

יש מקום לטיפול כימי אימונולוגי בלוקמיה לימפתית כרונית

פרופ' אסנת בארי

מכון המטולוגי בילינסון

ספטמבר 2019

תרופות חכמות

כימו- אימונות רפיה

איברוטיניב
אקלברוטיניב
אידלליסיב
ונטוקלקס



IN

לאוקרן
ציקלופוספמיד
בנדמוסטין
פלודרבין
ביחד עם
מבטרה- ריתוקסימאב
גזיבה- אובינוטוסומאב



OUT

הסוד הוא

רפואה מותאמת אישית
להתאים לכל חולה את הטיפול שמתאים לו



לפני טיפול יש לבדוק בדיקות גנטיות להגדרת התת סוג הספציפי של ה CLL

האם המחלה היא מסוג IGHV:

□ **MUTATED או UNMUTATED** לרוב באבחנה 55% ו 45%

האם יש הפרעות בגן של p53:

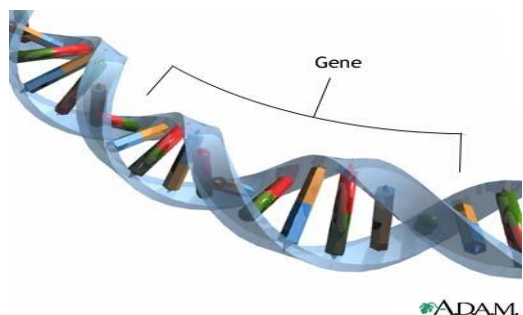
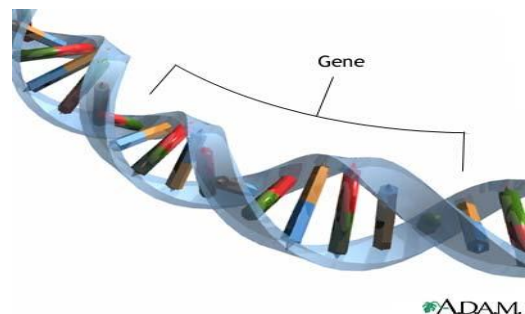
□ **17p deletion**-חסר של כרומוזום 17p

