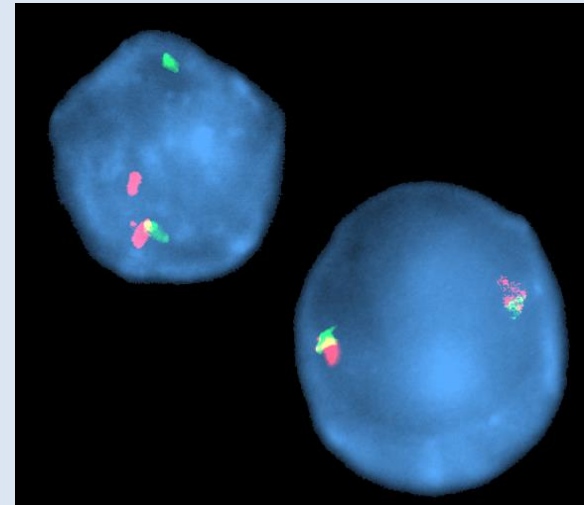
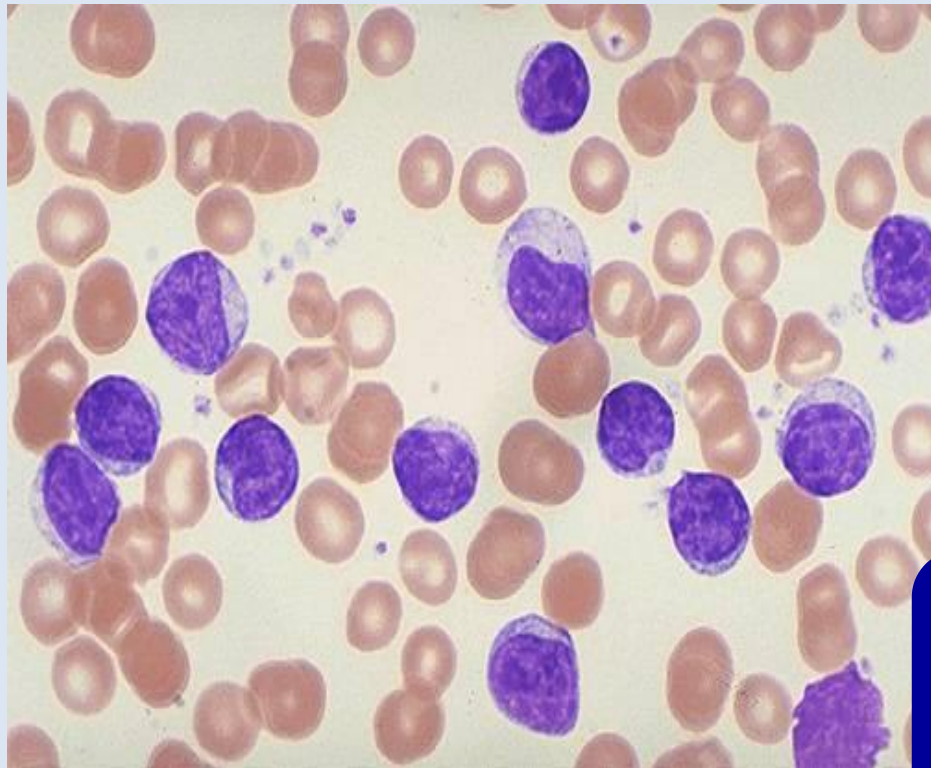


Actualización y avances en el diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica

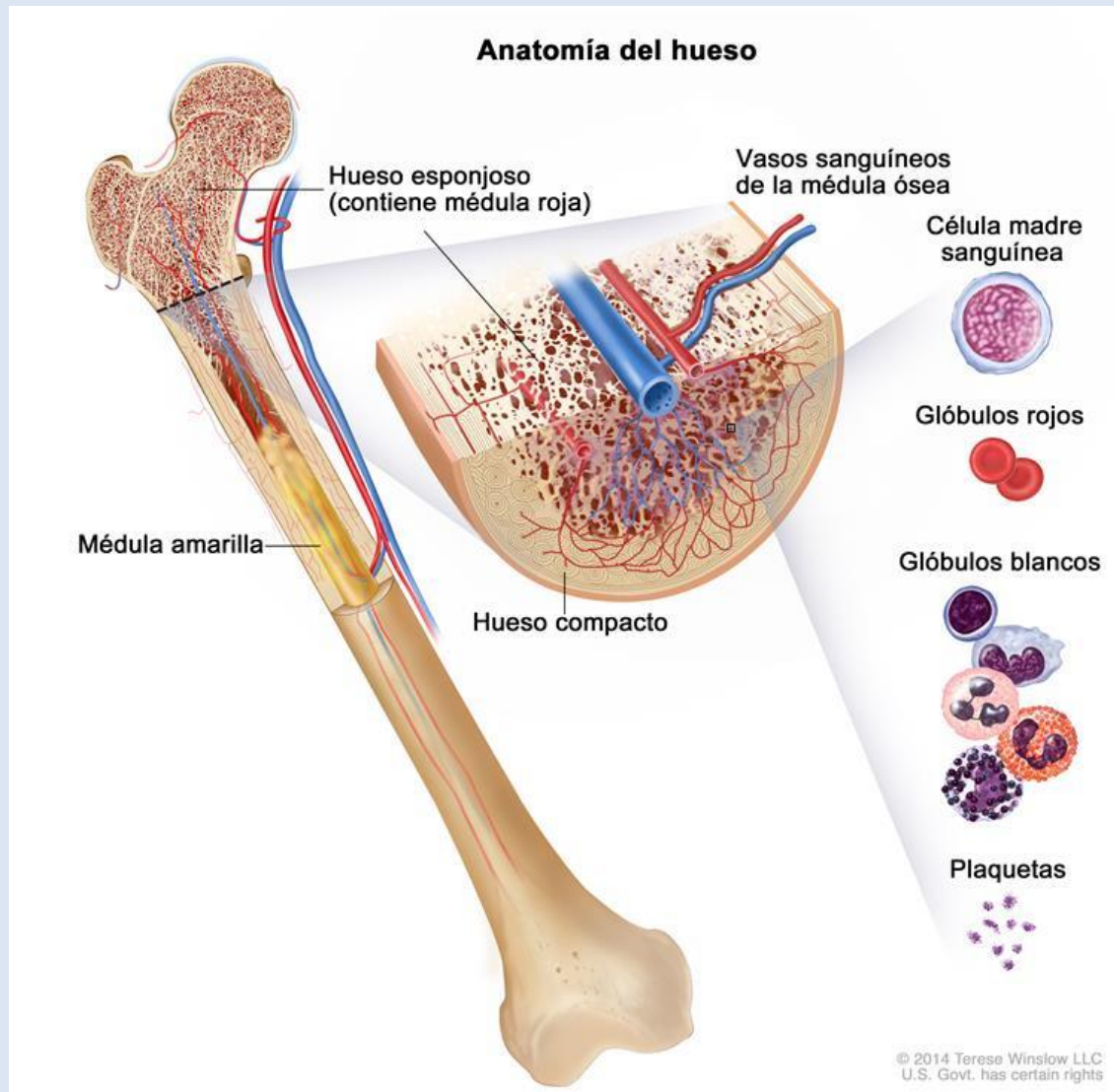


José Ángel Hernández Rivas
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Infanta Leonor

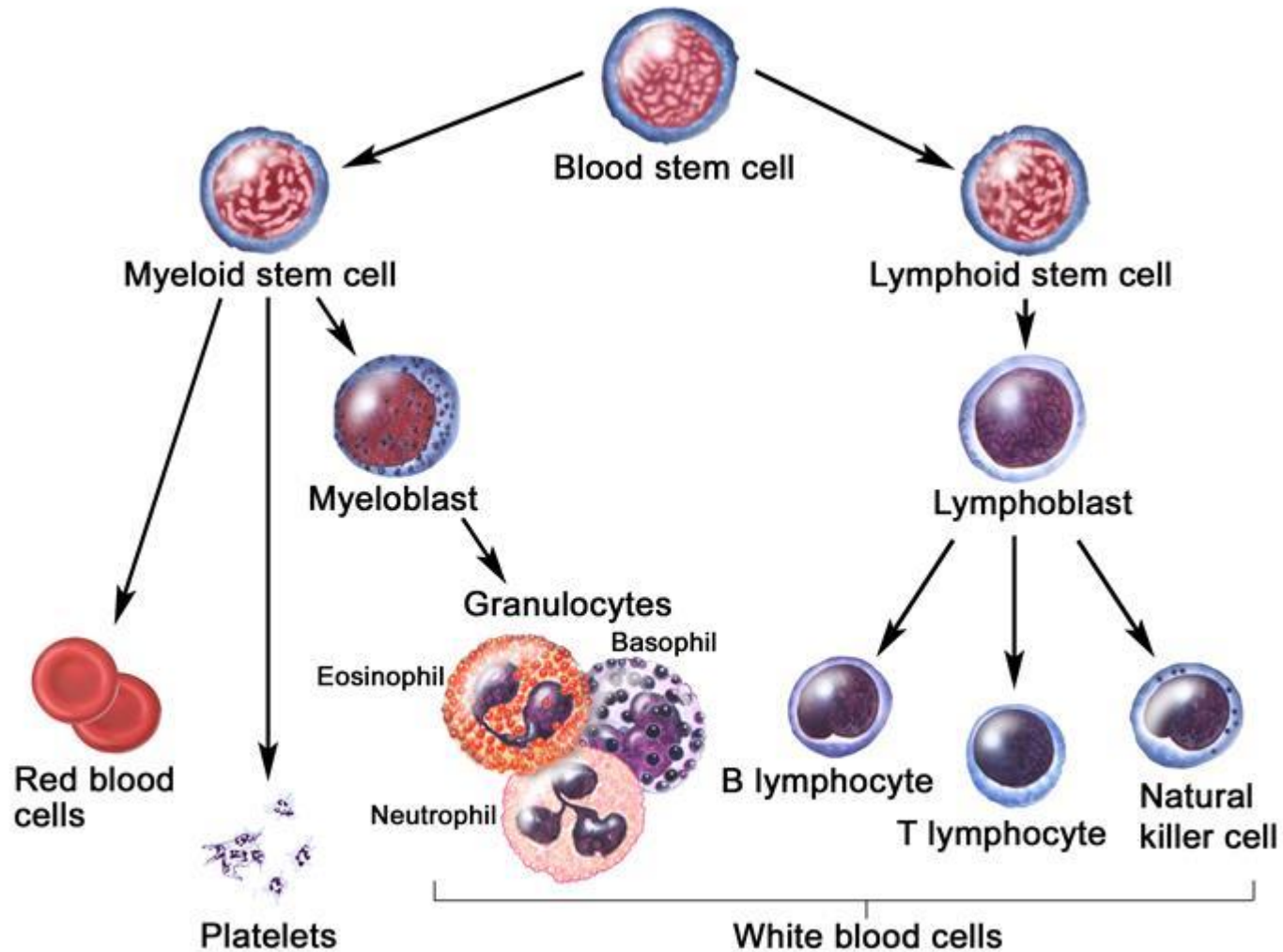


Congreso nacional de pacientes (GEPAC)
Madrid, 18 de noviembre de 2018

¿Dónde se origina la sangre?

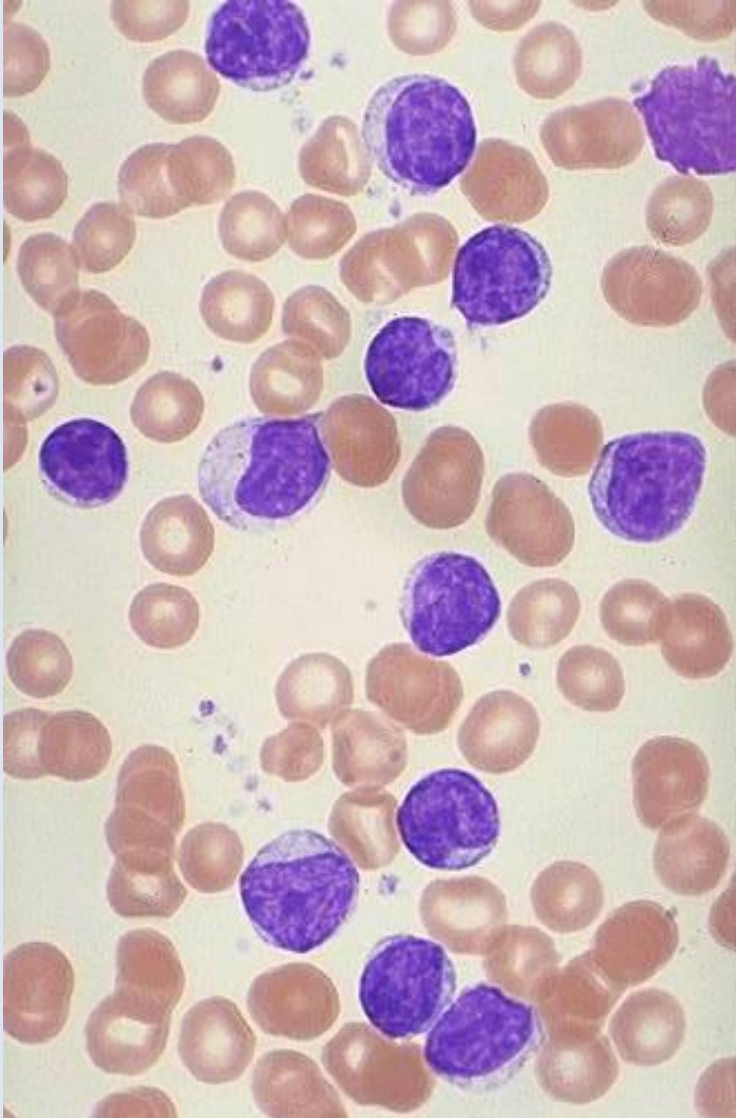


¿Cómo se producen las diferentes células de la sangre?



© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

¿Qué es la LLC?



