

Kongres EHA[©] 2021: výber CLL, iNHL

Ľuboš Drgoňa
Klinika onkohematológie LFUK a NOÚ



Vyhľásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
 Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	TG Therapeutics
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	Abbvie, Amgen, Celgene, Egis, Gilead, MSD, Pfizer, Roche, Sandoz, Servier, Takeda, Teva,
Aкционár	0
Konzultant/odborný poradca	Abbvie, Amgen, Celgene, Gilead, Egis, MSD, Sandoz, Servier, Pfizer, Novartis, Takeda
Ostatné príjmy (špecifikovať)	Grant VEGA 1/0057/19: Sledovanie efektivity ibrutinibu aplikovaného u B-bunkových lymfoidných malignít v závislosti od zápalového statusu.

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Prednáška je podporená
agentúrou We Make Media Slovakia, s. r. o.



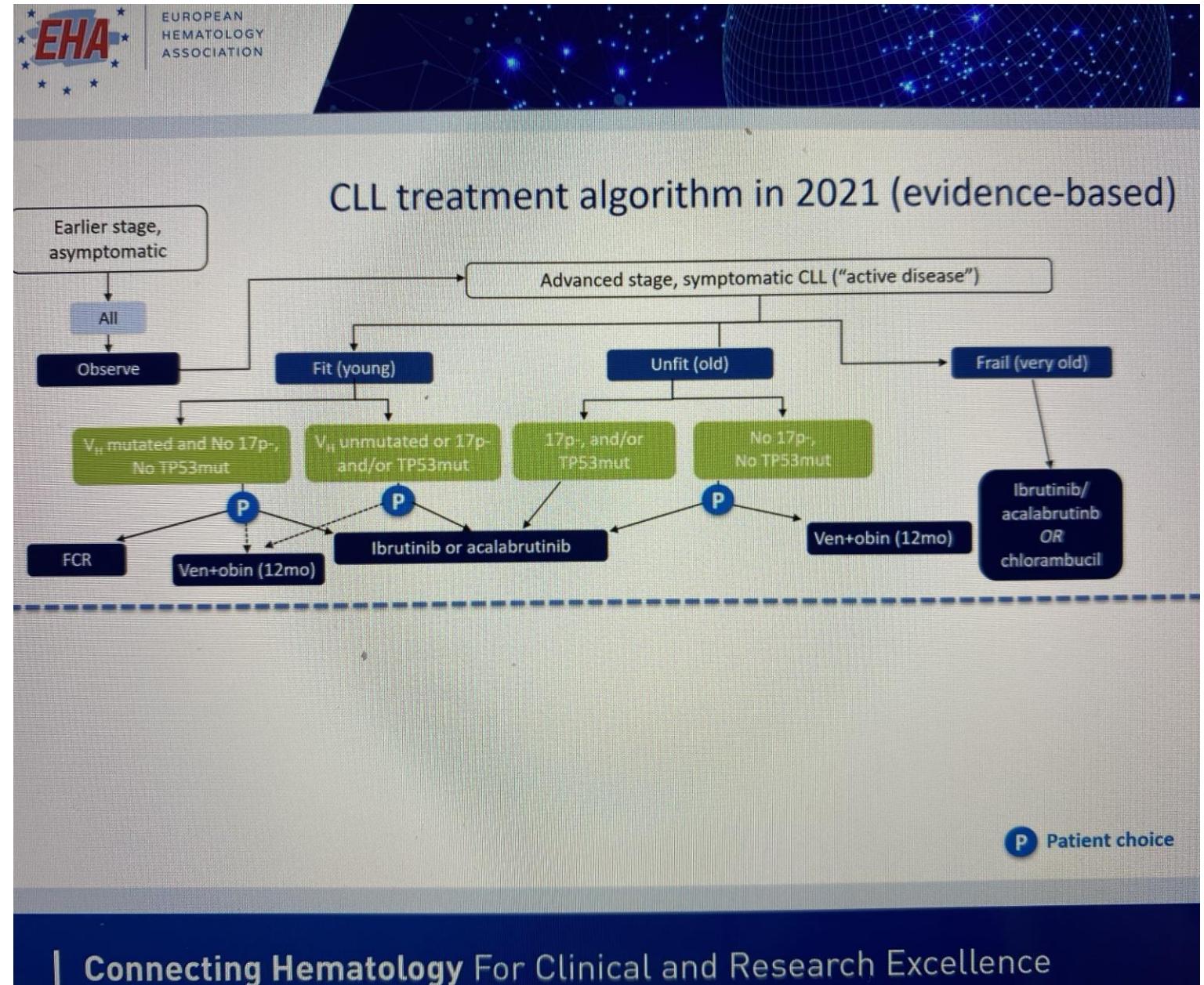
CLL

- Terapia v roku 2021
- Chemo-free liečba (1.línia a liečba R/R CLL)
- Časovo ohraničená liečba
- MRD- riadená liečba