□ **האם יש מוטציות בגן שמקודד לp53**

□ **האם יש חסר של כרומוזום 11q**

כל הבדיקות מבוצעות על דגימות דם

מדובר בבדיקות מורכבות שלא נעשות בכל מעבדה ולא כולן בסל



מטופלים שעדיף שיקבלו תרופות חכמות

❖ מטופלים שקבלו בעבר טיפול כימותרפי

❖ מטופלים עם מחלה

UNMUTATED ☐

חסר של כרומוזום 17p ☐

מוטציות בגן שמקודד לp53 ☐

חסר של כרומוזום 11q ☐

לאיזה מטופלים מתאים טיפול כימותרפי

❖ מטופלים שהמחלה שלהם היא מסוג - **MUTATED**

❖ מטופלים שאין להם חסר של כרומוזומים 17p 11q

❖ מטופלים שאין להם מוטציות ב-p53



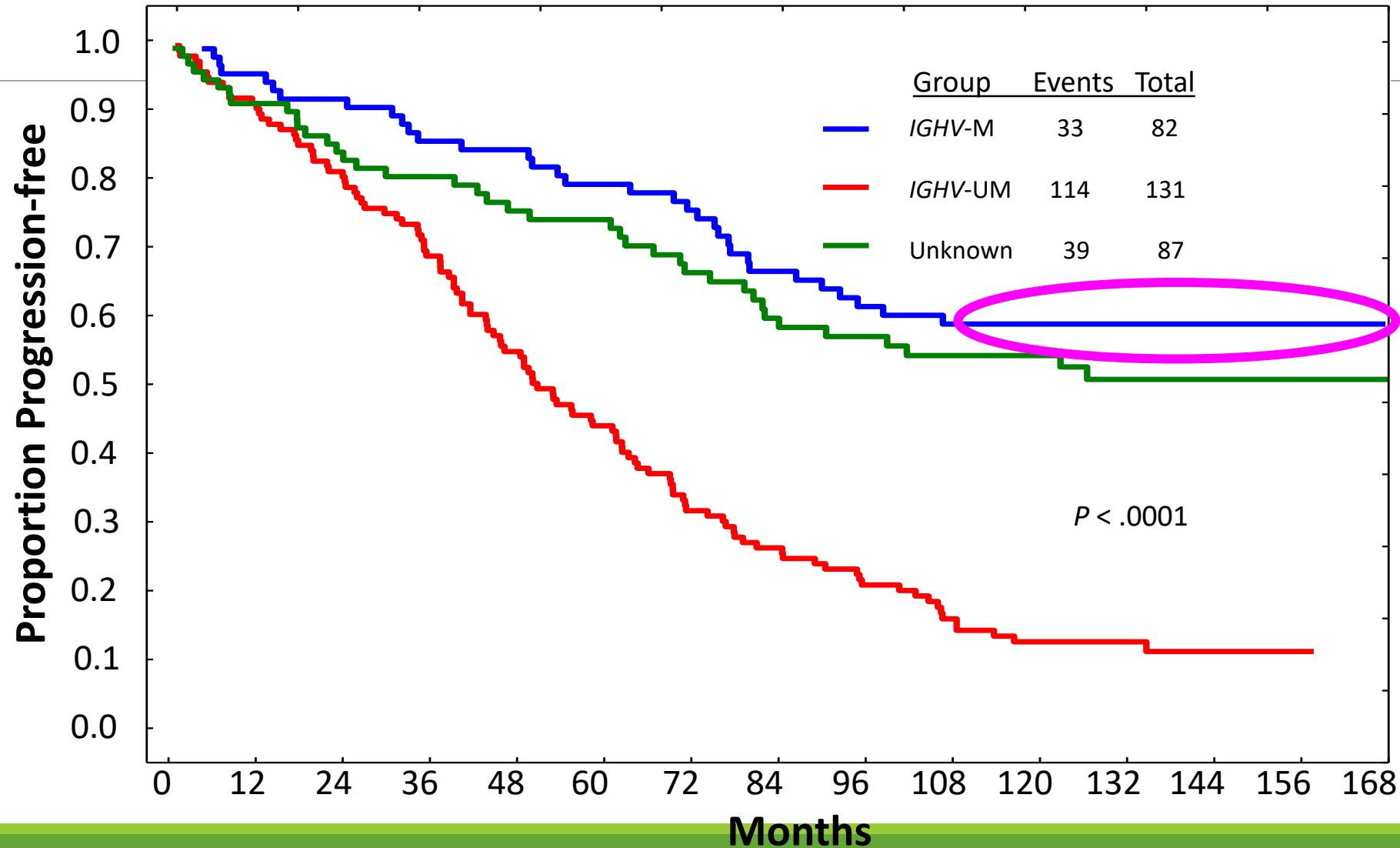
Original sequence



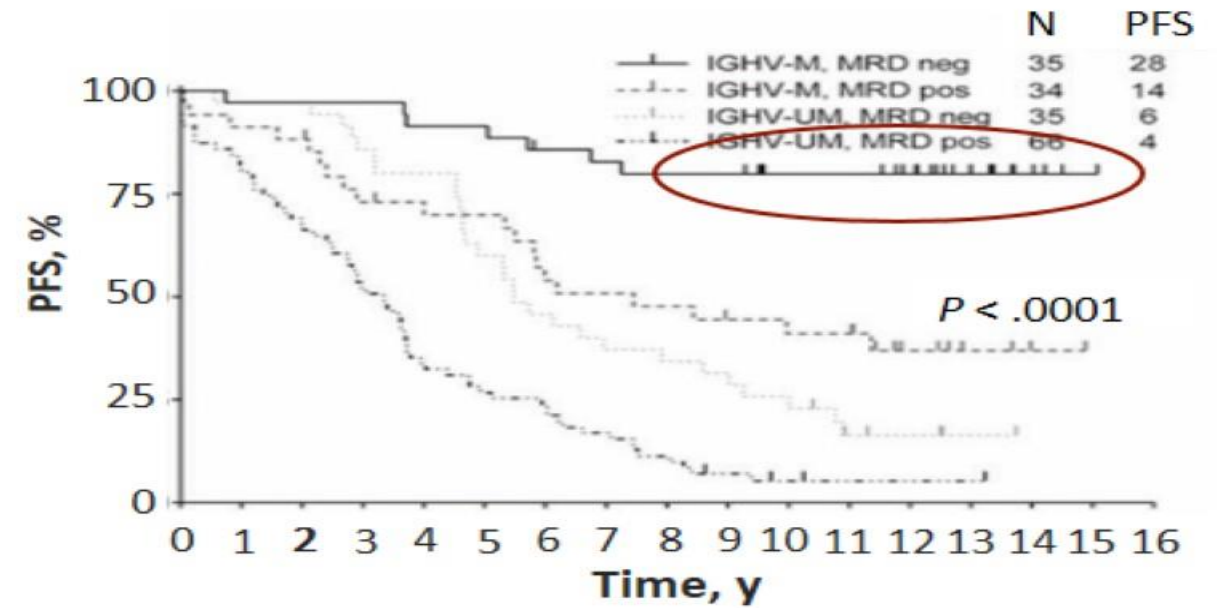
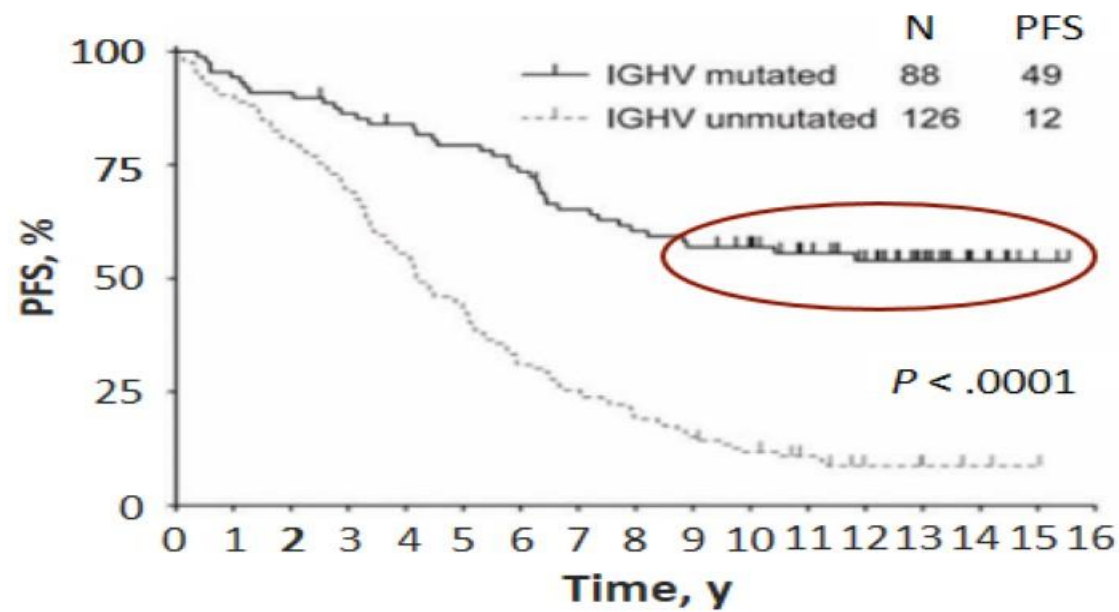
Point mutation