- Tipo de **cáncer** por el que la médula ósea produce **demasiados linfocitos** (un tipo de leucocito o glóbulo blanco)
- Hay demasiadas células madre sanguíneas que se convierten en **linfocitos anormales** en lugar de convertirse en glóbulos blancos sanos
- Los linfocitos de la LLC **no previenen bien contra las infecciones**
- Debido a que los linfocitos aumentan por su proliferación **ocupan espacio en la médula ósea** por lo que no dejan espacio a los glóbulos rojos o hematíes (**anemia**) y plaquetas (**trombocitopenia**)
- Aumento de los ganglios (**adenopatías**), del bazo (**esplenomegalia**) e hígado (hepatomegalia)

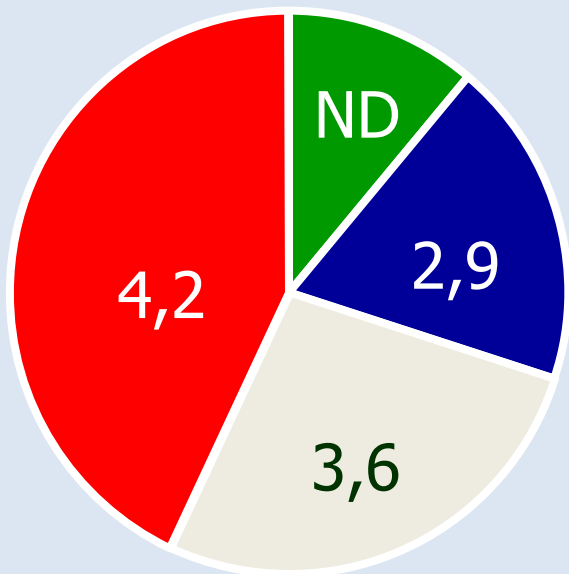
LLC. Epidemiología

- Leucemia más frecuente en el mundo occidental (25 % de todas las leucemias)
- Incidencia: 4 casos nuevos por 100.000 habitantes/año
- Más frecuente en varones: 1,5-2: 1
- Mediana de edad diagnóstico: 72 años
- Antes de los 30 años excepcional
- No causas etiológicas: radiaciones, tóxicos, virus, fármacos...
- Más frecuente en familiares con cánceres linfáticos

Características del paciente con LLC en el momento del diagnóstico

- Mediana de edad: 72 años¹
- Muchos buen estado general, algunos comorbilidades

Media de comorbilidades



Edad al diagnóstico de LLC	Pacientes (%)	Media comorbilidades ²
≤ 54	11	n/a
55–64	19	2.9
65–74	27	3.6
75+	43	4.2

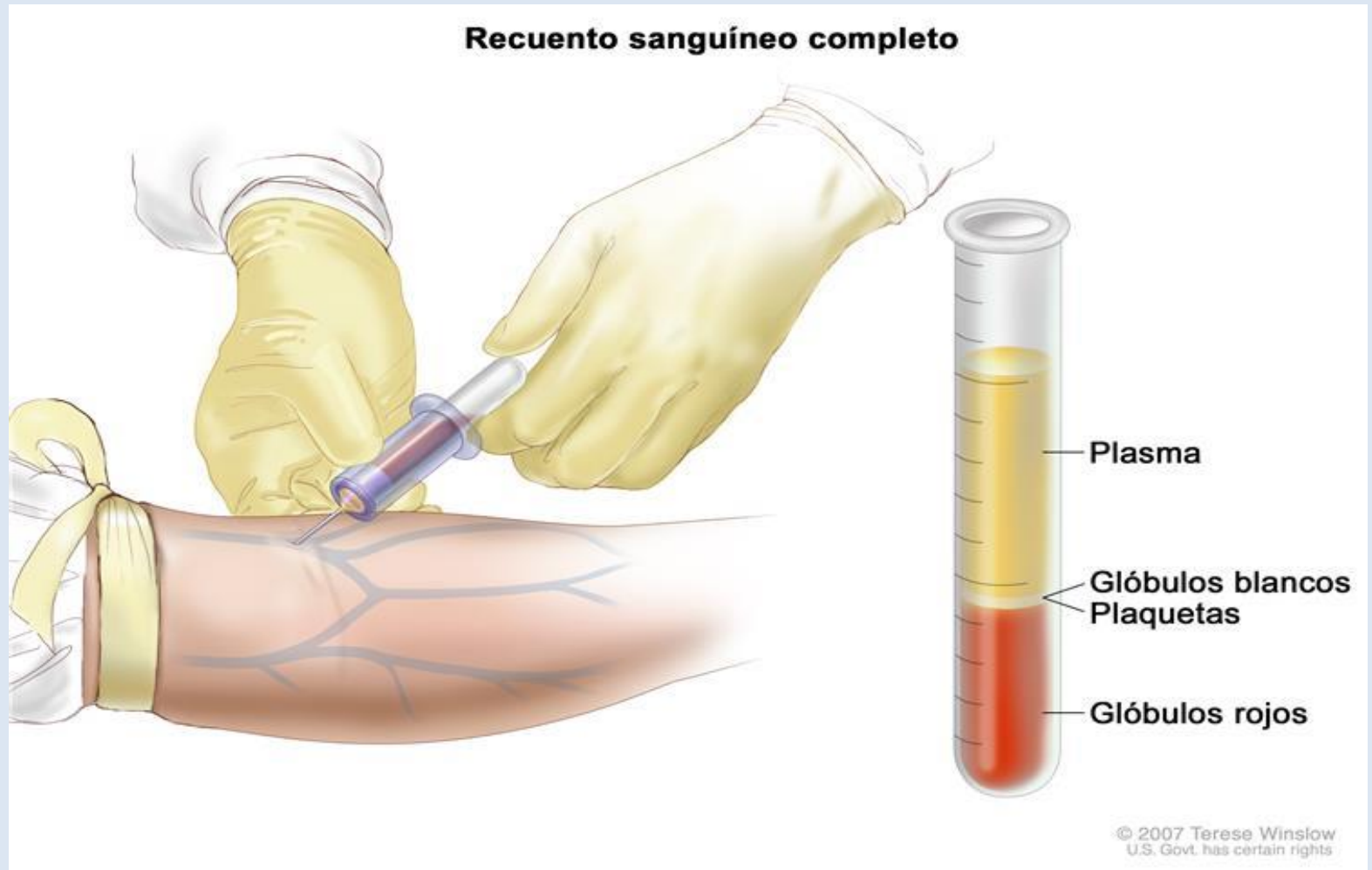
1. Ries LAG, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005.

2. Yancik R, *Cancer* 1997; 80:1273–1283.

Clínica en la LLC

- La **mayoría** de los pacientes **asintomáticos** al diagnóstico
- **Un 75 %** tras un análisis de rutina
- **Adenopatías (ganglios)** LCV, axilares, inguinales
- Molestias en el abdomen superior e izquierdo (hipocondrio izquierdo) **por esplenomegalia**
- Solo 5-10 % **anemia y o trombocitopenia** al diagnóstico
- Solo **2-3 % sintomatología constitucional** (fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso)
- 5-8 % **test de Coombs directo positivo**: hemólisis
- El tratamiento se inicia **si hay síntomas, progresión**

¿Dónde se diagnostica la LLC?

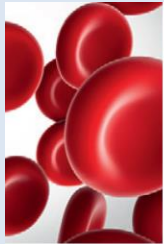


Diagnóstico de LLC

Linfocitosis B monoclonal en sangre > 5.000/uI

- Análisis rutinario de sangre con hemograma
- Examen de un frotis al microscopio
- Linfocitosis B monoclonal con fenotipo de LLC

Las nuevas guidelines de la LLC



iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL

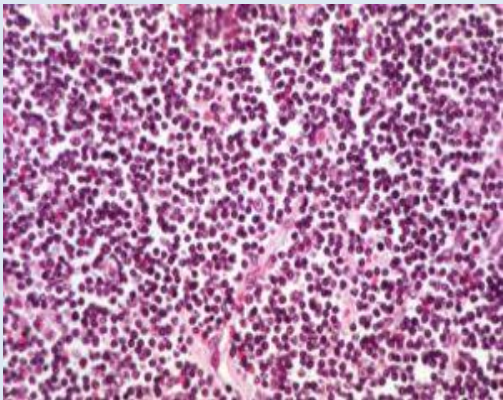
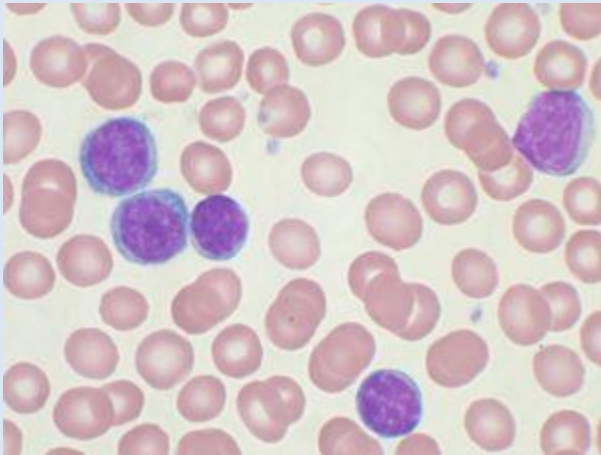
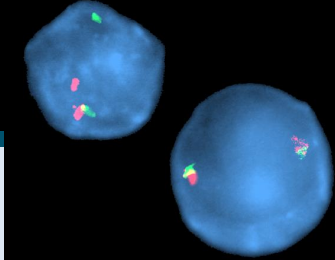
Michael Hallek,^{1,2} Bruce D. Cheson,³ Daniel Catovsky,⁴ Federico Caligaris-Cappio,⁵ Guillermo Dighiero,⁶ Hartmut Döhner,⁷ Peter Hillmen,⁸ Michael Keating,⁹ Emili Montserrat,¹⁰ Nicholas Chiorazzi,¹¹ Stephan Stilgenbauer,⁷ Kanti R. Rai,¹¹ John C. Byrd,¹² Barbara Eichhorst,¹ Susan O'Brien,¹³ Tadeusz Robak,¹⁴ John F. Seymour,¹⁵ and Thomas J. Kipps¹⁶

