

Novinky z kongresu Americké hematologické společnosti (ASH®)

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, AstraZeneca
Konzultant	Roche, Gilead, Janssen, AbbVie, AstraZeneca
Přednášející	Roche, Gilead, Janssen, AbbVie
Úhrada cestovních nákladů	Roche, Gilead, Janssen, AbbVie
Člen odborného poradního sboru	Roche, Gilead, Janssen, AbbVie, AstraZeneca

**Veškerá sdělení z ASH® 2020 jsou
dostupná na webové adrese:**

<https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/COP.html>

Chronická lymfocytární leukemie

Riziko rozvoje Richterova syndromu u CLL; skórovací systém

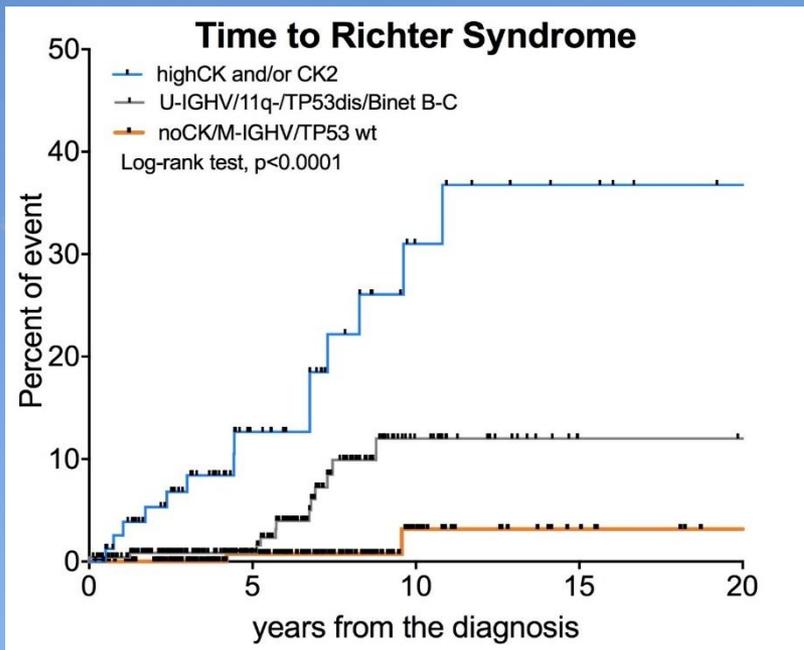
- * Richterův syndrom: agresivní lymfom u nemocného s CLL**
- * 80% klonální příbuznost s původní CLL**
- * Krajně nepříznivá prognóza, přežití v měsících**
- * Komplexní karyotyp (CK): ≥ 3 genet. změny**
- * Vysoce rizikový zejména při ≥ 5 změnách (CK_{high}) či strukturálních aberacích (CK2)**

Riziko rozvoje Richterova syndromu u CLL; skórovací systém

- * Analýza 540 nemocných s CLL s výsledky CK
- * CK2: nebalancované translokace, adice, inzerce, marker chromozomy
- * Medián věku 63, Binet A 76 %, U-IGHV 52 %, 11 % aberace *TP53*, 108 nemocných (20 %) CK
Z toho CK2 73 %, CK_{high} 49 %
- * Rozvoj Richterova syndromu: 5 % nemocných
- * Medián sledování 7 let

Riziko rozvoje Richterova syndromu u CLL; skórovací systém

Nejvyšší riziko RS v 10 letech: CK2 (38 %), CK_{high} (41 %) vs. 8 % u nemocných bez CK



Validovaný prognostický model:

1) CK2 / CK_{high} (15 %)

10leté riziko RS: 31 %

2) U-IGHV/TP53/Binet B/C (45 %)

10leté riziko RS: 12 %

3) M-IGHV, bez CK a TP53

10leté riziko RS: 3 %

Ublituximab + umbralisib (U2) vs. obinutuzumab + chlorambucil: studie UNITY, fáze III, rand.