FCR300 in CLL: PFS by *IgHV* Mutation Status

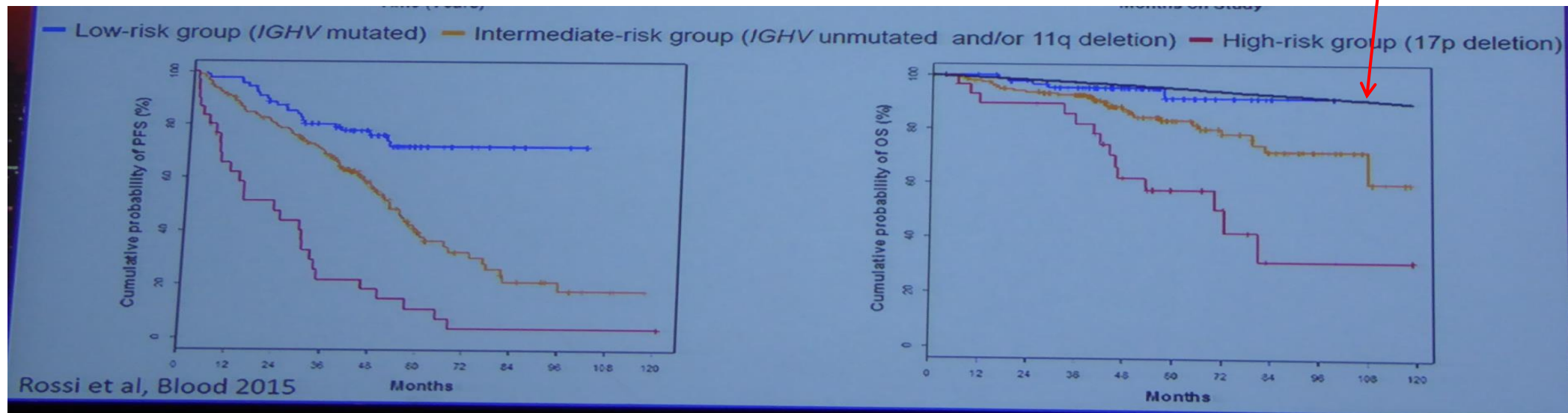


Effect of IGHV Mutational Status on PFS



חולים IGHV MUTATED דרגת סיכון נמוכה, אורך החיים כמו אוכלוסיה בריאה

IGHV mutated patients gain the greatest benefit from FCR



מחקר שמשווה טיפול FCR לאיברוטיניב ריטוקסימאב

פורסם NEJM 1.8.2019

529 מטופלים עד גיל 70 (גיל חציוני 57 שנה)

קו טיפול ראשון

קבלו או - **FCRX6** משך טיפול 6 חדשים

או 6 חדשים איברוטיניב ריטוקסימאב עם המשך איברוטיניב באופן קבוע

□ בקבוצה של חולים UNMUTATED טיפול איברוטיניב ריטוקסימאב האריך זמן ללא מחלה והאריך אורך חיים

□ בקבוצה MUTATED לא היה הבדל בין הטיפולים

תופעות לוואי קשות היו ב-80% מהחולים ב-2 הקבוצות אך זיהומים קשים היו ב-20% מחולי FCR ורק 10.5% מחולים שטופלו איברוטיניב ריטוקסימאב