LLC. De la clínica al diagnóstico

LLC. Neoplasia de células B clonales. OMS 2008

Clínica

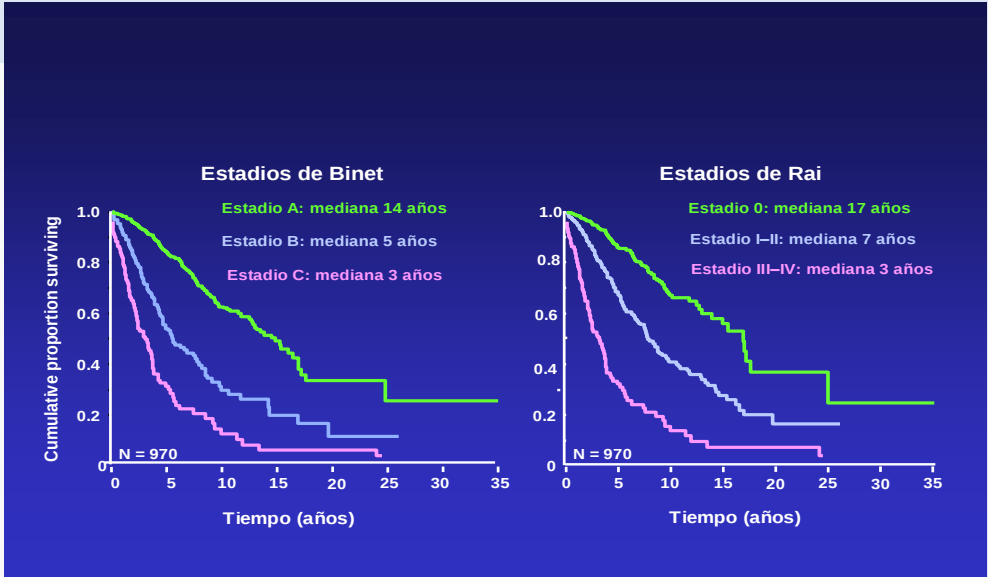
Patrón infiltración

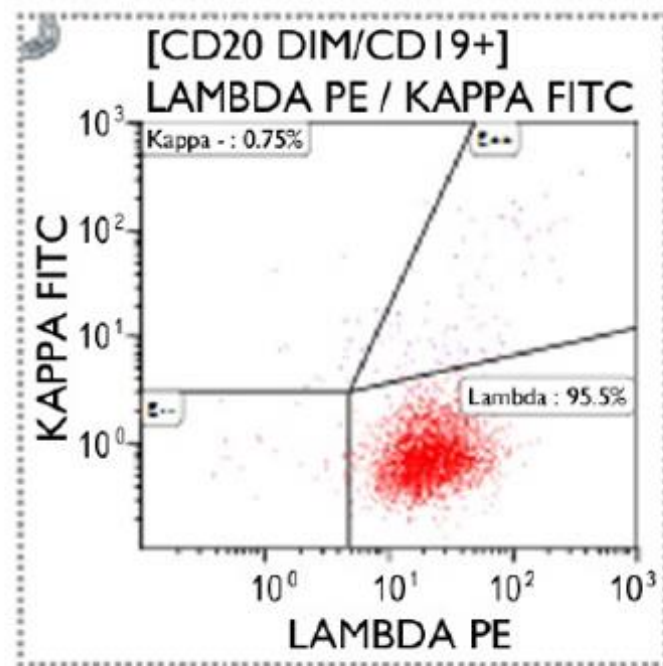
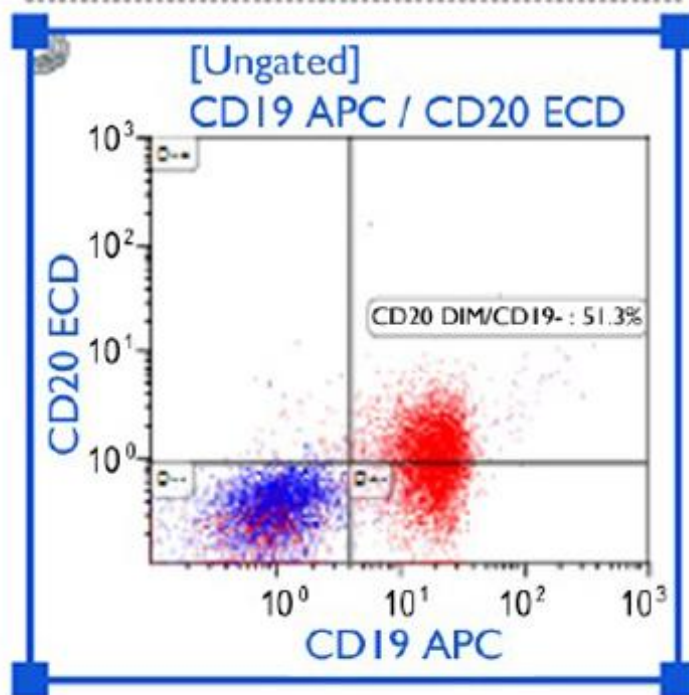
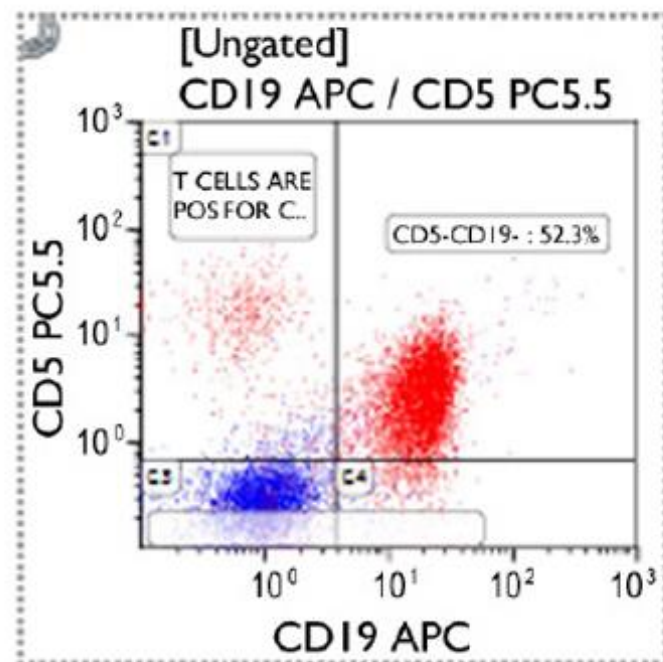
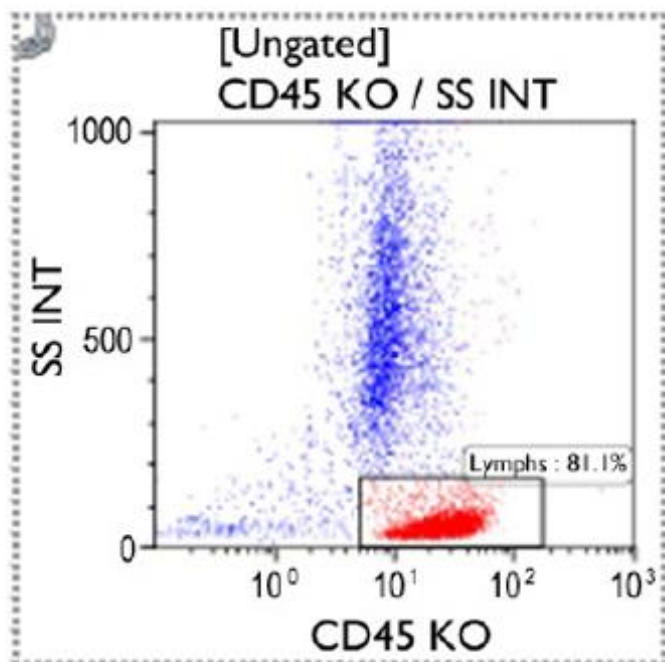


Inmunofenotipo
Matutes *et al*
(Leukemia; 1994)

	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
FMC7	-	+
IgS	+d	+ / ++
CD22/CD79b	+d/-	+ / ++

Estadios clínicos de Binet y Rai





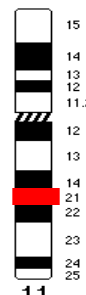
Sistema de estadificación clínica de Rai

Estadio	Características clínicas	Supervivencia media (años)
0	Linfocitosis periférica y en médula ósea*	10
I	Linfocitosis y adenopatías	7
II	Linfocitosis con esplenomegalia y/o hepatomegalia con o sin adenopatías	7
III	Linfocitosis con anemia** (hemoglobina < 11 g/dl) con o sin adenopatías, esplenomegalia o hepatomegalia	1,5-4
IV	Linfocitosis con trombocitopenia** (plaquetas < 100 x 10 ⁹ /l) con o sin anemia, adenopatías, esplenomegalia o hepatomegalia	1,5-4

*Linfocitos > 5 x 10⁹/L en sangre periférica y > 30% de las células nucleadas en médula ósea.

**Se excluyen las anemias o trombocitopenias inmunes.

Sistema de estadificación clínica de Binet



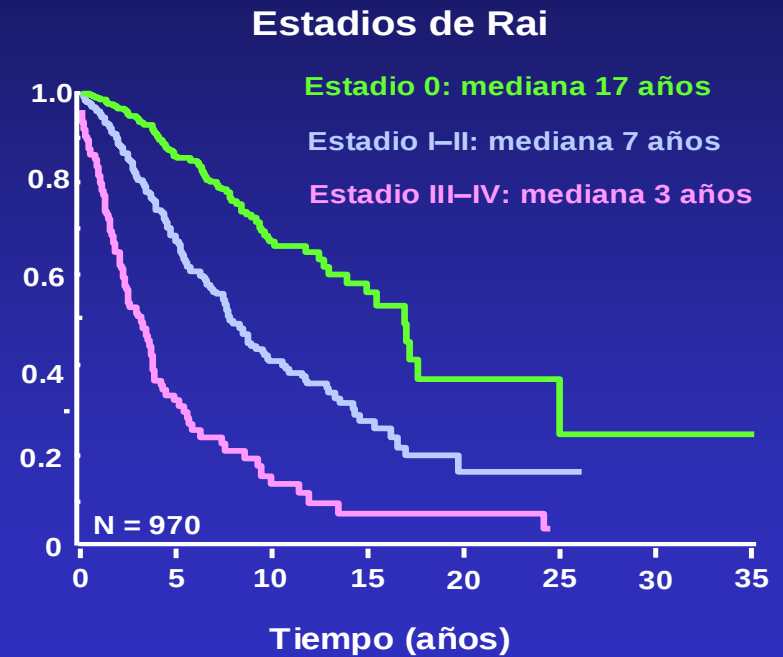
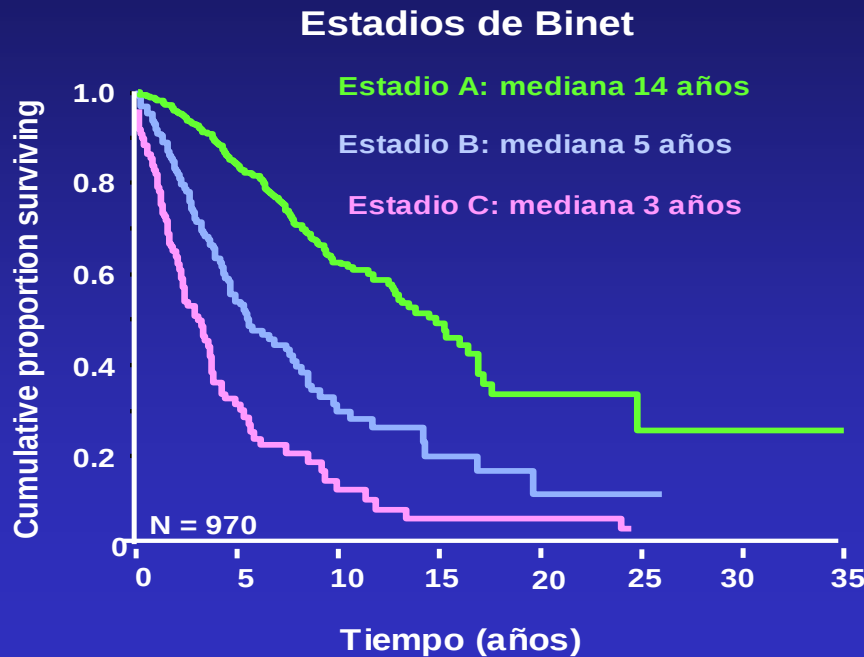
Estadio	Características clínicas	Supervivencia media (años)
A	Linfocitosis periférica y en médula ósea* con < 3 áreas ganglionares afectas**. Ausencia de anemia y trombocitopenia	12
B	Linfocitosis periférica y en médula ósea* con ≥ 3 áreas ganglionares afectas**, con o sin esplenomegalia y/o hepatomegalia. Ausencia de anemia y trombocitopenia	7
C	Linfocitosis* con anemia*** (hemoglobina < 11 g/dl en varones y < 10 g/dl en mujeres) o trombocitopenia*** (plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L), independientemente del número de áreas ganglionares afectas y de la existencia de hepatomegalia y esplenomegalia	2-4

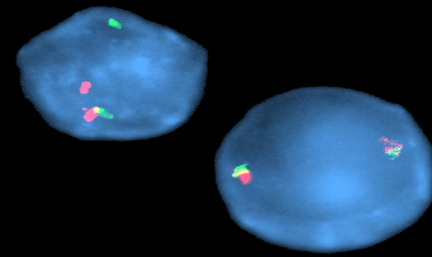
*Linfocitos > 5 x 10⁹/L en sangre periférica y > 30% de las células nucleadas en médula ósea.

**Cada área cervical, axilar e inguinal (uni o bilateral), la esplenomegalia y la hepatomegalia suponen un área ganglionar (5 áreas en total).

***Se excluyen las anemias o trombocitopenias inmunes

Sistema de estadificación clínica de Rai y Binet





Factores pronósticos

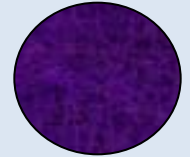
Limitaciones Rai/Binet

- 80% en estadio inicial
- LLC progresivas/indolentes no identificadas
- Tamaño tumoral
- Mecanismo de citopenias
- No predicen respuesta a tratamiento

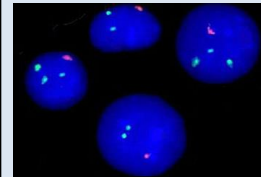
Clásicos



- Sexo masculino
- Estadío clínico
- Linfocitosis
- Morfología linfocitaria
- Duplicación linfocitaria
- Infiltración médula ósea

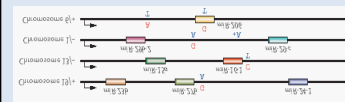


Biológicos



- Marcadores séricos (B2M, LDH, CD23s, TK)
- Citogenética (FISH)
- Mutaciones IgVH
- Expresión CD38, ZAP-70

Biológicos en estudio



- Tr cromosómicas
- Longitud telómeros
- CD49d, LpL A
- PEG
- MicroRNA

Las nuevas guidelines de la LLC

- The clinical relevance of the recent discoveries on the genomic alterations found in CLL, including mutations of the *TP53* gene.
- The increasingly important prognostic role of the immunoglobulin variable heavy chain mutational status.
- The current use of clinical staging, novel genetic or biological prognostic markers, and prognostic scores.

Factores pronósticos y predictivos

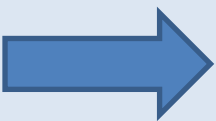
Factor pronóstico 

Información

- Supervivencia
- Tiempo hasta tratamiento
- Tiempo hasta progresión

Sirven para

- Informar al paciente sobre el curso de la LLC
- Determinar la frecuencia de los seguimientos
- Identificar pacientes para ensayos en fase precoz

Factor predictivo 

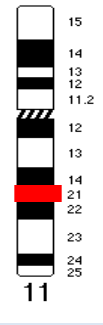
Información

- Tasa de respuesta
- Duración de la respuesta

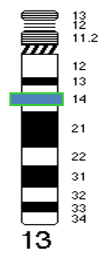
Sirven para

- Toma de decisiones terapéuticas

Factores pronósticos en LLC



- LLC, neoplasia hematológica **heterogénea**
- Curso **clínico variable**
- Tradicionalmente, **1/3 no precisarán tratamiento, 1/3 evolucionan hasta tratarse, 1/3 tratados desde inicio**
- En los últimos años, **15-20 % se tratan al inicio**. 80-85 % estadios A(0)
- Factores pronósticos: riesgo de progresión / probabilidad de muerte
- Dos fases:
 - a) Hasta finales de 1980s: **factores clínicos**
 - b) Desde finales de 1980s: **factores biológicos**



