Tratamientos Finitos en LLC Siempre

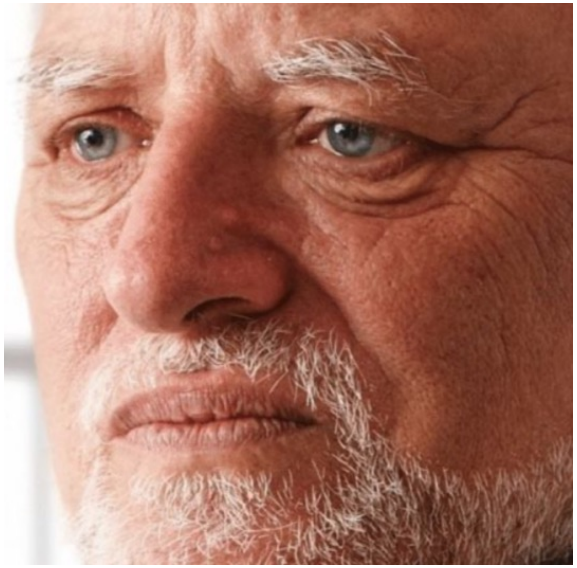
Raimundo Gazitúa

Hematólogo. FALP

12 de Abril 2024, Puerto Varas

Caso Clinico LLC

- 65 años. Sexo Masculino
- Binet C Hb: 9.5
- Reciente duplicación linfocitaria RAL de 110.000.
- LDH normal.
- TAC TAP múltiples adenopatías de hasta 1 cm.
- FISH del 17p.
- CLL IPI* :**Riesgo alto** (5) (Binet C (1), Del17p (4))



CLL-IPI

CLL-IPI Score	Risk	5-year survival
0-1	Low risk	93.2%
2-3	Intermediate risk	79.3%
4-6	High risk	63.3%
7-10	Very high risk	23.3%

The International CLL-IPI working group. Lancet Oncol, 2016

Que recomiendan hoy las guías?
LLC Debut. Del 17p + 1L

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 3.2024
Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

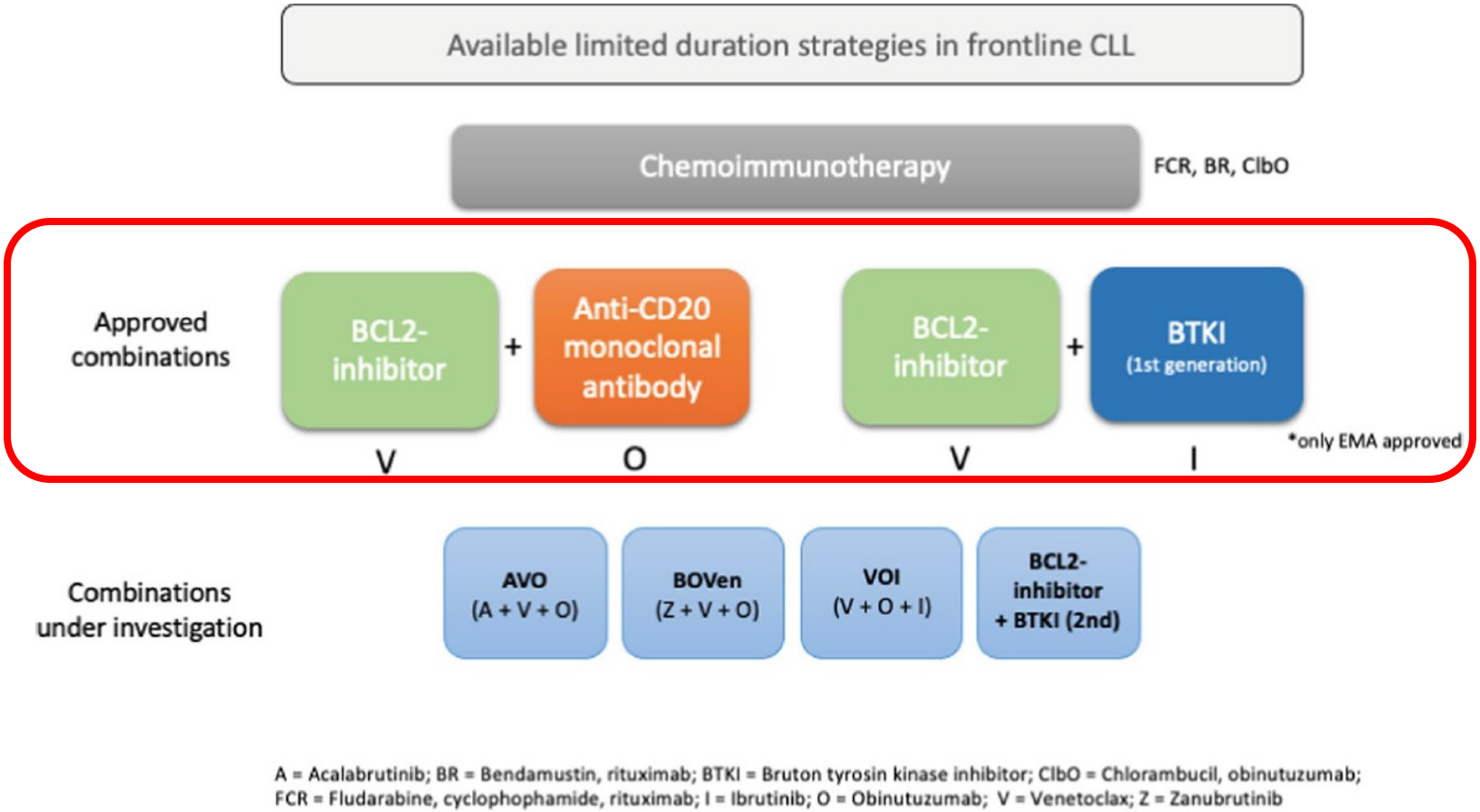
NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS[a,b,c,d]
CLL/SLL With del(17p)/*TP53* Mutation
(alphabetical by category)
CIT is not recommended since del(17p)/*TP53* mutation is associated with low response rates.

