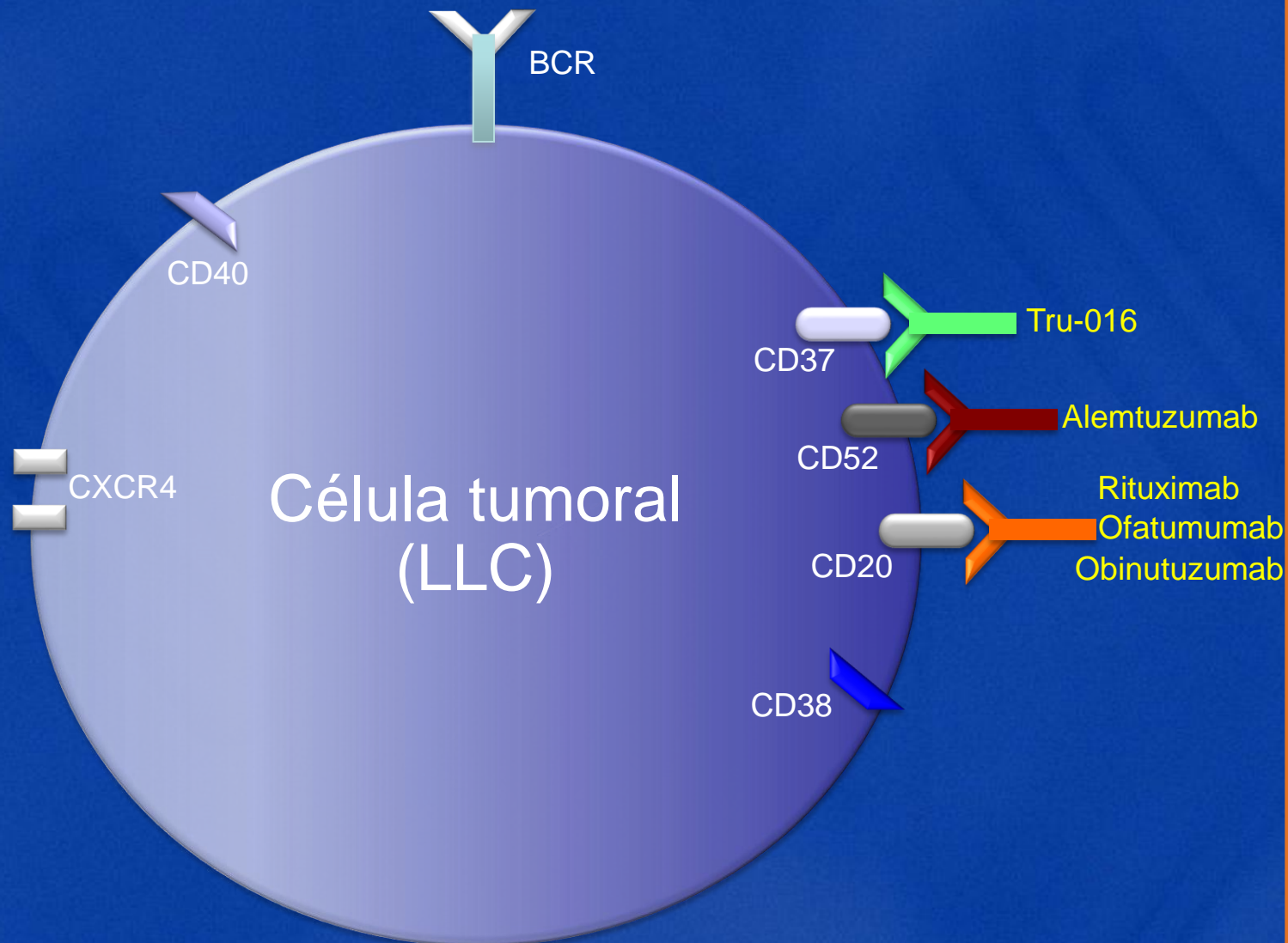


Tratamiento de rescate de la leucemia linfática crónica

Julio Delgado
Hospital Clínic, Barcelona

El tratamiento de la LLC en el futuro



Combinaciones con Rituximab (MABLE)

- Estudio MABLE, fase III aleatorizado, comparando Clb-R vs. Benda-R en pacientes con LLC. 126 pacientes analizados de momento, 41 previamente tratados.
- Seis ciclos de Benda-R vs. Clb-R (estos últimos podían continuar con 6 ciclos más de Clb monoterapia).

	Clb-R	Benda-R
RC	4%	11%
RG	83%	89%
Neutrop GIII-IV	46%	42%

RESPUESTAS INTERESANTES, TOXICIDAD SIMILAR A PRIMERA LÍNEA

Combinaciones con Rituximab (Fluda+Benda+R)

- Estudio fase I. 38 pacientes recaídos/refractarios (17p- 8%).
- Seis ciclos de FBR, con dosis ascendente de Benda.

