

POSTĘPY W LECZENIU PBL



Klinika Chorób Wewnętrznych
i Hematologii
Wojskowy Instytut Medyczny

Prof. dr hab. med. Piotr Rzepecki



Terapia przełomowa

- Pojęcie terapii przełomowych w hematologii zostało wprowadzone w Stanach Zjednoczonych w 2012 roku.
- Terapie te znacznie wydłużają życie chorych oraz zmieniają biologiczny przebieg choroby.



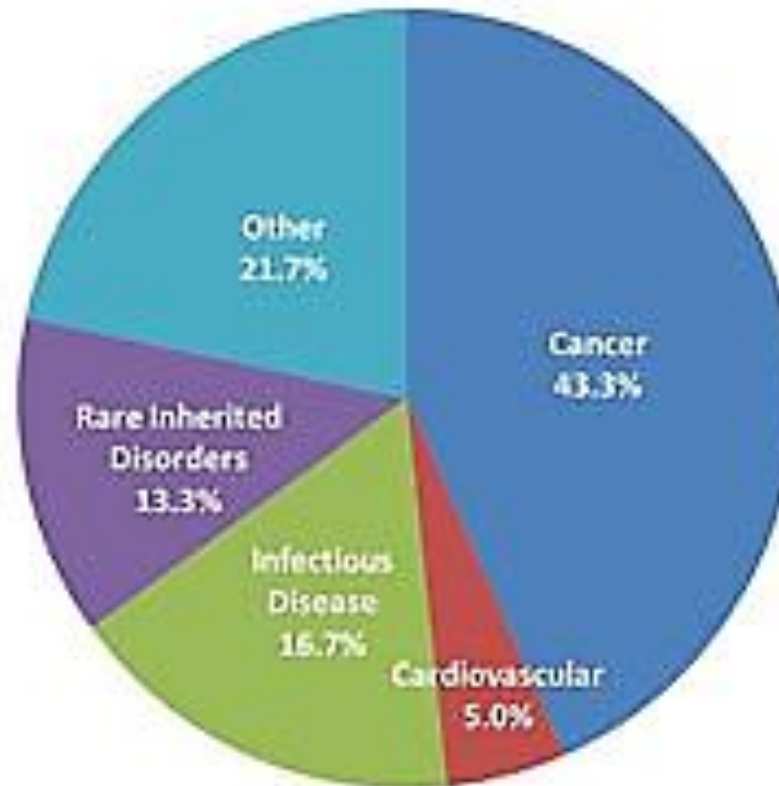
Terapia przełomowa

- Od 2012 roku FDA nadaje status terapii przełomowej na wniosek sponsora, jeżeli wstępne dowody kliniczne wskazują na to, że lek może przynieść znaczną poprawę stanu zdrowia w porównaniu do dostępnych opcji terapeutycznych u pacjentów z poważnymi lub zagrażającymi życiu chorobami.



Terapia przełomowa

Breakthrough Designations by Therapeutic Category



Terapia przełomowa

CDER Breakthrough Therapy Products Approved in Calendar Year (CY) 2013
January 1, 2013 Through December 20, 2013

Application Number	Supplement Number	Proprietary Name	Established Name	Applicant	Approval Date
BLA 125486	N/A	GAZYVA	OBINUTUZUMAB	GENENTECH, INC.	11/1/2013
NDA 205552	N/A	IMBRUVICA	IBRUTINIB	PHARMACYCLICS, INC.	11/13/2013
NDA 204671	N/A	SOVALDI	SOFOSBUVIR	GILEAD SCIENCE, INC.	12/6/2013



Terapia przełomowa

CY 2014 CDER Breakthrough Therapy Calendar Year Approvals

Data as of December 31, 2014

Application Number	Submission Type and Number	Proprietary Name	Established Name	Applicant	Approval Date
NDA 203188	SUPPLEMENT-4	KALYDECO	IVACAFTOR	VERTEX PHARMACEUTICALS INC	21-Feb-2014
BLA 125326	SUPPLEMENT-60	ARZERRA	OFATUMUMAB	GLAXO GROUP LIMITED D/B/A GLAXOSMITHKLINE	17-Apr-2014
NDA 205755	ORIGINAL-1	ZYKADIA	CERITINIB	NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORP	29-Apr-2014
NDA 206545	ORIGINAL-1	ZYDELIG	IDELALISIB	GILEAD SCIENCES INC	23-Jul-2014
NDA 205552	SUPPLEMENT-1	IMBRUVICA	IBRUTINIB	PHARMACYCLICS INC	28-Jul-2014
NDA 22291	SUPPLEMENT-12	PROMACTA	ELTROMBOPAG	GLAXOSMITHKLINE	26-Aug-2014
BLA 125514	ORIGINAL-1	KEYTRUDA	PEMBROLIZUMAB	MERCK SHARP & DOHME CORP.	4-Sep-2014
NDA 205834	ORIGINAL-1	HARVONI	LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR	GILEAD SCIENCES INC	10-Oct-2014
NDA 205832	ORIGINAL-1	OFEV	NINTEDANIB	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC	15-Oct-2014
NDA 22535	ORIGINAL-1	ESBRIET	PIRFENIDONE	INTERMUNE INC	15-Oct-2014
BLA 125557	ORIGINAL-1	BLINCYTO	BLINATUMOMAB	AMGEN. INC	3-Dec-2104
NDA 206619	ORIGINAL-1	VIERIRA PAK	OMBITASVIR, PATITAPREVIR, RITONAVIR	ABBVIE INC	19-Dec-2014
BLA 125554	ORIGINAL-1	OPDIVO	NIVOLUMAB	BRISTOL-MYERS SQUIBB	22-Dec-2014
NDA 203188	SUPPLEMENT-14	KALYDECO	IVACAFTOR	VERTEX PHARMACEUTICALS INC	29-Dec-2014