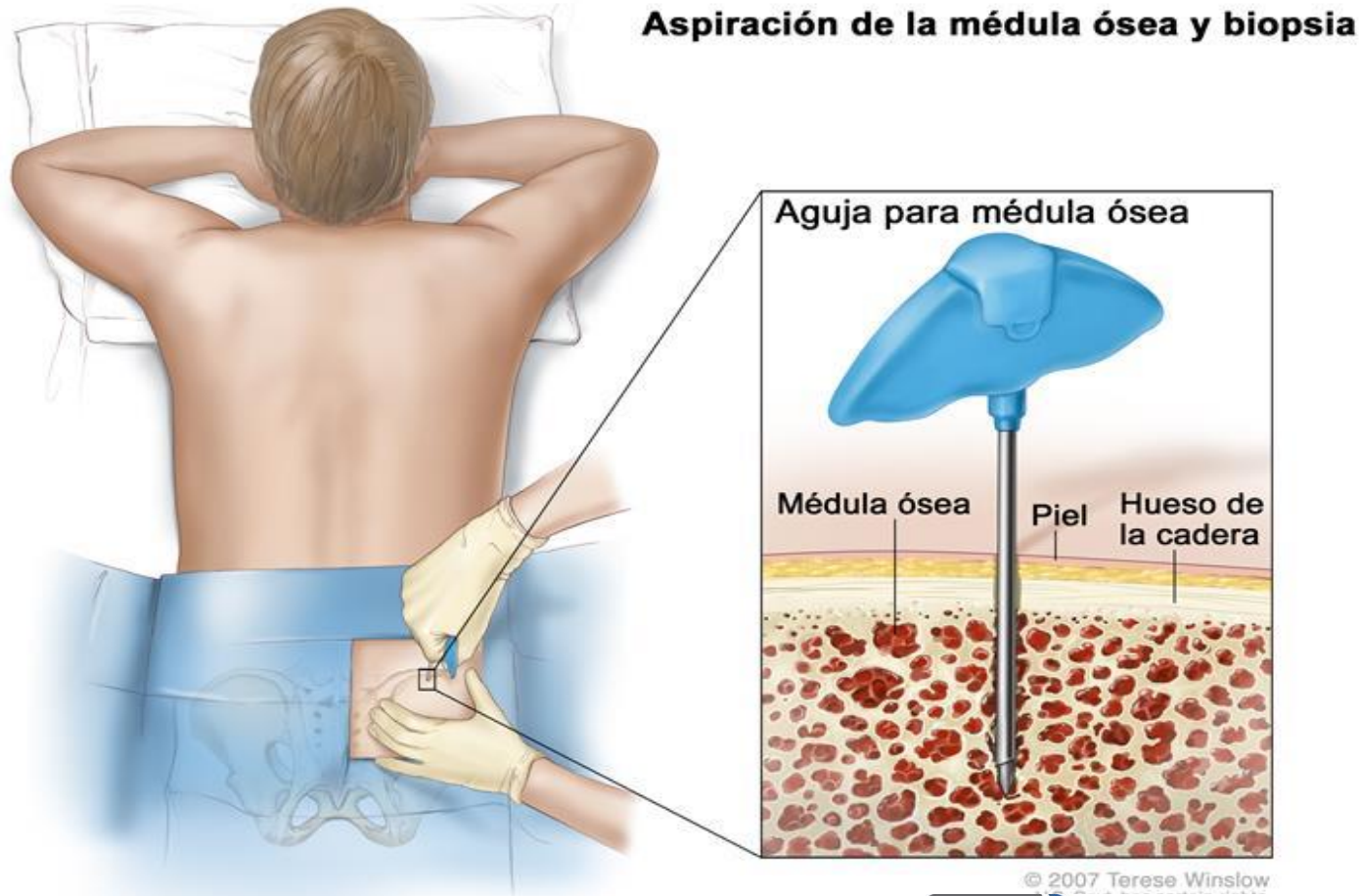
Factores clínico/morfológicos (2)

- **Biopsia de médula ósea:** controvertido como factor independiente (HOY NO ES PRECISO HACERLA)

a) Factor pronóstico, patrón difuso vs resto. Rozman C, et al. Blood 1984; 64: 642-648.

b) No factor pronóstico. Geisler CH, et al. Eur J Haematol 1996; 57: 292-300

Al contrario que en otras leucemias, en la LLC en muchas ocasiones no se precisa realizar una biopsia de médula ósea



© 2007 Terese Winslow

Factores pronósticos clásicos.

Mecanismos de proliferación, carga tumoral y angiogénesis

Tiempo de Duplicación Linfocitario: periodo de tiempo necesario para que se duplique el recuento linfocitario absoluto en sangre periférica. Duplicación linfocitaria a los 6 meses o un $> 50\%$ en 2 meses se asocia con peor pronóstico (Viñolas N, et al. Blood Cells 1997; 12: 457-470): considerar para inicio de tratamiento si linfocitos $> 30 \times 10^9/L$

LIMITACIONES

- Parámetro retrospectivo
- Cambia con el tiempo
- Interferencias con variables del huésped
- las decisiones basadas en el TDL pueden retrasar el inicio del tratamiento de las formas agresivas

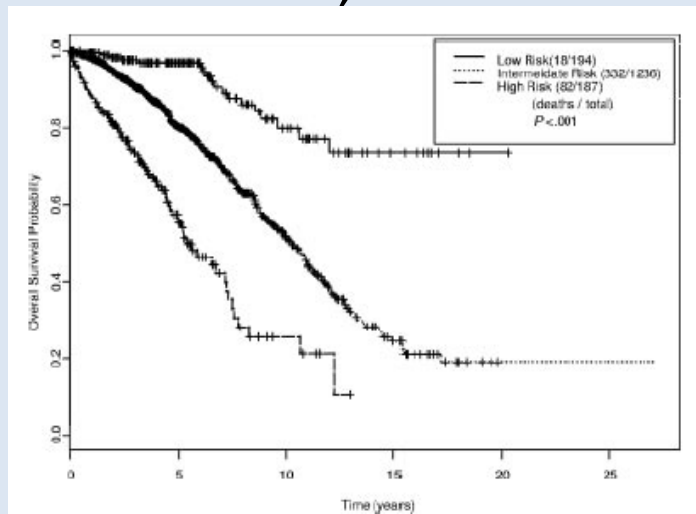
Marcadores de proliferación, carga tumoral y angiogénesis (2)

- **LDH** elevada se asocia con mal pronóstico
- **$\beta 2$ microglobulina:**
 - * factor importante
 - * correlación CD38 y ZAP-70
 - * Nomograma MDACC (edad, sexo, linfocitos, nº áreas linfoides, B2M) (Wierda WG, et al. Blood 2007; 109: 4679-4685)

Table 7. Overall survival probability and relative risk of death according to risk group (N = 1617)

Risk group	Index score	No. of patients	5-y OS (SE)	10-y OS (SE)	RR	95% CI
Low	1-3	194	0.97 (0.01)	0.80 (0.05)	1.00	Reference
Intermediate	4-7	1236	0.80 (0.01)	0.52 (0.03)	3.89	2.42-6.26
High	≥ 8	187	0.55 (0.04)	0.26 (0.06)	10.48	6.27-17.53

OS indicates overall survival; SE, standard error; RR, relative risk; CI, confidence interval.



Diagnóstico por la imagen

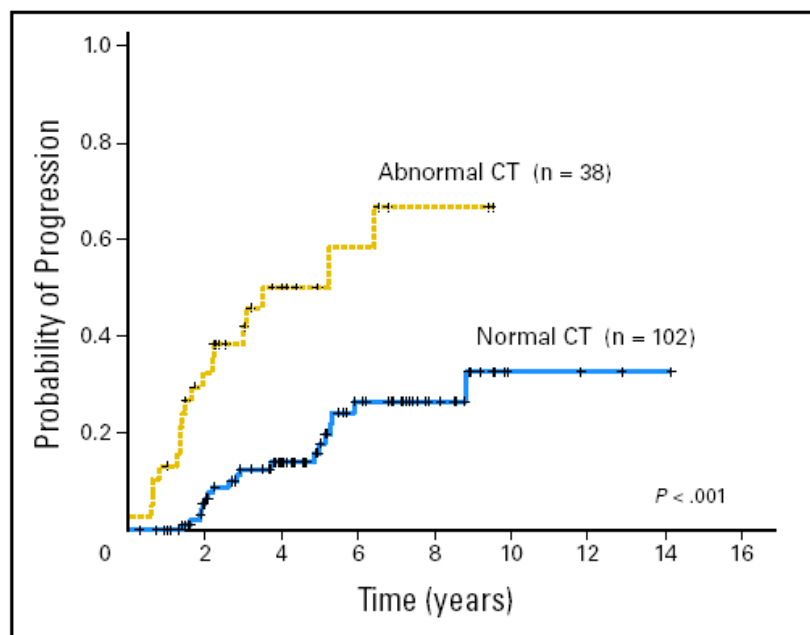
VOLUME 25 · NUMBER 12 · APRIL 20 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Abdominal Computed Tomography Predicts Progression in Patients With Rai Stage 0 Chronic Lymphocytic Leukemia

Ana Muntanola, Francesc Bosch, Pedro Arguís, Eduardo Arellano-Rodrigo, Carmen Ayuso, Eva Giné, Marta Crespo, Pau Abrisqueta, Carol Moreno, Francesc Cobo, Armando López-Guillermo, and EmiliMontserrat



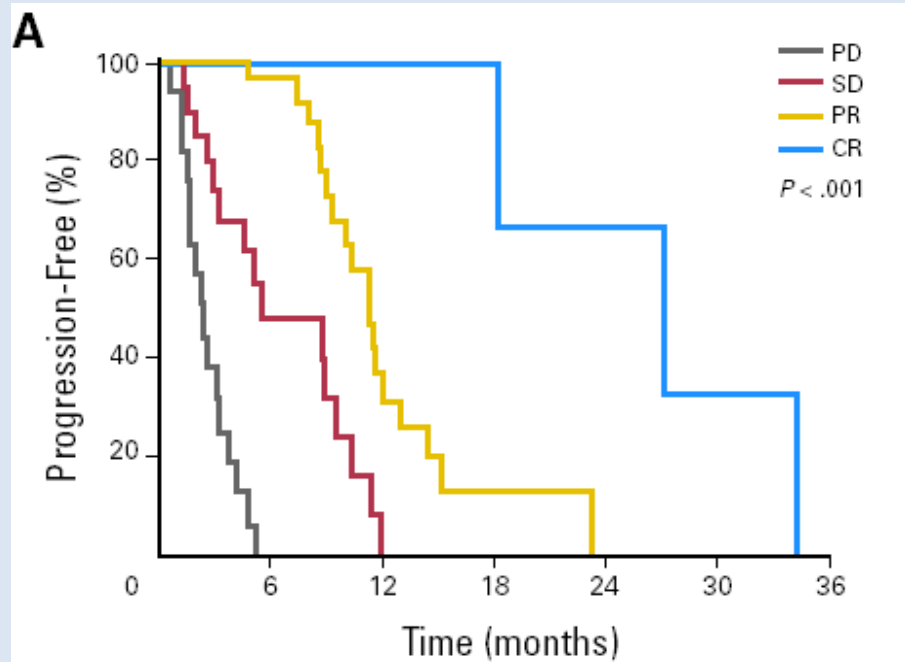
VOLUME 25 · NUMBER 35 · DECEMBER 10 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

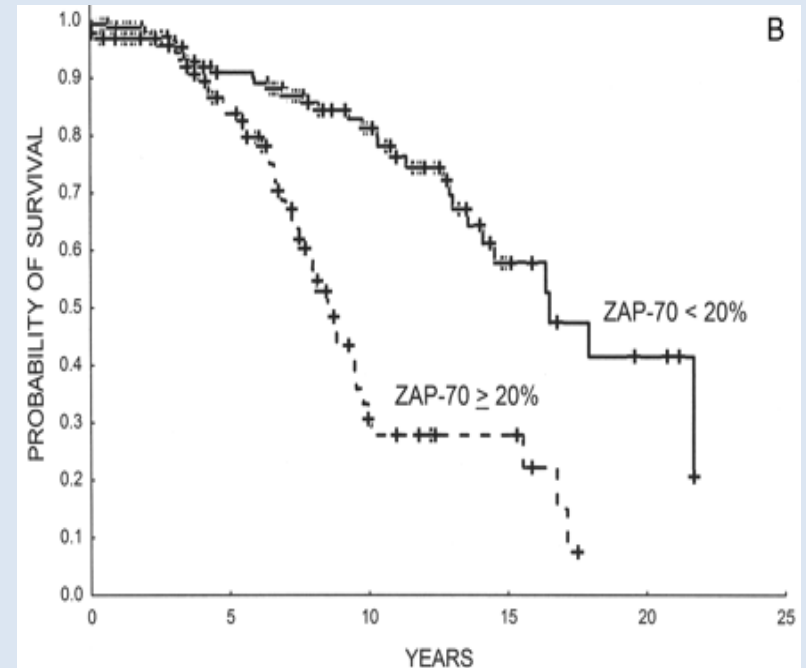
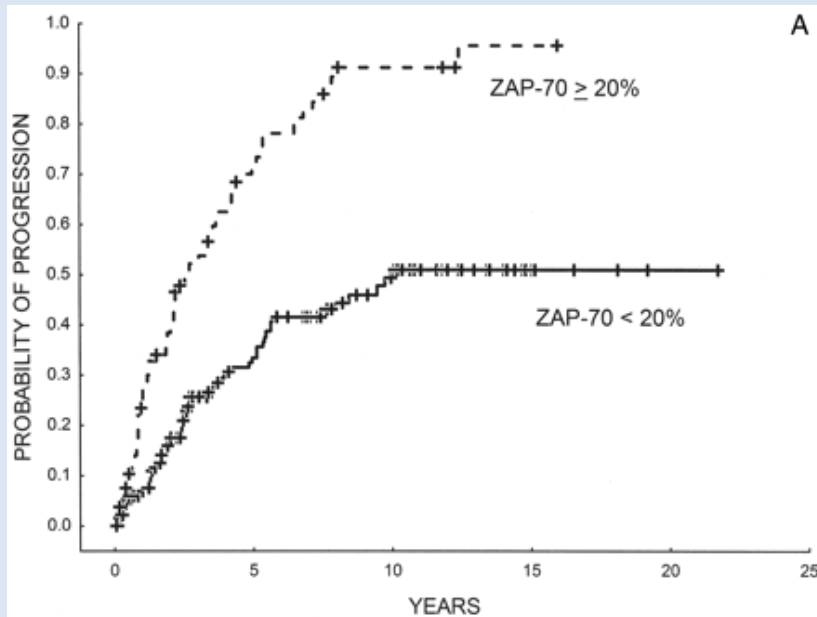
ORIGINAL REPORT

Computed Tomography Scans Do Not Improve the Predictive Power of 1996 National Cancer Institute–Sponsored Working Group Chronic Lymphocytic Leukemia Response Criteria

Kristie A. Blum, Donn Young, Sarah Broering, Margaret S. Lucas, Beth Fischer, Thomas S. Lin, Michael R. Grever, and John C. Byrd