	17p- (n = 3)	Todos (n = 38)
RC	33%	21%
RG	100%	71%
Neutropenia GIII-IV	71%	

- SLP y OS superiores a cohortes históricas (CFAR, OFAR, FCR+Avastin).

ADECUADO, PERO TÓXICO (poco práctico)

Combinaciones con Rituximab (Varios)

- Estudio retrospectivo francés. 117 pacientes analizados.
- Todos recibieron R-FC en primera línea.

	R-Benda (n = 47)	R-FC (n = 14)	R-CHOP (n = 15)	Alemtuz (n = 20)
RC	30%	61%	26%	23%
RG	91%	68%	66%	50%

- SLP mediana: **12 meses**.
- Supervivencia global favorable en pacientes que recibieron R-Benda o R-FC.
- Los pacientes que recibieron un trasplante alogénico (n = 14) también tuvieron una mejor supervivencia.

Combinaciones con Alemtuzumab (BenCam)

- Estudio fase I pacientes con LLC recaída/refractaria. 50 pacientes analizados, 17p-: 28%.
- Seis ciclos de Benda-Alemtuzumab en 3 niveles de dosis.

	17p- (n = 14)	Refractarios (n = 13)	Total (n = 50)
RC	14%	7%	24%
RG	57%	38%	68%

- Neutropenia GIII-IV: 33%; Reactivación CMV: 10%

RESPUESTAS ADECUADAS, excepto en REFRACTARIOS

Combinaciones con Alemtuzumab (CamDex)

- Estudio fase II en pacientes de ALTO RIESGO (17p- o F-Ref). 131 pacientes analizados (F-ref 47%, 17p- 53%).
- Doce ciclos de CamDex seguidos de mantenimiento o trasplante alogénico.

	17p- recaídos (n = 28)	17p- primera línea (n = 42)	F-ref (n = 61)
RC	4%	24%	3%
RG	79%	98%	70%
SLPm	10 m	31 m	12 m
Neutropenia GIII-IV	32%	24%	66%
Reactivación CMV	33%	60%	43%

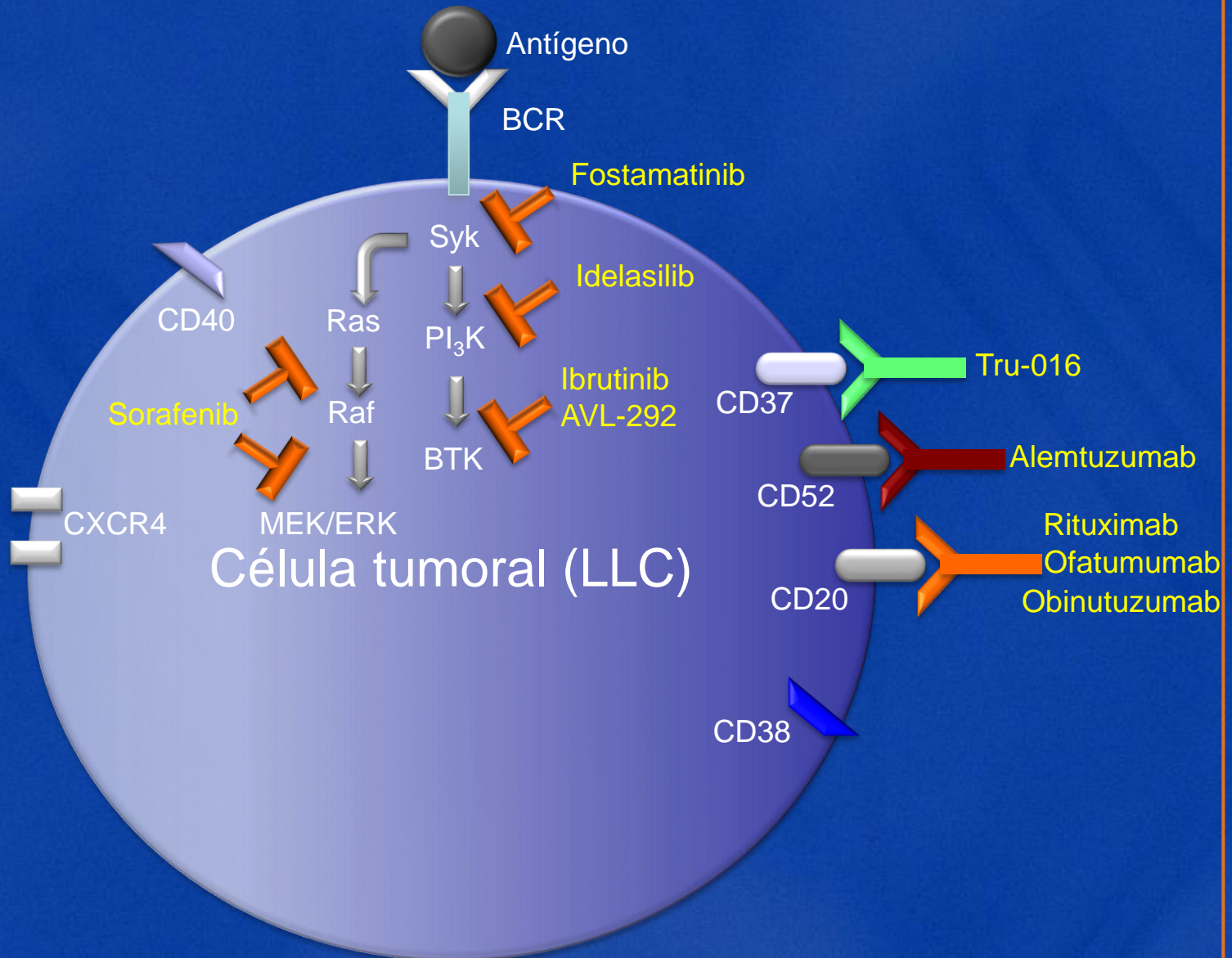
RESPUESTAS MUY FAVORABLES en 1ª línea 17p-

