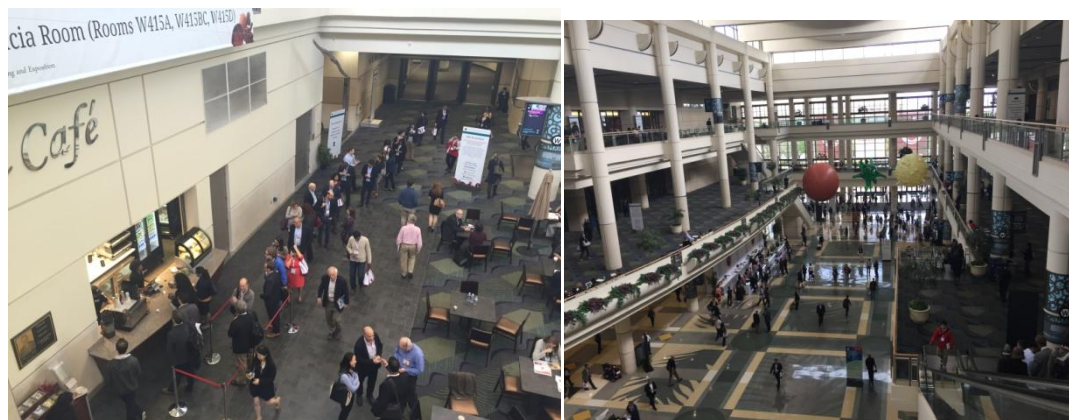


כנס ה-ASH, אורלנדו, 4-8.12.2015

סיכום של שרף גיורא- SHARF GIORA



אבסטרקטים שהוצגו בהרצאה

טיפול במינונים אישיים משתנים של Imatinib בעזרת ניטור רמת התרופה אצל החולה יכולה להגדיל את השיעורים של תגובות מולקולריות בחולים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית. תוצאות סופיות של המחקר אקראי OPTIM

מסקנות
רק 1/3 מהחולים על 400 מ"ג גליבק היו במינון נכון ולא נזקקו למינון גבוה יותר. שני שלישים מהחולים במחקר 'לא נחשפו מספיק לאימטיניב במינון סטנדרטי ועשויים להפיק תועלת מאסטרטגיות אישיות. התאמת מינון מבוססת על פרמקולוגיה הביאה לשיעור גבוה יותר של MMR לאחר 12 חודשים (63% לעומת 37%), שזה מקביל לתוצאות שדווחו בעבר במעבד טירוזין קינאז מהדור השני או בטיפול קו ראשון במינון גבוה של אימטיניב (600-800 מ"ג ליום). התוצאות שלנו עשויות לספק חיזוק רציונאלי להתאמה אישית של המינון באימטיניב ובגרסא הגנרית שלו גם כן, על מנת לייעל את התוצאה עבור כל מטופל

שילוב של dasatinib ופג-אינטרפרון בטיפול בקו ראשון בחולי CML- תוצאות ראשוניות של ניסוי שלב II, של קבוצת ה- CML הצרפתית

מסקנה: IFN-Peg משולב עם dasatinib בקו ראשון בחולי CML-CP מביא לשיעור גבוה של תגובה מולקולרית עמוקה (MR4.5) במהלך השנה הראשונה של הטיפול. התוצאות לאחר 12 חודשים עולות בקנה אחד עם נתונים קודמים של ניסויים של שילוב IFN-Peg, TKI, ויכולים להגביר את היכולת להגיע להפסקת טיפול. גם הסבילות לשילוב הייתה טובה ואחרי שנה 79% מהמשתתפים בניסוי היו עדיין על השילוב.