FIRST-LINE THERAPY[e]		
Preferred Regimens	**Other Recommended Regimens**	**Useful in Certain Circumstances**
• Acalabrutinib[f,g,*] ± obinutuzumab • Venetoclax[f,h] + obinutuzumab • Zanubrutinib[f,g,*]	• Ibrutinib[f,g,i,*] • Ibrutinib[f,g,*] + venetoclax[f,h] (category 2B)	• Consider when BTKi and venetoclax are not available or contraindicated or rapid disease debulking needed ▸ HDMP + anti-CD20 mAb[n] ▸ Obinutuzumab

NCCN. 3.2024

Indicaciones aprobadas de duración fija



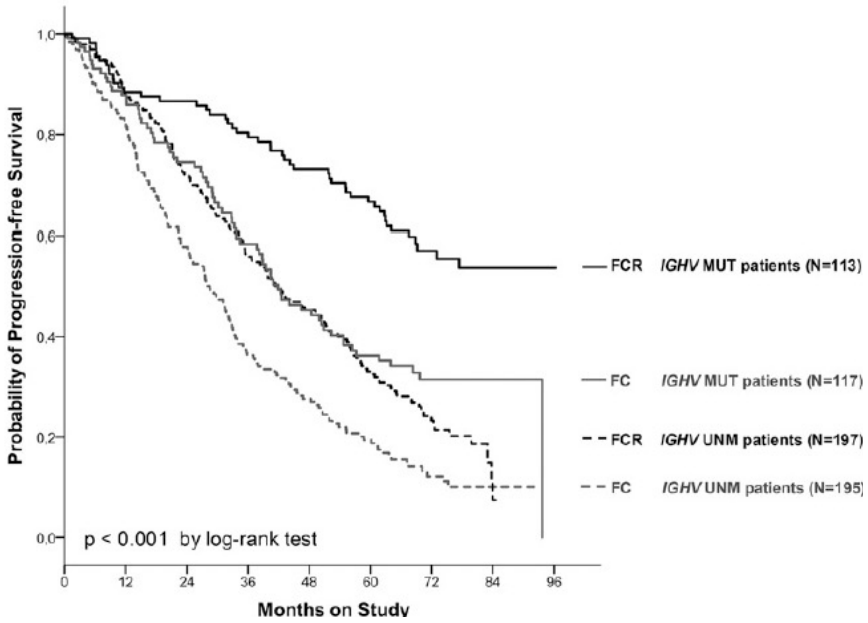
A = Acalabrutinib; BR = Bendamustin, rituximab; BTKI = Bruton tyrosin kinase inhibitor; ClbO = Chlorambucil, obinutuzumab; FCR = Fludarabine, cyclophophamide, rituximab; I = Ibrutinib; O = Obinutuzumab; V = Venetoclax; Z = Zanubrutinib

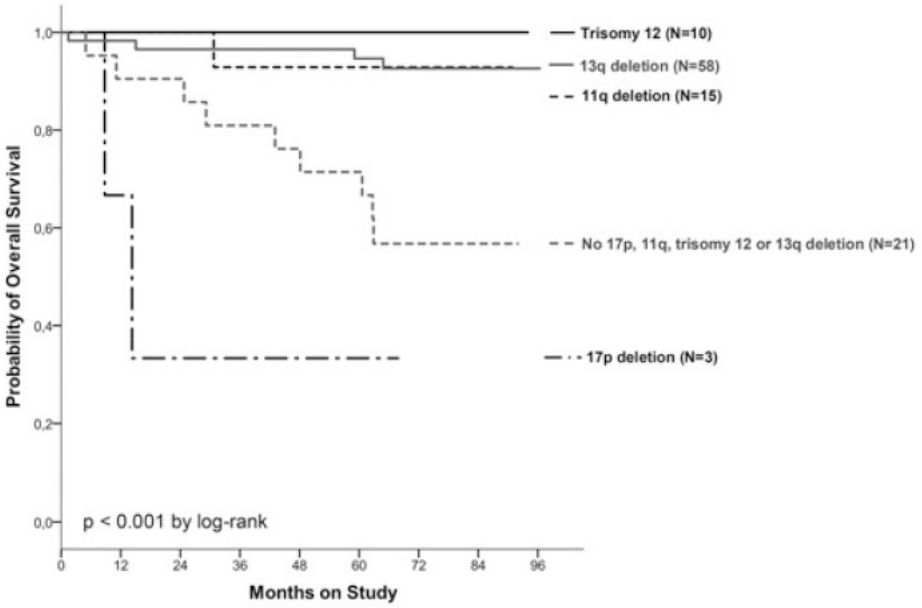
Stumpf, Current Oncology Reports (2024) 26:136–146

Tratamiento Duracion fija
LLC 1L Del 17p

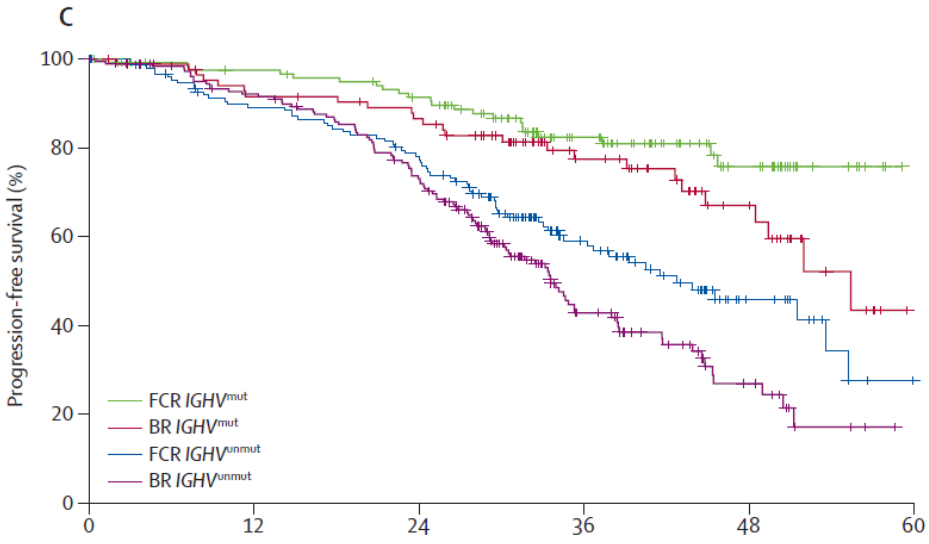
Quimio inmunoterapia. **FCR, BR , OB-CL**	CLL 8 CLL 10 CLL 11
Venetoclax Ibrutinib	Glow Captivate
Venetoclax Obinutuzumab	CLL 14