Tru-016 (Anti-CD37)

- Estudio fase Ib, en combinación con bendamustina. 12 pacientes con LLC recaídos/refractarios (1-3 líneas). Dos niveles de dosis (15 y 20 mg/kg).
- Medicación IV, 8 infusiones (1 cada semana), seguidas de infusiones quincenales durante 4 meses. Bendamustina 70 mg/m² días +1 y +2.

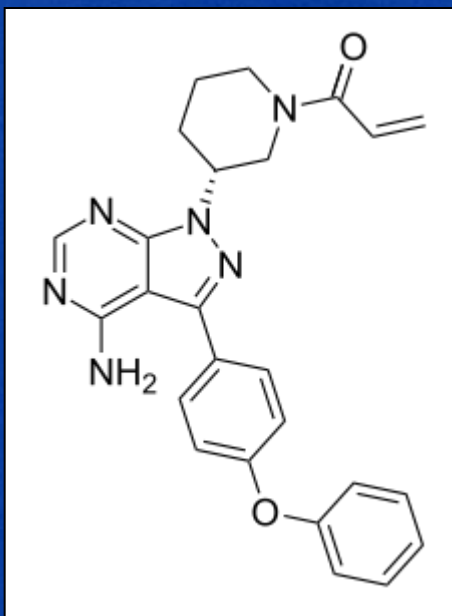
	Benda + Tru-016 (n = 12)
RG (RC)	100% (30%)
Neutropenia GIII-IV	50%
Efectos adversos graves	15%

El tratamiento de la LLC en el futuro



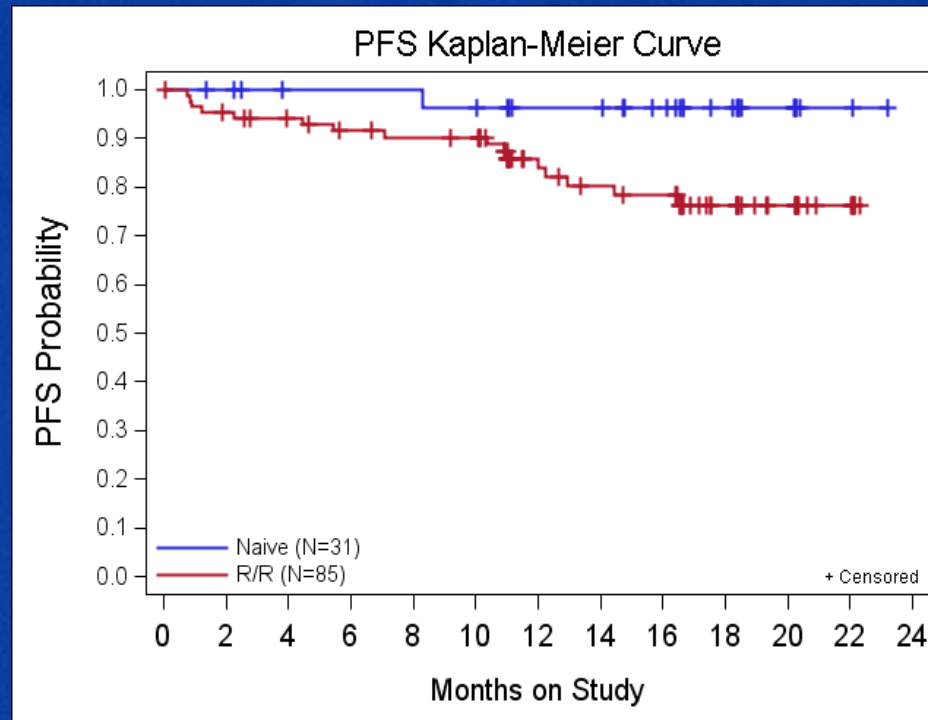
Ibrutinib (PCI-32765)

