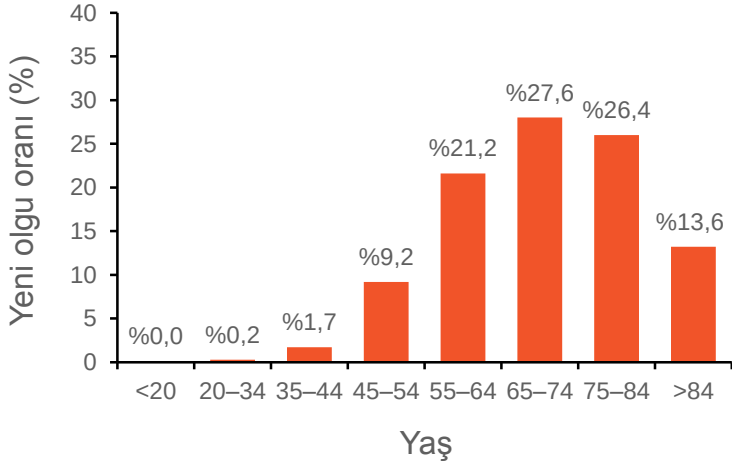
YENİ TANI KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE OBİNUTUZUMAB

Prof. Dr. Halûk DEMİROĞLU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kemik İliği Nakil (KİT) Ünitesi

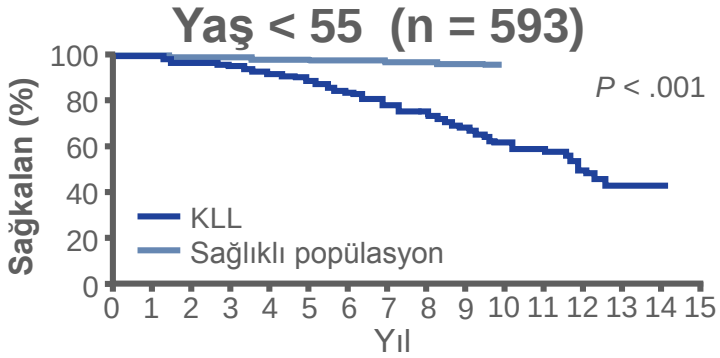
Kronik Lenfositik Lösemi - *İnsidans*

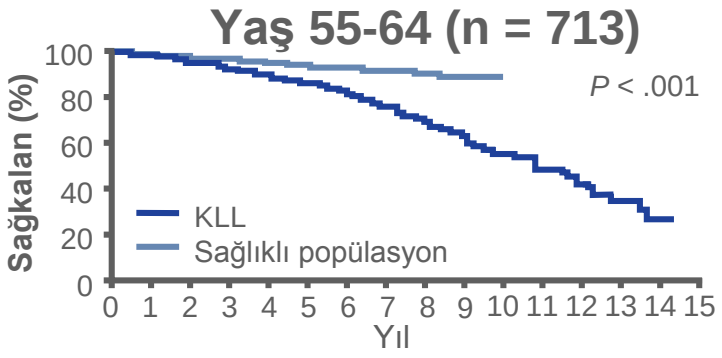
- Genellikle orta yaşta veya sonrasında görülen, kemik iliğinin genellikle yavaş seyirli bir neoplastik hastalığıdır.
- KLL insidansı: yılda 4-5/100.000, median yaş: 72, erkek/kadın: 2/1.[1,2]
- KLL insidansı yaşla birlikte artarak >80 yaşında yılda >30/100.000 düzeyine çıkmaktadır.[1,2]

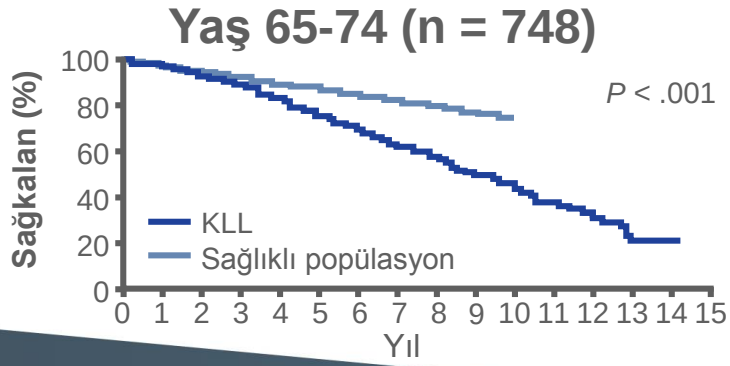


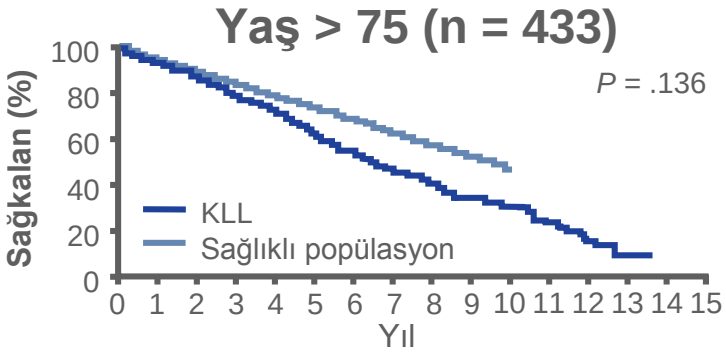
1.EMA. Guidance on MRD: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201945.pdf;
2.SEER cancer statistics: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html

Kronik Lenfositik Lösemi - *Yaşa Göre Dağılım*









Shanafelt TD, et al. Cancer. 2010;116:4777-4787.

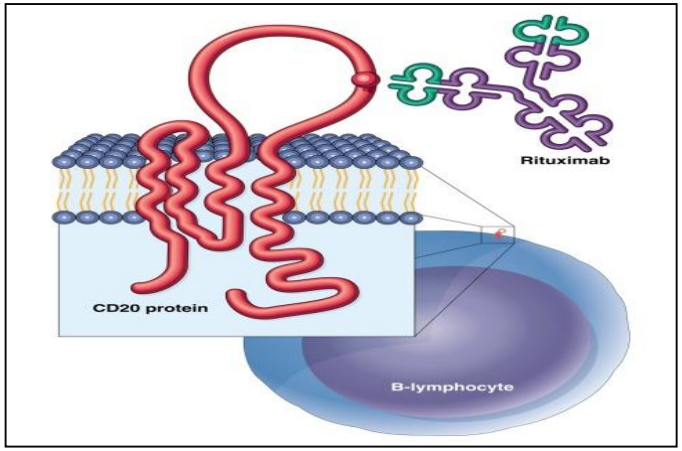
CD20 antijeni ve anti CD20 antikorları

- CD20, pre-B ve B-lenfositlerinde bulunan bir yüzey antijenidir. Birçok B-hücreli lösemi (KLL dahil) ve lenfomada normalden daha fazla miktarda bulunur. Bir tümör marker ve tedavi hedefi olma özelliğine sahiptir.
- Anti-CD20 mAb'lar, hücre yüzeyine bağlanmalarına ve fonksiyonel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır. Hepsinin ortak özelliği CD20 antijenini hedef almalarıdır:
    - Rituksimab, obinutuzumab ve ofatumumab

Tip I Antikor: Rituksimab

Kanser tedavisinde güvenli ve etkin olduğu kanıtlanmış ilk monoklonal antikordur.

Rituksimab genetik olarak tasarlanmış, kimerik bir monoklonal antikordur. Hücre yüzeyinde tip 1 epitopa bağlanır.

