

Combinaciones Quimioterápicas en Leucemia Linfocítica Crónica

Formación Contínua
SEHH-FEHH, Madrid, Oct 2014

Javier Loscertales Pueyo
Hospital Universitario La Princesa, Madrid

QT en LLC

- Alquilantes: Clorambucil, Ciclofosfamida
- Análogos de purina: Fludara, 2cdA, DCF
- Bendamustina
- Esquemas de poliQT “tipo LNH”

Criterios de inicio de tratamiento

- iwCLL 2008
 - Adenopatías/megalías progresivas
 - Citopenias significativas por infiltración
 - Síntomas generales
 - TDL

Hallek et al, Blood. 2008 Jun 15;111(12):5446-56

Dighiero et al, N Engl J Med. 1998 21;338(21):1506-14

¿Es mejor Fludarabina que Clorambucilo?

- Ensayos clínicos aleatorizados en 1^a línea
- Globalmente sí en RG y SLP, no en SG
- No en mayores de 65 años

Leporrier et al, Blood. 2001 Oct 15;98(8):2319-25

Rai et al, N Eng J Med 2000 Dec 14;343(24):1750-7

Eichhorst et al, Blood. 2009 Oct 15;114(16):3382-91

¿Es mejor FC que F?

- Sí en RG y SLP, no en SG

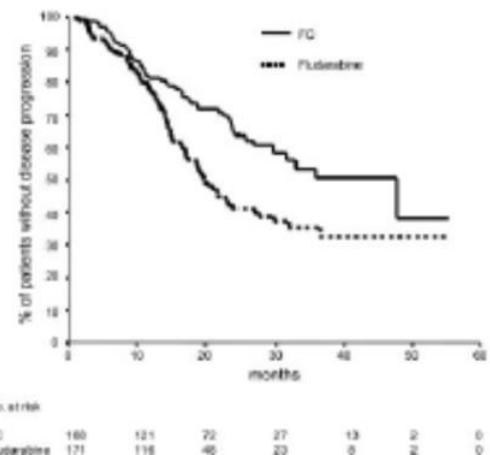
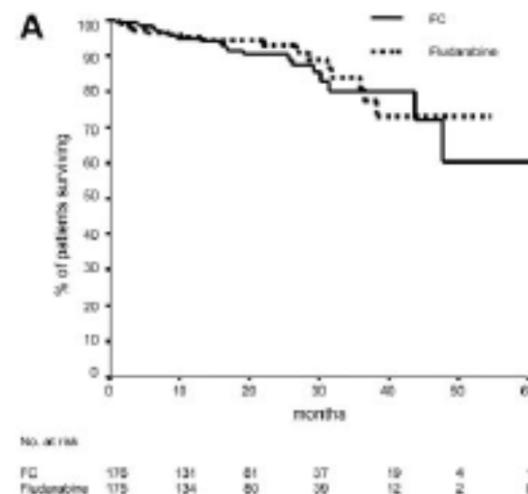


Figure 2. Progression-free survival according to randomization. Seventy-nine (46.2%) of 171 patients treated with fludarabine had progressive disease, according to the NCI criteria, compared with 53 (31.5%) of 168 patients treated with FC, in whom disease progressed. Median progression-free survival was 20 months in the monotherapy arm and 48 months in the combination therapy arm ($P = .001$).

