

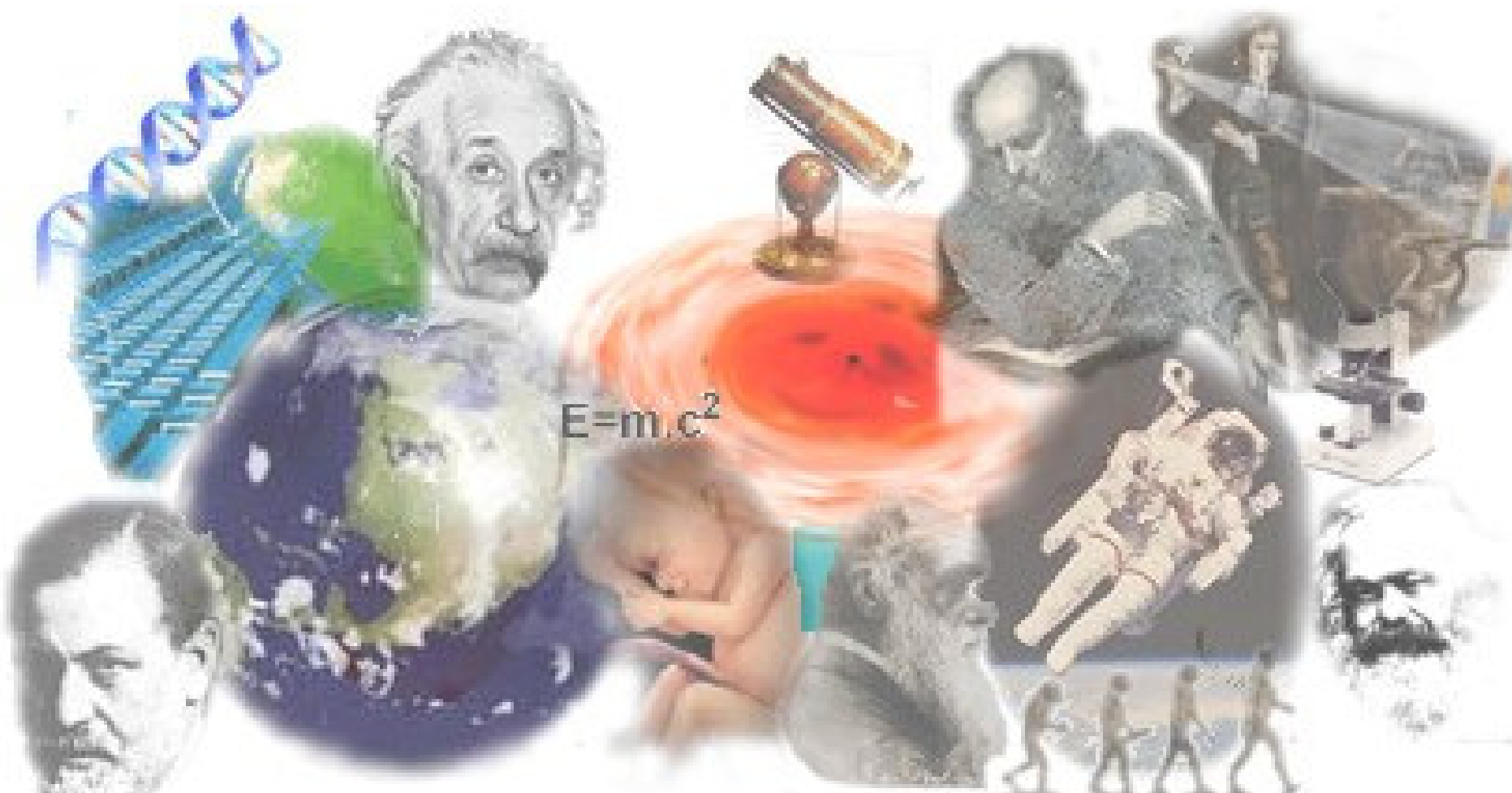


Tractament de la LLC: la revolució que ja arriba

**'LEUCÈMIA LIMFÀTICA CRÒNICA: PRESENT I
FUTUR'**

Dra. Christelle Ferrà

**39 DIADA INTERNACIONAL SOCIETAT CATALANA
D'HEMATOLOGIA I HEMOTERÀPIA**



Introducción



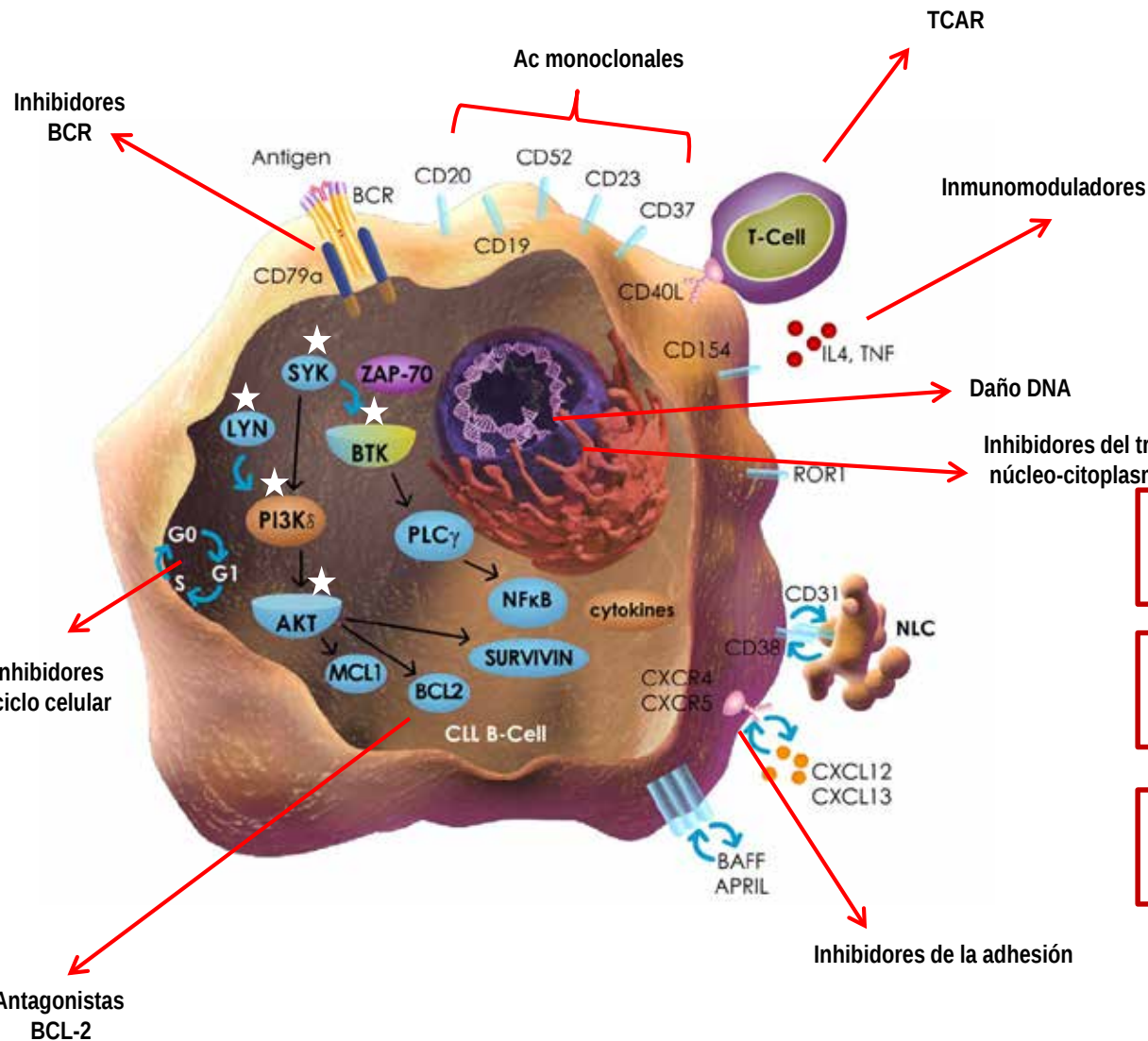
Alquilantes

Análogos de purinas

Anticuerpos monoclonales

FIT, No en pt mal pronóstico

Nuevos inhibidores VO



FDA:
RTX+QTP

FDA:
Ofatumumab

FDA:
Obinutuzumab

1990

2000

2009

2010

2013

2014

FCR



INMUNOTERAPIA

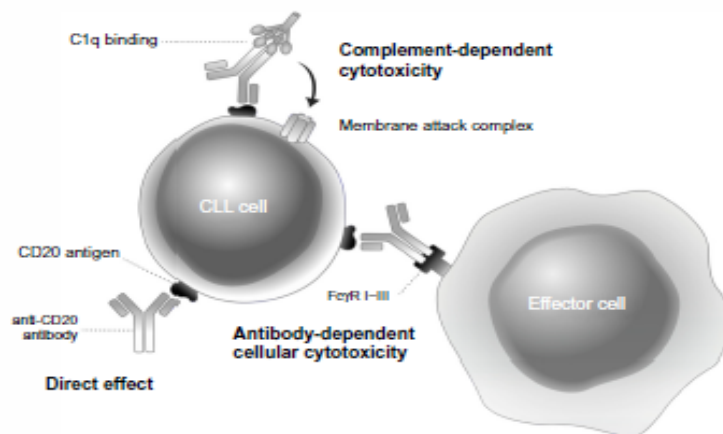


Figure 1 Mechanisms of action of anti-CD20 monoclonal antibodies.
Abbreviation: CLL, chronic lymphocytic leukemia.

Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos	Citotoxicidad celular mediada por complemento	Muerte celular directa
---	---	------------------------

	RITUXIMAB	I	Quimérico	++	++	+
	OFATUMUMAB	I	Humanizado	++	++++	+
	OBINUTUZUMAB	II	Humanizado	++++	+	++++

Estudio HX-CD20-406 de Ofatumumab en LLC refractaria

LLC refractaria a fludarabina y alemtuzumab (FA-ref)

Refractaria a ≥ 2 ciclos de algún regimen con fludarabina +
Refractoria a ≥ 12 dosis alemtuzumab

N=59 Respuestas: 58%
SLP 5.7m SG 13.7m

LLC refractaria a Fludarabina con linfadenopatía voluminosa (BF-ref)

Refractaria a ≥ 2 ciclos de algún regimen con fludarabina +
Inelegibles para alemtuzumab debido a adenopatías voluminosas (> 5 cm)

N=79 Respuestas: 47%
SLP 5.9 m SG 15.4m

- Eficacia independiente de tratamiento previo con rituximab, edad, estadio y número de tratamientos previos
- Respuesta en subgrupos con delección de 17p y 11q (37%)

La EMA concedió la aprobación condicional en abril de 2010

SNS concedió aprobación para doble refractario el 1 de Agosto 2014

Ofatumumab

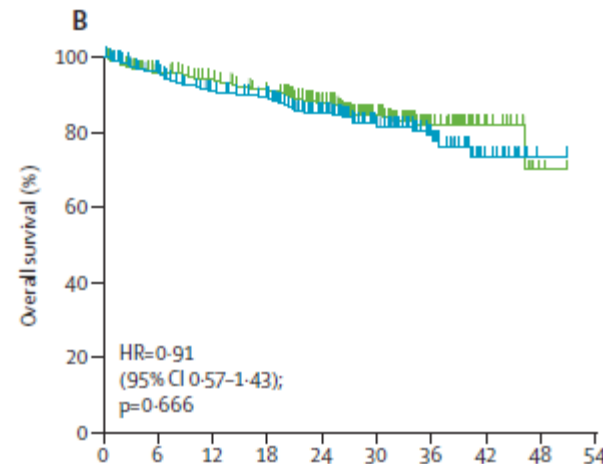
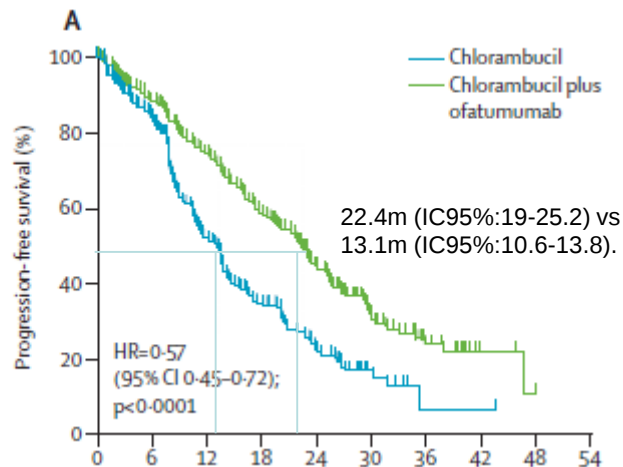


Estudio fase II: Ofatumumab + bendamustina en 1ª línea

44pt: 43%RC, 5% Rci, 9%RPn y 39%RP.

Estudio fase III (COMPLEMENT 1): Ofatumumab + Clb vs Clb en 1ª línea

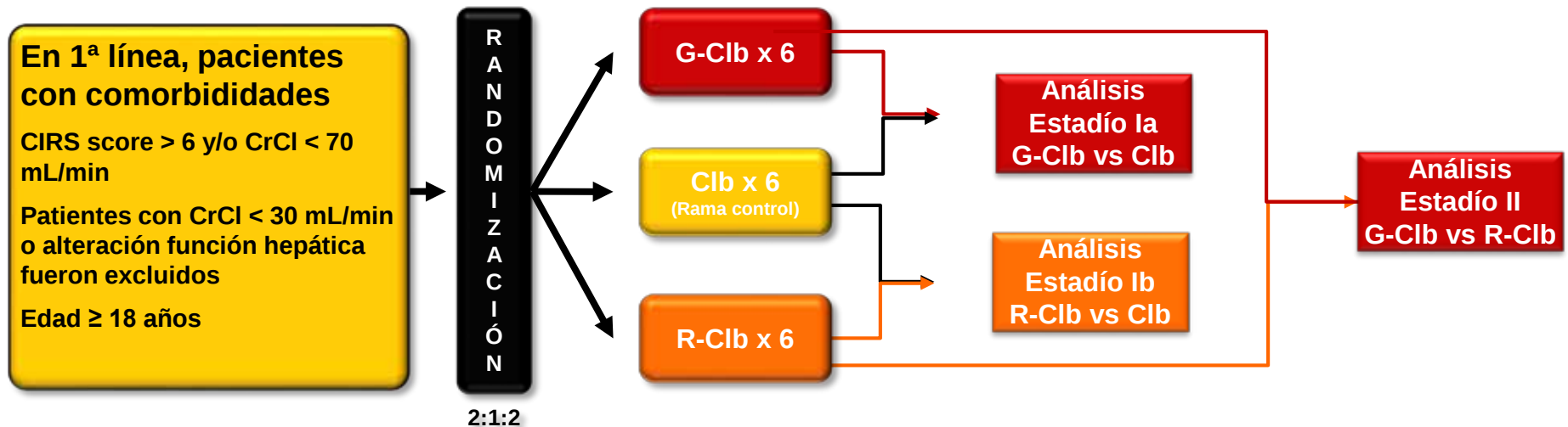
447pt: CR 32% vs 1%



Obinutuzumab



Ensayo CLL11: Fase III.



