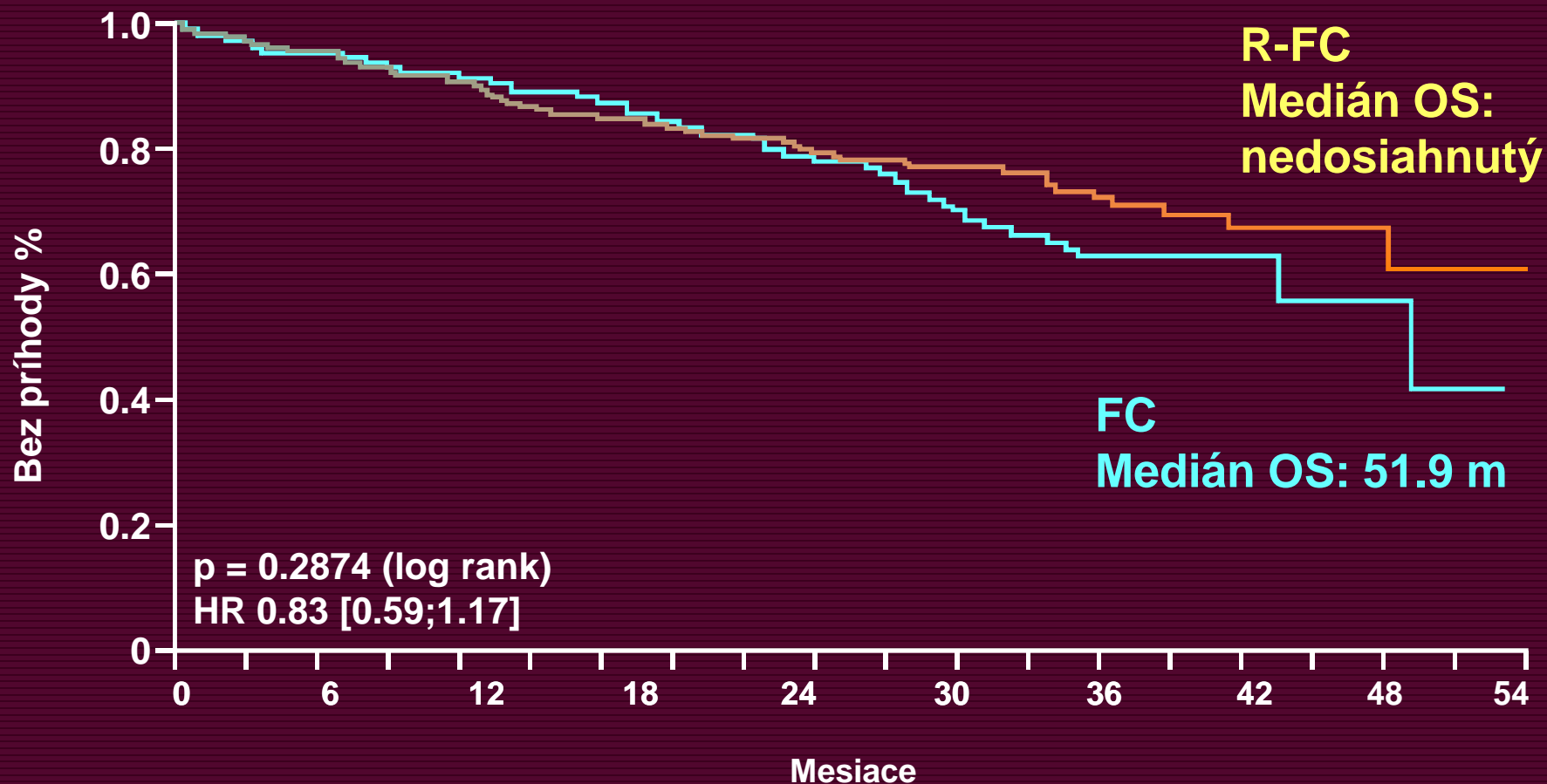
**11q-**  
(n = 115)