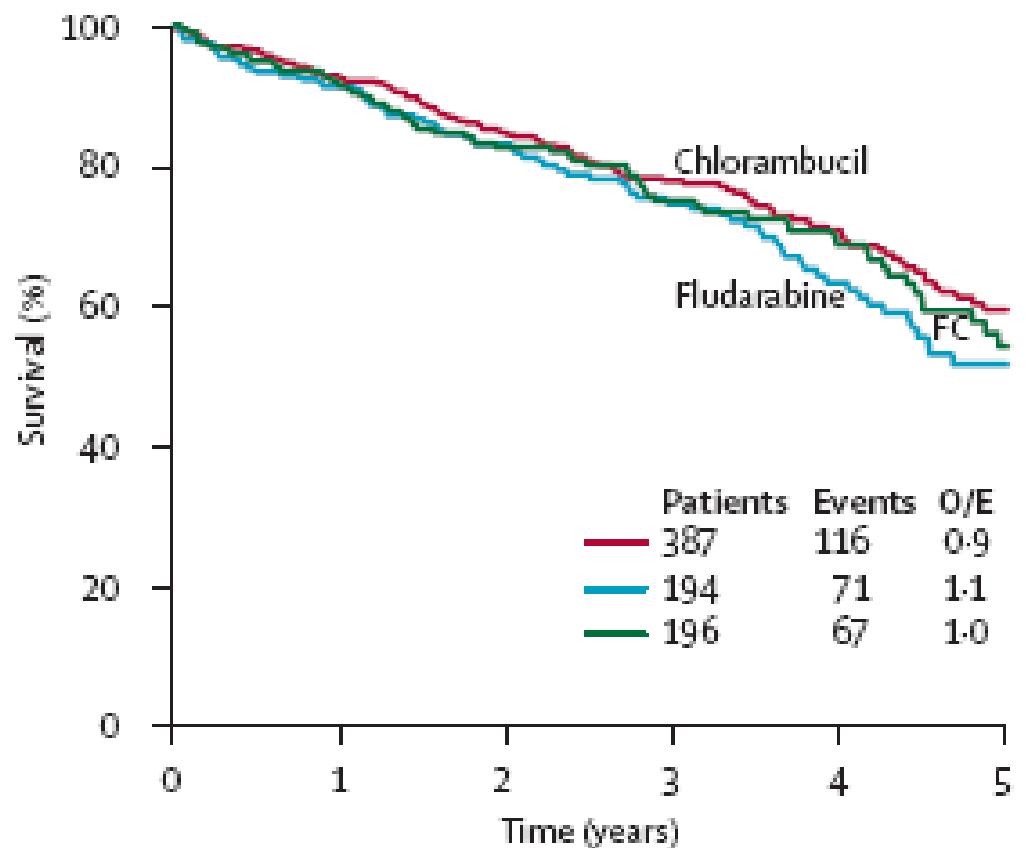


Eichhorst et al, *Blood*. 2006 Feb 1;107(3):885-91

Flinn et al, *J Clin Oncol*. 2007 Mar 1;25(7):793-8

Catovsky et al, *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):230-9

UK CLL4 SG



Catovsky, Lancet 07

¿Es mejor FCR que FC?