FCR es alternativa en IGVH Mutado y 17p wt



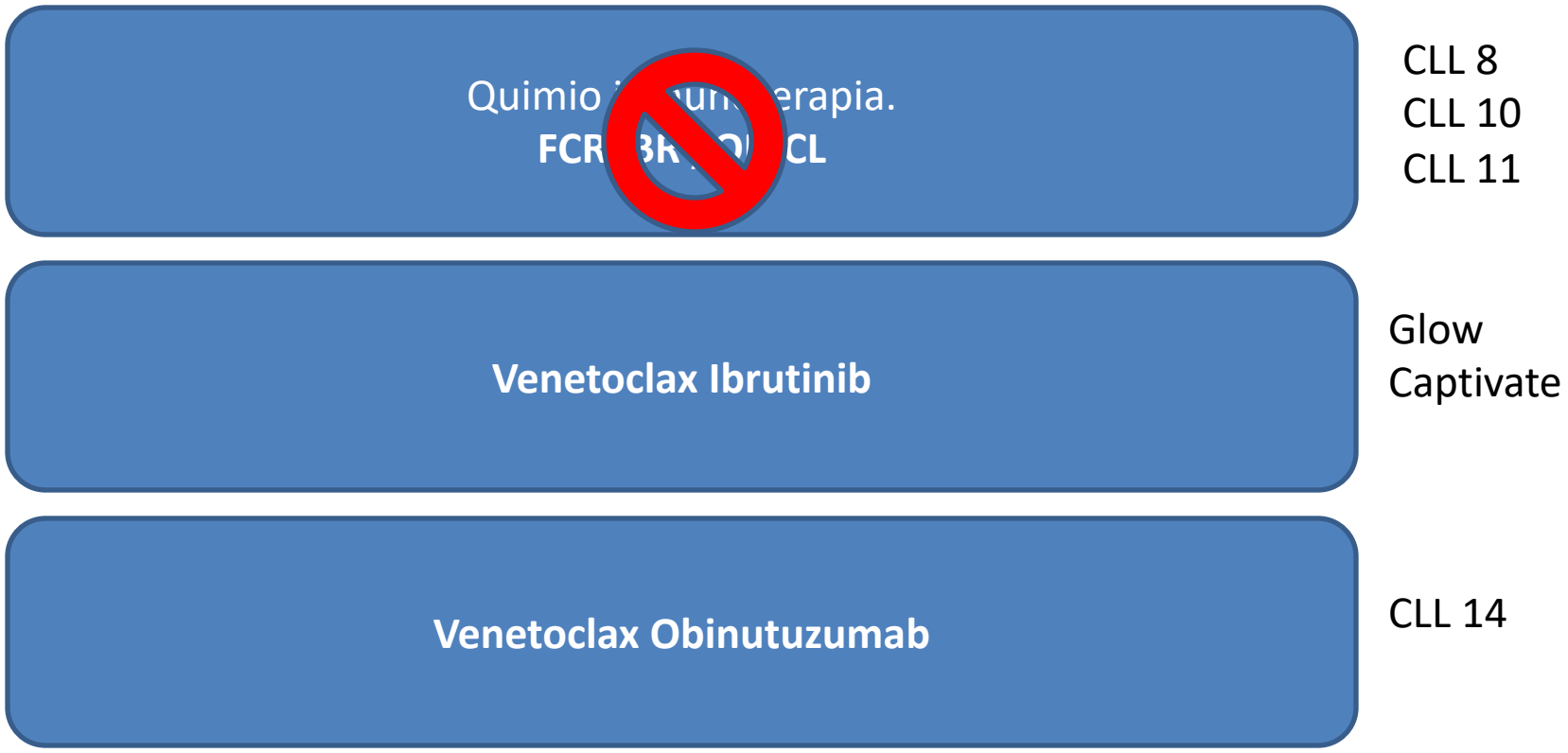


Fischer. Blood, 2016. (CLL8)



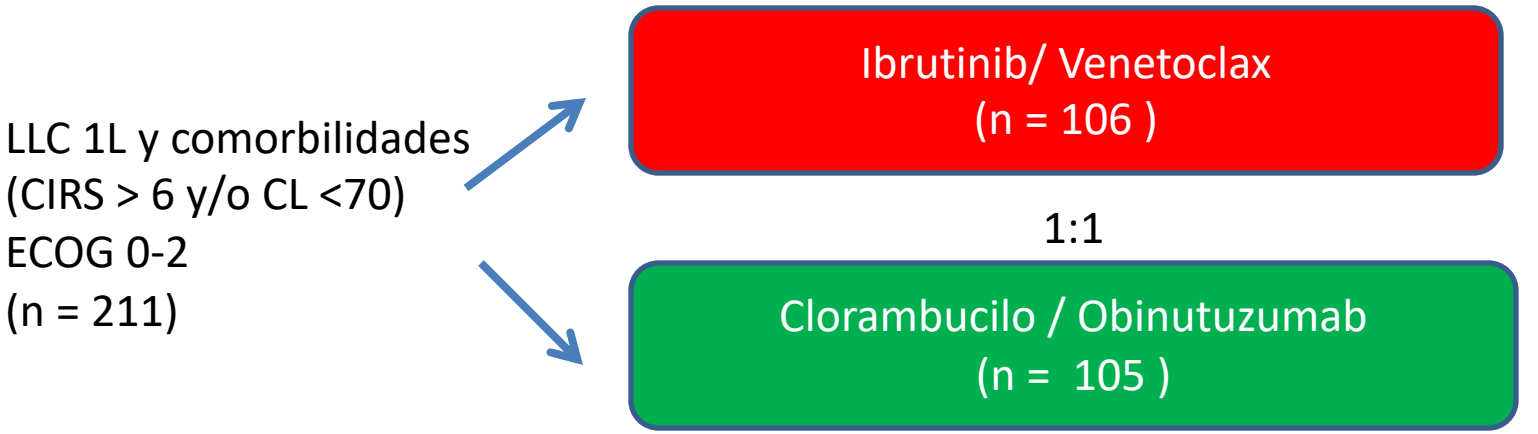
Eichhorst. Lancet 2016. (CLL10)

