

ИНТЕРВЬЮ

INTERVIEW



Новые препараты при хроническом лимфолейкозе

Интервью с Яном Бёргером¹

¹ Д-р мед. наук, профессор Онкологического центра MD Anderson Техасского университета, отделение лейкозов, кафедра онкологии (Хьюстон, США)

Интервью проводили д-р мед. наук, профессор Е.А. Османов и д-р мед. наук Е.А. Никитин

New Medications for Chronic Lymphocytic Leukemia

Interview with Jan Burger¹

¹ MD, DSci, Associate Professor, Department of Leukemia, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Interviewers: Prof. E.A. Osmanov, DSci, and E.A. Nikitin, DSci



Е.А. Османов: Каковы роль и место режима FCR в современной терапии ХЛЛ. Если проводить, то кому?

Ян Бёргер: Режим FCR был разработан в нашем центре Майклом Китингом, и всем хорошо известны результаты исследования, которое так и называется FCR 300. Оно было начато в 2000 г. и называется так, потому что в исследование включено 300 пациентов, которые получали лечение по схеме FCR. С тех пор прошло много времени, и у нас есть данные наблюдения в течение 10 лет. Мы уже имеем возможность оценить, кому эта схема лечения принесла максимальную пользу. Речь идет о том, что у больных получена ремиссия и они остаются в ней 10 лет. В основном это люди более молодого возраста, изначально в хорошем соматическом состоянии, относящиеся к группе низкого риска. Все зависит, конечно, от того, как мы определяем эту группу низкого риска.

Е.А. Никитин: И как мы определяем группу низкого риска?

Ян Бёргер: Самый главный фактор, который учитывается при стратификации пациентов, — это мутационный статус IgHV. Пациенты с мутациями VH-генов попадают в группу низкого риска. 60–70 % больных в этой группе остаются в ремиссии в течение этого 10-летнего срока. Если говорить о благоприятных генетических отклонениях, то это делеция 13q, трисомия 12 или нормальный кариотип.

Е.А. Османов: Мы вступили в новую эру, когда таргетные препараты используются все чаще и чаще. Скажите, пожалуйста, уменьшилось ли число первичных больных, получающих FCR в эру активного внедрения таргетных препаратов?

Ян Бёргер: Да, уменьшилось. В нашем центре иммунохимиотерапию или химиотерапию ранее получало около 80 % больных. Сейчас доля пациентов, получающих химиотерапию, снизилась до 30 %, возможно, до 20 %.

Е.А. Османов: Треть больных?

Ян Бёргер: Возможно, даже меньше.

Е.А. Никитин: При наличии мутаций IgHV-генов пациенты получают FCR. А какое лечение вы проводите пациентам, у которых HV-гены не содержат мутаций, вне рамок клинических исследований?

Ян Бёргер: В рамках клинических исследований мы применяем ибрутиниб. Вне клинических исследований также ибрутиниб. В качестве альтернативы можно рассматривать антитела к CD20. Но я бы не назначал таким пациентам иммунохимиотерапию вообще.

Е.А. Osmanov: What is the significance and role of FCR in modern CLL therapy? If we use, then in whom?

Jan Burger: So FCR is the treatment that has been developed at our center by Michael Keating and everybody knows there was the FCR 300 which is the study that was started in 2000 and now we have long-term follow up on these 300 patients, that is why it is called FCR 300. And we know from looking in more detail which patients have long-term benefit and which are still in remission ten years later. We know that the patients that benefit the most are younger fit patients who have low-risk CLL and how do we define low-risk CLL.

Е.А. Nikitin: So, how do we define the low-risk group?

Jan Burger: Our biggest stratifying factor would be the mutational status of IgHV. Those patients were mutated are low-risk and they are likely to have long-term benefits, about 60–70 % of patients who were mutated, are still in remission ten years after FCR. And other factors that would favor this approach are cytogenetic abnormalities like 13q deletion, trisomy 12 or normal karyotype.

Е.А. Osmanov: So now that we are living in the era of targeted agents, can you say whether the number of primary patients treated with FCR is now declining?

Jan Burger: Yes. At our center maybe the number of patients treated with chemotherapy based or chemoimmunotherapy used to be about 80 percent and it's certainly down, less than 30 percent. I'm not sure, 20 or 30.

Е.А. Osmanov: About $1/3$?

Jan Burger: It's probably less.

Е.А. Nikitin: If there is a mutation in IgHV genes, patients receive FCR. What treatment do you offer patients with no mutation in HV genes, outside clinical trials?

Jan Burger: Clinical trial we have and it's ibrutinib based. Outside the clinical trial I would recommend ibrutinib. Or as alternative you could also argue for CD20 antibodies. But I would avoid chemoimmunotherapy.

Е.А. Никитин: Вы считаете сочетание ибрутиниба с FCR или ибрутиниба с BR неоправданным в этой ситуации?

Ян Бёргер: Я никогда не применял эти режимы. Вне нашего центра они используются, но в MD Anderson — нет.

Е.А. Османов: Как часто вы используете при ХЛЛ схему BR (бендамустин + ритуксимаб) сейчас?

Ян Бёргер: Я применял эту схему, когда работал и практиковался в Германии, но в США никогда. В качестве первой линии терапии мы используем либо FCR, либо ибрутиниб, либо ибрутиниб в комбинации с моноклональными антителами к CD20. Но схему BR не применяем.

Е.А. Османов: Сколько пациентов в первой линии терапии ХЛЛ получают ибрутиниб?

Ян Бёргер: Этот показатель может меняться, мы работаем в центре, в котором 8 из 10 больных получают лечение в рамках клинических исследований. И сейчас у нас такая тенденция, когда мы все большему числу больных с высоким риском в качестве терапии первой линии в рамках клинических исследований сразу назначаем ингибиторы тирозинкиназы или их комбинацию с антагонистом Bcl-2. Если же говорить более широко о тенденциях, существующих сейчас в США или Германии за рамками клинических исследований, можно отметить снижение назначения химиотерапии в этих условиях и более частое использование новых препаратов.

Е.А. Никитин: Итак, если говорить о пациентах с сохранным статусом, то выбор терапии происходит между ибрутинибом и режимом FCR? А если пациенты с плохим статусом, то им назначается ибрутиниб или для некоторых вы рассматриваете проведение терапии комбинацией антиCD20 и хлорамбуцилом?

Ян Бёргер: В ситуации, когда мы не работаем в исследовательском центре и не участвуем в клинических исследованиях, а также в отсутствие результатов, полученных в рамках рандомизированных исследований, вопрос в пользу той или иной лечебной опции решается следующим образом. В такой ситуации я разговариваю с пациентом, обсуждаю как положительные, так и отрицательные ее стороны. И если у больного есть сердечно-сосудистые проблемы, например аритмии, или же склонность к кровотечениям, тогда, возможно, я бы порекомендовал антитела против CD20 в комбинации с хлорамбуцилом. А если пациент склонен к инфекциям либо вообще находится в ослабленном состоянии или же пациентам затруднительно приезжать к нам в центр, т. к. живут они далеко и не могут часто приезжать на инфузии, в таком случае ибрутиниб будет лучшим решением.

E.A. Nikitin: Do you think the treatment schemes of ibrutinib plus FCR or ibrutinib plus BR are inadequate combinations in this case?

Jan Burger: I've never used it. It is used, but at MD Anderson we've never used it.

E.A. Osmanov: How frequently in the context of CLL do you use the BR (bendamustin + rituximab) regimen?

Jan Burger: I've used it in Germany, when I was training, but in USA no. Either FCR or ibrutinib or ibrutinib combined with CD20 antibodies — that are options for the first line, yes. No BR.

E.A. Osmanov: How many patients receive ibrutinib in the first line of CLL therapy?

Jan Burger: That's a moving target, so we are practicing in a group where about 8 out of 10 patients go on clinical trials. And right now we make a big push for high-risk patients to offer the frontline setting clinical trials of kinase inhibitors or kinase inhibitors with the Bcl-2 antagonist. But I think the question is in a broader sense what is happening in the US or in Germany maybe in frontline treatment outside of clinical trials, I think that trend of all is that chemotherapy based treatments are coming down in frequency and agents are increasing.

E.A. Nikitin: So, but if we look at fit patients is there a choice between ibrutinib and FCR? And as for unfit patients, most of them will get ibrutinib or might you consider therapy with combined anti-CD20 and chlorambucil?

Jan Burger: If you are not in an academic center and if you did not think about clinical trials... I think what I would do at this point since we don't have randomized data to compare both options I would talk to my patient and discuss pros and cons of both. And if a patient has cardiac problems, a lot of arrhythmias or bleeding problems, I would maybe favor the CD20 antibody with chlorambucil. But if patients have problems with infections or are frail or it's difficult to get them for the infusions frequently to the center for long infusions, then ibrutinib is the better choice.

Е.А. Никитин: Я помню вашу презентацию на конференции ASH, там был слайд с двумя милыми собачками на железнодорожной станции. Это было исследование по комбинации ибрутиниба и ритуксимаба. Что вы думаете сейчас: имеет ли смысл назначать комбинированную терапию ритуксимабом и ибрутинибом или все-таки вы предпочитаете монотерапию? Для первой линии?

Ян Бёргер: Мы провели большое рандомизированное исследование, в которое было включено 208 пациентов, половина из них получала только ибрутиниб, а вторая — ибрутиниб + ритуксимаб. Предварительный анализ показал, что в группе, в которой дополнительно назначался ритуксимаб, ремиссии достигались быстрее. Также мы видим, что при такой комбинации ремиссии были глубже и были полные ремиссии. Однако рекомендовать такую комбинацию можно только на основании данных, которые показывают улучшение показателей выживаемости без прогрессирования или общей. Пока у нас таких данных нет и мы считаем, что стандартом лечения должна быть монотерапия ибрутинибом.

Е.А. Никитин: Были ли опубликованы результаты этого исследования?

Ян Бёргер: Нет, пока нет, оно только завершилось.

Е.А. Никитин: Вопрос следующий: были ли пациенты, у которых наблюдался полный ответ на лечение ибрутинибом? Были ли те, кто был в итоге снят с лечения?

Ян Бёргер: Нет. Но это действительно большое исключение. Особенно среди пациентов, получающих терапию первой линии, очень мало больных с полной морфологической ремиссией. Даже пациентов, отвечающих всем критериям полной ремиссии, вы начинаете проверять на наличие минимальной остаточной болезни (МОБ) и у большинства ее находите.

Е.А. Никитин: А МОБ-отрицательный результат встречается?

Ян Бёргер: Думаю, я знаю один случай.

Е.А. Османов: Получается, что вы достигаете гематологическую МОБ-положительную ремиссию? Практически стопроцентно?

Ян Бёргер: В более 90 % случаев — да.

Е.А. Османов: Хорошо, а какой максимальный срок наблюдения при приеме ибрутиниба?

Ян Бёргер: 6,5 лет.

Е.А. Никитин: Какова отсроченная токсичность у пациентов, получающих ибрутиниб от 3 до 5 лет?

E.A. Nikitin: I remember your presentation at ASH, there was a slide showing two nice dogs at a railway station. It was a study of the combination of ibrutinib plus rituximab. What do you think now, does it make sense to add rituximab to ibrutinib, or would you recommend ibrutinib as monotherapy? For the first line?

Jan Burger: We have conducted a large randomized study, 208 patients, where half of the patients received ibrutinib only, and the other half — ibrutinib and rituximab. Preliminary analysis showed that patients with rituximab achieved the remission faster. And we see when we analyze early that it's a bit more deep and complete remission with this combination. But to advocate or recommend this combination, I think, should only be based on benefit in terms of progression free or overall survival. We don't have that so at this point single ibrutinib should be in this type.

E.A. Nikitin: Has this trial been published?

Jan Burger: No, not yet, it's just finished.

E.A. Nikitin: The question is whether there are any patients who achieved a complete response on ibrutinib? Were any discontinued?

Jan Burger: No. But that's really the big exception. But especially with front line patients you see a few patients who can achieve morphologic complete remission. If you think of all CR patients who fulfill criteria for complete remission and you test them for minimal residual disease (MRD) — the vast majority is still gonna be positive.

E.A. Nikitin: MRD-negative, weren't they?

Jan Burger: I think I know one case.

E.A. Osmanov: Thus, clinical and hematological remission will be present practically in all MRD-positive cases?

Jan Burger: The overwhelming more than 90 %.

E.A. Osmanov: OK. And what was the longest follow-up of ibrutinib therapy?

Jan Burger: 6,5 years.

E.A. Nikitin: What is the long-term toxicity in patients who have been receiving ibrutinib for 3 to 5 years?

Ян Бёргер: Если вопрос связан с действием ибрутиниба, я полагаю, хотя и не могу утверждать, что он каким-то образом подавляет формирование В-клеток. У многих пациентов вначале довольно низкие показатели иммуноглобулинов, например IgG, и они не нормализуются. Тем не менее у них нет частых инфекций. Однако у некоторых пациентов инфекции время от времени бывают, поэтому мы назначаем им в/в иммуноглобулин. Я думаю, что опасения относительно отдаленной токсичности связаны, так или иначе, с иммунитетом.

Е.А. Османов: У вас очень большой контингент больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб. А какова медиана наблюдения в целом?

Ян Бёргер: Мне кажется, что в клинических исследованиях у нас было достаточно большое количество пациентов — порядка 40–50. Мы их набирали в 2010–2011 гг. и наблюдали около 4–5 лет. Это самый малый срок наблюдения.

Е.А. Османов: Много ли было пациентов, которые получали препарат более 5 лет?

Ян Бёргер: Нет, их не так много.

Е.А. Османов: А каковы отдаленные, отсроченные осложнения?

Ян Бёргер: Обычно это фибрилляция предсердий, но она возникает на раннем этапе. Также синяки и кровотечения, но это то, что проявляется раньше. Таким образом, говоря об отсроченных осложнениях, нет никаких симптомов, вызывающих беспокойство.

Е.А. Никитин: То есть после 5 лет терапии у пациентов нет отдаленной токсичности?

Ян Бёргер: Стоит упомянуть один момент, пожалуй, — это увеличение массы тела. Повышение АД и массы тела у пациентов возможны.

Е.А. Никитин: Не могли бы прокомментировать, что вы делаете в случае рефрактерности к ибрутинибу?

Ян Бёргер: Во-первых, нужно понять: у пациента по-прежнему ХЛЛ или произошла трансформация Рихтера. И если видим, что произошла трансформация, то используем химиотерапию, которая, к сожалению, показывает плохие результаты. Мы надеемся, что новым подходом к лечению таких пациентов станет применение ингибиторов PD-1.

Jan Burger: Well, if the issue is ibrutinib inhibits, I think... that's controversial though... but I think the generation of new B cells is somewhat suppressed. In many patients, we don't see immune globulin, especially IgG levels, they don't go up or normalize. Many patients even have lower levels. And in some patients, IgG levels come down a bit and most patients still have no frequent infections. But there are a few patients who still have lingering on and off infections and we sometimes give them IV Ig. I think the fear for long-term toxicity would be related to the immune system.

E.A. Osmanov: You have a big cohort of patients with CLL who receive ibrutinib. What is a median follow up?

Jan Burger: I think from the initial study we have quite a big number of patients... we probably have 40–50 patients on that... they have mostly been enrolled between 2010 and 2011. With those patients, we have a follow-up of approximately 4 to 5 years. That's the lowest follow up.

E.A. Osmanov: Were there many patients treated with ibrutinib for more than 5 years?

Jan Burger: No, it's a small number.

E.A. Osmanov: What are the long-term, delayed complications?

Jan Burger: It could be atrial fibrillation but that's usually more like in early events. Bruising and bleeding as well, but that's something that shows up earlier. So, in late events, there are no signals we are concerned about.

E.A. Nikitin: Meaning, patients don't change after receiving ibrutinib for 5 years?

Jan Burger: Maybe one thing I should mention though is that patients gain weight. Weight gain and blood pressure potentially.

E.A. Nikitin: Could you please comment on what you do in case of being refractory to ibrutinib?

Jan Burger: First of all, you have to see or determine if you can if it is Richter's syndrome or if it's still CLL. And if it is Richter's transformation, we mostly still rely on chemotherapy, but with poor results unfortunately. And we are hoping that PD-1 inhibitors will become a new concept for these patients.

Е.А. Никитин: Есть ли успешные случаи подобного лечения?

Ян Бёргер: У нас проводится клиническое исследование, но я не знаю его результатов. У нас есть 1 или 2 пациента, но я не знаю, как они себя чувствуют. Я полагаю общими клиническими данными, которые были представлены в прошлом году на конференции ASH.

Е.А. Османов: Насколько частота синдрома Рихтера увеличилась? Каковы признаки рефрактерности?

Ян Бёргер: Знаете, несколько лет назад этот вопрос уже поднимался, когда у значительного числа пациентов был обнаружен синдром Рихтера. Действительно, в ранних исследованиях было довольно много больных, которые уже получили много линий терапии и были резистентными к химиотерапии до того, как начали принимать ибрутиниб. Обычно такая трансформация в синдром Рихтера происходила довольно быстро, через 6–9 мес. после начала терапии. Пациенты были включены в исследование с показателями ЛДГ примерно в 10 раз выше нормы, так что, скорее всего, синдром Рихтера у них уже был.

Е.А. Османов: Но иногда так случается, что лечение становится безуспешным, таким образом, болезнь становится рефрактерной без каких-либо признаков трансформации Рихтера.

Ян Бёргер: Да, но эта ситуация другая. Она не часто встречается. Но вы видите типичную симптоматику ХЛЛ и что число лейкоцитов повышается. Изначально мы думали, что ситуацию можно исправить, если назначить какой-то другой ингибитор тирозинкиназы, как и при лечении ХМЛ. На данный момент, насколько мне известно, в такой ситуации сразу переходят на антагонист Bcl-2. Мне кажется, что вопрос с трансформацией Рихтера сегодня уже решен, поскольку были рандомизированные исследования, которые показали, что в группе, получавшей ибрутиниб, частота этого синдрома не повышалась.

Е.А. Никитин: Мы вчера этот вопрос обсуждали, но возвращаясь к нему, каков срок проведения аллогенной трансплантации? Вы вчера отметили, что пациентов, имеющих 3 или более хромосомных аномалий, вы отправляете на аллотГСК как можно быстрее. С другими пациентами вы ожидаете, поскольку не уверены, необходимо ли выполнение аллотГСК, верно?

Ян Бёргер: Верно.

Е.А. Никитин: Что делать с пациентами с делецией 17p? Если выявляется 3 и более нарушений, стараются проводить трансплантацию как можно быстрее, как только пациент готов к этой процедуре. Вот сейчас решены вопросы с инфекциями, клиническое улучшение достигнуто. В других случаях у нас нет данных, и мы просто наблюдаем.

Е.А. Nikitin: Any successful cases of this treatment?

Jan Burger: We have a clinical study but I am not sure. We have 1 or 2 patients and I don't know how they are doing. I just know the main clinic data presented at ASH last year.

Е.А. Osmanov: How did the rate of Richter's syndrome increase? What are the signs of refractoriness?

Jan Burger: I think that the topic was discussed a few years ago, when quite a few patients developed Richter's transformation on this earlier studies where we had a lot of patients who had many-many lines of treatments and where chemotherapy refractory going on to ibrutinib. And what we saw in these early studies was that cases of patients who developed Richter's transformations often happened in the first 6 to 9 months. Patients were included onto these studies with LDH value which were sometimes 10 times higher than normal, so the feeling was that these patients already had transformed.

Е.А. Osmanov: But sometimes it may be that the treatment is no longer beneficial, so the disease becomes resistant without any signs of Richter's transformation.

Jan Burger: Yeah, that's a different situation. And it is not very common but it shows with lymphocyte count go up and typical CLL symptoms. And initially the hope was that for these patients you could use a different kinase inhibitor, what you do in CML. But right now, the most promising data I know of in that situation is to use a Bcl-2 antagonist. And maybe one last point about Richter's transformation issue. I think the randomised studies have settled that issue, showing that on the ibrutinib has no increased frequency of such transformation.

Е.А. Nikitin: Yesterday we discussed this question, but going back to it, what is the time for allogeneic transplantation? You mentioned yesterday that if a patient has 3 or more chromosome abnormalities, you assign him to allo-HSCT as soon as possible. In other cases you monitor the patient, since you are not sure whether conducting an allo-HSCT is necessary, don't you?

Jan Burger: Correct.

Е.А. Nikitin: What should we do for patients with 17p deletion? Patients with 3 or more abnormalities receive transplantation as soon as possible, at the time the patient is ready for the procedure. For now, the infection issues have been solved and clinical improvement achieved. In other cases, we have no data, we simply monitor the patient.

Ян Бёргер: Пожалуй, одно добавление к вашему вопросу: не у всех есть возможность провести такого рода цитологическое исследование и сказать, есть ли у этого пациента комплексный кариотип или нет. Если такой информации нет, то я бы беспокоился о пациентах, у которых есть делеция 17p и несколько линий предшествующей терапии.

Е.А. Никитин: Как вы думаете, действительно ли мы переходим в эру отказа от химиотерапии? Это реально?

Ян Бёргер: Я думаю, мы двигаемся в этом направлении.

Е.А. Никитин: Больше нет вопросов?

Ян Бёргер: Спасибо большое, было очень интересно.

Jan Burger: Maybe one addition to your questions: not everybody has normal karyotype cytogenetics available to say patients have complex karyotype abnormalities. Maybe not everybody can do that. So, I would feel, if for some reasons you don't have this information available, then I would worry about those patients who have 17p deletion available and multiple lines of prior chemotherapy.

E.A. Nikitin: Do you think we are moving into a chemotherapy-free era? Do you think this real?

Jan Burger: I think we are moving in that direction.

E.A. Nikitin: Any more questions?

Jan Burger: Thank you, that was fun.