- Sí en “fit”: estudio CLL8 alemán en 1^a línea
- Mejores RG/RC y SLP
- Mejor SG: mantenida tras 6 años
- REACH: estudio previo similar en 2^a línea, sin ventaja en SG

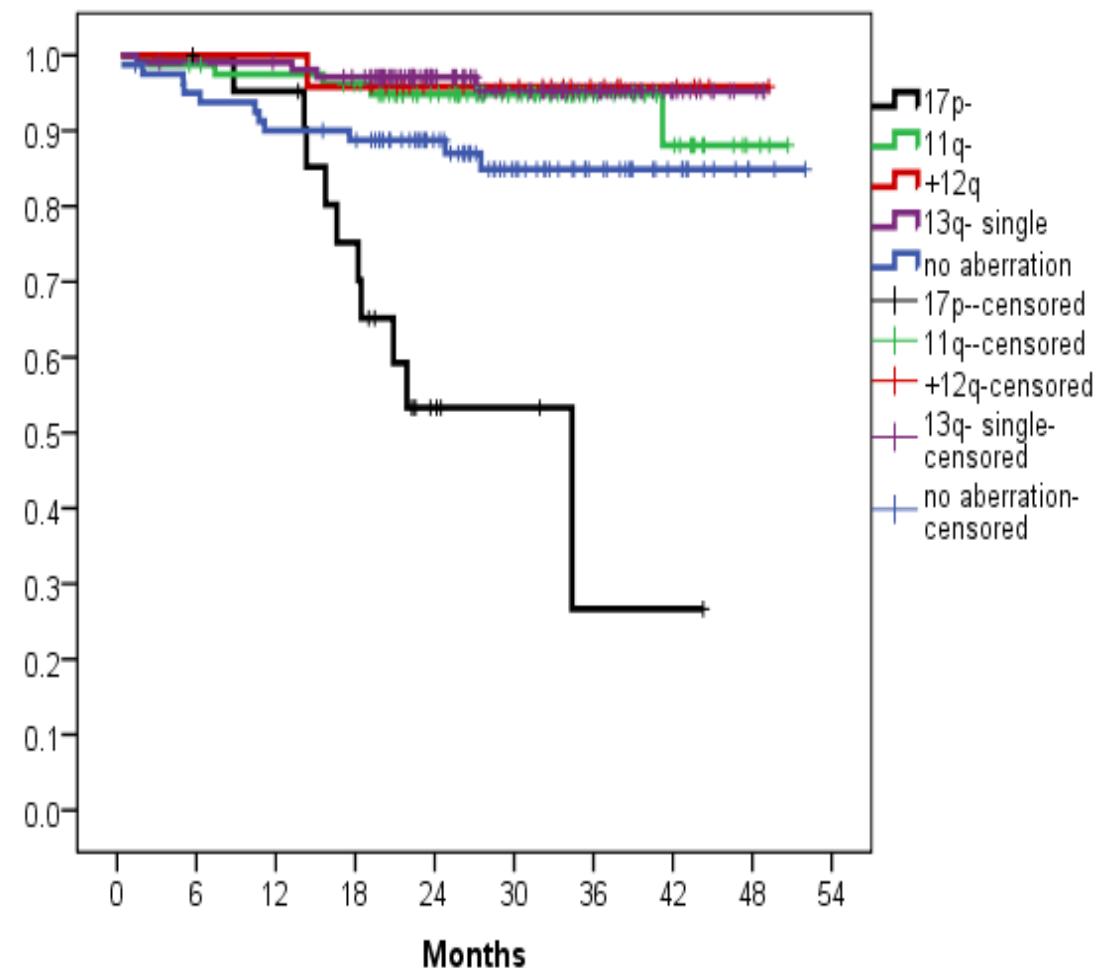
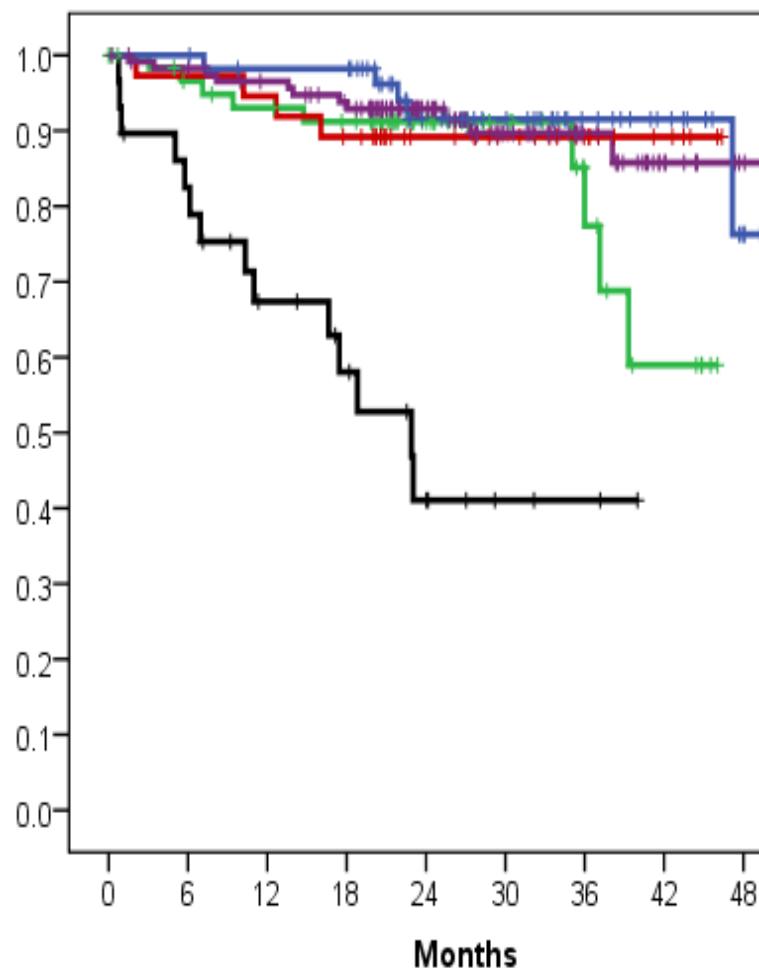
Hallek et al, Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74