Terapia 2021

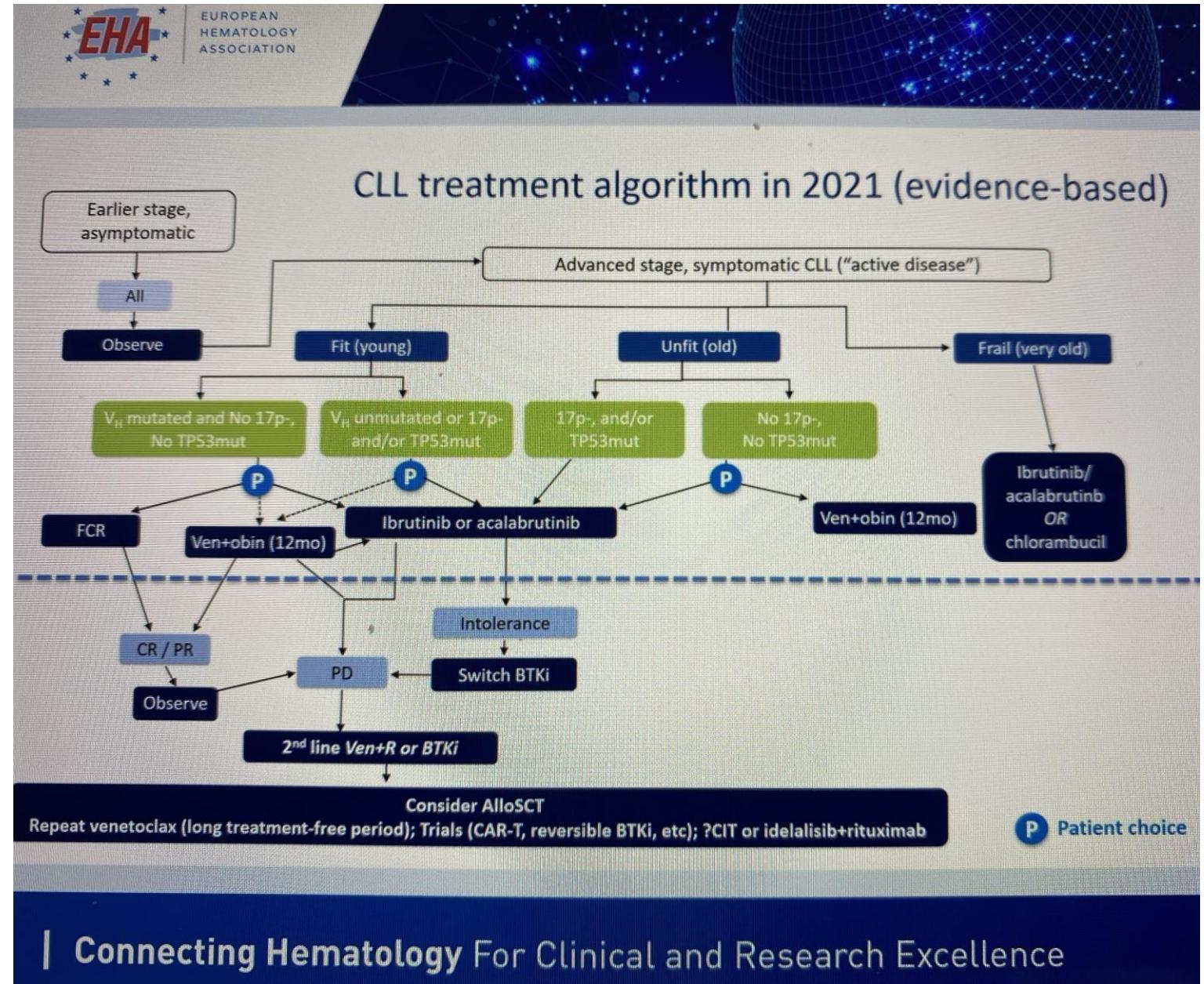


Hillmen P



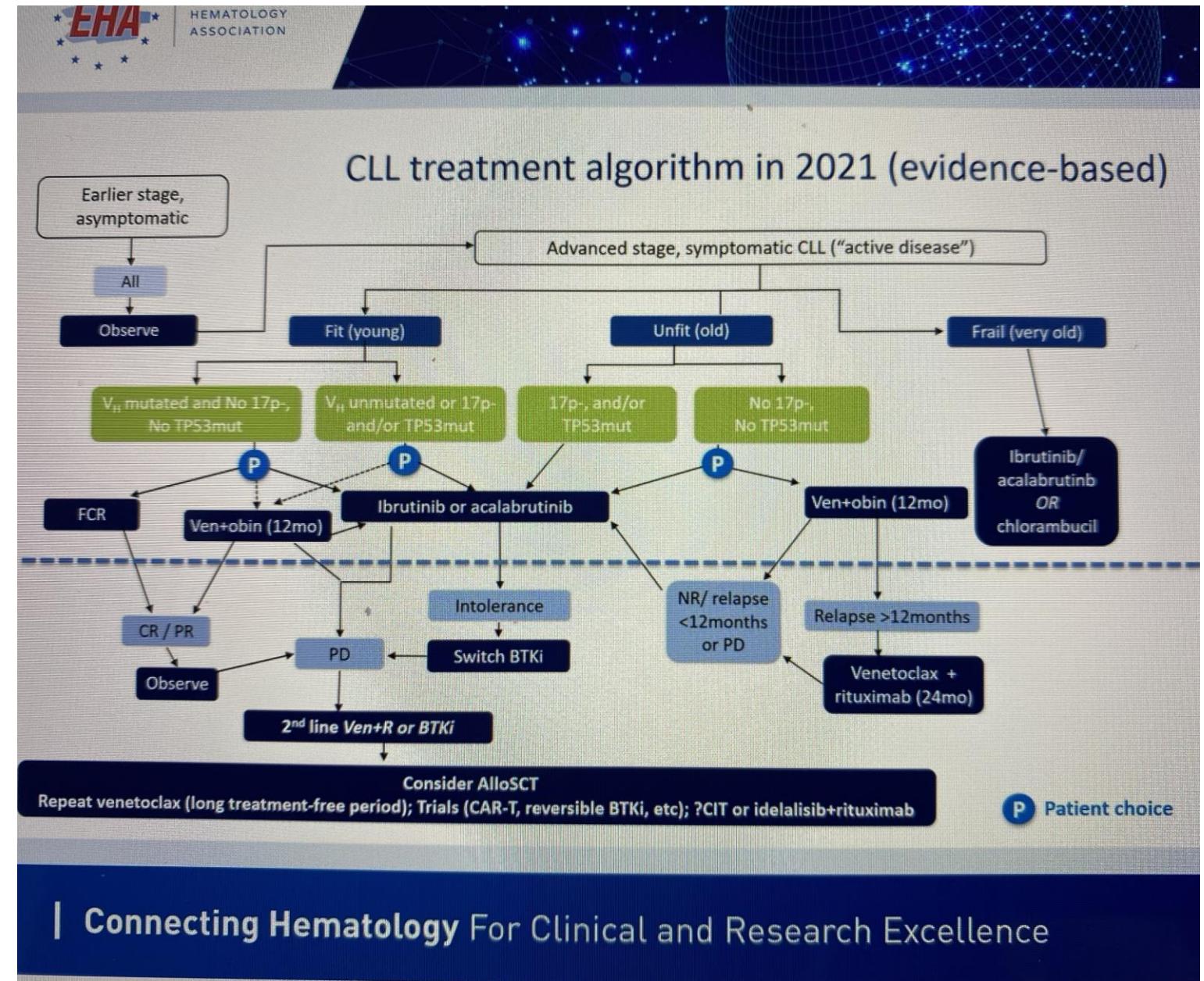
Terapia 2021

Hillmen P



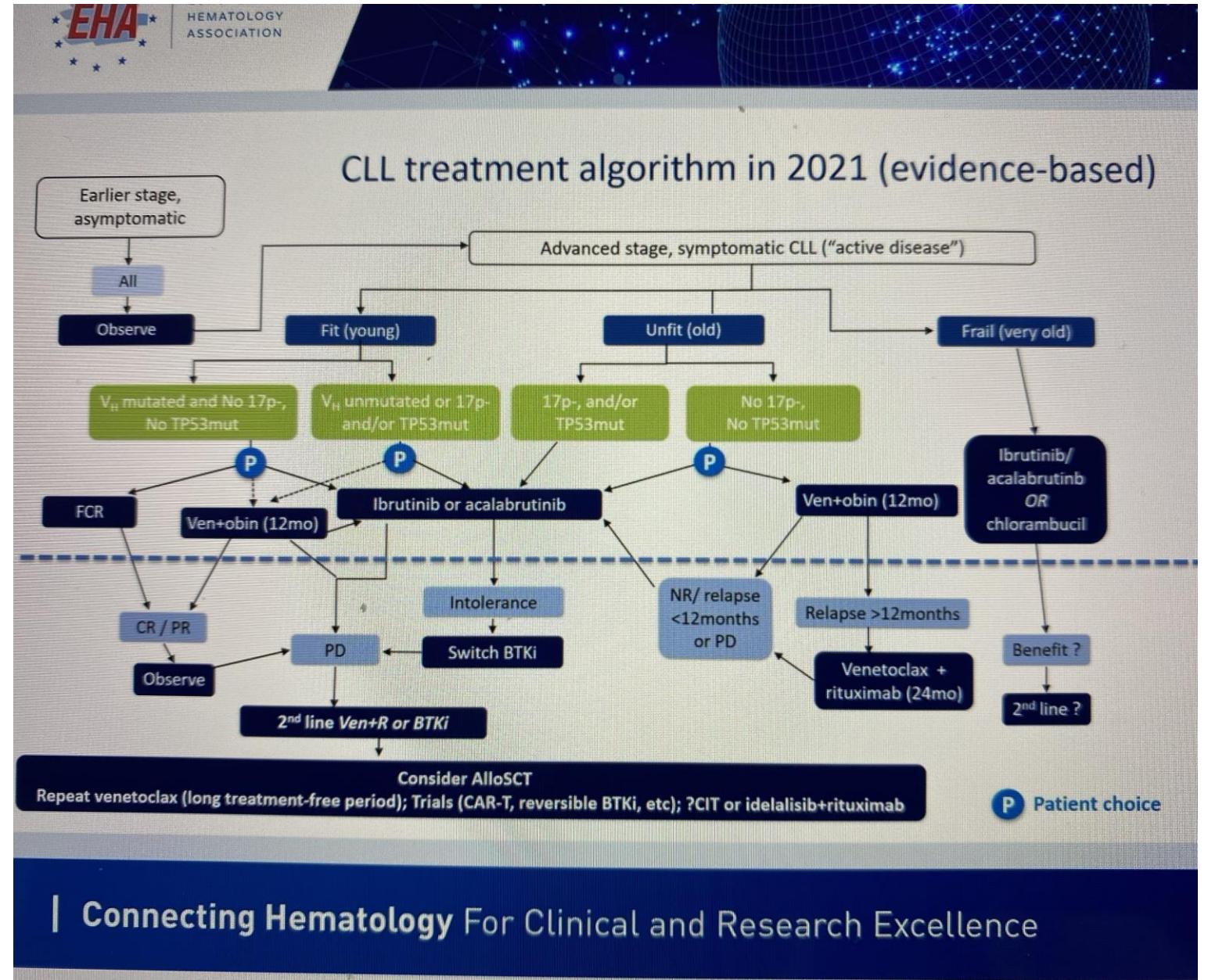
Terapia 2021

Hillmen P



Terapia 2021

Hillmen P

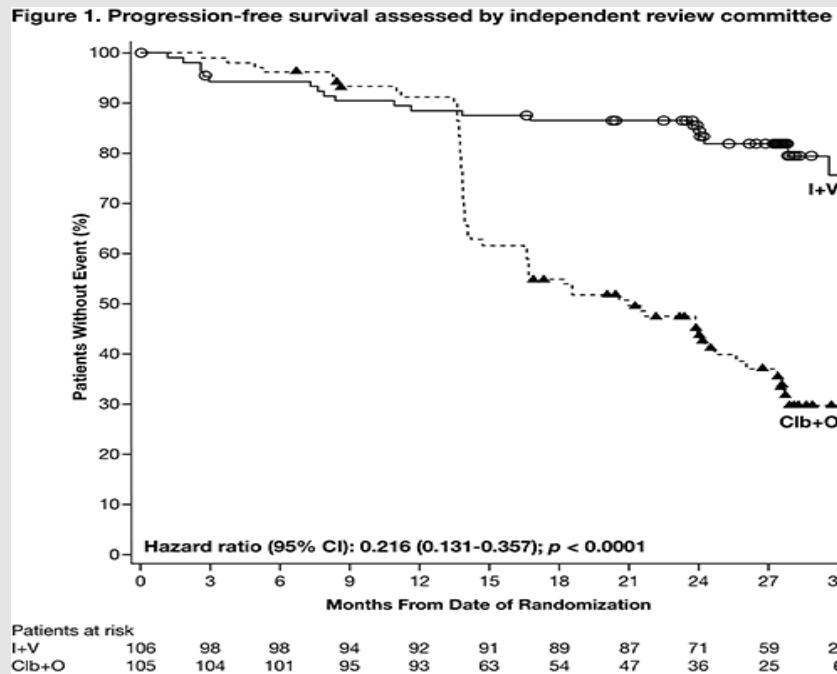


Časovo ohraničená terapia

EHA Library. Kater A. 06/12/21;
330172; LB1902

FIXED-DURATION IBRUTINIB AND
VENETOCLAX (I+V) VERSUS CHLORAMBUCIL
PLUS OBINUTUZUMAB (CLB+O) FOR
FIRST-LINE (1L) CHRONIC LYMPHOCYTIC
LEUKEMIA (CLL): PRIMARY ANALYSIS OF