- Estudio fase Ib-II, en monoterapia. 85 pacientes con LLC recaída/refractaria. Mediana tratamientos previos: 4 (1-12). Cohorte de alto riesgo (17p- ó recaída < 24 meses tras FCR).
- Medicación oral, administración continua.



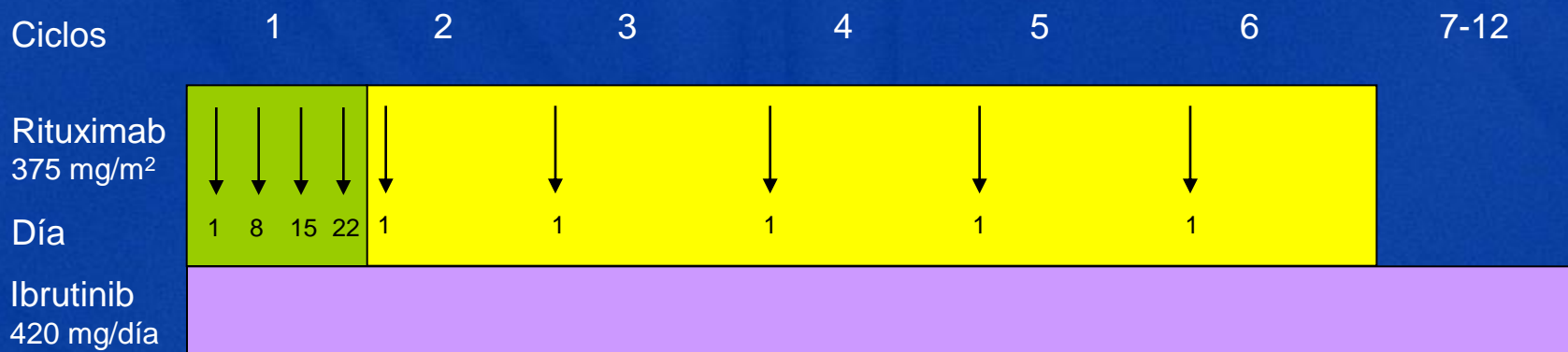
Ibrutinib (PCI-32765)

	Riesgo estándar 420/820 mg (n = 61)	Alto riesgo 420 mg (n = 24)
RG (RC)	67% (3%)	50% (0%)
RG con linfocitosis	87%	79%



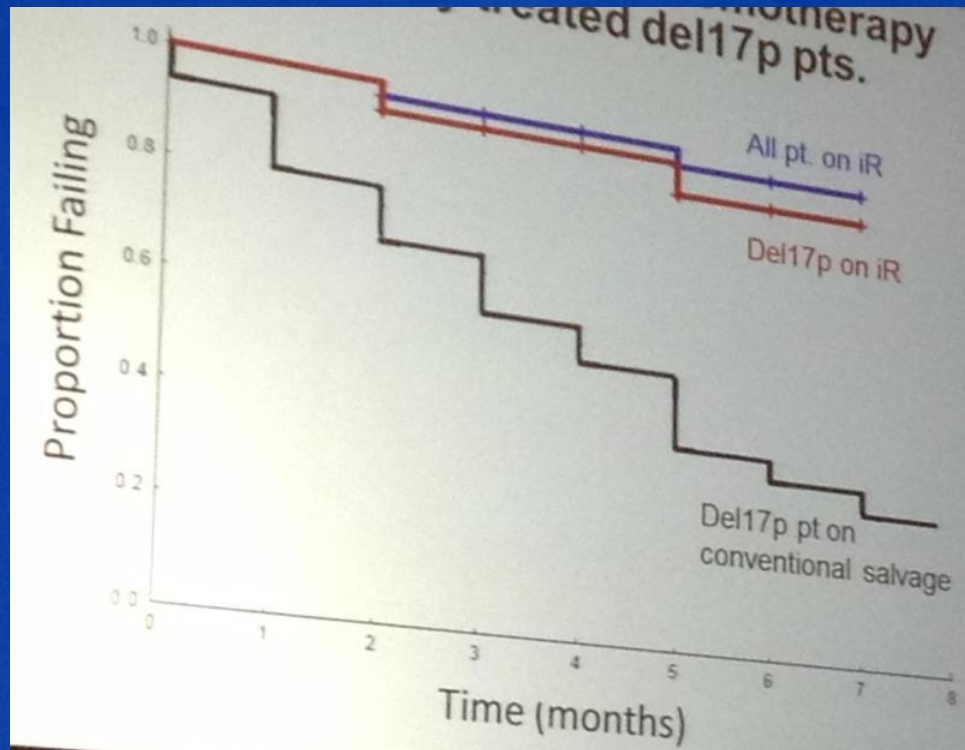
Ibrutinib (PCI-32765)

