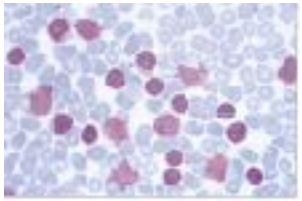


Puesta al día en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos

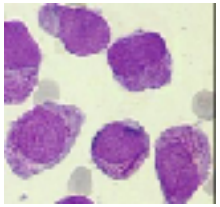
Mª José Terol Casterá
Servicio de Hematología
Hospital Clínico Universitario
Valencia

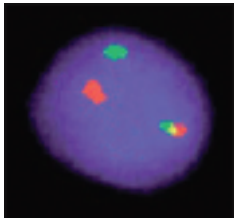
INCLIVA
Instituto de Investigación Sanitaria

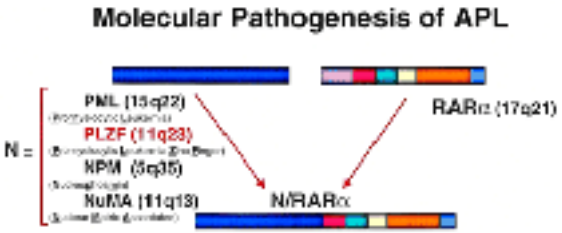
the relevance of a targeted therapy….

4 Mayo 2013

LAM3

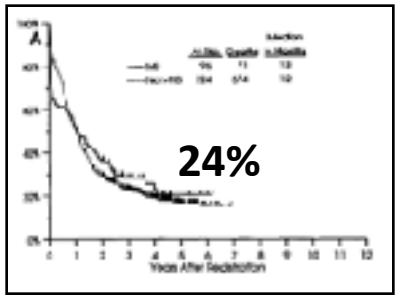




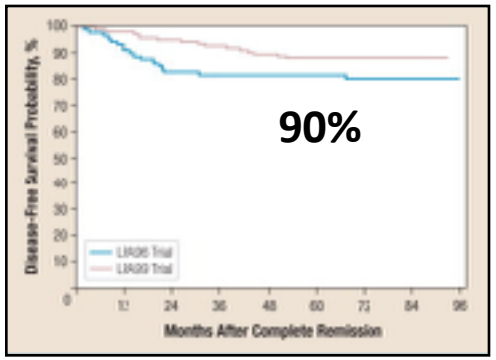


T (15;17) (PML/RAR-alfa)

+ QT

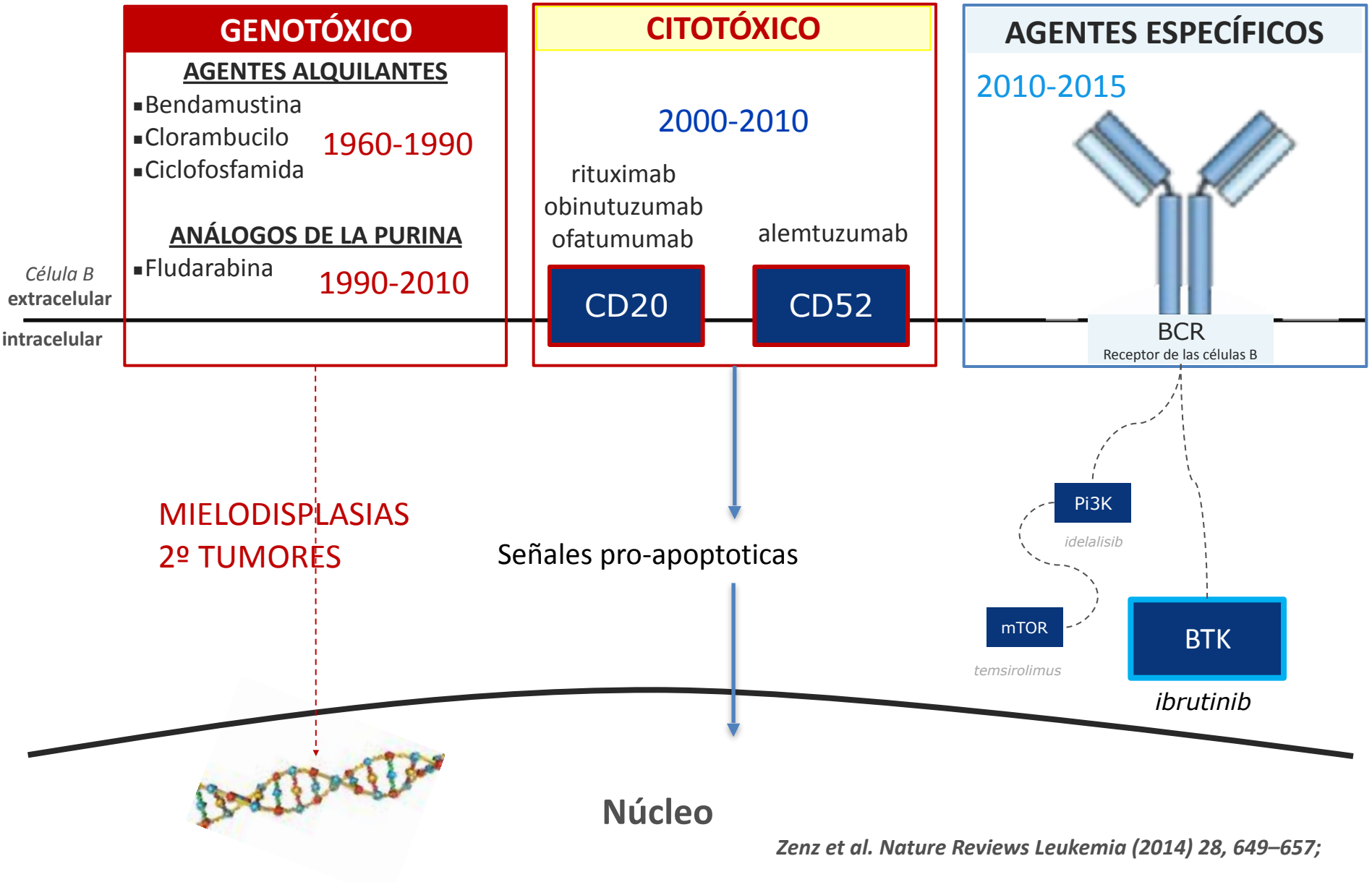


LAM3 1986-1991



Pethema LAM3 1999-1999

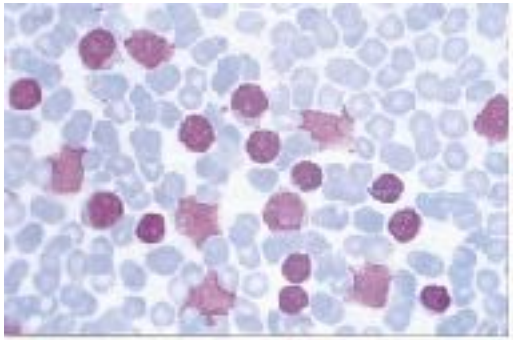
from genotoxic to targeted therapies



Zenz et al. Nature Reviews Leukemia (2014) 28, 649–657;

Síndromes linfoproliferativos

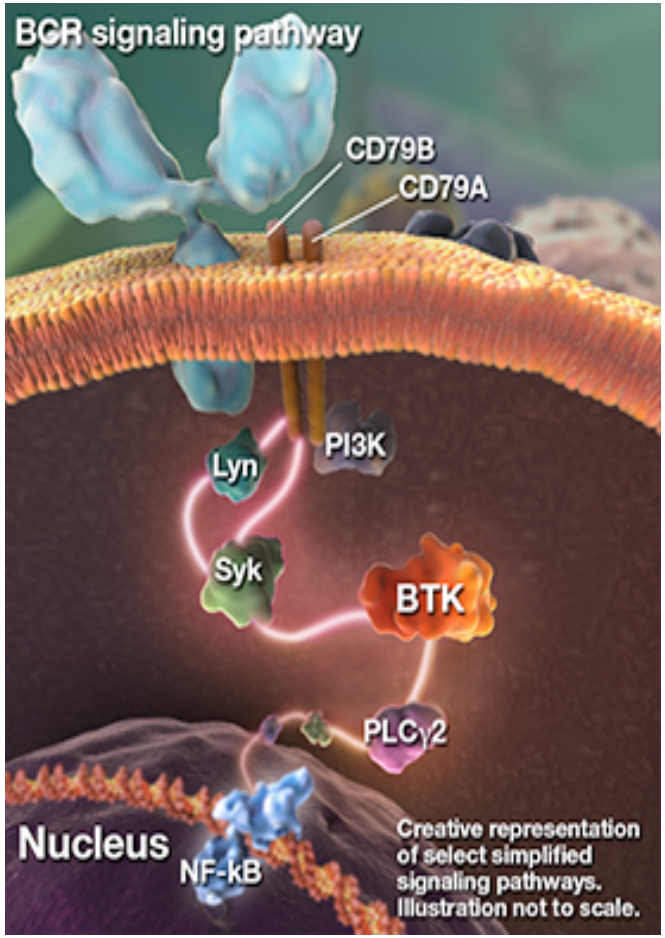
- Neoplasias del sistema linfoide caracterizadas por la proliferación y acúmulo de linfocitos B en sangre, médula ósea y ganglios (LLC, linfoma del manto, macroglobulienmia de Waldenström)
- Marcada heterogeneidad clínica y biológica (LLC, linfoma del manto, Macroglobulinemia de Waldenström)
- Curso recurrente con recidivas múltiples
- Evolución clonal: quimiorresistencia
- Incurabilidad



BTK: un mediador esencial en la señalización del receptor de las células B

BTK es esencial para:

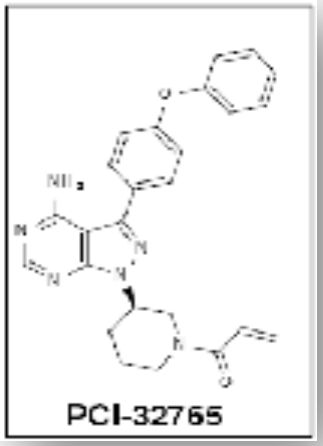
- **Supervivencia: La supervivencia y progresión de las neoplasias malignas de LB dependen de la señalización a través de BCR**
- **Direccionamiento: El direccionamiento de los LB hacia los ganglios linfáticos y tejidos linfoides**
- **Migración y Adhesión: BTK está implicado en la señalización de receptores relacionados con adhesión y migración**



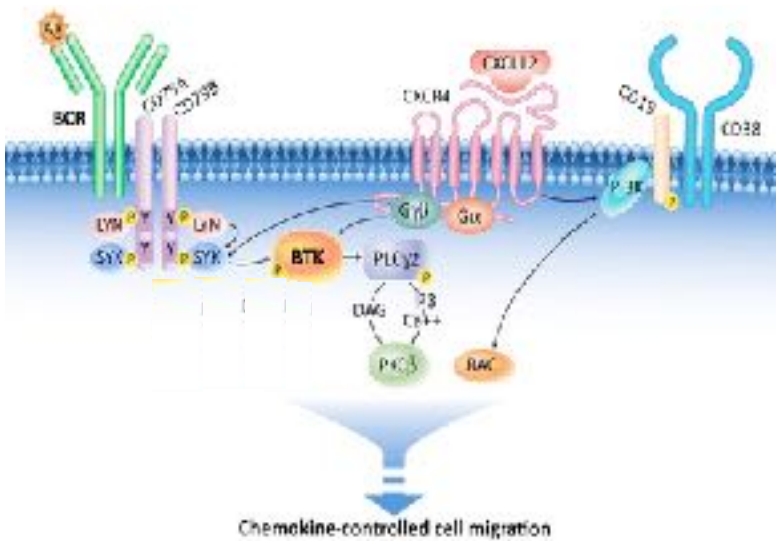
Davis RE, et al. Nature. 2010;463:88-92.
Spaargaren M, et al. J Exp Med. 2003;198:1539-1550.
de Gorter DJJ, et al. Immunity. 2007;26:93-104.
Buggy JJ and Elias L. Int Rev Immunol. 2012;31:119-113.
de Gorter DJJ, et al. Immunity. 2007;26:93-104.