**17p-**  
(n = 42)



# REACH: celkové prežívanie



Medián sledovania 25.3 m

# REACH: záver

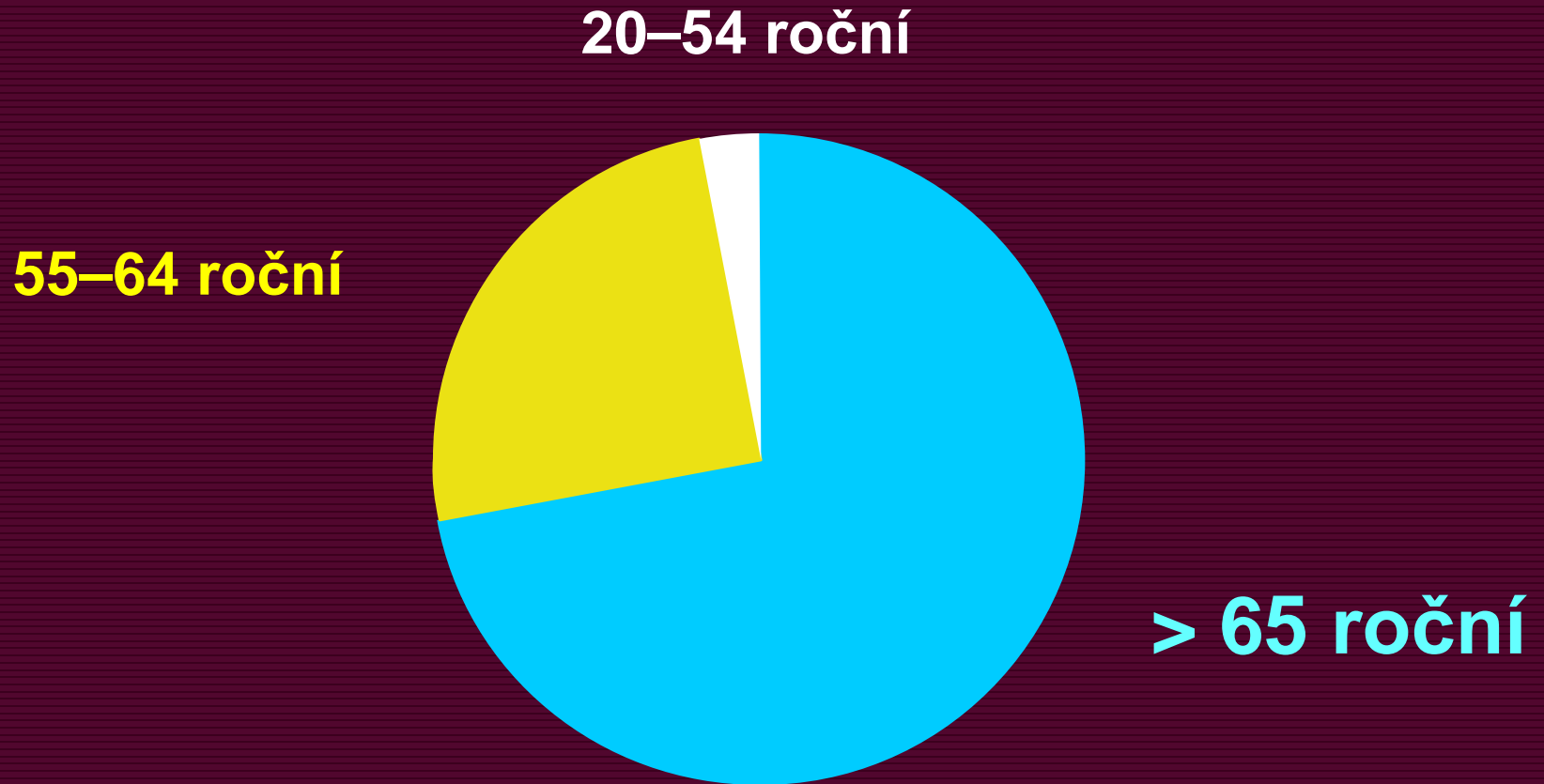
---

- rituximab významne zvyšuje účinnosť kombinácie FC (synergický efekt)
  - výsledky sú konzistentné aj v jednotlivých podskupinách a sekundárnych cieľoch – zahŕňajú aj vysoko-rizikové podskupiny
    - Binet C
    - 11q–
    - nemutovaný IgVH, ZAP-70 pozitivita
  - REACH dokázal priaznivý risk-benefit profil R-FC a etabloval rituximab ako súčasť štandardnej liečby relapsu CLL
-