- Estudio fase II, en combinación. 60 pacientes con LLC recaída/refractaria de **ALTO RIESGO** (17p-, 11q- o recaídas <36 m tras FCR). 17p-: 30%; 11q-: 33%.
- Ibrutinib oral, administración continua. Rituximab semanal (1 mes) y luego mensual (6 meses en total).



Ibrutinib (PCI-32765)

	I+R (n = 20)
RG (RC)	80% (3%)
RG con linfocitosis	88%
SLP a los 6 m	95%
Toxicidad GIII-IV	32%



Cómod, MUY eficaz, ESCASA toxicidad

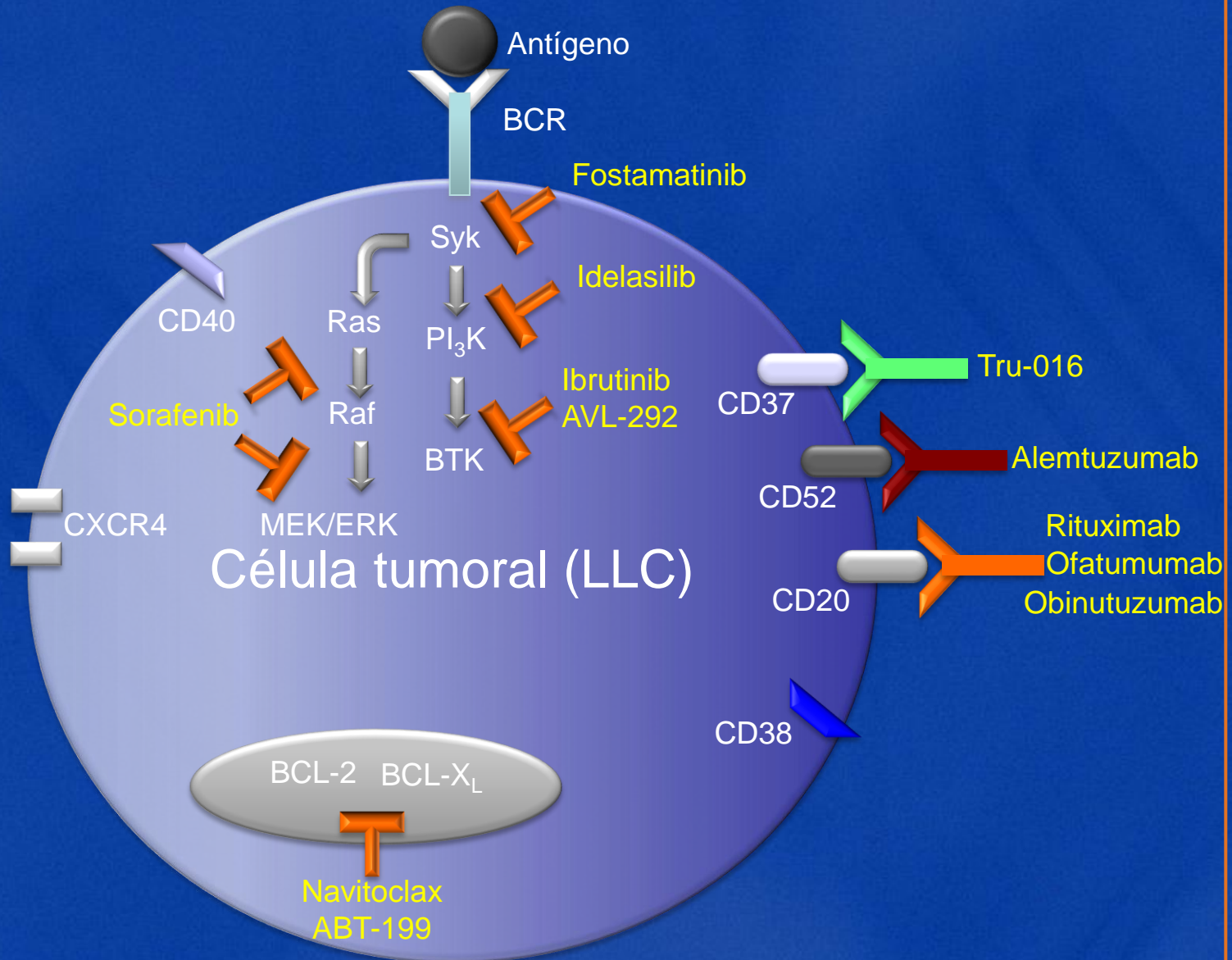
Idelasilib (GS-1101)