Obinutuzumab: 1,000 mg Días 1, 8, y 15 Ciclo 1; Día 1 Ciclos 2–6, cada 28 días

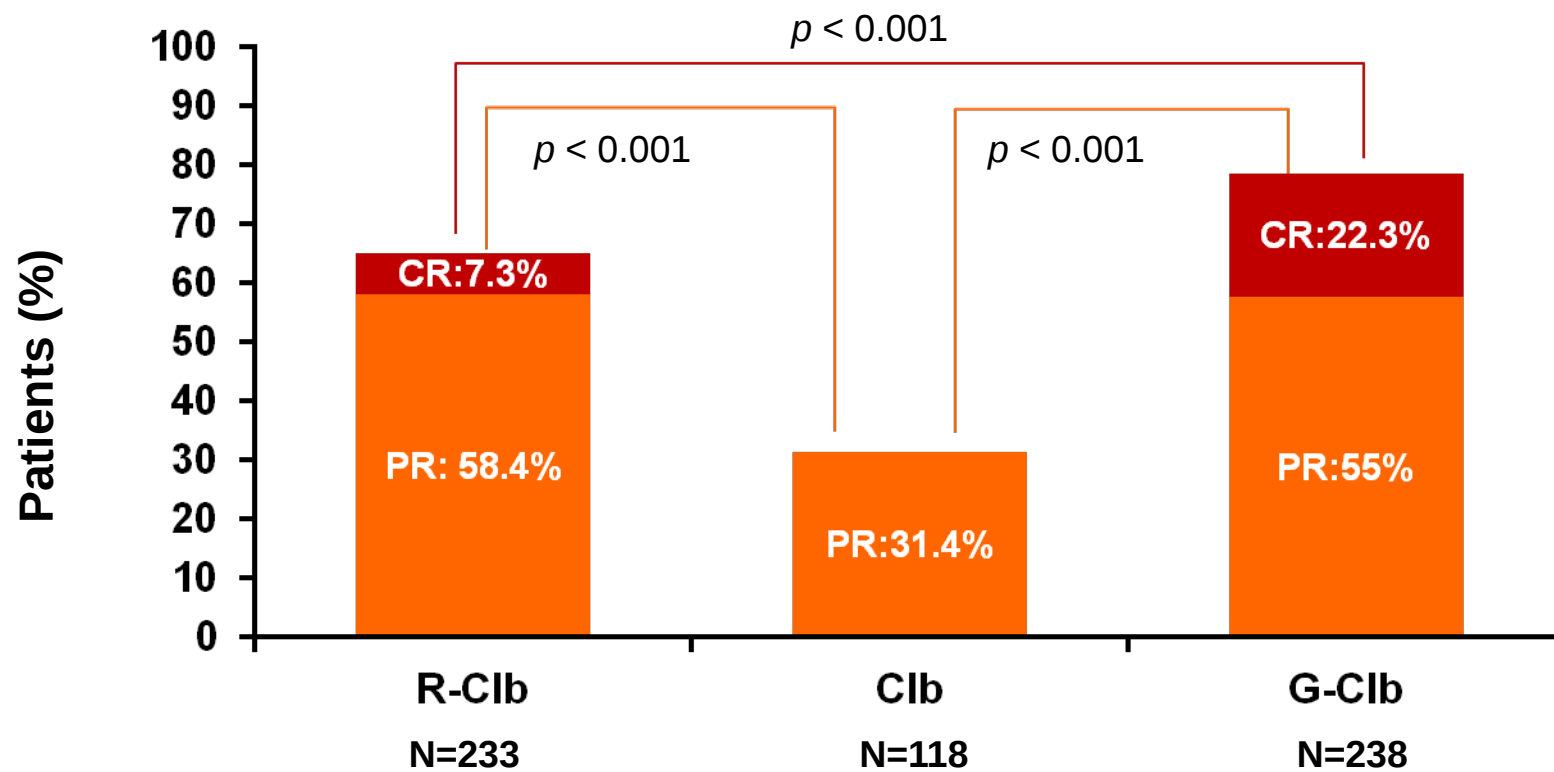
Rituximab: 375 mg/m² Día 1 Ciclo 1; 500 mg/m² Día 1 Ciclo 2–6, cada 28 días

Clb: 0.5 mg/kg Día 1 y Día 15 Ciclos 1–6, cada 28 días

N = 781

Permitido *cross-over* de rama Clb a G-Clb si progresión

Ensayo CLL11



Respuesta evaluada por criterios iwCLL;² respuesta al final del tratamiento se define como la primera evaluación que ocurre > 56 días después del final del tratamiento

Ensayo CLL11

Fase Ia

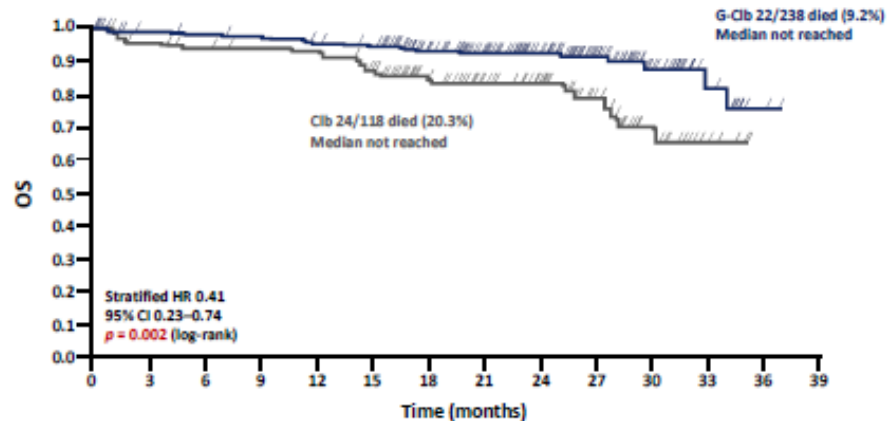
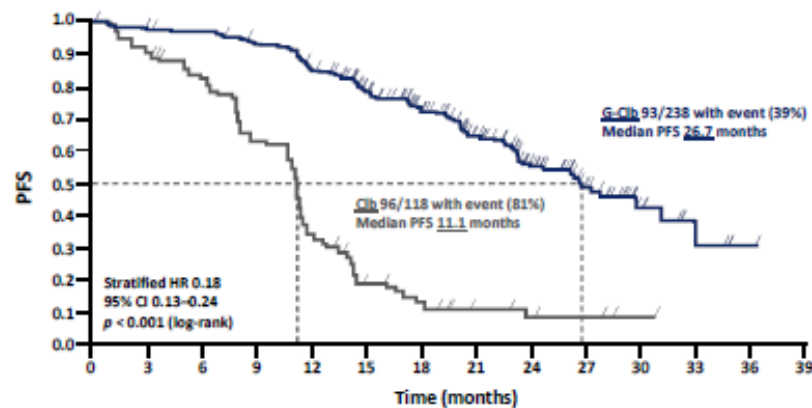
é SG

é SLP

G-Clb x 6

Clb x 6
(Rama control)

Análisis
Estadío Ia
G-Clb vs Clb



Ensayo CLL11



Fase Ib

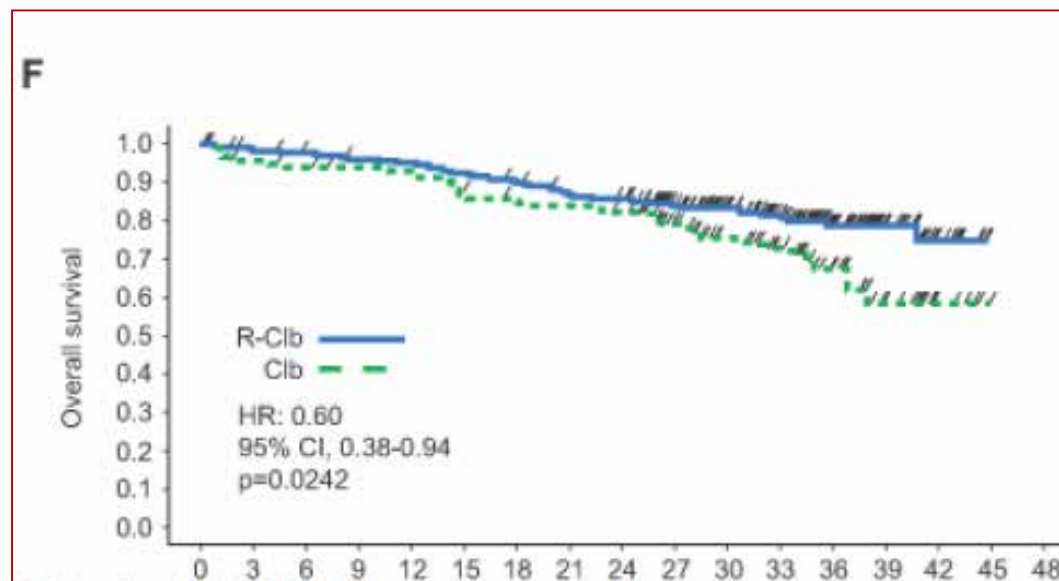
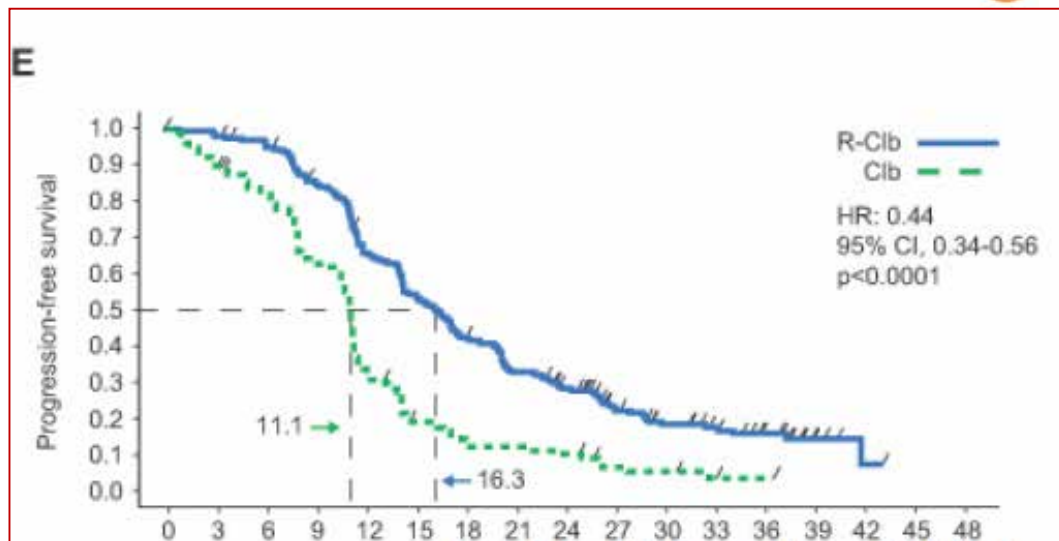
Clb x 6
(Rama control)

R-Clb x 6

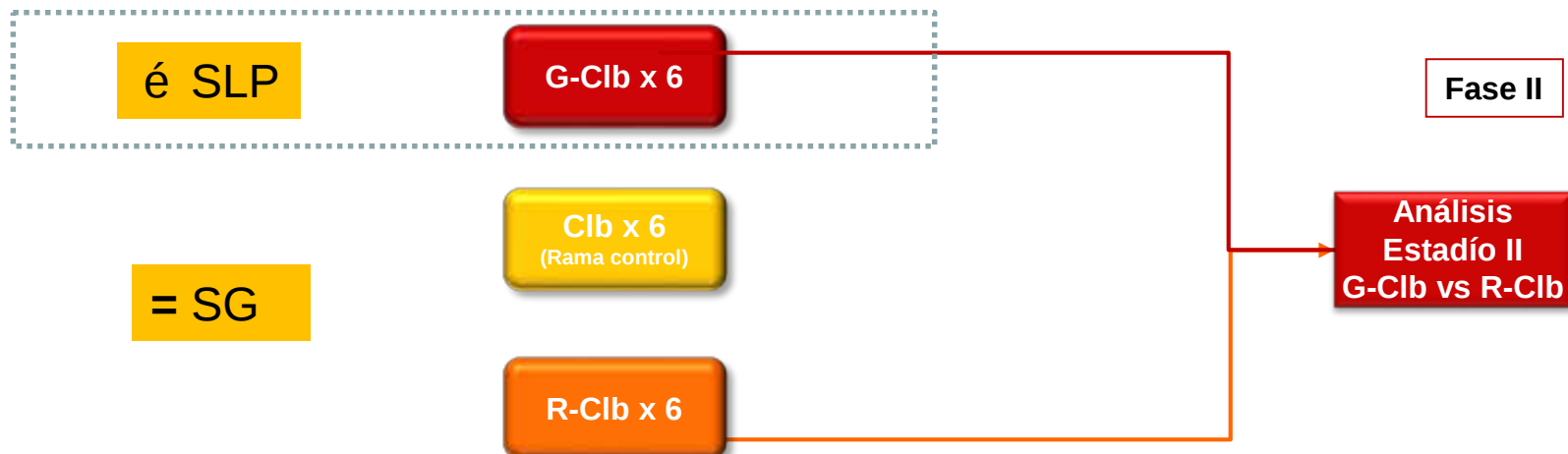
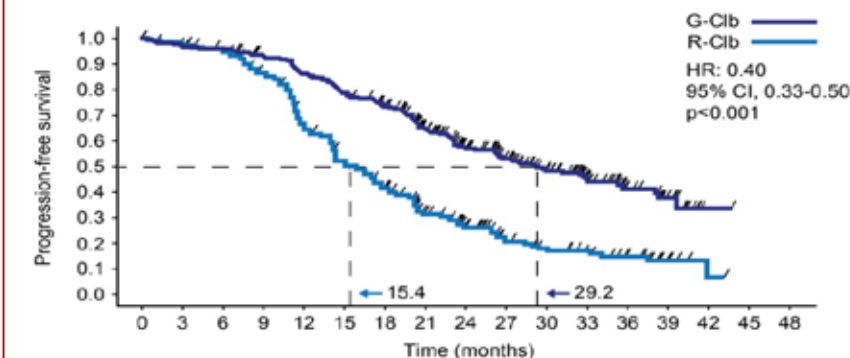
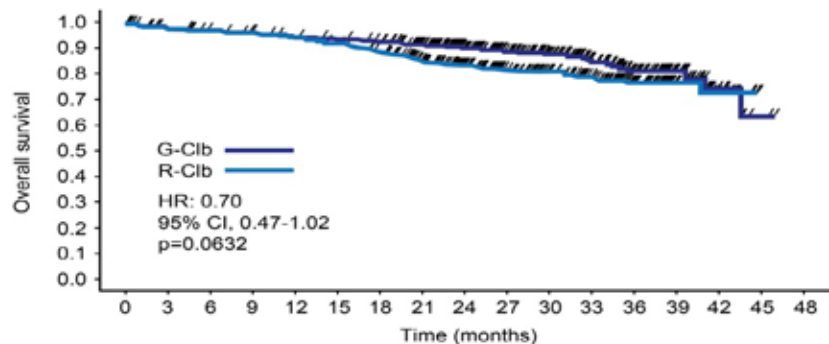
é SG