Tratamiento Duracion fija
LLC 1L Del 17p



LLC en 1L Ibrutinib–Venetoclax vs Clorambucilo– Obinutuzumab (GLOW) *

- Estudio Fase III, abierto y multicentrico

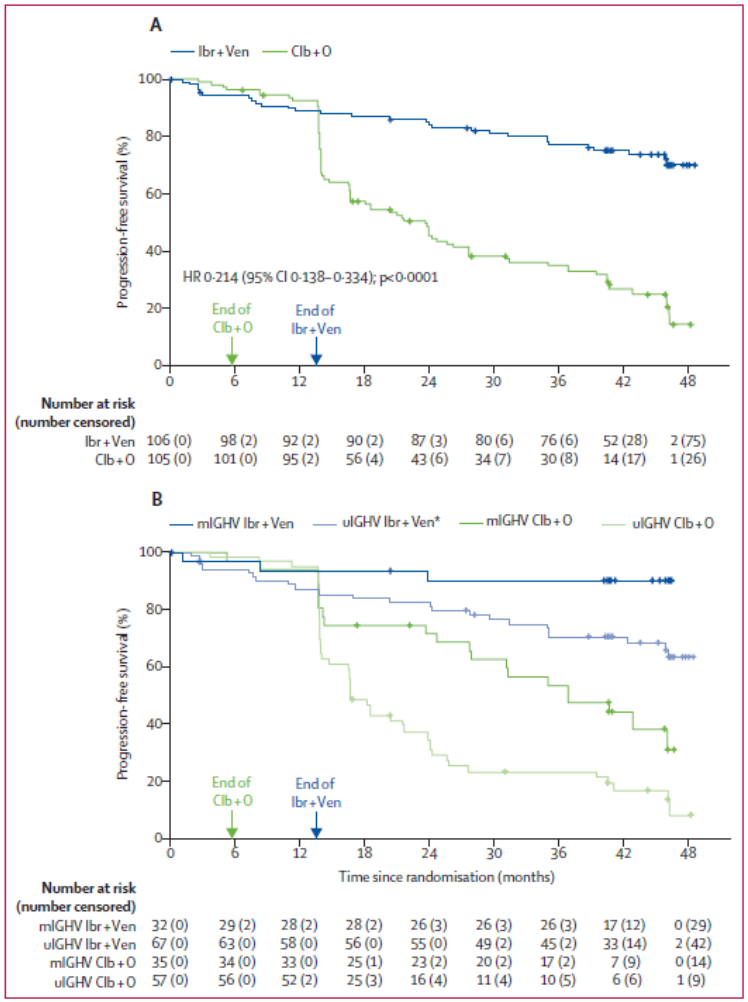


Endpoint primario. Sobrevida libre de progresion (ITT, central)
Endpoints secundarios. MRD neg (mo), RC, ORR, OS, DoR, TTNT, Seguridad.

*No incluyo del 17p

Niemann, Lancet oncol. 2023

GLOW. Eficacia y seguridad (42m)



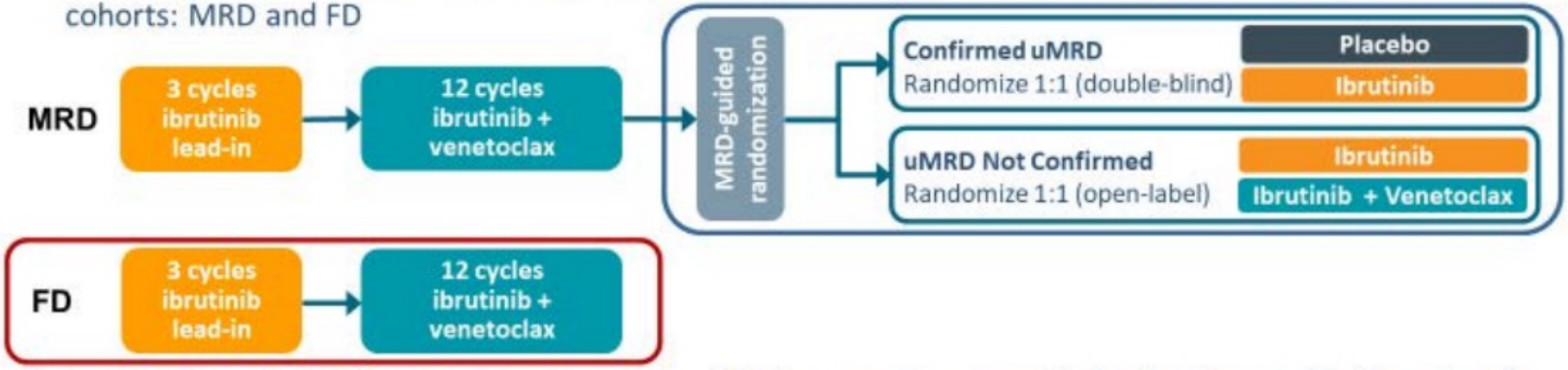
Esquema	PFS %	OS%	MRD - 3 a 27 m
Ibru- Ven	75	88	55 a 40%
O - CLB	25	78	39% a <5%