- Estudio fase I en combinación con rituximab y/o bendamustina. 51 pacientes con LLC recaída/refractaria. Mediana tratamientos previos: 3. Todos habían recibido rituximab con anterioridad, y el 40% bendamustina.
- Medicación oral, administración continua (150 mg/12 h). Dosis R: 375 mg/m²; dosis B: 90 mg/m² x 2, máximo 6 ciclos (8 en el caso de GR).

	GR (n = 19)	GB (n = 17)	GRB (n = 15)
RG	78%	82%	87%
RG incluyendo linfocitosis	84%	82%	87%
SLP a 1 año	74%	82%	87%
Neutropenia GIII-IV	32%	76%	67%

MAYOR EFICACIA EN COMBINACIÓN, MAYOR RIESGO DE NEUTROPENIA

El tratamiento de la LLC en el futuro



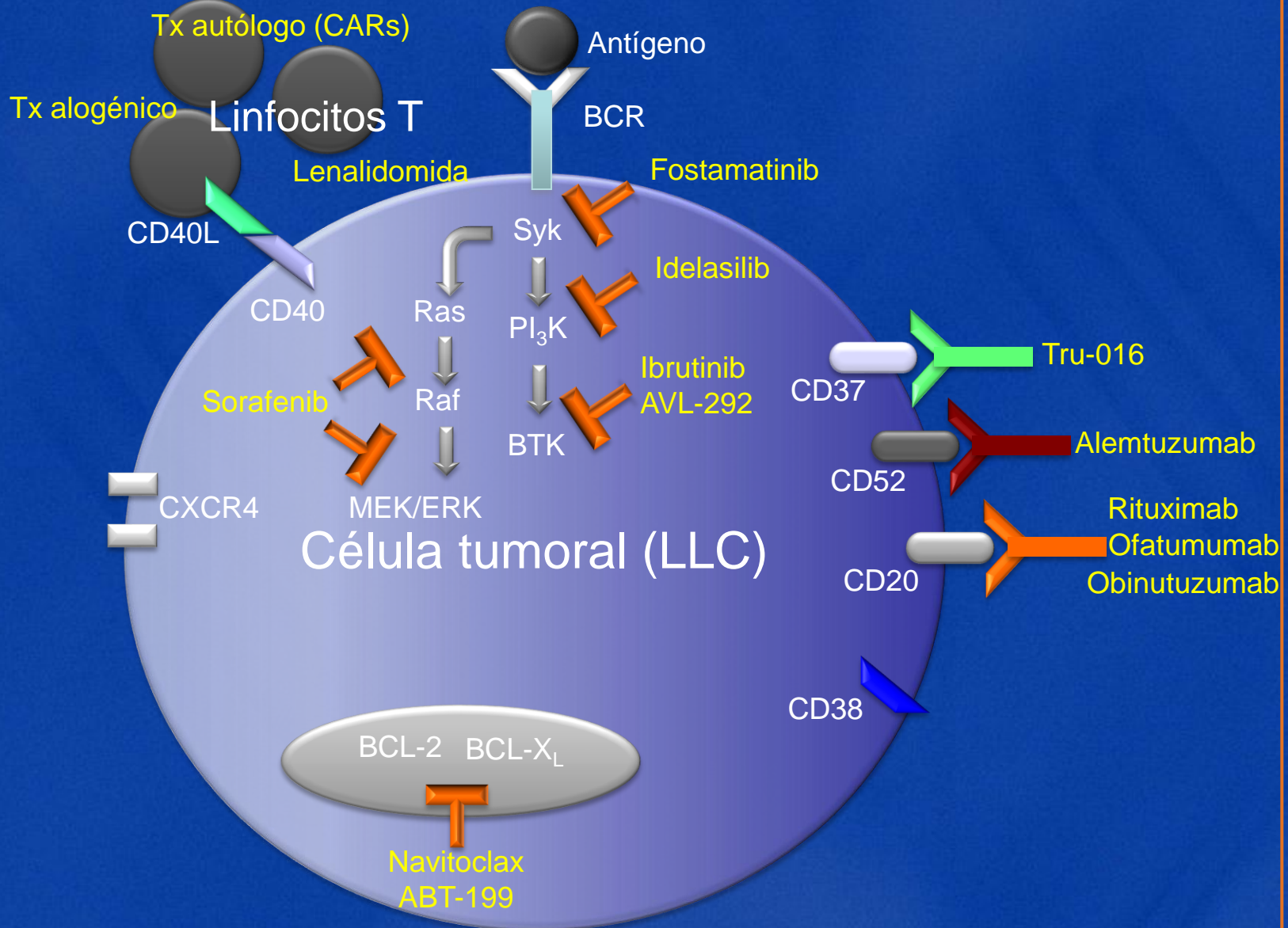
Navitoclax (ABT-263)

- Estudios fase II aleatorizado, navitoclax y/o rituximab. 118 pacientes con LLC no tratada.
- Rituximab semanal (8 dosis) monoterapia vs. R + navitoclax (12 sem) vs. R + navitoclax hasta progresión.