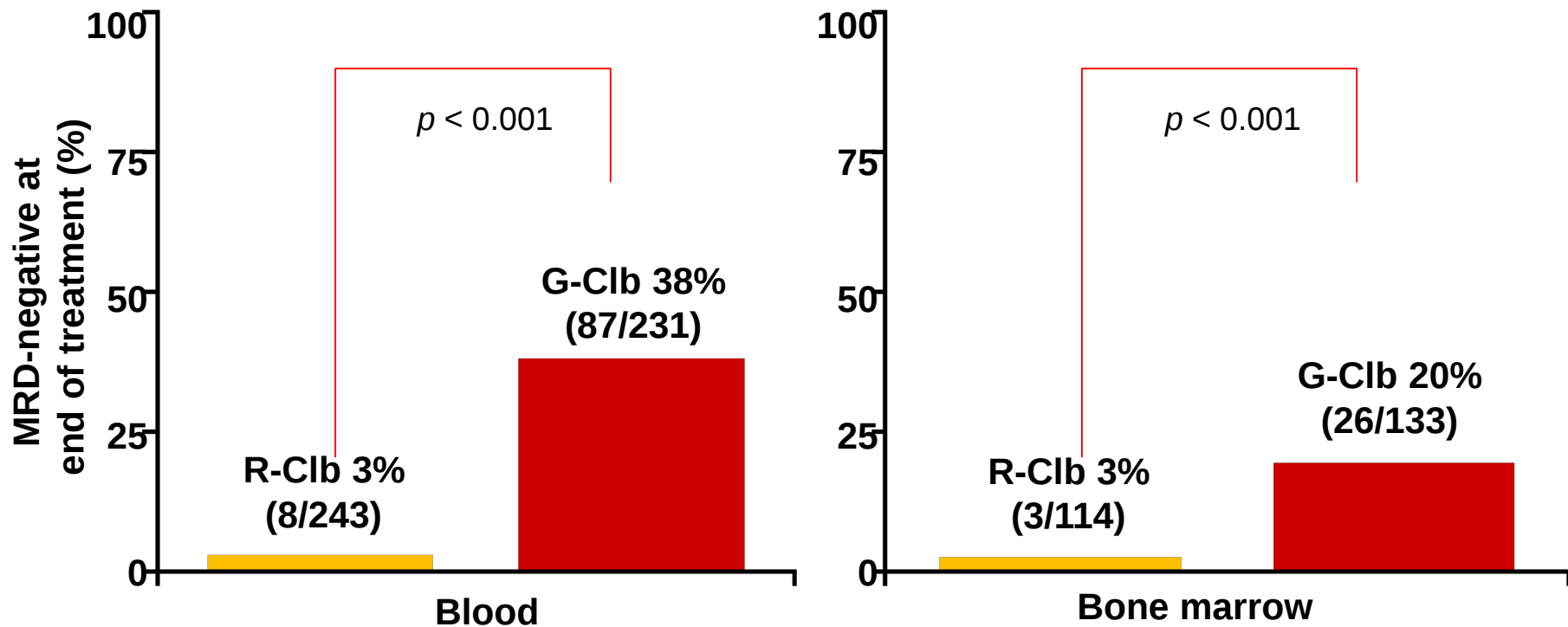
é SLP

Análisis
Estadío Ib
R-Clb vs Clb

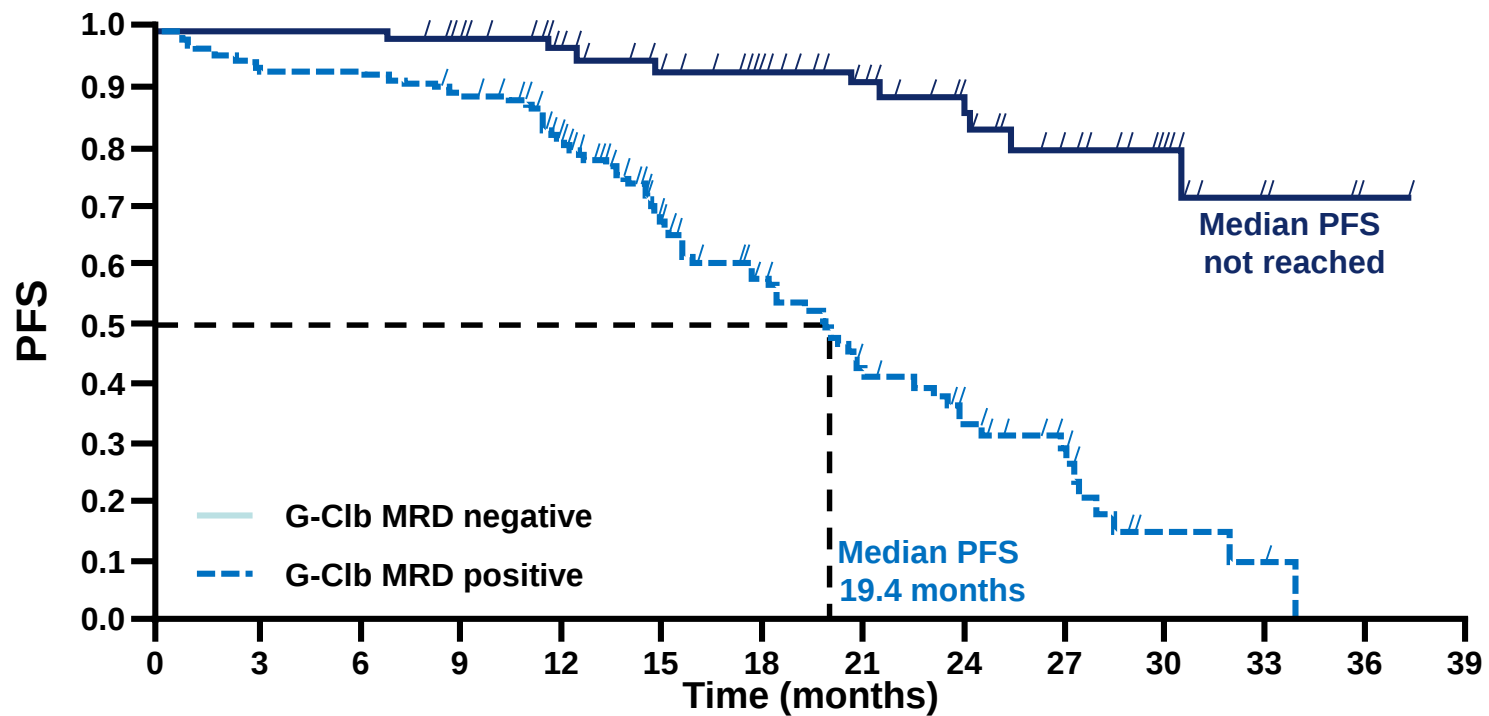


Ensayo CLL11





Ensayo CLL11





Reference	Therapy	N	Technique	MRD threshold	Parameter*	Value MRD- vs MRD+	P-value
Moreno 2006	Stem cell transplant	17	ASO RQ-PCR	10^{-5}	TTP	NR vs 19 mo	0.02
		22	Flow	10^{-4}	TTP	75 vs 16 mo	< 0.001
Bosch 2008	FCM	44	Flow	10^{-4}	2-year PFS	91% vs 80%	NS
Kwok 2009	Various	58	Flow	10^{-4}	5-year PFS	89% vs 0%	< 0.001
Böttcher 2012	FC/R-FC	290	Flow	10^{-4} , 10^{-2}	PFS	69 vs 41 vs 15 mo	< 0.001
Fischer 2012	R-bendamustine	45	Flow	10^{-4} , 10^{-2}	PFS	NR vs 32 vs 12 mo	< 0.001
Pettitt 2012	Alemtuzumab + HDMP	25	Flow	10^{-4}	PFS	24 vs 10 mo	0.009
Santacruz 2014	Various	255	Flow	10^{-4}	TFS OS	76 vs 16 mo 108 vs 78 mo	< 0.001 0.014



Ninguna IRRs de grado ≥ 3 ocurrió después de la primera infusión

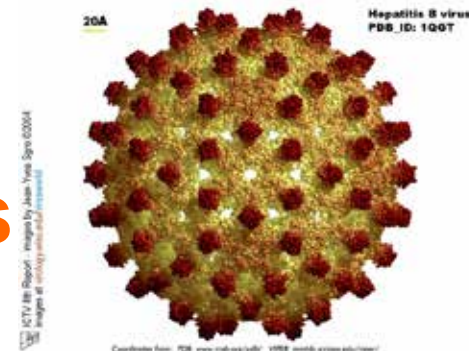
	Patients, n (%)		
	Clb (n = 116)	R-Clb (n = 336)	G-Clb (n = 336)
Cualquier grado ≥ 3 AE	58 (50)	177 (55)	235 (70)
Reacciones infusionales	n/a	12 (4)	67 (20)
Infección:	16 (14)	44 (14)	40 (12)
- Neumonía	16 (14)	17 (5)	13 (4)
- Neutropenia febril	16 (14)	4 (1)	8 (2)
Leucopenia	0	3 (1)	15 (4)
Neutropenia	18 (16)	91 (28)	111 (33)
Anemia	5 (4)	12 (4)	14 (4)
Trombocitopenia	5 (4)	10 (3)	35 (10)



Prevención de EA a la administración Ac monoclonales

- **Manejo de reacciones infusionales:**
 - Dividir la primera dosis en dos días
 - Monitorización estricta de los pacientes
 - Interrumpir el tratamiento si reacción infusional y reiniciar a ritmo más lento
 - Premedicación con glucocorticoides, anti-histamínicos y paracetamol
- **Profilaxis de SLT**

Prevención de EA a la administración Ac monoclonales



- **Profilaxis reactivación de virus hepatotropos**
 - **VHC:** no consenso
 - **VHB:** Reactivaciones: 20-50% HBsAg+ y 3-45% HBcAb
 - Estrategias: Profilaxis universal ↔ Tto anticipado (Monitorización carga viral HBV x PCR)
 - Tto: **entecavir**, adefovir, tenofovir, telbivudina, lamivudina, ... (hasta 6-12 meses de acabado tto)

- n Si HBsAg+ y/o HBcAb+: profilaxis
- n Si zona endémica VHB: valorar profilaxis universal
- n Si ↑HBsAb y resto neg: monitorización carga viral
- n Consultar Servicio Hepatología

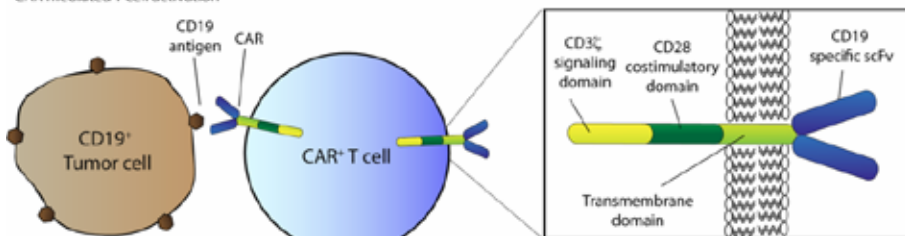
TCAR



TERAPIA CELULAR

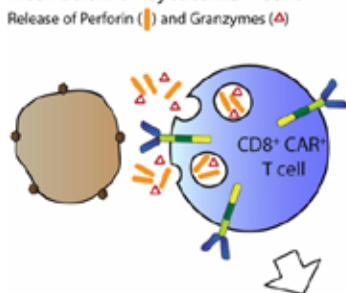
Tumor cell recognition

CAR mediated T cell activation



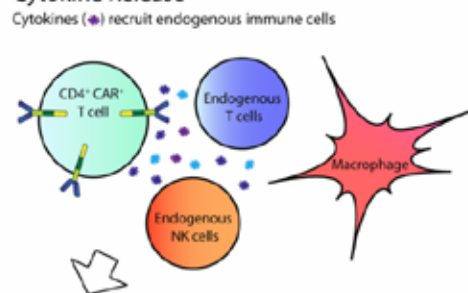
Activation of Cytotoxic T cells

Release of Perforin (I) and Granzymes (Δ)



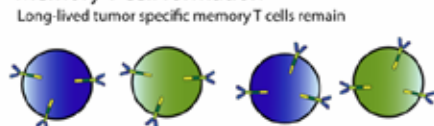
Cytokine Release

Cytokines (•) recruit endogenous immune cells

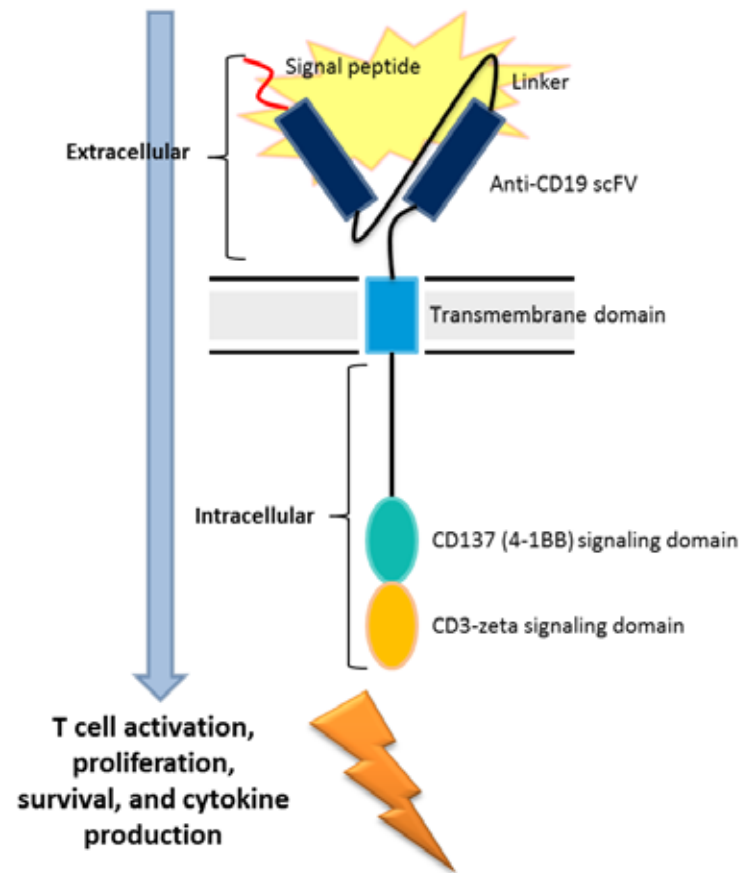


Memory T cell formation

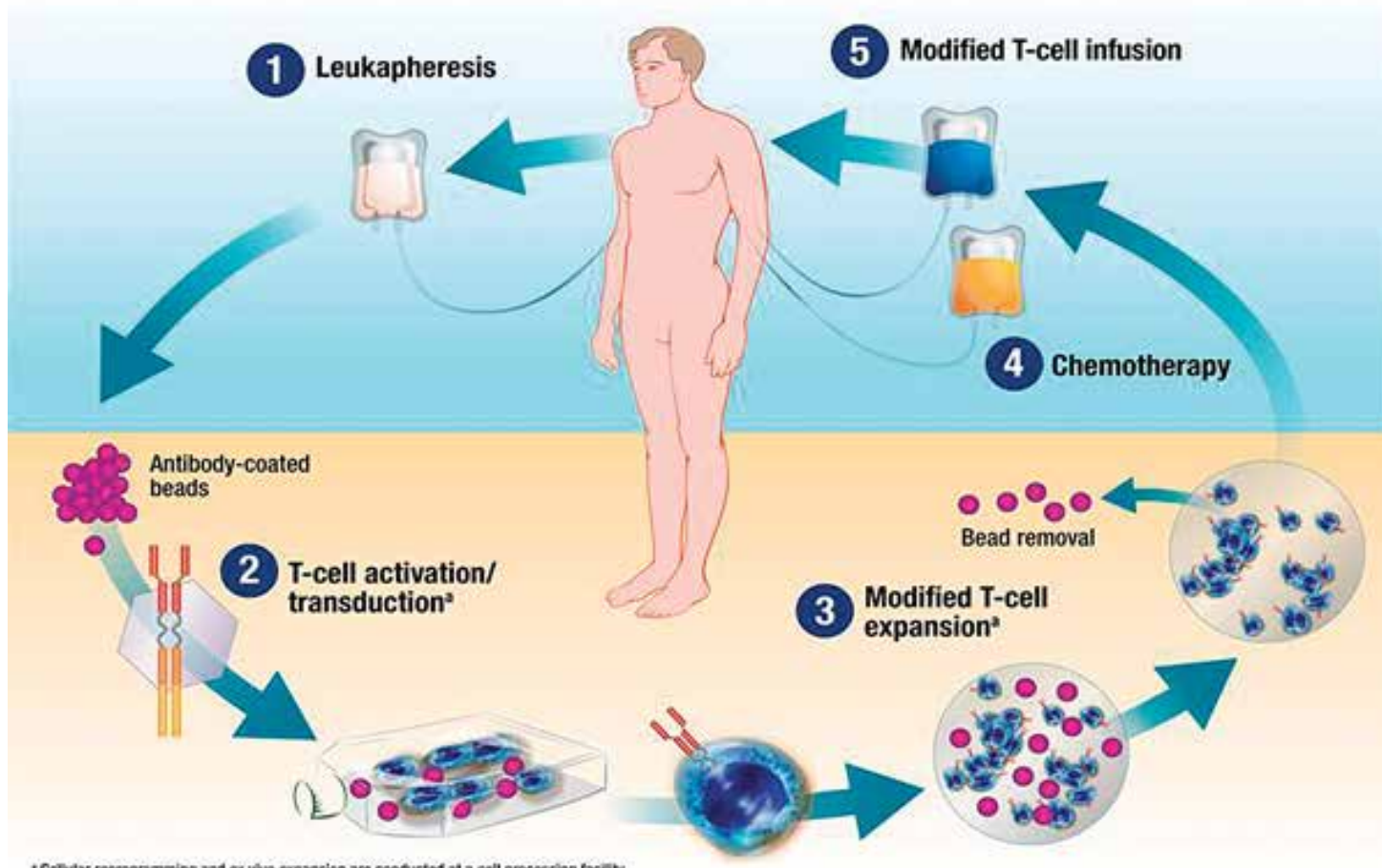
Long-lived tumor specific memory T cells remain



