

Novinky z kongresu Evropské hematologické společnosti

Vybraná sdělení ze sekcí chronické lymfocytární leukemie a maligních lymfomů

Lukáš Smolej

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové



Finanční prohlášení o spolupráci s farmaceutickými společnostmi

Forma finančního vztahu	Společnost
Zkoušející v klinických studiích	Roche, Gilead, Janssen, AbbVie, Beigene, Acerta
Konzultant	Roche, Gilead, Janssen, AbbVie
Přednášející	Roche, Gilead, Janssen, AbbVie
Úhrada cestovních nákladů	Roche, Gilead, Janssen, AbbVie
Člen odborného poradního sboru	Roche, Gilead, Janssen, AbbVie



Chronická lymfocytární leukemie

BR vs. R-venetoklax (VR): studie MURANO

Relaps/refrakterní CLL

Max. 3 předchozí linie

včetně del 17p

n = 389

**BR (bendamustin 70 mg/m² D1–2)
à 28 dní, max. 6 cyklů**

**Venetoklax 400 mg/den po dobu 2 let
(5T eskalace dávky 20...50...100...200...400)
+ rituximab 375 mg/m² cyklus 1 D1
500 mg/m² cykly 2–6 D1 à 28 dní**

Primární cíl: PFS

Studie MURANO: důsledky přerušení/vysazení venetoklaxu

- * **Přerušeni léčby 71 % nemocných (z toho 67 % při kombinované léčbě)**
- * **Medián přerušeni 9 dnů (nejčastěji 1–7D, 45 %)**
- * **Nejčastější důvod neutropenie (43 % nemocných)**
- * **Snížení dávky venetoklaxu u 23 % nemocných**
- * **Nejčastěji snížení na 200 mg/den (58 %) či 100 mg (30 %)**
- * **Přerušeni léčby ani snížení dávky nemělo vliv na PFS či OS**
- * **Medián léčby venetoklaxem při předčasném ukončení (ne progrese):
11 měsíců**
- * **Předčasné ukončení veneto spojeno s kratším PFS (HR 5,98; $p < 0,0001$)**
- * **K hodnocení vlivu na OS nebyl dosud dostatečný počet událostí (úmrtí)**