MMR	DAS+PegIFN (%)	DAS (Dasision)(%)	Difference (%)
M3	8	8	0
M6	53	27	26
M9	66	39	27
M12	82	46	36
MR4.0	DAS+PegIFN (%)	DAS (Dasision)(%)	Difference (%)
M3	3	0	3
M6	20	6	14

M9	38	8	30
M12	48	12	36

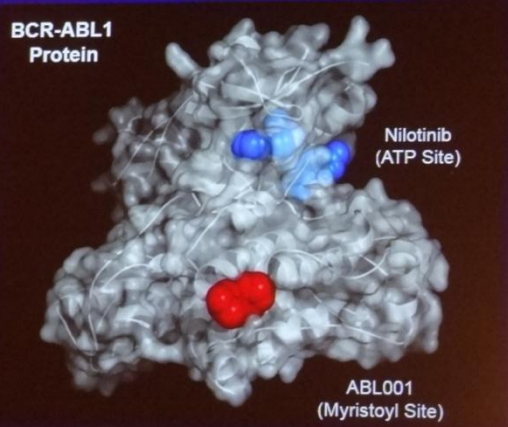
כאבי עצמות ושרירים לאחר הפסקה של טיפול במעכב טירוזין קינאז (TKI): ניסיון של המחקר הצרפתי

מסקנה: 23% מהחולים שהפסיקו TKIs חוו סימפטומים של כאבי הפסקת טיפול ונראה שזה נכון לכל סוגי ה-TKI. גורמים שנצפו כמשפיעים על תופעה זו היו היסטוריה רפואית של כאב או מחלה בפרקים ובעצמות ומשך הטיפול. חולים ורופאים צריכים להיות מודעים וצריכים להיות המלצות לחולים שטופלו הרבה שנים עם היסטוריה של דלקת פרקים.

ABL001, מעכב BCR-ABL, מראה פרופיל בטיחות ויעילות כטיפול יחיד בשלב מחקר 1 של חולים עם CML עם כישלון בטיפול TKI קודם.

ABL001 Is a Potent, Specific Inhibitor of BCR-ABL1 With a Distinct Allosteric Mechanism of Action

- Developed to gain greater BCR-ABL1 inhibition, with activity against BCR-ABL1 mutations conferring resistance to TKIs
- Potential to combine with TKIs for greater pharmacological control of BCR-ABL1



BCR-ABL1 Protein

Nilotinib (ATP Site)

ABL001 (Myristoyl Site)

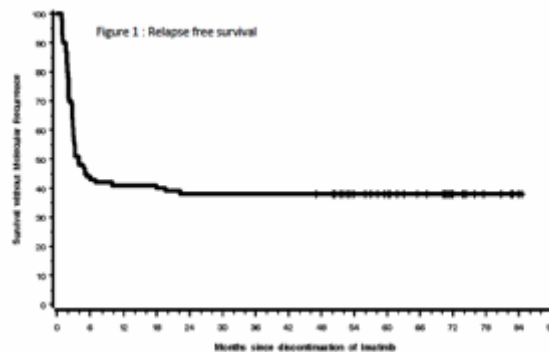
Safety: Adverse Events Suspected of Being Related to Study Drug Occurring in $\geq 5\%$ of Patients (n = 59)

Adverse Event	All Grades, n (%)	Grade 3/4, n (%)
Thrombocytopenia	11 (19)	4 (7)
Neutropenia	9 (15)	4 (7)
Anemia	6 (10)	3 (5)
GI (N/V/D)	17 (29)	0
Arthralgia/myalgia	12 (20)	0
Skin (rash)	10 (17)	0
Fatigue	9 (15)	0
Lipase increase	8 (14)	4 (7)
Headache	8 (14)	0
Pruritus	6 (10)	0
Dry skin	4 (7)	0
Hypophosphatemia	4 (7)	1 (2)
Acute pancreatitis	3 (5)	0

מסקנה: ABL001 מציג פעילות אנטי-סרטנית תלויית מינון מהירה ונסבלת היטב עד כה בתת-קבוצה של חולי CML מטופלים זמן רב ובהרבה תרופות TKI נוספות. התרופה מראה יעילות של עיכוב של קינאז BCR-ABL בטיפול ב-CML. מחקר שלב 1 נמשך בהעלאת מינון. שילוב של ABL001 ונילוטיניב הראה יעילות במניעת התפתחות מוטציות.