Progression Free Survival: IGHV Status

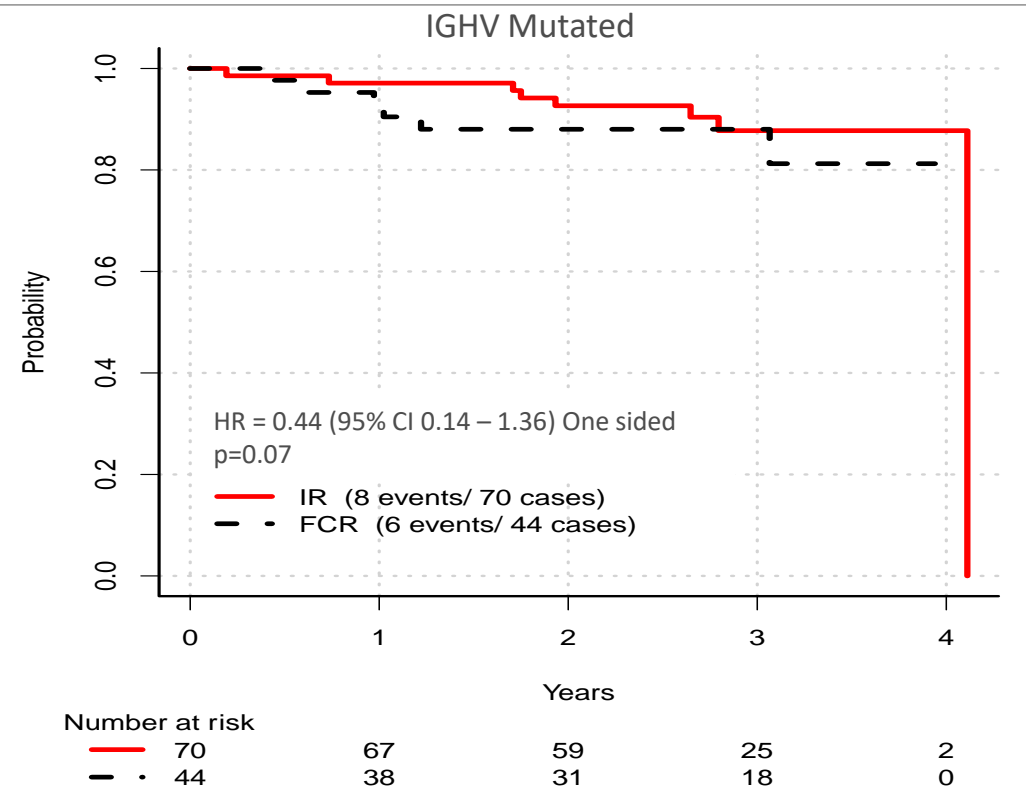
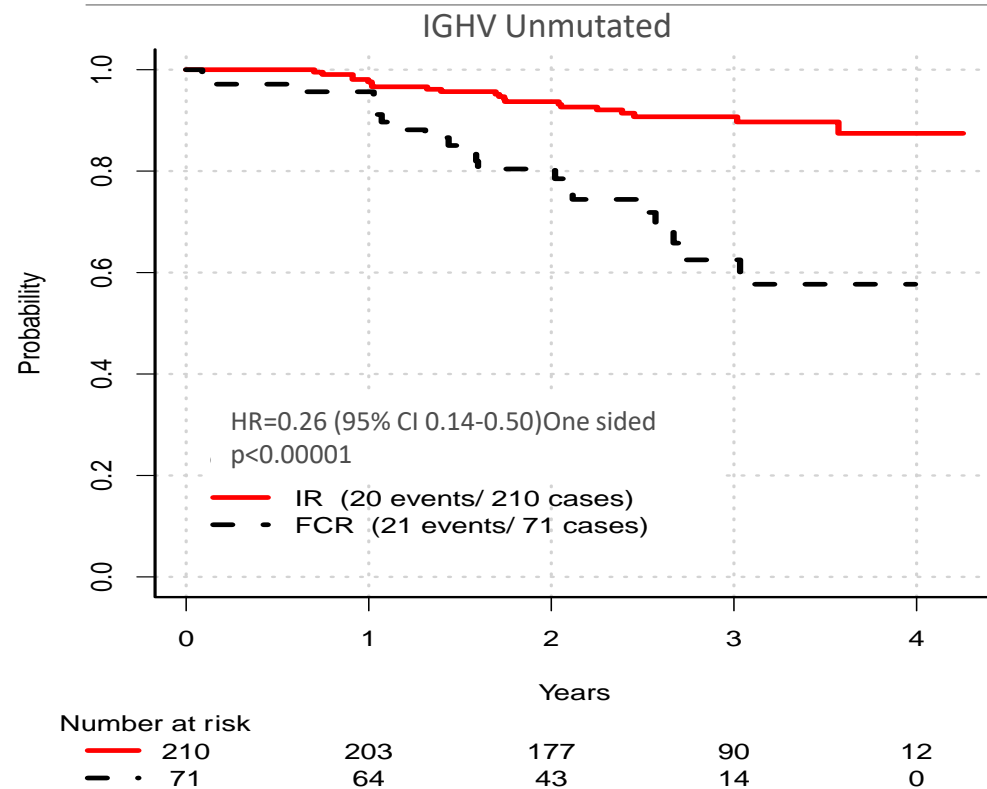


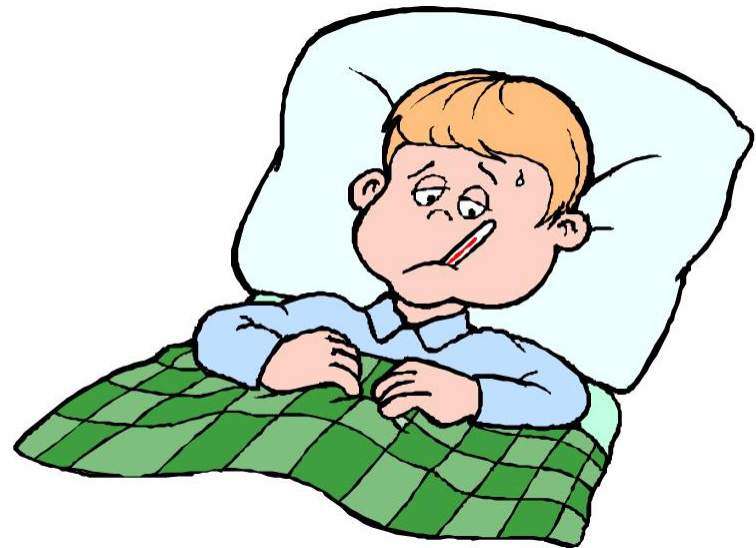
Table 2. Adverse Events of Grade 3 or Higher Reported in More Than 2% of Patients in Either Group.*

Event	Ibrutinib–Rituximab Group (N = 352)			Chemoimmunotherapy Group (N = 158)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	number of patients (percent)					
Hematologic event						
Anemia	17 (4.8)	0	0	17 (10.8)	6 (3.8)	0
Hemolysis	2 (0.6)	0	0	3 (1.9)	1 (0.6)	0
Leukocytosis	61 (17.3)	1 (0.3)	0	12 (7.6)	0	0
Lymphocyte count decreased	10 (2.8)	0	0	43 (27.2)	32 (20.3)	0
Lymphocyte count increased	77 (21.9)	0	0	12 (7.6)	0	0
Neutropenia	38 (10.8)	52 (14.8)	0	35 (22.2)	36 (22.8)	0
Platelet count decreased	9 (2.6)	6 (1.7)	0	16 (10.1)	8 (5.1)	0
White-cell count decreased	7 (2.0)	1 (0.3)	0	35 (22.2)	23 (14.6)	0
Nonhematologic event						
Infection†	28 (8.0)	4 (1.1)	1 (0.3)	9 (5.7)	5 (3.2)	1 (0.6)
Febrile neutropenia	8 (2.3)	0	0	21 (13.3)	4 (2.5)	0
Alanine aminotransferase increased	6 (1.7)	2 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	9 (2.6)	0	0	2 (1.3)	0	0
Hyperglycemia	12 (3.4)	2 (0.6)	0	8 (5.1)	0	0
Hyponatremia	11 (3.1)	0	0	3 (1.9)	0	0
Atrial fibrillation	9 (2.6)	2 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Arthralgia	17 (4.8)	0	0	2 (1.3)	0	0
Hypertension	65 (18.5)	1 (0.3)	0	13 (8.2)	0	0
Fatigue	7 (2.0)	0	0	4 (2.5)	0	0
Maculopapular rash	11 (3.1)	0	0	8 (5.1)	0	0
Diarrhea	15 (4.3)	0	0	2 (1.3)	0	0
Any event, according to worst grade	204 (58.0)	75 (21.3)	3 (0.9)	57 (36.1)	67 (42.4)	2 (1.3)

* Data include all adverse events of grade 3 or higher that occurred in more than 2% of the patients who started the assigned treatment in either group. Patients in the chemoimmunotherapy group received fludarabine–cyclophosphamide–rituximab.