Recognition of CD19



Overview of CTL019 Therapy



PRO-

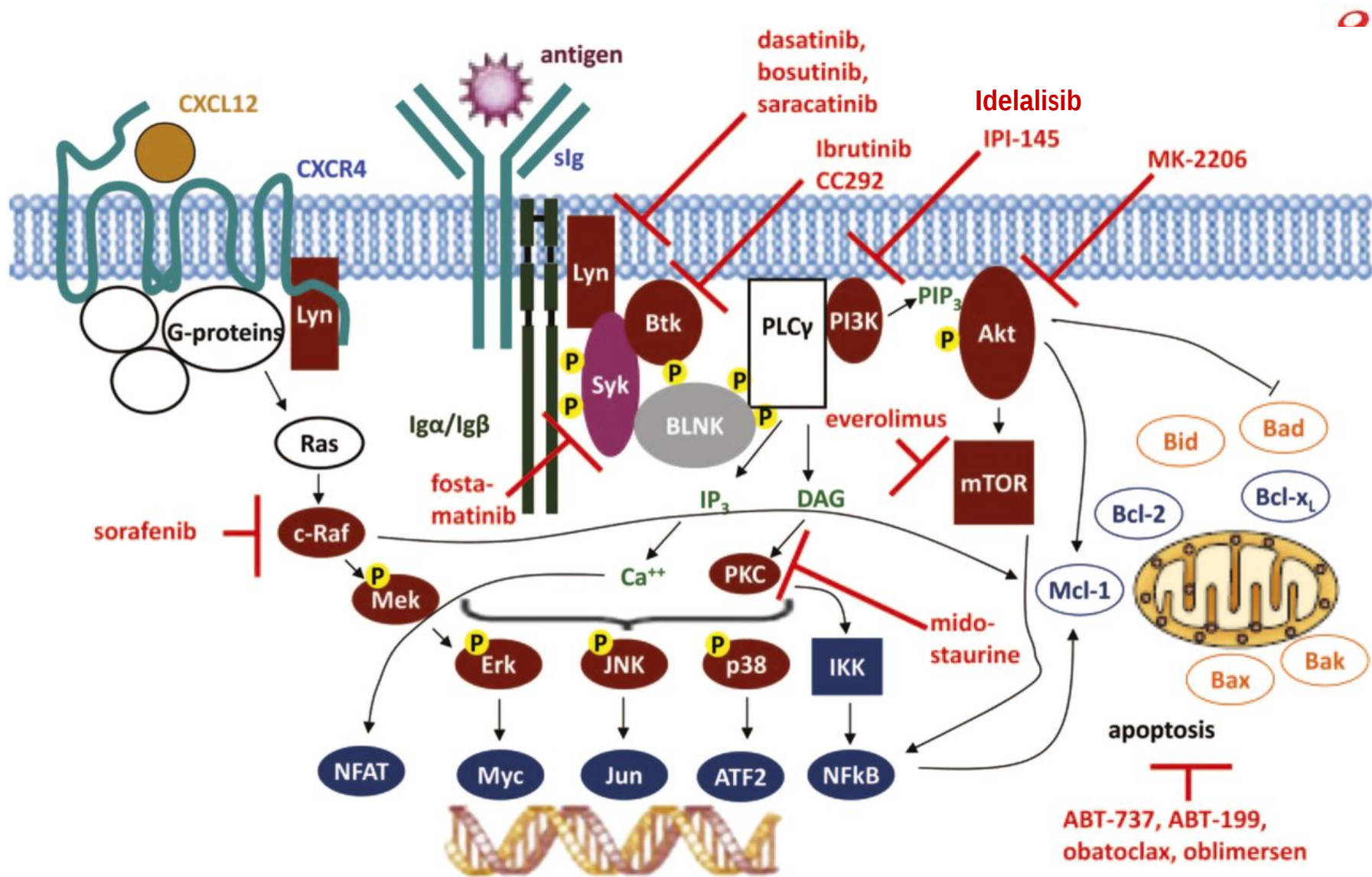
- Alta tasa de respuestas
- Posibilidad de “*de-bulky*” previo
- Respuestas mantenidas

CONTRA-

- No responden todos los pacientes
- Muy costoso económica y técnicamente
- Resultados preliminares: Fase II
- Sd de liberación de citocinas + Sd de activación macrofágica
- Sd de lisis tumoral
- Inmunodepresión humoral: infecciones?
- Sd linfoproliferativos?
- Genotoxicidad



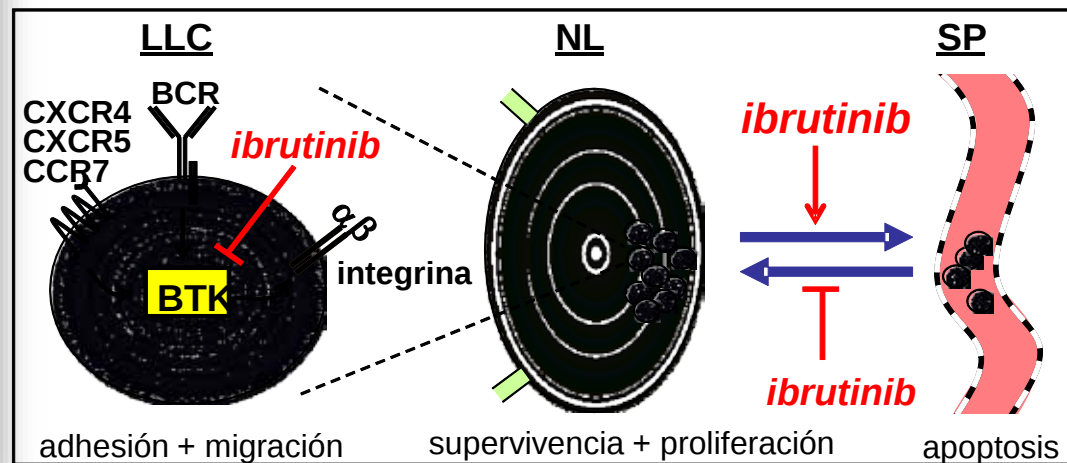
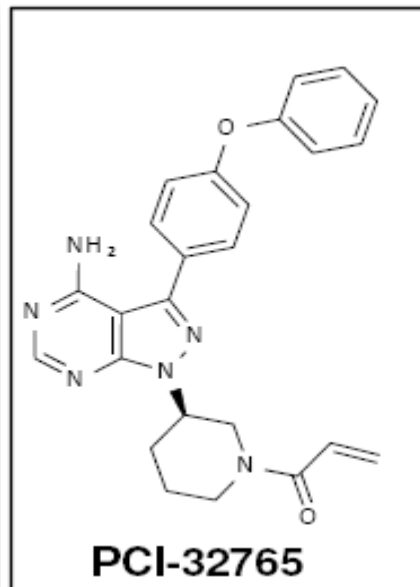
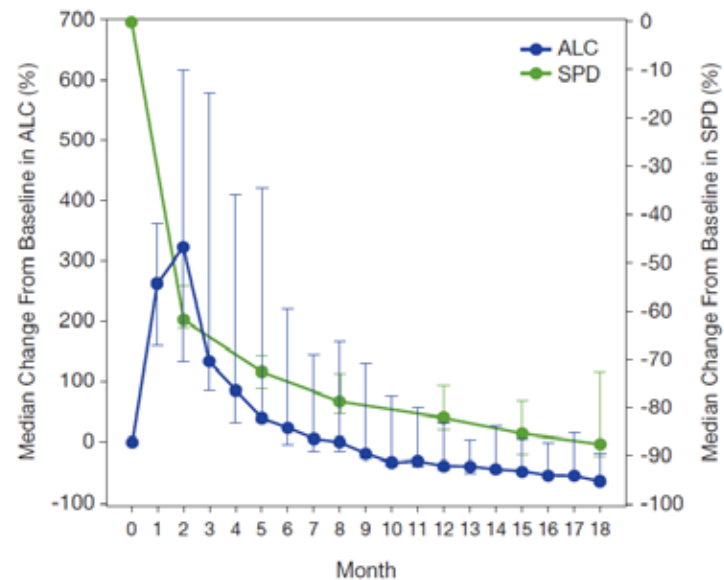
INHIBIDORES DE VÍAS DE SEÑALIZACIÓN



Ibrutinib



- § ▲ Linfocitosis
- § ▼ Tamaño adenopatías



Ibrutinib



EC PCYC-1102: Fase Ib-2

Reclutados Mayo 2010 à Agosto 2011

- Pacientes con LLC/LLCP en recaída o refractarios (N=85) à ≥ 2 tratamientos previos incluyendo un análogo de purina (Cohorte 1 y 2)
- Los pacientes recibieron una dosis diaria fija de ibrutinib hasta la progresión de la enfermedad / toxicidad inaceptable

Cohorte 1

420 mg/día ibrutinib
(n = 27)

Cohorte 2

840 mg/día ibrutinib
(n = 34)

Cohorte 3 (alto riesgo*)

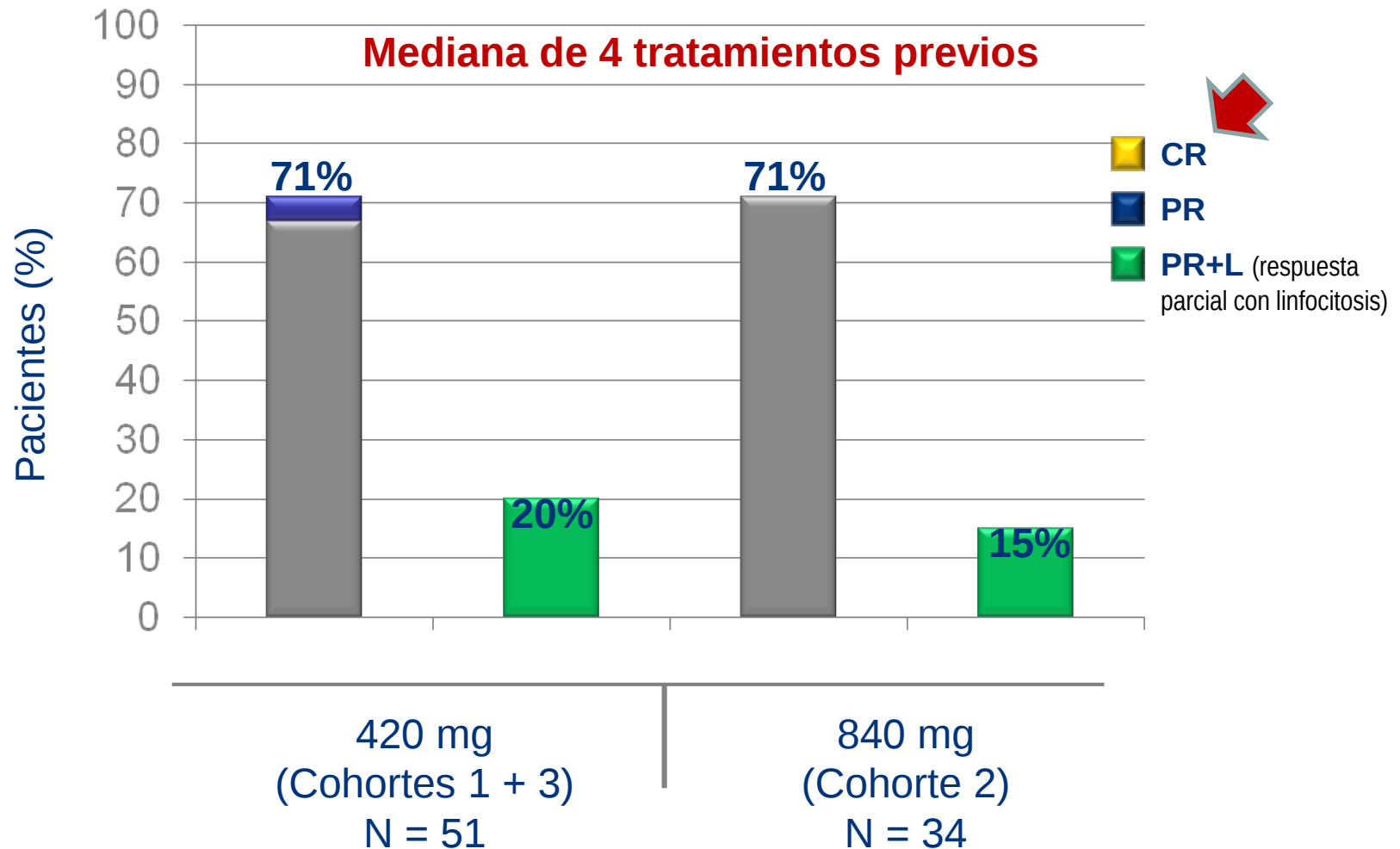
420 mg/día ibrutinib
(n = 24)

* No respuesta a
quimio-inmunoterapia
o recaída antes de
24m

Ibrutinib



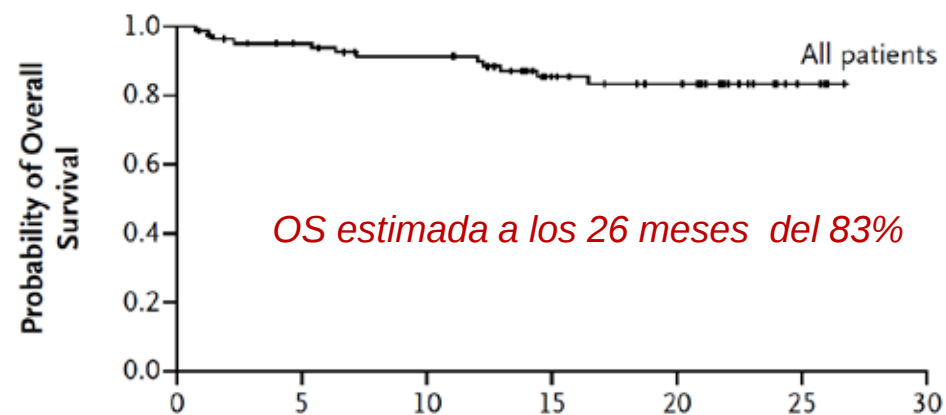
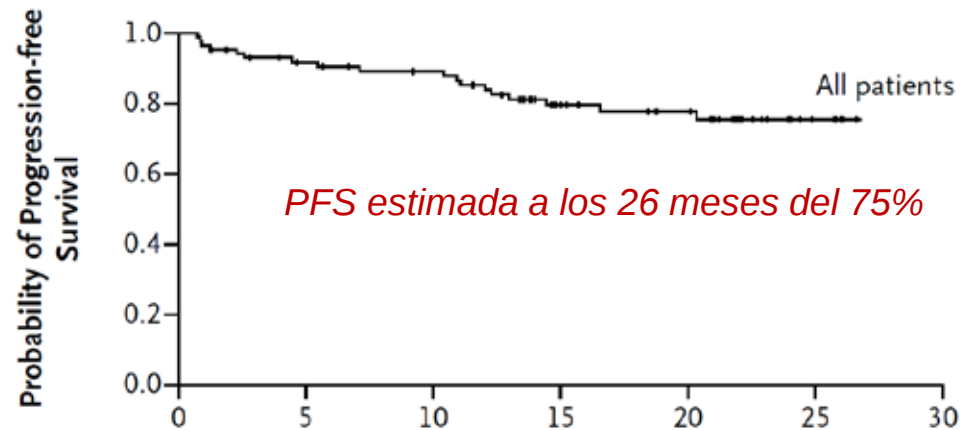
EC PCYC-1102: Fase Ib-2