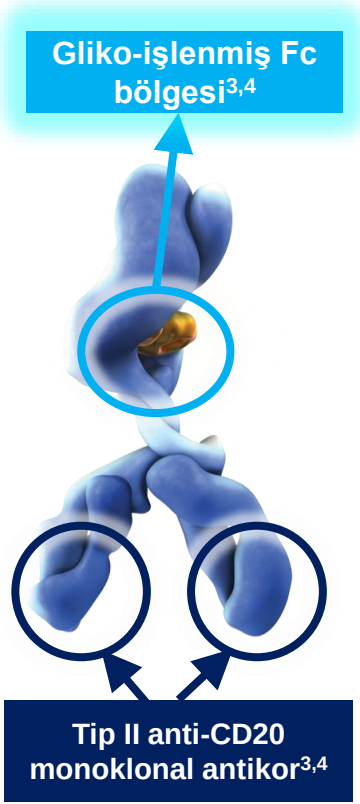


Golay J. et. al. Blood. 2013;122:3482-3491. Alduaij W et. al. Blood. 2011;117:4519-4529. Mossner E. et. al. Blood. 2010;115:4393-4402. MabThera KÜB Bilgisi

- Rituksimab, B hücreli NHL’de malign hücrelerin yaklaşık %95’inde, insan pre-B ve B hücrelerine spesifik olan CD20 antijenine bağlanır.
- Rituksimab antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) ve complement-dependent cytotoxicity (CDC) özelliklerine sahiptir.
- Bunların yanında direk sinyal iletme mekanizmasını da içerir.

Tip II Antikor: Obinutuzumab

- **Obinutuzumumab (GAZYVA), glikomühendislik ile üretilen ilk Tip II, hümanize anti-CD20 mAb'dır.[3–5]**
  - Gliko mühendislik ile Fc bölgesindeki şekerler uzaklaştırılarak immün efektör hücrelerin bağlanma afinitesi ve aktivasyonu arttırılmakta ve böylece ADCC[3] ve ADCP'de artış sağlanmaktadır.[6]
- Klinik öncesi çalışmalarda obinutuzumumab, rituksimab ile karşılaştırılmıştır:
  - Direkt hücre ölümü indüksiyonunu arttırır,[3,5]
  - ADCC[3] ve ADCP[6] artışı sağlar; CDC etkinliği çok düşüktür.[3]



ADCC, antikora bağımlı hücresel sitotoksisite; ADCP, antikora bağımlı hücresel fagositoz; KLL, kronik lenfositik lösemi; mAb, monoklonal antikor

[1]BEERS SA, ET AL. SEMIN HEMATOL 2010;47:110–114; [2]CRAGG MS, GLENNIE MJ. BLOOD 2004;103:2738–2743; [3]MÖSSNER E, ET AL. BLOOD 2010;115:4393–4402; [4]NIEDERFELLNER G, ET AL. BLOOD 2011;118:358–367; [5]ALDUAIJ W, ET AL. BLOOD 2011;117:4519–4529; [6]GOLAY J, ET AL. BLOOD 2013;122:3482–3491

Tip II Antikor: Obinutuzumab

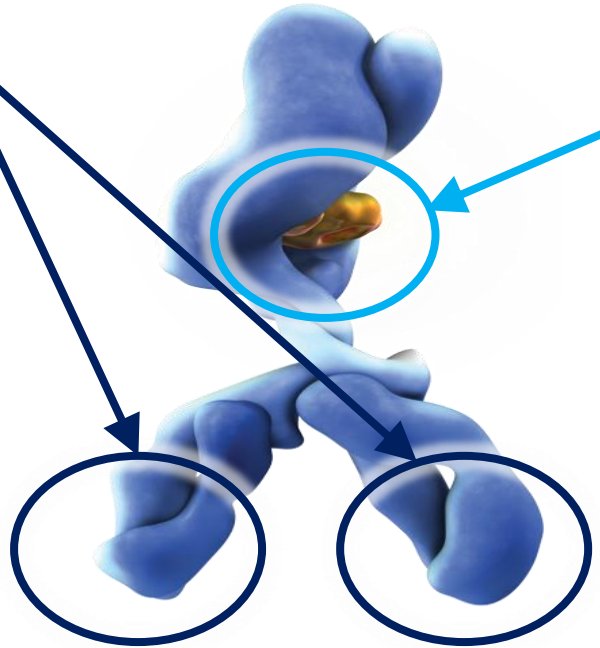
Tip II bağlanması nedeniyle Obinutuzumab, tip I bağlanma gerçekleştiren mAb'lara kıyasla **daha yüksek oranda direkt hücre ölümünü indükler.**

[1]Beers SA, et al. Semin Hematol 2010;47;110–114; [2]Cragg MS, Glennie MJ. Blood 2004;103:2738–2743; [3]Mössner E, et al. Blood 2010;115:4393–4402; [4]Niederfellner G, et al. Blood 2011;118:358−367;[5]Alduaij W, et al. Blood 2011;117:4519–4529; [6]Golay J, et al. Blood 2013;122:3482–3491

Tip II Antikor: Obinutuzumab

Tip II anti-CD20 mAb[1,2]

Artmış direkt hücre ölümü [2]



Gliko-işlenmiş Fc bölgesi[2]

Artmış antikor bağımlı hücresel sitotoksisite(ADCC) ve fagositoz (ADCP)[2,3]

Reseptör afinitesi X10

Etki X100

1. Niederfellner G, *et al. Blood* 2011; 118:358–367;
2. Mössner E, *et al. Blood* 2010; 115:4393–4402 3. Herter S, *et al. Blood* 2010; 116:Abstract 3925.

Ofatumumab

- Ofatumumab tamamen CDC etkinliği rituksimabtan üstün olacak şekilde dizayn edilmiş bir monoklonal antikordur.
- ADCC aktivitesi de vardır.

- Obinutuzumab efektör hücrelerle birlikte çalışır
- Bu durumda özellikle efektör hücrelerin intakt olduğu yeni tanı konmuş hastalarda daha iyi çalışacağı düşünülebilir.
- Öte yandan yoğun tedavi almış hastalarda efektör hücreler azalır ve bu durumda etkinlik komplemana bağlıdır; yoğun tedavi almış rezistan KLL hastalarında kompleman, efektör hücrelere göre daha korunmuş durumdadır. Böyle bir durumda ofatumumab daha geç evrelerde tercih edilebilir.

KLL alanında yapılan referans çalışmalar

Çalışma	Deneysel kol	ORR (%)	CR (%)	Medyan yaş (yıl)
Rai *ve ark*., 2000[1]	F	63	20	**64**
Flinn *ve ark*., 2007[2]	FC	74	23	**61**
Catovsky *ve ark*., 2007[3]	FC	94	38	**65**
Eichhorst *ve ark*., 2006[4]	FC	95	24	**58**
Byrd *ve ark*., 2003[5]	R-F	90	47	**63**
Keating *ve ark*., 2005[6]	R-FC	95	70	**57**
Hallek *ve ark*., 2010[7]	R-FC	90	44	**61**

C, siklofosfamid; KLL, kronik lenfositik lösemi;

CR, tam yanıt; F, fludarabin;
ORR, objektif yanıt oranı; R, rituksimab

Rai K, et al. N Engl J Med 2000;342:1750–1757; [2]Flinn I, et al. J Clin Oncol 2007;25:793–798; [3]Catovsky D, et al. Lancet 2007;370:230–239;
[4]Eichhorst B, et al. Blood 2006;107:885–891; [5]Byrd J, et al. Blood 2003;101:6–14; [6]Keating M, et al. J Clin Oncol 2005;23:4079–4088;
[7]Hallek M, et al. Lancet 2010;376:1164–1174

CLL11 Çalışması

Daha önce tedavi almamış, komorbiditeleri olan kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında GAZYVA®(obinutuzub) + klorambusil (G-Klb), MabThera®(rituksimab) + klorambusil (R-Klb) ya da tek başına uygulanan klorambusilin (Klb) sağladığı etkililik ve güvenliliğin karşılaştırıldığı açık etiketli, çok merkezli, üç kollu, randomize Faz III çalışma

ORIGINAL ARTICLE

Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions

Valentin Goede, M.D., Kirsten Fischer, M.D., Raymonde Busch, M.S., Anja Engelke, M.D., Barbara Eichhorst, M.D., Clemens M. Wendtner, M.D., Tatiana Chagorova, M.D., Javier de la Serna, M.D., Marie-Sarah Dilhuydy, M.D., Thomas Illmer, M.D., Stephen Opat, M.D., Carolyn J. Owen, M.D., Olga Samoylova, M.D., Karl-Anton Kreuzer, M.D., Stephan Stilgenbauer, M.D., Hartmut Döhner, M.D., Anton W. Langerak, Ph.D., Matthias Ritgen, M.D., Michael Kneba, M.D., Elina Asikanius, M.Sc., Kathryn Humphrey, B.Sc., Michael Wenger, M.D., and Michael Hallek, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

The monoclonal anti-CD20 antibody rituximab, combined with chemotherapeutic agents, has been shown to prolong overall survival in physically fit patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) but not in those with coexisting conditions. We investigated the benefit of the type 2, glycoengineered antibody obinutuzumab (also known as GA101) as compared with that of rituximab, each combined with chlorambucil, in patients with previously untreated CLL and coexisting conditions.