	R	R + N (12s)	R + N
RG (RC)	35% (0%)	55% (0%)	70% (5%)
Toxicidad GIII-IV	-	15% abandonaron el estudio por toxicidad (trombocitopenia)	

Fármaco ABANDONADO por trombocitopenia, desarrollo de ABT-199

El tratamiento de la LLC en el futuro



Lenalidomida en monoterapia (recaídos/refractarios)

- Estudio fase II aleatorizado, comparando 3 dosis de inicio diferentes (5 vs. 10 vs. 15 mg/día).
- Pacientes recaídos/refractarios

	L (n = 51)
RG (RC)	38% (3%)
Mediana SLP	19 m
Neutropenia GIII-IV	41%
Trombocitopenia GIII-IV	24%
Tumor flare GIII-IV	0%

EFICACIA DUDOSA EN MONOTERAPIA

Lenalidomida en combinación (recaídos/refractarios)

- Estudios fase II, en combinación con ofatumumab.
- Dosis inicial lenalidomida 10 mg.

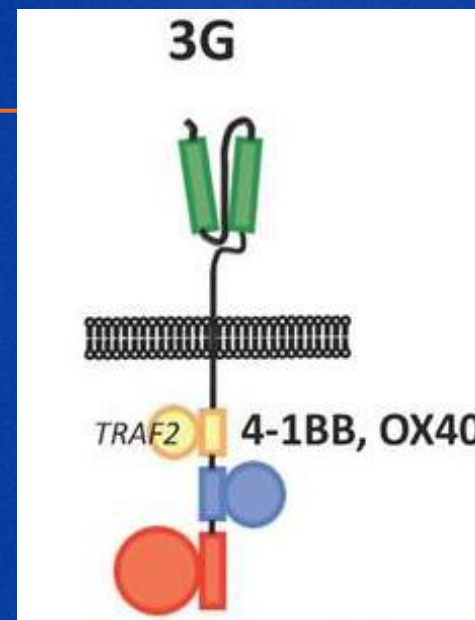
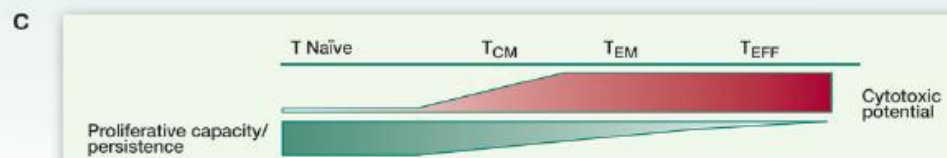
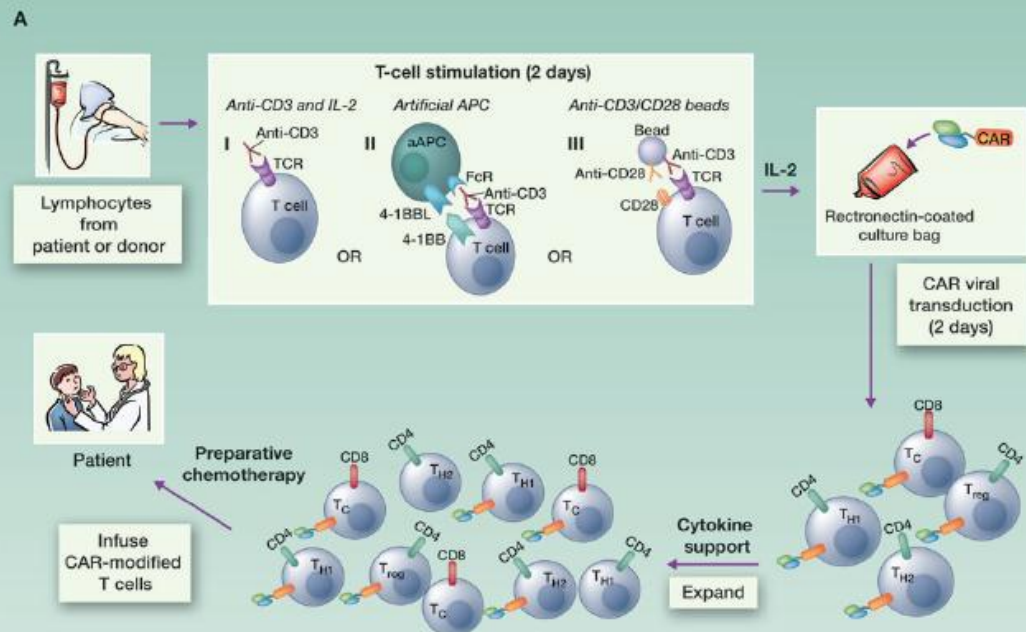
	L + O (n = 34)
RG (RC)	68% (24%)
Mediana SLP	16 m
SG a los 2 años	73%
Neutropenia GIII-IV	53%
Trombocitopenia GIII-IV	12%