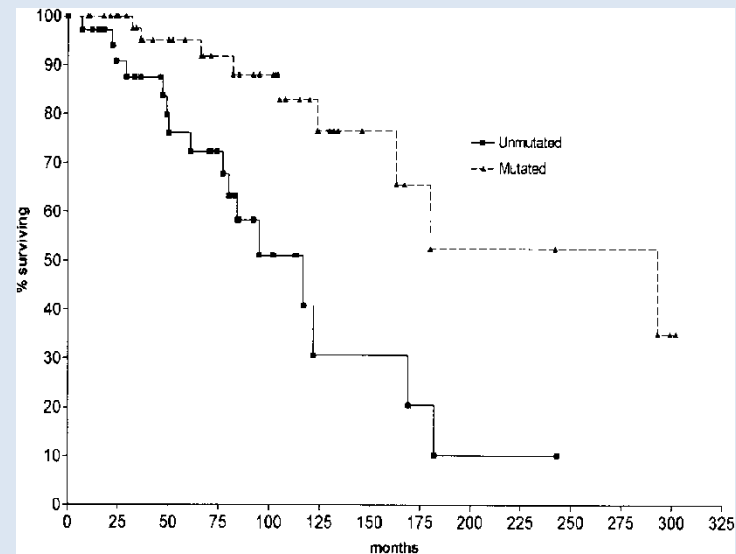
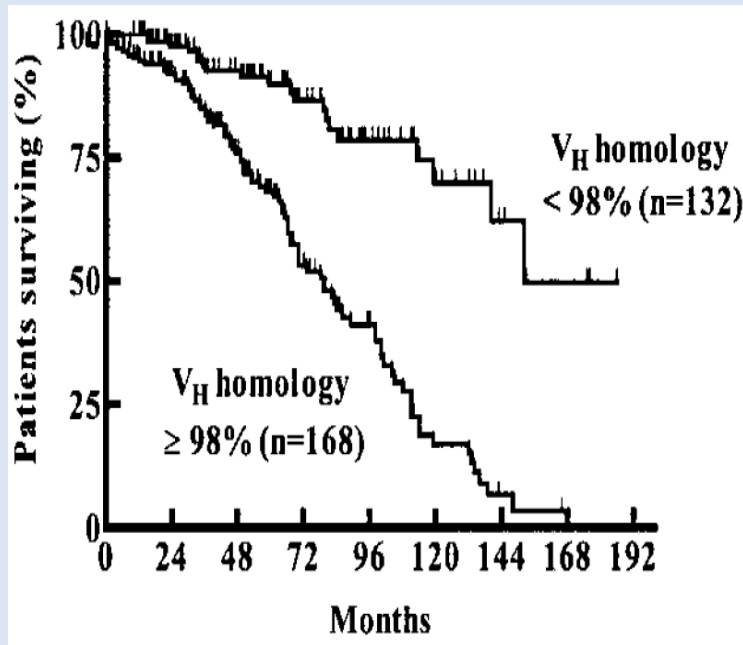
ZAP-70 como factor pronóstico



Montserrat E. Progression-free survival and overall survival in 220 patients with CLL according to ZAP-70 expression as detected by flow cytometry. Hematology;2006:279-284

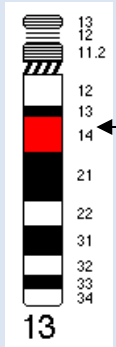
Actualmente el mejor marcador de expresión para establecer el pronóstico es CD49d

Patrón mutacional de IGVH

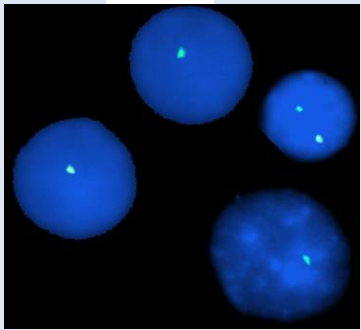


Damle RN et al. Blood 1999; 94: 1840-1847. Hamblin TJ, et al. Blood 1999; 94: 1848-1854 Krober et al. Blood; 2002

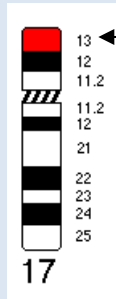
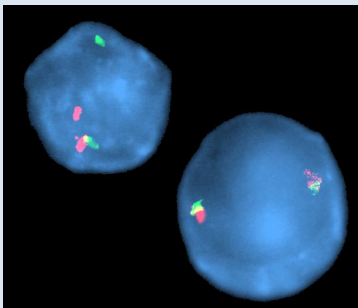
Sondas FISH



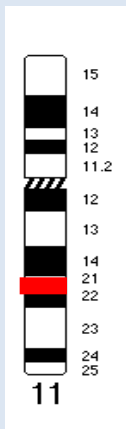
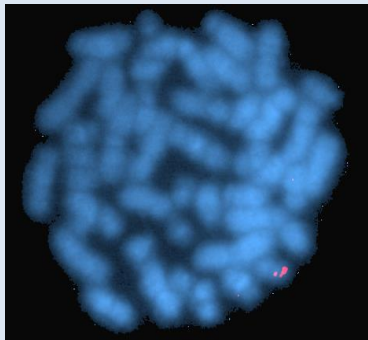
13q14



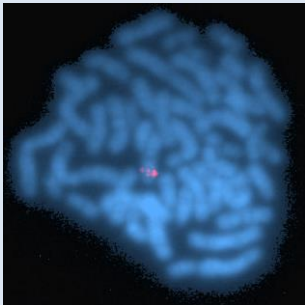
14q32 (*IGH*)



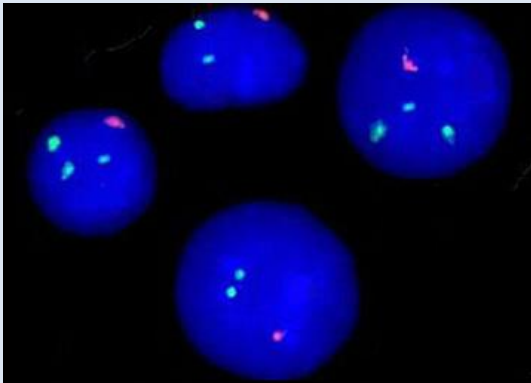
17p13 (*P53*)

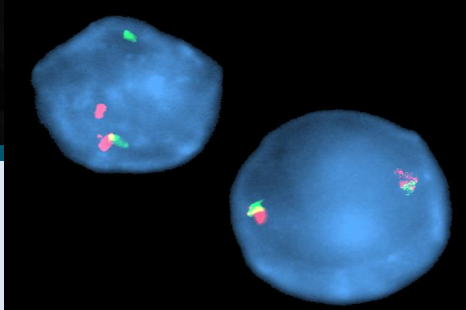


11q22
(*ATM*)

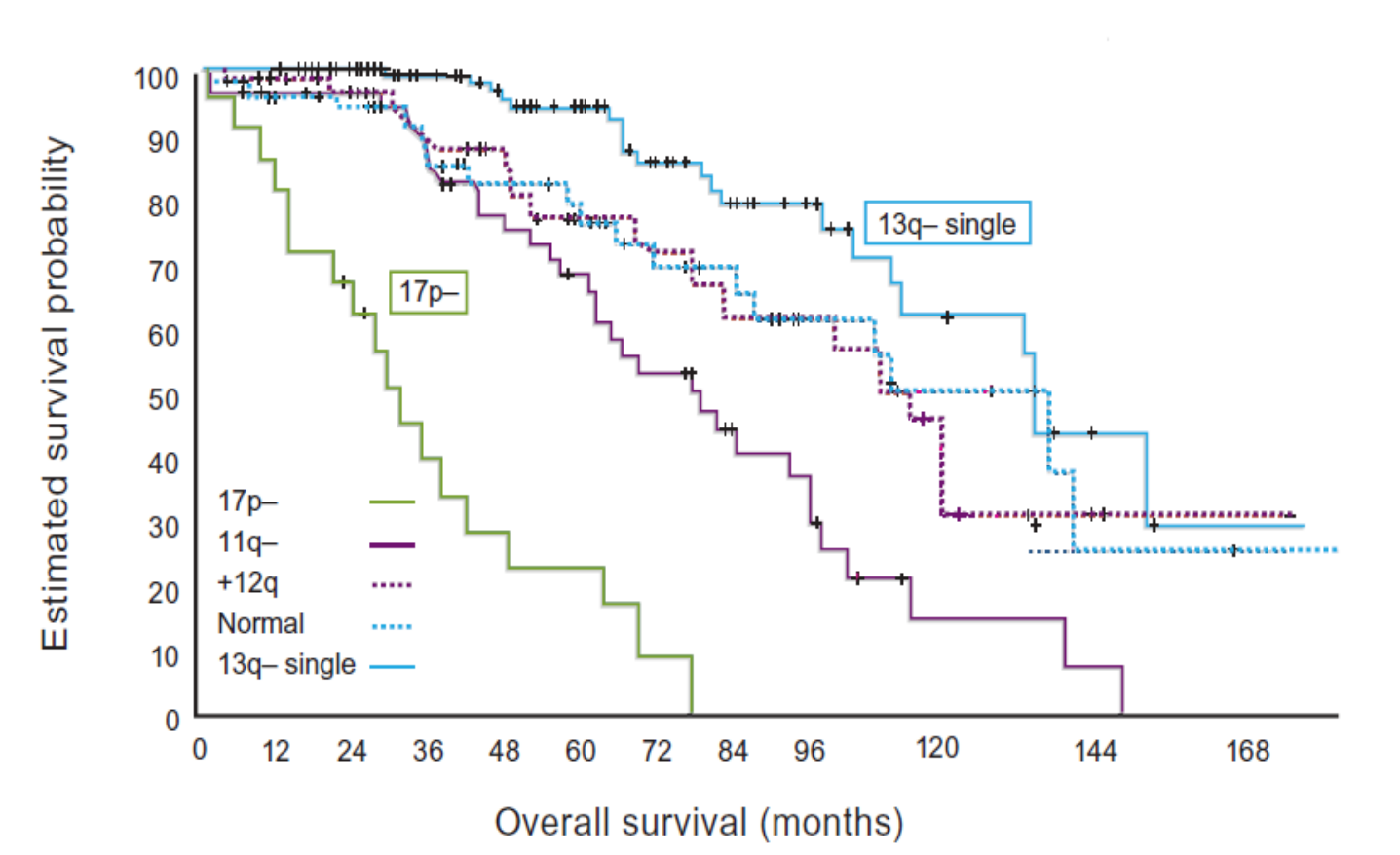


C-12



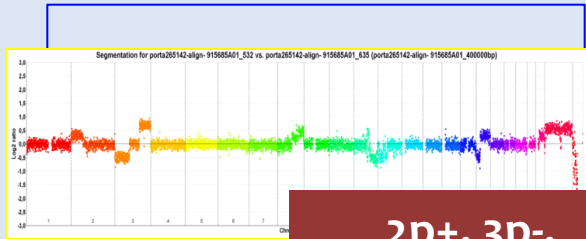


FISH

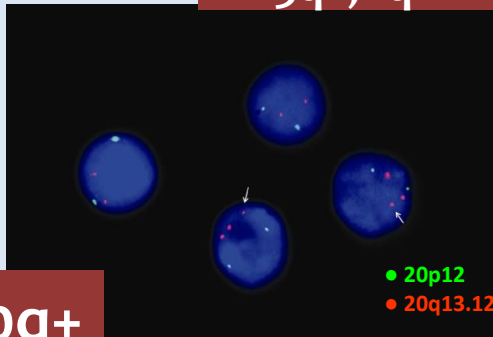


Dohner et al, NEJM 2000

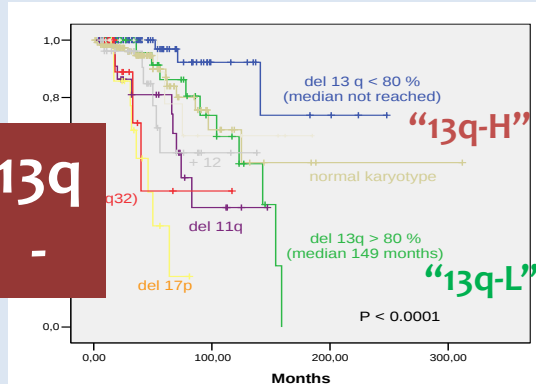
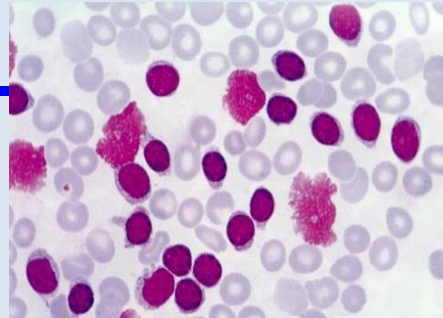
Molecular heterogeneity in CLL



2p+, 3p-,
3q+,8q+...