Robak et al, J Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1756-65

CLL8 Genetic Analyses: OS

FC

FCR



- 17p-
- 11q-
- +12q
- 13q-single
- no aberration
- + 17p--censored
- + 11q--censored
- + +12q-censored
- + 13q-single-censored
- + no aberration-censored

¿2cdA?

- Grupo polaco
- Equivalente a Fludarabina
- FC=CC en eficacia y toxicidad

Robak et al, J Clin Oncol. 2010 Apr 10;28(11):1863-9

Pentostatina

- Mayo Clinic
- PCR ligeramente inferior en RC a FCR
- No demostrada menor toxicidad

Reynolds et al, Invest New Drugs. 2012 Jun;30(3):1232-40

Shanafelt et al, Cancer. 2013 Nov 1;119(21):3788-96

Bendamustina

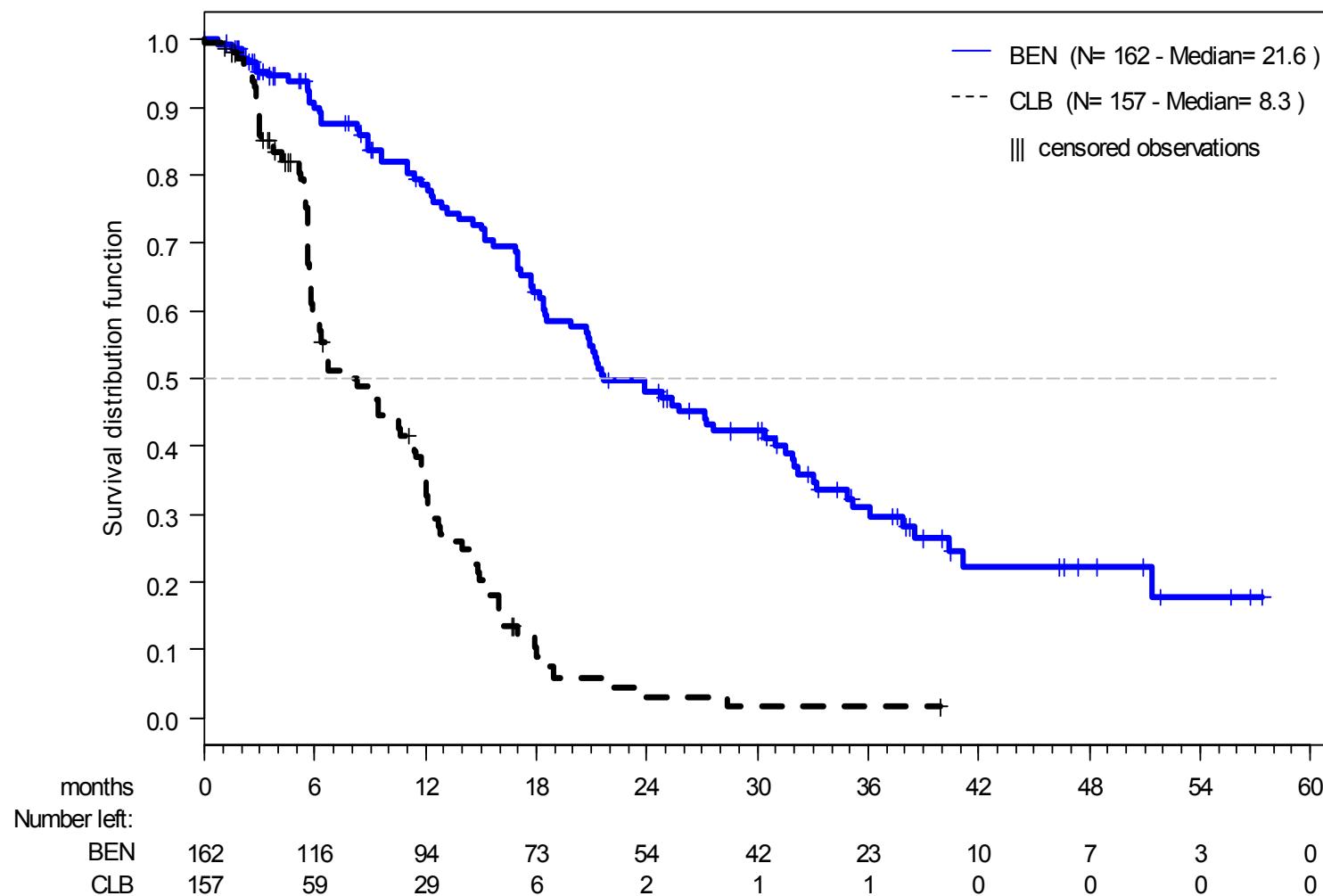
- Superior a Clb en RG y SLP
- BR eficaz y tolerable en fase II
- Comparable BR a FCR?