Ibrutinib: inhibidor de BTK

First in class



BTK: un mediador esencial en la señalización del receptor de las células B



- Pequeña molécula, inhibidor de Tirosina Kinasa de Bruton (BTK)
- Forma un enlace específico y covalente
- Inhibición de BTK altamente potente
- Administrado vía oral, una única dosis diaria
- Duración de la inhibición de 24 h:
  - Inhibe el crecimiento e induce apoptosis en las células B tumorales
  - Bloquea la migración y adhesión
  - No tiene efecto citotóxico sobre células T ni células-NK

Advani RH, et al. *JCO*. 2012.

Indicaciones FT ibrutinib

4.1 Indicaciones terapéuticas

IMBRUVICA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

IMBRUVICA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados (ver sección 5.1).

IMBRUVICA en monoterapia o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LLC que han recibido al menos un tratamiento previo

IMBRUVICA en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la inmuno-quimioterapia no se considera apropiada.

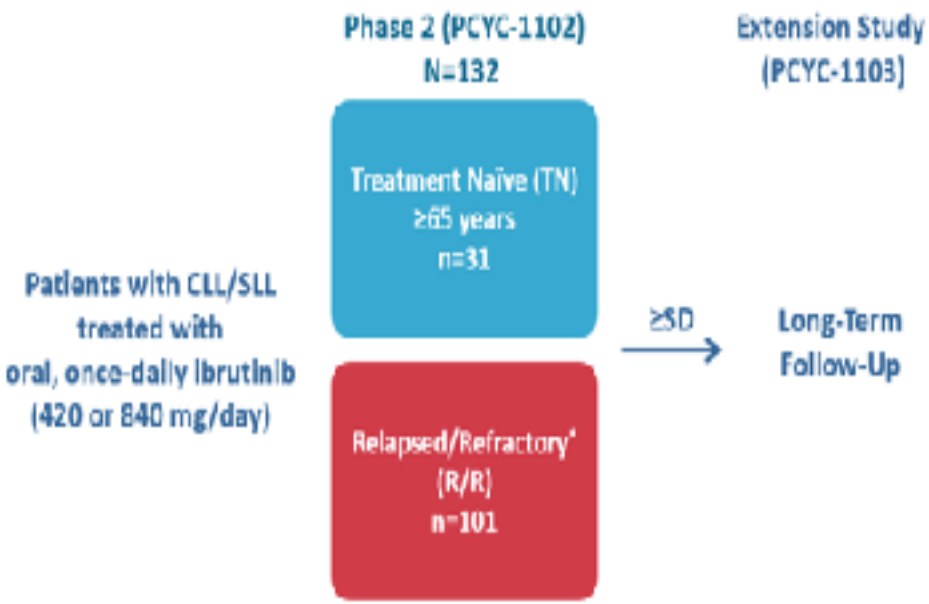
560 mg/d

420 mg /d

420 mg /d

Tratamiento oral
una vez al día
hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Five-Year Experience with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Previously Untreated and Relapsed/ Refractory CLL/SLL



*R/R includes patients with high-risk CLL/SLL, defined as progression of disease <24 months after initiation of a chemoimmunotherapy regimen or failure to respond

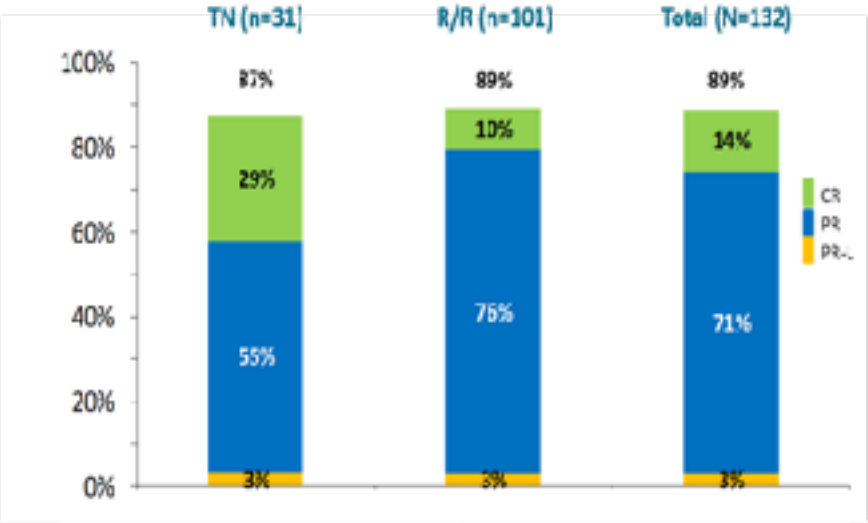
Disposition	TN (n=31)	R/R (n=101)
Median time on study, months (range)	52 (1–67)	49 (1–67)
Duration of study treatment, n (%)		
≤1 year	5 (16%)	24 (24%)
>1–2 years	0	14 (14%)
>2–3 years	1 (3%)	9 (9%)
>3–4 years	1 (3%)	19 (19%)
≥4 years	24 (77%)	35 (35%)
Patients remaining on ibrutinib therapy, n (%)	20 (65%)	30 (30%)
Primary reason for discontinuation, n (%)		
Progressive disease	1 (3%)	33 (33%)
Adverse event	6 (19%)	21 (21%)
Consent withdrawal	3 (10%)	5 (5%)
Investigator decision	0	11 (11%)
Lost to follow-up	1 (3%)	1 (1%)

Tras un seguimiento de 5 años, el 65% de los pacientes tratados en primera línea y el 30% de los pacientes tratados en recaída/refractariedad continuan el tratamiento.

O'Brien S et al. ASH 2016: Abstract 233 (Oral Presentation)

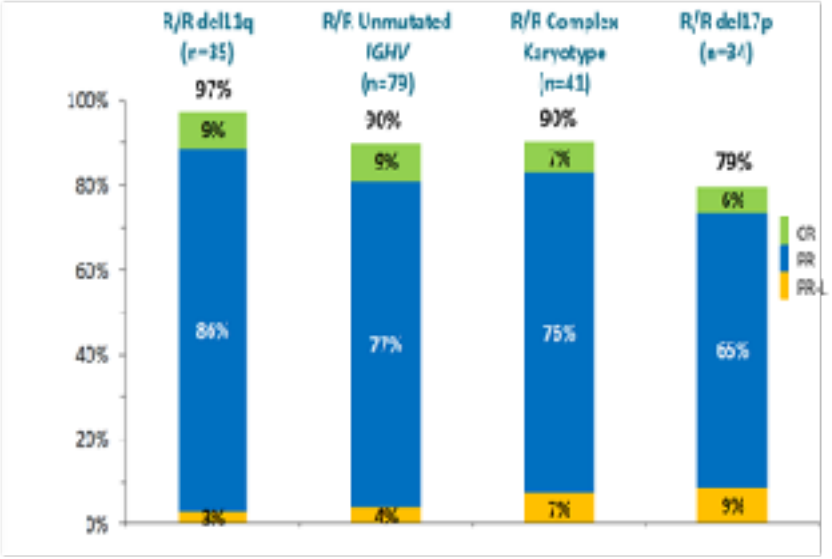
Tasa de respuestas

Tasa global de respuestas



	TN (n=31)	R/R (n=101)	Total (N=132)
Median DOR, months (range)	NR (0.0+ to 65.5+)	56.0 (0.0+ to 65.5+)	NR (0.0+ to 65.5+)
Median follow up, months (range)	62 (1–67)	49 (1+–67)	56 (1+–67)

Tasa de respuestas según perfil de riesgo



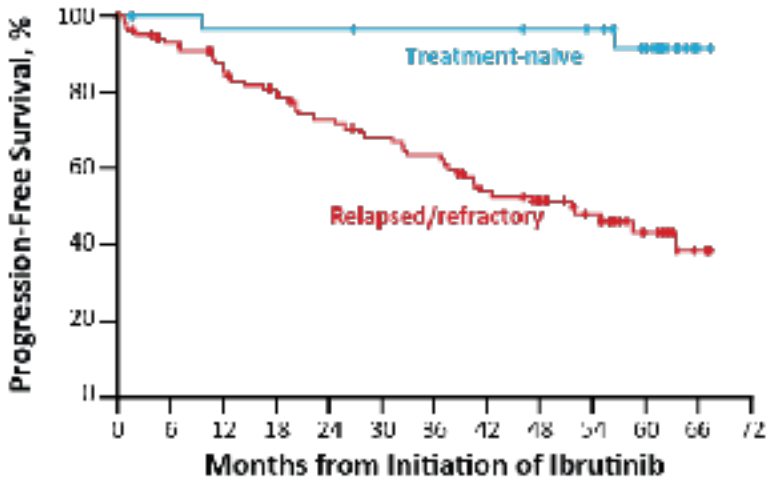
	R/R del11q (n=35)	R/R Unmutated IGHV (n=79)	R/R Complex Karyotype (n=41)	R/R del17p (n=34)
Median DOR, months (range)	38.7 (0.0+ to 65.3+)	53.2 (0.0+ to 65.5+)	38.7 (0.0+ to 65.5+)	30.5 (0.0+ to 65.3+)
Median follow up, months (range)	55 (1+–67)	49 (1+–67)	55 (1–67)	47 (1–67)

El 87% de los pacientes tratados en primera línea y el 89% de los pacientes en recaída/refractariedad reponden al tratamiento con ibrutinib.