Terapia przełomowa

Investor Update

Basel, 7 May 2015

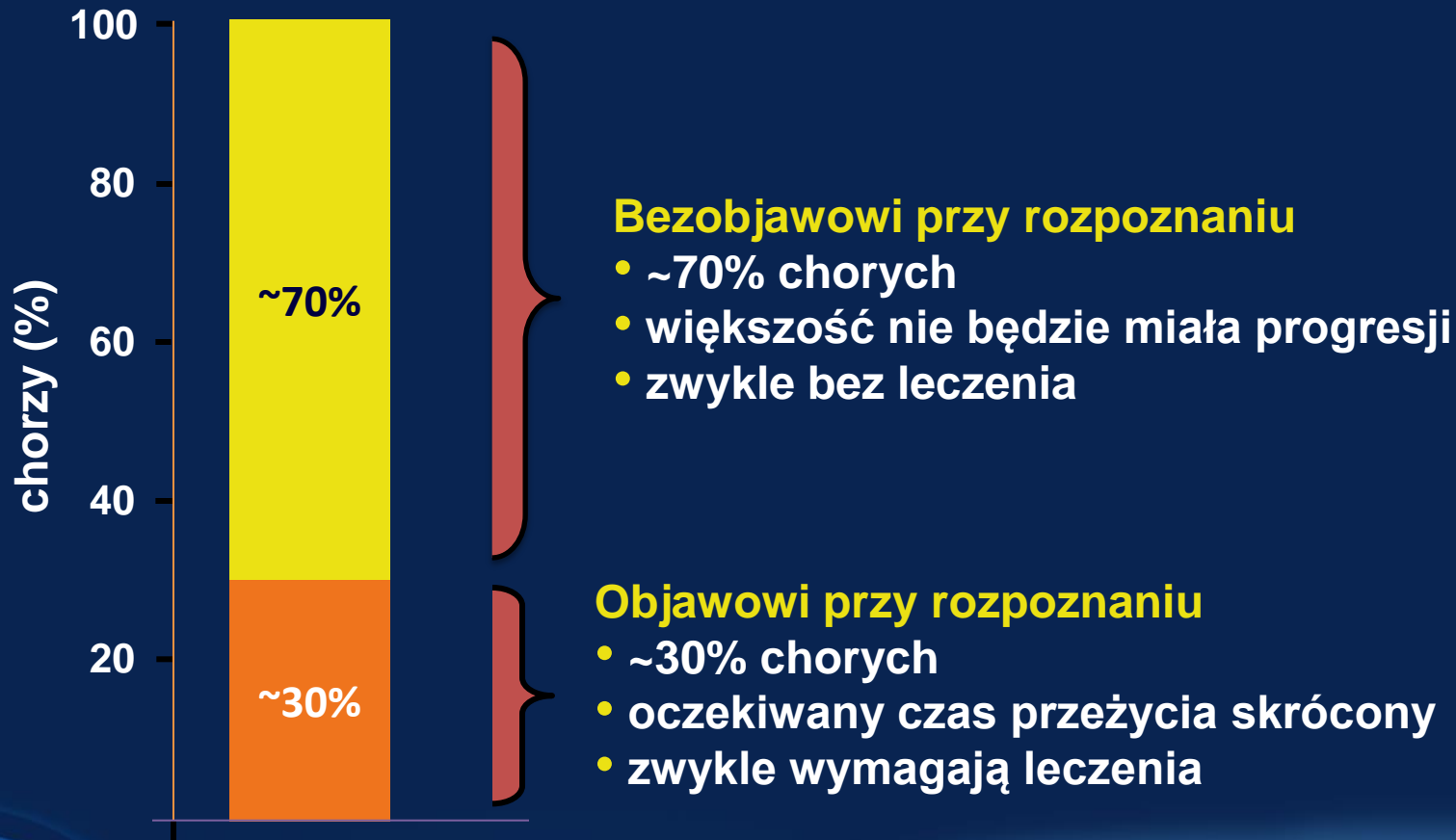
US FDA grants breakthrough therapy designation for investigational Bcl-2 inhibitor venetoclax in 17p deletion relapsed-refractory chronic lymphocytic leukemia

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) today announced that the US Food and Drug Administration (FDA) has granted breakthrough therapy designation for venetoclax (RG7601, GDC-0199/ABT-199), an investigational medicine being developed in partnership with AbbVie, for the treatment of people who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) with a genetic abnormality known as 17p deletion. Breakthrough therapy designation is designed to accelerate the development and review of medicines intended to treat serious and life-threatening diseases with evidence showing that the medicines may provide a substantial improvement over current treatment options.

"People who have relapsed or refractory CLL with a 17p deletion typically have a poor prognosis, and do not respond to many currently available treatment options," said Sandra Horning, MD, Roche's Chief Medical Officer and Head of Global Clinical Development. "We are pleased that the FDA has granted venetoclax Breakthrough Therapy designation and hope this regulatory pathway will help us bring venetoclax to people with this difficult-to-treat disease soon."



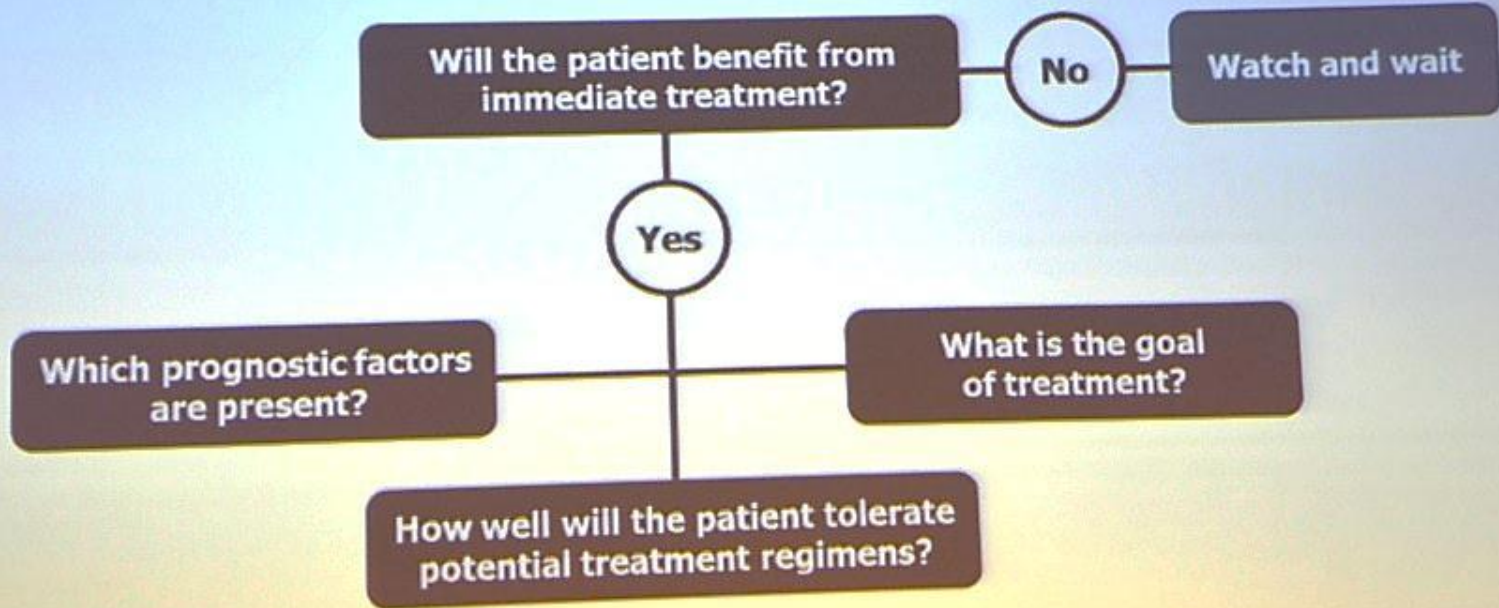
PROBLEM LECZENIA W PBL



Hamblin TJ, et al. *Br J Haematol* 1987; 66:21–26.