METHODS

We randomly assigned 781 patients with previously untreated CLL and a score higher than 6 on the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (range, 0 to 56, with higher scores indicating worse health status) or an estimated creatinine clearance of 30 to 69 ml per minute to receive chlorambucil, obinutuzumab plus chlorambucil, or rituximab plus chlorambucil. The primary end point was investigator-assessed progression-free survival.

RESULTS

The patients had a median age of 73 years, creatinine clearance of 62 ml per minute, and CIRS score of 8 at baseline. Treatment with obinutuzumab–chlorambucil or rituximab–chlorambucil, as compared with chlorambucil monotherapy, increased response rates and prolonged progression-free survival (median progression-free survival, 26.7 months with obinutuzumab–chlorambucil vs. 11.1 months with chlorambucil alone; hazard ratio for progression or death, 0.18; 95% confidence interval [CI], 0.13 to 0.26; P<0.001; and 16.3 months with rituximab–chlorambucil vs. 11.1 months with chlorambucil alone; hazard ratio, 0.44; 95% CI, 0.34 to 0.57; P<0.001). Treatment with obinutuzumab–chlorambucil, as compared with chlorambucil alone, prolonged overall survival (hazard ratio for death, 0.41; 95% CI, 0.21 to 0.74; P=0.002). Treatment with obinutuzumab–chlorambucil, as compared with rituximab–chlorambucil, resulted in prolongation of progression-free survival (hazard ratio, 0.39; 95% CI, 0.31 to 0.49; P<0.001) and higher rates of complete response (20.7% vs. 7.0%) and molecular response. Infusion-related reactions and neutropenia were more common with obinutuzumab–chlorambucil than with rituximab–chlorambucil, but the risk of infection was not increased.

CONCLUSIONS

Combining an anti-CD20 antibody with chemotherapy improved outcomes in patients with CLL and coexisting conditions. In this patient population, obinutuzumab was superior to rituximab when each was combined with chlorambucil. (Funded by F. Hoffmann–La Roche; ClinicalTrials.gov number, NCT01010061.)

From the German CLL Study Group, Department I of Internal Medicine, Center of Integrated Oncology Cologne–Bonn, University Hospital Cologne, Cologne (V.G., K.F., A.E., B.E., C.M.W., E.A.K., M.H.), the Department for Geriatric Medicine and Research, St. Marien Hospital and University of Cologne, Cologne (V.G.), Institute of Medical Statistics and Epidemiology, Technical University Munich, Munich (R.B.), Klinikum Schwabing, Munich (C.M.W.), private oncology practice, Dresden (T.C.), Medical Department II, University of Schleswig–Holstein, City Hospital Kiel, Kiel (M.H., M.K.), the Department of Internal Medicine III, Ulm University, Ulm (S.S., H.D.), and Cluster of Excellence "Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases" (CECAD), University of Cologne, Cologne (M.H.) — all in Germany; Petro a Hospital Oncology Dispensary, Petra (T.C.), and Regional Clinical Hospital N.A. Semashko, Rostov Novgorod (O.S.) — both in Russia; Servicio De Hematología, Hospital Universitario 12 De Octubre, Madrid (J.S.), Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux, Pessac, France (M.-S.D.); the Department of Haematology, Monash Medical Centre, Clayton, Australia (S.O.); University of Calgary, Calgary, AB, Canada (C.J.O.); the Department of Immunology, Erasmus Medical Center–Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands (A.W.L.); F. Hoffmann–La Roche, Basel, Switzerland (E.A.); F. Hoffmann–La Roche, Welwyn, United Kingdom (K.H.); and Genentech, South San Francisco, CA (M.W.). Address reprint requests to Dr. Hallek at the German CLL Study Group, University of Cologne, 50924 Cologne, Germany, or at michael.hallek@uni-koeln.de.

This article was published on January 6, 2014, at NEJM.org.

N Engl J Med 2014;370:1101-10.
DOI: 10.1056/NEJMoa1313984

CLL11 Çalışmasının Gerekçesi

- Komorbiditelerden dolayı yoğun kemoimmunoterapi rejimlerini tolere edemeyen pek çok KLL hastası için karşılanmamış bir medikal gereksinim söz konusudur[1,2]
- Bu hasta popülasyonunda, mevcut olan tedavilerin Klb monoterapisinden üstün olduğunu gösteren kesin kanıtlar mevcut değildir[3]
- Tip II anti-CD20 mAb obinutuzumab ile kemoimmunoterapiyi destekleyen[6,7] ümit verici Faz I ve II verileri mevcuttur

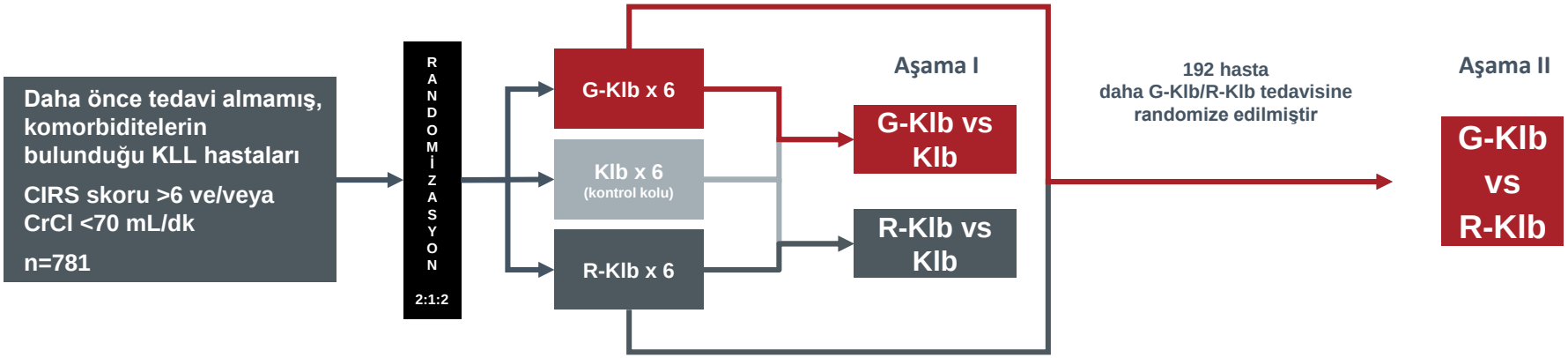
[1]Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010; [2]Thurmes P, et al. Leuk Lymphoma 2008;49:49–56; [3]Eichhorst B, et al. Blood 2009;114:3382–3391; [4]Hillmen P, et al. Blood 2010;116:697; [5]Foa R, et al. Blood 2011;118:294; [6]Morschhauser F, et al. Blood 2009;14:884; [7]Goede V, et al. Leukemia 2012;27:1172–1174

CLL11 Çalışmasının Amaçları

- Klorambusil tedavisine anti-CD20 mAb eklenmesinin klorambusil monoterapisine üstün olup olmadığının gösterilmesi (Aşama I)

- Obinutuzumab+Klorambusil tedavisinin Rituksimab+Klorambusil tedavisine üstün olup olmadığının gösterilmesi (Aşama II)

CLL11 Çalışma Tasarımı



GAZYVA:	1. kürün 1, 8 ve 15. günleri;	2-6. kürlerin 1. günü 1.000 mg
MabThera:	1. kürün 1. günü 375 mg/m^2;	2-6. kürlerin 1. günü **500 mg/m^2**
Klb:	1-6. kürlerin 1. ve 15. günleri;	**0,5 mg/kg**

Primer sonlanım noktası: Araştırmacı tarafından değerlendirilen **progresyonsuz sağkalım (PFS)**

Sekonder sonlanım noktaları: ORR, CR oranı, PR oranı, IRC tarafından değerlendirilen PFS, OS, EFS, bir sonraki tedaviye kadar geçen süre, MRD, güvenlilik, EORTC anketiyle hasta tarafından bildirilen sonuçlar ve semptom yükü

Mutlak nötrofil sayısı ≥ 1.5x10^9/L ve platelet sayısı ≥ 75x10^9/L olan hastalar dahil edilmiştir.