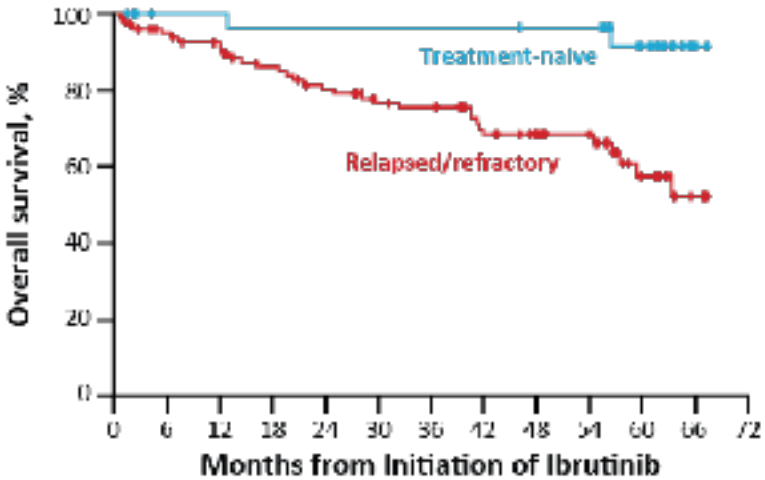
O'Brien S et al. ASH 2016: Abstract 233 (Oral Presentation)

Supervivencia libre de progresión y supervivencia global

Supervivencia libre de progresión



Supervivencia global



	Median PFS	5-year PFS
TN (n=31)	NR	92%
R/R (n=101)	52 mo	43%

	Median OS	5-year OS
TN (n=31)	NR	92%
R/R (n=101)	NR	57%

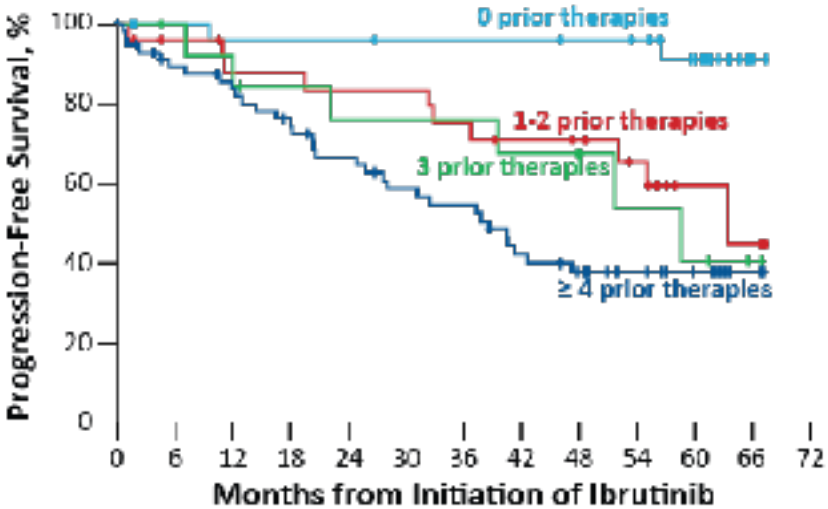
A los 5 años, el 92% de los pacientes en primera línea sigue vivo y sin progresar.

La mediana de SLP se alcanza a los 52 meses en los pacientes en recaída/refractariedad

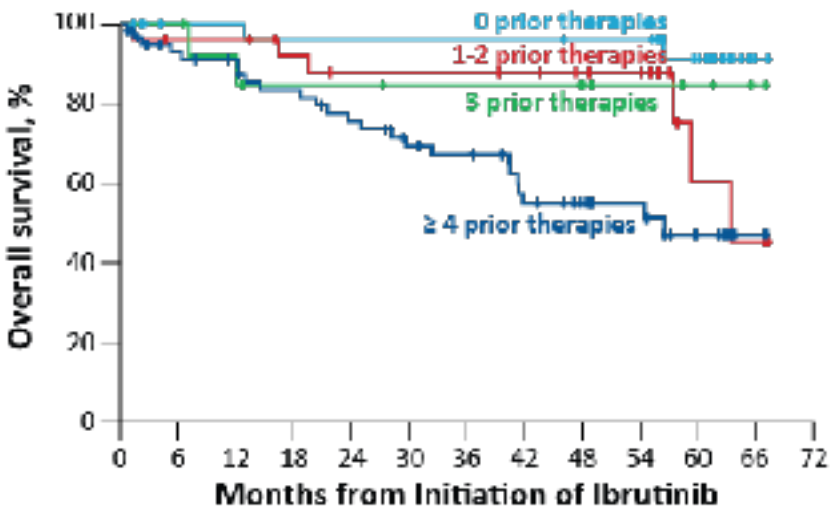
O'Brien S et al. ASH 2016: Abstract 233 (Oral Presentation)

Influencia del número de líneas previas

Supervivencia libre de progresión



Supervivencia global



	Median PFS	5-year PFS
0 prior therapies (n=31)	NR	92%
1-2 prior therapies* (n=27)	63 mo	60%
3 prior therapies (n=14)	59 mo	41%
≥4 prior therapies (n=60)	39 mo	38%

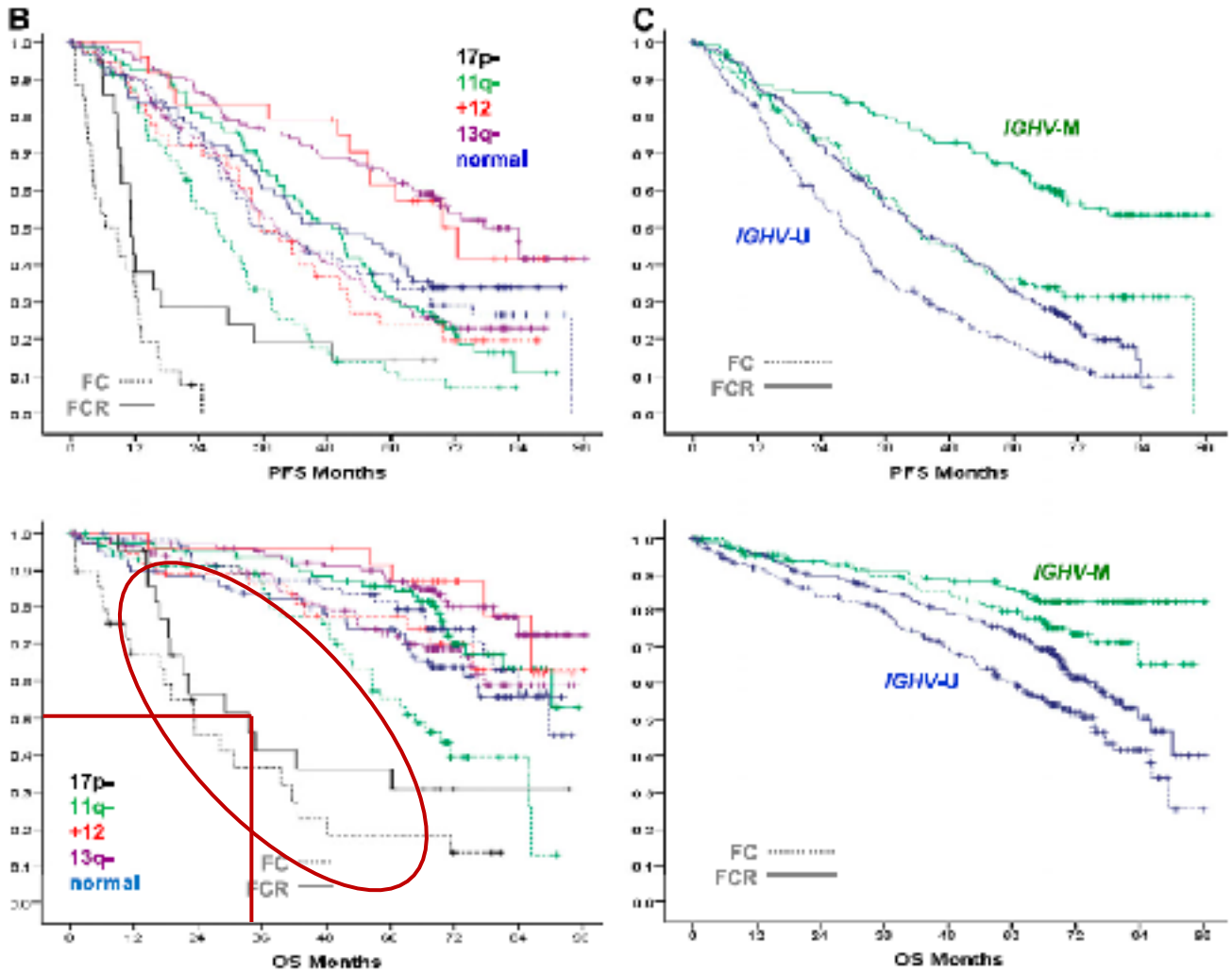
	Median OS	5-year OS
0 prior therapies (n=31)	NR	92%
1-2 prior therapies* (n=27)	63 mo	60%
3 prior therapies (n=14)	NR	85%
≥4 prior therapies (n=60)	57 mo	47%

O'Brien S et al. ASH 2016: Abstract 233 (Oral Presentation)

LLC refractaria: biología CLL8

SLP

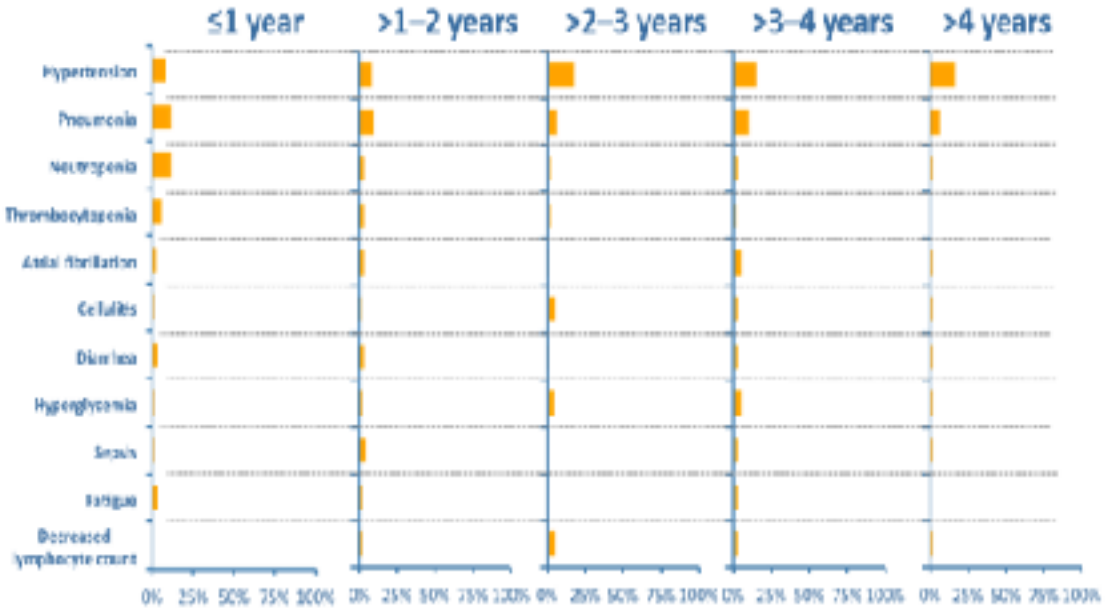
SG



Stilgenbauer S, Blood 2014; 123: 3247-3254

Perfil de toxicidad

AEs grado ≥ 3	%
Hipertensión arterial	26
Neumonía	22
Neutropenia	17
Fibrilación auricular	9