Factors to be considered in making a treatment decision

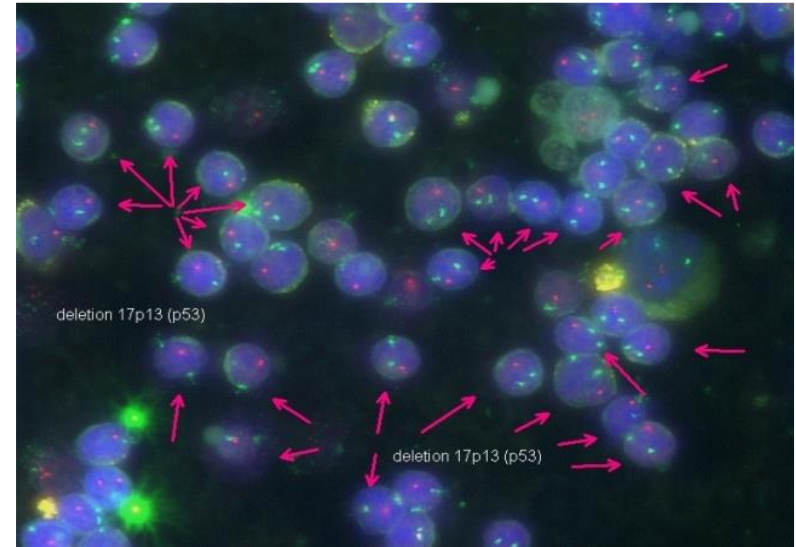


PBL – wskazania do leczenia

- Zaawansowane stadium kliniczne choroby (3 lub 4 wg Rai'a, C wg Bineta)
- Znaczna lub progresywna limfadenopatia (najdłuższy wymiar >10 cm) lub splenomegalia (> 6 cm poniżej łuku żebrowego)
- Cytopenia spowodowana progresją choroby lub zaburzeniami autoimmunologicznymi (brak reakcji na kortykosteroidy)
- Objawy ogólne (utrata masy ciała, gorączka, zmęczenie, zakażenia)
- Czas podwojenia liczby limfocytów < 6 miesięcy lub wzrost o >50% w czasie krótszym niż 2 miesiące (u chorych z limfocytozą < 30 G/l, nie powinien być jedynym wskazaniem do leczenia)
- Transformacja w zespół Richtera

Definicja PBL wysokiego ryzyka

► Del17p / mutacja TP53
(chorzy nieleczeni i leczeni,
ze wskazaniami do leczenia)



► Oporność na schematy zawierające analogi purynowe lub nawrót choroby w ciągu 2 lat po leczeniu PNA

Podział na grupy w zależności od stanu wydolności fizycznej i chorób towarzyszących

„Go-go”

- Stan pełnej sprawności
 - Bez chorób towarzyszących
 - Przewidywany czas przeżycia - prawidłowy
- Agresywna chemioimmunoterapia

„Slow-go”

- Nieliczne choroby towarzyszące
 - Zaburzenia funkcji narządów wewnętrznych
 - Upośledzenie wydolności fizycznej
- Mniej agresywne schematy terapeutyczne

„No-go”

- Stan znacznej niewydolności
 - Liczne choroby towarzyszące
 - Przewidywany czas przeżycia - skrócony
- Leczenie paliatywne



Uzyskanie CR



Poprawa jakości życia

Balducci L, i wsp. *Oncologist* 2000;
Hallek M, i wsp. *Blood* 2008;
James DF, i wsp. *Blood* 2008;
Foon KA, i wsp. *J Clin Oncol* 2009;
Kay NE, i wsp. *ASH* 2007;
Reynolds CR, i wsp. *ASH* 2008;



Definicja grupy „Go-go”

- Prawidłowy klirens kreatyniny
- Liczba punktów według skali CIRS ≤ 6 ¹

CIRS: Please insert the appropriate grade of illness/impairment:		
Organ system	If illness/impairment present, please specify:	Score
Heart		<input type="checkbox"/>
Blood pressure		<input type="checkbox"/>
Vascular		<input type="checkbox"/>
Respiratory		<input type="checkbox"/>
Ear/nose/throat		<input type="checkbox"/>
Upper gastrointestinal		<input type="checkbox"/>
Lower gastrointestinal		<input type="checkbox"/>
Liver		<input type="checkbox"/>
Renal		<input type="checkbox"/>
Genitourinary		<input type="checkbox"/>
Musculoskeletal		<input type="checkbox"/>
Endocrine/metabolic		<input type="checkbox"/>
Neurological		<input type="checkbox"/>
Psychiatric		<input type="checkbox"/>
Total Score:		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Skala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) stosowana w ocenie chorób towarzyszących w badaniach GCCLSG

¹Hallek M. Best Practice and Research Clinical Hematology 2010 23:85-96



CLL first-line treatment 2014

Stage	Fitness	del(17p) p53mut	Therapy
Binet A–B, Rai 0–II, inactive	Irrelevant	Irrelevant	None
Active disease or Binet C or Rai III–IV	Go go	No	FCR (BR above 65 years)
		Yes	Ibrutinib → (Allogeneic SCT)
	Slow go	No	Chlorambucil + obinutuzumab or rituximab or ofatumumab
		Yes	Ibrutinib, alemtuzumab, HD rituximab or ofatumumab

Hallek M. *Blood* 2013; 122:3723–3734.