† Infection included sepsis, sinusitis, skin infection, upper respiratory infection, urinary tract infection, infectious enterocolitis, lung infection, penile infection, scrotal infection, soft-tissue infection, lymph-gland infection, tooth infection, kidney infection, and catheter-related infection.

תופעות לוואי דרגה 3 ו 4 היו
בכ 80% בשתי הקבוצות,
לכל טיפול מסוג שונה



Venetoclax Obinutuzumab VS Leukeran Obinutuzumab



The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of **MEDICINE**

ORIGINAL ARTICLE

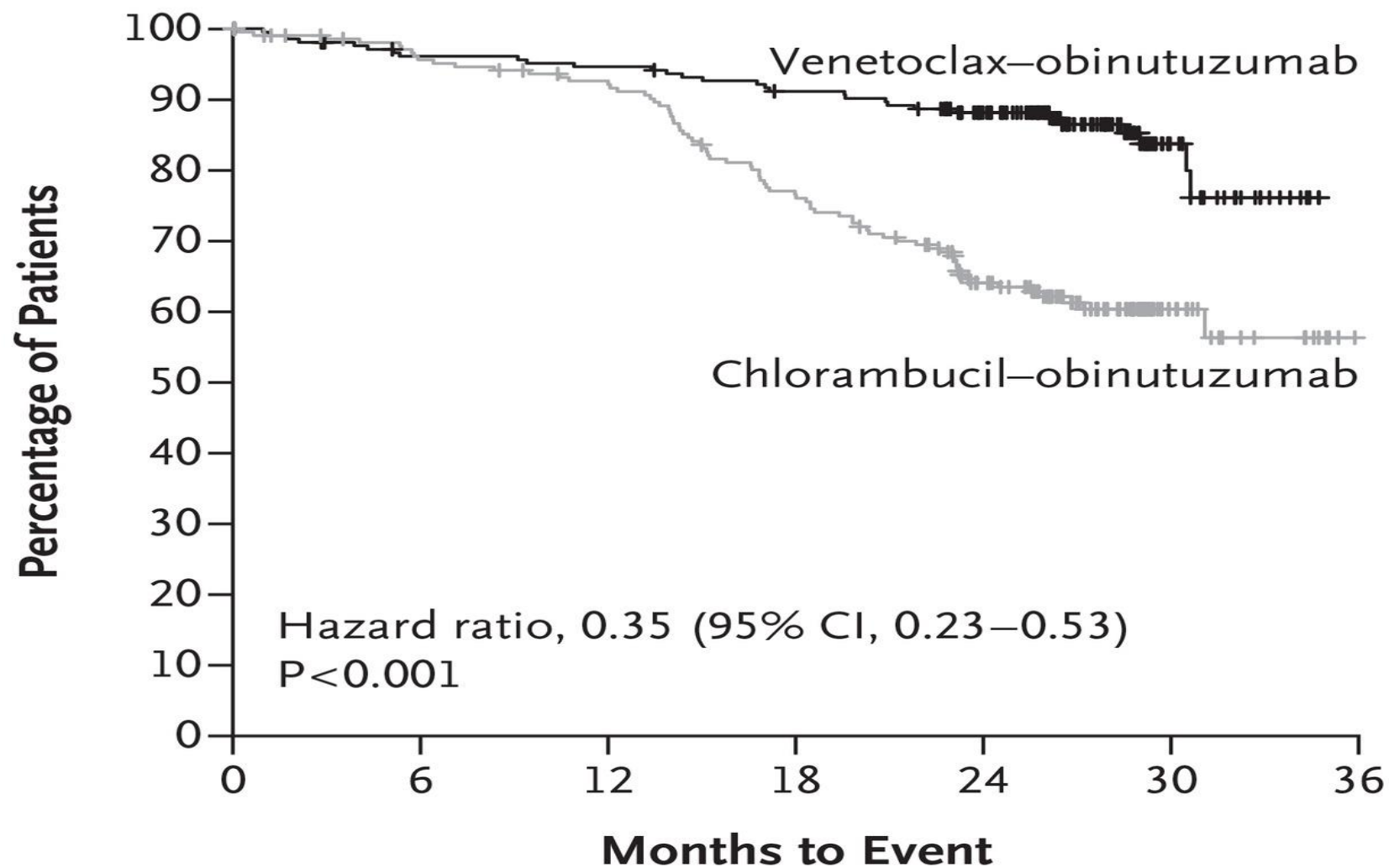
Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions

K. Fischer, O. Al-Sawaf, J. Bahlo, A.-M. Fink, M. Tandon, M. Dixon, S. Robrecht, S. Warburton, K. Humphrey, O. Samoylova, A.M. Liberati, J. Pinilla-Ibarz, S. Opat, L. Sivcheva, K. Le Dû, L.M. Fogliatto, C.U. Niemann, R. Weinkove, S. Robinson, T.J. Kipps, S. Boettcher, E. Tausch, R. Humerickhouse, B. Eichhorst, C.-M. Wendtner, A.W. Langerak, K.-A. Kreuzer, M. Ritgen, V. Goede, S. Stilgenbauer, M. Mobasher, and M. Hallek