- * Ublituximab: glykosylovaná anti-CD20
vystupňovaná ADCC
vazba na unikátní epitop CD20**
- * Umbralisib: vysoce selektivní inhibitor PI3K- δ
inhibitor kasein kinázy 1- ϵ**
- * Kombinace U2 slibná u těžce předléčené CLL**

Ublituximab + umbralisib (U2) vs. obinutuzumab + chlorambucil: studie UNITY, fáze III, rand.

Neléčená CLL i R/R CLL

ECOG PS \leq 2

Adekvání orgánové funkce

včetně del 17p

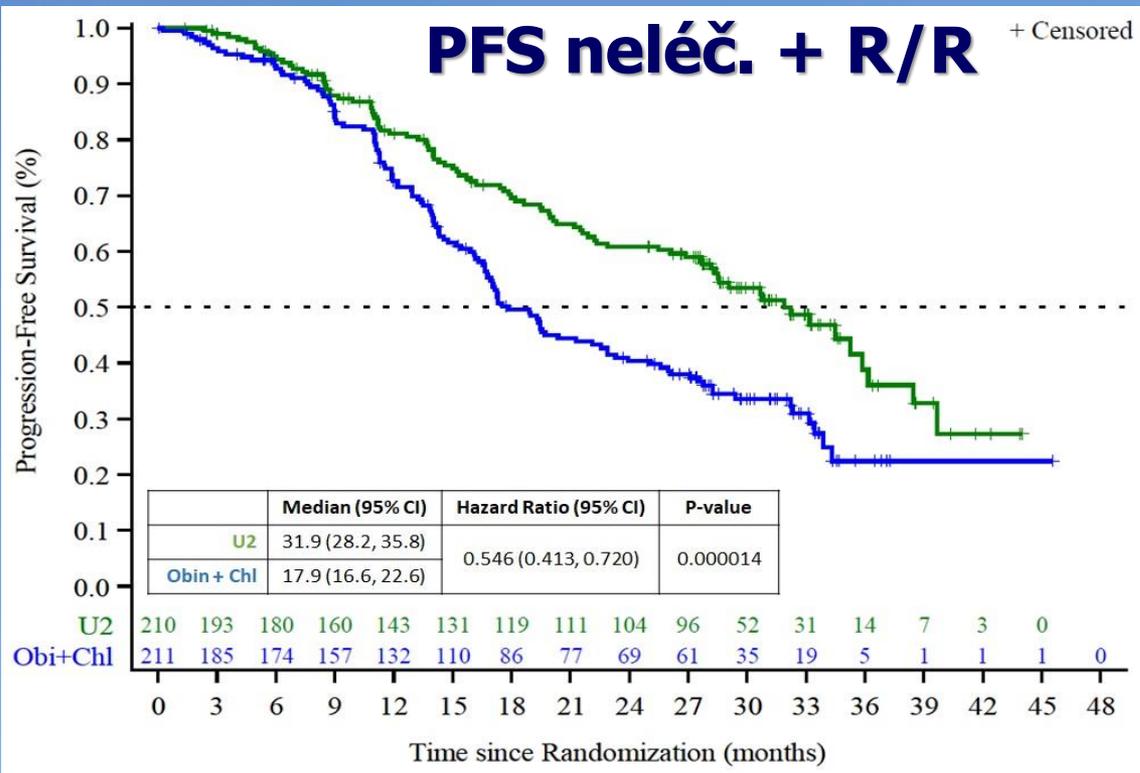
G-CLB, klasické dávkování
à 28 dní, max. 6 cyklů. n = 210

Umbralisib 800 mg *p. o.* 1 x D
do progresu či toxicity
Ublituximab 150 + 750 mg D1/2
900 mg D8 a 15 C1, D1 C2-6, dále à 3 cykly
n = 211

Neléčení: 53 %

Primární cíl: PFS

Ublituximab + umbralisib (U2) vs. obinutuzumab + chlorambucil: studie UNITY, fáze III, rand.