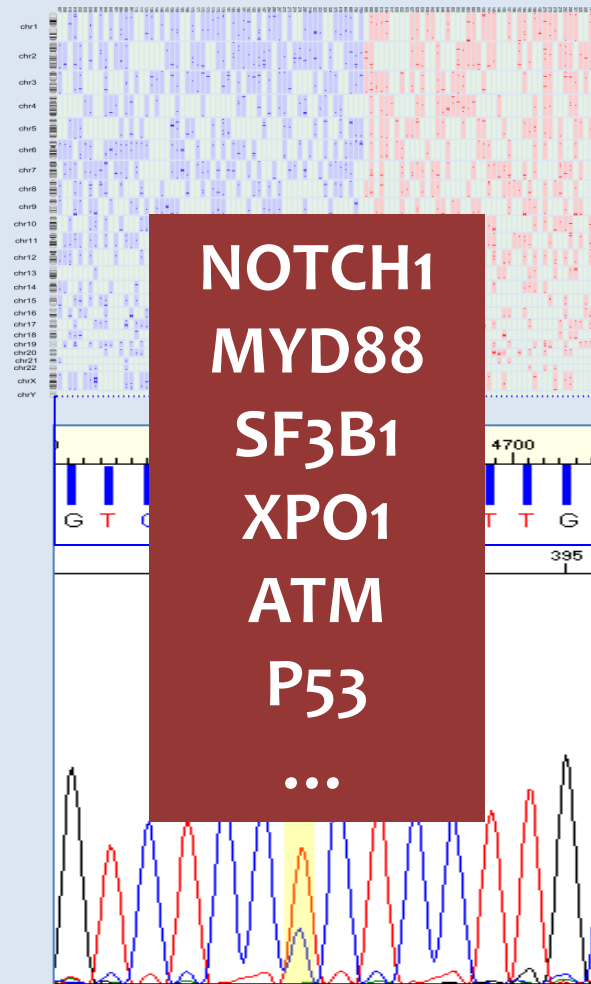
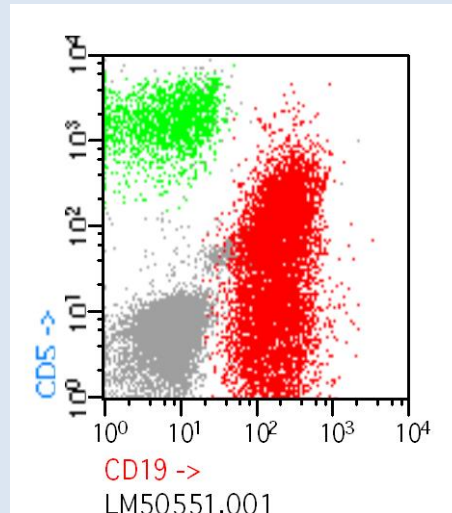


20q+



13q

-



Novel mutations and genetics in CLL

IGVH

Cytogenetics

UnMutated

Mutated

NOTCH1

FBXW7

MYD88

XPO1

KLHL6

SF3B1

...

+12

13q-

11q-

Factores relacionados con el tratamiento

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Enfermedad Mínima Residual

La ausencia de enfermedad residual tras tratamiento es un factor de evolución clínica favorable, con menor riesgo de recaídas.

La reaparición de EMR precede a la recaída clínica

Métodos de detección: PCR, Citometría de flujo (multiparamétrica)

Calidad, profundidad y duración de la respuesta

RC o RP nodular mejores SG y SLE

Esquemas de tratamiento

FCR ha mejorado no solo SLE sino SG

Potenciales predictores de respuesta

- 17p- (P53): resistencia a tratamiento con Fludarabina
- 11q- (ATM): peor respuesta a fludarabina; recaídas postrasplante

¿Qué marcadores debemos utilizar y en qué momento?

Diagnostic test	General practice	Clinical trial
Tests to establish the diagnosis CBC and differential count Immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes	Always Always	Always Always
Assessment before treatment History and physical, performance status CBC and differential count Marrow aspirate and biopsy Serum chemistry, serum immunoglobulin, and direct antiglobulin test Chest radiograph Infectious disease status	Always Always When clinically indicated (unclear cytopenia) Always Always Always	Always Always Desirable Always Always Always
Additional tests before treatment Molecular cytogenetics (FISH) for del(13q), del(11q), del(17p), add(12) in peripheral blood lymphocytes Conventional karyotyping in peripheral blood lymphocytes (with specific stimulation) TP53 mutation IGHV mutational status Serum β_2 -microglobulin CT scan of chest, abdomen, and pelvis MRI, PET scans Abdominal ultrasound†	Always NGI* Always Always Desirable NGI NGI Possible	Always Desirable Always Always Always Desirable NGI NGI

Crterios para iniciar Tratamiento en los PACIENTES con LLC

Anemia ($<10\text{g/dl}$) o **trombopenia** ($<100 \times 10^9/\text{l}$) progresivas

Adenopatías masivas ($>10\text{ cm}$) o progresivas

Esplenomegalia masiva ($>6\text{ cm}$) o progresiva

Linfocitosis progresiva*: $>50\%$ en 2 meses ($>30 \times 10^9/\text{l}$)
doubling time <6 meses

Síntomas B* Pérdida de peso $>10\%$ en 6 meses

Fiebre $>38^\circ\text{C}$ durante >2 semanas

Fatiga+++ o sudoración nocturna

Citopenias autoinmunes no controladas

**Excluir otras causas: infecciones procesos agudos, etc.*

No considerar indicación de tratamiento: 1.- Linfocitosis importante
2.- Un factor biológico adverso 3.- Infecciones

Complicaciones de la LLC

- **Complicaciones autoinmunes:** anemia hemolítica autoinmune (10%): corticoides
- **Infecciones:** hipogammaglobulinemia (profilaxis, vacunas)
- Segundos **cánceres**
- **Progresión:** en algunos casos a linfoma agresivo (síndrome de Richter)

Comorbilidades y pronóstico

Edad

Expectativas del paciente

Identificar problemas médicos y limitaciones en la vida diaria (movilidad, deterioro físico, deterioro psíquico, problemas nutricionales, función renal, polimedicación, sociopatías)

Respuestas a tratamientos previos

Pacientes con BEG, fit o Go-go: tratamiento FCR

Pacientes con regular estado general o Slow Go: tratamientos adaptados a sus comorbilidades

Pacientes con MEG o unfit o Non-Go: tratamiento paliativo

Escalas de evaluación geriátrica (CIRS, GAH, CoLLeCT)

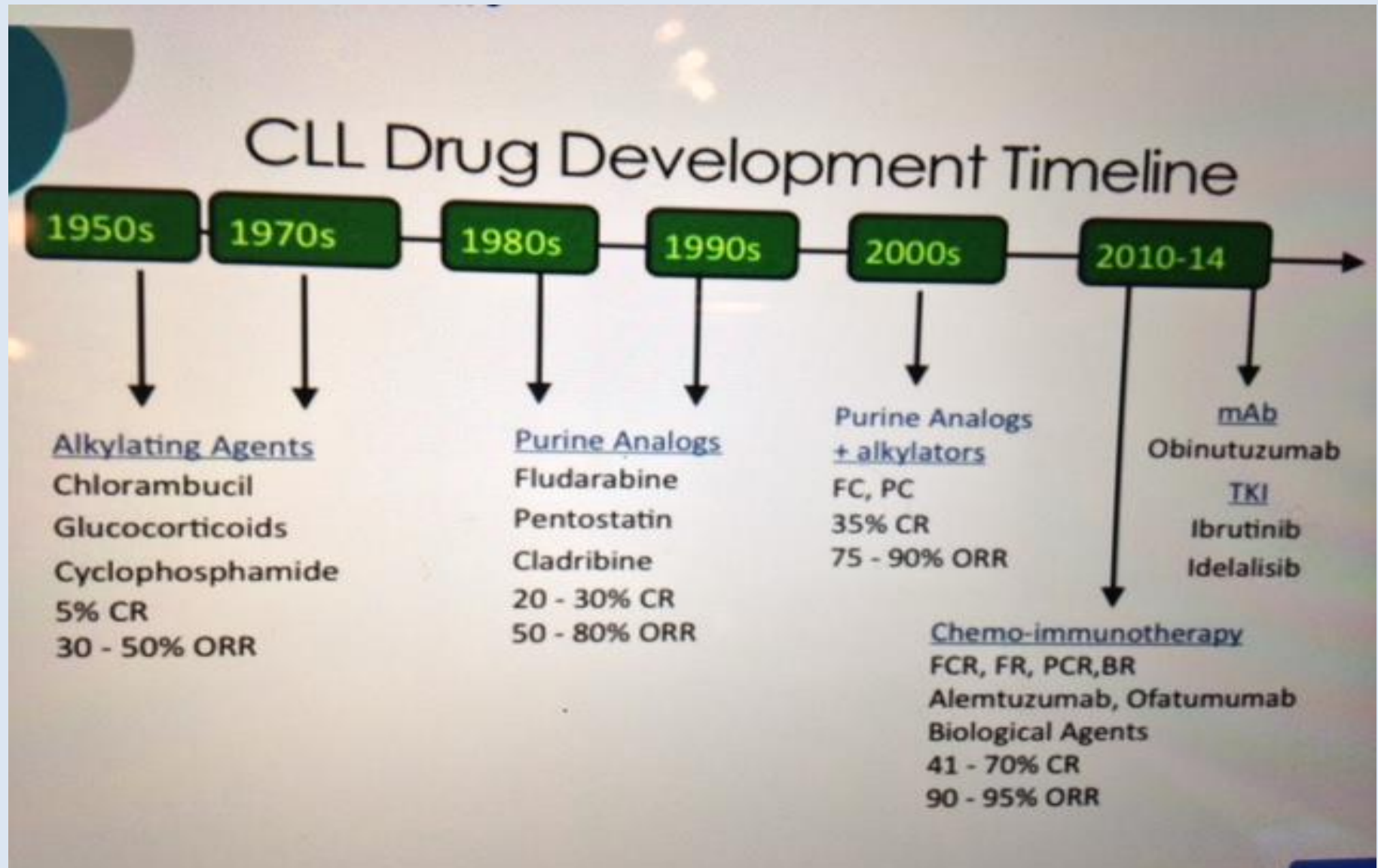
Antes de iniciar el tratamiento

- ¿Cumple criterios para tratar?
- ¿Tiene comorbilidades (incluye función renal)?
- ¿Qué pronóstico tiene?
- Si tiene anemia o trombopenia, ¿por qué?
- Evitar infecciones

Durante el tratamiento

- Ajustar dosis (toxicidad medular, renal, infecciones)
- ¿Hasta cuándo tratar (número de ciclos)?
- Uso de otros fármacos (eritropoyetina, inyecciones de defensas [G-CSF], corticoides, inmunoglobulinas...)
- Planificar siguiente tratamiento (trasplante alogénico en escasas ocasiones)

La historia del tratamiento de la LLC



BTK inhibitors

Inhibidores de CDK

Chemotherapy

PI3K inhibitors

PD1/PDL1 inhibitors

Monoclonal antibodies

Bcl2 inhibitors

Other BCR inhibitors

Immunotherapy

Immunomodulators

BTK inhibitors

Inhibidores de CDK

Chemotherapy

PI3K inhibitors

PD1/PDL1 inhibitors

Monoclonal antibodies

Bcl2 inhibitors

Other BCR inhibitors

Immunotherapy (CARTs)

Immunomodulators

Trasplante alogénico

- Única modalidad **potencialmente curativa**
- **Menos del 5 %**
- Trasplante no mieloablativo
- Impacto desfavorable
 - Comorbilidades
 - Fase muy avanzada y masas grandes al TPH
 - Transformación a síndrome de Richter
 - Edad
- La genética adversa no es un factor negativo

No posponer el trasplante en potenciales candidatos por el curso de la LLC y la genética

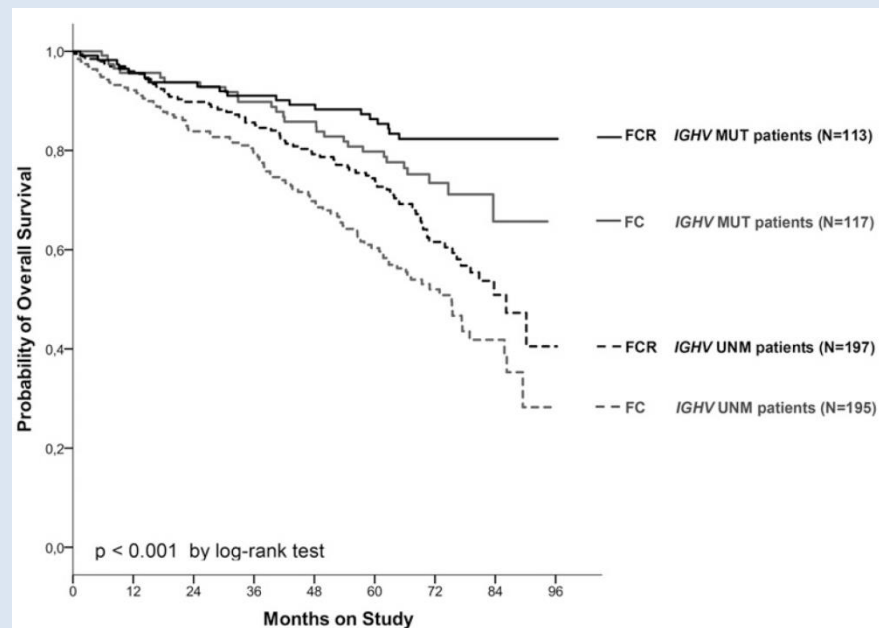
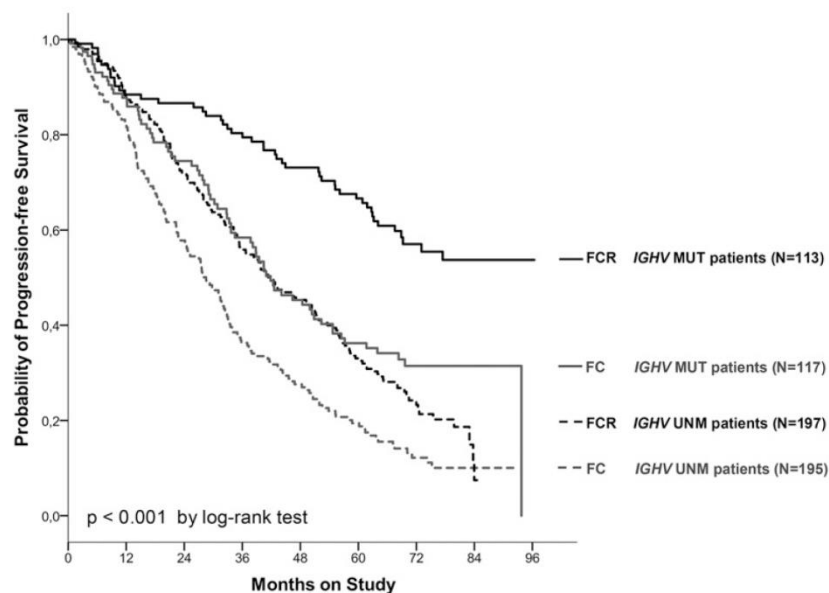
Tratamiento de la LLC