❖ מדובר ב-432 חולים מבוגרים עם גיל חציוני של 72 שנה ומחלות נלוות
רבות

❖ שני הטיפולים ארכו 1 שנה

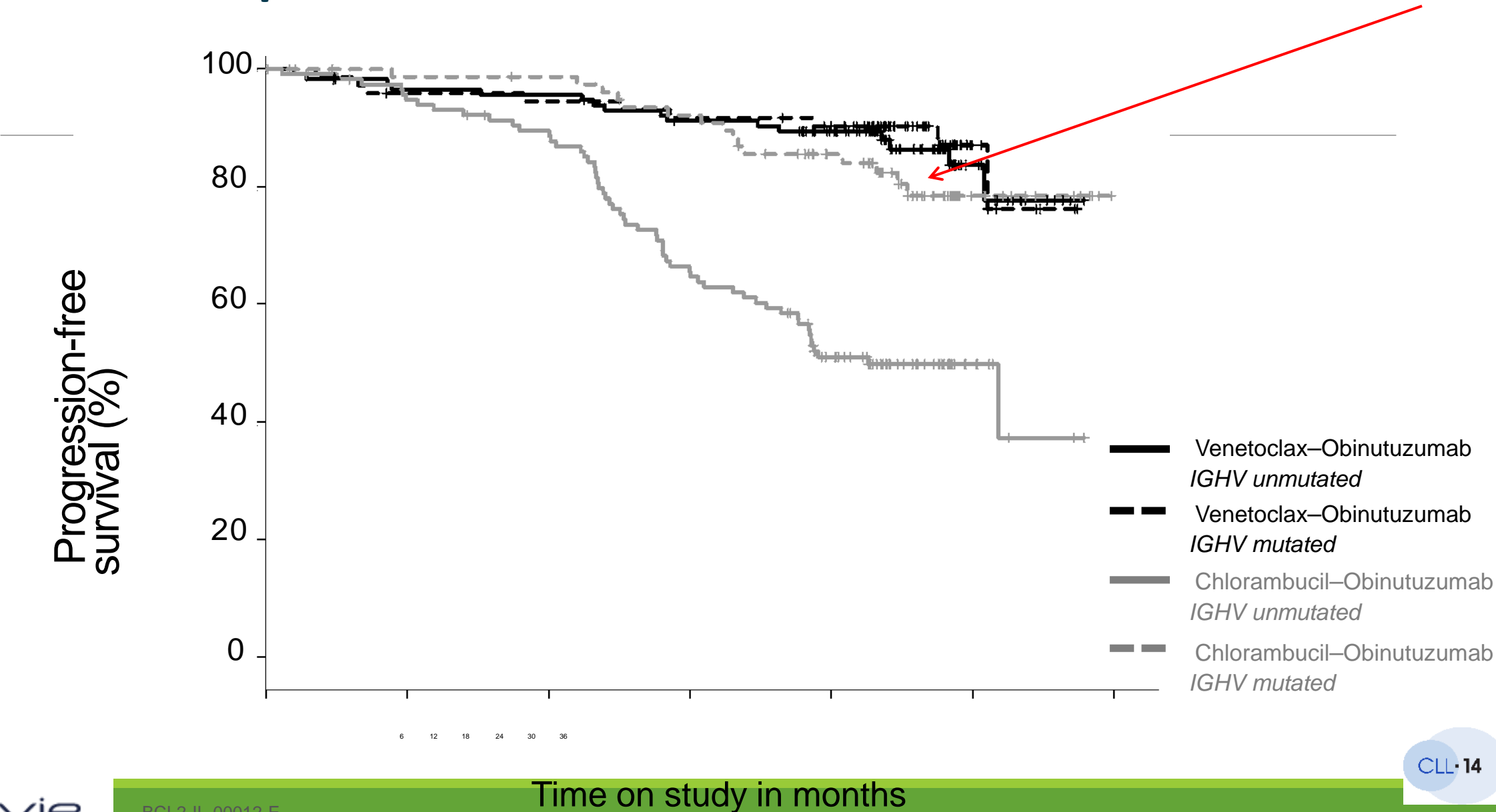
A Progression-free Survival, Assessed by Investigator