Knauf et al, Br J Haematol. 2012 Oct;159(1):67-77

Fischer et al, J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3209-16

Eichhorst et al, ASH 2013

Bendamustina vs Clb en 1^a línea: SLP



Knauf et al, JCO 2009

Bendamustine versus Chlorambucil: Updated Phase III Analysis

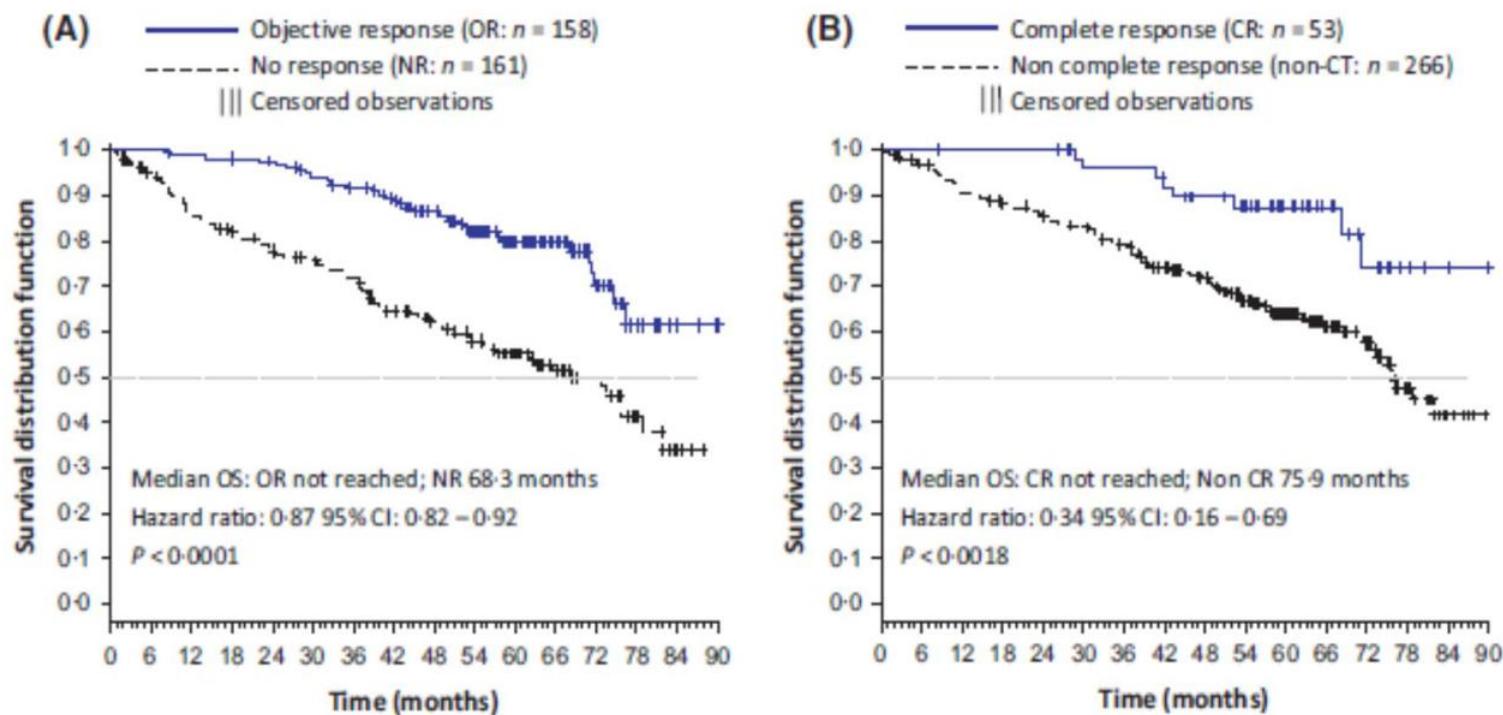
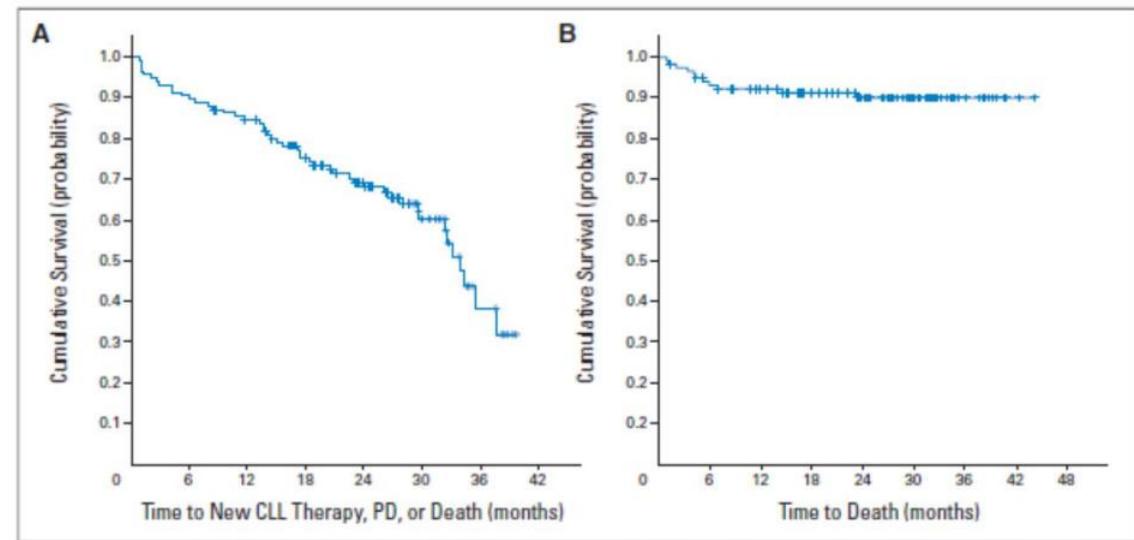
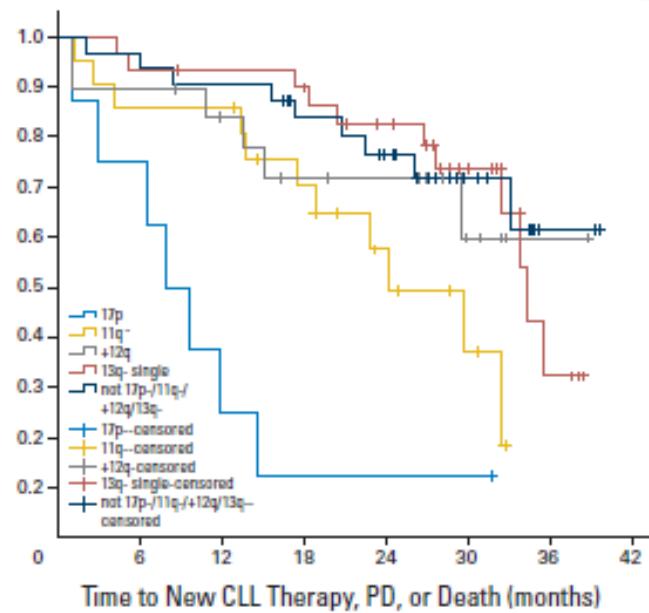