Tailoring treatment for patients with CLL: Summary

- Patients who relapse:
 1. Sustained response (≥ 3 years) to MabThera + FC: repeat regimen unless evidence of increased comorbidity or emergence of del(17p)
 2. Short response: BCR inhibitor (\pm anti-CD20 monoclonal antibody)
 - BCR inhibitors are also an option for first- or second-line treatment of del(17p) patients

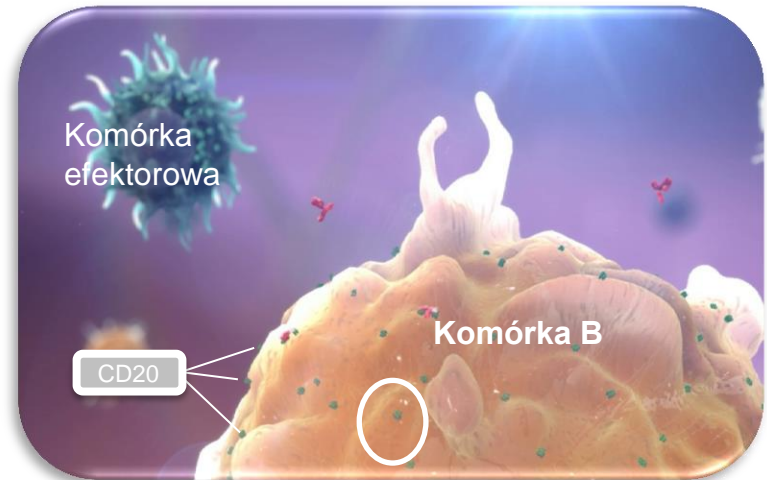


Obinutuzumab (GA101)
Pierwsze przeciwciało monoklonalne
anty-CD20 typu II, wytworzone
metodą glikoinżynierii,
w leczeniu nowotworów
B-komórkowych



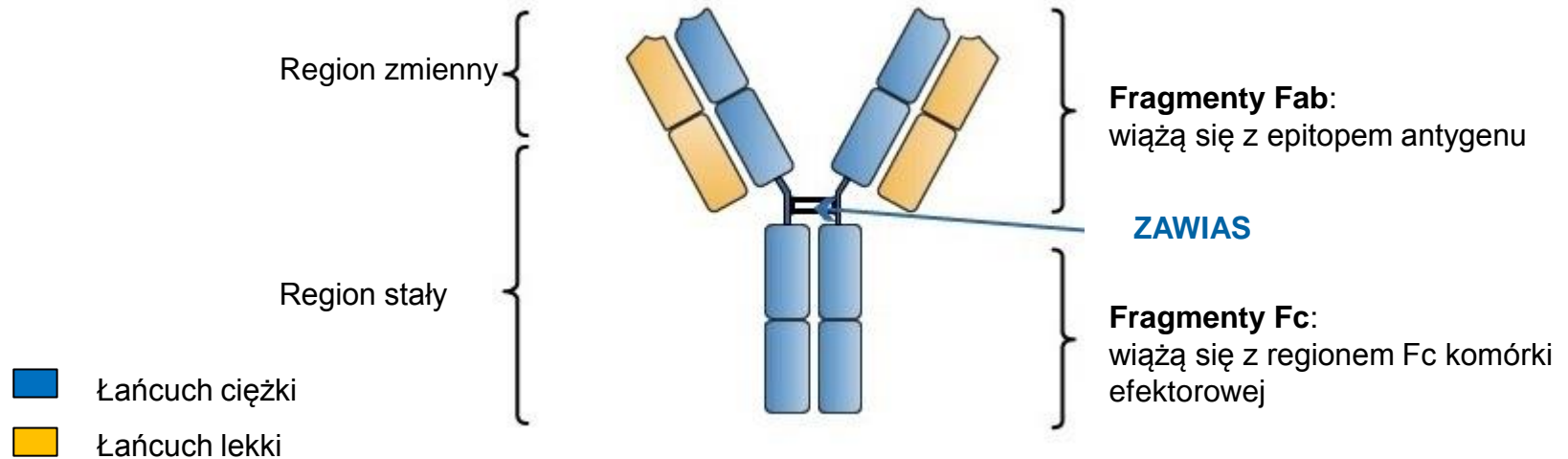
Receptor CD20 jest celem leków stosowanych w leczeniu nowotworów B-komórkowych

- Ekspresja CD20 w około **95% nowotworów B-komórkowych**³
- Zewnątrzkomórkowe epitopy rozpoznawane przez mAb znajdują się **blisko powierzchni komórki**, co sprzyja skutecznemu działaniu w mechanizmie ADCC⁴



1. Mössner E i wsp. Blood 2010; 4393-402;
2. Illidge TM i wsp. Expert Opin Biol Ther 2012; 12; 543-545;
3. Davis TA i wsp. Clin Cancer Res; 1999; 611-615;
4. Beers SA i wsp. Seminars in Hematology; 2010; 47; 107-114

Ogólna budowa mAb¹³



Przeciwciała monoklonalne :

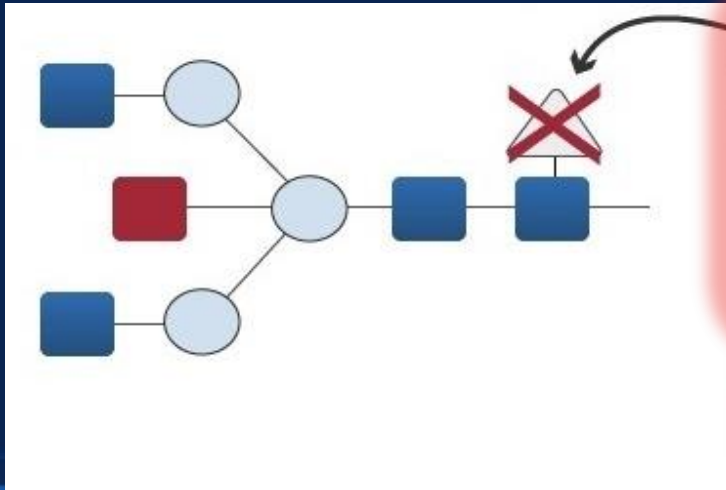
- **Mysie:** pochodzące od myszy
- **Chimeryczne** (np. rytuksymab): pochodzące od myszy, ale region stały jest zastąpiony przez fragment ludzki
- **Humanizowane** (np. obinutuzumab): większość mysiego przeciwciała zastąpiono fragmentem ludzkim (zwykle wszystkie fragmenty poza miejscem wiążącym antygen)
- **Ludzkie** (np. ofatumumab): zmodyfikowane tak, aby były w pełni ludzkie

GLIKOZYLACJA

Proces polegający na przyłączeniu cukrów złożonych do regionów Fc przeciwciał, mający istotny wpływ na ich właściwości biologiczne. Proces glikozylacji dotyczy wszystkich przeciwciał IgG.

