

## סיכום כנס ה-ASH- חלק שני

כתבו- יאן גייסלר וג'ורא שרף

עדכוני מחקרי קו ראשון, מחקרי הפסקת טיפול, מעבר מהיר לטיפול אחר, תופעות לוואי



בדו"ח השני מהכינוס השנתי של האגודה האמריקנית להמטולוגיה (ASH), ברצוננו לכסות חלק מנתוני המעקב ארוך הטווח על טיפולי קו ראשון ב-CML: העדכון של 5 שנים בניסוי נילוטיניב כקו ראשון ENESTnd, ועדכון של 4 שנים בניסוי דסטיניב כקו ראשון DASISION. **התוצאות של כל שלושת מעכבי טירוזין קינאז המאושרים לשימוש כקו הראשון: אימטיניב, נילוטיניב ודסטיניב ממשיכות להיות מצוינות עם שיעור נמוך של התקדמות, ושיעורים הולכים וגדלים של תגובות מולקולריות עמוקות.** לאלה עם עמידות ואי סבילות לשלושת תרופות אלו, ישנם לפחות עוד שני מעכבי טירוזין קינאז זמינים במספר הולך וגדל של מדינות. CML הפכה ממחלה סופנית למחלה כרונית עבור רוב החולים, עם תוחלת חיים דומה לאוכלוסייה הרגילה. כנסי חוקרים כמו ה-ASH, מכסים בעיקר נושאים לא פתורים, ולכן מושבי ה-CML של השנה ב-ASH התמקדו בעיקר בשלושה נושאים:

- עד כמה זה בטוח ומוצלח להפסיק טיפול כאשר מושגת תגובה מולקולרית עמוקה?
- איך מטפלים בתופעות לוואי חמורות אצל חלק מחולים?
- מה המקום של מחלות אחרות קיימות (למשל סיכונים ממחלות לב קיימות אצל חולים מבוגרים או סכרת) בבחירה של התרופה המתאימה ביותר?

דו"ח זה מתמקד במצגות שהציגו חוקרים מכל העולם ב-ASH בנושאים אלה.

### תוכן העניינים:

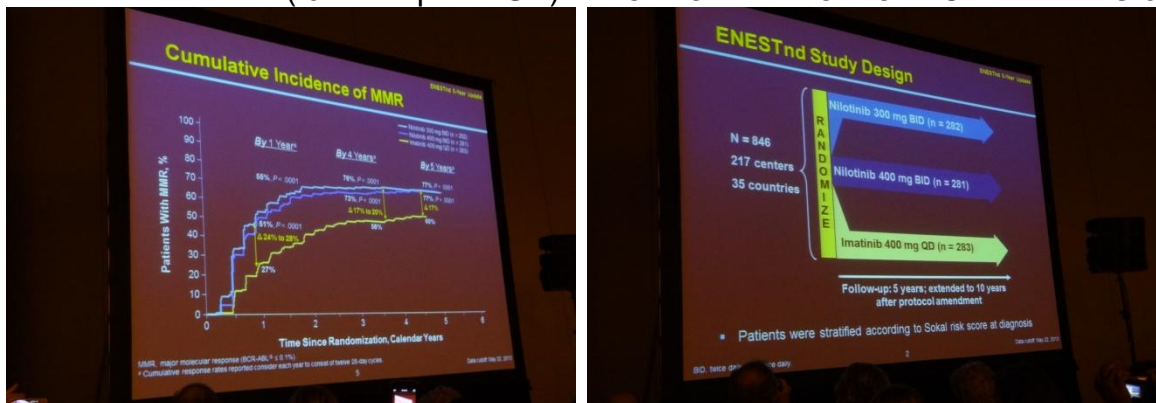
- עדכון 5 שנים של טיפול בנילוטיניב כטיפול קו הראשון
- עדכון 4 שנים של טיפול בדסטיניב כטיפול קו הראשון
- האם החלפת תרופה בשלב מוקדם משפרת את התגובה?
- מה תפקידם של מחלות רקע נוספות של החולה?
- האם קיום מחלת רקע לבבית רלוונטי להחלטה של שימוש בנילוטיניב?
- האם רצוי לבצע הערכת בריאות לב וכלי דם בזמן האבחון ובמהלך המעקב?
- עדכון על מחקרי הפסקת טיפול (STOP)