Fig 3. Overall survival in patients 'with' or 'without' an objective response (A) and in patients 'with' or 'without' CR (B) at 2010 follow-up. CI, confidence interval; CR, complete response; NR, not reached; OR, overall response; OS, overall survival. The 'Other' group comprises nodular partial response + partial response + stable disease + progressive disease.

Bendamustine+Rituximab en 1^a



Event-free survival and (B) overall survival for all patients in the intent-to-treat group. CLL, chronic lymphocytic leukemia; PD, progressive disease.

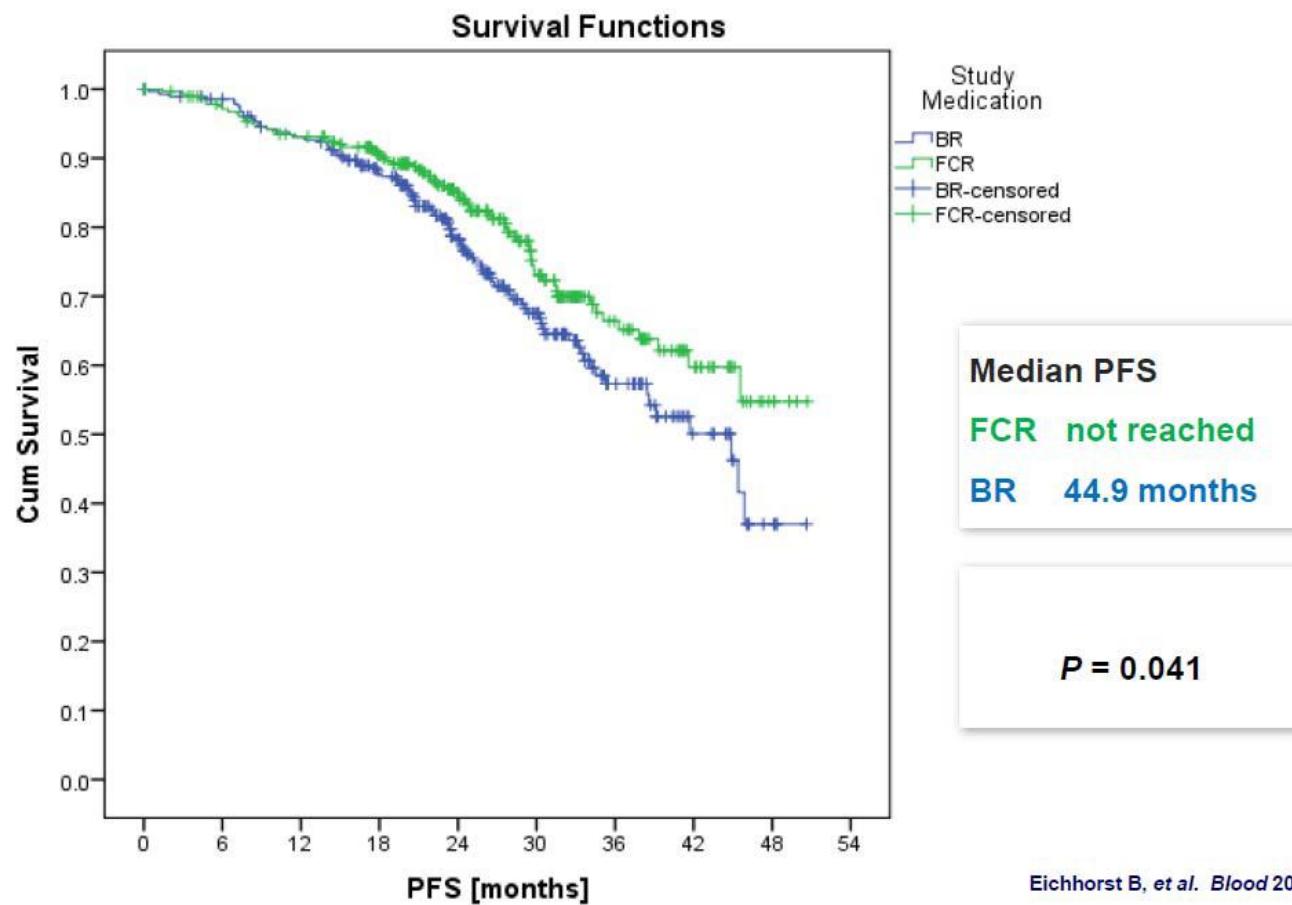


Fischer et al, J Clin Oncol. 2012

CLL10 STUDY: FCR VS BR IN FRONT-LINE



Progression-free survival = Primary endpoint



CLL10 STUDY: FCR VS BR IN FRONTLINE



Infections (FU period until 3 months after Final staging)

Adverse event	FCR (% of pt)	BR (% of pt)	p value
Infections CTC 1-5	74.1	66.7	0.064
Viral infections CTC 1-5	20.8	12.3	0.008
Infections CTC 3-5	39.0	25.4	0.001
Pneumonias	11.5	6.1	0.035
Infections CTC 3-5 in patients < 65years	34.8	24.7	0.048
Infections CTC 3-5 in patients ≥ 65years	47.4	26.5	0.002



CLL 5 elderly patients efficacy and survival results

	Chemo	CR (%)	ORR (%)	PFS	OS (%)
CLL5 (elderly pts.)	F	7	72	19	46
	Clb	0	51	18	64

Eichhorst B. First line therapy with fludarabine compared to chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced CLL. Blood 2009

Clorambucil+Rituximab

- N 100, Mediana 70 a (43-86), 1^a línea
- Clb 10 mg/m² d 1-7, c/28d hasta 12
- R 375/500 mg/m² d1, x 6
- RG 82% (vs 66% con Clb en CLL4) RC 9%
- Neutropenia gº 3-4 en 39%, NF 9%
- SLP mediana de 24 m