CrCl <30 mL/dk ya da karaciğer fonksiyonu yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır

PD saptanan Klb kolundaki hastaların G-Klb koluna çapraz geçiş yapmasına izin verilmiştir

[1]Goede V, et al. N Engl J Med 2014;370:1101–1110; [2]Goede V, et al. Leukemia 2013;27:1172–1174

CLL11: Hastaların başlangıç özellikleri

CLL11 çalışmasına, tipik KLL hastalarını temsil eden bir hasta popülasyonu dahil edilmiştir[1]

Özellik[2–3]	Hastalar, n (%)	
	R-Klb (n=330)	G-Klb (n=333)
Medyan yaş, yıl (aralık)	**73 (40–90)**	**74 (39–89)**
Medyan vücut ağırlığı, kg (aralık)	71 (35–130)	73 (40–140)
Erkek (%)	204 (62)	203 (61)
Yaş: ≥ 65 (yıl)	257 (78)	269 (81)
Yaş: ≥75 (yıl)	139 (42)	153 (46)
CIRS skoru >6	246 (75)	259 (78)
Medyan CIRS skoru	**8,0**	**8,0**
Medyan komorbidite sayısı	**5**	**5**
Hesaplanan CrCl <70 mL/dk	**212**	**222**
Dolaşımdaki lenfosit sayısı ≥ 25 x 10^9/L	235 (72)	248 (75)

[1]Eichhorst B, et al. Ann Oncol 2011;22(Suppl. 6):vi50–vi54; [2]Goede V, et al. N Engl J Med 2014;370:1101–1110;

[3]Goede V, et al. N Engl J Med 2014;370:1101–1110; supplemental appendix

CLL11: Hastaların başlangıç özellikleri ve prognostik faktörler

Özellik[1,2]	Hastalar, n (%)	
	R-Klb (n=330)	G-Klb (n=333)
Binet evresi		
A	74 (22)	74 (22)
B	135 (41)	142 (43)
C	121 (37)	117 (35)
IgHV unmutated*	**182 (61)**	**188 (62)**
Sitogenetik (hiyerarşik model)[1,2]	**n=287**	**n=295**
17p–	**20 (7)**	**22 (7)**
11q–	50 (17)	47 (16)
Tri12	47 (16)	46 (16)
13q–	85 (30)	85 (29)
Bir başka anormallik	22 (8)	21 (7)
Normal karyotip	63 (22)	74 (25)

*Test edilen hasta oranı (%) olarak ifade edilmiştir (R-Klb, G-Klb): IgHV – 298, 305

Klb, klorambusil; KLL, kronik lenfositik lösemi;

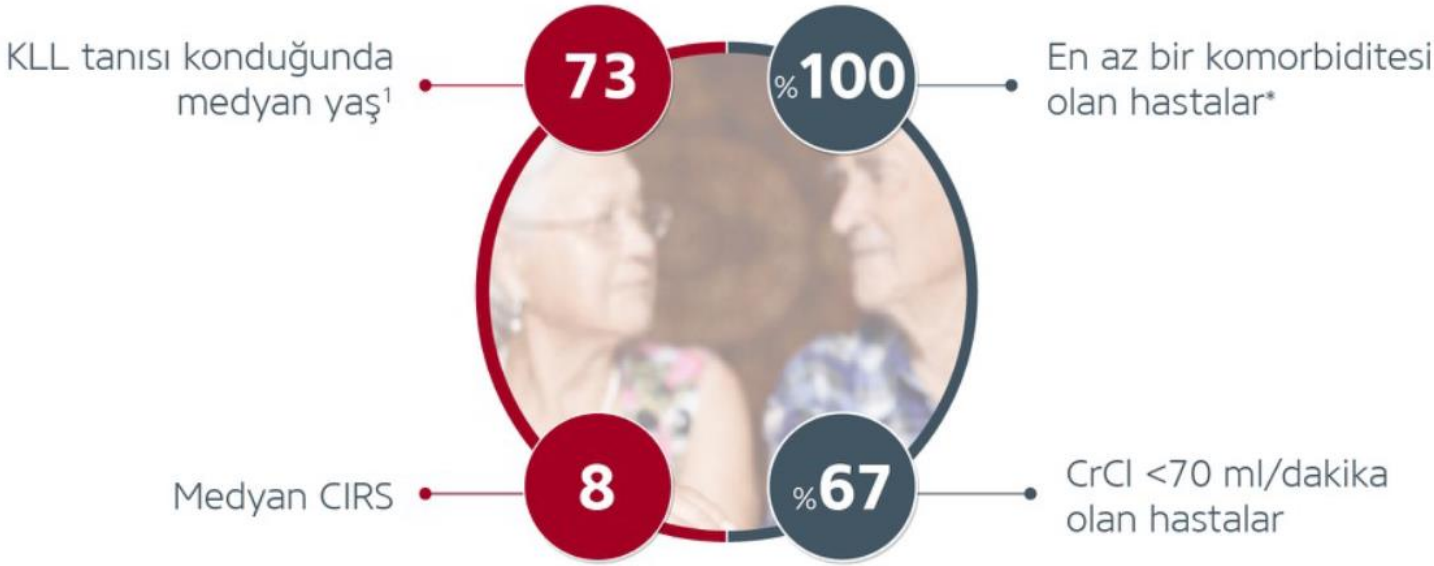
G-Klb, GAZYVA + Klb; IgHV, immünoglobulin ağır zincir değişken bölgesi;

R-Klb, MabThera + Klb

[1]Goede V, et al. N Engl J Med 2014;370:1101–1110; [2]Goede V, et al. N Engl J Med 2014;370:1101–1110; supplemental appendix

CLL11: Hastaların başlangıç özellikleri

CLL11 çalışmasına, tipik KLL hastalarını temsil eden bir hasta popülasyonu dahil edilmiştir[2]