Esquema	SAE	Muertes (n)	Muerte rel.
Ibru- Ven	-	15	1 (neu, IC, arritmia)
O - CLB	1 (MDS)	30	1 (neumonia)

Niemann, Lancet oncol. 2023

LLC en 1L Ibrutinib–Venetoclax Dosis Fija. CAPTIVATE

- CAPTIVATE (PCYC-1142) is an international, multicenter phase 2 study evaluating first-line treatment with 3 cycles of ibrutinib followed by 12 cycles of combined ibrutinib + venetoclax that comprises 2 cohorts: MRD and FD



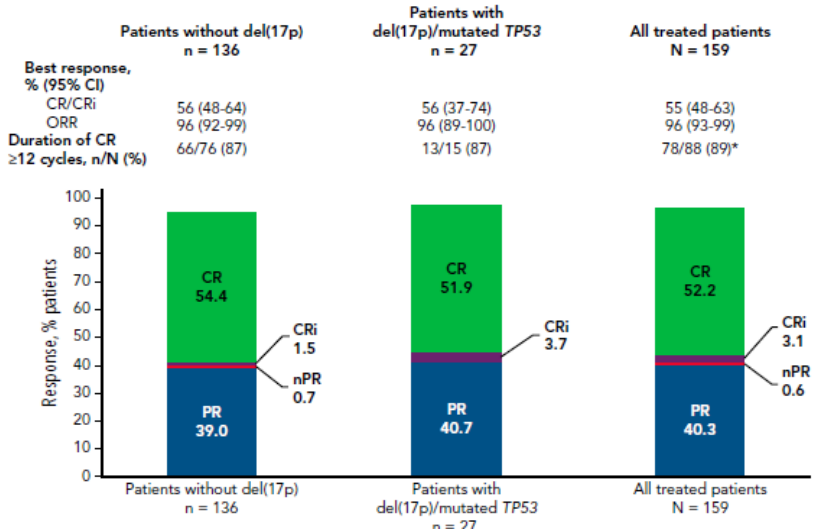
- Estudio Fase II, abierto y multicentrico e Incluye pacientes 17p del/mut
- ECOG 0-1 y < 70 años

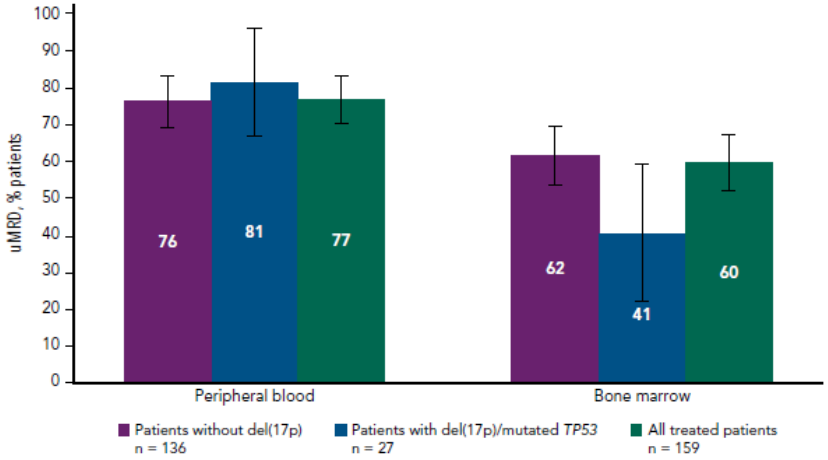
Endpoint primario. Respuesta completa
Endpoints secundarios. MRD neg, PFS, PS, Seguridad.

Tam, Blood. 2022

LLC en 1L Ibrutinib–Venetoclax Dosis Fija. CAPTIVATE

RC y uMRD . Sin diferencias. 17p del/mut





Tam, Blood. 2022

CAPTIVATE. Seguimiento a 4 años

Clinical trial information: NCT02910583

	4-year PFS, % (95% CI)	4-year OS, % (95% CI)
FD Cohort (N=159)	79 (71–84)	98 (94–99)
del(17p) and/or *TP53* (n=27)	63 (41–79)	96 (76–99)
uIGHV (n=89)	73 (62–81)	97 (90–99)
uMRD at EOT+3, PB (n=90)	90 (81–95)	100
dMRD at EOT+3, PB (n=57)	66 (52–77)	100

Ghia ,Blood. 2023. ASH. Abstract #633

Tratamiento Duracion fija
LLC 1L Del 17p

Quimio / inmunoterapia.
FCR / BR / O / CL

CLL 8
CLL 10
CLL 11

Venetoclax Ibrutinib 

Glow
Captivate

Venetoclax Obinutuzumab

CLL 14

LLC en 1L. Obinutuzumab + Venetoclax o Clorambucilo con comorbilidades. (CLL14)

- Estudio Fase III, abierto y multicentrico

CLL en 1ª Linea y Comorbilidades : (CIRS > 6 y/o CL <70) n = 432

Venetoclax / Obinutuzumab (n = 216)

1:1

Clorambucilo / Obinutuzumab (n = 216)

Ciclos de 28 d.
- Ven (12)
- Cloram (12)
- Obinu (6)

Endpoint primario. Sobrevida libre de progresión (investigador)
Endpoints secundarios. PFS (central) ORR, MRD neg, OS, Seguridad.