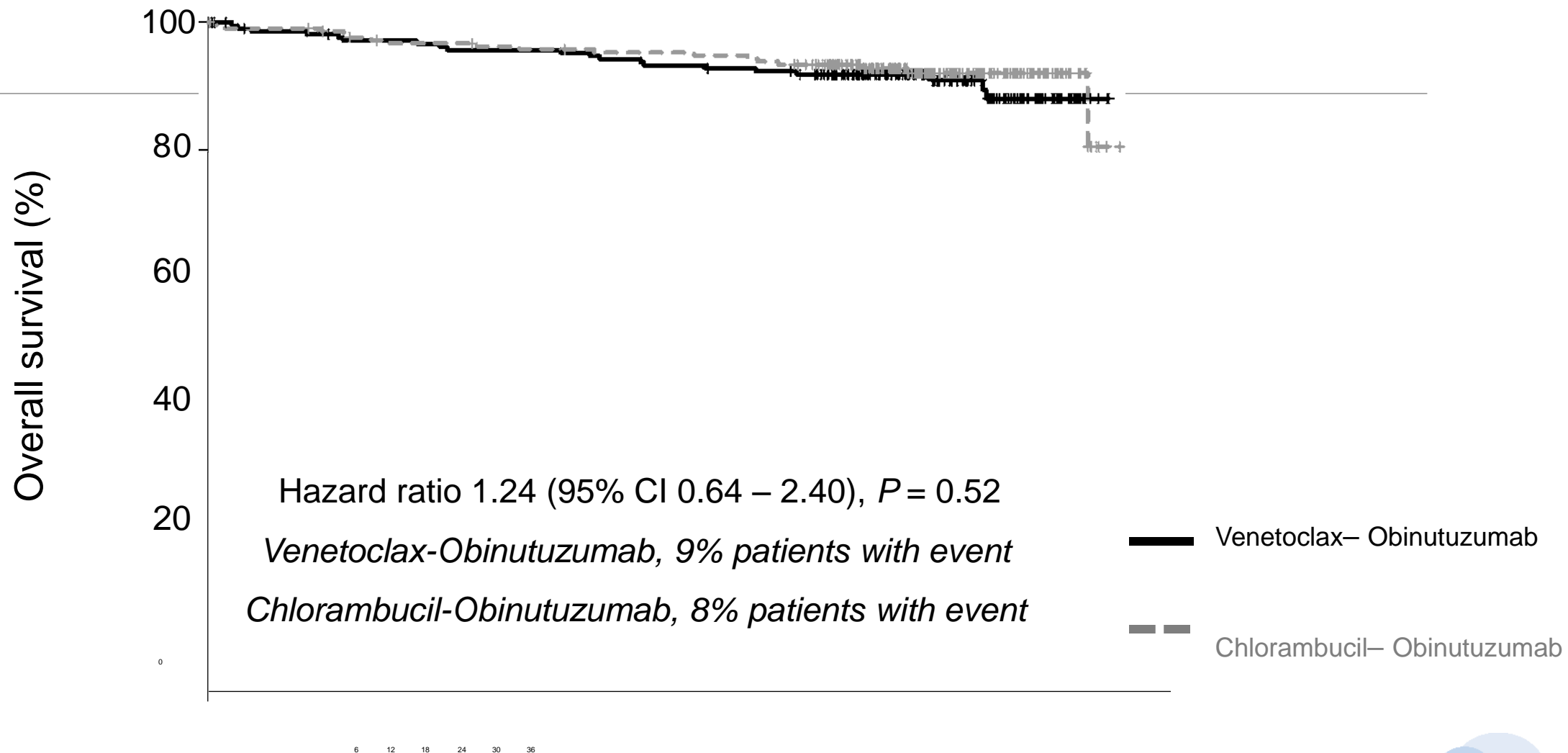
No. at Risk

Venetoclax-obinutuzumab	216	195	192	183	153	25	0
Chlorambucil-obinutuzumab	216	194	184	152	110	21	0

PFS benefit in patients with unmutated IGHV



Overall Survival



Ibrutinib and Obinutuzumab VS Leukeran and Obinutuzumab

❖ פורסם השנה The Lancet Oncology

❖ קו טיפול ראשון

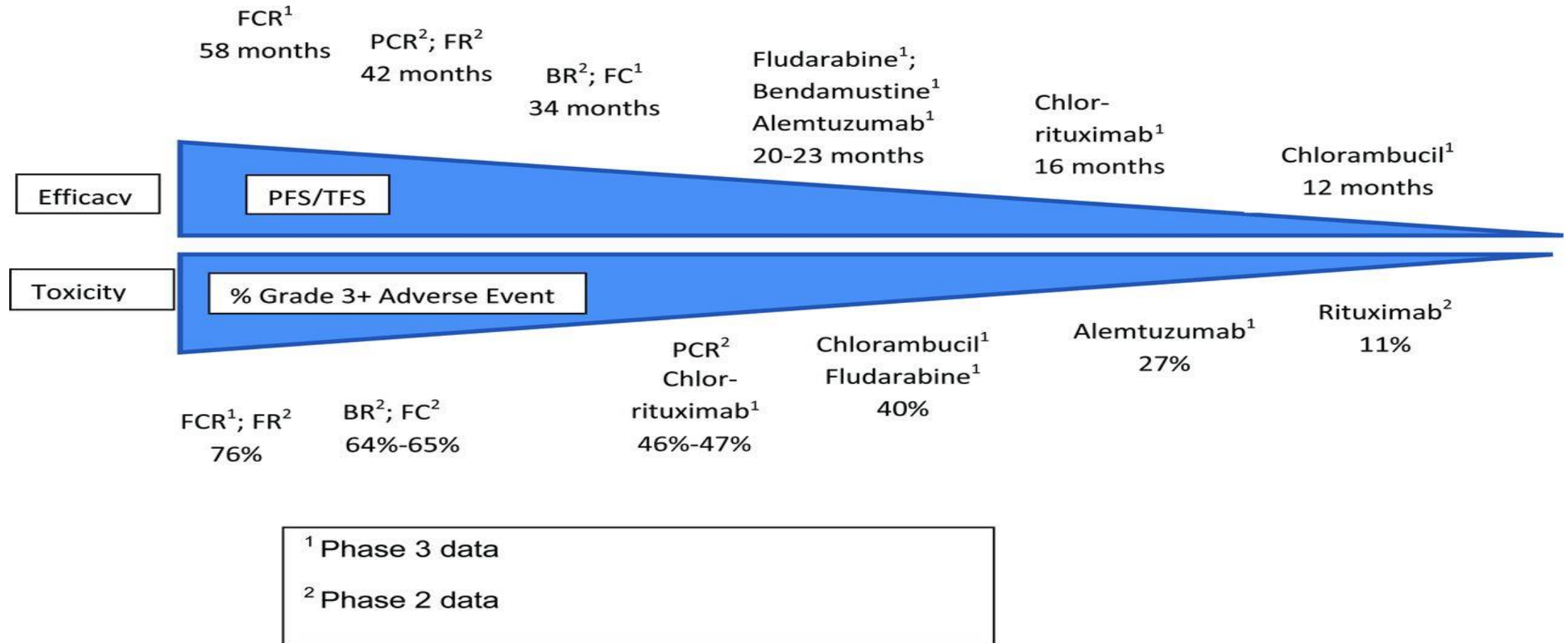
❖ 229 מטופלים מבוגרים (גיל ממוצע 71 שנה)