GLIKOINŻYNIERIA

Metoda polegająca na modyfikacji tych cukrów w celu poprawy terapeutycznych właściwości przeciwciał (dotyczy obinutuzumabu).



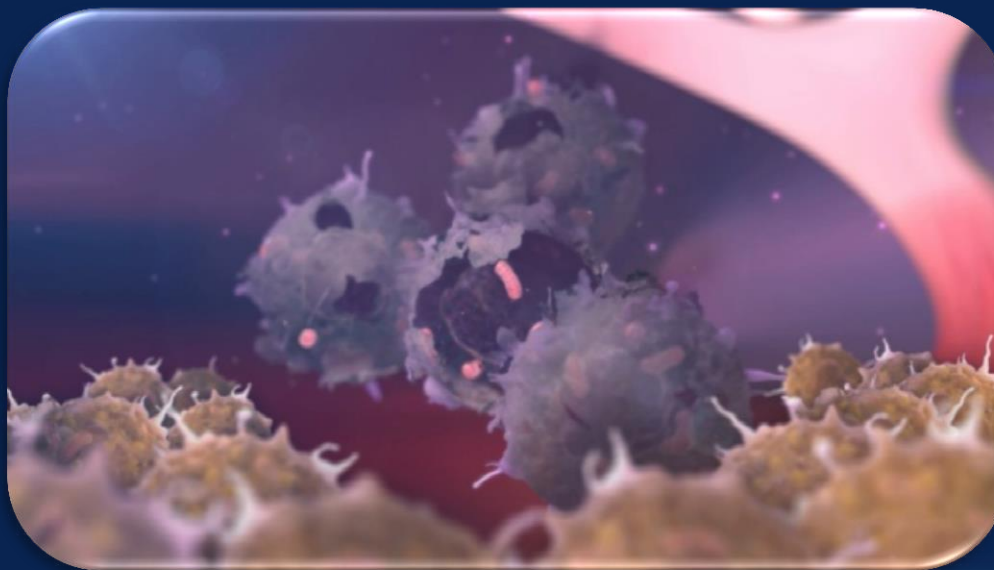
Pozbawienie fukozy istotnie zwiększa powinowadztwo do receptora Fcγ na powierzchni komórki efektorowej

Mössner E i wsp. Blood 2010; 4393-402;
Ferrara C i wsp. J. Biol. Chem; 2006; 5032-5036;
Ferrara C i wsp. Proc Natl Acad Sci USA; 2011; 108; 12669–12674;
Robak T i wsp. Future Oncol; 2013; 9; 69–91



MECHANIZMY ŚMIERCI KOMÓRKI WSKUTEK DZIAŁANIA PRZECIWCIAŁ MONOKLONALNYCH:

1. ADCC - cytotoksyczność zależna od przeciwciał
2. Bezpośrednia śmierć komórki
3. CDC – cytotoksyczność zależna od dopełniacza



1. Mössner E i wsp. Blood 2010; 4393-402;
2. Niederfellner G i wsp. Blood; 2011; 358-367;
3. Alduaij W i wsp. Blood; 2011; 4519-4529;
4. Cragg MS i wsp. Blood; 2004; 2738-2743



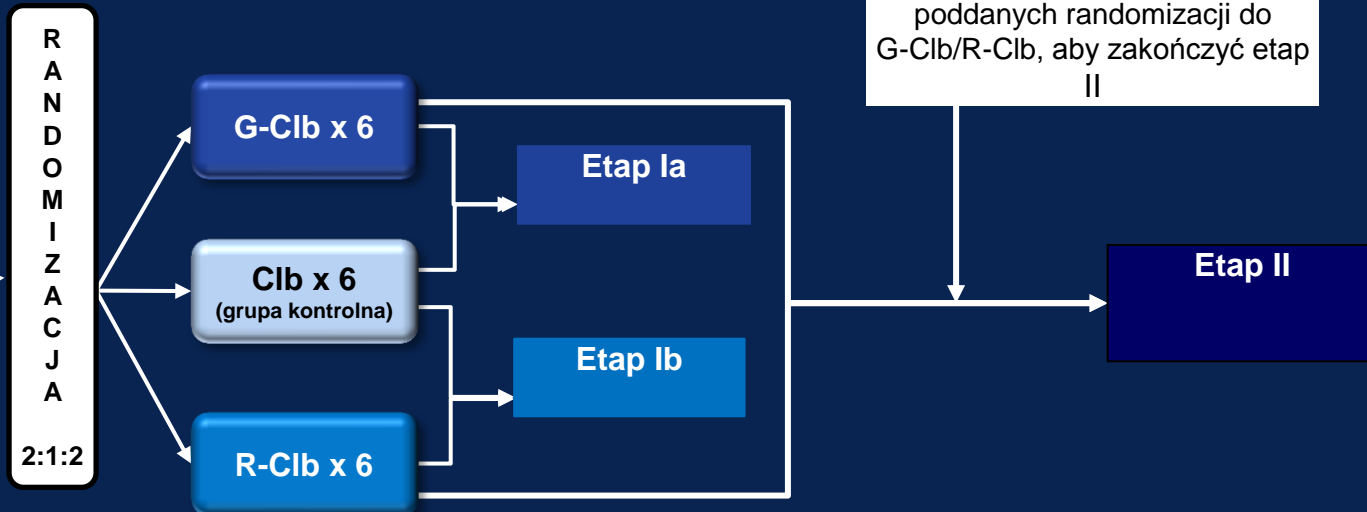
SCHEMAT BADANIA CLL11

Wcześniej nieleczeni
chorzy na CLL ze
współistniejącymi
chorobami

**CIRS > 6 i/lub
CrCl < 70 ml/min**

Wiek ≥ 18 lat

N = 780 (zaplanowana)



Zaplanowana N = 590 w etapie I
Randomizacja: obszar geograficzny;
stadium Bineta

Pacjenci z CrCl < 30 ml/min lub niewystarczającą czynnością wątroby byli wykluczeni

Pacjenci z PD w grupie Clb mogli przejść do grupy G-Clb

Goede V i wsp. N Engl J Med; 2014; 12; 1101-1110

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY



Wnioski: etap II badania CLL11

Badanie CLL11 wykazało wyższą skuteczność G-Clb niż R-Clb

Schemat G-Clb

- Wydłużył **czas przeżycia całkowitego (OS)** w porównaniu z chlorambucylem w monoterapii
- Zmniejszył o **61% ryzyko progresji lub śmierci** (HR 0,39; 95% CI: 0,31–0,49; $p < 0,0001$) w porównaniu z R-Clb
- Zwiększył eradykację choroby resztkowej w krwi u 38% i szpiku u 20% (szpik kostny) pacjentów w porównaniu do kilku % pacjentów w grupie R-Clb
- Ma **akceptowalny profil bezpieczeństwa** i brak nowych lub nieoczekiwanych problemów związanych z bezpieczeństwem. Reakcje związane z wlewem były najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym i można je było kontrolować, stosując odpowiednią profilaktykę i leczenie