Fischer, NEJM. 2019

CLL 14: Eficacia y seguridad

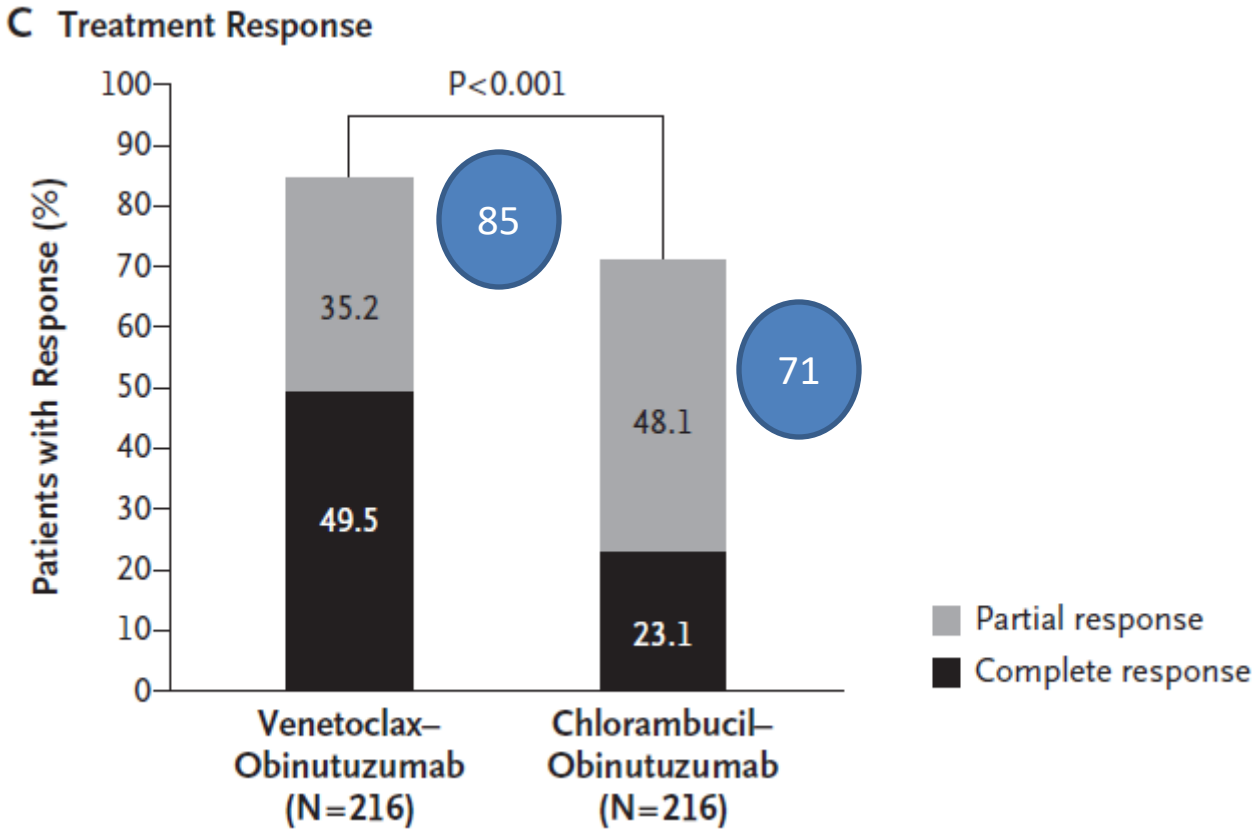
Esquema	PFS (%)	OS (%)	MRD neg (SP/MO)%
Ven - Obi	**88**	92	**76 / 57**
Obi-CLB	64	93	35 / 17

Esquema	Infeccion/NF	Rx Infusional	Lisis tumoral *	Discontinuacion
Ven - Obi	17.5/5.2	9	1.5	16
Obi-CLB	15/ 3.7	10.3	2.5	15.4