# CLL je choroba vyššieho veku

SEER Report 2003

---

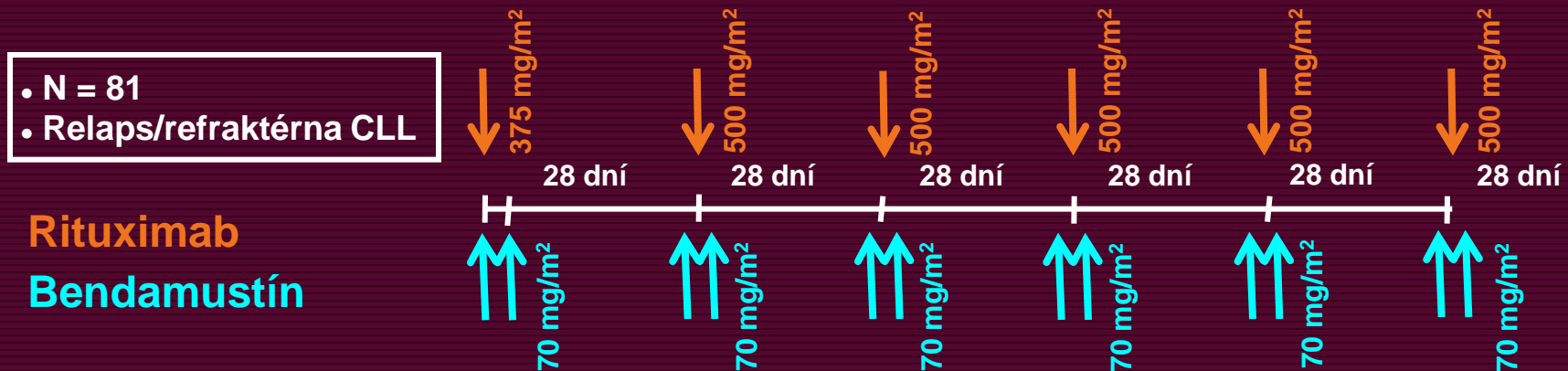


---

Optimalizácia liečby podľa komorbidity a výkonnostného stavu

# Rituximab + bendamustín pri relapse CLL (GCLLSG CLL2M)

- Bendamustín – účinný a bezpečný (Anger 1975)
- Bendamustín – synergia v kombinácii s rituximabom + výhodný profil pre pacientov nevhodných na liečbu fludarabínom<sup>1,2</sup>