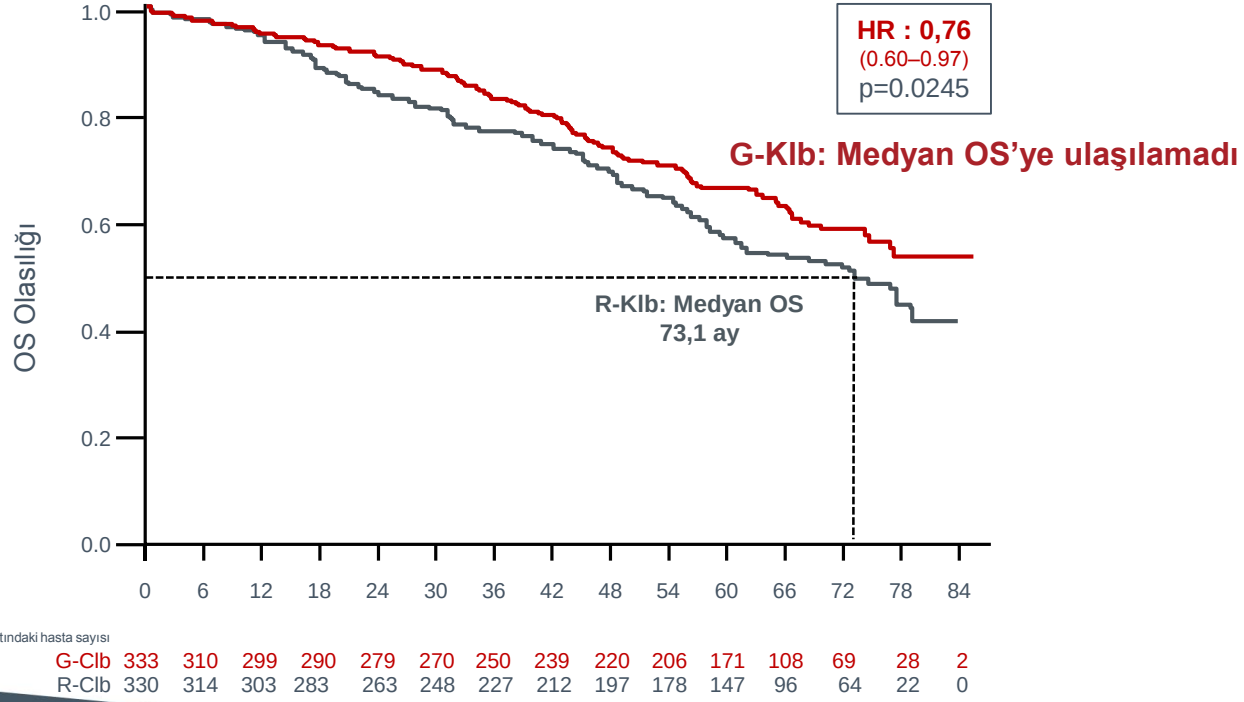


[1]Goede V, et al. N Engl J Med 2014;370:1101–1110
[2]Eichhorst B, et al. Ann Oncol 2011;22(Suppl. 6):vi50–vi54

Genel Sağkalım

5 Yıllık Takip Verileri – EHA 2018

G-Klb tedavisi ile R-Klb tedavisine kıyasla Anlamlı Genel Sağkalım Faydası



Ölüm Riskinde Azalma

%24

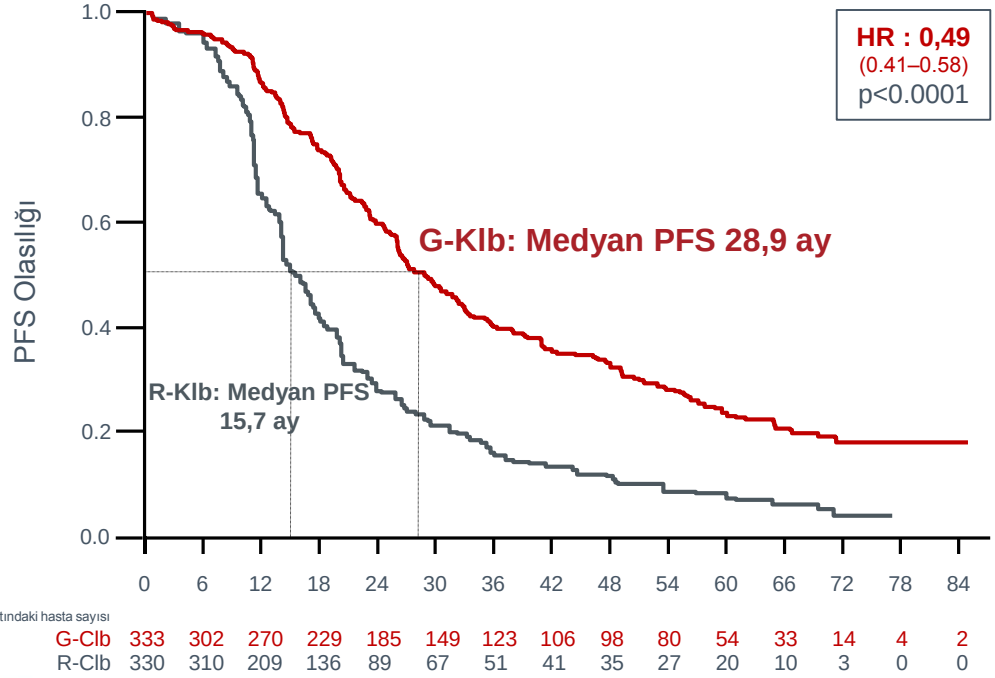
Medyan takip süresi : 59.4 ay

Goede V, et al. Overall Survival Benefit of Obinutuzumab over Rituximab when Combined with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities: Final Survival Analysis of the CII11 Study . 23rd EHA Congress ; Abstract S151

Progresyonsuz Sağkalım

5 Yıllık Takip Verileri – EHA 2018

G-Klb tedavisi ile R-Klb tedavisine kıyasla ~2 Kat Progresyonsuz Sağkalım



Progresyonsuz Sağkalım Avantajı

+13,2 Ay

Progresyon Riskinde Azalma

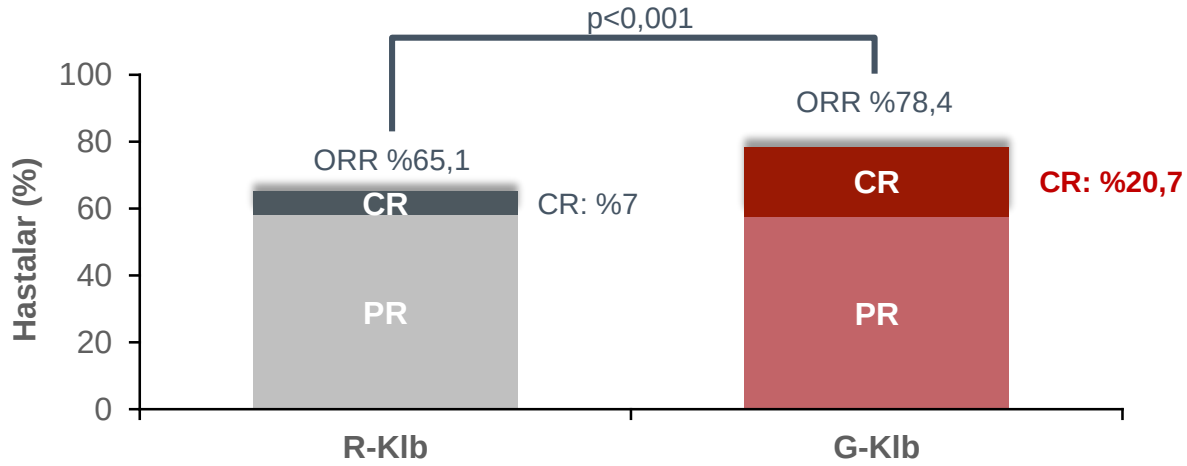
%51

Medyan takip süresi : 59.4 ay

Goede V, et al. Overall Survival Benefit of Obinutuzumab over Rituximab when Combined with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities: Final Survival Analysis of the CII11 Study . 23rd EHA Congress ; Abstract S151

Yanıt Oranları

G-Klb tedavisi ile R-Klb tedavisine kıyasla ~3 Kat Tam Yanıt



R-Klb kolundaki 1 hastada, kesme tarihi itibariyle tedavi sonu yanıt değerlendirmesi elde edilememiştir

Yanıt, iwCLL kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir; 2 tedavi sonundaki yanıt, tedavinin tamamlanmasından >56 gün sonra gerçekleştirilen ilk değerlendirme olarak tanımlanmaktadır