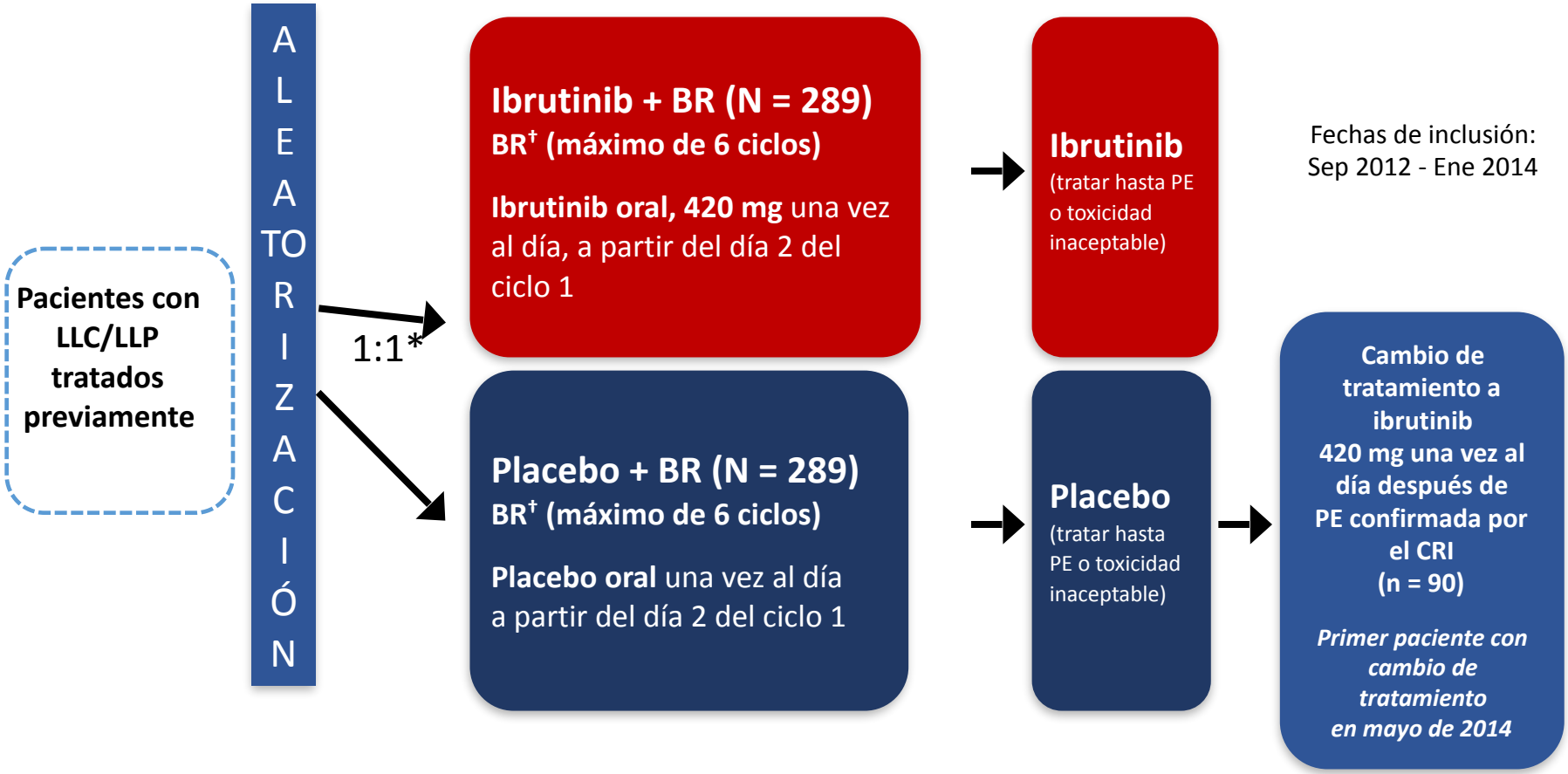
27 pacientes tuvieron que discontinuar por efectos adversos (20%) y 34 pacientes lo hicieron por progresión de la enfermedad (26%).

Mayor discontinuación en los pacientes en R/r que en TN.

La incidencia de efectos adversos disminuye con el tiempo, mayor incidencia durante el primer año.

O'Brien S et al. ASH 2016: Abstract 233 (Oral Presentation)

Estudio HELIOS: ibrutinib en combinación con BR



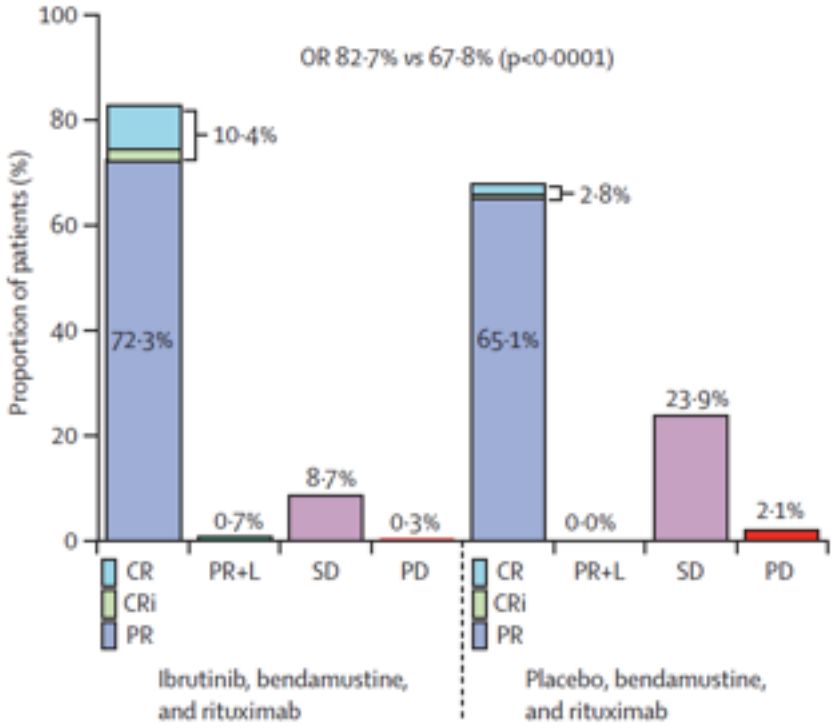
Fechas de inclusión:
Sep 2012 - Ene 2014

*Estratificado en función de la resistencia a la quimioinmunoterapia con análogos de las purinas (falta de respuesta o recidiva en el plazo de 12 meses) y del número de líneas previas de tratamiento (1 línea frente a > 1 línea).
†BR (similar a Fischer K, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:3559-3566): bendamustina: 70 mg/m^2 IV los días 2-3 del ciclo 1 y los días 1-2 de los ciclos 2-6; rituximab: 375 mg/m^2 el día 1 del ciclo 1 y 500 mg/m^2 el día 1 de los ciclos 2-6.

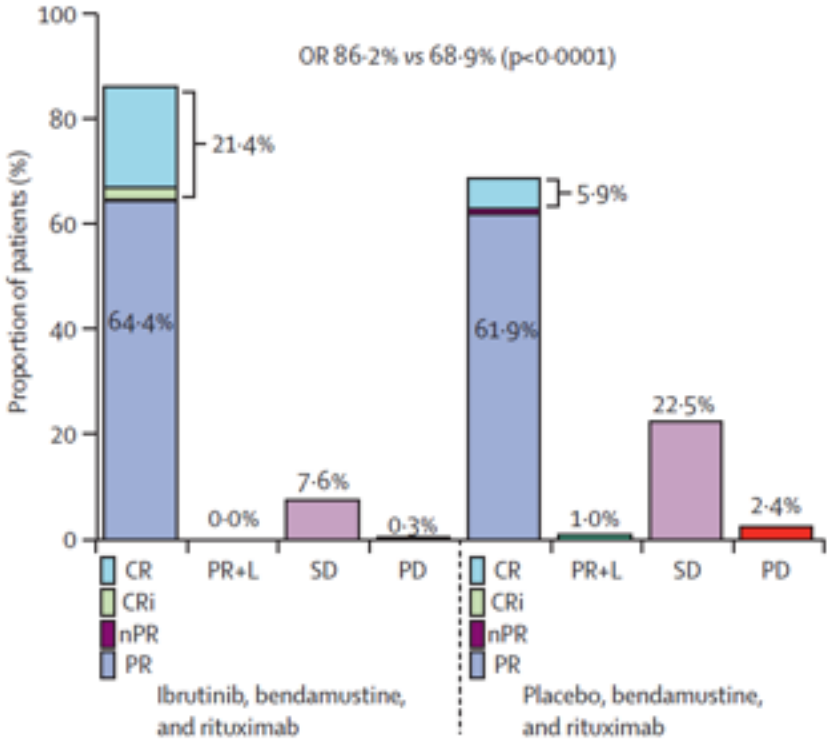
Chanan-Khan et al. Lancet Oncol 2016; 17: 200-211

Tasas de respuesta

Evaluación del CRI



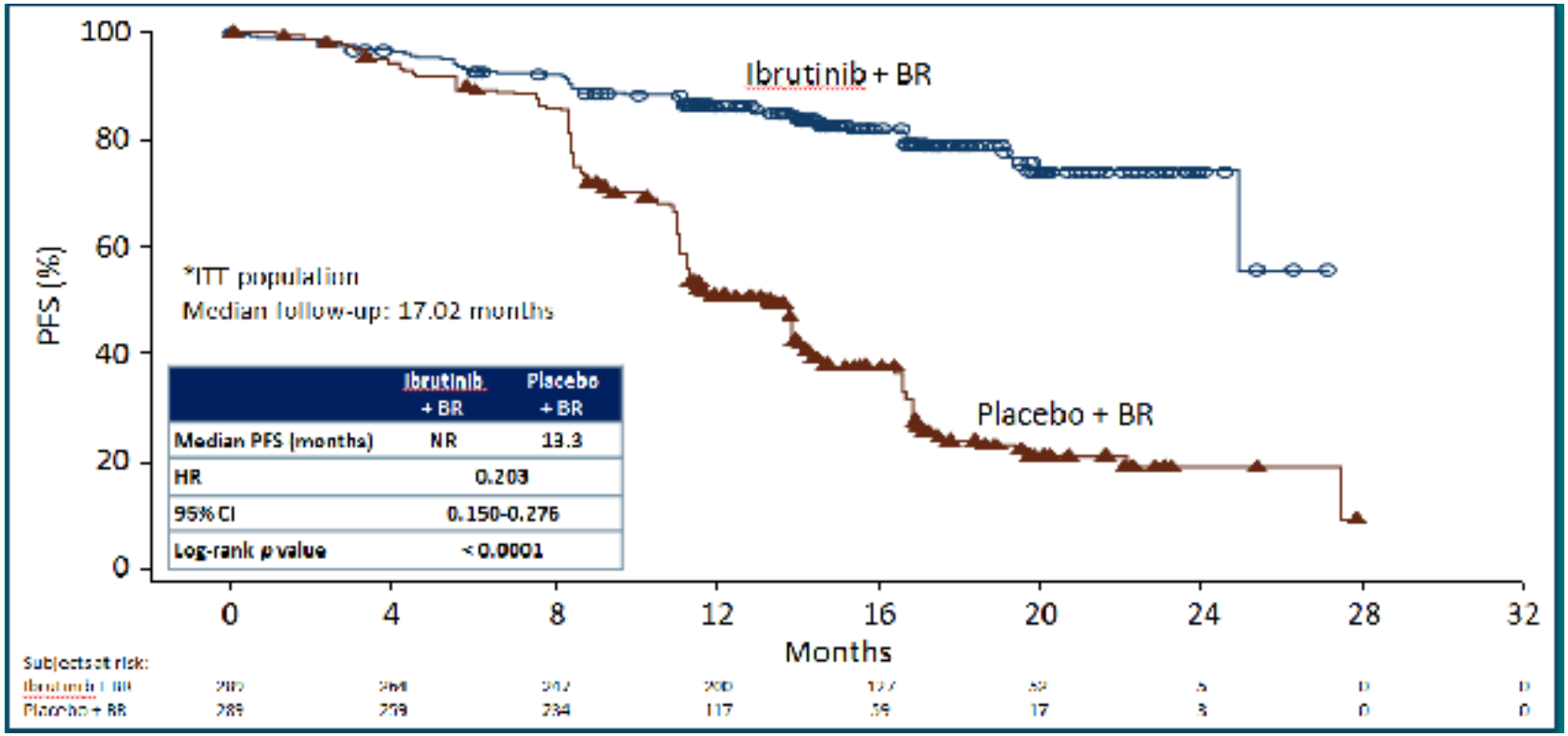
Evaluación del investigador



El esquema de tratamiento ibrutinib+BR produce mayores tasas de respuesta que placebo+BR