PFS neléč.:
U2 39 měs.
G-CLB 26 měs.
HR 0,48

Medián léčby:
U2 23 vs. G-CLB 5 m

Medián sledování 36 měs.

Gribben, et al., ASH® 2020, abstrakt 543

Ublituximab + umbralisib (U2) vs. obinutuzumab + chlorambucil: studie UNITY, fáze III, rand.

Toxicita stupně ≥ 3 :

Neutropenie 31 vs. 35 % (U2 vs. G-CLB)

Infuzní reakce 2 vs. 4 %

Průjem 12 vs. 3 %

Kolitis 3 vs. 0 %

Pneumonitis 3 vs. 0 %

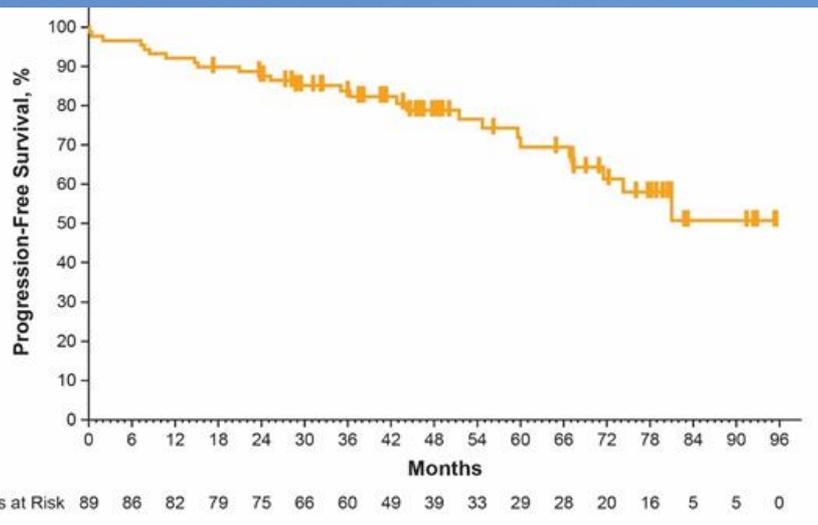
NÚ vedoucí k ukončení léčby: 17 vs. 8 %

Dlouhodobé výsledky léčby CLL s aberací TP53 ibrutinibem v 1. linii

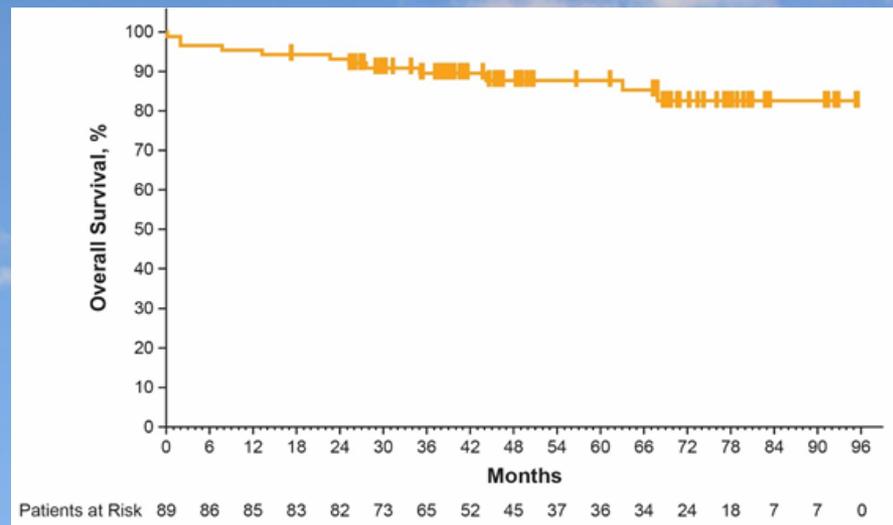
- * Ibrutinib – významné zlepšení osudu nemocných s dosud neléčenou CLL a aberací TP53**
- * Data ze 4 studií; medián sledování 50 měs.**
- * Medián věku 65, Rai III/IV 53%, U-IGHV 69 %, del 17p 53%, mutace TP53 91 %**
- * Závažné NÚ: infekce 22 %, hypertenze 13 %, fibrilace síní 12 %, krvácení 7 %**
- * Nejčastější důvody ukončení léčby: progrese 20 %, uzavření studie 12 %, NÚ 10 %**

Dlouhodobé výsledky léčby CLL s aberací TP53 ibrutinibem v 1. linii

PFS



OS



Mediány PFS a OS nedosaženy
PFS a OS ve 4 letech: 79 a 88 %
Medián léčby ibru: 46 měs.