Ibrutinib



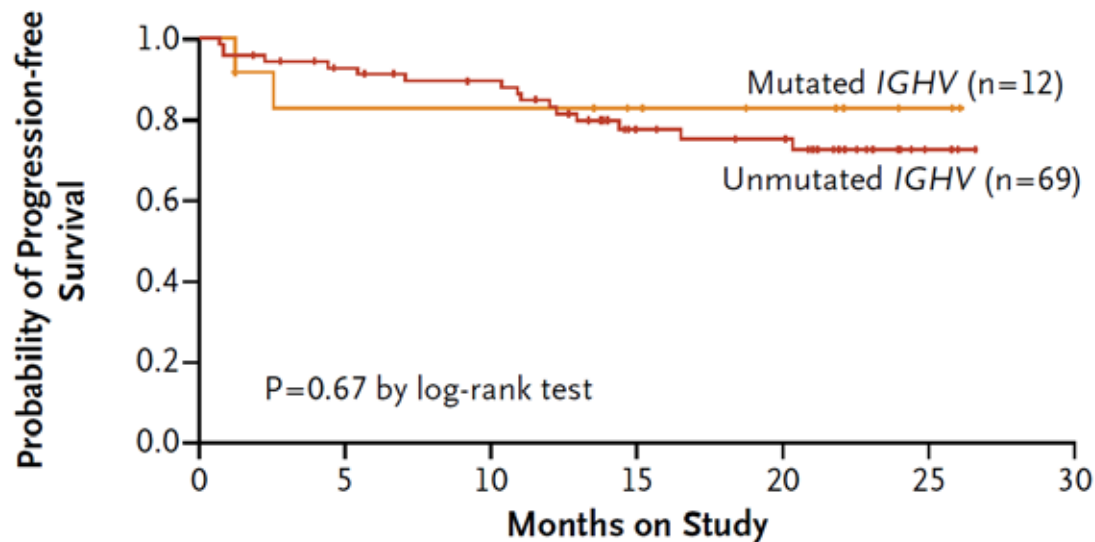
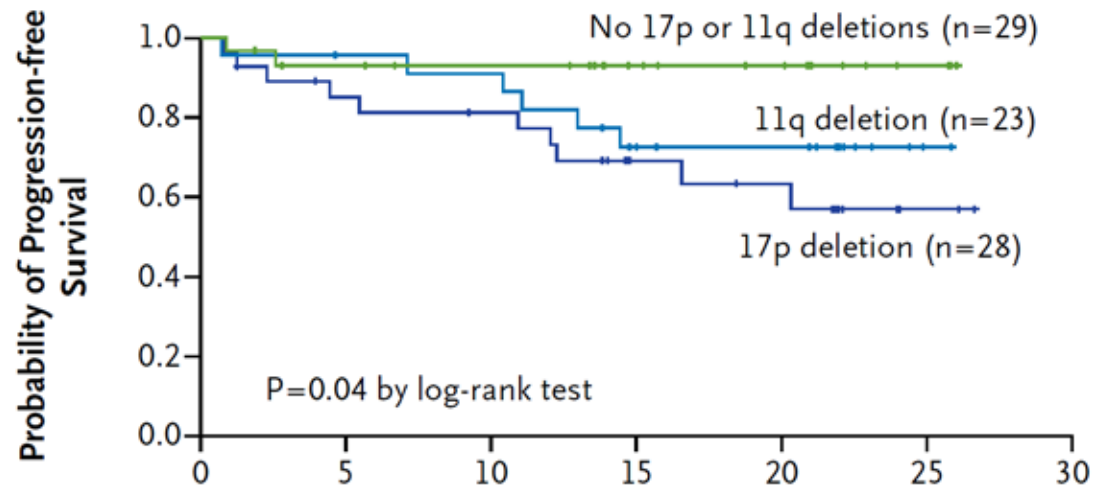
EC PCYC-1102: Fase Ib-2



Ibrutinib

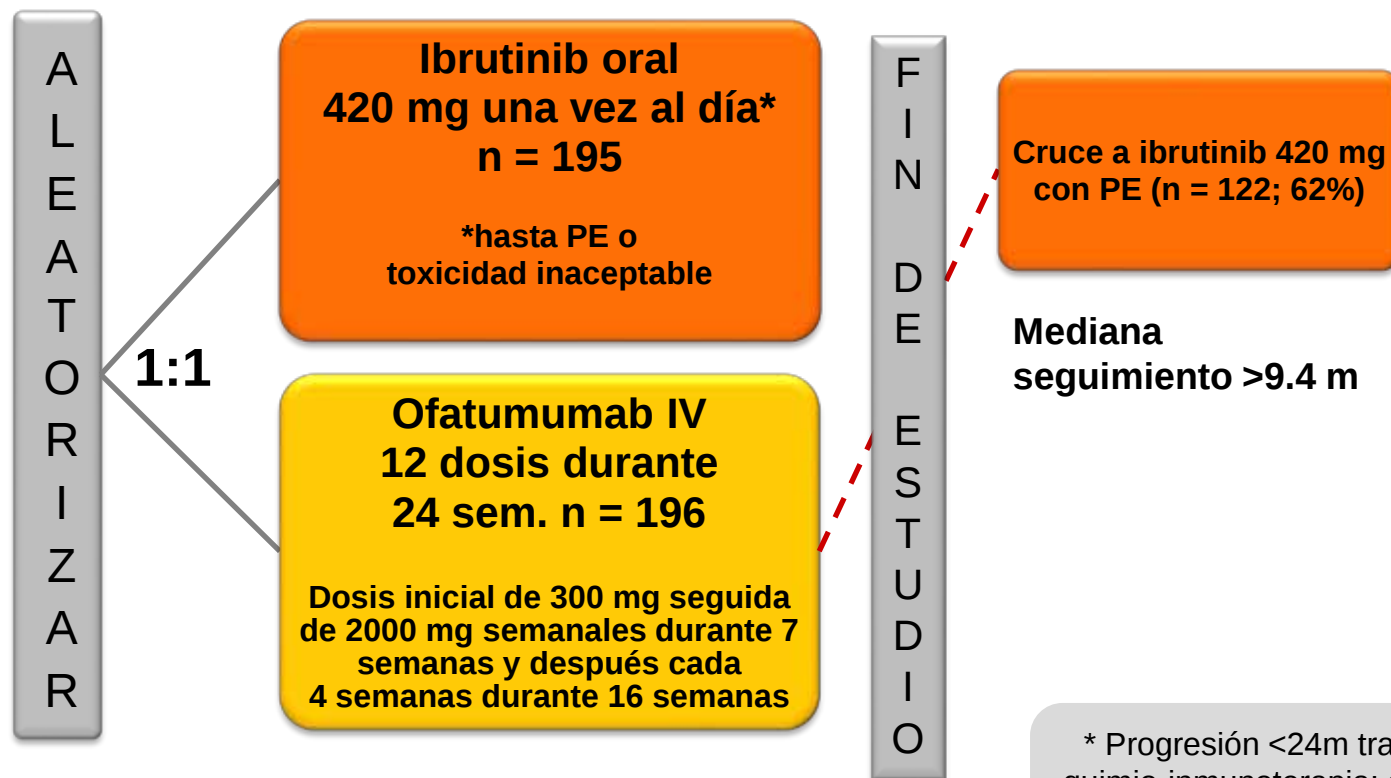


EC PCYC-1102: Fase Ib-2



RESONATE: PCYC-1112

N=391 Reclutamiento entre junio de 2012 à abril de 2013



• Fase III

• Pacientes con:

- LLC o LLCP
- ≥ 1 línea tto
- ECOG = 0-1
- Afectación nodal medible
- No aptos para tratamiento con análogos de las purinas*

• Estratificación en función de:

- Patología refractaria a la quimioinmunoterapia con análogos de las purinas
- Presencia o ausencia de la delección 17p13.1 (del17p)

* Progresión <24m tras quimio-inmunoterapia; comorbidades o edad $\geq 70^a$, alt. 17p

Table 1. Baseline Characteristics

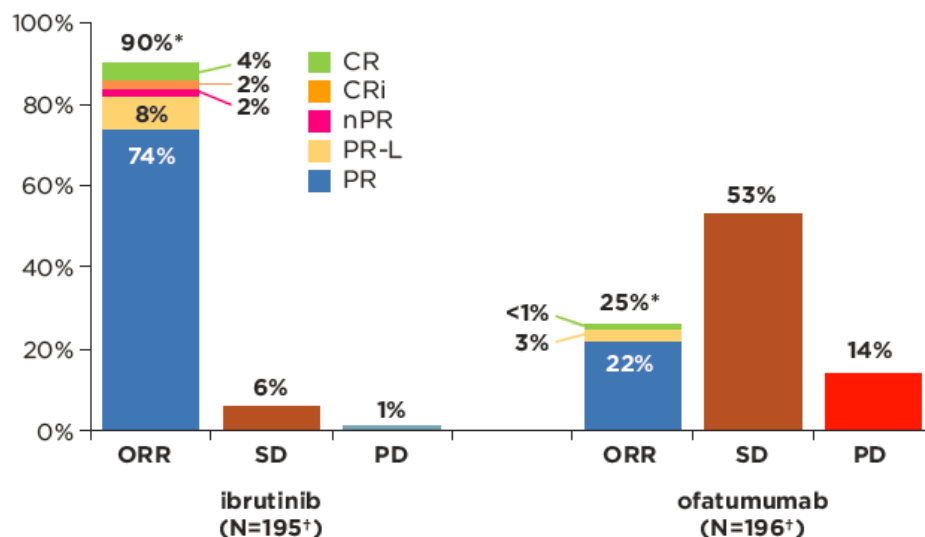
Characteristic	ibrutinib (N=195)	ofatumumab (N=196)
Median age, years (range)	67 (30-86)	67 (37-88)
≥70 years	40%	41%
Male	66%	70%
Rai stage III/IV	56%	58%
Median number of prior therapies (range)	3 (1-12)	2 (1-13)
1	18%	28%
2	29%	27%
≥3	53%	46%
Del17p	32%	33%
Del11q	63/190 (33%)	59/191 (31%)
Trisomy 12	22/138 (16%)	27/145 (19%)
Complex karyotype	39/153 (25%)	32/145 (22%)
CD38 (≥30%)	69/160 (43%)	69/155 (45%)
IGHV		
Unmutated	98/134 (73%)	83/132 (63%)
Mutated	36/134 (27%)	49/132 (37%)

Ibrutinib

RESONATE



Figure 3. Best Overall Response*



ORR = CR + CRi + nPR + PR-L + PR.

* $P < 0.0001$ for ibrutinib vs. ofatumumab. *5 patients for ibrutinib and 17 for ofatumumab were nonevaluable for response but included in denominator (ITT population).

- Median time to initial response was 3 months for both ibrutinib (range, 2-17) and ofatumumab (range, 2-9) consistent with the first scheduled CT assessment.
- Median time to best response was 5 months (range, 2-17) for ibrutinib and 3 months (range, 2-9) for ofatumumab.
- Median time to CR/CRi with ibrutinib was 11 months (range, 6-17).
- 1 patient receiving ofatumumab achieved CR at 8 months.

Ibrutinib



Figure 1. Overall Survival

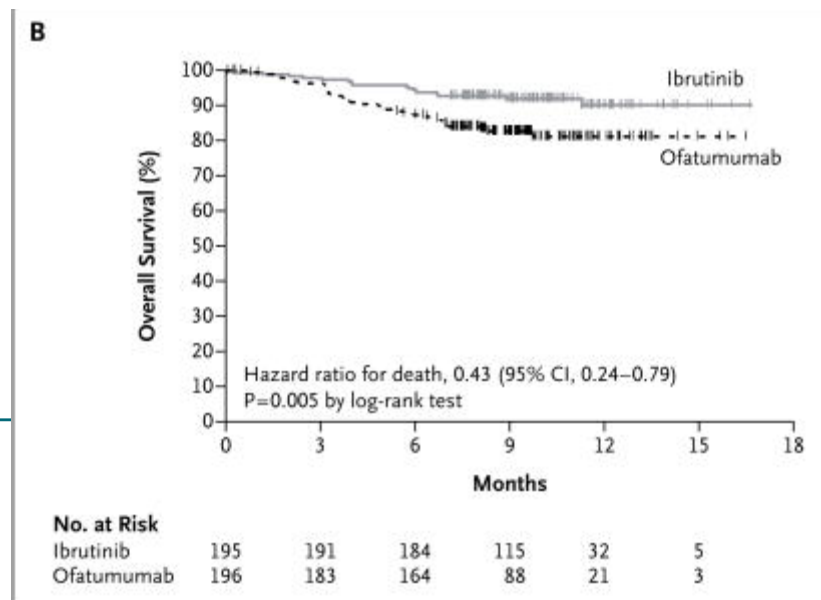
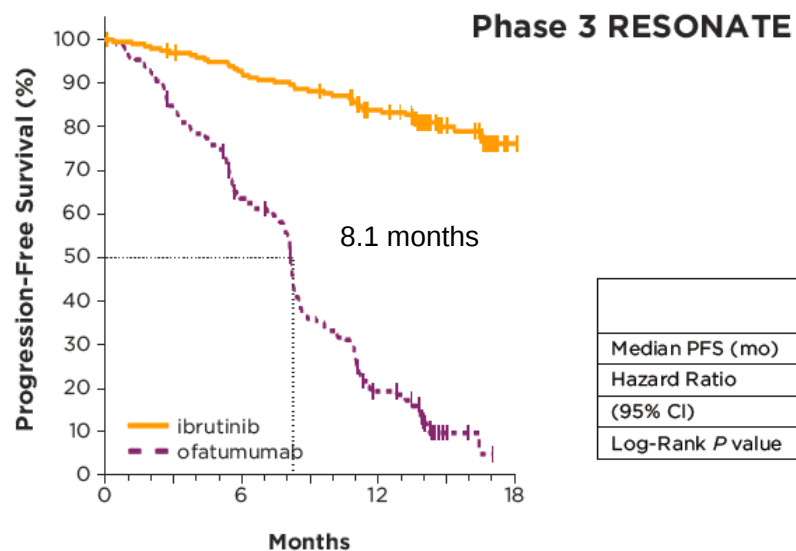