Chanan-Khan et al. Lancet Oncol 2016; 17: 200-211

Supervivencia libre de progresión



	Ibrutinib + BR	Placebo + BR
Median PFS (months)	NR	13.3
HR	0.203	
95% CI	0.150-0.276	
Log-rank p value	< 0.0001	

Ibrutinib+BR reduce el riesgo de progresión o muerte en un 79% con respecto a placebo+BR

Chanan-Khan et al. Lancet Oncol 2016; 17: 200-211

Perfil de toxicidad (> 15% de pacientes)

Población de seguridad	Ibrutinib + BR (N = 287)		Placebo + BR (N = 287)	
AA, %	**Cualquier grado**	**Grado 3/4**	**Cualquier grado**	**Grado 3/4**
Neutropenia	58,2	53,7	54,7	50,5
Náuseas	36,9	0,7	35,2	0,3
Diarrea	35,5	2,1	23,7	1,4
Trombocitopenia	30,7	15,0	24,4	15,0
Fiebre	24,7	3,5	22,0	1,7
Anemia	22,6	3,5	28,9	8,0
Cansancio	21,6	3,1	22,6	3,5
Tos	19,5	0	24,4	0,7
Estreñimiento	18,8	0,3	17,4	0,7
Exantema	18,1	1,0	11,1	1,0
Reacciones relacionadas con la infusión	16,7	1,4	22,0	1,7
Infecciones de vías respiratorias altas	16,0	2,1	17,1	0
Cefalea	14,3	1,7	16,0	0
Vómitos	13,6	0,7	16,0	1,4

El perfil de toxicidad es muy similar en ambos brazos de tratamiento

Chanan-Khan et al. Lancet Oncol 2016; 17: 200-211

Comparativa indirecta estudio HELIOS y RESONATE ¿qué aporta BR a ibrutinib?

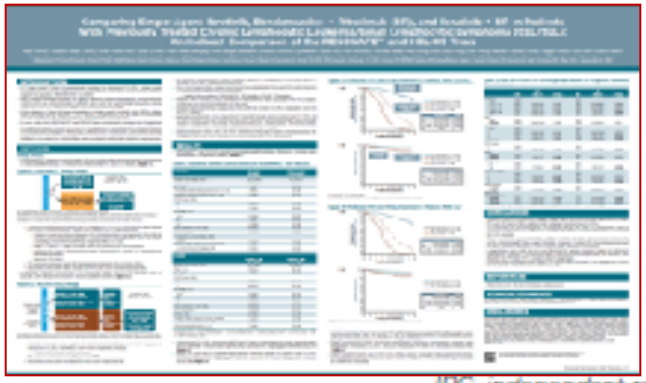
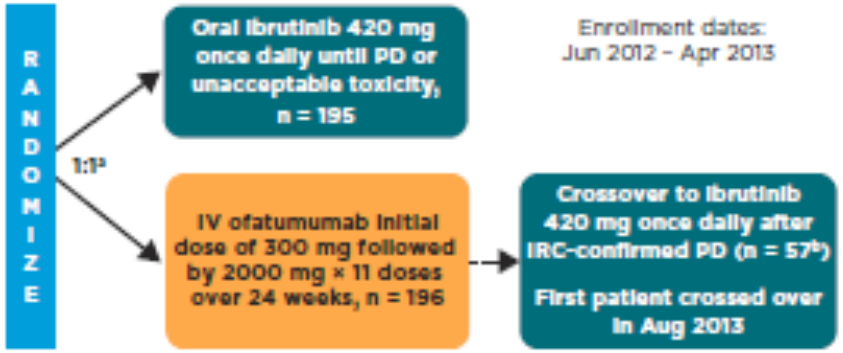
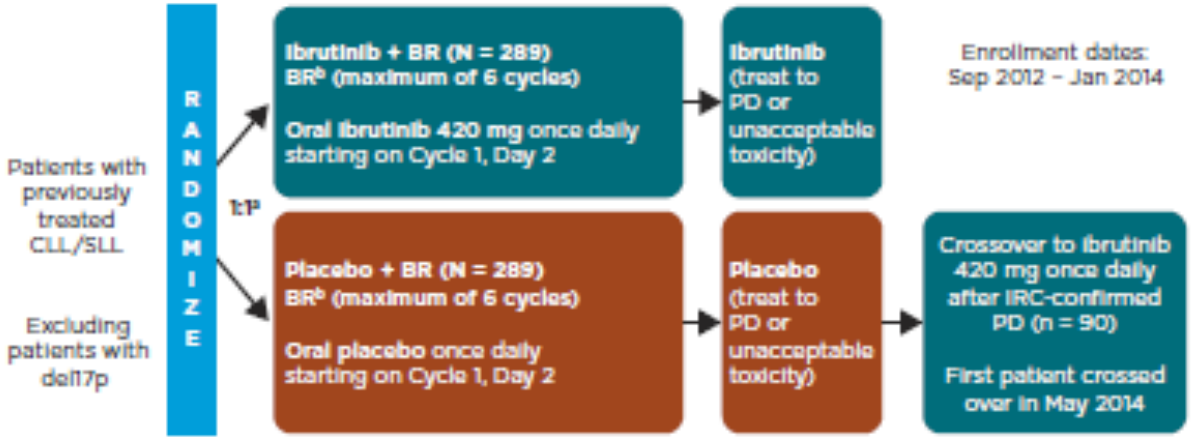


Figure 1. RESONATE™ Study Design



IRC, independent review committee; IV, intravenous; PD, progressive disease.
[a]Stratified by refractoriness to purine analog chemoimmunotherapy (failure to respond or relapse within 12 months) or presence or absence of 17p13.1 (del17p). [b]At time of interim analysis; median time on study was 9.4 months. Protocol amended for crossover with support of data monitoring committee and discussion with health authorities.

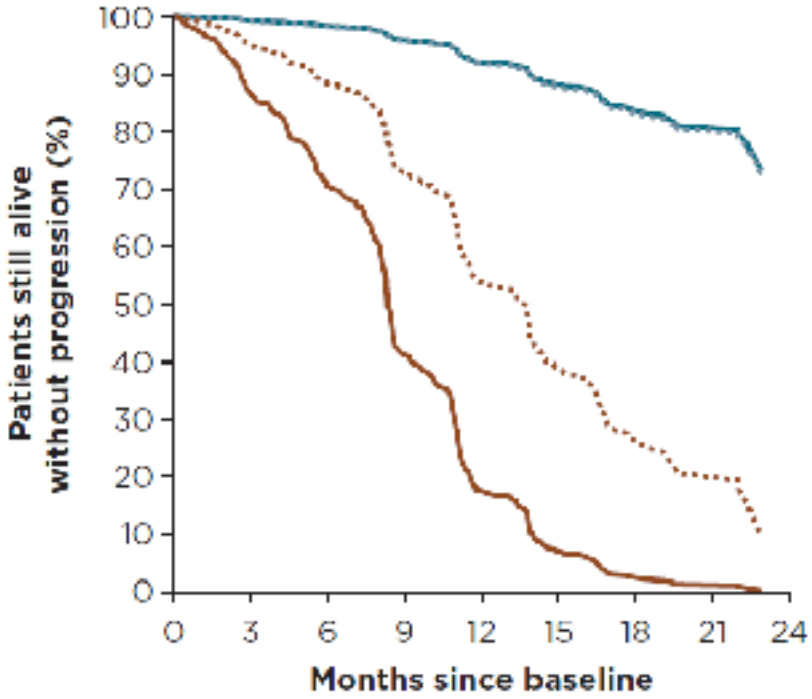
Figure 2. HELIOS Study Design



[a]Stratified by refractoriness to purine analog chemoimmunotherapy (failure to respond or relapse within 12 months) and the number of prior lines of therapy (1 vs > 1 line). [b]BR (similar dosing to Fischer K, et al. J Clin Oncol. 2011;29(26):3559-3566).

Hillmer

Comparativa indirecta estudio HELIOS y RESONATE ¿qué aporta BR a ibrutinib?



Ibr (RESONATE[14]; n = 127)
Ofa (RESONATE[14]; n = 129)
Ibr + BR (HELIOS; n = 255)
BR (HELIOS; n = 257)

Estudio Resonate (ibrutinib vs ofatumumab)

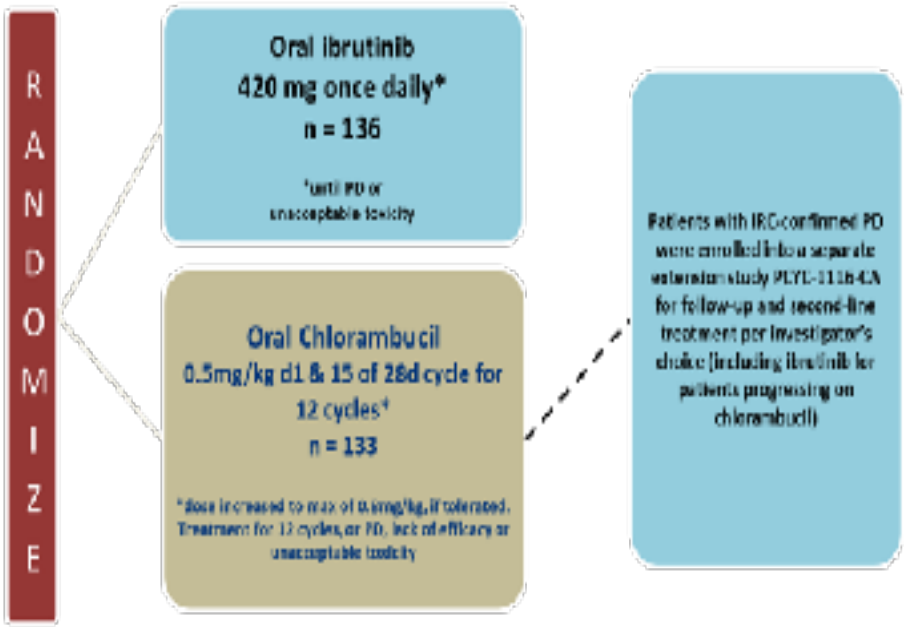
Estudio Helios (ibrutinib+BR vs placebo+BR)

	HR (95% CI)	*p* Value
Ibr	0.13 (0.08-0.21)	< 0.0001
Ofa	2.81 (2.08-3.8)	< 0.0001
Ibr + BR	0.14 (0.1-0.2)	< 0.0001
BR[b]	1.00	-

Con un seguimiento de 19 meses, ibrutinib e ibrutinib + BR presentan similares SLP y SG; son necesarios datos de largo seguimiento para saber si las respuestas más profundas de I + BR se traducen en una mejora de SLP y SG