❖ לאוקרן אובינוטוזומאב ניתן במשך 6 חדשים

❖ איברוטיניב ניתן באופן רציף

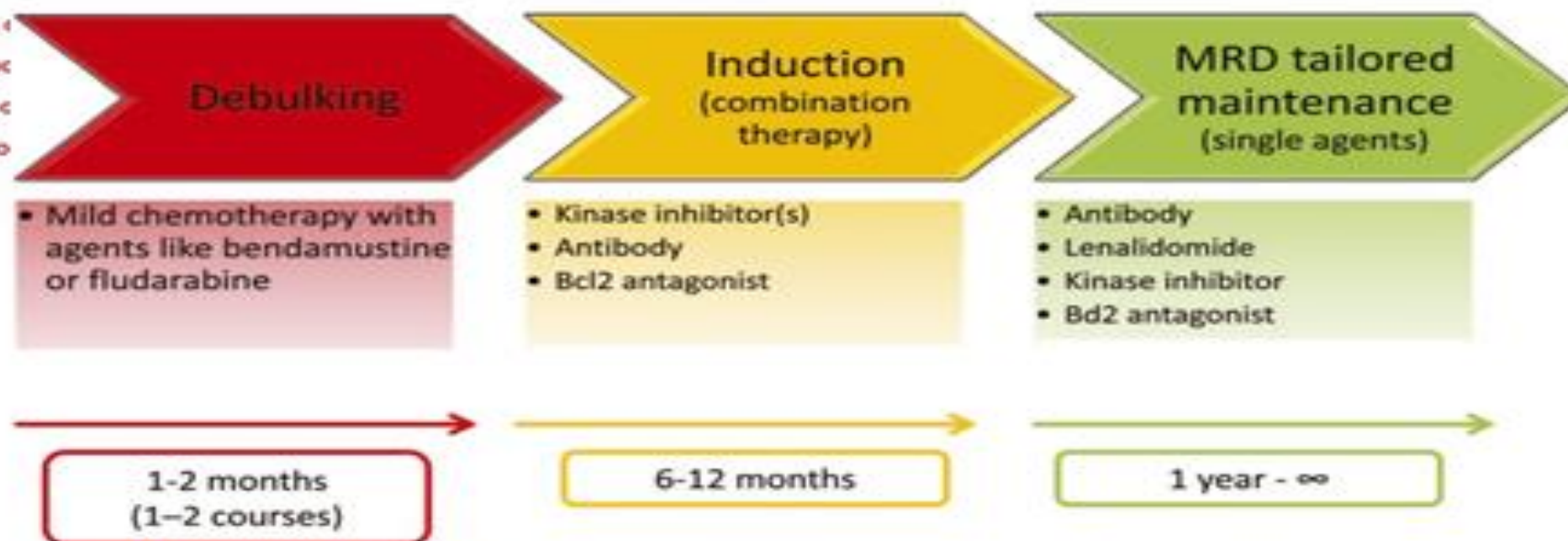
❖ בכל החולים (למעט אלו עם מחלה LOW RISK) איברוטיניב אובינוטוזומאב שיפר PFS

The tight link between efficacy and toxicity with historical CLL therapy.



Future treatment concept with novel agents.

Potential future strategies to achieve long-term control of CLL



Hallek M Blood 2013;122:3723-3734

ניתן לשלב גם
טיפול כימי עם
טיפול בתרופות
חדשות

יתרונות טיפול כימיאימונותרפי

➤ **טיפול קצר יותר-** נמשך 6-12 חדשים

טיפול באיברוטיניב הוא קבוע- נמשך שנים רבות
טיפול ונטוקלקס עם אימונותרפיה נמשך 1-2 שנים

➤ **טיפול עם ניסיון של עשרות שנים**

לאוקרן ניסיון של מעל 60 שנה
פלודרבין ניסיון של 50 שנה
איברוטיניב ניסיון 5-7 שנים
ונטוקלקס ניסיון- 5 שנים

CLL first line treatment (updated June 2019)

Stage	del(17p) or p53mut	Fitness	IGHV	Therapy
Binet A-B, Rai 0-II, inactive disease	Irrelevant	Irrelevant	Irrelevant	None
Active disease or Binet C or Rai III-IV	Yes	Irrelevant	Irrelevant	Ibrutinib or Venetoclax + Obinutuzumab or Idelalisib + Rituximab (if contraindications for ibrutinib)*
	No	Go go	M	FCR (BR above 65 years) or ibrutinib*
			U	Ibrutinib or FCR (BR above 65 years)*
		Slow go	M	Venetoclax + Obinutuzumab or Chlorambucil + Obinutuzumab or Ibrutinib*
			U	Venetoclax + Obinutuzumab or Ibrutinib or Chlorambucil + Obinutuzumab*

* Consider and discuss with patient: long-term vs fixed (6-12 m) duration therapy, lack of convincing evidence of overall survival differences, specific side effects of each therapeutic option (myelo-suppression, infections, secondary malignancies for CLL; cardiac toxicity, bleeding and autoimmune disease for Ibru; TLS and infections for Ven-Obi; autoimmune disease (diarrhea) and opportunistic infections for Idelalisib).

Figure 2. Updated treatment algorithm for CLL patients in first line indications. M = mutated; U = unmutated.

לסיכום

❖ בחולים עם מחלה MUTATED יש מקום עדיין לטיפול כימיאימונותרפי

❖ יש לשקול טיפול זה גם בחולים שמעוניינים בטיפול קצר יותר

שמעדיפים תופעות לוואי של טיפול כימי על תופעות לוואי של איברוטיניב
וונטוקלקס

❖ תקופה מרגשת לטיפול ב CLL

תודה על ההקשבה
ותודה שבאתם