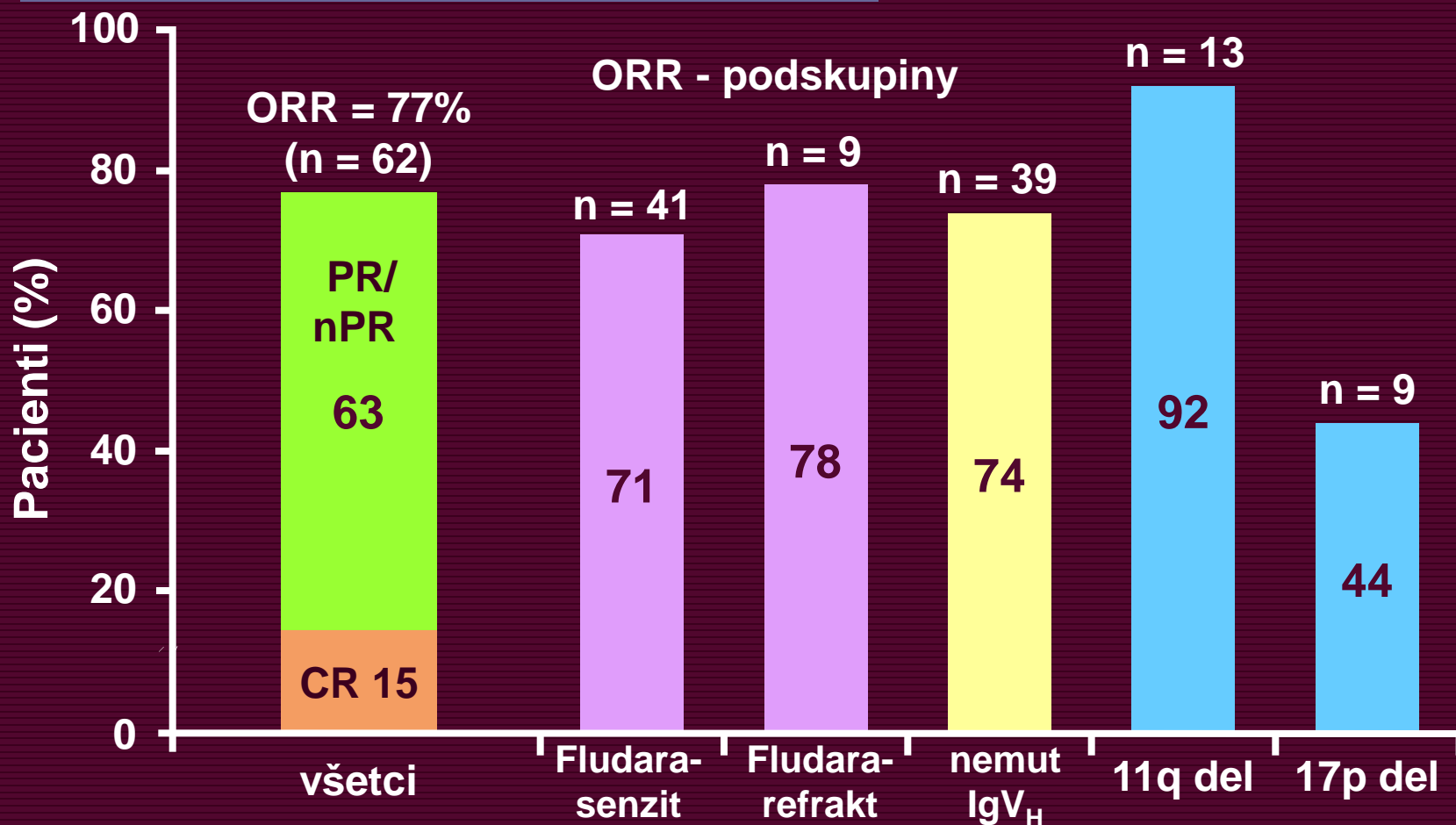
1.Knauf W, et al. Blood 2008; 112: Abstract 2091.  
2.Fischer K, et al. Blood 2008; 112:Abstract 330.

# Rituximab + bendamustín: CLL2M

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

- rituximab účinný a bezpečný v kombinácii s bendamustínom
- vysoká miera celkových odpovedí, účinnosť aj u vysoko rizikových pacientov, tolerovateľná miera nežiaducich účinkov vrátane infekcií

# Rituximab + bendamustín: CLL2M



# Porovnanie GCLLSG a REACH

	BR CLL2M	FCR REACH	PCR <sup>1</sup> (n=32)	RCC <sup>2</sup> (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.