Hillmen P et al., ASH 2015

Resonate-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia

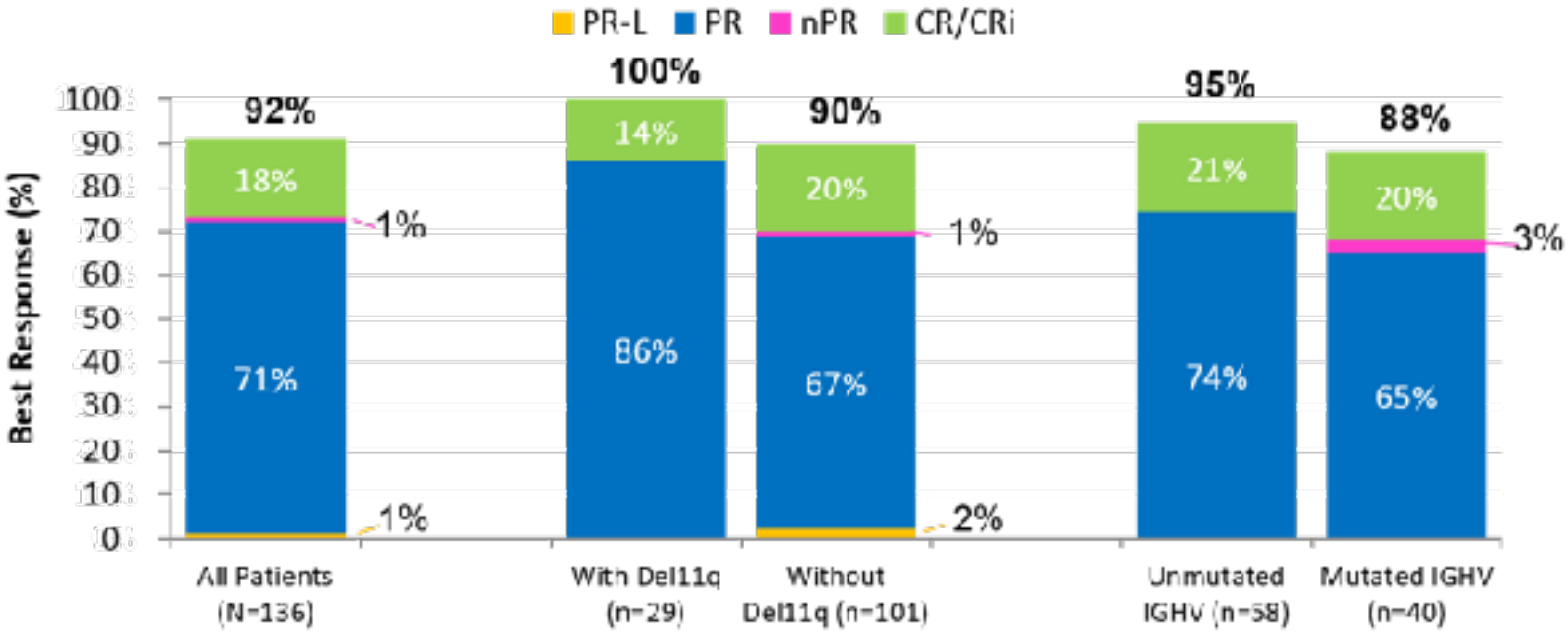


	First-line ibrutinib (n=135)
Median duration of ibrutinib treatment, mo (range)	29 (1-36)
Treatment duration, n (%)	
<12 months	14 (10)
>12-24 months	9 (7)
>24-36 months	112 (83)
Continuing ibrutinib on study, n (%)	107 (79)
Discontinued ibrutinib, n (%)	28 (21)
Disease Progression	4 (3)
AEs	16 (12)
Death	6 (4)
Withdrawal of consent	2 (1)
Investigator decision	0

A los 29 meses, el 79% de los pacientes continuan en tratamiento con ibrutinib

Barr P et al. ASH 2016: Abstract 234 (Oral Presentation)

Tasas de respuesta



El 92% de los pacientes responde al tratamiento de primera linea con ibrutinib.

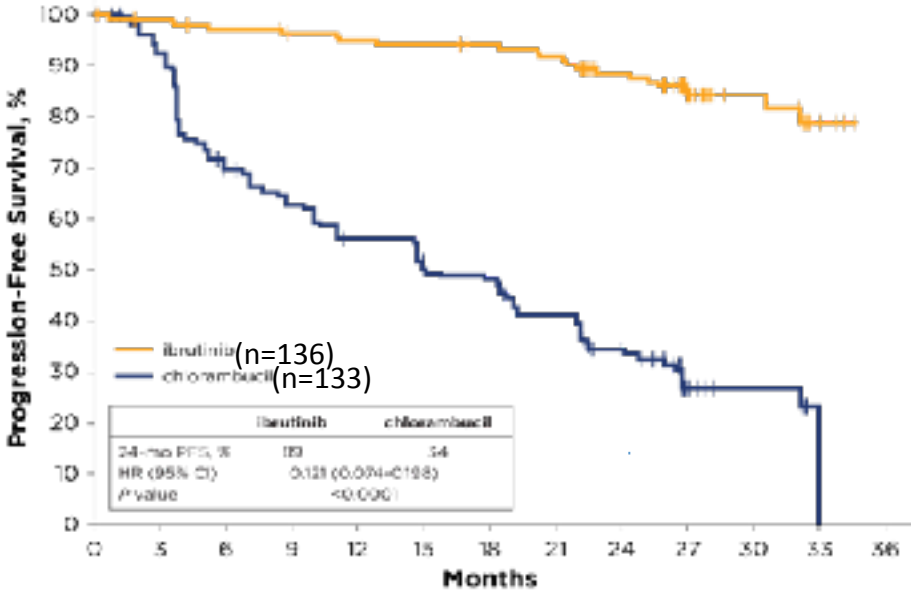
La tasa de remisiones completes mejora con el tiempo: incrementando desde el 7% a los 12 meses de tratamiento al 15% a los 24 meses y al 18% con una mediana de seguimiento de 29 meses.

**La tasa de respuestas en el brazo de clorambucilo es la misma que en el reporte orginal (Burger NEJM 2015)*

Barr P et al. ASH 2016: Abstract 234 (Oral Presentation)

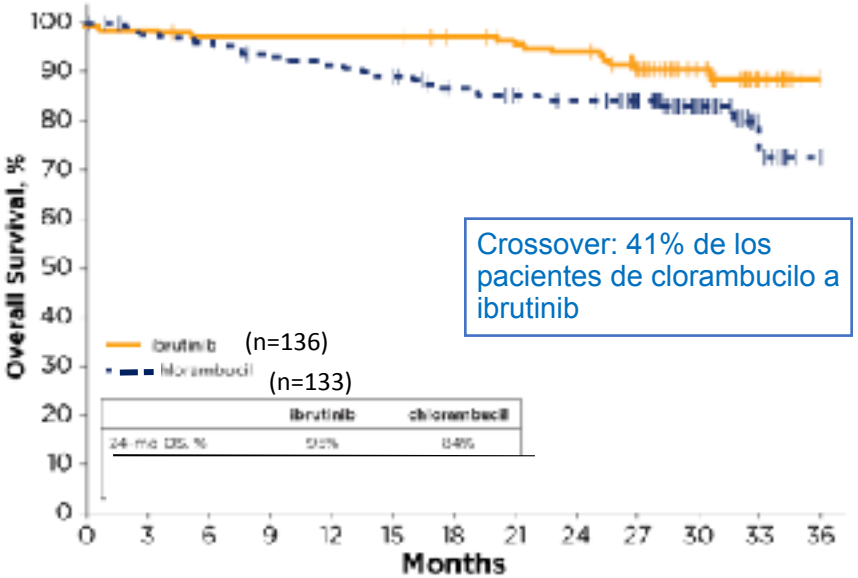
Ibrutinib prolonga la SLP y la SG

Supervivencia libre de progresión



Supervivencia global

Mediana de seguimiento 29 meses



Crossover: 41% de los pacientes de clorambucilo a ibrutinib

Ibrutinib prolonga significativamente la supervivencia libre de progresión y supervivencia global con respecto a clorambucilo en los pacientes de primera linea.

Barr P et al. ASH 2016: Abstract 234 (Oral Presentation)

Perfil de toxicidad (grado ≥ 3 en ≥ 4% de pacientes)

	Ibrutinib Arm		
	0-≤12 months (n=135), %	>12-24 months (n=123), %	>24-36 months (n=112), %
Neutropenia	8	4	0
Pneumonia*	5	2	1
Anemia	6	1	1
Hypertension	4	2	0
Hyponatremia	2	2	0
Atrial fibrillation	1	0	4

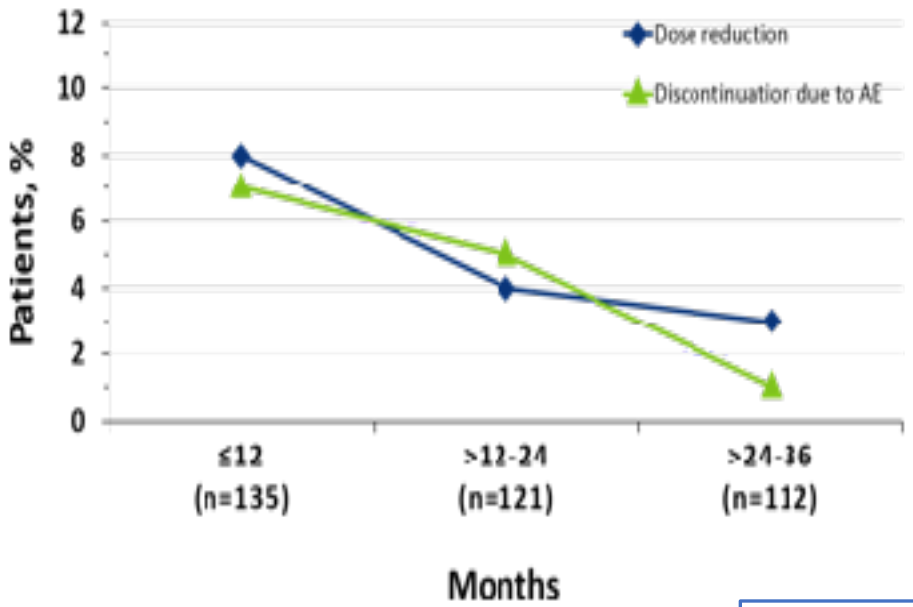
**No PCP/PJP occurred.*

EAs grado ≥3 en ≥4% de los pacientes a lo largo de los 29 meses de seguimiento: neutropenia (12%), neumonia (7%), anemia (7%), hipertensión arterial (5%), hyponatremia (4%) y fibrilación auricular (4%).

La mayoría de Eas grado ≥3 en los pacientes tratados con ibrutinib decrecen con el tiempo.

Barr P et al. ASH 2016: Abstract 234 (Oral Presentation)

Perfil de toxicidad (grado ≥ 3 en ≥ 4% de pacientes)



Patients evaluated for outcomes	Discontinued due to AE (n=16)	Discontinued due to PD (n=4)	Discontinued due to any cause (n=22)
Median follow-up, mo	13	10	13
Median OS, mo	NR	NR	NR
Remain alive, n (%)	13 (81)	2 (50)	16 (73)

7 pacientes con tratamiento posterior: FCR (n=3,), BR (n=2), clorambucilo (n=1), radiación (n=1), de los cuales 6 estan vivos (86%) a los 21 meses de seguimiento.

EAs en ≥2 pacientes que condujeron a la suspension de ibrutinib: hemorragia (2 pacientes), infección (3), FA (2) y rash (2).

Las reducciones de dosis y discontinuaciones de tratamiento debido a EAs se reducen con el paso del tiempo.