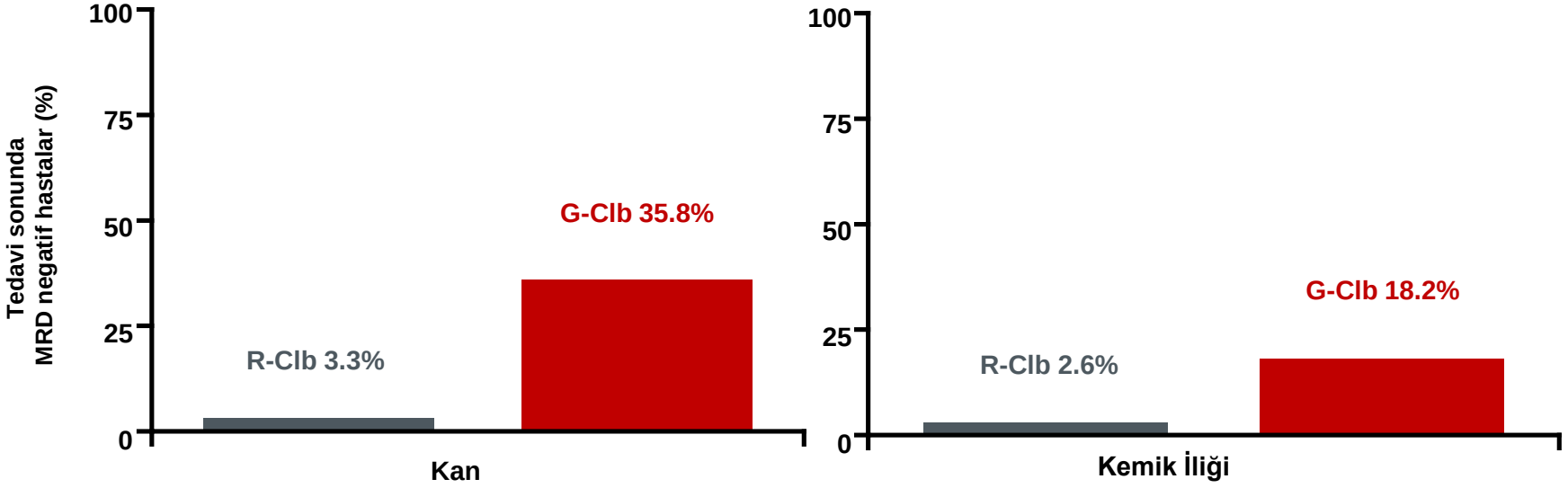
Klb, klorambusil; KLL, kronik lenfositik lösemi; CR, tam yanıt;

iwCLL, uluslararası KLL çalışma grubu; G-Klb, GAZYVA + Klb; ORR, objektif yanıt oranı; PR, kısmi yanıt; R-Klb, MabThera + Klb; SD, stabil hastalık

[1]Goede V, et al. N Engl J Med 2014;370:1101–1110; [2]Hallek M, et al. Blood 2008;111:5446–5456

MRD Negatifliği Oranları

G-Klb tedavisi ile R-Klb tedavisine kıyasla ~10 Kat MRD Negatifliği



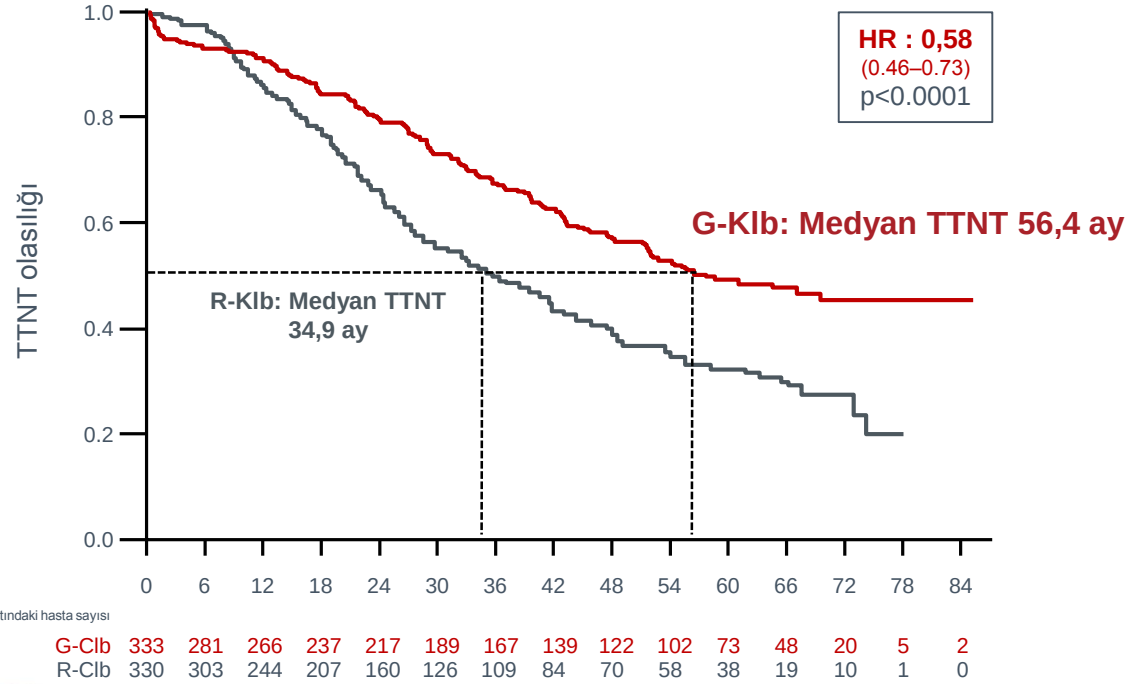
- Clb monoterapi kolunda hem kan hem de Kİ'de MRD negatifliği %0 idi.
- MRD, başlangıçta ve son doz ilaçtan 3 ay sonra kan ve/veya Kİ örneklerinden real time PCR yoluyla ölçüldü
- Hastalar 10,000 hücrede 1'den az KLL hücresine sahipseler MRD-negatif kabul edildi (iwCLL guidelines[2])

Ritgen M, et al. EHA 2016 (abstract)

Bir Sonraki Tedaviye Kadar Geçen Süre (TTNT)

5 Yıllık Takip Verileri – EHA 2018

G-Klb tedavisi ile **Tedavisiz ~4 Yıl**



Bir Sonraki Tedaviye Kadar Geçen Süredeki Artış

+21,5 Ay

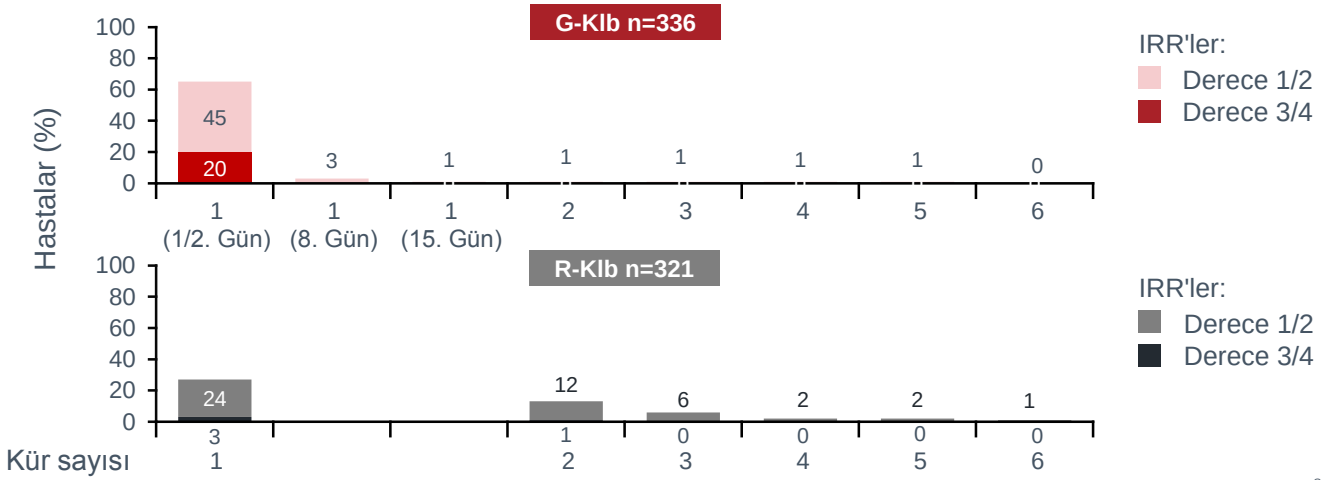
Medyan takip süresi : 59.4 ay

Goede V, et al. Overall Survival Benefit of Obinutuzumab over Rituximab when Combined with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities: Final Survival Analysis of the CII11 Study . 23rd EHA Congress ; Abstract S151