מעקב ארוך טווח של ניסוי הפסקת גליבק (STIM1) בחולי לוקמיה מיאלואידית כרוניים

מסקנה: עם חציון מעקב של יותר מ-5 שנים לאחר הפסקת טיפול, מחקר STIM1 עדיין מוכיח כי ניתן להפסיק גליבק בבטחה בחולים עם רמיסיה מולקולרית עמוקה של לפחות שנתיים. חזרת המחלה מתרחשת בעיקר בששת החודשים הראשונים לאחר הפסקת הטיפול. לא נצפו חזרות של המחלה לאחר שנתיים מהפסקת הטיפול. חידוש טיפול בחולים עם הישנות השיג רמיסיה מולקולרית עמוקה כמעט בכל החולים.



יעילות ובטיחות של Radotinib בהשוואה לגליבק בחולי לוקמיה מיאלואידית שלב כרוני שאובחנו לאחרונה: תוצאת ניסוי קליני קוריאני של 12 חודשים שלב 3

מסקנות עם 12 חודשי מעקב, radotinib הדגים שכיחות גבוהה יותר באופן משמעותי ומהירה יותר של רמיסיה ציטוגנטית מלאה

CCyR וגם רמיסיה מולקולרית מג'ורית- MMR מ imatinib בחולים עם אבחנה חדשה של CP-CML. פרופילי הבטיחות של imatinib ו-radotinib היו שונים, ורוב תופעות הלוואי טופלו בהצלחה עם הפחתת מינון אופטימלית. התוצאות של ניסוי זה מראות ש- radotinib יכול להיות אחד מהטיפולים הסטנדרטים לחולה חדש שמאובחן עם CML.

מאמרים שהוצגו בפוסטרים

שינויים בפרמטרי מטבולית עצם תחת Imatinib טיפול בילדים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית

מסקנה: ילדים עם CML תחת טיפול imatinib יכולה לגרום עיכוב של הפעילות 'osteoclasts על ידי imatinib וגורמת לירידת ערך גידול אורך. זה עולה בקנה אחד עם התצפיות הקליניות שכאב שלד עלול להיות חמור תחת טיפול TKI אבל בדרך כלל נעלם בסוף השנה הראשונה. שינויים גרמיים אלה מחייבים מעקב צמוד בילדים מתחת לחשיפת TKI לטווח ארוך.

לעבור לקו הבא של טיפול בילדים ומתבגרים עם CML מטופלים ב- Imatinib: ניסיון של הרישום הבינלאומי לכונית לוקמיה מיאלואידית בילדים ומתבגרים

מסקנה: כישלון טיפול הוא הסיבה העיקרית למעבר לטיפול קו שני בילדים ובני נוער שטופלו בקו ראשון ב- imatinib. יעילות של טיפול קו השני עדיין טעונה שיפור.

ניתוח ביניים של מחקר פרוספקטיבי רב מרכזי יפני בלוקמיה מיאלואידית כרונית בילדים בשלב כרוני

מסקנה: קו ראשון TKI מהדור השני היה יעיל יותר מאשר imatinib להמרצת תגובה מולקולרית גם ב-CP-CML בילדים, כפי שדווח במבוגרים CP-CML. הפסקת TKI לאחר השיג CMR היא אסטרטגיה רצויה במיוחד לילדים ולבני נוער. לפיכך, בהתחשב בגורמי פרוגנוזה, כולל גיל וספירת WBC, יש להתייחס אל ילדים חולי CML עם פרוגנוזה גרועה על ידי טיפול ב- TKI מהדור השני ולא imatinib כטיפול קו ראשון.

שינויים בכרומוזומים נוספים בפילדלפיה כרומוזום-שלילי שמופיעים במהלך טיפול עם imatinib, dasatinib, Ponatinibi Nilotinib בחולים חדשים עם אבחון לוקמיה מיאלואידית כרונית

סיכום
הם אירועים נדירים ובעיקר חולפים המופיעים במהלך הטיפול של CML עם TKIs. שינויים אלה אינם משפיעים על תגובות או תוצאות קליניות, ללא קשר לאיזה TKI מטפלים. קבוצה קטנה של חולים עם חוסר בכרומוזום 7- עלולה לפתח AML או MDS.