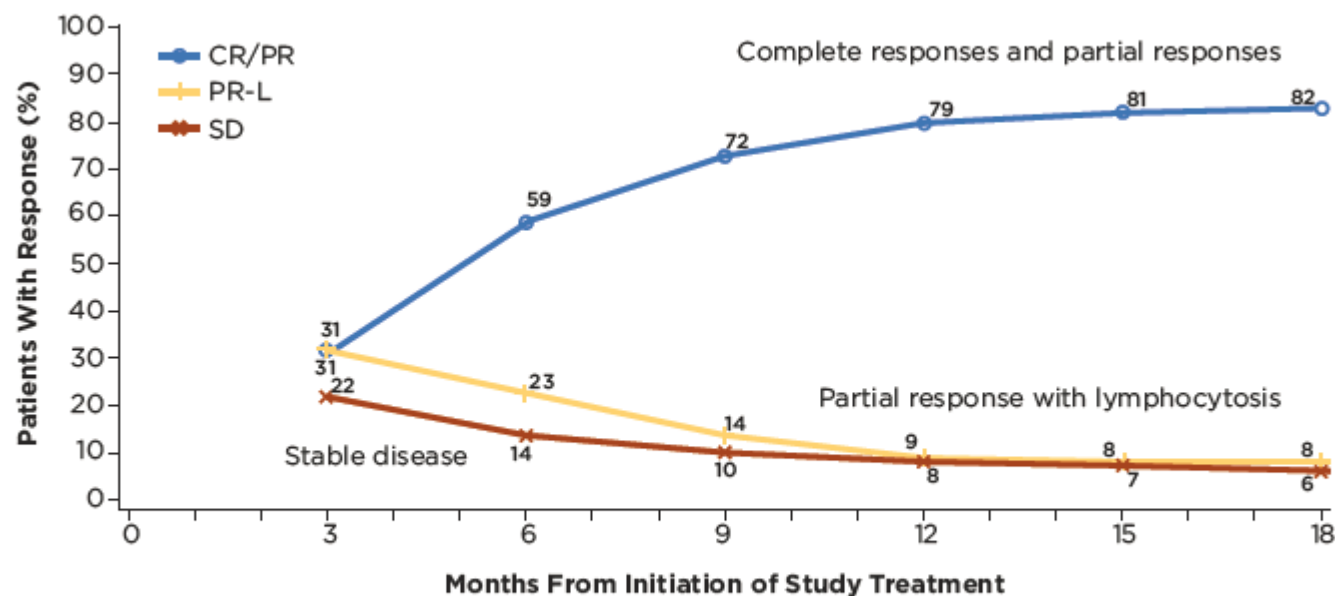
Figure 2. Progression-Free Survival



	ofatumumab n=196	ibrutinib n=195
Median PFS (mo)	8.1	NR
Hazard Ratio	0.106	
(95% CI)	(0.073-0.153)	
Log-Rank P value	<0.001	

RESONATE

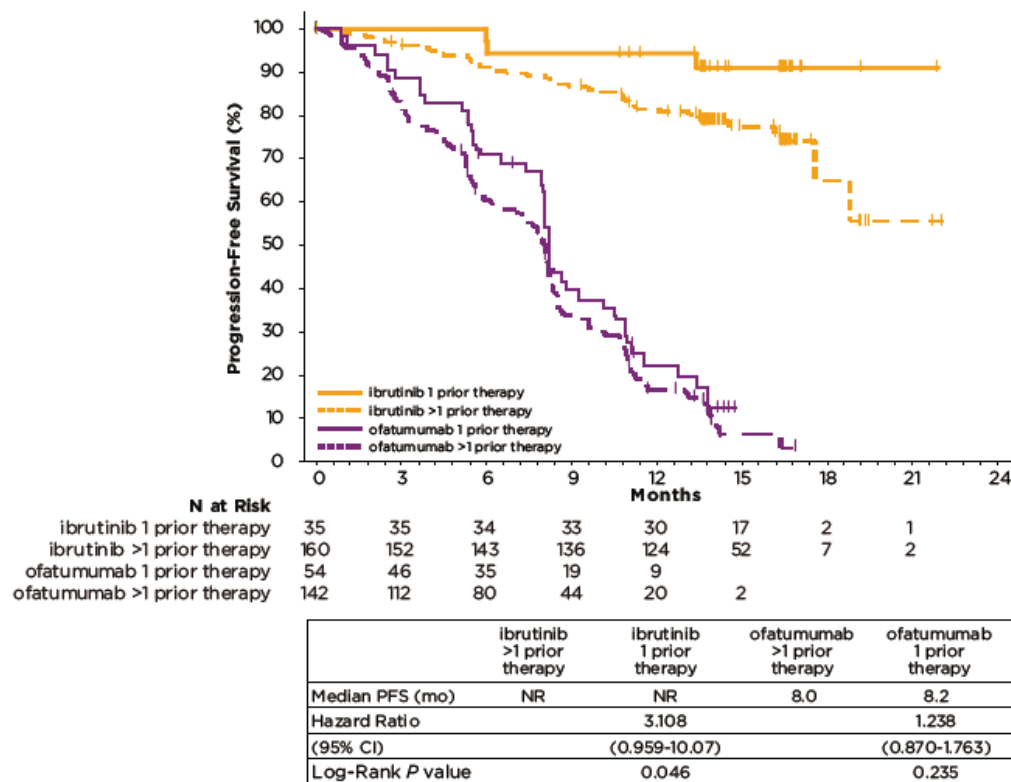
Figure 4. Cumulative Best Response to ibrutinib Over Time



- Most patients experienced a transient increase in blood lymphocyte counts that frequently resolved with continued ibrutinib treatment and patients achieved deeper responses.

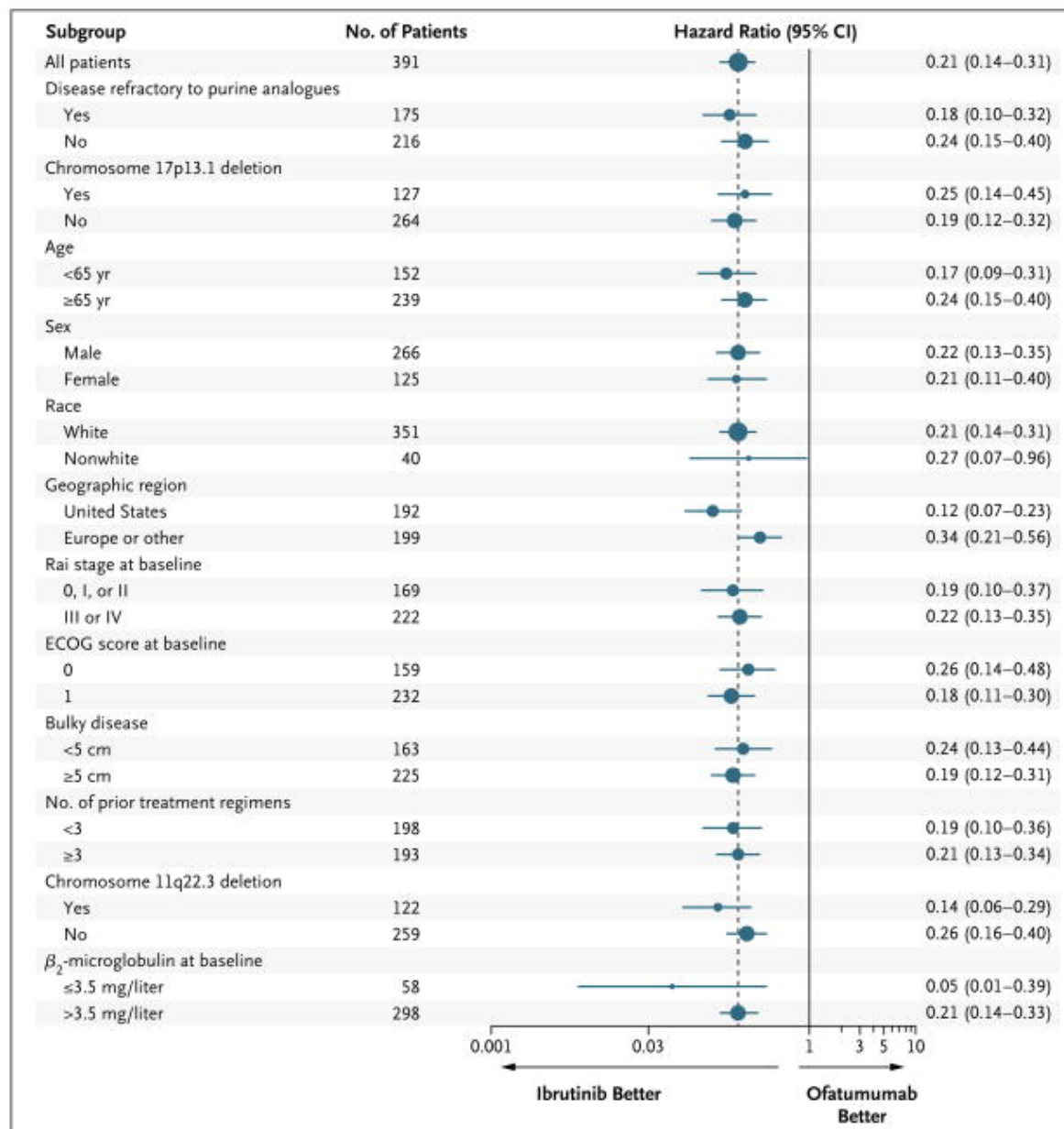
RESONATE

Figure 7. Significant Difference in PFS With 1 vs. >1 Prior Therapy for ibrutinib



Ibrutinib

RESONATE



Ibrutinib

RESONATE



	Ibrutinib (N = 195)		Ofatumumab (N = 196)	
	Cualquier grado	Grado 3 o 4	Cualquier grado	Grado 3 o 4
Diarrea	93 (48)	8 (4)	34 (18)	3 (2)
Náuseas	51 (26)	3 (2)	35 (18)	0 (0)
Fiebre	46 (24)	3 (2)	28 (15)	2 (1)
Neutropenia	42 (22)	32 (16)	28 (15)	26 (14)
Trombocitopenia	33 (17)	11 (6)	22 (12)	8 (4)
Artralgias	34 (17)	2 (1)	13 (7)	0 (0)

Los eventos infecciosos se reducen a partir de los 6-7 meses de tratamiento.

ACxFA (3%)

Ibrutinib



Table 2. Overall Concomitant Use of Anticoagulation and Antiplatelet Therapy

Concomitant Treatment, n (%)	PCYC-1102 All-Treated Patients N=132	RESONATE™ (Ibrutinib Arm) All-Treated Patients n=195	Total N=327
Any anticoagulant or antiplatelet	77 (58%)	98 (50%)	175 (54%)
Both anticoagulant and antiplatelet	13 (10%)	17 (9%)	30 (9%)
Anticoagulants	23 (17%)	42 (22%)	65 (20%)
LMWH	14 (11%)	34 (17%)	48 (15%)
Vitamin K antagonist	6 (5%)	4 (2%)	10 (3%)
Heparin	3 (2%)	5 (3%)	8 (2%)
Dabigatran	—	3 (2%)	3 (1%)
Rivaroxaban	—	1 (1%)	1 (<1%)
Apixaban	—	1 (1%)	1 (<1%)
Alteplase*	1 (1%)	—	1 (<1%)
Antiplatelet agents	67 (51%)	73 (37%)	140 (43%)
ASA	33 (25%)	37 (19%)	70 (21%)
Clopidogrel	—	7 (4%)	7 (2%)
Dipyridamole/ASA	1 (1%)	1 (1%)	2 (<1%)
Nonaspirin NSAIDS	46 (35%)	45 (23%)	91 (28%)

*Thrombolytic agent used for CVAD support

- **54 %** de pacientes recibieron anti-coag /anti-platelet en RESONATE y PCYC-1102
 - **9%** usaron ambos
- **Agentes utilizados**
 - **15%** HBPM
 - **21%** ASA (aspirina)
 - **28%** NSAIDS
- **2.4% (8/327)** sangrado mayor en todos los pacientes con LLC
- **2.9% (5/175)** sangrado mayor en los pacientes tomando **anti-coag/anti-agregantes**

Idelalisib



Class I PI3K
Isoform



Ubiquitous



Ubiquitous



Leukocytes



Leukocytes

Expression

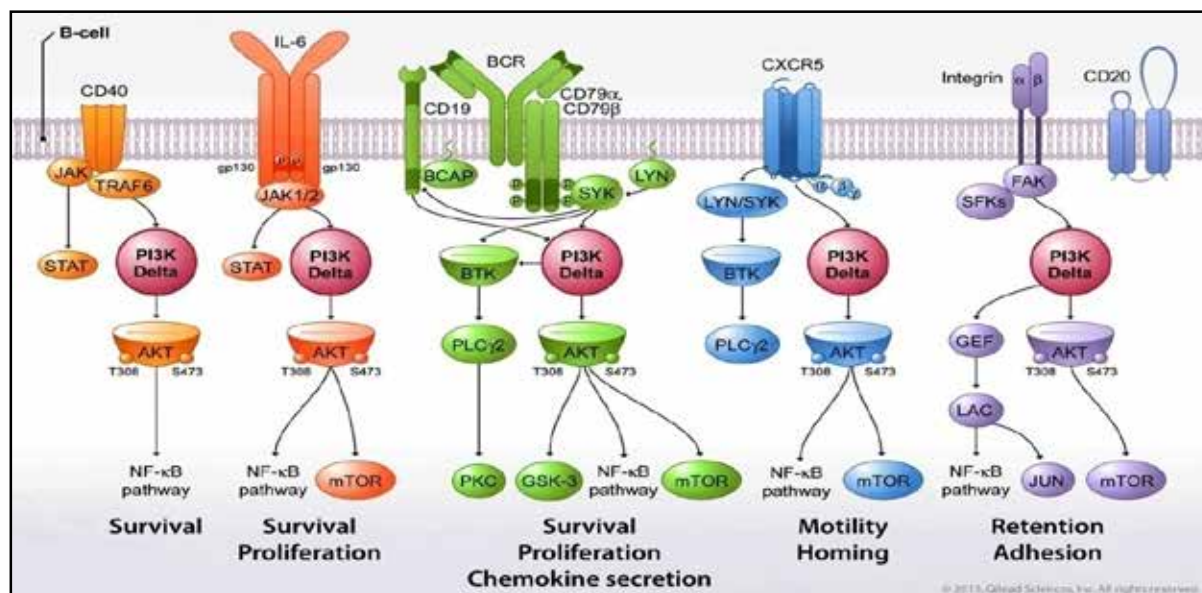
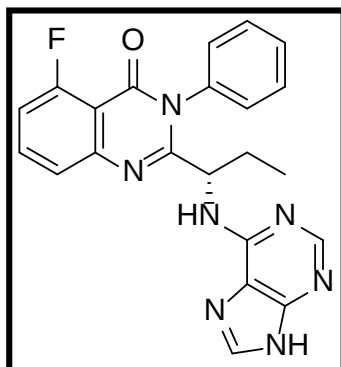
EC₅₀ (nM)