» Hillmen et al, JCO 2014 Apr 20;32(12):1236-41

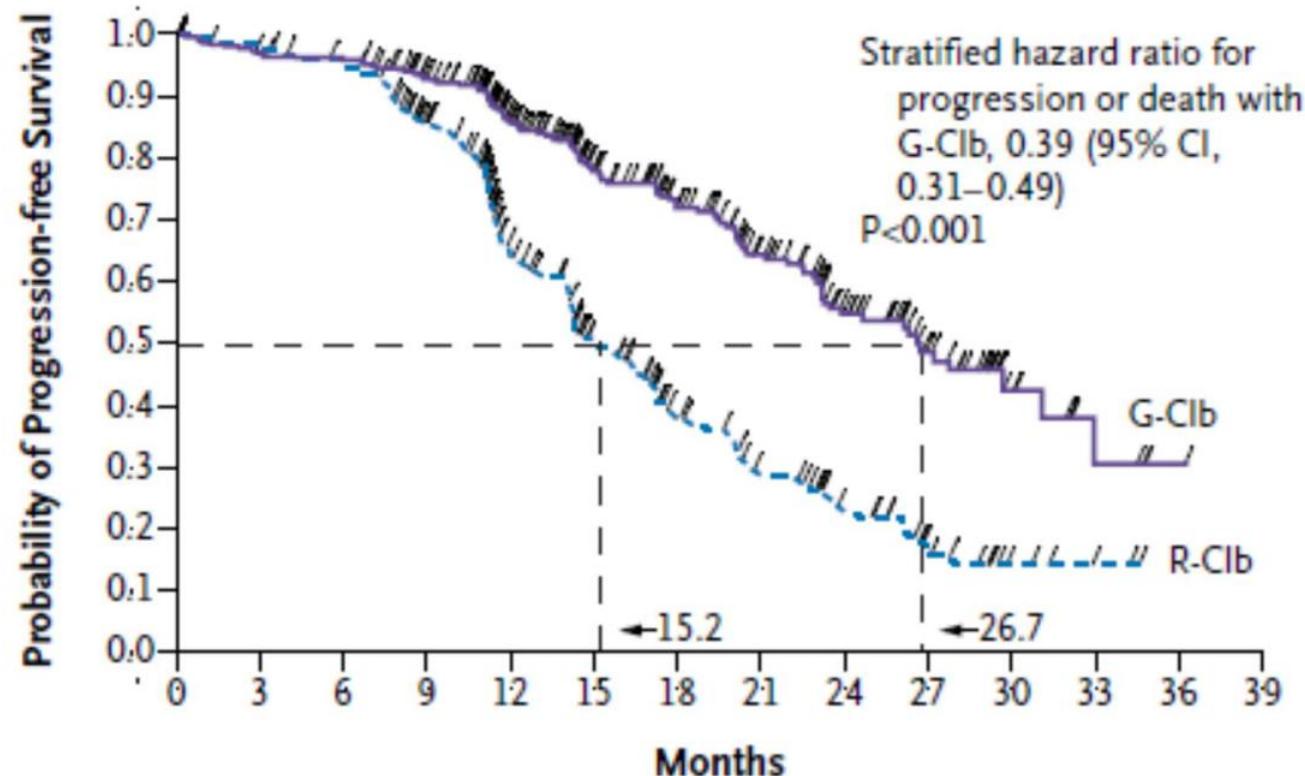
“Unfit”: estudio CLL11 alemán

- Clb con antiCD20: mejores RG/RC y SLP
- Clb+Obinutuzumab mejor que Clb+Rituximab en RG/RC y SLP (hasta 24m)
- Clb+Obinutuzumab mejor que Clb en SG
- Aplicable a todo paciente frágil??

Goede et al, N Engl J Med. 2014 Mar 20;370(12):1101-10

¿Qué es “frágil”? (y tú me lo preguntas...)

- CLL11: CIRS>6 o ClCr<70
- Escala Collect –SEHH 2014
- Iniciativa iwCLL



No. at Risk

G-Clb	333	307	302	278	213	156	122	93	60	34	12	4	1	0
R-Clb	330	317	309	259	163	114	72	49	31	14	5	2	0	0

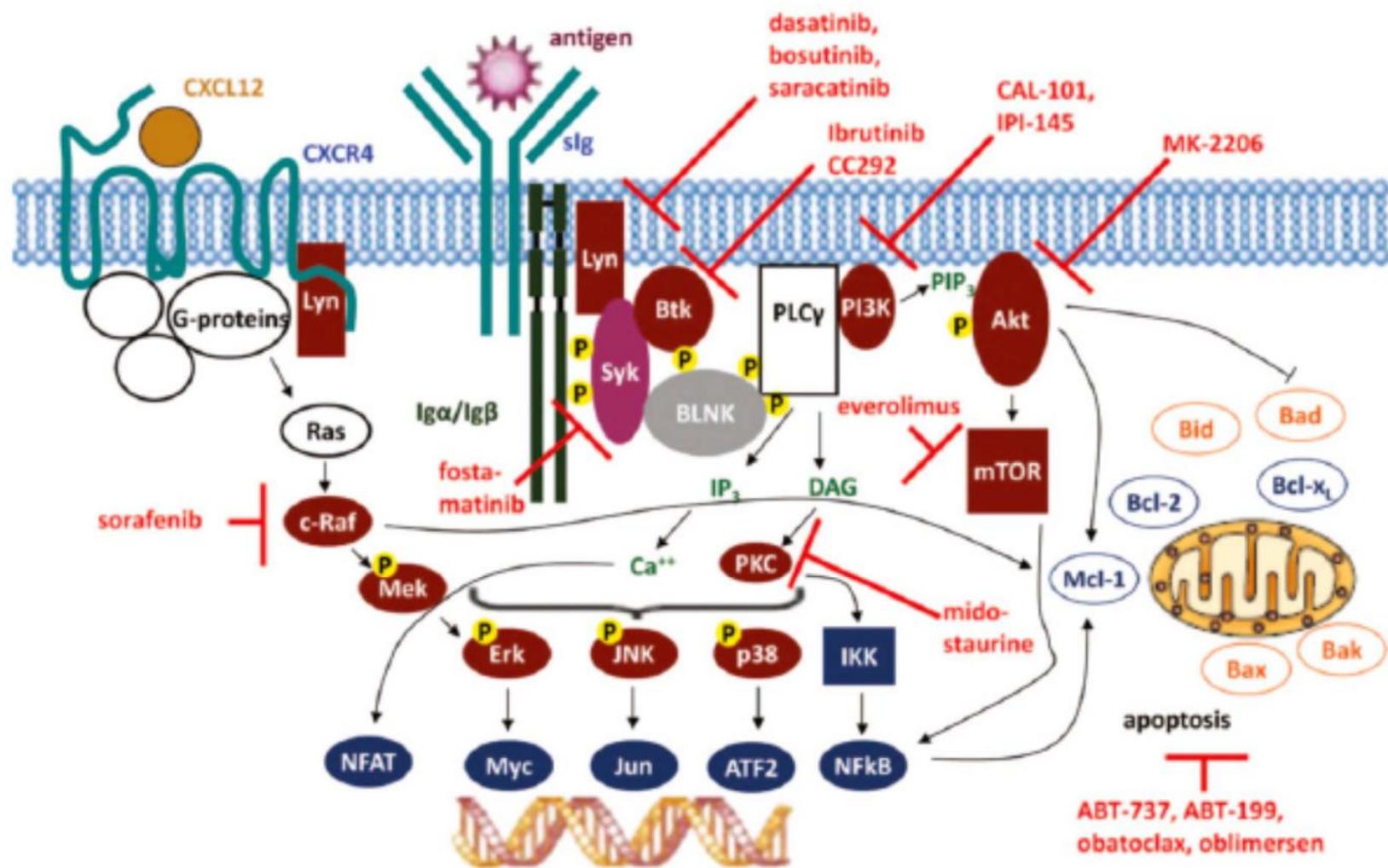
Goede et al, *N Engl J Med.* 2014 Mar 20;370(12):1101-10

Ofatumumab

- Aprobado en monoterapia para “dobles refractarios” a F y A
- Clb+O mejor que Clb en 1^a línea “unfit” (SLP 24 vs 13m): aprobado por FDA/EMA
- NOTCH1: factor predictivo negativo.