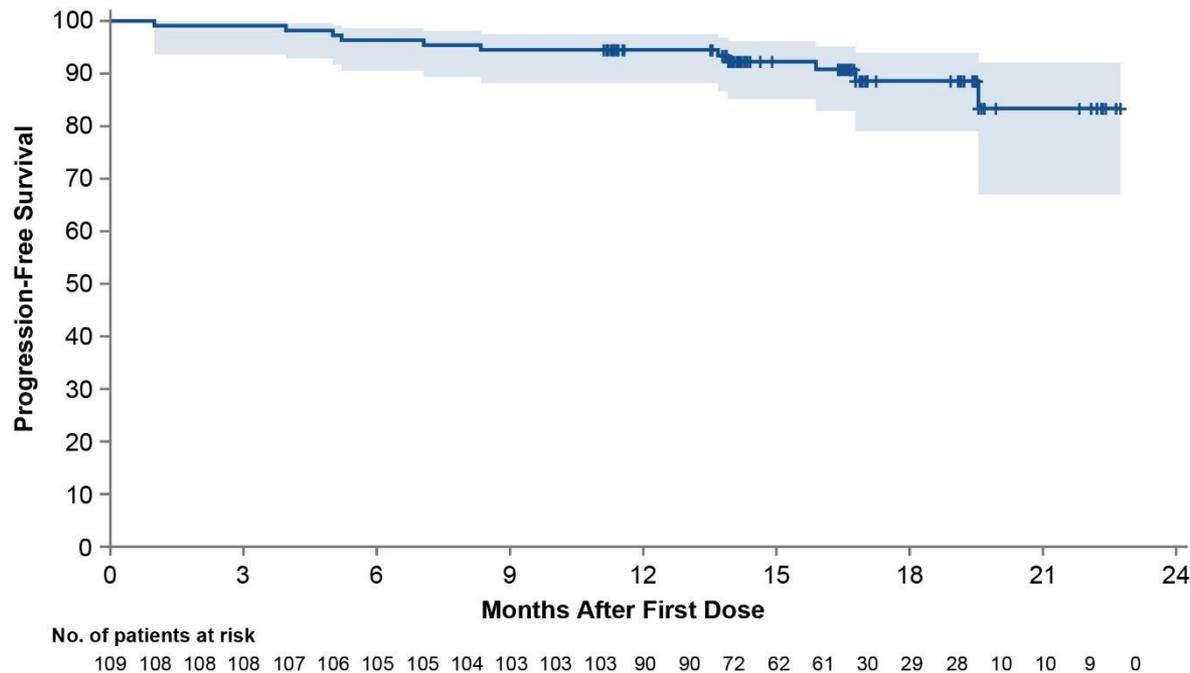
Medián sledování 50 měs.

Aktualizované výsledky CLL s delecí 17p léčené zanubrutinibem v 1. linii

- * Zanubrutinib – inhibitor BTK 2. generace
- * Rameno C studie SEQUOIA – nemocní s del 17p
- * n = 109, medián sledování 18 měs.
- * Komplexní karyotyp: 37 % \geq 3 změny, 27 % \geq 5
- * Nejčastější NÚ: kož. krvácení 20 %, infekce HCD 19 %, průjem 17 %, nauzea 15 %, zácpa 14 %, exantém 14 %
- * Závažné NÚ: neutropenie 13 %, krvácení 6 %, FiS 3 %

Aktualizované výsledky CLL s delecí 17p léčené zanubrutinibem v 1. linii

Kaplan-Meier Curve of PFS by Investigator Assessment



CI, confidence interval; PFS, progression-free survival.
Shaded area indicates 95% CI.