* Sin criterios clínicos

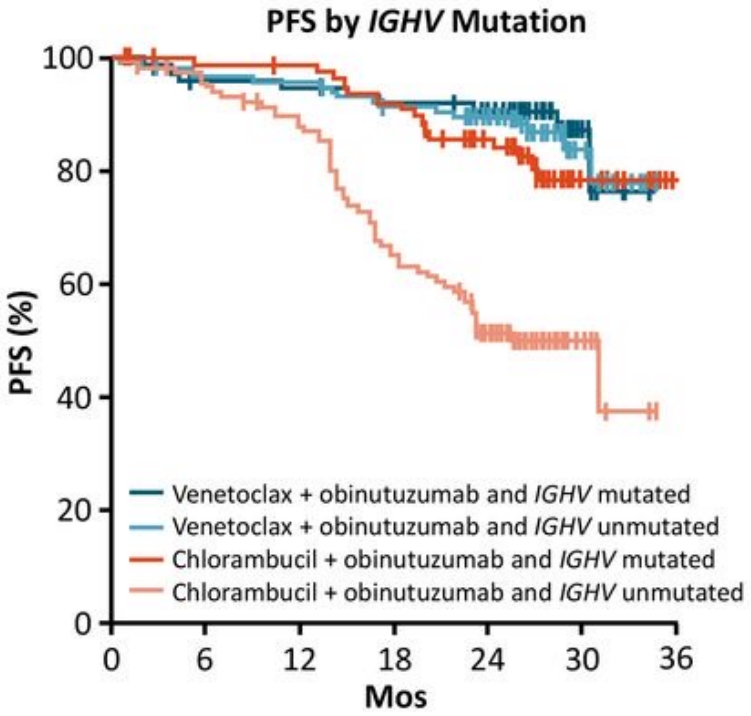
Fischer, NEJM. 2019

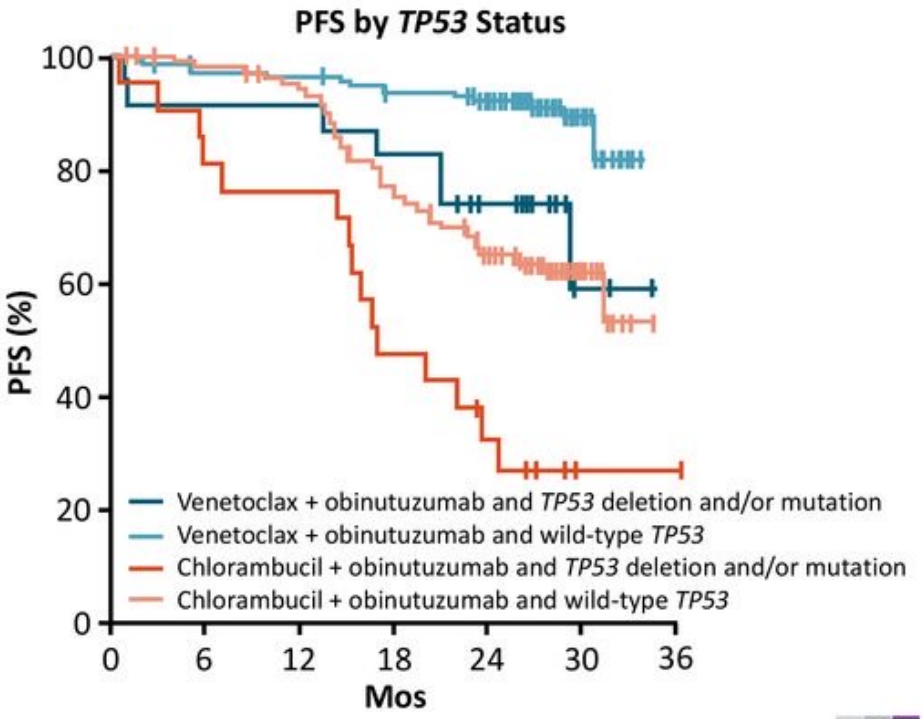
CLL14: Respuesta a tratamiento



Fischer, NEJM. 2019

CLL14: PFS by *IGHV* Mutation and *TP53* Status





Fischer. ASCO 2019. Abstr 7502. Fischer. NEJM. 2019;380:2225.

Slide credit: clinicaloptions.com

59.8%

13.8%

Fischer, NEJM. 2019

CLL 14: Seguimiento Eficacia (1,2,5 años off)

28

Esquema	PFS (%)	OS (%)	MRD neg (SP/MO)%
Ven - Obi	**88**	92	**76 / 57**
Obi-CLB	64	93	35 / 17

39

Esquema	PFS (%)	OS (%)	MRD neg (SP/MO)%
Ven - Obi	**82 /70% (17p)**	87	**47 / -**
Obi-CLB	50	87	7 / -

76

Esquema	PFS (%)	OS (%)	MRD neg (SP/MO)%
Ven - Obi	**53**	79	**8/-**
Obi-CLB	22	69	2/-

Mediana PFS 76,6 m sin 17p Del /mut
Mediana PFS 51.9 m con 17p Del /mut

Fischer, NEJM. 2019
Al Sawaf, Lancet Oncol. 2020
Al Sawaf, Lugano 2023 Oral pt.

CLL 14: Seguimiento
Eficacia disminuye con IGVHu y p53 Del/mut

PFS Mediana (meses)	Venetoclax - Obinutuzumab	Clorambucilo - Obinutuzumab
Global	76	34
IGVH No mutado	65	27
p53 del / mut.	52	21

Al Sawaf, Lugano 2023 Oral pt.

Tratamiento Duracion fija
LLC 1L Del 17p

Quimio / inmunoterapia.
FCR / BR / CD / CL

CLL 8
CLL 10
CLL 11

Venetoclax Ibrutinib ✓

Glow
Captivate

Venetoclax Obinutuzumab ✓

CLL 14

Terapia Continua

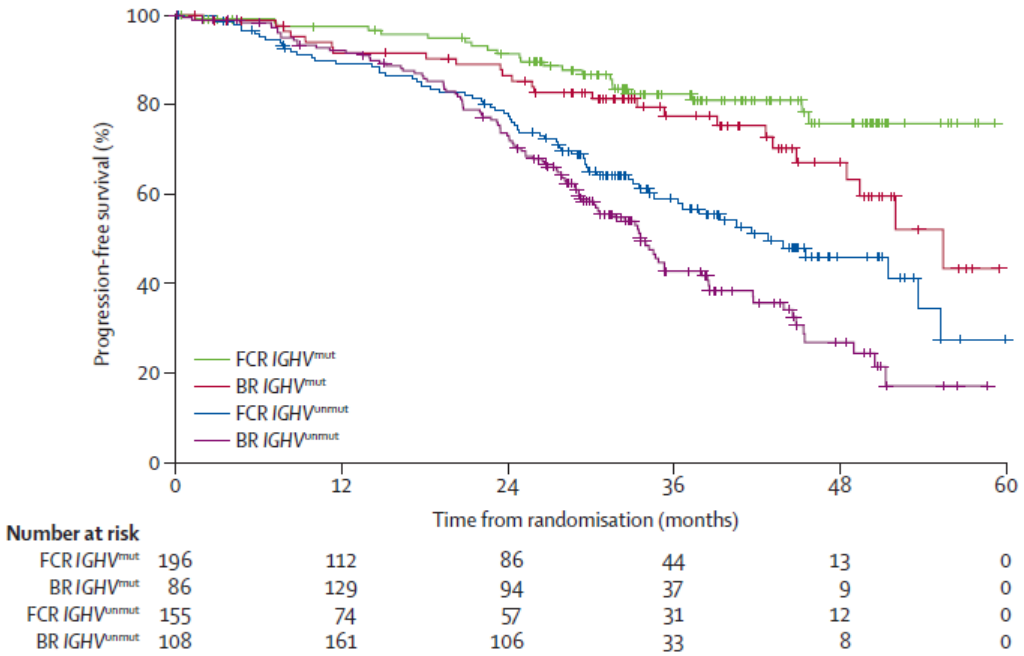
Tratamiento Finito

Consideraciones para elegir un tto **FINITO**

- Factores de riesgo genético
- Eficacia
- Comorbilidades
- Seguridad
- Preferencias del paciente
- Costo

Consideraciones para elegir un tto **FINITO**

- Factores de riesgo genético (IGVH, 17p)
- IGVH Mut y 17 WT. **FCR** vigente en paciente fit y/o < 65.
- IGVH no Mut o 17p del/mut: Dirigido **(O-V o V-I)**



Number at risk						
FCR *IGHV*^{mut}	196	112	86	44	13	0
BR *IGHV*^{mut}	86	129	94	37	9	0
FCR *IGHV*^{unmut}	155	74	57	31	12	0
BR *IGHV*^{unmut}	108	161	106	33	8	0