### עדכון 5 שנים בטיפול בנילוטיניב כקו הראשון

ד"ר ג'וזפה סאגליו (או פפה כפי שמכנים אותו חבריו), הציג את העדכון ל-5 שנים של מחקר ה-ENESTnd שהשווה נילוטיניב עם אימטיניב כטיפול קו ראשון. ההישרדות ממשיכה להיות טובה מאוד: לאחר 5 שנים, 96.5% מהחולים שטופלו בנילוטיניב 300mgx2 ליום ו-94.7% מהחולים שטופלו באימטיניב 400 מ"ג ליום היו בחיים ללא התקדמות מחלה, 62% מחולי נילוטיניב (במינון יומי 300mgx2) ו-51% מחולי אימטיניב נותרו עם הטיפול המקורי איתו התחילו במחקר. מאז הדו"ח האחרון לפני כשנה, 3.5% נוספים מחולי נילוטיניב ו-6% מחולי אימטיניב הפסיקו את הטיפול. לאחר 5 שנים, 77% מחולי נילוטיניב ו-60% מחולי אימטיניב הגיעו לרמיסיה מולקולרית משמעותית-MMR, ו-54% מחולי נילוטיניב לעומת 31% מחולי אימטיניב השיגו הפוגה מולקולרית עמוקה של MR4.5, כלומר ירידה של 4.5 לוגים.

הסיכון להתקדמות לשלבים מתקדמים ממשיך להיות כפול עם אימטיניב - 3.5% מחולי נילוטיניב ו-7.1%

מחולי אימטיניב התקדמו לשלב מואץ או משבר בלסטי. הישגות מאוחרת של המחלה נדירה, רק מטופל אחד בכל אחת מהתרופות, נילוטניב ואימטיניב התקדם בשנה החמישית, ושני חולים אלו לא הצליחו להשיג ארבע שנים קודם לכן ירידה לפחות מ-10% BCR-ABL לאחר 3 חודשי טיפול. ההישגות ללא התקדמות המחלה הכוללת לאחר 5 השנים הייתה 95% בנילוטיניב ו-92.6% באימטיניב. אירועי לב וכלי דם היו נפוצים יותר עם נילוטניב מאשר עם אימטיניב: 19 אירועים מתוך 279 חולי נילוטניב (2x300mg) 35 אירועים מתוך 277 חולי נילוטניב (2x400mg), ו-6 אירועים מתוך 280 חולי אימטיניב. ב-85% מחולים אלו עם אירועי לב וכלי דם היה גורם סיכון אחד לפחות לבעיות לב וכלי דם שלא טופל בצורה אופטימלית לפני כן. תגובה מוקדמת תוך 3 חודשים היא משמעותית לגבי הצלחת הטיפול בהמשך, בשתי התרופות: בחולים עם BCR-ABL גדול מ-10% לאחר 3 חודשי שימוש בתרופות, ההישגות לאחר 5 שנים גרועה במידה משמעותית וכמעט אין סיכוי להשיג MR4.5 בתוך 5 שנים. יותר ממחצית חולי נילוטניב השיגו תגובה MR4.5, תנאי כניסה למחקרי הפסקת טיפול. ד"ר סאליו הגיע למסקנה כי נתוני טווח ארוך אלו מאשרים כי נילוטניב (2x300mg/day) עשוי לשמש כסטנדרט של טיפול בחולי CML חדשים שאובחנו בשלב כרוני. (ASH - תקציר # 92).