Terapia przełomowa

W jakim celu stosuje się lek Gazyvaro

Lek Gazyvaro jest stosowany w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym o nazwie chlorambucyl w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). PBL to rak krwi, określonego rodzaju białych krwinek zwanych „limfocytami B”. Zmienione nowotworowo limfocyty B rozmnażają się w zbyt szybkim tempie i żyją zbyt długo. Oznacza to, że w układzie krwionośnym krąży ich zbyt wiele. PBL może również powodować powiększenie węzłów chłonnych. Stanowią one część układu limfatycznego wypełnionego przezroczystym wodnistym płynem zwanym „limfą”.

Gazyvaro jest stosowany u dorosłych w przypadku, gdy

- nie byli wcześniej leczeni w związku z PBL i
- mają inne choroby, z powodu których jest mało prawdopodobne, że będą w stanie tolerować pełną dawkę leku przeciwnowotworowego o nazwie fludarabina.



Terapia przełomowa

W jakim celu stosuje się produkt Arzerra?

Lek Arzerra stosuje się w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), która jest nowotworem złośliwym limfocytów, czyli rodzaju białych krwinek. Stosuje się go w skojarzeniu z chlorambucylem lub bendamustyną (inne leki przeciwnowotworowe) u pacjentów wcześniej nieleczonych, u których nie można stosować terapii opartej na innym leku przeciwnowotworowym, fludarabinie. Można go również stosować u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejsze leczenie fludarabiną i lekiem zwanym alemtuzumabem.



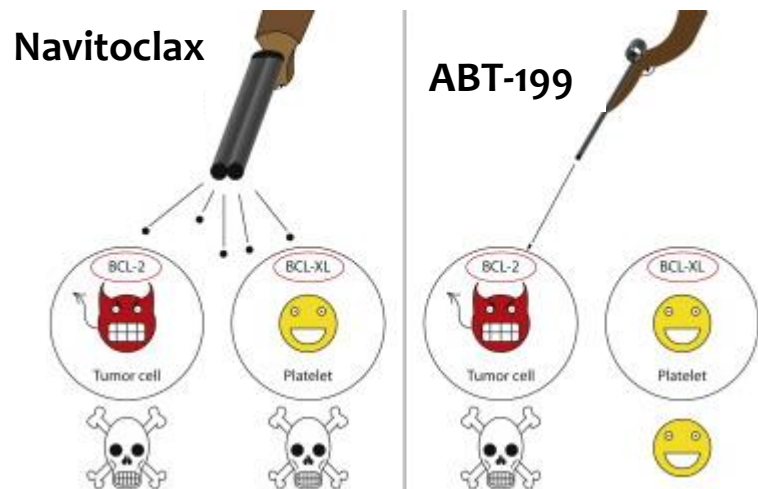
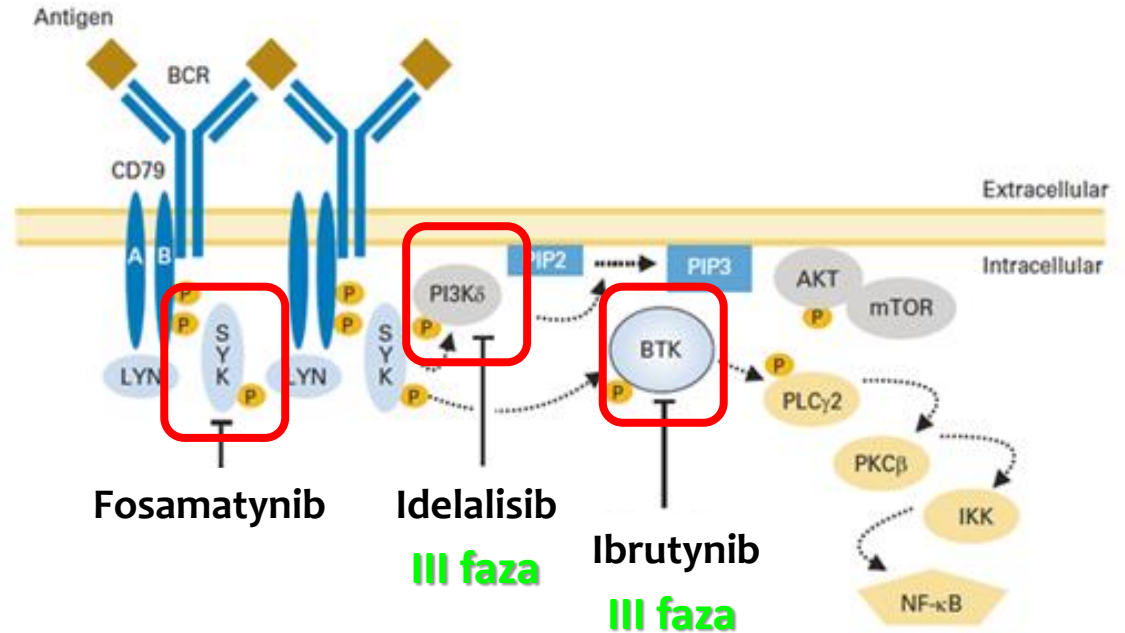
Terapia przełomowa

Mechanism	Type I	Type II
	MabThera, ofatumumab (Arzerra)	GAZYVA, tositumomab (Bexxar)
Complement-dependent cytotoxicity	++	-
Antibody-dependent cellular cytotoxicity	++	+++
Move CD20 into lipid rafts	++	-
Homotypic adhesion	-	++
Induce direct cell death	-	++



Nowe leki – małe cząsteczki

■ Hamowanie przewodnictwa sygnału przez BCR



■ Indukcja apoptozy: antagoniści bcl-2

Terapia przełomowa

Co to jest produkt Imbruvica i w jakim celu się go stosuje?