PEG אינטרפרון בשילוב עם Nilotinib כקו ראשון בטיפול בחולים עם CML (נילופג) בשלב כרוני שאובחנו לאחרונה. תוצאות של 4 שנות מעקב

סיכום
למרות רעילות נוספות אסטרטגיה של השילוב של nilotinib ו-IFN-Peg במהלך השנה הראשונה גורם שיעור גבוה מאוד של תגובות מולקולריות עמוקות עמידות (MR4.5 ו-MR4) שיכול להציע הפסקת טיפול TFR למספר גדול יותר של חולים. נכון להיום, אין תופעות לוואי חמורות שהתרחשו עקב השילוב. עם זאת, כדי לאשר תוצאות מבטיחות אלה נדרש מחקר אקראי בשלב III של נילוטניב מול ניוטיניב עם אינטרפרון פג

תגובה מולקולרית מוקדמת (EMR) עם טיפול קו ראשון היא מנבא משמעותי לרמות BCR-ABL נמוכות לטווח ארוך בחולי CML עם כרומוזום פילדלפיה חיובי בשלב כרוני

מסקנה: חולים עם CML, שהשיגו EMR לאחר התחלת טיפול TKI בקו ראשון הראו סיכויים גבוהים יותר להשגת תגובות מולקולריות והישרדות בטווח הארוך. המודל שלנו גם מוכיח כי השגת EMR קשור באופן מובהק עם רמות BCR-ABL

נמוכות יותר לאחר שנה אחת. תוצאות אלו מוסיפות לראיות המצטברות מניסויים רבים, שיש לשאוף להשגת תגובה מוקדמת לטיפול ב-TKI כדי להבטיח השגת תגובה אופטימלית בטווח הארוך.

בחולים מבוגרים מאוד בשלב כרוני של CML המטופלים בגליבק: אין השפעה של תרופות נוספות שהם נוטלים למחלות אחרות על השגת תגובה ציטוגנטית מלאה.

לא נמצא כל קשר מובהק בין מספר התרופות שנוטלים חולים מבוגרים מאד אלו במקביל, בסוגי טיפול כמו להורדת לחץ דם או סטטינים, ושיעור CCyR אחרי 6 או 12 חודשים טיפול. למרות שישנן כמה אינטראקציות בינתרופתיות ידועות מדווחות בין imatinib וחלק מהתרופות שנבדקו לא נמצאה השפעה על שיעור תגובה ציטוגנטית בקבוצת חולים זו. ואכן, התוצאות אלו מאשרות את הבטיחות והיעילות של טיפול באימטיניב גם בחולי CML מבוגרים מאוד.

יתכן שחולים עם CML לא ירצו להפסיק את הטיפול בטירוזין קינאז

מסקנות: למרות שידוע כבר שבחלק מחולי CML שהשיגו תגובה מולקולרית עמוקה מאד ניתן להפסיק טיפול בהצלחה, בסקר חולים זה שנערך בארה"ב רק 42% מחולי CML היו מוכנים להפסיק את הטיפול ב-TKI. הסכמת חולים להפסיק טיפול TKI נעה בין 26% ו-60% בהתאם לשיעור ההצלחה הנתפס וסיכונים של הישנות ותמותה. כל תוכניות ותחזיות של רופאים במתן טיפולים אגרסיביים יותר להשגת אפשרות להפסיק טיפול והשגת יתרונות כלכליים הטבות חייבות לקחת בחשבון את חששות והעדפות המטופלים.

תוצאות של חולי CML בשלב הכרוני שאובחנו לאחרונה ב-CML, והועברו לטיפול באימטיניב לאחר השגת תגובה אופטימלית בעזרת תרופות TKI מדור שני.

ניתוח רטרוספקטיבי זה מראה כי אימטיניב יכול להנתן בצורה בטוחה ויעילה אחרי השגת תגובה אופטימלית לתרופת TKI מדור שני. אחרי 20 חודשי מעקב, כל החולים הראו ירידה מתמשכת ברמת ה-BCR-ABL שלהם ללא איבוד של תגובה מולקולרית או התקדמות של המחלה. אסטרטגיה של התחלת טיפול בקו ראשון עם תרופת TKI מדור שני להשגת תגובה מהירה ועמוקה ולאחר מכן מעבר לטיפול תחזוקתי באימטיניב שווה הערכה במחקר פרוספקטיבי.