Eichhorst, Lancet oncol. 2016

Consideraciones para elegir un tto FINITO
Eficacia

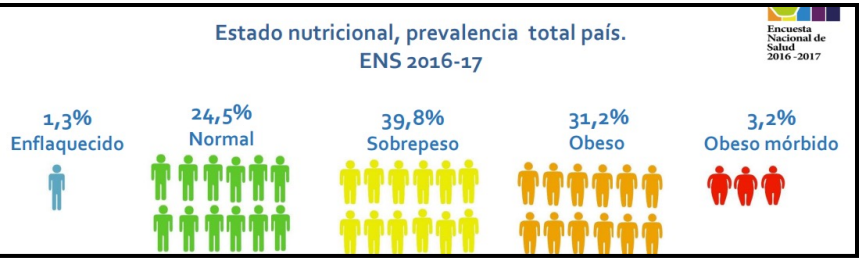
	ECOG	Seguimiento	Edad	OS%	PFS/PFS del17p (%)	MRD fin tto /Ip
CLL 14 Ven- Obi	0-2	76 meses	72	79	77/52 meses	76/8
Captivate Ven - Ibru	0-1	48 meses	60	98	NR (79)/(63)	77/--
Resonate-2* Ibrutinib	0-2	82 meses	73	78	NR(59%)/--	--
Elevate TN Acalabrutinib	0-2	28 meses	70	95	NR (87-93¨)/(88¨)	7
Sequoia Zanubrutinib	0-2	24 meses	70	94	NR (86%)/(86%)	--

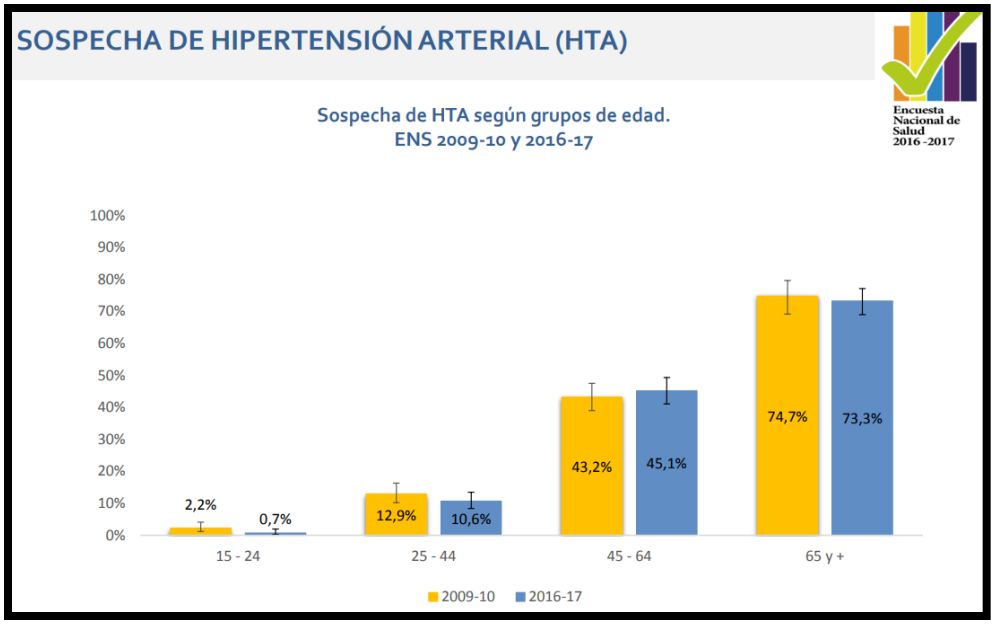
*No incluye del 17p
¨ Acala + Obinu

Fischer, NEJM. 2019
Ghia, EHA. 2023
Tam, Blood. 2022
Burger, NEJM. 2015
Sharman, Lancet. 2020
Tam, Lancet Oncol. 2022

Consideraciones para elegir un tto **FINITO**

- Comorbilidades (Cardiacas, arritmias, HTA)
- Perfil poco adecuado para BTKi





Encuesta nacional de salud 2016-17. MINSAL

Consideraciones para elegir un tto **FINITO**

Seguridad. AE Cardiovasculares (HTA – FA)

- **BTKi 1ª Ibrutinib** >, **Btki + BCL2i > Zanu > Acalab** > **AntiCD20 – BCL2i**
- < 2% Venetoclax- Obinutuzumab (FA) (CLL-14)
- **> 4 < 8%** Ven – Ibr Fijos
  - HTA 7.5 FA 6.6 (GLOW) HTA 6 FA 4% (CAPTIVATE)
- **> 8%** Ibrutinib Continuo
  - FA 9%, HTA 25% , (12% G3) , 3% muertes CV (RESONATE-2)
- **3-6% Otros BTKi.**
  - Acalabrutinib FA 3-4% HTA 2-3% (ELEVATE TN)
  - Zanubrutib. FA 3%, HTA 6% (SEQUOIA)

Fischer, NEJM. 2019
Ghia, EHA. 2023
Tam, Blood. 2022
Burger, NEJM. 2015
Sharman, Lancet. 2020
Tam, Lancet Oncol. 2022

Consideraciones para elegir un tto
Costo $

Indicacion	Total / año (USD)	Total * (USD)
FCR	9.000	9.000
Venetoclax Obinutuzumab	110.000	110.000
Ibrutinib – Venetoclax Fijo	157.000	175.000
Ibrutinib (c)	75.000	450.000 (6 años)
Acalabrutinib (c)	78.500	471.000 (6 años)
Zanubrutinib (c)	85.000	510.000 (6 años)

Razones para Preferir un tratamiento Finito

- Eficacia comparable a tratamiento continuo
- Respuestas moleculares profundas y duradera
- Buen perfil de seguridad menor riesgo de toxicidad cardiovascular
- Costo eficacia
- Remisión libre de tratamiento por años !

Gracias

Contacto.
raimundo.gazitua@falp.org