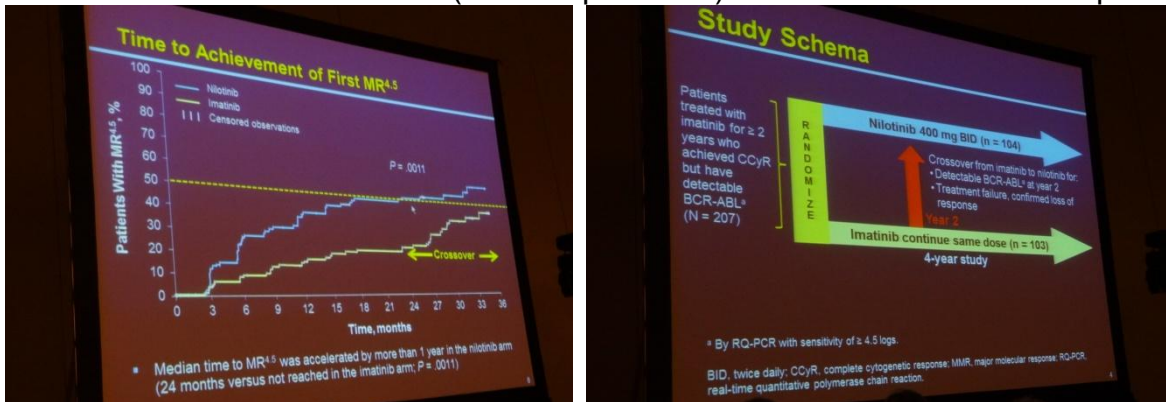
### עדכון 4 שנים בטיפול עם דסטיניב כקו ראשון.

ד"ר חורחה קורטז מאם די אנדרסון ביוסטון, הציג עדכון של 4 שנים של מחקר DASISION המשווה דסטיניב 100 מ"ג ליום עם אימטיניב 400 מ"ג ליום בחולים שאובחנו לאחרונה. התוצאות נשארו מצוינות וההישגות הכוללת לאחר 4 שנים היתה 93% עם דסטיניב ו-92% עם אימטיניב. 84% חולי דסטיניב ו-64% חולי אימטיניב השיגו אבן דרך של BCR-ABL נמוך מ-10% לאחר 3 חודשים. 74% מחולי דסטיניב ו-60% מחולי אימטיניב השיגו MMR. שיעורי MR4 היו 47% ו-30% בהתאמה. 3.1% מחולי דסטיניב ו-5.4% מחולי אימטיניב במחקר התקדמו לשלב מואץ או משבר בלסטי בתוך 4 שנים. תופעות לוואי נפוצות כמו בצקות, כאבי שרירים, בחילות, כאבי מפרקים, הקאות ופריחות היו תכופות יותר בטיפול בגליבק. שלשול, עייפות וכאבי הראש התרחשו לעתים קרובות בשני הטיפולים, בעוד תפליט פלאורלי נצפה בעיקר בחולי דסטיניב (22% מחולי דסטיניב ואף אחד מחולי אימטיניב). (ASH - תקציר # 653).

### האם שינוי מוקדם של הטיפול משפר את התגובה

ד"ר בריאן לבר הציג את תוצאות ניסוי ENESTcmr לאחר 36 חודשים. חולים שנכנסו למחקר זה טופלו באימטיניב לפחות שנתיים, השיגו תגובה ציטוגנטית מלאה אבל עדיין היו עם BCR-ABL חיובי. מחצית מהחולים עברו לנילוטיניב באופן מיידי, והמחצית השנייה המשיכו באימטיניב עם מינון זהה, אבל עברו לנילוטיניב 400 מ"ג x 2 אם ה-BCR-ABL עדיין היה חיובי לאחר שנה נוספת, או אם הם איבדו את התגובה. במועד דווח זה, מתוך 207 החולים, 106 מטופלים בנילוטיניב, 37 באימטיניב, ו-62 האחרים שפרשו מהמחקר: בשל תופעות לוואי (35 חולים), משיכת ההסכמה של החולה (13), הריון (2),

מוות ( 2 ) וסיבות אחרות (14) . החלפת התרופה לא השפיעה על ההתקדמות , שכן לא דווח על התקדמות המחלה בשתי זרועות המחקר. המעבר לנילוטיניב הביא לתגובות מולקולאריות עמוקות יותר באופן משמעותי, כאשר 47% מנטלי נילוטיניב ו-24% מנטלי אימטיניב השיגו MR4.5 לאחר 36 חודשים , בנוסף, 21% מחולי אימטיניב שעברו לזרוע נילוטיניב השיגו תגובה זו. עם זאת , המעבר גבה מחיר מסוים מאחר ודווח על מספר אירועי לב וכלי דם גדול יותר בזרוע הטיפול בנילוטיניב מאשר בזרוע הטיפול באימטיניב, ושיעור תופעות לוואי הקשורות בתרופה היו גבוהים יותר משמעותית בנילוטיניב, כאשר חלק ניכר מהאירועים החדשים התרחשו בשנה השלישית. לסיכום , המעבר מאימטיניב לנילוטיניב יכול להוות אסטרטגיה טובה כאשר החולים בטיפול באימטיניב השיגו תגובה טובה אך לא עמוקה מאד, אם המטרה היא להשיג תגובה מולקולארית עמוקה לצורך הפסקת הטיפול במועד מאוחר יותר. (ASH - תקציר # 94)