G-CLB vs. G-venetoklax: studie CLL14

Neléčená aktivní CLL

s komorbiditami

CIRS > 6

nebo

C krea < 70 ml/min

n = 432

G-CLB 28denní cykly

**Obinutuzumab 1000 mg i. v. cyklus 1 D1, 8, 15; C2–6 den 1
Chlorambucil 0,5 mg/kg p. o. dny 1 a 15, 12 cyklů**

VG

**Obinutuzumab 1000 mg i. v. cyklus 1 D1, 8, 15; C2–6 den 1
+ venetoklax 400 mg den p. o.* , 12 cyklů**

***Po klasickém navýšení dávky v úvodu 20...50...100...200...400 mg**

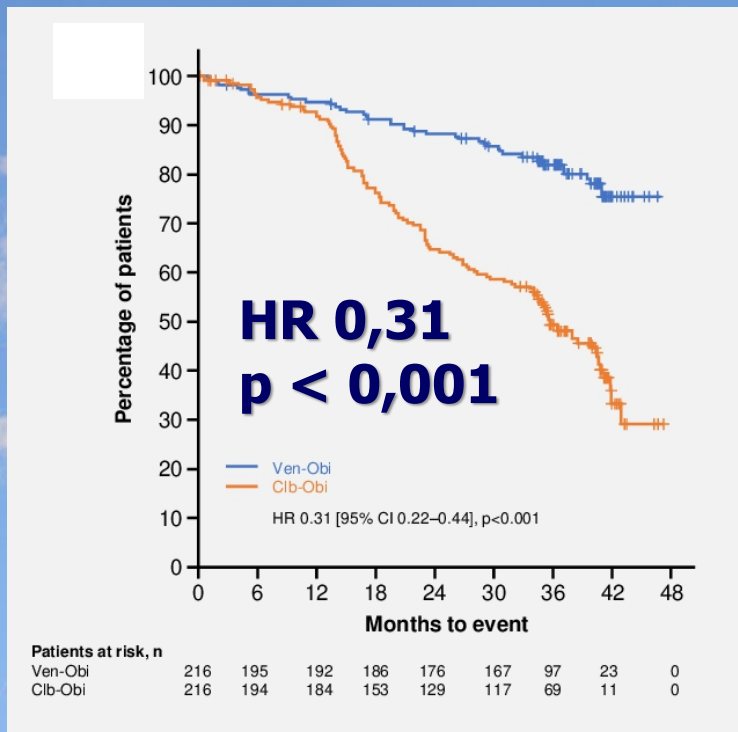
Crossover neumožněn

Primární cíl: PFS

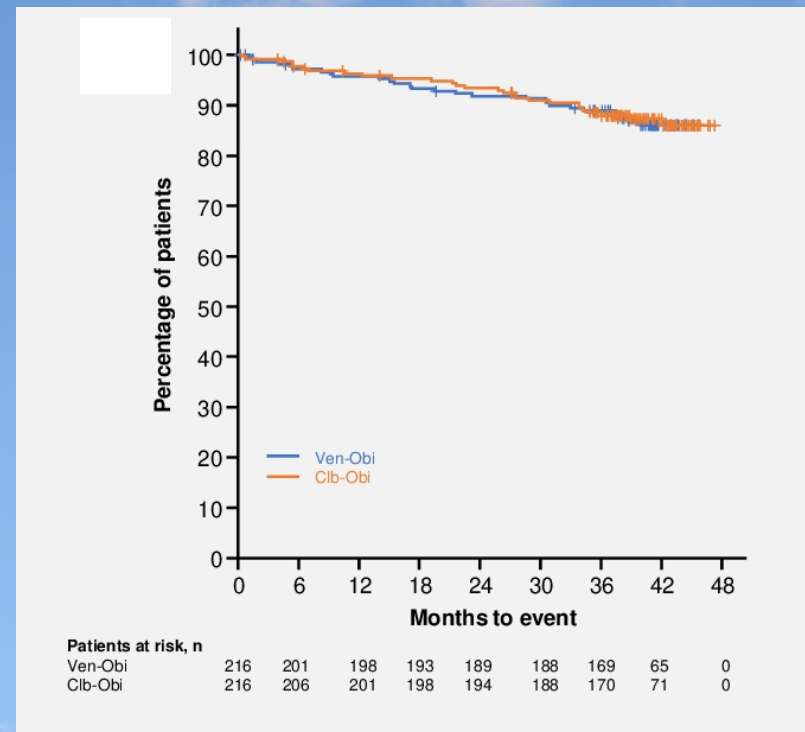
**Fischer, et al. N Engl J Med. 2019
Al-Sawaf, et al. EHA 2020, abstrakt S155**

Aktualizovaná analýza studie CLL14

Období do progrese



Celkové přežití

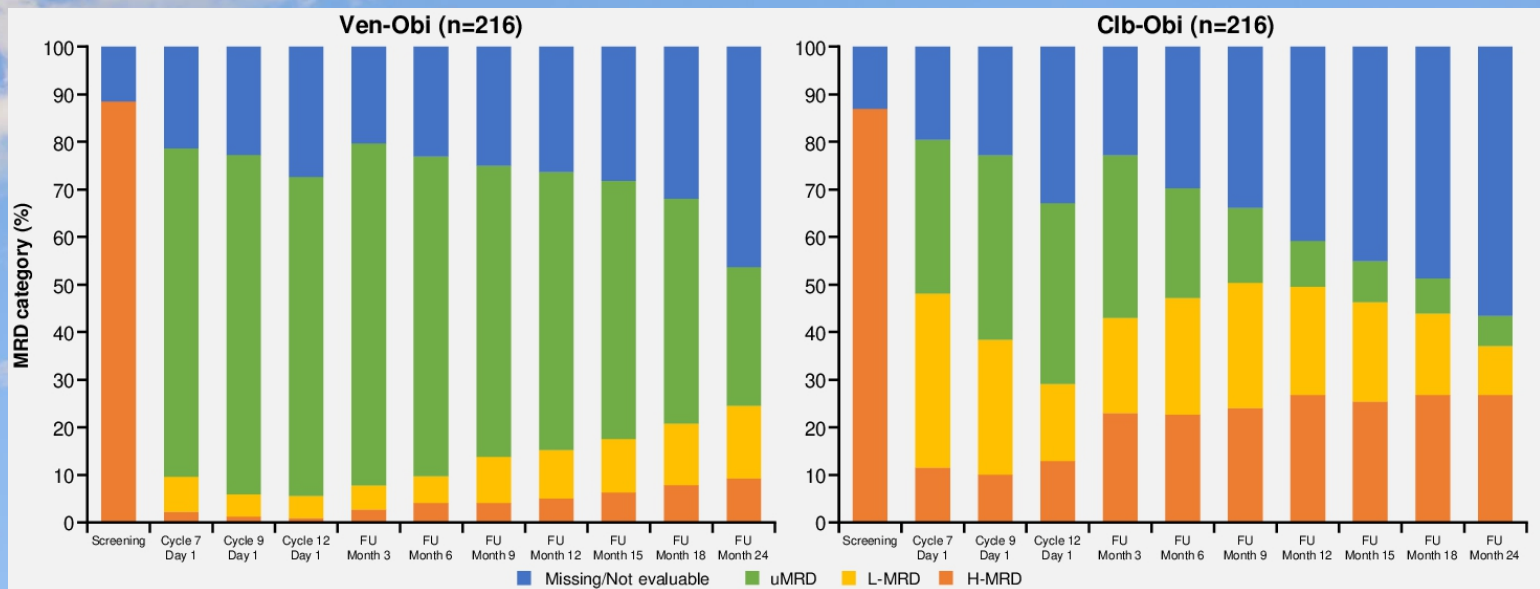


Medián sledování 40 měsíců

Aktualizovaná analýza studie CLL14

Minimální reziduální nemoc (detekce ASO PCR)