Barr P et al. ASH 2016: Abstract 234 (Oral Presentation)

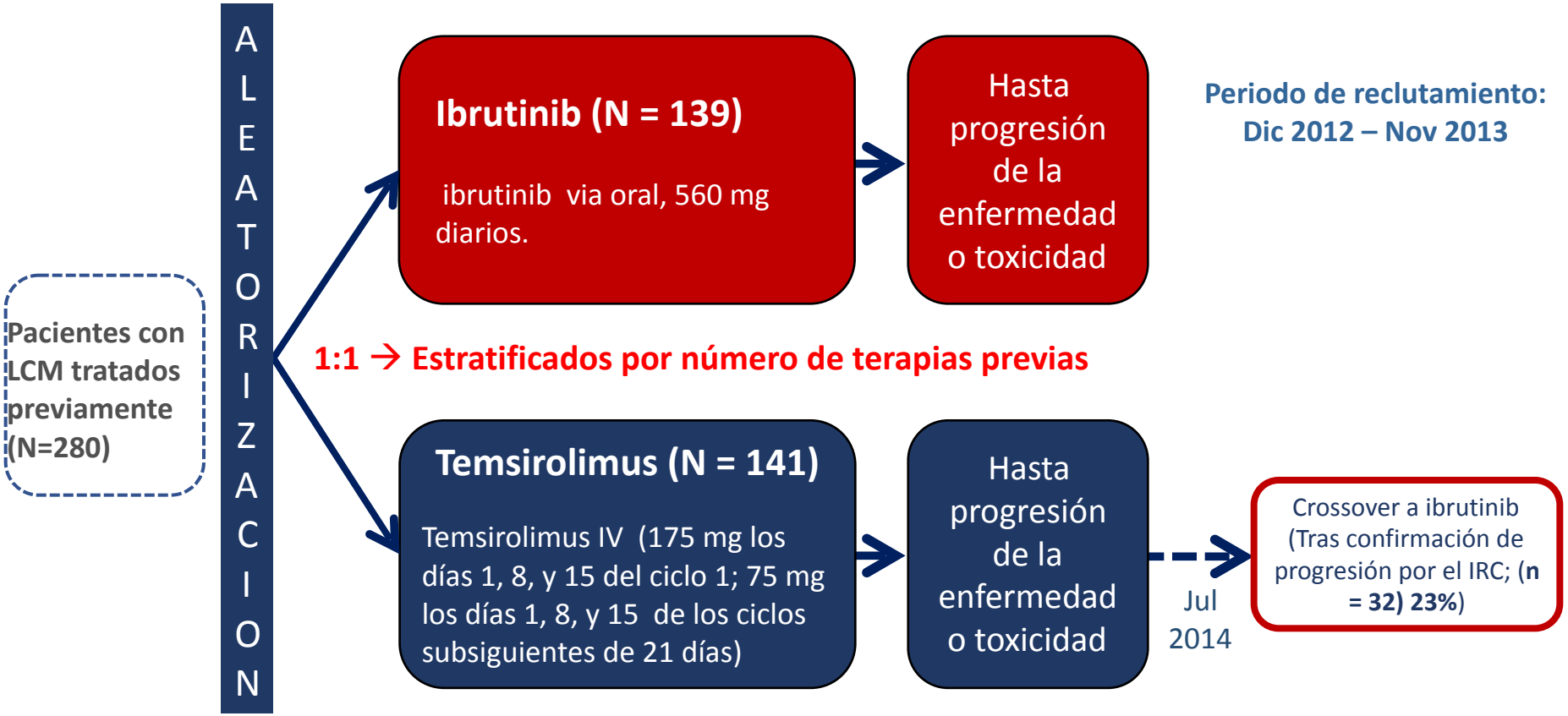
Estudio RAY: Linfoma de células del manto recaída/ refractario

Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study

Martin Dreyling*, Wojciech Jurczak*, Mats Jerkeman*, Rodrigo Santucci Silva, Chiara Rusconi*, Marek Trneny*, Fritz Offner*, Dolores Caballero*, Cristina Joao*, Mathias Witzens-Harig*, Georg Hess*, Isabelle Bence-Bruckler, Seok-Goo Cho, John Bathas, Jenna D Goldberg, Christopher Enny, Shana Traina, Sriram Balasubramanian, Nibedita Bandyopadhyay, Steven Sun, Jessica Vermeulen, Aleksandra Rizo, Simon Rule*

Dreyling et al. Lancet Oncology 2016

Ibrutinib LCM recaída/refractario



Objetivo Primario:

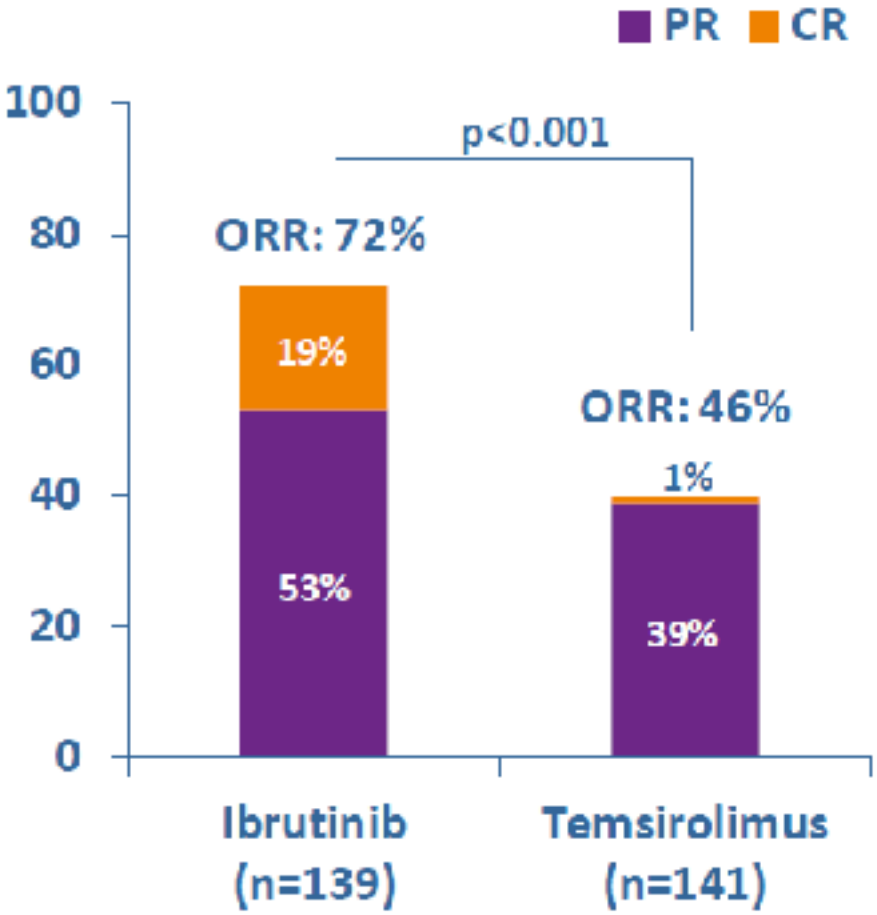
- PFS (evaluada por IRC)

Objetivos secundarios:

- Tasa de Respuestas (CR + PR)
- SG
- DOR
- Tiempo hasta el siguiente tratamiento
- Seguridad
- (FACT-Lym)

Dreyling et al. Lancet Oncology 2016

Tasas de respuestas



	Ibrutinib (n=139)	Temsirolimus (n=141)
Median DOR (95% CI)	NE (16.2 – NE)	7.0 (4.2 – 9.9)

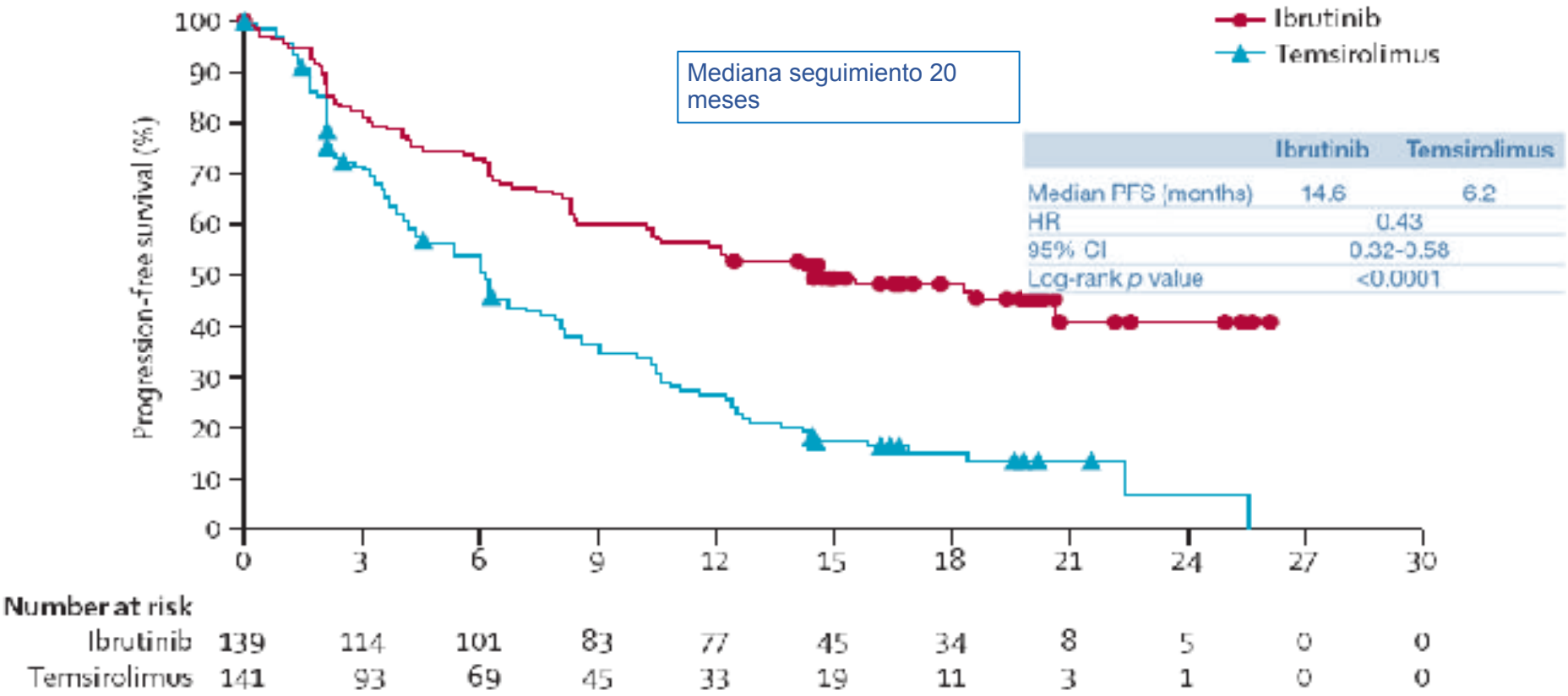
*DOR was derived from patients who achieved CR or PR

El 72% de los pacientes con LCM en recaída/refractariedad responde al tratamiento con ibrutinib.

Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la duración media de la respuesta no se ha alcanzado.