THE PHASE 3 GLOW STUDY

- 1. línia časovo ohraničenej terapie I+V vs. CHLB + O
- >65 r alebo 18-64 r s CIRS >6/znížený cl/cr
- Vylúčení pacienti s *del/TP53mut/del 17*
- 1 – 3 cykly → 12 cyklov I+V vs 6 cyklov CIT



1. Línia CLL

PRIMARY ANALYSIS OF THE FIXED-DURATION COHORT FROM THE PHASE 2 CAPTIVATE STUDY OF FIRST-LINE
IBRUTINIB + VENETOCLAX FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA

Table. Efficacy outcomes

	Patients without del(17p) n=136	All patients N=159
CR/CRi, n (%)	76 (56)	88 (55)
Durable CR/CRi ≥1 y, n/N (%) ^a	66/76 (87)	78/88 (89)
ORR, n (%)	130 (96)	153 (96)
uMRD in PB, n (%)	104 (76)	122 (77)
uMRD in BM, n (%)	84 (62)	95 (60)
24-month PFS rate, % (95% CI)	96 (91-98)	95 (90-97)
24-month OS rate, % (95% CI)	98 (93-99)	98 (94-99)

^aDenominator is patients with CR/CRi.

- Ibrutinib + venetoclax (12 cyklov) – štúdia CAPTIVATE (fáza 2)
 - 159 pacientov (medián 60 r)
 - uMRD u > 2/3 pacientov
 - hlboké a dlhé remisie
 - bez ohľadu na rizikovú genetiku