- * 3 měsíce po léčbě MRN negat. u VG 76 vs. 35 % G-CLB
- * 18 měsíců po léčbě 47 vs. 7 % MRN negat.
- * Dosažení negativity MRN spojeno s prodloužením PFS



Aktualizovaná analýza studie CLL14

Druhé primární malignity

- * VG 17 % vs. G-CLB 10 %**
 - * zejména nemelanomové kožní TU n = 17 vs. 15**
 - * maligní melanom n = 7 vs. 3**
 - * další solidní nádory n = 10 vs. 3**
- ⇒ nutné další sledování výskytu!**

Ibrutinib + venetoklax: studie CAPTIVATE

Neléčená aktivní CLL

Věk < 70 let, ECOG 0–1

n = 164

**Ibrutinib 3 měsíce
poté ibru + VEN* (12 měs.)**

***Po klasickém navýšení dávky
v úvodu 20...50...100...200...400 mg**

**Vyšetření
MRN**

MRN negat.

Ibrutinib vs. placebo (dvojitě zaslepeno)

MRN pozit.

Ibrutinib vs. ibrutinib + venetoklax

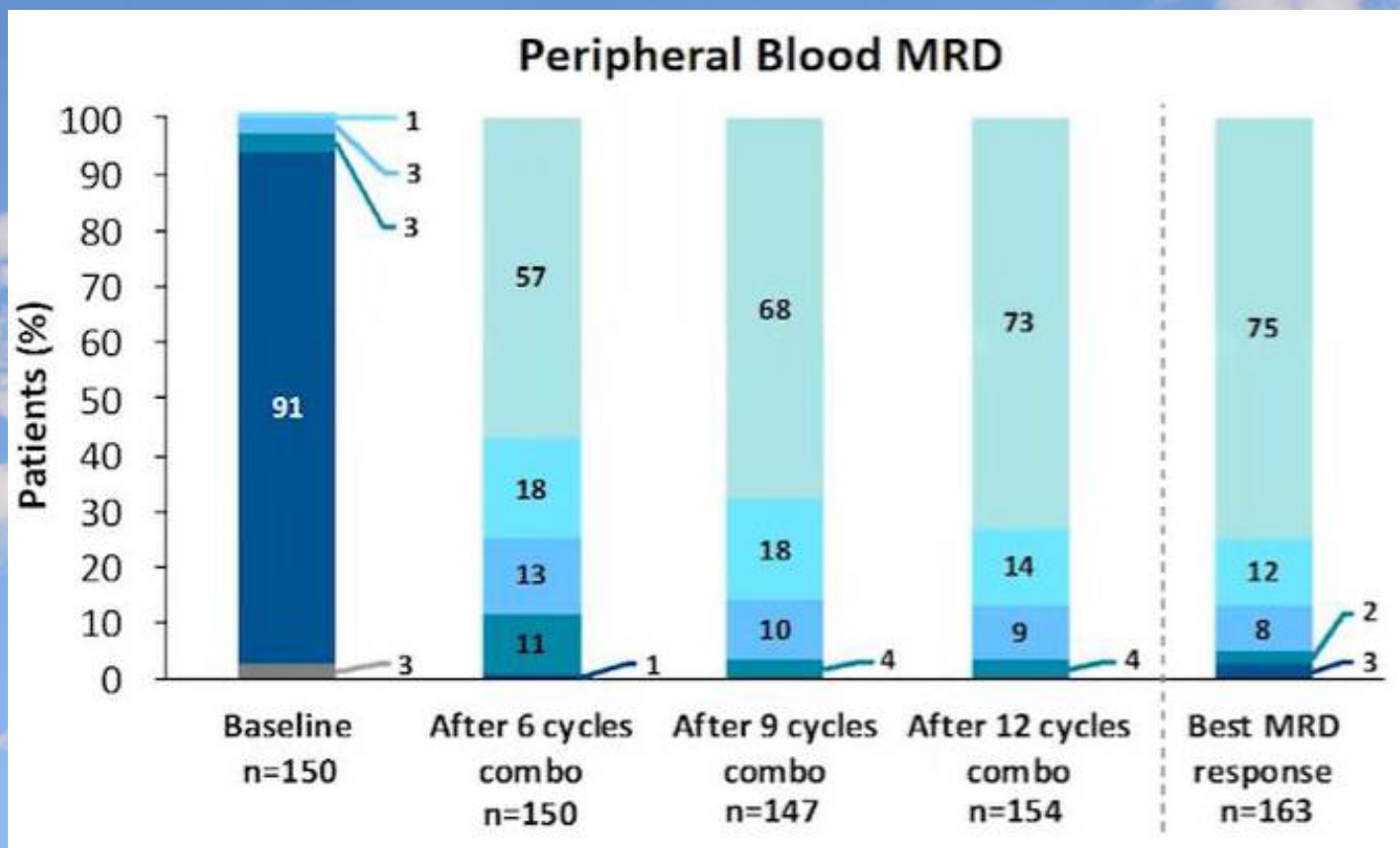
CLL: studie CAPTIVATE

- * **Medián věku 58 let, Rai III/IV 32 %**
- * **Porucha TP53 20 %, nemutované IGHV 59 %**
- * **90 % nemocných dokončilo 12 cyklů ibru + VEN**
- * **90 % nemocných s vysokým rizikem sy rozpadu nádoru (TLS) přešlo do nízkého/středního rizika po 3 měsících léčby ibrutinibem**
- * **82 % nemocných zahájilo VEN ambulantně**

CLL: studie CAPTIVATE

Minimální reziduální nemoc (MRN)

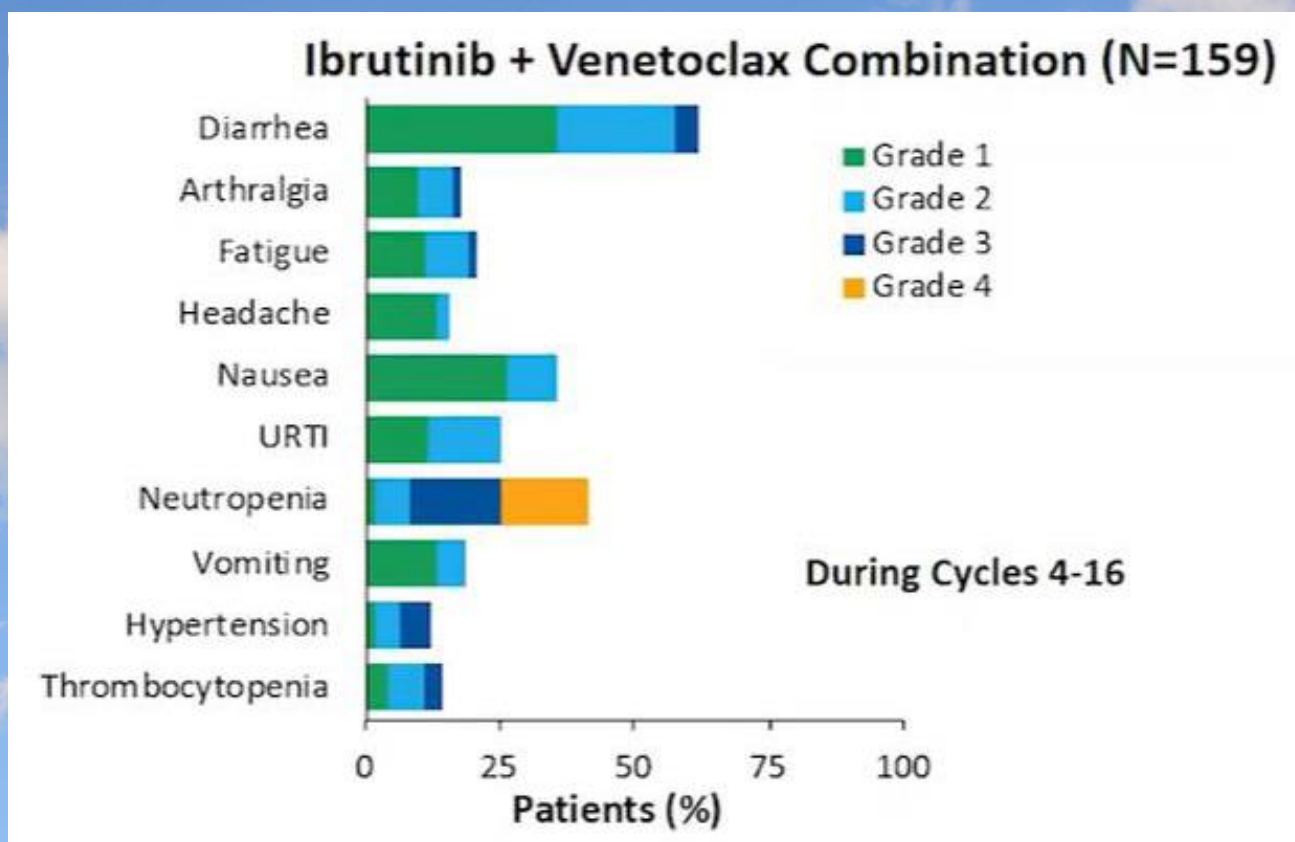
* 75 % negativních v krvi, 72 % ve dření