< 65 años con buen
estado general. 1^a
LÍNEA

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

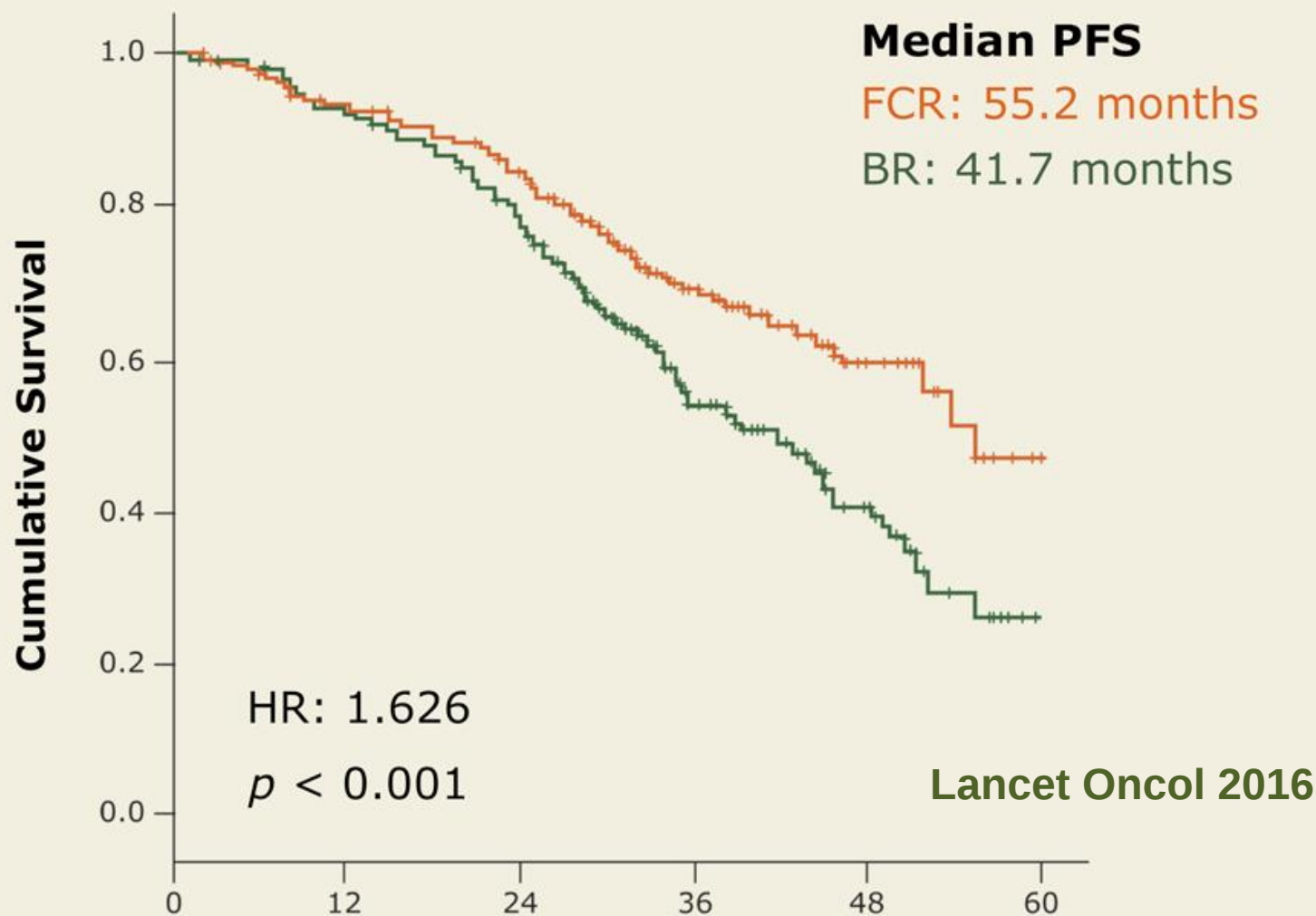
Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial

Kirsten Fischer,¹ Jasmin Bahlo,¹ Anna Maria Fink,¹ Valentin Goede,¹ Carmen Diana Herling,¹ Paula Cramer,¹ Petra Langerbeins,¹ Julia von Tresckow,¹ Anja Engelke,¹ Christian Maurer,¹ Gabor Kovacs,¹ Marco Herling,¹ Eugen Tausch,² Karl-Anton Kreuzer,¹ Barbara Eichhorst,¹ Sebastian Böttcher,³ John F. Seymour,⁴ Paolo Ghia,⁵ Paula Marlton,^{6,7} Michael Kneba,³ Clemens-Martin Wendtner,^{1,8} Hartmut Döhner,² Stephan Stilgenbauer,² and Michael Hallek^{1,9}



Progression-Free Survival (PFS)

CLL10 STUDY: FCR VS BR IN FRONTLINE

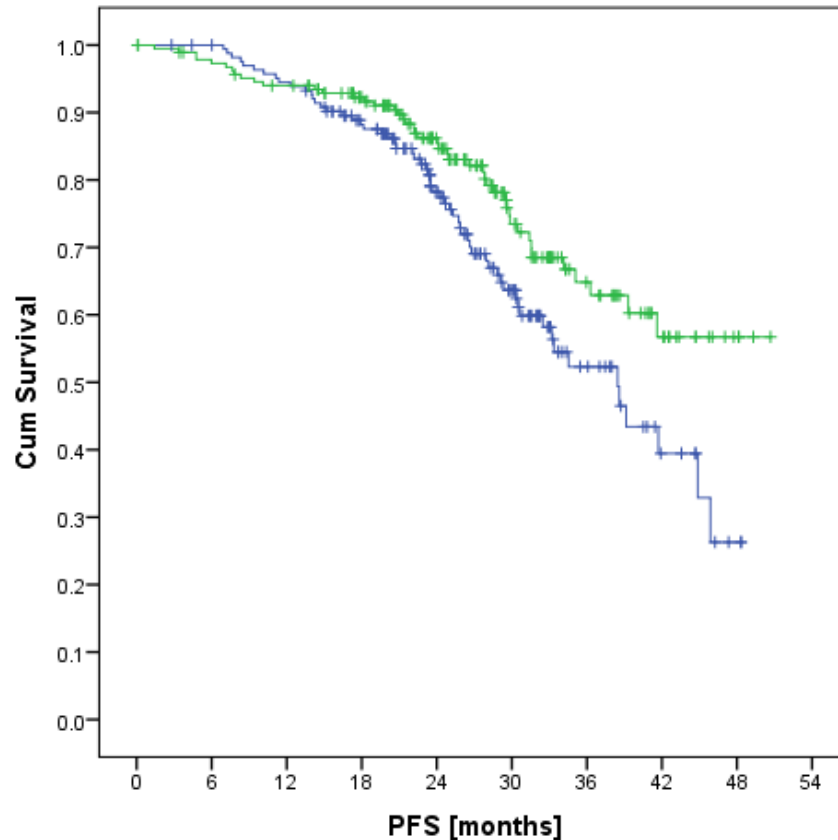


With permission from Eichhorst B et al. *Proc ASH* 2014;Abstract 19.

CLL10 STUDY: FCR VS BR IN FRONTLINE. PFS

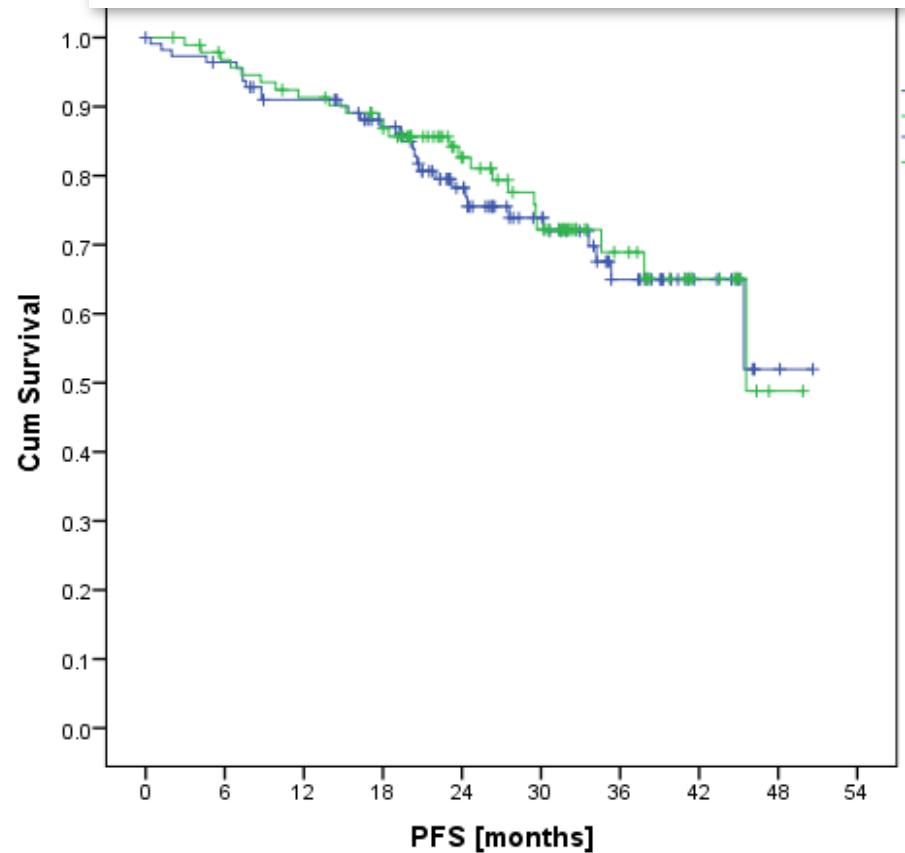
Patients < 65 years: $P=0.016$

FCR not reached BR 38.5 months



Patients ≥ 65 years: $P=0.757$

FCR 45.6 months BR not reached



Eichhorst B, et al. *Blood* 2014; ASH Meeting

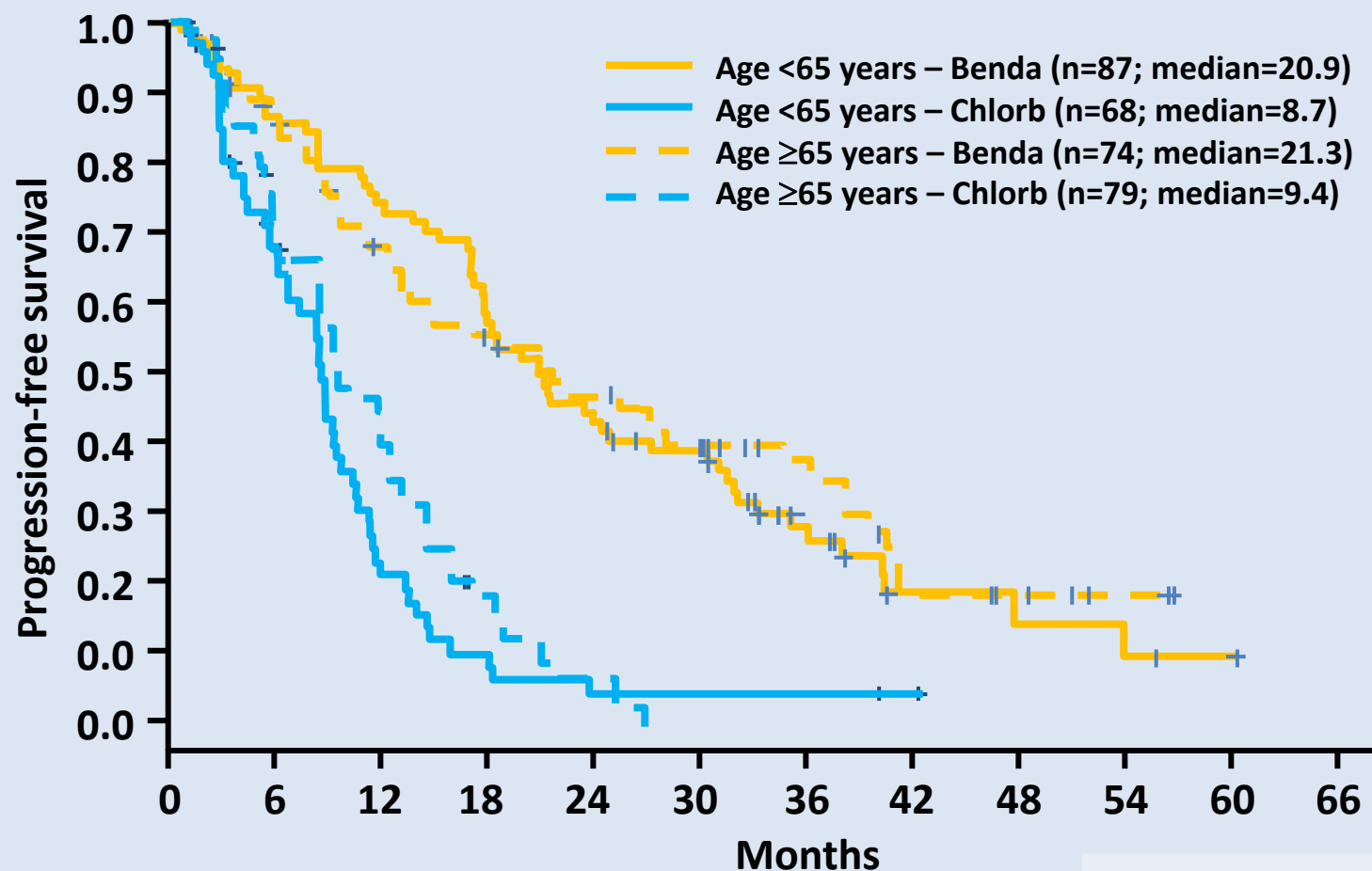
Lancet Oncol 2016

Tratamiento de la LLC

Mayores de 65 años
con comorbilidades.