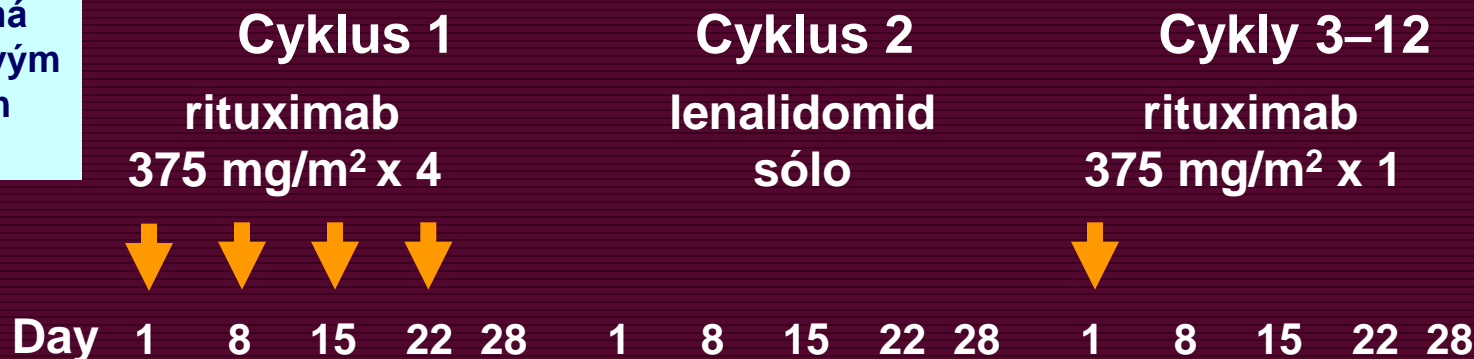
# Rituximab + lenalidomid

---

- ❑ Lenalidomid – aktívny v monoterapii relapsu CLL (ORR 32-47%)<sup>1,2</sup>
- ❑ Ovplyvňuje imunologický status – alteruje produkciu cytokínov v mikroprostredí, ↑ funkcie T-lymfocytov a NK buniek, ↓ angiogénézu
- ❑ Myelosupresívny, indukuje tumor-flare efekt
- ❑ Rituximab – málo toxický
- ❑ V kombinácii – iný mechanizmus účinku, neprekrývajúca sa toxicita

# Rituximab + lenalidomid pri relapse CLL

CLL liečená  
inic. purinovým  
analógom  
(N = 60)



Od D9: Lenalidomid 10 mg denne do progresie

- Celková dávka rituximabu: 14x
- Alopurinol 300 mg/d 1–14 deň 1.cyklu
- Bez antibiotickej alebo antivírusovej profylaxie
- Bez profylaxie hlbokkej žilovej trombózy

# Rituximab + lenalidomid pri relapse CLL

---

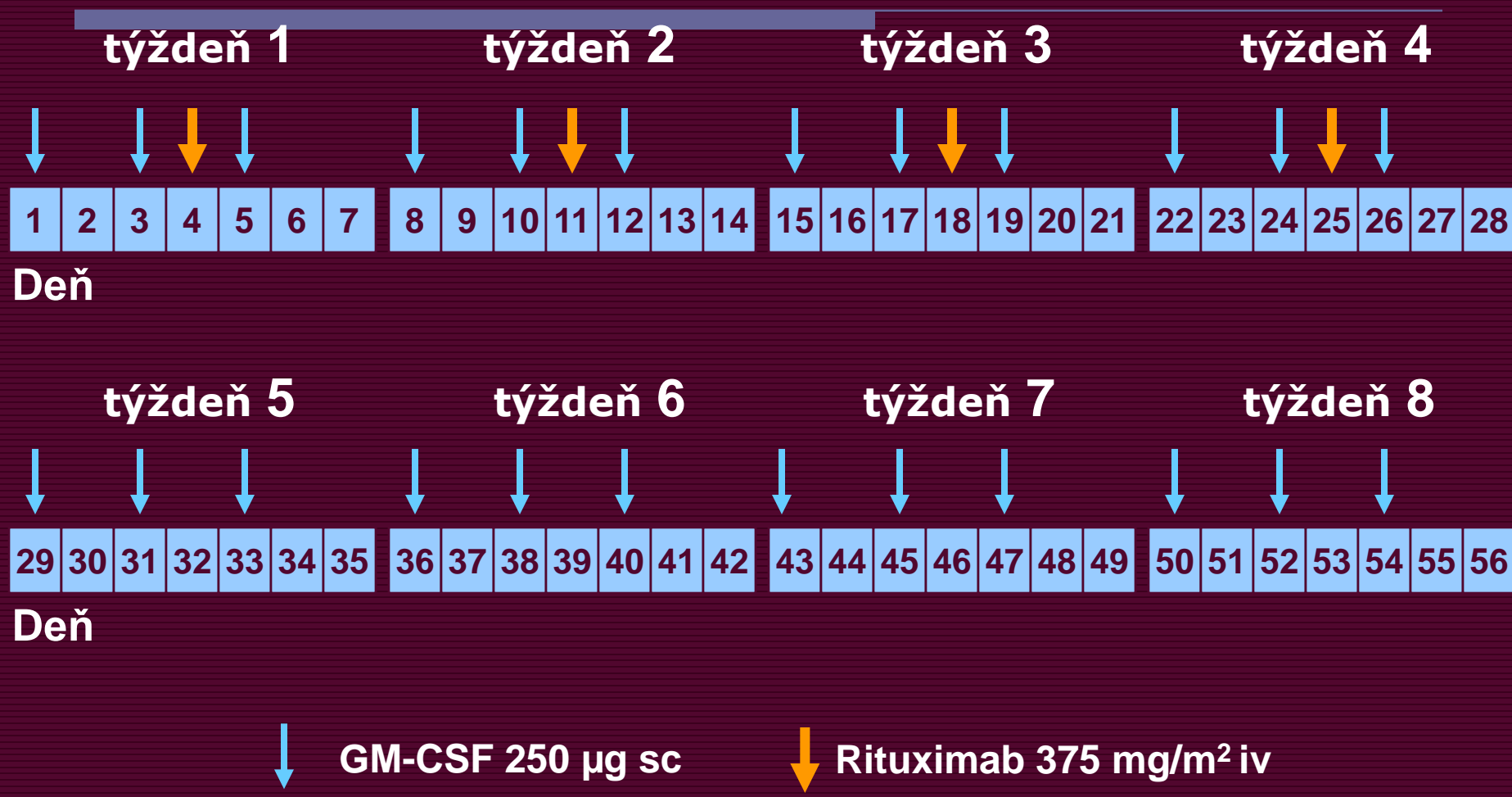
- ❑ Odpovede: ORR 64%, CR 9%, nPR 18%, PR 36%, TTF 12mesiacov
  - ❑ Odpovede ↑ ako v monoterapii
  - ❑ Rituximab redukuje tumor-flare efekt lenalidomidu
  