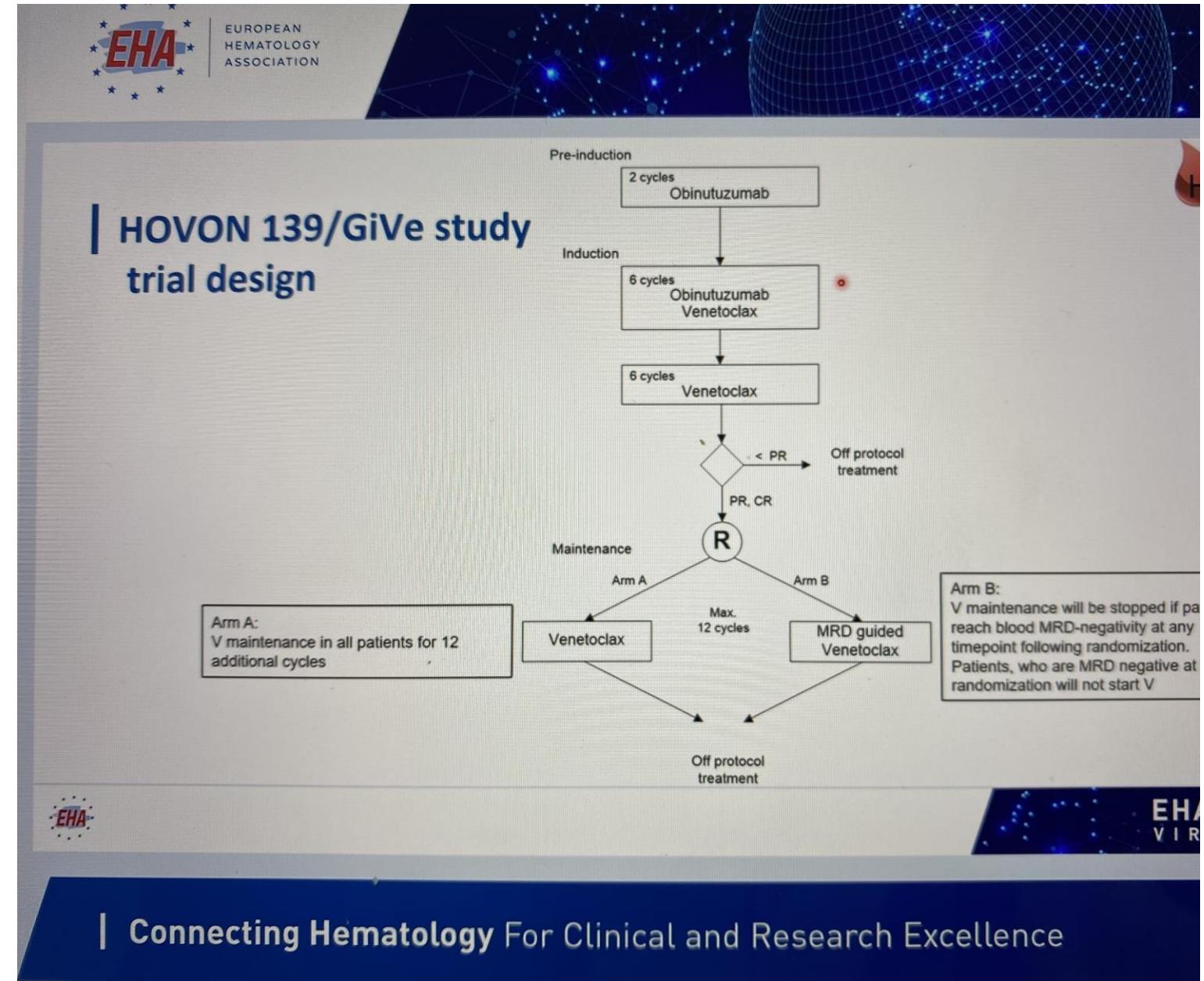
1. Línia CLL

- ELEVATE TN – výsledky, 4-ročné sledovanie
- Acalabrutinib vs Acalabrutinib + Obinutuzumab vs Chlorambucil + Obinutuzumab
- Potvrdenie lepších výsledkov liečby A + / - O vs CLB + O
- Navýšenie KR z 21 % na 27 %
- Bez nových nežiaducích účinkov

1. Línia CLL (MRD- riadená liečba)

EHA Library. Levin M. 06/09/21; 324557; S149

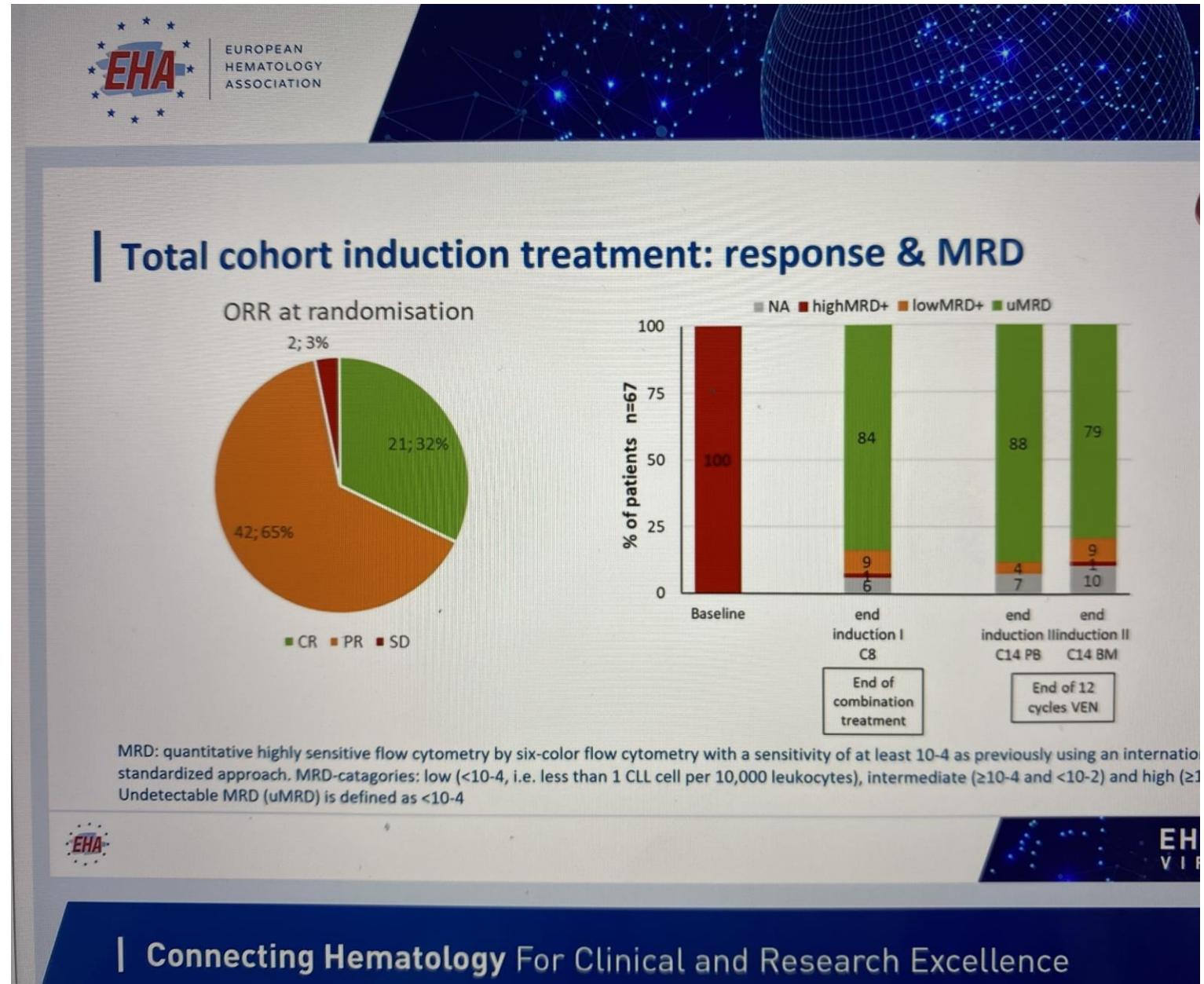
MRD-GUIDED OR FIXED 12 CYCLES OF
VENETOCLAX CONSOLIDATION AFTER
VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB
TREATMENT IN FIRST-LINE FCR UNFIT
PATIENTS WITH CLL: PRIMARY ENDPOINT
ANALYSIS OF THE HOVON 139/GIVE TRIAL