Wierda et al, J Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1749-55

Hillmen et al, ASH 2013



Ibrutinib

- Inhibidor BTK, bloquea vía BCR
- FDA/EMA: rec/refr y 1^a línea en del/mut p53
- RESONATE: Mejor SLP y SG que Ofatu
- Fase 2 rec/ref @ 3a: SLP 28 m en 17p-
- HELIOS: BR+Ibru/placebo en rec/refr

Byrd et al, N Engl J Med 2014 Jul 17;371(3):213-23

O'Brien, ASCO 2014

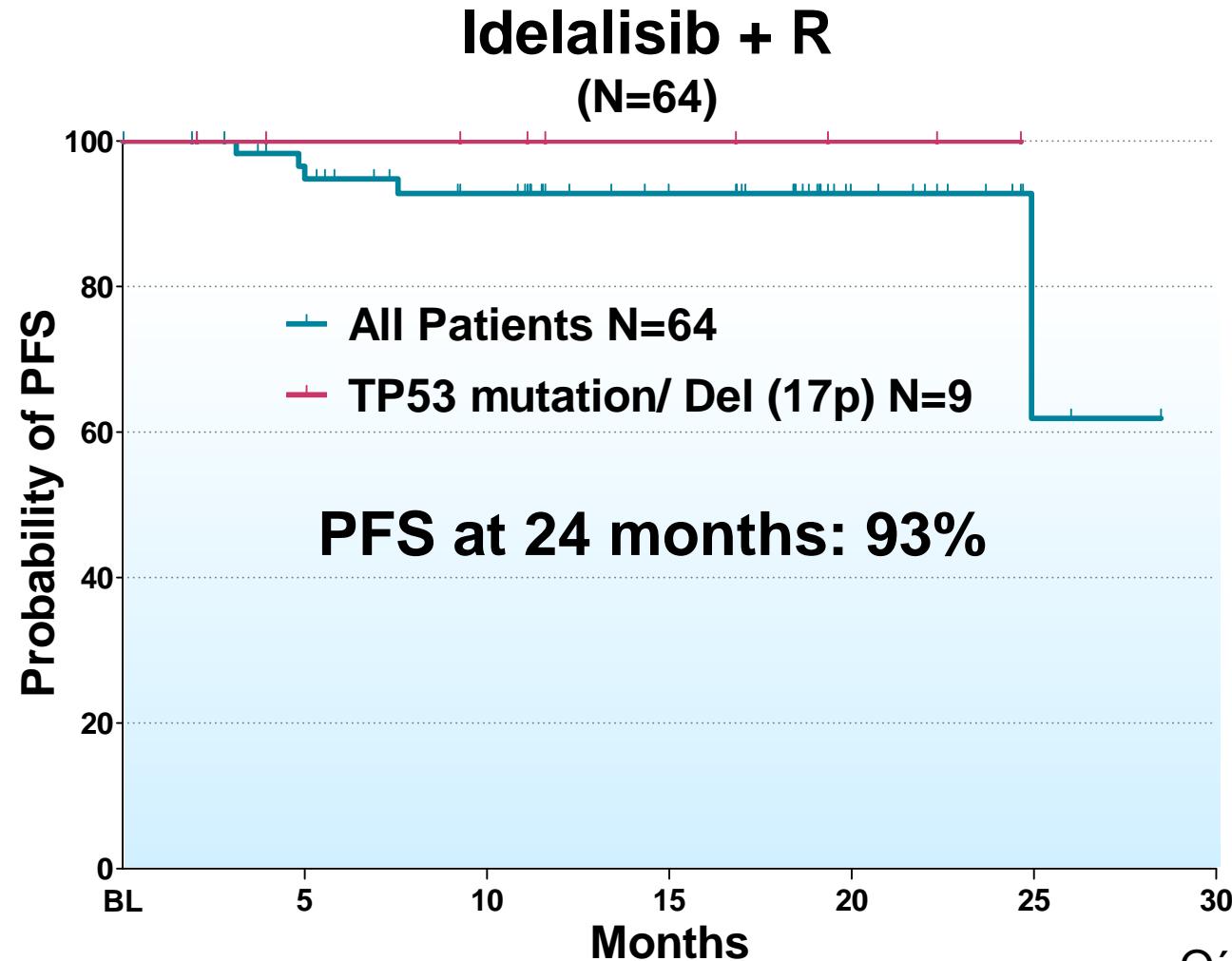
O'Brien et al, Lancet Oncol 2014 Jan;15(1):48-58

Idelalisib (+Rituximab)

- Inhibidor PI3K δ en vía BCR
- Aprobado FDA en rec/refr
- EMA: incluye 1^a línea 17p-/p53 mut
- Ensayo Idela+R vs R en rec/ref
- BR+Idela/placebo en rec/refr y 1^a línea

Furman et al, N Engl J Med. 2014 13;370:997-1007

Progression-Free Survival*



* ITT analysis of primary + extension study
Extension study assessments based on standard of care

O'Brien et al,
ASCO 2014

Conclusiones

- Quimioterapia no va a ser abandonada
- Clb sigue siendo una opción
- FCR se mantiene como mejor alternativa en “fit”
- Benda opción apropiada en mayoría
- Desafío: combinaciones racionales que incluyan nuevos inhibidores y sean viables económicamente