  - ❑ Nežiadúce účinky G3-4: neutropénia, únava, FUO, pneumónia, tumor flare
  - ❑ Myelosupresia modifikovaná podávaním rastových faktorov
  - ❑ Prebiehajú klinické štúdie
-

# Rituximab + HDMP

---

- vysoko-dávkováný metylprednisolon:
  - 1 g/m<sup>2</sup>/deň – 5dní
  - Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> 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 + GM-CSF



# Rituximab + GM-CSF: odpovede (%) podľa skupiny

	N	CR	nPR	PR	OR
Untreated, age > 70	14	7	–	79	86
Untreated, ↑ b <sub>2</sub> M	35	14	12	54	80
Previously treated	36	6	8	33	47
Total	85	9	8	50	67

→ GM-CSF zvyšuje CD20 expresiu  
a potencuje cytotoxicitu makrofágov, granulocytov a aj ADCC

# Iné kombinované režimy I

---

## □ FluCam<sup>1</sup>

- Fludarabín 30mg/m<sup>2</sup> D1-3 i.v.
- Alemtuzumab 30mg D1-3 i.v. NC D29
- ORR 83%, KR 30%, PR 52%, medián OS 35m

## □ OFAR<sup>2</sup>

- Oxaliplatina eskalácia 17,5; 20; 25mg/m<sup>2</sup> D1-4 i.v.
- Fludarabín 30mg/m<sup>2</sup> D2,3 i.v.
- Ara-c 1g/m<sup>2</sup> D2-3 i.v.
- Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> D1 (D3 1.cyklu) NC D29
- ORR pri Richterovom sy 50% (KR 20%), pri CLL 33% (KR 6%)

---

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

2.Tsimberidou AM et al. *JCO* 2008; 26: 196-203.