Dreyling et al. Lancet Oncology 2016

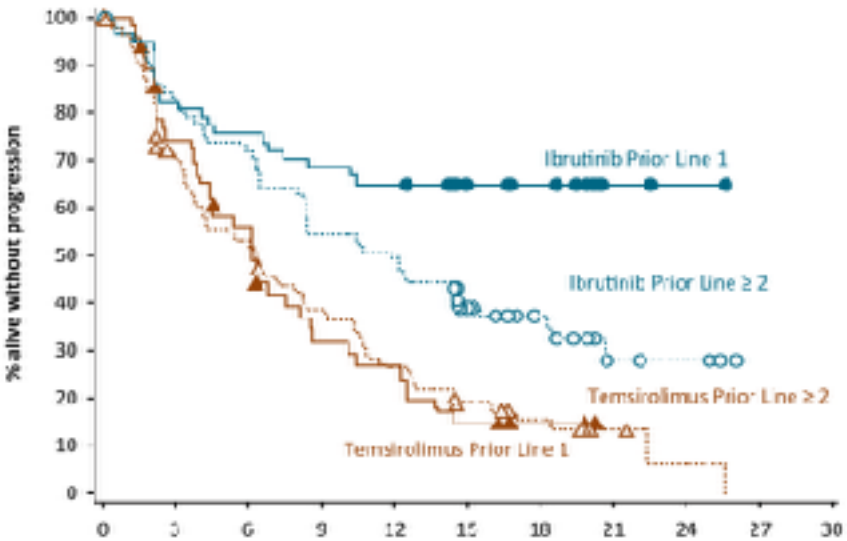
Supervivencia libre de progresión



Ibrutinib reduce el riesgo de progresión o muerte en un 57% con respecto a temsirolimus

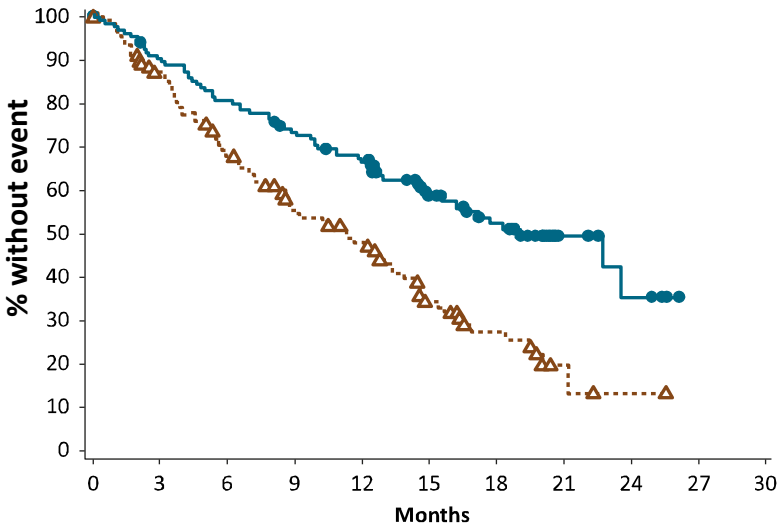
Dreyling et al. Lancet Oncology 2016

Influencia del número de líneas previas y resultados tras la recaída



Patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
	57	47	43	39	37	21	19	3	2	0	0
	50	33	24	13	11	6	4	0	0	0	0
	82	67	58	44	40	24	15	5	3	0	0
	91	60	45	22	22	13	7	3	1	0	0



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Ibrutinib	139	123	110	98	88	54	38	10	5	0	0
Temsirolimus	141	109	84	60	49	28	16	3	1	0	0

Los pacientes que reciben Ibrutinib como 1ª línea de rescate presentan una SLP superior a los que lo reciben en fase más avanzada

Rule et al. EHA 2016

Estudio TREON: Macroglobulinemia de Waldeström recaída/refractario

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia

Steven P. Treon, M.D., Ph.D, Christina K. Tripsas, M.A., Kirsten Meid, M.P.H., Diane Warren, B.S., Gaurav Varma, M.S.P.H., Rebecca Green, B.S., Kimon V. Argyropoulos, M.D., Guang Yang, Ph.D., Yang Cao, M.D., Lian Xu, M.S., Christopher J. Patterson, M.S., Scott Rodig, M.D., Ph.D., James L. Zehnder, M.D., Jon C. Aster, M.D., Ph.D., Nancy Lee Harris, M.D., Sandra Kanan, M.S., Irene Ghobrial, M.D., Jorge J. Castillo, M.D., Jacob P. Laubach, M.D., Zachary R. Hunter, Ph.D., Zeena Salman, B.A., Jianling Li, M.S., Mei Cheng, Ph.D., Fong Clow, Sc.D., Thorsten Graef, M.D., M. Lia Palomba, M.D., and Ranjana H. Advani, M.D.

Fase II, abierto, para valorar la eficacia y seguridad en MW R/R (N=63)
Ibrutinib en monoterapia, 420mg/día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad

<u>Objetivo primario:</u>
- **Tasa de RC**

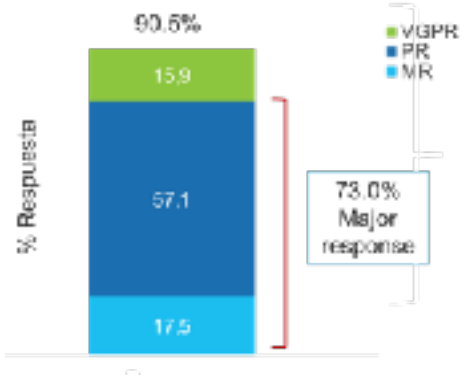
<u>Objetivo secundario</u>:
- **SLP**
- **Seguridad**

Treon et al. NEJM 2015

Estudio TREON: Macroglobulinemia de Waldeström recaída/refractario

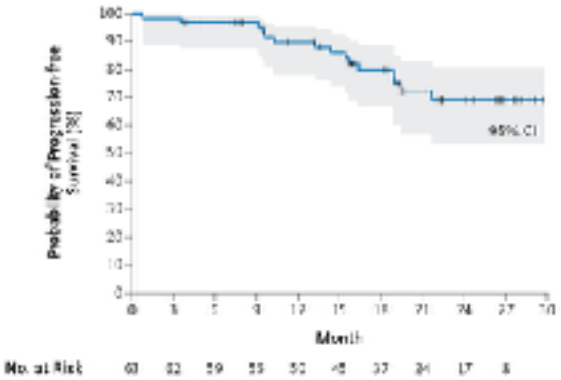
Tasa de respuesta

TRG 90,5%
Duración media de la respuesta **17,5 meses**



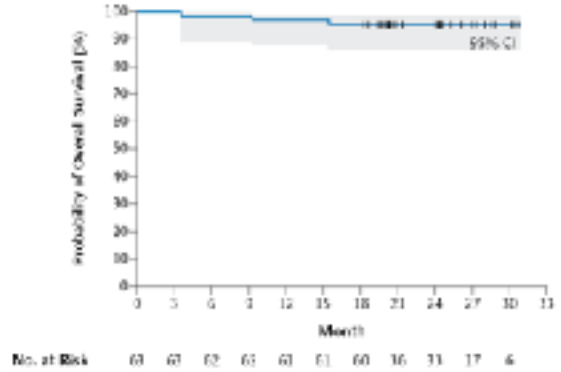
SLP

Mediana no alcanzada
PFS 69,1% a los 24 meses



SG

SG 95,2% a los 24 meses

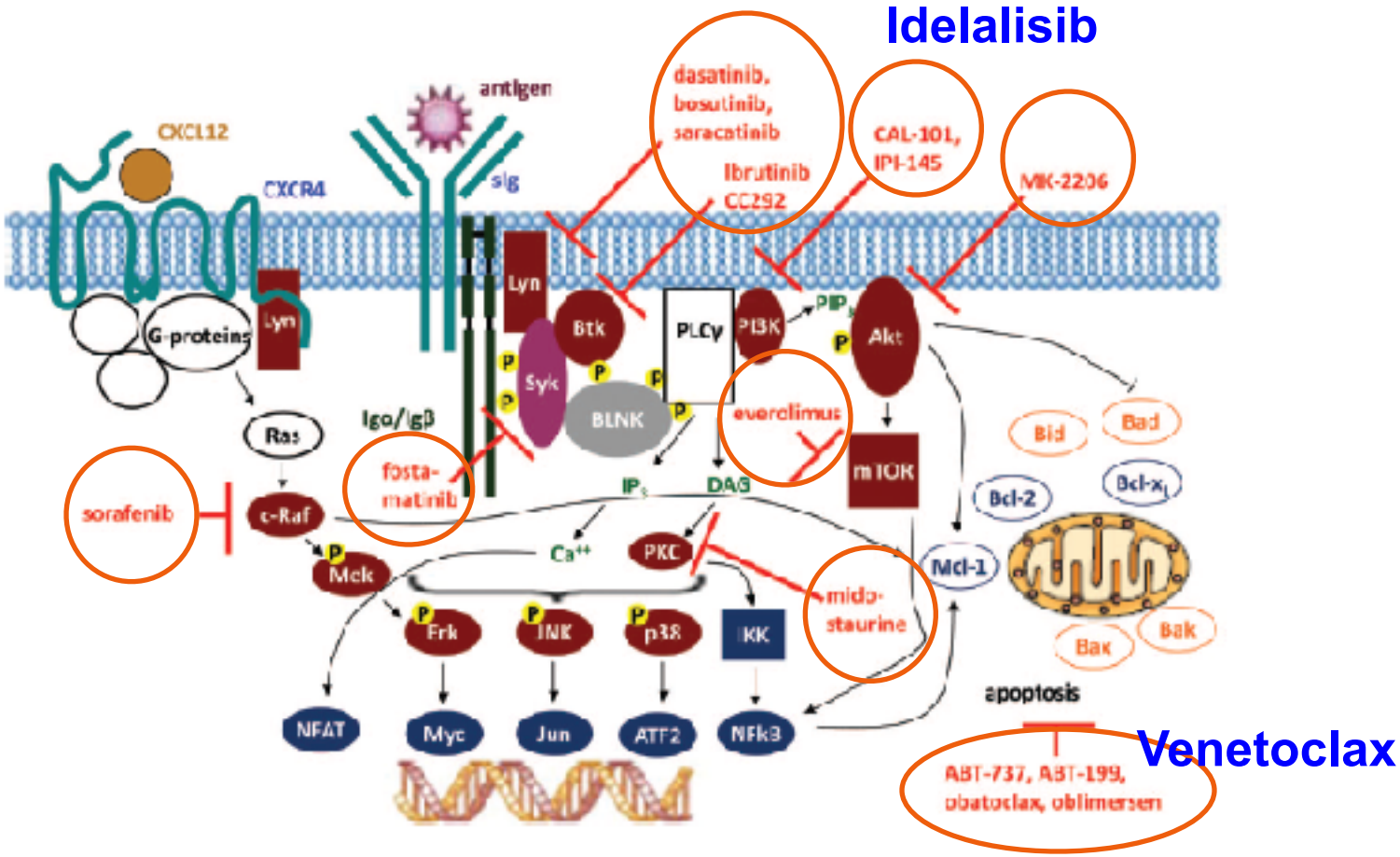


Treon et al. NEJM 2015

Conclusiones

- Confirmación a largo plazo (5 años) de la eficacia de Ibrutinib en monoterapia en términos de SLP y SG en pacientes con LLC refractaria y en recaída (monoterapia ó +BR).
- Confirmación de la superioridad de Ibrutinib frente a clorambucil en los pacientes mayores previamente no tratados en términos de respuestas, SLP y SG.
- Confirmación de la superioridad de Ibrutinib en los pacientes de LCM frente a temsirolimus (únicos dos fármacos aprobados en Europa para el tratamiento de LCM R/r).
- Único fármaco aprobado en Europa para el tratamiento de la MW en R/R.
- Perfil de toxicidad aceptable, de desarrollo precoz en los 6-12 primeros meses. A vigilar infecciones/HTA a medio/largo plazo.

New targeted therapies



Hallek M, ASH 2013;educacional

CAMBIO DE PARADIGMA: HACIA UNA MEDICINA PERSONALIZADA

MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN……