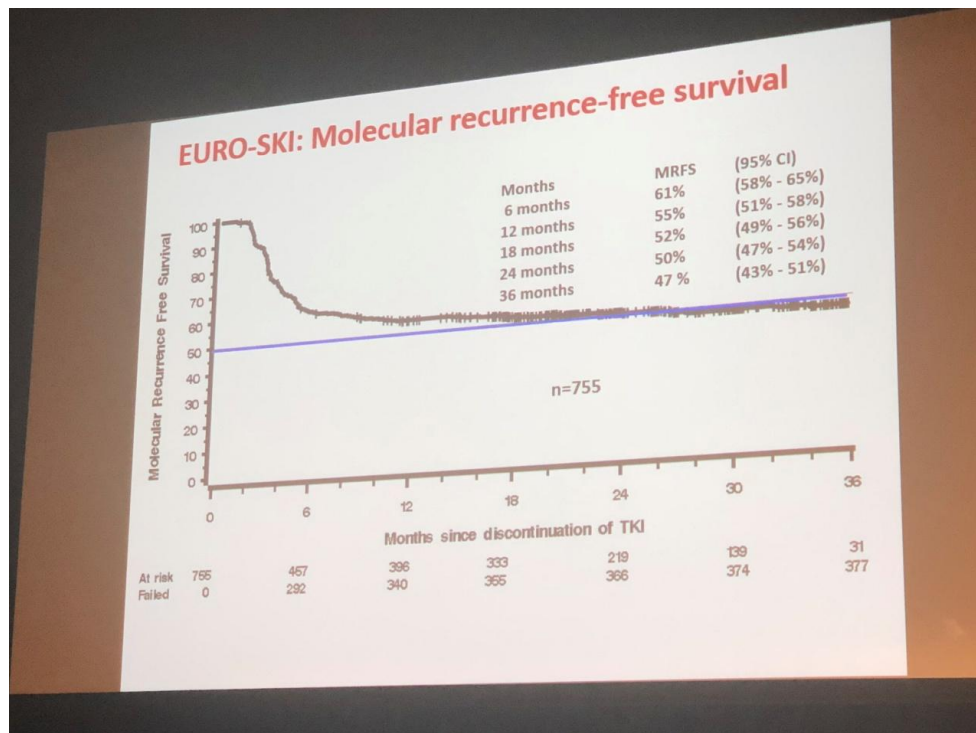


ASH 2017 - הפסקת טיפול לחולי CML שלא במסגרת ניסויים קליניים

שרף גיורא ויאן גייסלר- עמותת הגג של CML העולמית



כמו בשנים קודמות, הפסקת הטיפול במעכבי טירוזין קינאז (TKIs) היה נושא שנדון רבות ובהרחבה בכנס ה-ASH השנה. נתונים חדשים על ניסויים כמו EURO-SKI, DASFREE ואחרים מדגישים את ממצאי הניסויים הקודמים כמו ה-STIM ומגבירים את הוודאות לגבי בטיחות הפסקת הטיפול בסביבה מבוקרת, עם ניטור ומעקב איכותיים ומבוקרים היטב. עדיין קיימת עדיין אי-ודאות לגבי גורמים שעשויים לחזות האם המטופל יוכל להפסיק את הטיפול בהצלחה או לחוות הישנות של המחלה המוליכה לטיפול חוזר. אין עדיין בהירות לגבי המנגנונים הביולוגיים, מדוע חלק מהחולים יכולים להפסיק טיפול בהצלחה בעוד שאחרים אינם מסוגלים.

ניסויים גדולים מתמשכים כמו EURO-SKI יספקו הרבה תשובות, אבל בגלל שיש הרבה ביקוש מצד חולים להפסקת הטיפול בעוד שיש רק מספר קטן של ניסויים שעדיין מגייסים, הפסקת הטיפול מתרחשת כיום ברובה מחוץ למסגרת של ניסויים קליניים על ידי הרופאים המטפלים עם המטופלים. כפי שהוכח בנתונים שהוצגו בכנס ASCO ביוני 2017, על הפסקת טיפול בחולי CML בארה"ב, הדבר עלול להוביל גם לפרקטיקה קלינית גרועה כאשר הדרישות והסיכונים הפוטנציאליים לא נלקחים ברצינות. כדי לספק יותר ודאות על הדרישות, אנו מתחילים לראות המלצות שונות על הדרך הנכונה והבטוחה להפסקת טיפול, אבל הם מבוססים על נתונים מניסויים מוקדמים שהחלו לפני יותר מ-10 שנים.

ניסינו לסכם עבורכם את מה שההמלצות המעודכנות כוללות.

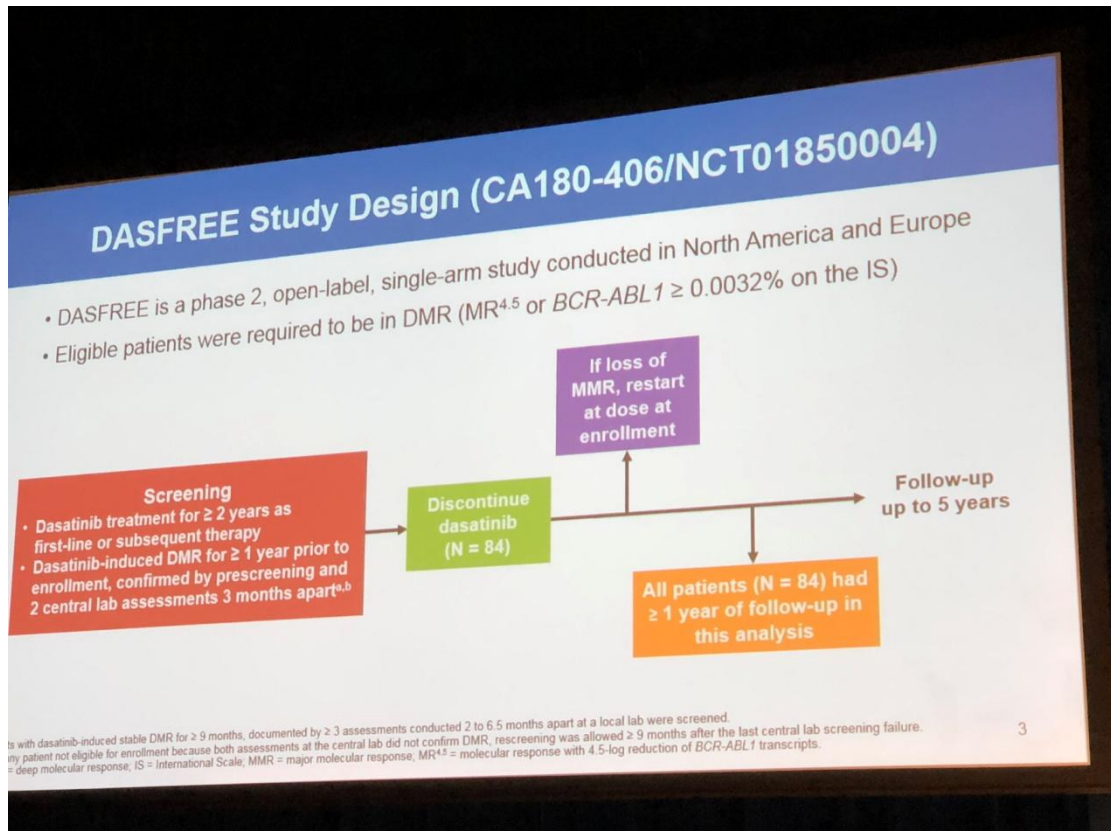
יורו-סקי: ככל שהתגובה המולקולארית העמוקה (MR4) ארוכה יותר, כך הסיכוי להפוגה ללא צורך לחידוש טיפול גבוה יותר.

סוזאן סוסל מבית החולים מנהיים בגרמניה הציגה נתונים ממחקר ה-EURO-SKI, אותו היא מרכזת. מחקר זה הוא המחקר הגדול ביותר על הפסקת טיפול שנערך אי פעם והוא גייס 868 מטופלים שהפסיקו טיפול TKI בתגובה מולקולארית עמוקה של לפחות MR4. במסגרת כל המחקרים של הפסקת טיפול שהתקיימו עד היום בכל העולם, יותר מ-2500 מטופלים הפסיקו את הטיפול ב-TKI. רמיסיה ללא טיפול (TFR), ניתנת להשגה עבור 40-55% מהחולים לאחר שהם הפסיקו את הטיפול בתגובה מולקולארית עמוקה (לפחות MR4, BCR-ABL מתחת ל-0.01%) לאחר מספר שנים של טיפול TKI. אצל כ-9 מתוך 10 חולים שלא הצליחו ומאבדים את התגובה המולקולארית של MMR (מעל 0.1%), ונאלצים לחדש את הטיפול, זה קורה בתוך 6 חודשים לאחר הפסקת הטיפול. הניסויים הנוכחיים מנסים לזהות גורמים פרוגנוסטיים שיאפשרו לחזות את הסבירות שחולה בודד יישאר במצב של רמיסיה לאחר הפסקת הטיפול.

פרופ' סוסל הציגה את הניתוח העדכני ביותר לנתוני ה-EURO-SKI. קריטריוני ההכללה במחקר אקדמי עצמאי זה, החולים היו צריכים להיות בטיפול של TKI מכל סוג שהוא במשך 3 שנים לפחות ולהיות בתגובה מולקולארית עמוקה (MR4) למשך שנה לפחות. החולים היו צריכים לחדש את הטיפול אם ה-PCR שלהם עלה מעל 0.1% (MMR) BCR-ABL. 868 חולים גויסו. 47% מהחולים נשארו במצב של רמיסיה ללא טיפול לאחר 36 חודשים מהפסקת הטיפול. למרות ש-9 מתוך 10 חידושי טיפול התרחשו במהלך ששת החודשים הראשונים לאחר הפסקת הטיפול, היו חולים שנאלצו לחדש טיפול גם אחרי ששת החודשים הראשונים והיו איבודי תגובה גם 36 חודשים לאחר הפסקת הטיפול. להבדיל מניסוי ה-STIM הצרפתי הראשון של דר מהון, שם הוצג קו אופקי ישר ללא איבודי תגובה אחרי כ-20 חודשים, ביורו-סקי נראה שאיבודי תגובה יכולים לקרות גם הרבה זמן אחרי הפסקת הטיפול. בדיון, רופא סקנדינבי אחד אפילו הזכיר הישנות מאוחרת של אחד מחוליו שהפסיק טיפול אחרי יותר מ-5 שנים. משמעות הדבר היא כי ניטור ובדיקות PCR של חולים שמפסיקים טיפול יידרש לכל אורך חיי המטופל.

המודל הפרוגנוסטי של היורו סקי ישים עד כה על 448 מטופלים בלבד מתוך ה-868 שגויסו לניסוי. קבוצת הסיכון בזמן האבחון (למשל ניקוד SOKAL), סוג ה-TKI בשימוש, עומק התגובה המולקולארית מתחת ל-MR4 לא השפיע על שיעור ההצלחה. היסטוריה מוקדמת של המטופל של תגובה תת-אופטימלית או עמידות לטיפול ב-TKI הפחיתה את ההסתברות להצלחת הפסקת הטיפול והשגת רמיסיה ללא טיפול. חשוב יותר, משך הטיפול ומשך התגובה המולקולארית העמוקה לפני הפסקת הטיפול, השפיעו על שיעור ההצלחה: ככל שהטיפול ב-TKI ומשך התגובה העמוקה-MR4 ארוכים יותר, כך ההסתברות להישאר ללא טיפול תהיה גבוהה יותר. מעניין לציין כי ההסתברות להישאר ברמיסיה לאחר הפסקת הטיפול עלתה ב-3% לכל שנה בה החולה היה בהפוגה של MR4, בעוד שהשפעה של משך שנות הטיפול ב-TKI היה נמוך בהרבה (1% בשנה). התוצאות הטובות ביותר להפסקת טיפול באימטיניב הושגו אם למטופלים היו לפחות 5.8 שנים של טיפול באימטיניב ולפחות 3.1 שנים של תגובה מולקולארית עמוקה - נתונים דומים עבור דסטיניב ונילוטניב טרם נבדקו. בנוסף, ההיסטוריה הקודמת של המטופל של תגובה תת-אופטימלית או עמידות לטיפול ב-TKI הפחיתה גם את הסיכוי להשגת הפוגה ללא טיפול מוצלחת וארוכה.

הפסקת טיפול אחרי ספריסל- Dasatinib: המחקר DASFREE



דר' ניל שאה מסאן פרנסיסקו, הציג את נתוני המעקב של שנה אחת מניסוי ה-DASFREE, כאשר הפסקת הטיפול בספריסל נעשתה בתגובה מולקולרית עמוקה (MR4.5 (BCR-ABL) נמוך מ-0.0032%, כך שבניסוי זה קריטריון ההפסקה מחמיר יותר מזה שביורו סקי שהיה (MR4). החולים היו צריכים להיות על טיפול בדסטיניב לפחות שנתיים (שנה פחות מאשר ביורו סקי) ותגובה מולקולארית עמוקה לפחות שנה אחת (כמו ביורו סקי). המטופלים גם היו צריכים לחזור לטיפול כשאיבדו את ה-MMR.

44% מהחולים בניסוי קיבלו את הדסטיניב כטיפול קו ראשון, כל החולים האחרים קיבלו אותו לאחר שפיתחו עמידות או אי סבילות לטיפול TKI קודם. שיעור ה-TFR (רמיסיה ללא טיפול) אחרי שנה עמד על 48% - 54% בקרב מטופלי הקו הראשון ו-43% עבור החולים שהיו על דסטיניב כטיפול שני או יותר. חציון משך הפסקת הטיפול לאובדן MMR היה 4 חודשים (טווח בין 1-16 חודשים). כל החולים שנאלצו להתחיל מחדש את הטיפול חזרו במהירות ל-MMR לאחר טיפול חוזר (חציון הזמן להחזרת MMR היה 1.9 חודשים), 90% חזרו לפחות ל-MR4.5. במונחים של גורמים פרוגנוסטיים, לגיל, מין, משך ה-TKI הקודם, קו טיפול קודם, קבוצת סיכון לפי סוקל לא היתה כל השפעה על ההצלחה של הפסקת הטיפול. 9.5% מהחולים הראו תסמיני גמילה של כאבי עצמות ושרירים, ורוב האירועים נפתרו ללא התערבות רפואית.

ד"ר שאה סיכם כי המחקר DASFREE תומך בכדאיות של הפסקת הטיפול בתגובה מולקולארית עמוקה בטיפול בדסטיניב קו ראשון.

נתוני מעקב של 8 שנים של מחקר ה- TWISTER STOP מאוסטרליה:
בחולים עם רמיסיה ללא טיפול ארוך טווח, מספר תאי CML שירים עשוי
לקטון עוד יותר



ד"ר טים יוז מאוסטרליה הציג את נתוני המעקב ארוכי הטווח של מחקר TWISTER, אשר גייס 40 מטופלים שטופלו בגליבק בשנת 2006. כפי שדווח בשנים קודמות, 42.7% מהחולים נשארו במצב של רמיסיה ללא טיפול חציון של 8.6 שנים (טווח 5.8-10.8 שנים). בפוסטר שהציג דר יוז השנה, הא תאר את הדינמיקה של מחלה שירית מינימלית (MRD) לאורך זמן ב-6 חולים ב-TFR, תוך שימוש ב-gDNA PCR רגיש מאוד, המסוגל לזהות BCR-ABL עד לרמה של MR6. בחולים אלו, רמת המחלה השירית ירדה מחציון של MR5.3 לחציון של MR6 בשלוש השנים האחרונות, כך שהייתה ירידה בתאי לוקמיה גם לאחר הפסקת הטיפול באימטיניב. החוקרים משערים כי זה יכול להיות בגלל מוות של תאי CML בגלל חוסר היכולת של תאי אלו לחדש את עצמם.

תוצאות ביניים של ניסוי קנדי בהפסקת טיפול שנייה בחולים שנכשלו
בהפסקה ראשונה אחרי אימטיניב- בעזרת דסטיניב.

ניסוי נוסף מעניין של TFR מקנדה. 118 חולים אשר נטלו את אימטיניב במשך 3 שנים לפחות והיו MR4.5 למשך שנתיים לפחות, הפסיקו את הטיפול. החולים שאיבדו את הרמיסיה המולקולרית והתחילו טיפול הועברו לדסטיניב. אחרי שהשיגו תגובה מולקולרית טובה, הם הפסיקו את הדסטיניב. מטרת ניסוי זה היא לבחון האם טיפול בדסטיניב והשגת תגובה מולקולרית עמוקה יותר, יכולים לאפשר הפסקת טיפול שנייה למטופלים שנכשלו אחרי הפסקת טיפול באימטיניב.

שיעור ה-TFR תוך שימוש ב-MMR כקריטריון לחדוש טיפול היה 66.6% אחרי 12 חודשים מהפסקת הטיפול באימטיניב. מתוך 41 מטופלים שאיבדו תגובה מולקולרית, כיום 40 נמצאים בטיפול על דסטיניב.

יש קורלציה חזקה מאד בין הצלחת הפסקת הטיפול באימטיניב עם משך הזמן שהמטופל טופל באימטיניב לפני הפסקת הטיפול, וגם למשך הזמן שהמטופל היה ברמיסיה מולקולרית עמוקה של MR4 או MR4.5. בקבוצת החולים שהיו על אימטיניב יותר מ-8 שנים היה שיעור הצלחת הפסקה של 79.5% לעומת 27.9% אצל החולים שהיו פחות מ-8

שנים. בקבוצה עם יותר מ-7.8 שנים רמיסיה מולקולארית עמוקה היה שיעור הצלחה של 80.0% לעומת 39.7% באלו שהיו זמן קצר יותר ברמיסיה עמוקה. מתוך 40 מטופלים שטופלו בדסטיניב, 7 השיגו MR4.5 או תגובה עמוקה יותר תוך 12 חודשים והפסיקו טיפול. מתוכם שני חולים איבדו MMR. חמשת החולים הנותרים נמצאים במעקב צמוד ללא איבוד התגובה המולקולארית.

החוקרים מסכמים שניתן לטפל בבטחה בחולי CML אשר מאבדים תגובה מולקולארית לאחר הפסקת טיפול של אימטיניב. 100% מחולים אלו שהתחילו דסטיניב השיגו MMR תוך 3 חודשים. משך זמן ממושך של טיפול באימטיניב, או משך זמן של התגובה המולקולארית העמוקה MR4 / MR4.5 על אימטיניב, מגביר את הצלחת ה-TFR ב-11 17% בשנה. נדרש מעקב ארוך יותר והגדלת מספר החולים בניסוי להסיק מסקנות סופיות.

המלצות על עצירת TKIs מחוץ לניסוי קליני

קהילת מומחי ה-CML העולמית עדיין מתלבטת בדרישות ובקריטריונים האישיים של המטופל להפסקת הטיפול ב-CML באופן בטוח מחוץ לניסויים הקליניים. ההנחיה האמריקאית לטיפול ב-CML של ה-NCCN, שפורסמה בתחילת 2017, כוללת גם הנחיות על הפסקת הטיפול, אך היא בעייתית כי ברוב ארה"ב לא קיימת תקינה וסטנדרט בינלאומי של בדיקות ה-PCR. עדכון של המלצות ה-ELN האירופי עדיין לא הסתיים וטרם פורסם. השמועות אומרות שיש חילוקי דעות בין כ-30 המומחים שמעורבים בכתיבת המלצות אלו ולכן הפרסום מתעכב. הקווים המנחים האירופאים של ESMO CML 2017, המספקים גם המלצות להפסקת הטיפול, פורסמו בקיץ 2017. בנוסף, בכנס ה-2017 ASH נמסר לנו על ידי חברי קבוצת המומחים ל-CML בצרפת, FILMC, שהם עומדים לפקסם המלצות משלהם להפסקת טיפול בפרקטיקה מחוץ לניסויים קליניים. יש הסכמה בין כל ההמלצות כי אפשר לשקול הפסקת הטיפול במטופלים בודדים אם ניתן להבטיח ניטור תקין, איכותי ומתוקנן. בנוסף, ישנן דרישות מהמוסד המטפל ומהמעבדה המולקולארית שיבטיחו פיקוח בטוח ומעקב קבוע אחרי המטופל, תמלילי BCR-ABL שניתנים לכימות, זמינות של PCR איכותי עם רגישות של 4.5 לוג לפחות, ואת היכולת של זמן החזרה מהיר של תוצאות ה-PCR. נדרש גם ליידע את החולה על הסיכון של הפסקת טיפול ועל הצורך בבדיקות PCR תכופות. עם זאת, ההמלצות נבדלות במונחים של מספר שנים של טיפול ב-TKI, עומק התגובה המולקולארית (MR4 או MR4.5) ומספר השנים בתגובה מולקולארית עמוקה (2-3 שנים) הנדרשות כדי להפסיק את הטיפול בבטחה.

כדי להבין טוב יותר את ההמלצות השונות הקיימות היום עוד לפני פרסומן של המלצות ה-ELN, הכנו טבלה מסכמת עם סקירה כללית של ההמלצות השונות והדרישות המינימאליות, כאשר שוקלים הפסקת טיפול ב-CML:

<u>מאפייני החולה</u>	<u>המלצות ה-NCCN שפורסמו 2.2017</u>	<u>מדריך ה-ESMO ל-2017 CML</u>	<u>המלצות של קבוצת מומחי CML מצרפת טרם פורסמו רשמית</u>
גיל מינימאלי	מעל ל-18	לא הוגדר	לא הוגדר
קבוצת סיכון באבחון	לא הוגדר	קבוצת סיכון נמוכה או בינונית	לא הוגדר
שלב המחלה	שלב כרוני ללא	שלב כרוני עם תגובה	שלב כרוני ללא הסטוריה

היסטוריה של שלב מתקדם או בלאסטי	אופטימאלית לטיפול בקו ראשון	של עמידות לטיפול ב-TKI	
תעתיק BCR-ABL הניתן לכימות	תעתיקים טיפוסיים כמו b2a2 או b3a2 או תעתיקים חריגים הניתנים לכימות ברמה של 4.5 לוג.	לא הוגדר	סוג הטרנסקריפט תעתיק BCR-ABL
3 שנים	5 שנים	5 שנים	משך הזמן של טיפול ב-TKI
MR4 יותר משנתיים	MR4.5 הושג אבל MR4 יותר משנתיים	3 בדיקות BCR-ABL MR4 בשנה אחת עם 3 שנים או לפחות למשך 3 שנים או MR4.5 למשך שנתיים לפחות.	עומק ומשך התגובה לפני הפסקת טיפול
אובדן MMR	אובדן MMR	אובדן MMR וחידוש אותו TKI שהיה בשימוש לפני ההפסקה.	קריטריון חידוש טיפול
מרכז שמתמחה בטיפול ב-CML	מוסד שיש לו תוכנית מוסדרת למעקב וטיפול במקרה של PCR עולה	לא הוגדר	דרישות לגבי הגורם המטפל
בדיקת PCR אמינה עם רגישות של 4.5 לוג IS ואפשרות לתשובה תוך שבועיים	PCR באיכות גבוהה בסטנדרט בינלאומי IS ברגישות של 4.5 לוג ואפשרות למתן תשובה תוך 4 שבועות.	מעבדה מוסמכת בסטנדרט בינלאומי עם רגישות גבוהה מ-4 לוג	דרישות לגבי המעבדה המולקולרית
ב-6 חודשים הראשונים כל חודש. בחודשים 7-12 כל 6 שבועות. לאחר מכן אחת ל-3 חודשים	ב-6 חודשים הראשונים כל חודש. בחודשים 7-12 כל 6 שבועות. לאחר מכן אחת ל-3 חודשים	בשנה הראשונה אחת לחודש	לוח זמנים לניטור אחרי הפסקה
בחצי שנה הראשונה אחת לחודש. לאחר מכן אחת ל-3 חודשים קבוע.	לא הוגדר	לא הוגדר	לוח זמנים למעקב אחרי חידוש טיפול
מעקב אחר תופעות גמילה. דיווח על מעבר לשלב מתקדם של המחלה לפאנל של ה-NCCN	אין	רישום במאגר מידע ארצי	שונות