# Odpoovede rituximab + alemtuzumab: intermitentné iv versus cont. iv → SC

Odpoved'	Intermitentné		CI → SC	
	N	%	N	%
CR	4	8	8	25
PR	21	44	8	25
Fail	22	48	16	50

} **52%** (CR + PR for Intermitentné)  
} **50%** (CR + PR for CI → SC)

# Iné kombinované režimy II

---

## □ CFAR

- CFA 250mg/m<sup>2</sup> D3-5 i.v.
  - Fludarabín 25mg/m<sup>2</sup> D3-5 i.v.
  - Alemtuzumab 30mg/d D1,3,5 i.v.
  - Rituximab 375mg (500)/m<sup>2</sup> D2 i.v. NC D29
- 
- ORR 65%, KR 27%, PR 38%, medián OS 16m (27 pre KR, 7 pre non-responderov)

# Ofatumumab

---

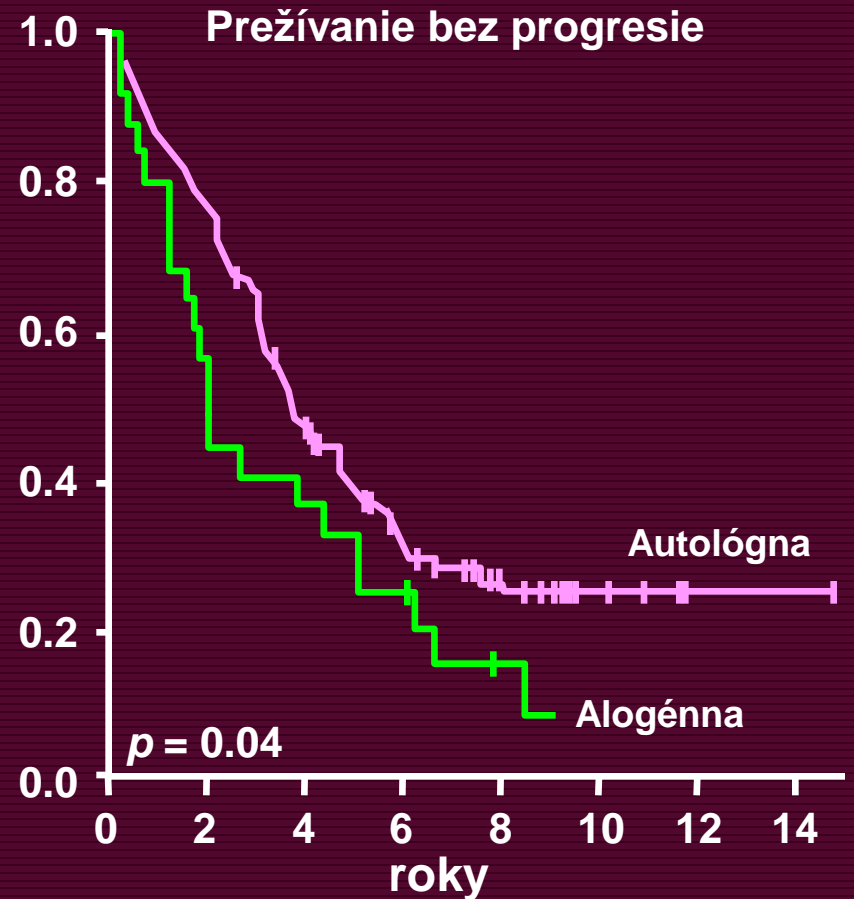
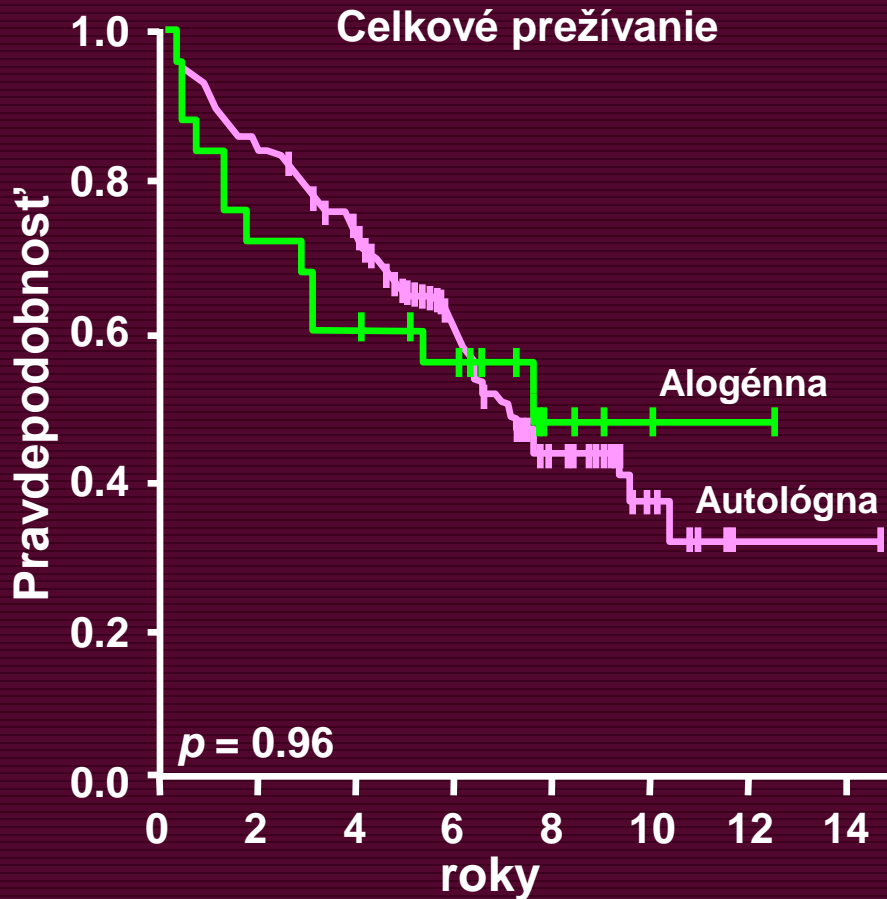
- humánna anti CD 20 – typ I
  - Väzba na malú aj veľkú kľučku epitopu – vysoká afinita, zosilňuje CDC
  