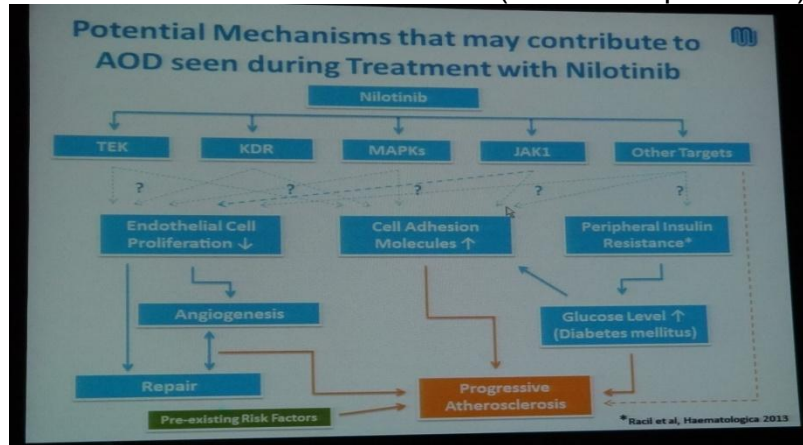
## מה חשיבותן של מחלות רקע נוספות אצל חולה CML?

מחלות קיימות שאינן תלויות ב CML ( = מחלות רקע ) יכולות להשפיע על בטיחות החולים הנוטלים תרופות מעכבי טירוזין קינאז. בהתחשב בפרופיל תופעות לוואי השונה בתרופות השונות, הנוכחות של מחלות רקע מסוימות עשויה להשפיע על בחירת התרופה. עם זאת, ההשפעה של מחלות רקע לגבי ההישרדות הכוללת לא נחקרה עד כה. בכדי להבין את הבעיה, קבוצת מחקר גרמנית ניתחה נתוני 1519 חולים במחקר CML-4 . 511 מחלות רקע תועדו ב-384 מחולים אלה, כאשר המחלות השכיחות ביותר היו מחלות ריאות כרונית, סוכרת, מחלות כליות וגידולים שונים. החומרה של מחלות הרקע שוקללה. נמצא שמחלות רקע אינן משפיעות משמעותית בהשגת הפוגה טובה או בהתקדמות המחלה. עם זאת, ההישרדות הכוללת מושפעת במידה רבה על ידי מחלות הרקע : הישרדות חולים בלי או עם מעט מחלות רקע הייתה 94% לאחר 8 שנים ואילו הישרדות החולים עם הציון הגבוה ביותר של מחלות רקע הייתה 46% בלבד לאחר 8 שנים. החוקרים הגיעו למסקנה כי הרוב המכריע של חולי CML לא מתים מהלוקמיה אלא מהמחלות הנלוות שלהם. ( תקציר # 91 ).

## האם גורמי סיכון למחלת לב רלוונטיים בחולים שנוטלים נילוטיניב ?

מספר מחקרי נילוטיניב דיווחו על הסיכונים להתפתחות בעיות עורקים הקשורות לטיפול. במחקר שהוצג על ידי ד"ר אמיר מווינה, הוערכו המנגנונים התאיים והמולקולריים שעשויים לתרום לאירועי כלי דם בחולים שטופלו ב- נילוטיניב. (ASH - תקציר # 257) מכיוון שמחלות לב וכלי דם נגרמות כתוצאה מאינטראקציות מורכבות בין גורמי סיכון מרובים, ד"ר דלפין ריאה מצרפת, הובילה מחקר שמטרתו לקבוע אם גורמי סיכון אלו יכולים להיות כלי שימושי לזיהוי חולים בסיכון גבוה לאירועים במהלך טיפול בנילוטיניב. החוקרים החשיבו חולים לבעלי סיכון גבוה למחלות לב וכלי דם אם הייתה לחולים היסטוריה של מחלות לב וכלי דם, סוכרת, יתר לחץ דם, דיסליפידמיה