1. Línia CLL (MRD- riadená liečba)

EHA Library. Levin M. 06/09/21; 324557; S149

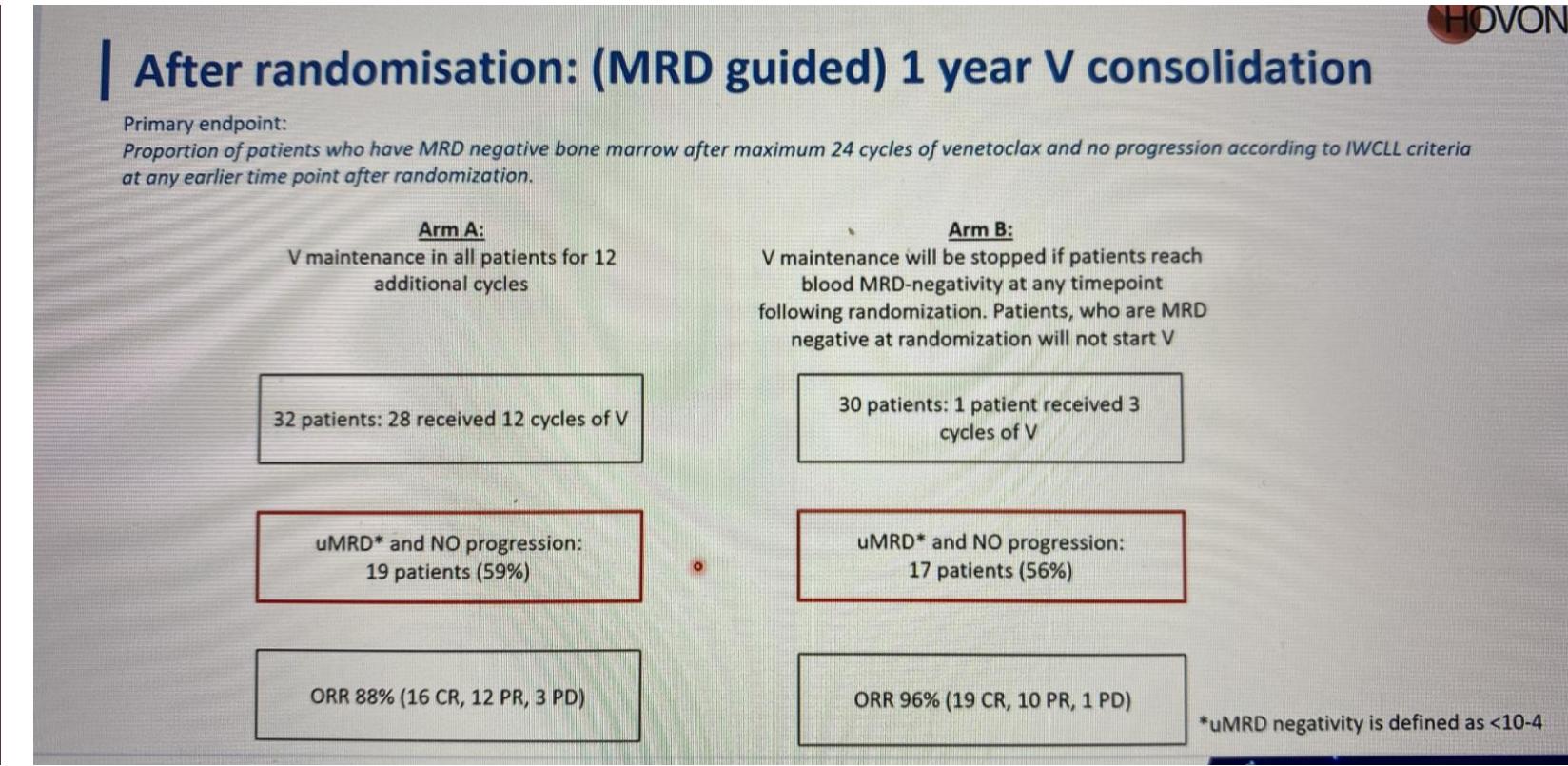
MRD-GUIDED OR FIXED 12 CYCLES OF
VENETOCLAX CONSOLIDATION AFTER
VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB
TREATMENT IN FIRST-LINE FCR UNFIT
PATIENTS WITH CLL: PRIMARY ENDPOINT
ANALYSIS OF THE HOVON 139/GIVE TRIAL