ORR 95 %

V 18 měs.::

PFS 89 %

OS 95 %

Medián sledování 18 měs.

Brown, et al., ASH® 2020, abstrakt 1306

Ibrutinib + venetoklax v léčbě CLL 1. linie: studie f. II CAPTIVATE

Aktualizované výsledky kohorty MRN

Neléčená aktivní CLL

Věk < 70 let, ECOG 0–1

n = 164

Ibrutinib 3 měs.

poté ibru + VEN* (12 měs.)

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

Vyšetření
MRN n = 149

MRN negat. v krvi i kostní dřeni
Ibrutinib vs. placebo (dvojitě zaslepeno)

MRN pozit.
Ibrutinib vs. ibrutinib + venetoklax

Primární cíl: Období bez nemoci (DFS)
= bez progresu či MRN relapsu

CLL: studie CAPTIVATE

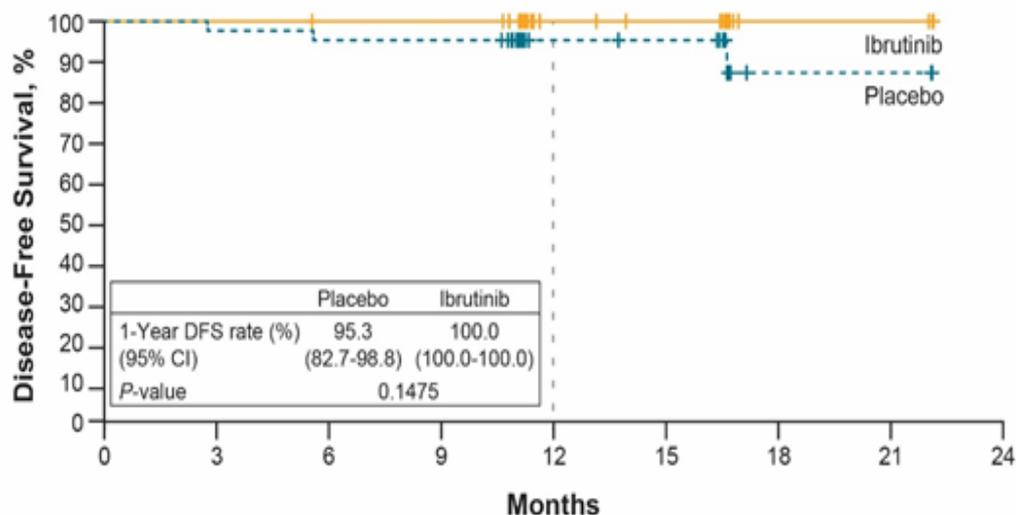
- * Medián věku 58 let, Rai III/IV 32 %, CK 19 %
- * Porucha *TP53* 20 %, nemutované IGHV 60 %
- * 90 % nemocných dokončilo 12 cyklů ibru + VEN
- * Potvrzená MRN- (krev i dřeň): n = 86 (58 %)
randomizace placebo n = 43, ibrutinib n = 43
- * Nemocní bez potvrzené MRN-: n = 63

CLL: studie CAPTIVATE

* DFS v 1 roce u potvrzené MRN-: srovnatelné u ibru vs. placebo (100 vs. 95 %)

* Výsledky tedy ukazují na potenciál přerušení léčby (treatment-free interval)

* PFS ve 3 letech: nad 95 % ve všech ramenech



* Hlavní NÚ ≥ 3 . st.:
neutropenie 36 %,
hypertenze 10 %
trombocytopenie 5 %,
průměr 5 %

Analýza závažných srdečních nežádoucích účinků ve studiích s akalabrutinibem v léčbě CLL