>10,000

1419

2500

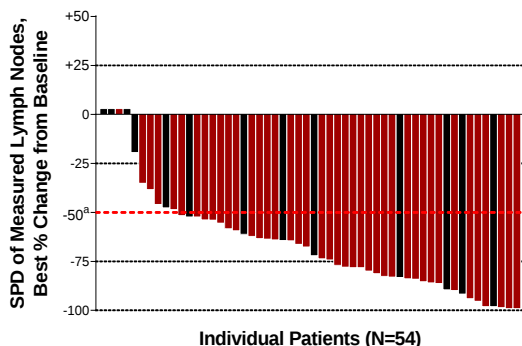
9



Idelalisib

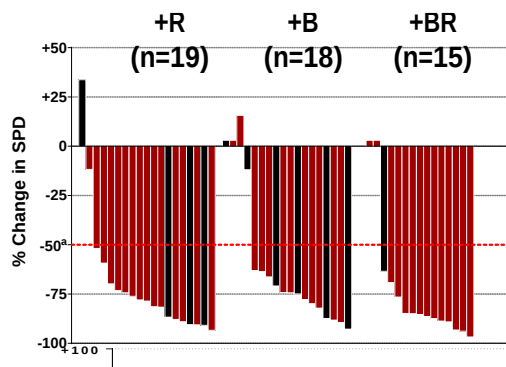
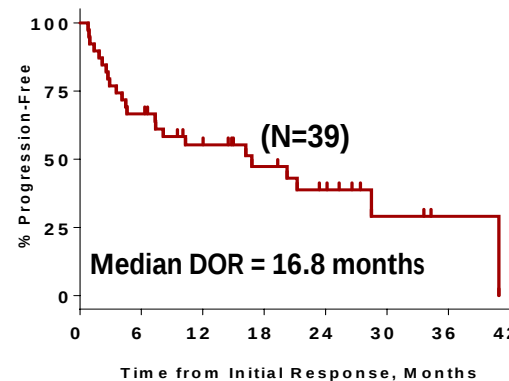


Fase I-II Estudio de extensión



Phase 1 Single Agent

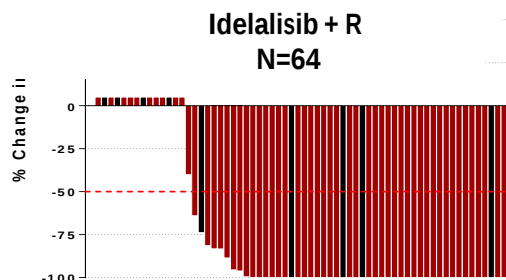
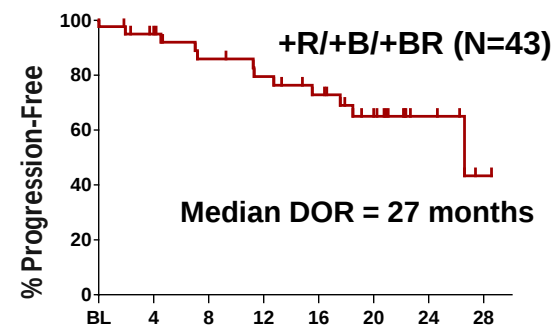
ORR=72%



Phase 1b Combinations

ORR=83%

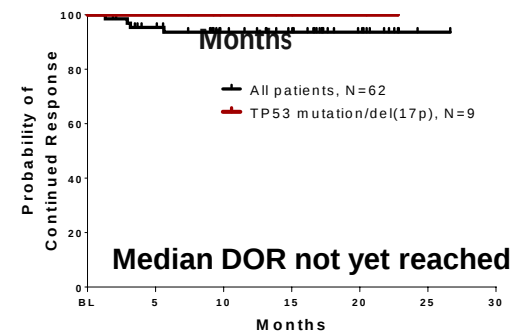
R: Rituximab
B: Bendamustine



Phase 2 Idelalisib+R Front Line

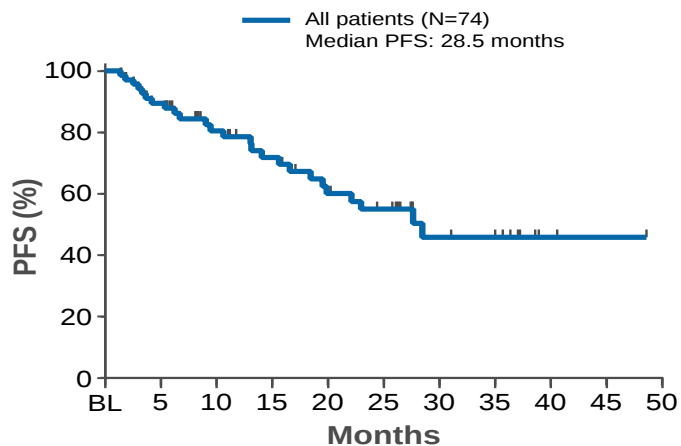
ORR=97%

Black bars =17p deletionTP53 mutation

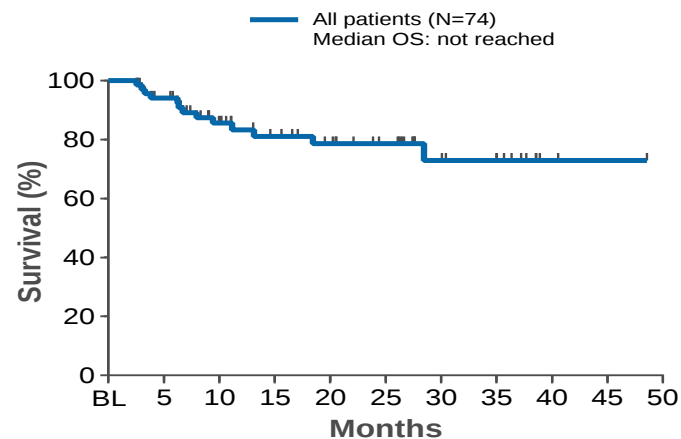




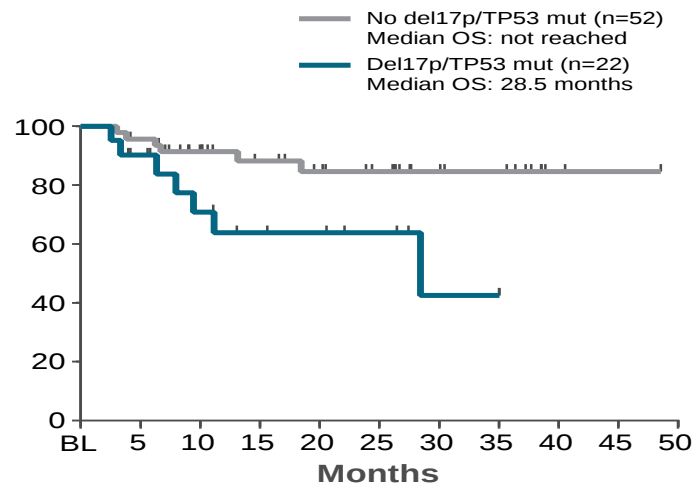
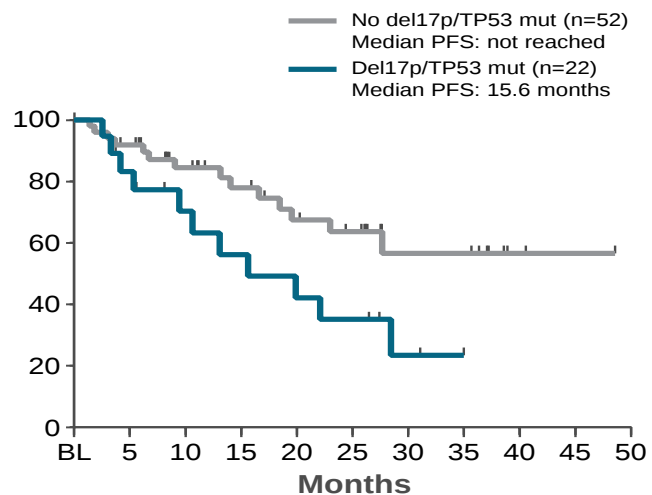
Progression-free Survival



Overall Survival



1

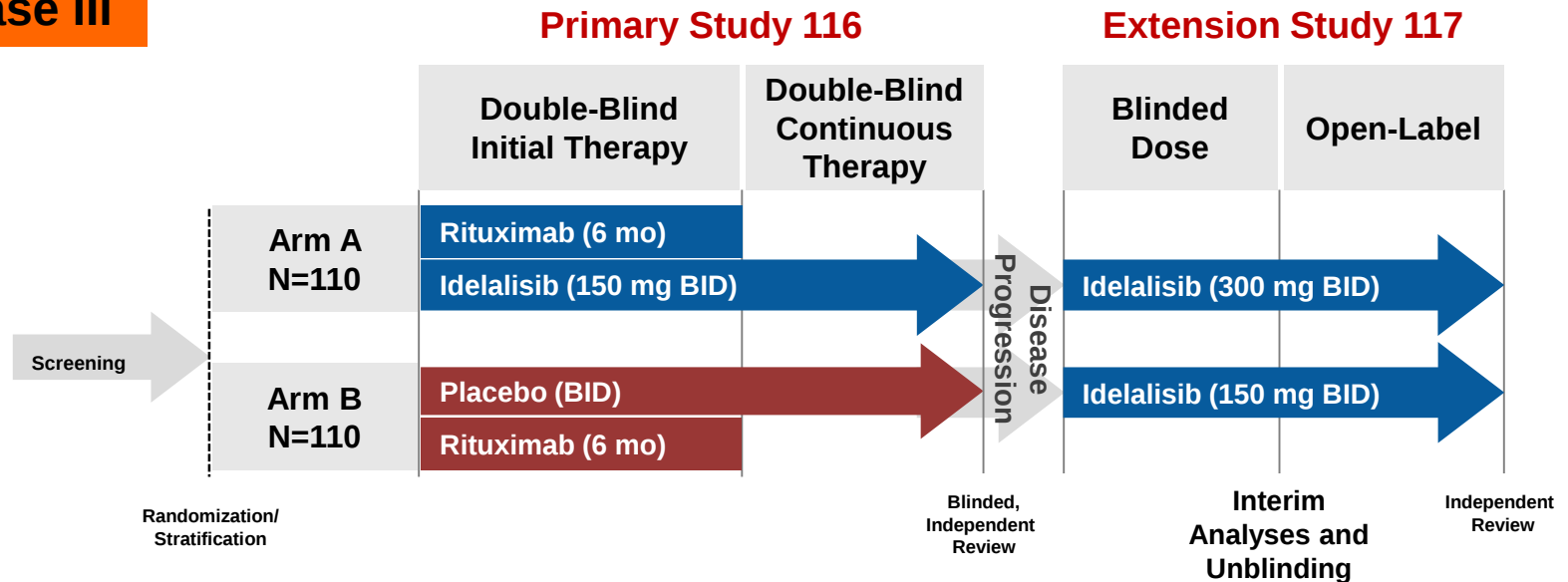


Idelalisib



Reclutados Mayo 2012 à Agosto 2013

Fase III



Rituximab adm: 375 mg/m², then 500 mg/m² Q2W x 4, then 500 mg/m² Q4W x 3

- Pacientes con LLC/LLCP en recaída o refractarios (<24m de tto previo) (N=220)
- CIRS ≥ 6
- No apto para tto citotóxico x neutropenia/plaquetopenia severa, clea creat <60ml/min
- Tratamientos previos incluyendo antiCD20 o al menos dos lineas citotóxicas

Idelalisib



Fase III: análisis interino

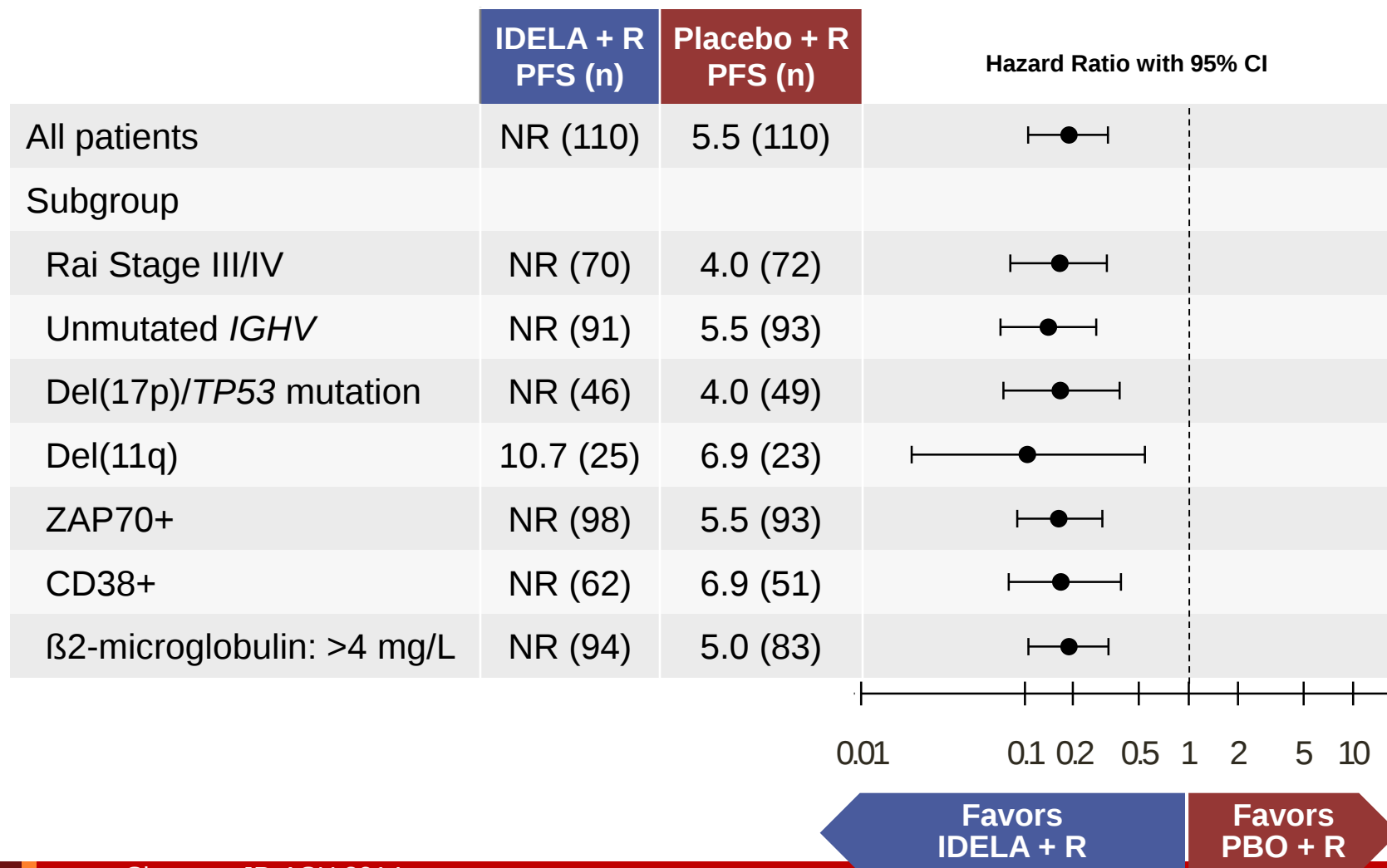
	IDELA + R	Placebo + R
Overall response^a %, (95% CI) (n=88; 88)*	81 (71-88)	13 (6-21)
≥50% reduction in lymph nodes^b %, (95% CI) (n=85; 84)*	93 (85-97)	4 (1-10)
Organomegaly response %		
Spleen (n=68; 52)*	79	25
Liver (n=46; 50)*	70	52
Hematologic response %		
Hemoglobin (n=56; 57)*	73	37
Neutrophils (n=25; 25)*	84	64
Platelets (n=47; 49)*	77	59

^a ORR, $p < 0.0001$

^b ≥50% reduction in SPD, ($p < 0.0001$ * Number of evaluable patients IDELA; Placebo)