  - Skupina:
    - **„double-refraktory“** ORR 58%, PR 58%, SD 31%, mPFS 5,7m, OS 13,7m
    - **„bulky-fludarabín refraktory“** ORR 47%, PR 46%, SD 41%, mPFS 5,9m, OS 15,4m
  
  - Nežiadúce účinky: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

# Flavopiridol a „high-risk“ relaps CLL: kombinovaná analýza fáz I a II

- ORR: 55/116 (47%)
- Medián PFS (responderi: všetky rizikové skupiny): 10–12 mesiacov

	Bulky LAP (n = 85)	17p del (n = 39)	11q del (n = 47)	Complex karyotype (n = 52)
ORR n (%)	41 (48)	19 (49)	28 (60)	22 (42)

# Autológná vs alogénna TKD a CLL



# EBMT Guidelines<sup>1</sup>

---

- Pacienti refraktérni na kombináciu s purínovým analógom (zlyhanie alebo včasný relaps po liečbe → < 12 mesiacov)
- Pacienti s del 17p- → zvážiť transplantáciu v 1. kompletnej remisii
- → Relaps u „high-risk“ pacientov
- Relaps < 24 mesiacov po kombinácii s purínovým analógom alebo autoTKD
- Vhodné realizovať ako klinickú štúdiu a vo „včasnom štádiu“ ochorenia (< 2línie) → lepšie výsledky, nižšia TRM<sup>2</sup>

# Faktory podmieňajúce 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
-

# Záver I:

---

- ❑ Terapeutický koncept - individualizovaná liečba
  - ❑ Rituximab vykazuje významný synergický efekt s mnohými liekmi
  - ❑ Rituximab je štandardnou súčasťou liečby relapsu v kombinácii s FC pacientov v dobrom výkonnostnom stave
  - ❑ Alternatívu u pacientov s komorbidity predstavuje kombinácia rituximabu s bendamustinom, ev. FCR-lite
-

# Záver II:

---

- Významnú aktivitu javí aj kombinácia
    - rituximab + metyl-prednisolon
    - CFAR, FluCam, OFAR
    - pri transformácii R-CHOP, OFAR
  
  - Alemtuzumab je vhodný pri opakovanom relapse a pri klonovej evolúcii s del 17p-
  
  - U selektovanej skupiny je indikovaná alogénna transplantácia kostnej drene
-

# Záver III:

---

## Nové lieky

- Lenalidomid
  - Ofatumumab
  - Flavopiridol
  
  - GA 101
  - Lumiliximab
  - Oblimersen (Bcl-2 antisense)
-

# Ďakujem za pozornosť