- * Akalabrutinib: vysoce selektivní, kovalentní inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy 2. generace**
- * Data ze 4 studií (včetně studií ASCEND a ELEVATE-TN)**
- * n = 762 (46 % 1. linie; medián věku 67, medián léčby 25 měs., medián sled. 25 měs.)**
- * Srdeční NÚ všech stupňů: 17 % nemocných
Fibrilace síní (4 %), palpitace (3 %)**
- * Medián doby k rozvoji FiS 521 dnů**

Analýza závažných srdečních nežádoucích účinků ve studiích s akalabrutinibem v léčbě CLL

- * Hypertenze u 9 %; medián období k rozvoji 197 dnů**
- * Celkově 4 % nemocných závažné srdeční NÚ
(st. 3: n = 37; st. 4: n = 12; st. 5: n = 2)**
- * Z toho nejčastější: FiS 1,3 %**
- * Přerušeni léčby pro srdeční NÚ: 31 %, zaléčeno 71 %**
- * Pouze 0,9 % ukončení léčby kvůli srdečním NÚ**
- * Incidence FiS (4 %) obdobná jako v běžné populaci**
- * Bezpečnost akala vs. ibru: klinická studie ACE-CL-006**

Hodgkinův lymfom

Pembrolizumab + GVD ve 2. linii klasický Hodgkinův lymfom

Klasický HL

1. relaps / progresse

vhodní k autoSCT

n = 39

**Pembrolizumab 200 mg *i. v.* D1
gemcitabin 1 000 mg/m² *i. v.* D1+8
vinorelbin 20 mg/m² *i. v.* D1+8
lipozom. doxorubicin 15 mg/m² *i. v.* D1+8
2–4 cykly à 3 týdny**

PET/CT negativita

Autologní transplantace

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

Pembrolizumab + GVD ve 2. linii klasický Hodgkinův lymfom

- * Medián věku 36, pokročilá stadia 62 %, primárně refrakterní 41 %**
- * Snášlivost velmi dobrá, převážná toxicita st. 1–2**
- * Závažné NÚ: vyrážka n = 1, elevace transamináz n = 3, mukozitida n = 2, neutropenie n = 3**
- * Kompletní remise: 94 % (již po 2 cyklech 91 %)**
- * 32 z 34 nemocných obdrželo autologní transplantaci**
- * 10 nemocných v remisi: udržovací brentuximab vedotin**
- * Všichni zůstávají v remisi**

Indolentní lymfomy

LOXO-305 v léčbě indolentních lymfomů: studie BRUIN f. I/II

- * LOXO-305: vysoce selektivní nekovalentní inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy nové generace**
- * Indolentní B-NHL a CLL, po ≥ 2 liniích léčby**
- * n = 186 (CLL / SLL 94; MCL 38, DLBCL 17, WM 17...)**
- * NHL n = 96, medián věku 68 let**
- * Ideální dávka 200 mg 2 x D, bez limitující toxicity**
- * Nejčastější NÚ: únava (16 %), průjem (15 %)**
- * MCL: ORR 51 % (65 % na dávce 200 mg 2 x D)**
- * WM: ORR 60 %, včetně předléčených BTKi**

Agresivní lymfomy

T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CART) anti-CD19 v léčbě difuzního velkobuněčného B-lymfomu

* Tisa-cel: studie JULIET

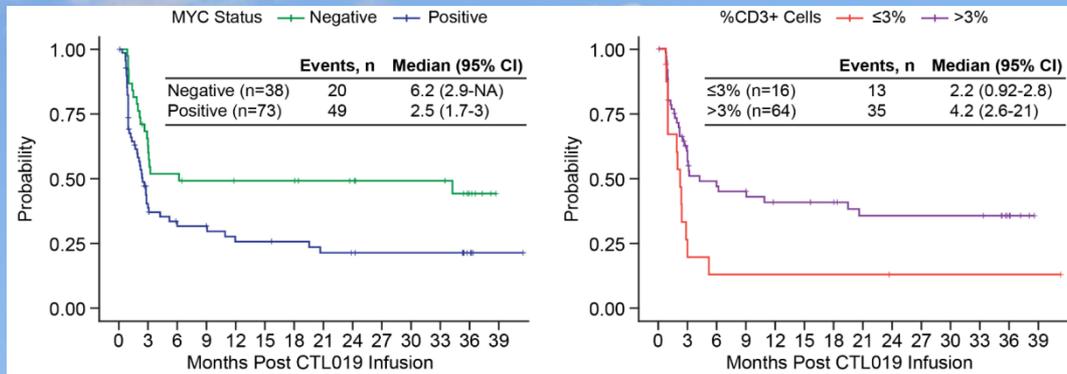
n = 115, medián sledování 40 měs., ORR 53 %