CLL: studie CAPTIVATE

Profil toxicity – kombinovaná léčba

* Nejčastější NÚ 3.–4. stupně: neutropenie



Studie CLL-2 GIVE

- * Studie fáze II, 1. linie při poruše TP53
- * Obinutuzumab + ibrutinib + venetoklax
- * G 6 cyklů, VEN od C1D22 12 cyklů à 28 dní
- * Ibru od C1D1 do C15 (MRN negat.) či C36 (MRN+)
- * n = 41, medián věku 62, medián CIRS 3
- * ORR/CR: 92/59 %
- * Negativita MRN v periferní krvi 81 %
- * Závažná neutropenie a infekce: 44 a 20 %
- * Laboratorní TLS 10 %, fibrilace síní 12 %

Hodgkinův lymfom

Klasický Hodgkinův lymfom: studie HD17

Klasický HL

18–60 let

Časná stadia

s nepříznivou prognózou

n = 1100

**2 × eskalovaný BEACOPP + 2 × ABVD
+ radioterapie 30 Gy involved field
nezávisle na PET**

Randomizace 1 : 1

**2 × eskalovaný BEACOPP + 2 × ABVD
Vynechání radioterapie při negativním PET
(Deauville skóre < 3)**

Neinferiorní studie, primární cíl: PFS

Aktuální analýza studie HD17

- * Medián sledování 45 měsíců
- * Medián PFS 97 vs. 95 %, rozdíl PFS 2,2 měsíce,
 $p = 0,12$
- * Celkové přežití v 47 měsících stejné (99 vs. 98 %)
- * Pouze 2 nemocní zemřeli na Hodgkinův lymfom
- * Pouze 1 nemocný zemřel na komplikace léčby
- * Přežití obdobné jako v normální německé populaci
- * Vynechání radioterapie na základě PET by mělo být novým standardem léčby

Klasický Hodgkinův lymfom: studie Keynote-204

Klasický HL
**Relaps po autologní
transplantaci**
či nevhodní k autoSCT
ECOG 0–1
n = 304

**Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg i. v. à 3 týdny
do progrese či nepřijatelné toxicity**

Randomizace 1 : 1

**Pembrolizumab 200 mg i. v. à 3 týdny
do progrese či nepřijatelné toxicity**

Pembrolizumab: anti PD-1 monoklon. protilátka
Primární cíl: PFS

Pembrolizumab u R/R HL

- * Medián počtu dávek pembrolizumabu 15 vs. 7 (BV)
- * Pembrolizumab prodloužil PFS vs. brentuximab vedotin
- * Medián 13 vs. 8 měsíců; HR 0,65; $p = 0,0027$
- * ORR/CR: 66/25 vs. 54/24 %
- * NÚ: hypotyreóza 16 % pembro, neuropatie 18 % BV
- * Závažné NÚ: pneumonitida 4 % pembro, neutropenie 7 % BV
- * Přínos pro PFS též u primárně refrakterního HL;
též u nemocných nevhodných k autologní SCT
- * Pembrolizumab jako nový standard léčby R/R cHL (relaps po či nevhodní k aSCT)

Indolentní lymfomy

Waldenströmová makroglobulinémie: studie ASPEN

M. Waldenström

Prokázána mutace MYD88

**Relaps po chemoterapii
nebo nevhodní k chemo**

n = 201 (R/R 164)

**Ibrutinib 420 mg p. o. dogrese
či nepřijatelné toxicity**

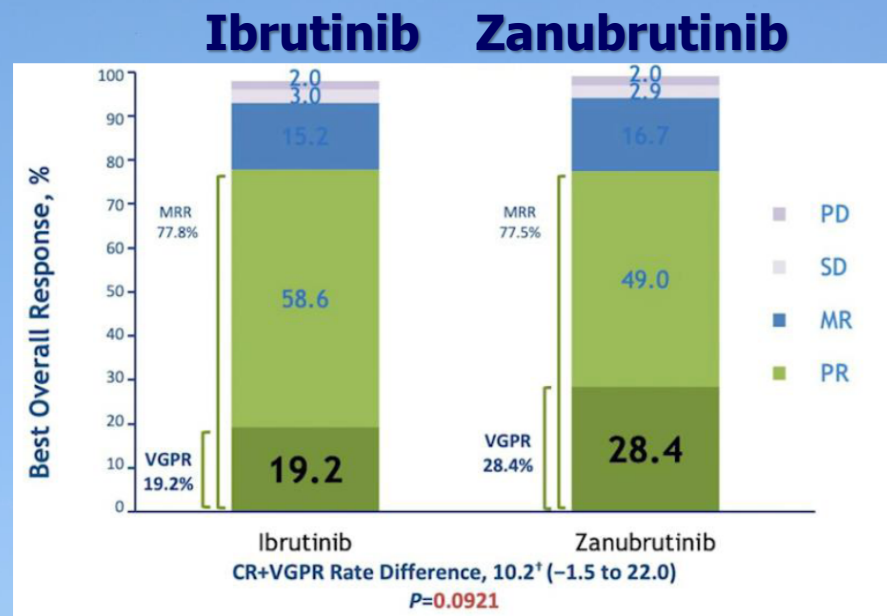
Randomizace 1 : 1

**Zanubrutinib 160 mg 2 × D p. o. dogrese
či nepřijatelné toxicity**

Zanubrutinib: BTK inhibitor 2. generace
Primární cíl: léčebná odpověď (CR + VGPR)