השגת תגובה מולקולרית עמוקה על ידי טיפול ב-TKI מהדור השני יכולה להוביל להפסקת טיפול.-מחקר יפני

מסקנות: בקבוצה שלנו, שיעור ההישנות לאחר הפסקת TKIs היה נמוך יותר בקרב חולים שקיבלו TKI מהדור השני לתקופה ארוכה יותר. הדבר יכול להצביע שהשגת תגובה מולקולרית עמוקה יותר עשויה להיות חשובה יותר משמירת CMR במשך זמן רב כאשר מנסים להפסיק טיפול ב-TKI. העובדה שרוב ההישנויות של המחלה לאחר הפסקת TKIs התרחשו 3 חודשים לאחר הפסקת TKIs מדגישה את החשיבות של הצורך בניטור מולקולרי זהיר לאחר הפסקת TKIs.

פגיעה באיכות-החיים בחולים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית: תוצאות של מחקר גרמני

מסקנות: במחקר זה, נשים מטופלות בגליבק הראו פגיעה גדולה יותר באיכות החיים, בתפקוד, מבחינה רגשית, ותפקוד פיזי בהשוואה לגברים. בהתחשב בכל 858 חולי ה-CML במחקר, איכות החיים שלהם הייתה נמוכה באופן משמעותי בכל קנה המידה בהשוואה לאוכלוסייה הגרמנית הבריאה. אותן התוצאות נצפו לקבוצות של חולים המטופלים באימטיניב 400 מג לפחות 7 שנים או חולים שעברו השתלת מיח עצם אחרי 7 שנים מההשתלה. פגיעה באיכות החיים נותרה בעיה עבור החולים בטווח הרחוק הנמצאים בטיפול TKI לטווח ארוך וגם בחולים הנמצאים שנים רבות אחרי השתלת מיח עצם.

מעכבי טירוזין קינאז ב-CML: סקירה שיטתית ומטה-אנליזה על הסיכון לאירועי לב וכלי דם, תגובה מולקולרית והישרדות

Dasatinib, ponatinib nilotinib גורמים לעליה באירועי לב וכלי דם. בעוד שאין ספק שתרופות דור שני ושלישי אלו מביאות לתגובה מולקולרית עמוקה ומהירה יותר, לא הוכח עד כה שהן מעלות את ההישרדות הכוללת לאחר שנה. נדרשים מחקרים חדשים במינונים שונים בכל תרופות ה-TKI כדי להגדיר את משטר המינון שישפיק את פרופיל תועלת-הסיכון הטוב ביותר. ניטור התגובה ברמת הפרט עשוי להיות בעל חשיבות עליונה כדי להפחית את הסיכון של אירועי לב וכלי דם תוך שמירה על התועלת בהשגה של תגובה מולקולרית עמוקה.

השימוש בסטטינים משפר סיכוי להשיג MR4.5 בחולי CML בשלב כרוני בעקבות טיפול באימטיניב ללא קשר למאפיינים קליניים אחרים כולל גיל של החולים

השימוש בסטטינים משפר את הסיכוי להשיג תגובה מולקולרית עמוקה יותר לאחר טיפול באימטיניב בחולי CML בשלב הכרוני. בניתוח שלוקח בחשבון משתנים קליניים, אנו מאשרים כי ללא תלות בגיל או משתנים קליניים אחרים, השימוש

בסטטינים יכול לשפר את התגובה המולקולרית לעמוקה יותר לאחר הטיפול באימטיניב. גישה זו של אימוץ שימוש בסטטינים בטיפול ב-CML עלולה להגדיל את החלק של חולים שיהיו פוטנציאל להפסקת טיפול.

נתונים מהעולם האמיתי על יתר לחץ דם ריאטי שנגרם כתוצאה משימוש בדסטיניב

מסקנה: יתר לחץ דם ריאטי כתוצאה משימוש בדסטיניב - נראה שהוא הפיך עם ההפסקה ו / או שינוי הטיפול. זה נראה סביר לעבור ל-TKI אחר. לחולים בקבוצה שלנו היו תגובות טובות לשינוי מינון והפסקת התרופה ולא היה צורך לטפל באף אחד מהמקרים בתרופות ליתר לחץ דם ריאטי. למרות שתופעה זו מוגדרת כתופעת לוואי או סיבוך מאוחר, זיהינו מקרים גם לאחר 2 חודשים של חשיפה לדסטיניב. רופאים וחולים צריכים להיות מודעים לסיבוך זה. ולבצע הערכת תפקוד לב-ריאה שגריתית לפני ו / או במהלך טיפול בחולים עם דסטיניב.