Derece ≥3 advers olaylar

Hastalar, n (%)	R-Klb (n=321)	G-Klb (n=336)
Herhangi bir derece ≥3 AO	186 (58)	239 (71)
IRR'ler	13 (4)	67 (20)
Nötropeni	91 (28)	111 (33)
Enfeksiyonlar	46 (14)	41(12)
Trombositopeni	10 (3)	35 (10)

IRR'lere, nötropeniye ya da trombositopeniye bağlı olduğu kabul edilen ölüm meydana gelmemiştir.



R-Klb koluna randomize edilen beş hastaya hata sonucu bir GAZYVA infüzyonu uygulanmıştır ve bu hastalar R-Klb değil, G-Klb güvenlilik popülasyonu kapsamında yer almaktadır
Tedavi almamış olan hastalar güvenlilik popülasyonu kapsamında yer almamaktadır (G-Klb=2; R-Klb=4)

AO, advers olay; Klb, klorambusil; KLL, kronik lenfositik lösemi; G-Klb, GAZYVA + Klb; IRR, infüzyonla ilişkili reaksiyon; R-Klb, MabThera + Klb

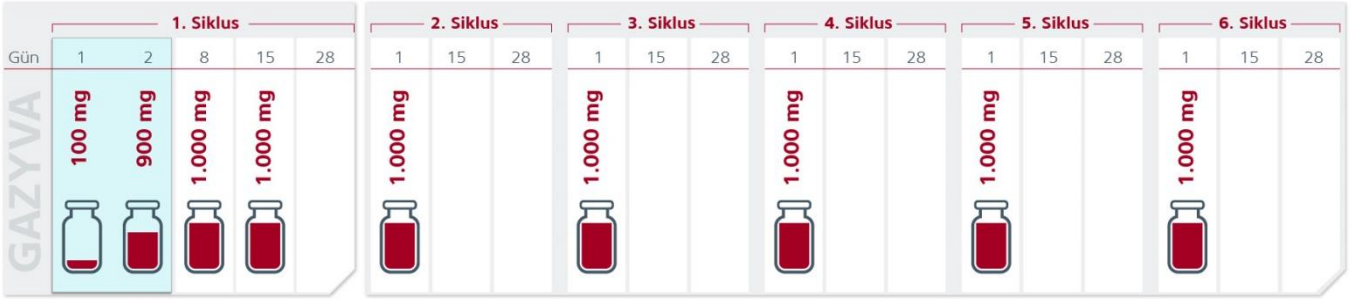
CLL11 Çalışma Özeti

- ✓G+Klb ile R+Klb'ye kıyasla **anlamlı Genel Sağkalım Avantajı** elde edilmiştir
- ✓G+Klb ile R+Klb'ye kıyasla **~2 Kat PFS** elde edilmiştir
- ✓G+Klb ile R+Klb'ye kıyasla **Tedavisiz ~4 Yıl** elde edilmiştir.
- ✓G+Klb ile R+Klb'ye kıyasla **~3 Kat Tam Yanıt** elde edilmiştir
- ✓G+Klb ile R+Klb'ye kıyasla **~10 Kat MRD Negatifliği** elde edilmiştir

Goede V, et al. Overall Survival Benefit of Obinutuzumab over Rituximab when Combined with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities: Final Survival Analysis of the CII11 Study . 23rd EHA Congress ; Abstract S151

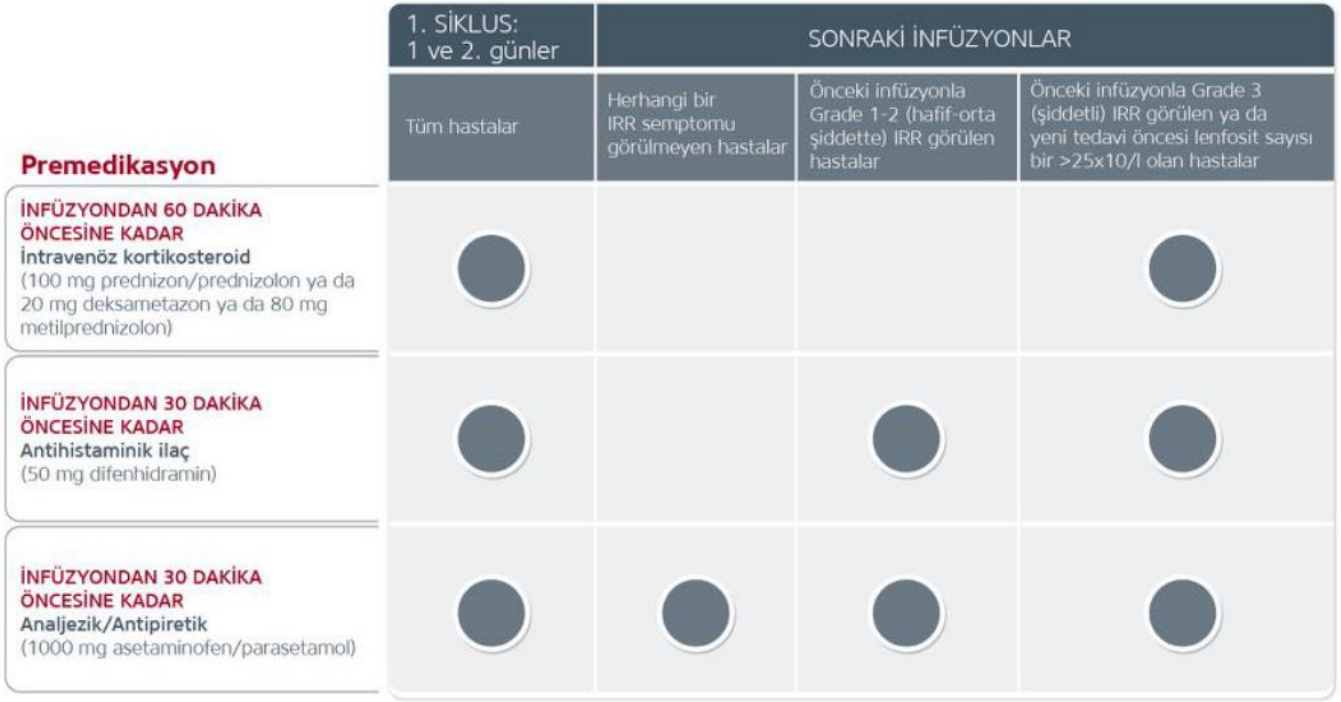
Goede V, et al. Blood 2015;126:abstract 1733

Obinutuzumumab - Pozoloji



İLK İNFÜZYON

Obinutuzumumab - Premedikasyon



Premedikasyon	1. SİKLUS: 1 ve 2. günler	SONRAKİ İNFÜZYONLAR		
	Tüm hastalar	Herhangi bir IRR semptomu görülmeyen hastalar	Önceki infüzyonla Grade 1-2 (hafif-orta şiddette) IRR görülen hastalar	Önceki infüzyonla Grade 3 (şiddetli) IRR görülen ya da yeni tedavi öncesi lenfosit sayısı bir >25x10/l olan hastalar
İNFÜZYONDAN 60 DAKİKA ÖNCESİNE KADAR **İntravenöz kortikosteroid** (100 mg prednizon/prednizolon ya da 20 mg deksametazon ya da 80 mg metilprednizolon)	●			●
İNFÜZYONDAN 30 DAKİKA ÖNCESİNE KADAR **Antihistaminik ilaç** (50 mg difenhidramin)	●		●	●
İNFÜZYONDAN 30 DAKİKA ÖNCESİNE KADAR **Analjezik/Antipiretik** (1000 mg asetaminofen/parasetamol)	●	●	●	●

Obinutuzumumab KLL Endikasyonu

İlk seri tedavide

- 70 yaş ve üzeri
- CIRS > 6 olan ve/veya
- kreatinin klerensi 30-69 ml/dk olan hastalarda klorambusil ile kombine olarak

İkinci seri tedavide

- 70 yaş altı
- CIRS > 6 ve/veya
- kreatinin klerensi 30-69 ml/dk olan ve
- fludarabinli veya bendamustinli kombinasyon tedavisine uygun olmayan ve önceden rituksimab kullanmış olan hastalarda

Yeni tanı KLL’de tedavi seçeneği ne olmalı?