Waldenströmova makroglobulinemie: studie ASPEN

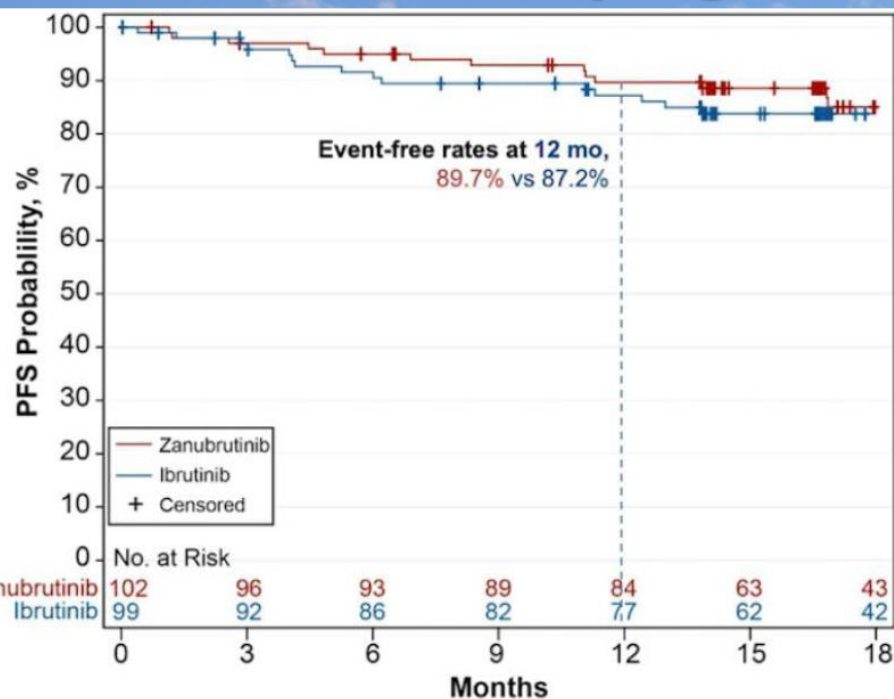
- * Medián sledování 20 měsíců
- * Medián věku 70 let
- * Medián 1 předchozí linie
- * Pokročilé stadium dle IPSS 44 vs. 46 %
- * CR + VGPR 19 vs. 28 %
 $p = 0,092$



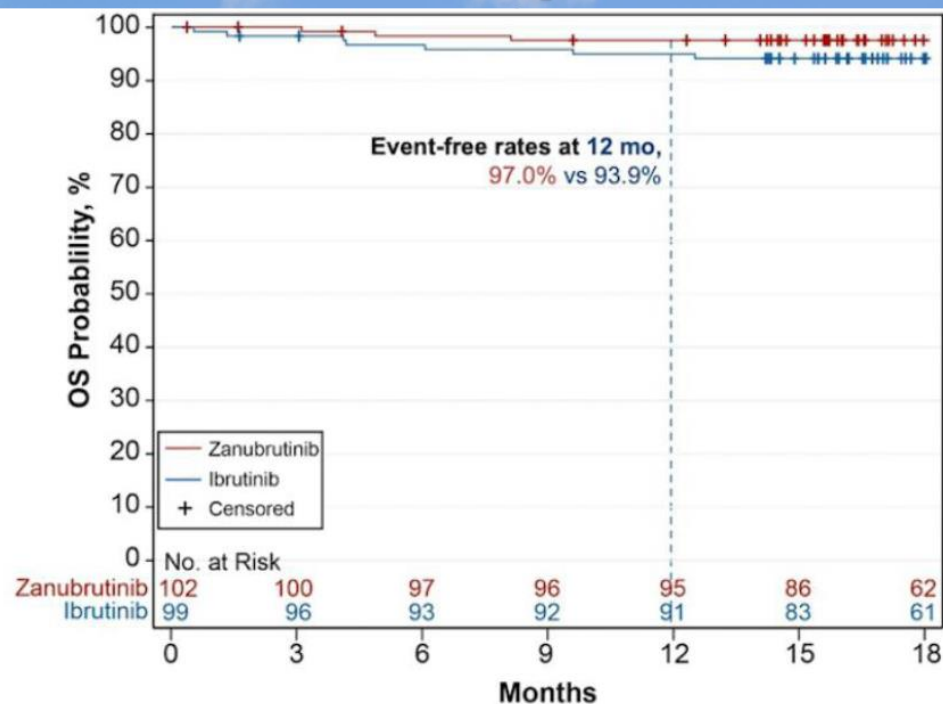
Waldenströmova makroglobulinemie: studie ASPEN