Lenalidomida en mantenimiento/consolidación

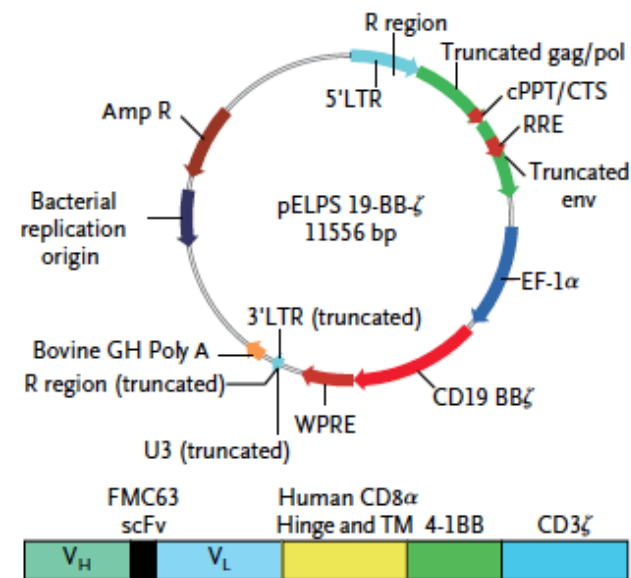
- Estudios fase II, en 34 pacientes recaídos/refractarios que habían alcanzado algún tipo de respuesta tras Benda-R.
- Dosis 5-10 mg/día durante 12 meses.

RG (RC)	65% (18%)
SLP mediana	24 m
SG mediana	28 m
Neutropenia GIII-IV	59%

¿Y qué hay de los CARs?

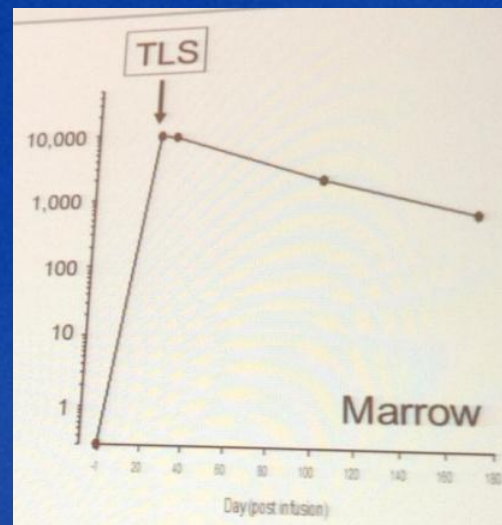
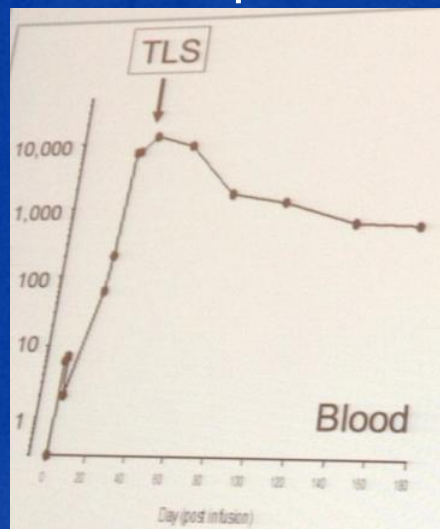


A Lentiviral Vector



¿Y qué hay de los CARs?

- Pacientes sin opciones terapéuticas curativas. N = 10 (17p- 30%).
- RC/RG: 33/78%. Dos de las respuestas completas ya duran > 24 m.
- Todos los pacientes que consiguen RC tienen:
 - Una expansión de las células transducidas de al menos 3 logaritmos.
 - Aplasia de linfocitos B y requerimiento de inmunoglobulinas... **de por vida??**
 - Síndrome de liberación de citoquinas con hemofagocitosis que responde a anti-IL6.



El tratamiento de la LLC en el futuro