משפחתית (כמות חריגה של שומנים , כגון כולסטרול או שומן). הניתוח שלהם ב-75 חולים גילה כי חולים עם סיכון גבוה / גבוה מאוד למחלת לב וכלי דם לפני התחלת הטיפול (15 מתוך 75) היו בסיכון גבוה מאוד לפתח אירועים עורקיים במהלך הטיפול בנילוטיניב. לכן, החוקרים ממליצים כי הערכת הסיכון למחלות לב צריכה להתבצע בכל החולים העומדים בפני טיפול בנילוטיניב. טיפול במעכב טירוזין קינאז אלטרנטיבי מומלץ לחולים בסיכון גבוה. באלו שמטופלים כבר בנילוטיניב, יש להעריך מחדש את הסיכון למחלות לב וכלי דם במהלך כל הטיפול, ולטפל בגורמי הסיכון בצורה יסודית על פי ההנחיות הקיימות. (ASH - תקציר # 2726)



### האם קיים צורך לבצע הערכה של בריאות הלב וכלי הדם בזמן האבחון ובמהלך המעקב ?

השימוש במעכבי BCR-ABL הפך את ה-CML למחלה כרונית. השימוש במעכבי BCR-ABL מתבצע באופן נרחב יותר ובמשך זמן רב יותר, ומספר תופעות לוואי מאוחרות התגלו במחקרים קליניים ומדינאמיים בספרות, למשל מחלת עורקים היקפיים. המחלה תוארה בשיעור משתנה בחולים הנוטלים נילוטיניב בניסוי ה-ENESTnd. אירועי חסימות עורקיים גם דווחו בחולים שקבלו פונטיניב (11%). על מנת להעריך אם מחלת אוטמת עורקים היקפיים (PAOD) עשויה להיות מחלה המתרחשת בטיפול עם כל מעכבי הטירוזין קינאז או בין אם מדובר בתופעת לוואי ספציפית למעכב טירוזין קינאז מסוים, מסד נתונים משולב של 2705 חולים ב-11 ניסויים קליניים של דסטיניב הוערך על ידי צוות בינלאומי של מומחי CML. במחקרים אלה, השכיחות של מחלת אוטמת עורקים הייתה נמוכה (8 חולים), בדומה לשיעורים שדווחו באימיטיניב. המחלה התרחשה בחולים אשר להם גורמי סיכון משמעותיים (אירועי לב וכלי דם קודמים ב-5 חולים, בעיות מטבוליות ב-4 חולים, שימוש בטבק ב-3 חולים). 7 מתוך 8 חולים אלו קיבלו תרופות למחלות שלהם במקביל לטיפול ל-CML. החוקרים הגיעו למסקנה כי מחלת אוטמת עורקים היקפיים כנראה איננה כתוצאה מהטיפול בדסטיניב, וכי יש לבצע הערכה של בריאות הלב וכלי הדם וגורמי סיכון בזמן האבחנה כחלק אינטגרלי מהטיפול בחולי CML. (ASH - Abstract # 1489)

### עדכון על מחקרי הפסקת טיפול ( STOP )

ד"ר פרנסואה מאהון מצרפת שהוא החוקר הראשי של מחקר ה-STIM, (הפסקת גליבק), הציג עדכון על מחקר STIM1. במסגרת המחקר, חולים הפסיקו טיפול לאחר PCR שלילי של לפחות שנתיים בטיפול באימיטיניב. לאחר הפסקת הטיפול, בדיקת PCR מבוצעת בכל חודש בשנה הראשונה, ובכל חודשיים לאחר מכן. הישנות המחלה נחשב כאשר יש עלייה ב-PCR של לוג אחד ב-2 בדיקות חוזרות או איבוד תגובה מולוקולרית משמעותית (MMR), בכל נקודת זמן. 100 חולים גויסו למחקר זה. 39% מהחולים שמרו על PCR שלילי לאחר 60 חודשים ללא טיפול, כאשר רוב המקרים של הישנות המחלה היו ב-6 החודשים הראשונים. לא היה מצב שחולים הפסיקו להיות בהפוגה לאחר 24 חודשים. רק מדד סיכון סוקאל ( על בסיס גיל , גודל טחול, טסיות ובלסטים בזמן האבחון ) הווה כלי חיזוי עבור הישנות