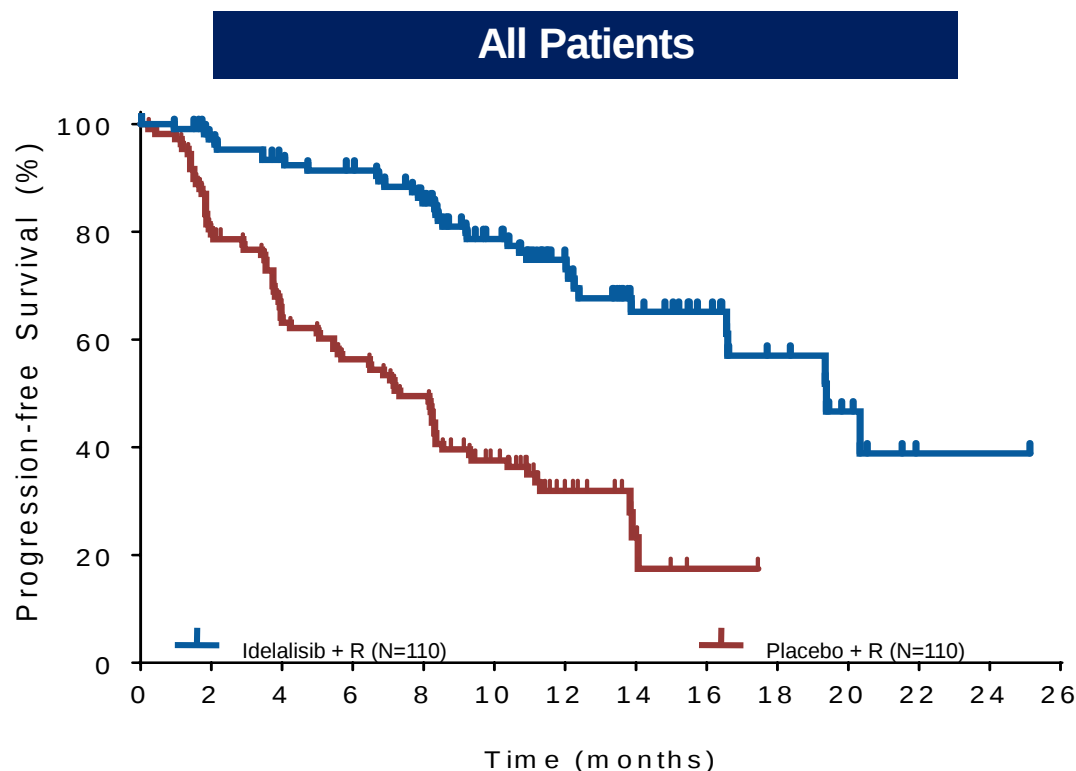
Idelalisib

Fase III



Idelalisib

Fase III

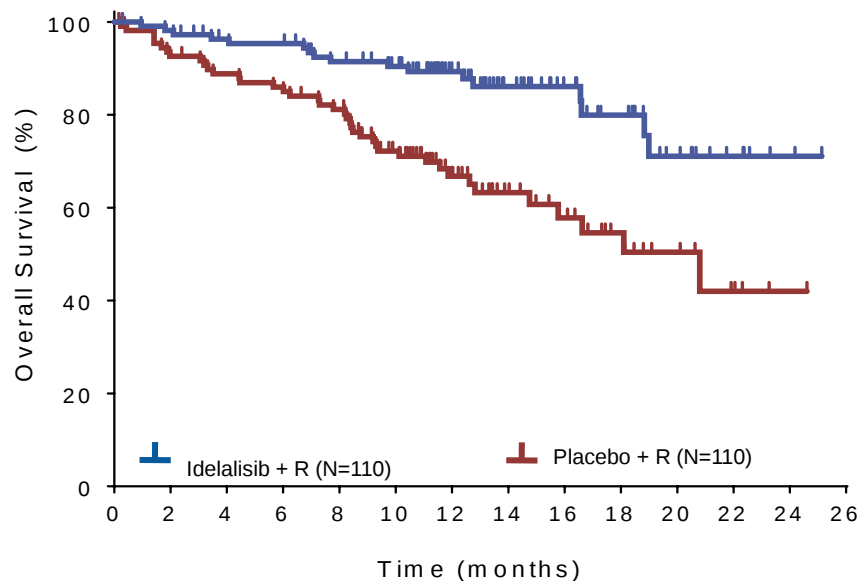


	Median PFS (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
IDELA + R	19.4 mo (16.6, –)	0.25 (0.16, 0.39)	<0.0001
PBO + R	7.3 mo (5.5, 8.5)		

Idelalisib

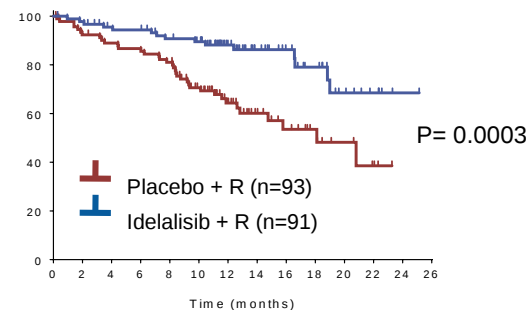
Fase III más estudio de extensión

All Patients

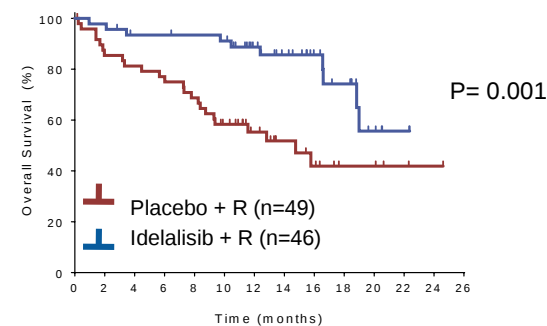


	Median OS (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
IDELA + R	NR (–, –)	0.34 (0.19, 0.6)	0.0001
PBO + R	20.8 mo (14.8, –)		

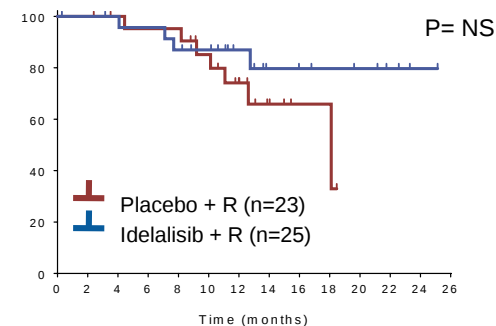
IGHV Unmutated



Del17p/TP53 Mutation (Either)



Del11q Positive

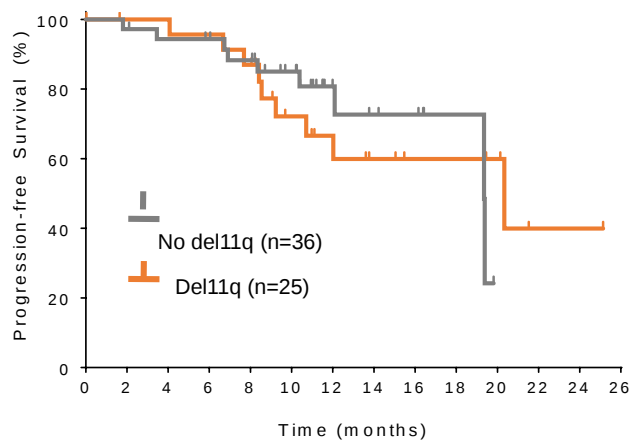


Idelalisib

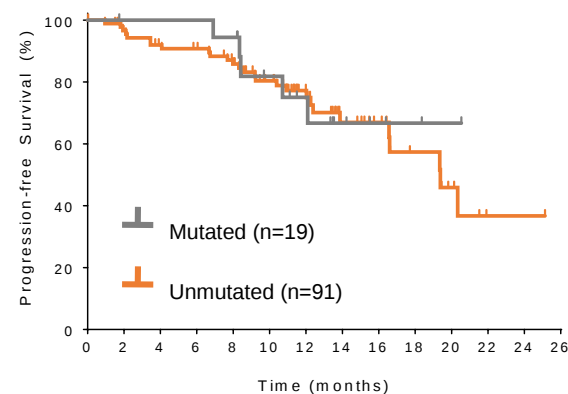


Fase III: subanálisis del grupo RTX+idela

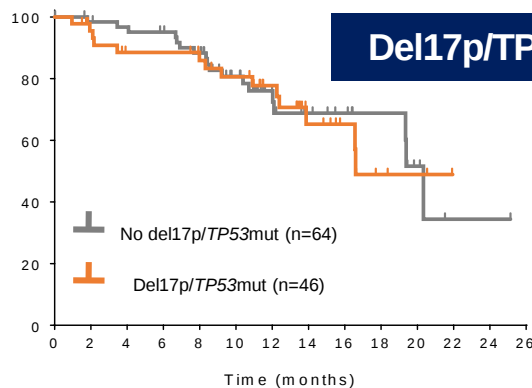
Del11q: Present vs Not Present



IGHV: Unmutated vs Mutated



Del17p/TP53mut: Present vs Not Present



Idelalisib



Fase III más estudio de extensión

AE by Preferred Term	IDELA + R (N=110)				PBO + R → IDELA (N=108)			
	Any Grade, %		Grade ≥3, %		Any Grade, %		Grade ≥3, %	
	2 nd IA	Update	2 nd IA	Update	2 nd IA	Update	2 nd IA	Update
Pyrexia	35	44	3	6	17	32	1	3
Diarrhea/colitis	21	42	6	16	16	44	—	13
Nausea	26	31	—	2	21	36	—	1
Pneumonia	10	18	8	13	13	31	9	20
Dyspnea	13	17	3	6	19	25	3	5
Vomiting	13	17	—	—	8	21	—	1
Upper respiratory infection	7	15	2	1	11	24	2	2
ALT/AST elevation	40	49	8	10	20	53	1	6
Neutropenia	60	66	37	41	51	68	27	43
Anemia	29	33	7	8	32	50	17	24
Thrombocytopenia	19	29	11	14	32	40	18	20



Nuevos inhibidores de vías de señalización

PRO-

- Alta tasa de respuestas
- Respuestas en pt con alteraciones de mal pronóstico
- Tratamiento oral, bien tolerado

CONTRA-

- Pocas RC
- Peores resultados con 17p que en pacientes sin dicha alteración ni - 11q
- ê expectativas de curación en monoterapia
- Tratamiento de por vida?
- Datos de seguimiento corto
- Posibilidad de aparición de mutaciones $\pm$ evolución clonal
- Poca actividad en Sd. de Richter



Nuevos inhibidores de vías de señalización

- Cuestiones no resueltas:
 - ¿Marcadores predictivos de respuesta?
 - ¿Duración óptima del tratamiento?
 - ¿Combinaciones óptimas?
 - ¿Tratamiento de rescate?



Terapias en LLC: futuro inmediato

RITUXIMAB	1ª línea "Fit o Go-Go" 1ª línea (no apto para fludarabina)	FCR Ofa-Benda	
OFATUMUMAB	Doble refractario 1ª línea "Slow-go"	Monoterapia Ofa-clorambucilo	Aprobación FDA y EMA
OBINUTUZUMAB	1ª línea "Slow-go"	Obinu-Clorambucilo	Aprobación FDA y EMA
BENDAMUSTINA	1ª línea	Monoterapia $\pm$ anti-CD20	
IBRUTINIB	1ª línea si del 17p o >1ª línea	Monoterapia	Aprobación FDA y EMA
IDELALISIB	1ª línea si del 17p o >1ª línea	Idela + Rituximab	Aprobación FDA y EMA

Terapias en LLC: futuro



Inhibidores BCR:

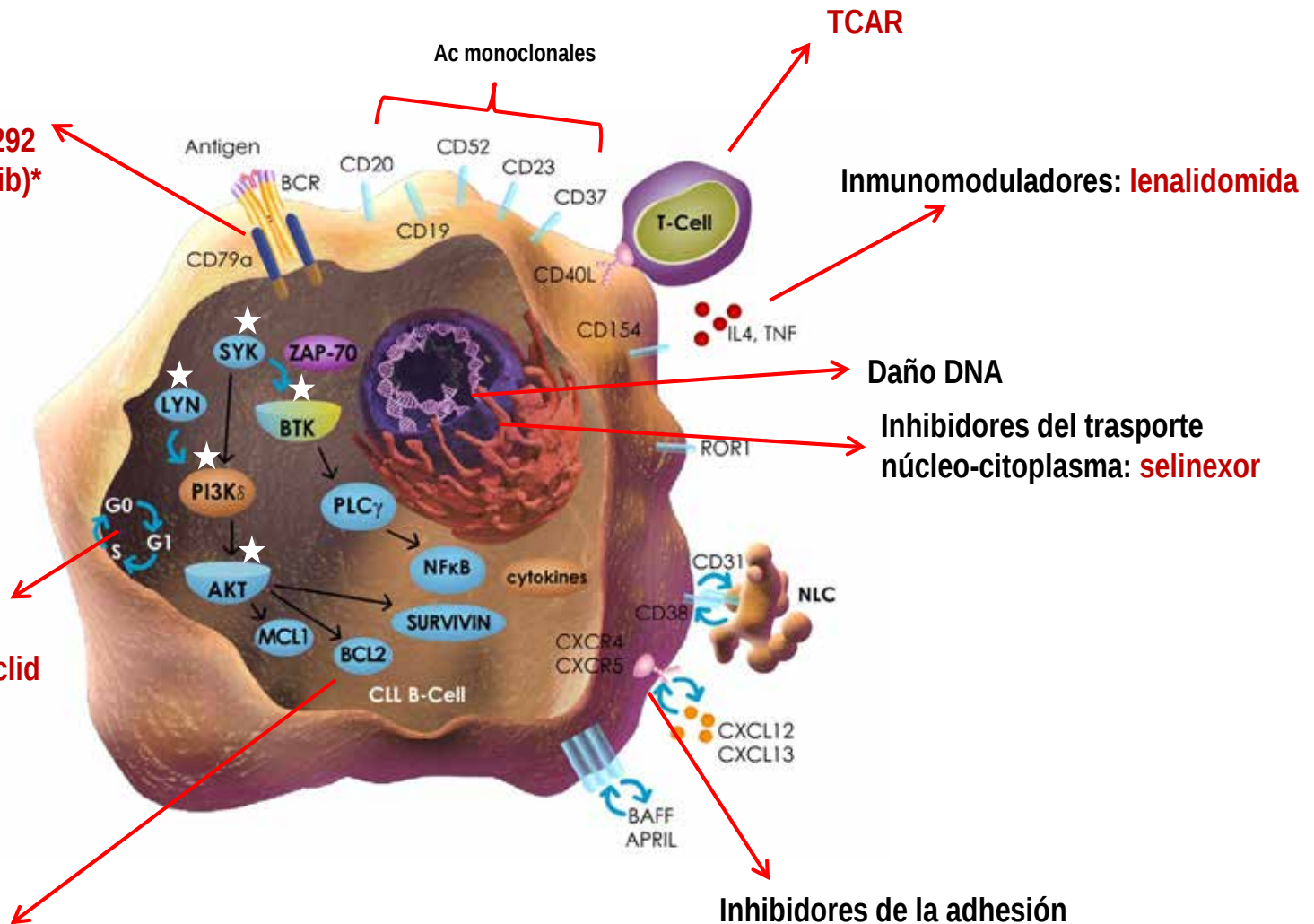
- BTK: **ONO-4059; CC-292**
- PI3K: **IPI-145 (duvelisib)***
- Syk: **GS-9973**

Inhibidores

ciclo celular: **dinaciclid**

Antagonistas

BCL-2: **venetoclax***





Conclusiones

- Los nuevos Ac monoclonales mejoran los resultados de la quimio-inmunoterapia. Son aplicables a la población >70 a. o con co-morbidades.
- Los nuevos inhibidores de vías de señalización mejoran los resultados en pacientes con LLC de mal pronóstico (alteraciones de p53 o IgHv no mutada).
- La estratificación detallada de los pacientes en subgrupos los hará tributarios de terapias más adaptadas.
- Emergencia de nuevos fármacos y combinaciones menos tóxicas y más eficaces

- ¿Posible curación definitiva de la enfermedad ?
- ¿Posible discontinuación de los tratamientos ?