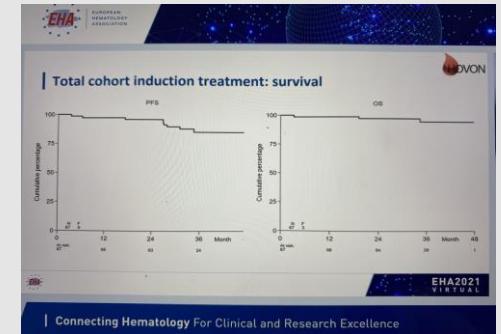
1. Línia CLL (MRD- riadená liečba

EHA Library. Levin M. 06/09/21; 324557; S149

MRD-GUIDED OR FIXED 12 CYCLES OF
VENETOCLAX CONSOLIDATION AFTER
VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB
TREATMENT IN FIRST-LINE FCR UNFIT
PATIENTS WITH CLL: PRIMARY ENDPOINT
ANALYSIS OF THE HOVON 139/GIVE TRIAL



- O+V – účinná liečba u FCR-unfit pacientov bez ohľadu na rizikové faktory
- ORR>95%; 90% uMRD v PK po 12 cykloch V
- Konsolidačná liečba V (24 M) aj MRD riadená liečba V majú vysokú účinnosť a nízku toxicitu



Porovnanie časovo ohraničenej a kontinuálnej liečby CLL

Kontinuálna liečba do progresie

- Výhody
 - p.o. ambulantná liečba
 - Potvrdenie viacerými štúdiami
 - OS benefit v niektorých štúdiách
 - Účinnosť u pacientov s vysokým rizikom (TP53m, IGHV^{unmut}, predliečení)
- Nevýhody
 - Kompliance a výskyt nežiaducích účinkov
 - Dlhodobé NU (obavy)
 - Vývoj rezistencie
 - Cena