Velmi dobré výsledky PFS i OS obou preparátů,
bez významného rozdílu

Období bez progresu



Celkové přežití



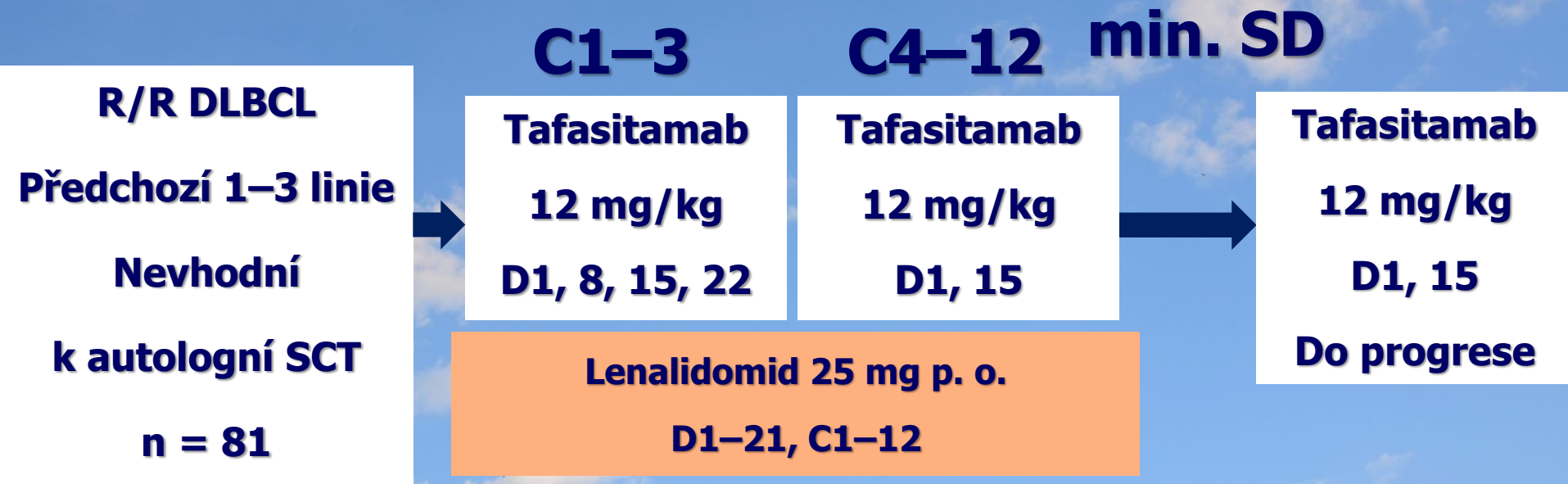
Waldenströmova makroglobulinemie: studie ASPEN

- * Celkově lepší profil toxicity zanubrutinibu (méně „off target“ vedlejších účinků)
 - průjem, fibrilace síní, krvácení, hypertenze
- * Neutropenie častější u zanubrutinibu

AE Categories, n (%) (Pooled Terms)	All Grades		Grade ≥3	
	Ibrutinib (n=98)	Zanubrutinib (n=101)	Ibrutinib (n=98)	Zanubrutinib (n=101)
Atrial fibrillation/flutter [†]	18 (18.4)	3 (3.0)	7 (7.1)	0 (0.0)
Diarrhea (PT)	32 (32.7)	22 (21.8)	2 (2.0)	3 (3.0)
Hemorrhage	59 (60.2)	51 (50.5)	9 (9.2)	6 (5.9)
Major hemorrhage*	10 (10.2)	6 (5.9)	9 (9.2)	6 (5.9)
Hypertension	20 (20.4)	13 (12.9)	15 (15.3)	8 (7.9)
Neutropenia ^{†,‡}	15 (15.3)	32 (31.7)	8 (8.2)	23 (22.8)
Infection	70 (71.4)	70 (69.3)	23 (23.5)	19 (18.8)
Second malignancy	12 (12.2)	13 (12.9)	1 (1.0)	3 (3.0)

Agresivní lymfomy

Relabující/refrakterní difuzní velkobuněčný lymfom: studie L-MIND

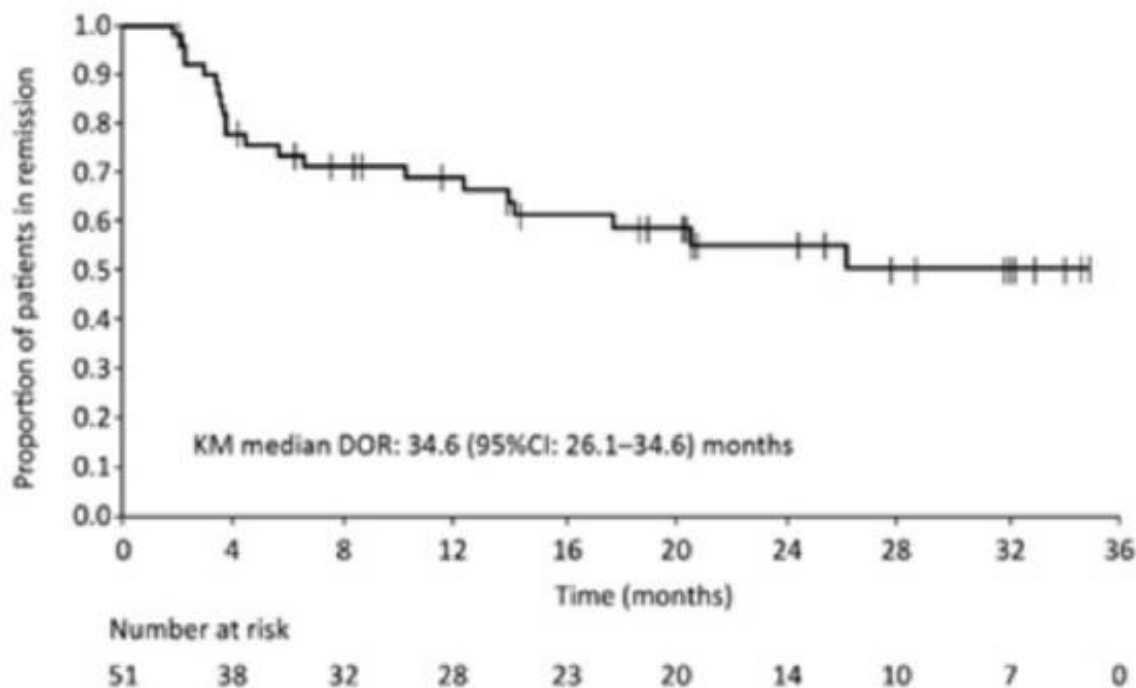


Tafasitamab (MOR208): anti CD19 MoAb
Primární cíl: celková léčebná odpověď

Relabující/refrakterní difuzní velkobuněčný lymfom: studie L-MIND

* **ORR/CR: 59/41 %**

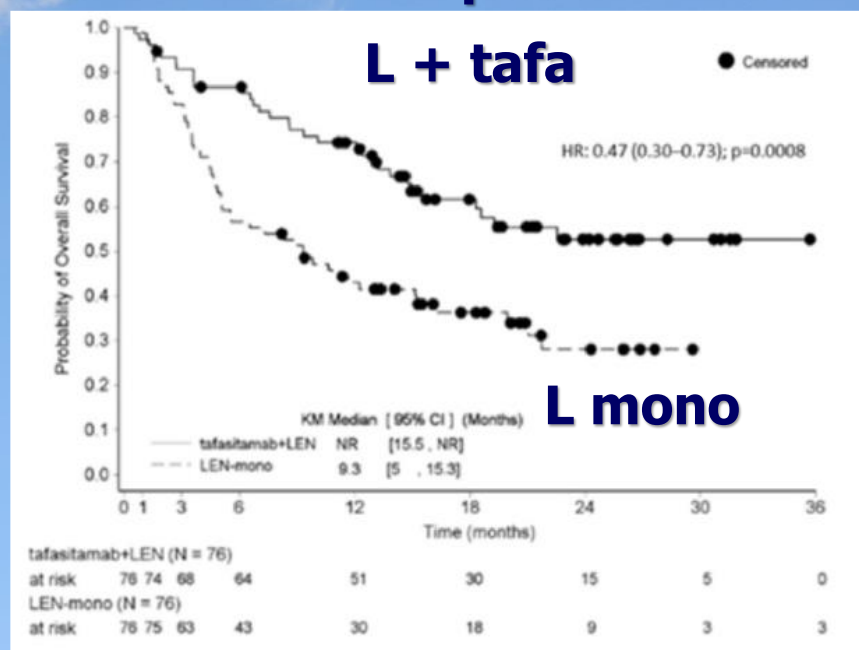
* **Medián trvání léčebné odpovědi 35 měsíců**



Relabující/refrakterní difuzní velkobuněčný lymfom: studie RE-MIND

- * Historické porovnání kombinace lenalidomid + tafasitamab s monoterapií lenalidomidem
- * 490 nemocných
- * Párová analýza
- * HR 0,47; p = 0,0008

Celkové přežití



Děkuji za pozornost!



www.cll.cz
lukas.smolej@fnhk.cz