Produkt Imbruvica to lek przeciwnowotworowy stosowany w leczeniu następujących rodzajów nowotworów krwi atakujących pewien rodzaj białych krwinek zwanych limfocytami B:

- przewlekła białaczka limfocytowa. Produkt Imbruvica stosuje się u osób dorosłych, u których wcześniej podjęto przynajmniej jedną próbę leczenia, oraz u pacjentów, w których komórkach nowotworowych występują mutacje genetyczne o nazwie delecja 17p lub mutacja TP53, przez co nie można stosować u nich skojarzenia leków chemioterapeutycznych i immunoterapii (leczenia, które pobudza układ odpornościowy do zabijania komórek nowotworowych).
- chłoniak z komórek płaszcz; w tym przypadku lek Imbruvica jest stosowany u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub doszło do nawrotu choroby po wcześniejszych próbach leczenia.
- makroglobulinemia Waldenströma (znana również jako chłoniak limfoplazmocytowy); produkt Imbruvica stosuje się u osób dorosłych, którzy wcześniej poddani byli leczeniu tej choroby lub u wcześniej nieleczonych pacjentów, u których leczenie za pomocą skojarzenia leków chemioterapeutycznych i immunoterapii nie jest wskazane.



Terapia przełomowa

Jak działa produkt Imbruvica?

Substancja czynna leku Imbruvica, ibrutynib, działa poprzez blokowanie enzymu zwanego kinazą tyrozynową Brutona (Btk), który występuje przede wszystkim w limfocytach B. Obecność Btk sprzyja przeżywalności limfocytów B oraz ich migracji do narządów, gdzie zwykle dochodzi do podziału tych komórek. Przez blokowanie Btk ibrutynib zmniejsza przeżywalność oraz migrację limfocytów B, co opóźnia postęp choroby nowotworowej.



WARNINGS AND PRECAUTIONS

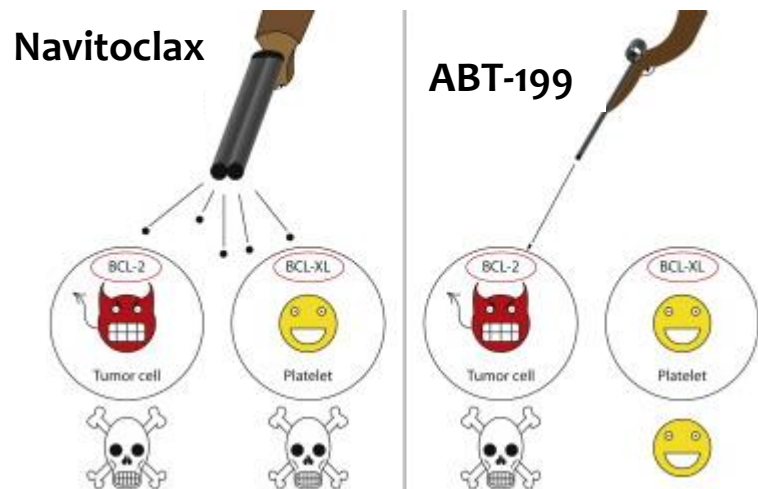
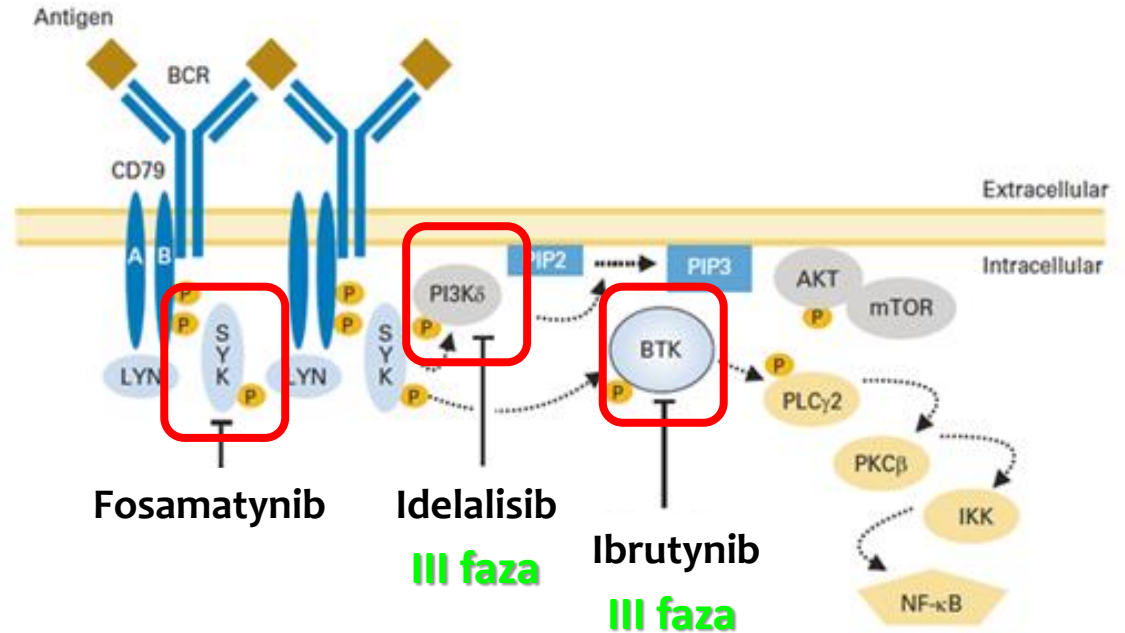
in Package Insert

- **HEMORRHAGE**
 - \geq Grade 3 up to 6%
subdural hematoma, GI bleed, hematuria, post-procedural hemorrhage
 - Any grade, including bruising and petechiae, ~50%
 - Mechanism not well understood, effects platelet contact activation; may be increased with anti-platelet or anti-coagulant therapies
 - Consider withholding ibrutinib 3 - 7 days pre- and post-surgery
- **INFECTIONS**
 - \geq Grade 3 ~25% (Monitor for fever and infections; evaluate promptly)
- **CYTOPENIAS, TREATMENT-EMERGENT (Grade 3 or 4)**
 - neutropenia 23 - 29%; thrombocytopenia 5 - 17%; anemia 0 - 9%
 - Monitor CBC monthly
- **ATRIAL FIBRILLATION - 6 - 9% (Monitor clinically)**
- **SECOND PRIMARY MALIGNANCIES - 5 - 10%; most frequent non-melanoma skin cancer (4 - 8%), but carcinomas (1 - 3%)**
- **EMBRYO-FETAL TOXICITY - Based on findings in animals**



Nowe leki – małe cząsteczki

■ Hamowanie przewodnictwa sygnału przez BCR



■ Indukcja apoptozy: antagoniści bcl-2

Idelalisib

Co to jest produkt Zydelig i w jakim celu się go stosuje?