- Tedavi endikasyonu koyduktan sonra öncelikle bakılacak parametreler: genel fiziksel durum (fitness), yaş, komorbidite ve TP53 genetik durumu.
- Genel durumu düşkün, kanama veya atrial fibrilasyon riski olan bir hastada ibrutinib kullanımı tehlikeli olabilir.
- CMV infeksiyonu veya PC pnömonisi olan bir hastada idelalisib+anti CD20 kombinasyonu kullanmak risklidir.

Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL

Nitin Jain, M.D., Michael Keating, M.D., Philip Thompson, M.D., Alessandra Ferrajoli, M.D., Jan Burger, M.D., Ph.D., Gautam Borthakur, M.D., Koichi Takahashi, M.D., Zeev Estrov, M.D., Nathan Fowler, M.D., Tapan Kadia, M.D., Marina Konopleva, M.D., Ph.D., Yesid Alvarado, M.D., Musa Yilmaz, M.D., Courtney DiNardo, M.D., Prithviraj Bose, M.D., Maro Ohanian, D.O., Naveen Pemmaraju, M.D., Elias Jabbour, M.D., Koji Sasaki, M.D., Rashmi Kanagal-Shamanna, M.D., Keyur Patel, M.D., Ph.D., Jeffrey Jorgensen, M.D., Ph.D., Naveen Garg, M.D., Xuemei Wang, M.S., Katrina Sondermann, B.A., Nichole Cruz, R.N., Chongjuan Wei, Ph.D., Ana Ayala, R.N., William Plunkett, Ph.D., Hagop Kantarjian, M.D., Varsha Gandhi, Ph.D., and William Wierda, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Ibrutinib, an inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, and venetoclax, an inhibitor of B-cell lymphoma 2 protein, have been approved for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Preclinical investigations have indicated potential synergistic interaction of their combination.

METHODS

We conducted an investigator-initiated phase 2 study of combined ibrutinib and venetoclax involving previously untreated high-risk and older patients with CLL. All patients had at least one of the following features: chromosome 17p deletion, mutated *TP53*, chromosome 11q deletion, unmutated *IGHV*, or an age of 65 years or older. Patients received ibrutinib monotherapy (420 mg once daily) for 3 cycles, followed by the addition of venetoclax (weekly dose escalation to 400 mg once daily). Combined therapy was administered for 24 cycles. Response assessments were performed according to International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2008 criteria. Minimal residual disease was assessed by means of multicolor flow cytometry in bone marrow (sensitivity, 10^{-4}).

RESULTS

A total of 80 patients were treated. The median age was 65 years (range, 26 to 83). A total of 30% of the patients were 70 years of age or older. Overall, 92% of the patients had unmutated *IGHV*, *TP53* aberration, or chromosome 11q deletion. With combined treatment, the proportions of patients who had complete remission (with or without normal blood count recovery) and remission with undetectable minimal residual disease increased over time. After 12 cycles of combined treatment, 88% of the patients had complete remission

From the Departments of Leukemia (N.J., M. Keating, P.T., A.F., J.B., G.B., K.T., Z.E., T.K., M. Konopleva, Y.A., M.Y., C.D., P.B., M.O., N.P., E.J., K. Sasaki, K. Sondermann, N.C., C.W., A.A., H.K., W.W.), Lymphoma and Myeloma (N.F.), Hematopathology (R.K.-S., K.P., J.J.), Diagnostic Radiology (N.G.), Biostatistics (X.W.), and Experimental Therapeutics (W.P., V.G.), University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston. Address reprint requests to Dr. Jain at the Department of Leukemia, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Unit 428, Houston, TX 77030, or at njain@mdanderson.org.

Drs. Gandhi and Wierda contributed equally to this article.

N Engl J Med 2019;380:2095-103.
DOI: 10.1056/NEJMoa1900574

Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia

T.D. Shanafelt, X.V. Wang, N.E. Kay, C.A. Hanson, S. O'Brien, J. Barrientos, D.F. Jelinek, E. Braggio, J.F. Leis, C.C. Zhang, S.E. Coutre, P.M. Barr, A.F. Cashen, A.R. Mato, A.K. Singh, M.P. Mullane, R.F. Little, H. Erba, R.M. Stone, M. Litzow, and M. Tallman

ABSTRACT

BACKGROUND

Data regarding the efficacy of treatment with ibrutinib–rituximab, as compared with standard chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab, in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) have been limited.

METHODS

In a phase 3 trial, we randomly assigned (in a 2:1 ratio) patients 70 years of age or younger with previously untreated CLL to receive either ibrutinib and rituximab for six cycles (after a single cycle of ibrutinib alone), followed by ibrutinib until disease progression, or six cycles of chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. The primary end point was progression-free survival, and overall survival was a secondary end point. We report the results of a planned interim analysis.

RESULTS

A total of 529 patients underwent randomization (354 patients to the ibrutinib–rituximab group, and 175 to the chemoimmunotherapy group). At a median follow-up of 33.6 months, the results of the analysis of progression-free survival favored ibrutinib–rituximab over chemoimmunotherapy (89.4% vs. 72.9% at 3 years; hazard ratio for progression or death, 0.35; 95% confidence interval [CI], 0.22 to 0.56; P<0.001), and the results met the protocol-defined efficacy threshold for the interim analysis. The results of the analysis of overall survival also favored ibrutinib–rituximab over chemoimmunotherapy (98.8% vs. 91.5% at 3 years; hazard ratio for death, 0.17; 95% CI, 0.05 to 0.54; P<0.001). In a subgroup analysis involving patients without immunoglobulin heavy-chain variable region (*IGHV*) mutation, ibrutinib–rituximab resulted in better progression-free survival than chemoimmunotherapy (90.7% vs. 62.5% at 3 years; hazard ratio for progression or death, 0.26; 95% CI, 0.14 to 0.50). The 3-year progression-free survival among patients with *IGHV* mutation was 87.7% in the ibrutinib–rituxi-

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Shanafelt at the Division of Hematology, Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, 300 Pasteur Dr., Rm. 3215, Stanford, CA 94025, or at tshana@stanford.edu.

N Engl J Med 2019;381:432-43.
DOI: 10.1056/NEJMoa1817073

KLL’de İlk Basamak Tedavi - Özet

	No *TP53* aberration	*TP53* aberration
Physically fit	Fludarabine plus cyclophosphamide plus rituximab (age ≤65 years); or bendamustine plus rituximab (age >65 years)	Ibrutinib or idelalisib plus rituximab or venetoclax (if ibrutinib therapy is not suitable because of comorbidities or comedication)
Physically unfit	Chlorambucil plus obinutuzumab; or chlorambucil plus ofatumumab; or chlorambucil plus rituximab; or ibrutinib monotherapy	Ibrutinib or idelalisib plus rituximab or venetoclax (if ibrutinib is not suitable because of comorbidities or comedication)

TEŞEKKÜRLER