עישון הוא גורם מנבא להישרדות בלוקמיה מיאלואידית כרונית

עישון הוא גורם פרוגנוסטי שלילי גם בעידן של TKIs. לא נמצאה השפעה ישירה של עישון על טיפול TKI, למשל על שיעורי הפוגה מולקולריים.

מקרים מצטברים גבוהים יותר של התקדמות לשלב מואץ ומשבר בלאסטי מצביעים על כך שהסתברויות ההישרדות הנמוכות של מעשנים הן לא רק התוצאה של תמותה הקשורה לעישון, לדוגמה ריאות ומחלות לב וכלי דם. עישון הוא לעתים קרובות קשור למצב סוציו-אקונומי נמוך ואורח חיים לא בריא בכלל. משתנים אלה עשויים לתרום לתמותה גבוהה יותר של מעשנים. התוצאות שלנו מראות כי יש לעודד חולי CML לא לעשן ולקבל תמיכה נאותה להפסיק לעשן.

ולסיום משהו משלנו-

האפקט של דבקות -עידוד התערבויות על היצמדות לטירוזין קינאז בלוקמיה מיאלואידית הכרונית: מחקר של אבי לידר מבילינסון בשיתוף העמותה

מבוא: אי הצמדות לנטילת תרופות TKIs מעכבי טירוזין קינאז מתרחשת בכ-30% מחולי לוקמיה מיאלואידית כרונית (CML) והיא קשורה ישירות לתוצאות שליליות של הטיפול. אין כמעט מידע על התערבויות לשיפור דבקות ב-CML. **מטרה:** להעריך את היעילות של התערבות רבת שלבים בשיפור הצמדות לטיפול ל-TKIs ב-CML. **שיטות:** יזמנו מחקר פיילוט פרוספקטיבי ב-4 מרכזים רפואיים על התערבות בדבקות לטיפול ב-CML. חולים יכלו להצטרף לניסוי אם הם קיבלו לפחות 3 חודשים של imatinib, nilotinib או dasatinib ל-CML. ללא קשר לקו טיפול או משך הטיפול. דבקות TKI הוערכה עבור 7.5 חודשים באמצעות ניטור אלקטרוני עם MEMS. בהמשך תכננו התערבות מחקרית לטיפול בחסמים ידועים לדבקות TKI ב-CML תוך שימוש ברכיבים עם יעילות מוכחת בשיפור הצמדות לטיפול במחלות כרוניות. המרכיבים העיקריים היו: טכניקות שינוי התנהגותיות; ראינות מוטיבציה; והסברים על ידי נציג עמותת חולי CML, אחות ועוד.

תוצאות: בין 2013 ו-2014, גויסו 55 חולי CML, גיל חציוני, 60.5 שנים; מטופלים ב- imatinib (59%), nilotinib (18%) או dasatinib (23%). גורמי הסיכון לאי הצמדות לטיפול לפני ההתערבות היו: אי חברות בקבוצת חולי CML, גר לבד וטיפול קו 3.

ההתערבות הביאה לשיפור של 1.45% בהצמדות של כל קבוצת המחקר לנטילת התרופות.

מסקנה: ההשפעה של ההתערבות היא צנועה אך משמעותית מבחינה סטטיסטית, וגבוהה יותר בקבוצת החולים שאינם חברים בעמותת חולי CML. במקביל, מחקר זה מראה את חוסר התוחלת ובזבוז משאבים פוטנציאלי בניסיון לשפר את הדבקות בקבוצה הגדולה של החולים שההצמדות שלהם גבוהה מאד ללא גורמי סיכון. מחקר הפיילוט שלנו מספק הוכחה של קונספט שניתן לשפר הצמדות לטיפול של חולי CML על ידי התערבות רב שלבית מדורגת, וכי סדר הגודל של שיפור גבוה יותר בתת-קבוצות בסיכון. קבוצות אלו צריכה להיות מזהות.