medián OS: 11 měs., nedosažen při CR (n = 37)

3leté PFS: 33 %

negativní vliv exprese myc na PFS

pozitivní vliv tumor infiltrujících lymfo na PFS



T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CART) anti-CD19 v léčbě difuzního velkobuněčného B-lymfomu

*** Axi-cel: studie ZUMA-1**

n = 111, 4leté sledování

medián OS: 26 měs., 4leté OS: 44 %

91 % nemocných v remisi dosáhlo rekonstituce polyklonálních B-lymfocytů

T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem (CART) anti-CD19 v léčbě difuzního velkobuněčného B-lymfomu

	JULIET	ZUMA-1
Leukapheresis and enrollment	Leukapheresis and enrollment were performed regardless of manufacture slot availability (cryopreserved cells allow flexibility for apheresis)	Leukapheresis and enrollment were not allowed until a manufacture slot became available (fresh cells require a short time period between apheresis and manufacture)
	Data on dropouts were available between enrollment and infusion	No data on dropouts between screening and slot availability
Bridging chemotherapy use prior to the recommended LDC	Allowed (90%)	Not allowed (0%)
LDC regimens (fludarabine-cyclophosphamide, bendamustine, no LDC)	74% for fludarabine-cyclophosphamide (25 mg/m ² and 250 mg/m ² for 3 days); 19% bendamustine; 7% no LDC	100% for fludarabine-cyclophosphamide (30 mg/m ² and 500 mg/m ² for three days)
Patient selection and characteristics	r/r DLBCL or tFL, after ≥ 2 lines of chemotherapy, and either having failed ASCT or being ineligible for or not consenting to ASCT	Refractory DLBCL, tFL, PMBCL
	ECOG (0/1): 56% / 44%	ECOG (0/1): 42% / 58%
	Prior ASCT: 49%	Prior ASCT: 25%
	Prior lines: 49% < 3 lines	Prior lines: 31% < 3 lines
	Relapsed ≤ 12 months post ASCT: 34%	Relapsed ≤ 12 months post ASCT: 21%
	Double/triple hits: 17%	Double/triple hits: 4%
	Bulky disease: 8%	Bulky disease: 16%
Stem cell transplantation post infusion	6%	11%
Retreatment with CAR T-cell therapy	No retreatment with tisagenlecleucel	9% retreated with axicabtagene ciloleucel
Outcome definitions	CRS graded by the Penn grading system Response assessed by the Lugano criteria	CRS graded by the Lee grading system Response assessed by the Revised International Working Group Criteria

ASCT autologous stem cell transplant, CAR T-cell chimeric antigen receptor T-cell, CRS cytokine release syndrome, DLBCL diffuse large B-cell lymphoma, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, LDC lymphodepleting chemotherapy, ORR overall response rate, PMBCL primary mediastinal B-cell lymphoma, r/r relapsed or refractory, tFL transformed follicular lymphoma

Mezinárodní prognostické skóre pro Burkittův lymfom (BL-IPI)