המחלה. מין החולה, טיפול קודם באינטרפרון, זמן מאבחון להשגת PCR שלילי ומשך זמן הטיפול בגליבק לא היוו כלי חיזוי. הישנות המחלה הופיעה ב- 47% מהחולים עם מדד סיכון סוקאל נמוך לעומת 73% חולים עם מדד סיכון סוקאל גבוה. מבחינה כלכלית, החיסכון בעלויות בתרופות של המשתתפים בניסוי היה בסביבות 4.6 מיליון יורו. החוקרים הדגישו שוב שההפסקה צריכה להיות רק במסגרת ניסוי קליני עם ניטור מולקולארי קפדני ומעקב לטווח ארוך. - (ASH תקציר # 255)

כדי להעריך קריטריוני כשל פחות מחמירים, הקבוצה הצרפתית ערכה את מחקר ה-A-STIM. הקריטריונים לכניסה למחקר היו דומים ל- STIM1, אך אובדן MMR (BCR-ABL נמוך מ- 0.1%) היה הקריטריון לחזרה לטיפול. מתוך 81 חולים שהשתתפו, 51 (61%) שמרו על MMR ללא תרופות לאחר חציון של 31 חודשים. מתוך 51 חולים אלה, 45% שמרו על BCR-ABL שלילי מתמשך, 24% היו BCR-ABL חיובי מדי פעם, ו-31% הראו תנודות ב- BCR-ABL כלומר לפחות 2 PCR חיוביים רצופים. מבין אלה שמחלתם חזרה, כל החולים השיגו שוב תגובת MMR לאחר תחילת הטיפול המחודש למעט חולה אחד עם אימטיניב שמחלתו התקדמה. לסיכום, שיעור ההפוגה ללא טיפול עומד על 60% עם אימטיניב כאשר איבוד MMR הוא קריטריון הכישלון, בעוד שרק 40% במחקר STIM1 נשארו במצב של הפוגה. (ASH - תקציר # 381)

תוצאות דומות ל STIM1 הוצגו על ידי הקבוצה הצרפתית במחקר STIM2. במחקר זה עם 127 חולים שהיו PCR שלילי שנתיים לפחות, יותר ממחצית (75 חולים) נשארו במצב של הפוגה ללא טיפול. מתוך 52 החולים שמחלתם חזרה, 48 נכשלו במהלך 4 החודשים הראשונים, ו-4 עד החודש התשיעי. מתוך 75 חולים שנותרו ללא טיפול, 40 חולים היו עם PCR תנודתי (פחות מ- MR4.5) לפרקי זמן קצרים, אך ללא חזרת המחלה. החוקרים הגיעו למסקנה כי תנודות חיוביות של תוצאות ה-PCR ברמות מולקולריות נמוכות מאוד לא יובילו להתקדמות המחלה, ולכן יתכן שמיגור תאי גזע הלוקימיים אינו הכרחי להפסקת הטיפול באימטיניב בתגובה מולקולרית עמוקה של לפחות שנתיים. (ASH - תקציר # 654)

קבוצת מחקר ה- CML הנורדית הציגה את הממצאים הראשונים ממחקר אימונולוגי של ניסוי ה- EURO SKI. המחקר שלהם מצביע על כך שייטקן שלחולים שמחלתם חזרה לאחר הפסקת הטיפול במעכבי טירוזין קינאז יש שיעור נמוך יותר של תאי הרג טבעיים (NKC), בעוד מנגנונים אלו חייבים להיחקר יותר על מנת לבבא הישנות בודדת לאחר הפסקה, מיקוד במנגנונים אלה עשוי להוביל לשיעור תגובה משופרים בעתיד (ASH - תקציר # 379)