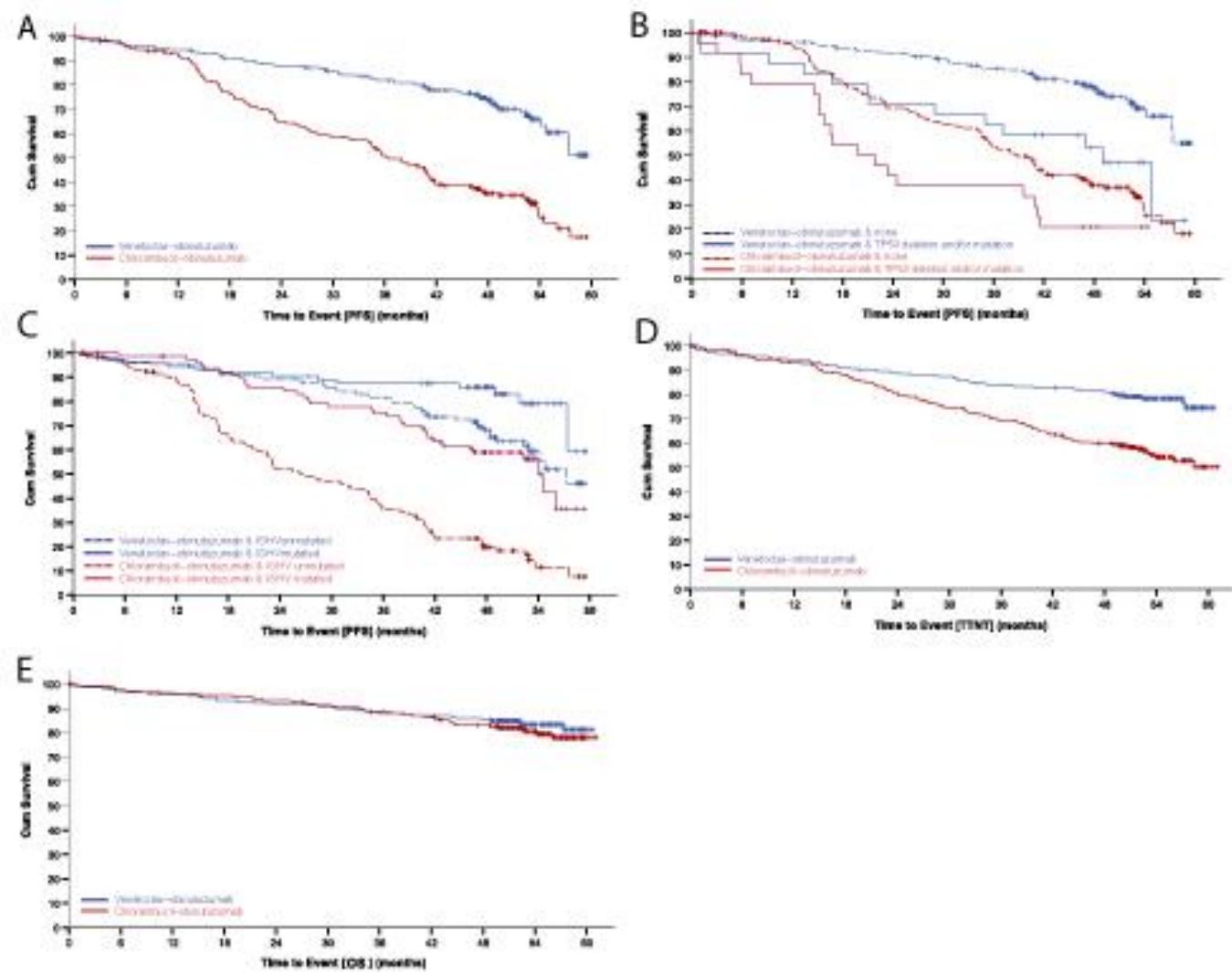
Časovo ohraničená liečba

- Výhody
 - Remisie bez potreby liečby
 - Menšia pravdepodobnosť vzniku rezistencie, možnosť *re-treatmentu*
 - Pravdepodobnosť nákladovej efektivity
- Nevýhody
 - Zastavenie liečby u MRD+ pacientov?
 - Ako s pacientami s vysokým rizikom (TP53+)?
 - Zatiaľ málo klin. štúdií, málo údajov z *re-treatmentu*
 - Intenzívnejší monitoring (MRD) a amb. návštevy

1. Línia CLL: štúdia CLL 14 (update: 52 mesačné sledovanie)

- Venetoklax + obinutuzumab (n=216) → 12 cyklov
- vs Chlorambucil + obinutuzumab (n=216) → 6 cyklov
- Časovo ohraničená terapia

VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 4-YEAR FOLLOW-UP ANALYSIS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY



1. Línia CLL: štúdia CLL 14 (update: 52 mesačné sledovanie)

VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 4-YEAR FOLLOW-UP ANALYSIS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY

EHA Library. Al-Sawaf O. 06/09/21; 324554; S146

Second-line treatments					
Ven-Obi					
2nd line therapy	OR	SD	PD	Unknown	
BTKi	8	3		1	4
Ven	2	1			1
CIT	3	3			
Others	1				1
Total	14	7	1	6	
Clb-Obi					
2nd-line therapy	OR	SD	PD	Unknown	
BTKi	35	15	4	2	14
Ven	8	4			4
CIT	15	5	7		3
PI3Ki	1			1	
R mono	1				1
Others	3	3			
Total	63	27	12	2	22

- Väčšina pacientov odpovedala na 2.líniu liečby → BTKi – preferovaná liečba
- 30 % liečených V+0 malo stále uMRD (PK, NGS)
- Bez nových bezpečnostných signálov

Indolentné NHL

- Lymfóm z marginálnej zóny (MZL): Nové ESMO odporúčania s podporou EHA
- Liečba R/R iNHL
 - CAR-T bunková liečba
 - cielená (chemo-free liečba)

MZL – ESMO (EHA[©]) odporúčania

- Príklad spolupráce a podpory pri tvorbe a prezentácii odporúčaní v diagnostike a liečbe hematologických malignít
- Špecifické liečebné postupy pre rôzne histologické podtypy MZL (MALT, SMZL, EMZL, NMZL)
- Komplexný materiál pre dennú prax

Nové lieky v liečbe R/R iNHL (inhibítory PI3K)

CHRONOS-3

- Copanlisib (PI3Ki) + rituximab vs placebo + rituximab
- 307 pacientov (medián sledovania 19.2 M)
- Medián PFS 21.5 M vs 13.8 M
 - ORR 80.8 % vs 47.7 %
 - Odpovede naprieč celým spektrom iNHL

- Zanubritinib (PI3K delta) + zanubritinib (BTKi)
- Fáza 1
- N = 16 pacientov s iNHL (+ MCL)
- RR 100% (2 CR, 14 PR)

Atezolizumab + obinutuzumab + venetoklax v liečbe R/R iNHL (LYSA štúdia)

- Štúdia fázy 2 v kohorte pacientov s FL (n=58) a MZL (n=20)
- ORR 67% (17 % CR a 50 % PR)
- 21% relapsov (medián sledovania 14.5 M)
- Očakávaná toxicita – len 1 pacient prerušil liečbu

CAR-T liečba: Tisa-cel u R/R FL

Primárna analýza štúdie ELARA (fáza 2)

- Pacienti s FL (n=97) po > 2 líniach CHT alebo po autológnej TKB
- Medián predchádzajúcich terapií: 4

Výsledky: ORR 86 %, CRR 66 %

- Trvanie odpovede @ 6 M → 94 % pacientov s CR
- PFS @ 6 M → 76 %

Toxicita:

- CRS g3-4: 0 %,
- neurologická toxicita > g 3: 1 pacient

Porovnanie CAR-T (Axi-cel) so súborom SCHOLAR-5

- Potvrdenie účinnosti CAR-T bunkovej liečby R/R FL v 3. a vyššej línii liečby

primárna analýza 3L+	18 mesiacov %(95% CI)		Medián v mesiacoch (95% CI)		Hazard ratio (95% CI)	p-hodnota
	SCHOLAR-5	ZUMA-5	SCHOLAR-5	ZUMA5		
OS	67.1 (54.1, 80.2)	88.3 (79.4, 93.5)	59.8 (21.9, -)	NR (31.6, -)	0.42 (0.21, 0.83)	0.013
PFS	23.8 (11.0, 36.5)	68.8 % (57.4, 77.8)	12.7 (6.2, 14.7)	NR (23.5, -)	0.30 (0.18, 0.49)	<0.001
TTNT	47.2 (34.2, 60.2)	69.7 (58.8, 78.3)	14.4 (6.2, 25.8)	NR (-, -)	0.42 (0.26, 0.68)	<0.001

Vďaka za pozornosť!