Produkt Zydelig to lek przeciwnowotworowy stosowany w leczeniu dwóch typów nowotworów krwi: przewlekłej białaczki limfocytowej (nowotworu z pewnego rodzaju białych krwinek nazywanych limfocytami B) i chłoniaka grudkowego (należącego do innej grupy nowotworów z limfocytów B).

W przewlekłej białaczce limfocytowej lek Zydelig jest stosowany w skojarzeniu z innym lekiem (rytuksymabem) u pacjentów, u których wcześniej podjęto przynajmniej jedną próbę leczenia, oraz u pacjentów, w których komórkach nowotworowych występują mutacje genetyczne o nazwie delecja 17p lub mutacja *TP53*, przez co nie można stosować u nich kombinacji leków chemioterapeutycznych i immunoterapii (leczenia, które pobudza układ odpornościowy do zabijania komórek nowotworowych).

W przypadku chłoniaka grudkowego lek Zydelig jest podawany pacjentom, u których nie wystąpiła odpowiedź na dwie wcześniejsze próby leczenia.

Lek Zydelig zawiera substancję czynną idelalizyb.

Idelalisib

Jak działa produkt Zydelig?

Substancja czynna leku Zydelig, idelalisib, blokuje działanie enzymu o nazwie PI3K-delta. Enzym ten odgrywa ważną rolę we wzroście, migracji i przeżyciu białych krwinek, ale wykazuje nadmierną aktywność w nowotworach krwi, w przypadku których umożliwia przeżycie komórek nowotworowych. Dzięki selektywnemu działaniu na ten enzym i blokowaniu jego działania idelalisib powoduje śmierć komórek nowotworowych, a co za tym idzie opóźnienie lub zatrzymanie postępu choroby nowotworowej.

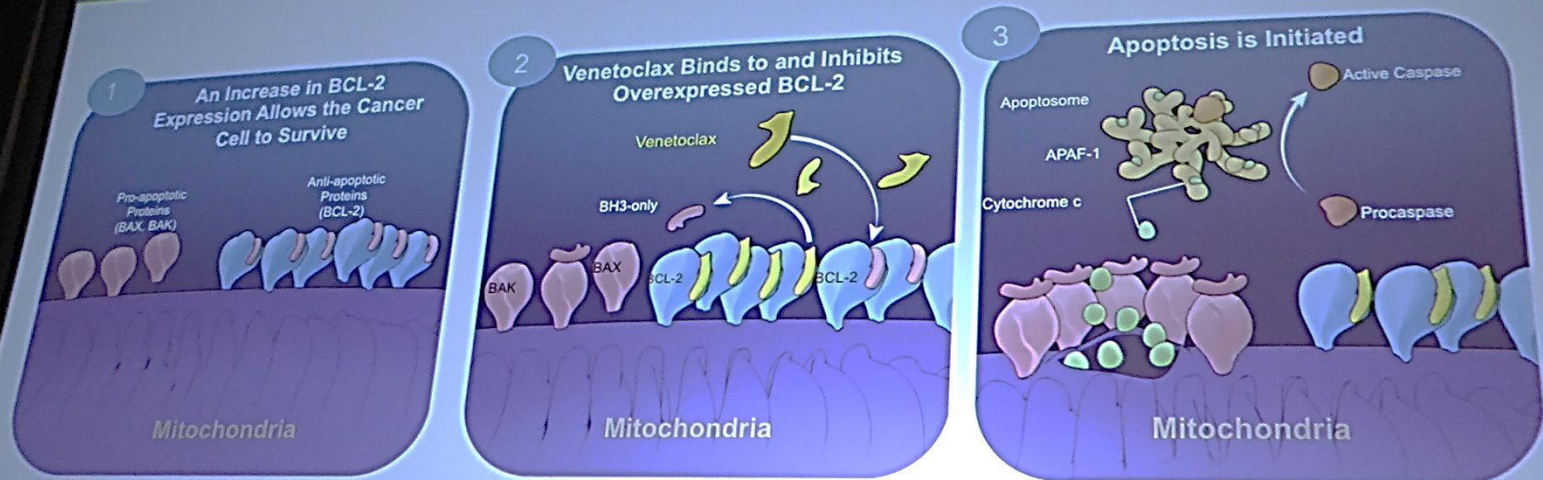
Black Box Warning

- **WARNING: FATAL AND SERIOUS TOXICITIES: HEPATIC, SEVERE DIARRHEA, COLITIS, PNEUMONITIS, and INTESTINAL PERFORATION**
See full prescribing information for complete boxed warning.
- Fatal and/or serious hepatotoxicity occurred in 14% of Zydelig treated patients. Monitor hepatic function prior to and during treatment. Interrupt and then reduce or discontinue Zydelig. (5.1)
- Fatal and/or serious and severe diarrhea or colitis occurred in 14% of Zydelig-treated patients. Monitor for the development of severe diarrhea or colitis. Interrupt and then reduce or discontinue Zydelig. (5.2)
- Fatal and serious pneumonitis can occur in Zydelig-treated patients. Monitor for pulmonary symptoms and bilateral interstitial infiltrates. Interrupt or discontinue Zydelig. (5.3)
- Fatal and serious intestinal perforation can occur in Zydelig treated patients across clinical trials. Discontinue Zydelig if intestinal perforation is suspected. (5.4)



Venetoclax (ABT-199): a specific BCL2 inhibitor

Mechanism of Action



BH3-only family member proteins include BIM, BAD, PUMA, and NOXA

Courtesy of Dr. Sven de Vos



Venetoclax (ABT-199/ GDC-199)

- Oral Bcl-2 inhibitor with potent therapeutic activity in high-risk CLL, including R/R del(17p) and Fludarabine-refractory
 - Diarrhea and neutropenia in <50%, most grade 1-2
 - Tumor lysis risk minimized with appropriate TLS precautions and stepped-up dosing schema
- *Granted FDA breakthrough designation for R/R CLL with del(17p) in May 2015*
- Combination regimens showing early promise
 - **Numerous reports at ASH 2015 in CLL and NHL**



Terapia przełomowa

- W Stanach Zjednoczonych nadanie statusu leku przełomowego powoduje szybszą rejestrację leku, a tym samym krótszy czas oczekiwania pacjenta na terapię.
- **W Polsce terapie te mimo pozytywnych ocen i danych klinicznych nie zawsze są finansowane, nawet jeśli leki zostały dopuszczone do obrotu.**



Terapia przełamowa

- Ministerstwo Zdrowia podkreśla, że spośród dużej liczby leków sfinansowane mogą zostać jedynie te, które są najbardziej efektywne i bezpieczne.



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY