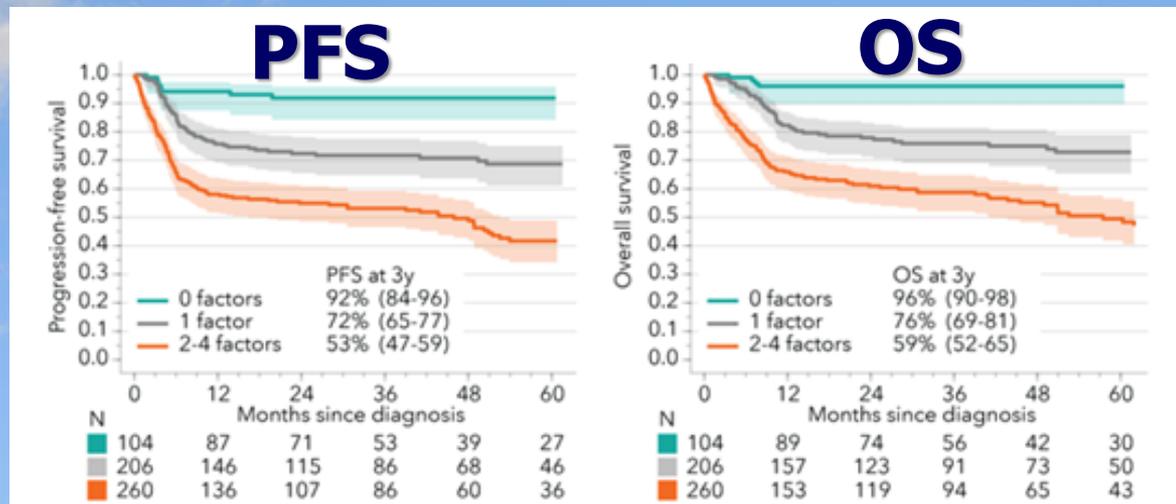
- * Burkittův lymfom – vzácný, agresivní lymfom
- * Dosud neexistovalo prognostické skóre
- * Různé definice vysokého rizika, většinou 80–90 % pac.
- * Analýza nemocných léčených v USA v běžné péči n = 633
- * Validáčn  soubor: UK, Skandinávie, Austrálie, Kanada n = 457
- * US soubor: medián věku 47, ECOG PS ≥ 2 22 %, stadium 3/4 78 %, postižení CNS 19 %, LDH medián 2,5 násobek normy 91 % léč. R, režimy CODOX-M/IVAC a hyperCVAD po 31 %
- * Nezávislé faktory: věk ≥ 40 , LDH $> 3x$ norma, ECOG PS ≥ 2 , postižení CNS

Mezinárodní prognostické skóre pro Burkittův lymfom (BL-IPI)

- * Nízké riziko (0 bodů, 18 % nemocných)
- * Střední (1 bod, 36 % nemocných, HR 3,1)
- * Vysoké riziko (2–4 body, 46 %, HR 6,5)

3leté PFS: 92 vs. 72 vs. 53 %

3leté OS: 96 vs. 76 vs. 59 %



CHOP ± Romidepsin (Ro-CHOP) v léčbě 1. linie periferního T-lymfomu

Periferní T-lymfom
Dosud neléčený
n = 421

Romidepsin 12 mg/m² i. v. D1 + D8
+ CHOP 6 cyklů

Randomizace 1 : 1

CHOP standardní dávky à 3 týdny
6 cyklů

Romidepsin: inhibitor histonové deacetylázy
Schválen v USA (ne však v EU) pro R/R PTCL
Primární cíl: PFS

CHOP ± Romidepsin u PTCL

- * Medián věku 65, Ann Arbor stadium IV 63 %;
IPI skóre ≥ 2 u 81 %.
- * Primární cíl (prodloužení PFS) nebyl splněn
 - Mediány Ro-CHOP vs. CHOP 12 vs. 10 měs, HR 0,81;
p = 0,096
- * Medián celkového přežití 52 vs. 43 měs.
- * ORR / CR: 63 / 41 % vs. 60/37 %
- * Závažné NÚ: trombocytopenie 50 vs. 10 %, neutropenie 49 vs. 33 %, anémie 47 vs. 17 %
- * Přerušeni léčby 36 vs 20 %; redukce dávek 26 vs. 15 %
- * Přidání romidepsinu k CHOP nezvyšuje efektivitu u PTCL
Bachy, et al., ASH® 2020, abstrakt 39

Děkuji za pozornost!



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