1ª LÍNEA

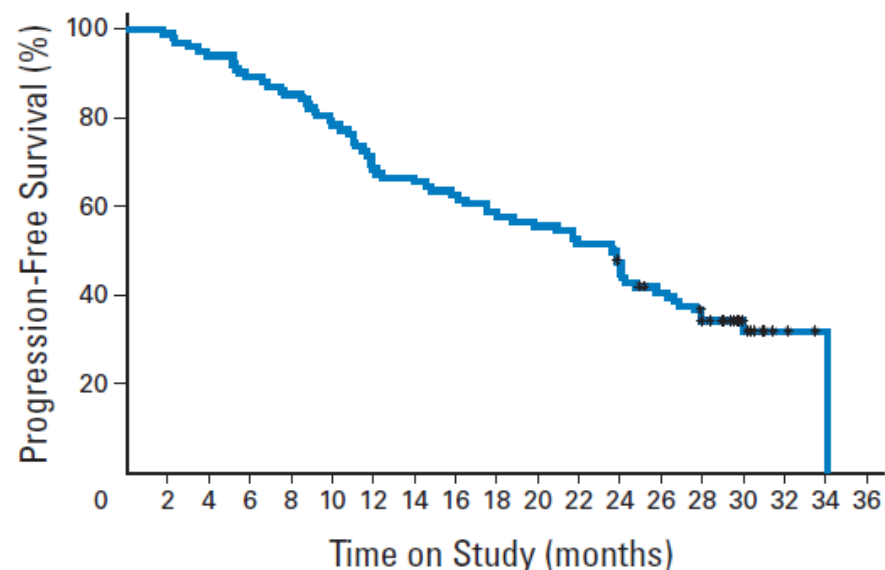
Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia



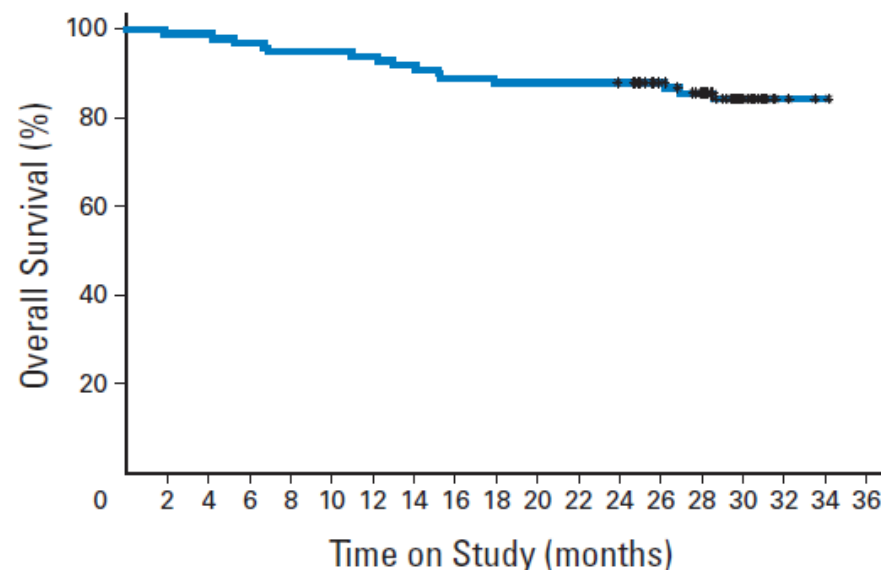
Rituximab Plus Chlorambucil As First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of an Open-Label Phase II Study

Peter Hillmen, John G. Gribben, George A. Follows, Donald Milligan, Hazem A. Sayala, Paul Moreton, David G. Oscier, Claire E. Dearden, Daniel B. Kennedy, Andrew R. Pettitt, Amit Nathwani, Abraham Varghese, Dena Cohen, Andy Rawstron, Stephan Oertel, and Christopher F.E. Pocock

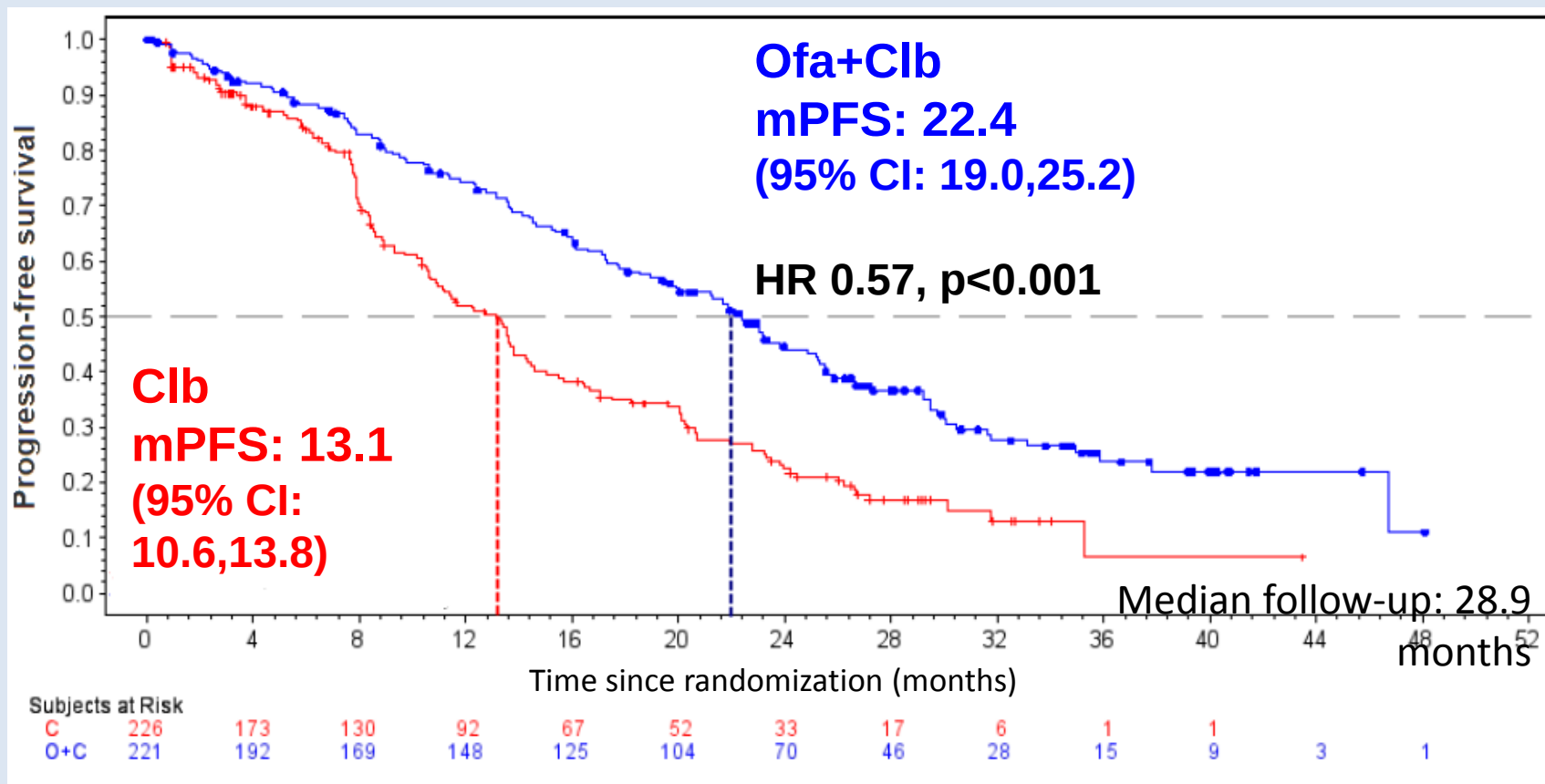
A



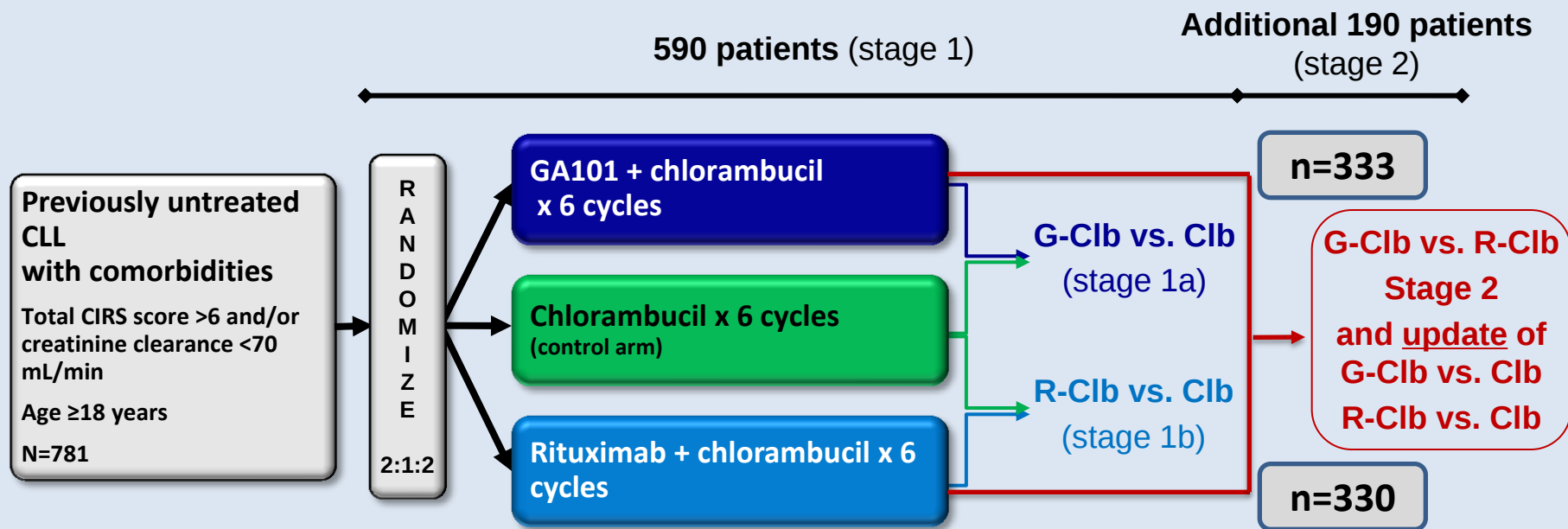
B



Complement 1: Progression-free Survival



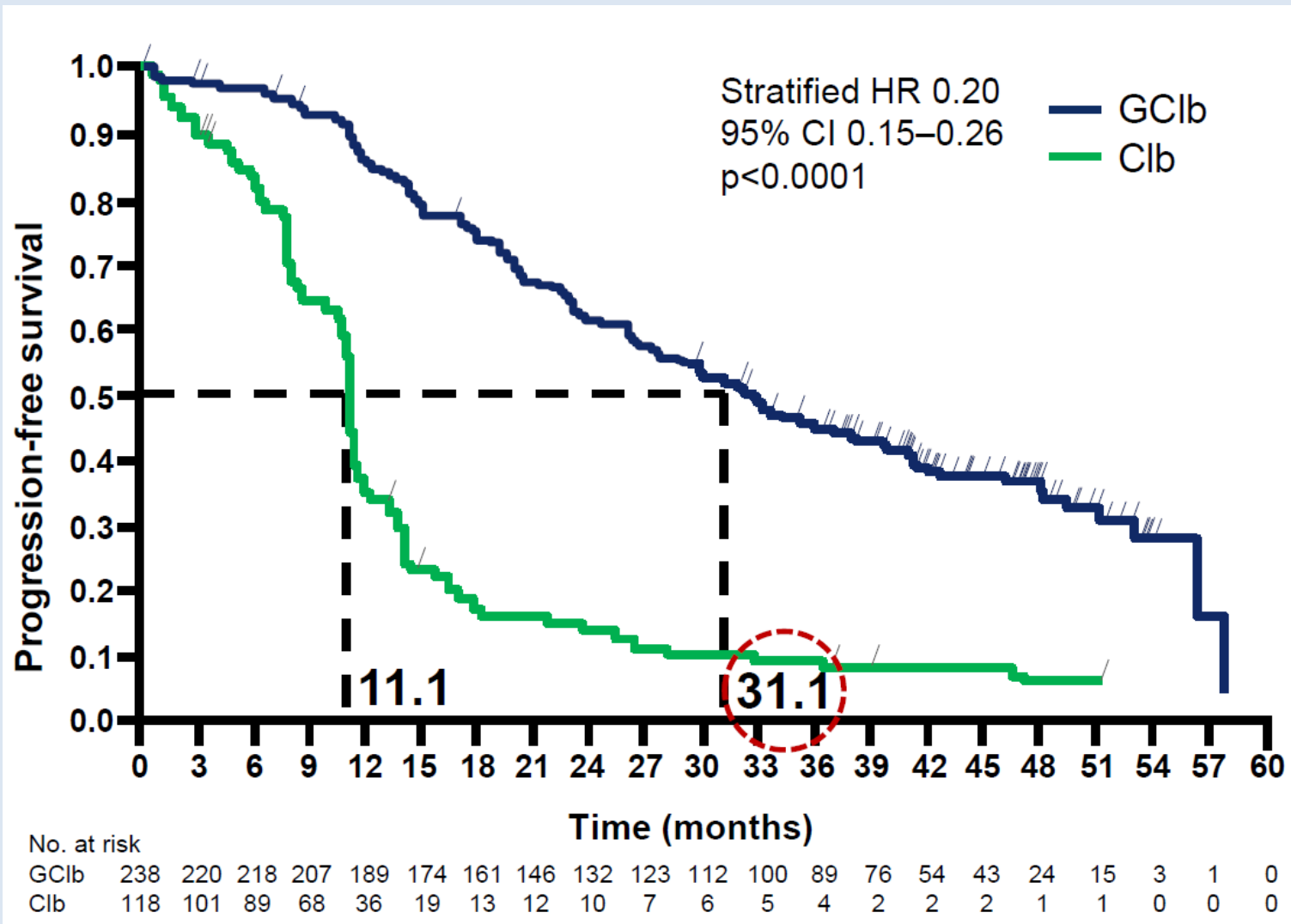
Goede et al. CLL11 Study design



- **GA101:** 1000 mg days 1, 8, and 15 cycle 1; day 1 cycles 2–6, every 28 days
- **Rituximab:** 375 mg/m² day 1 cycle 1, 500 mg/m² day 1 cycles 2–6, every 28 days
- **Chlorambucil:** 0.5 mg/kg day 1 and day 15 cycle 1–6, every 28 days

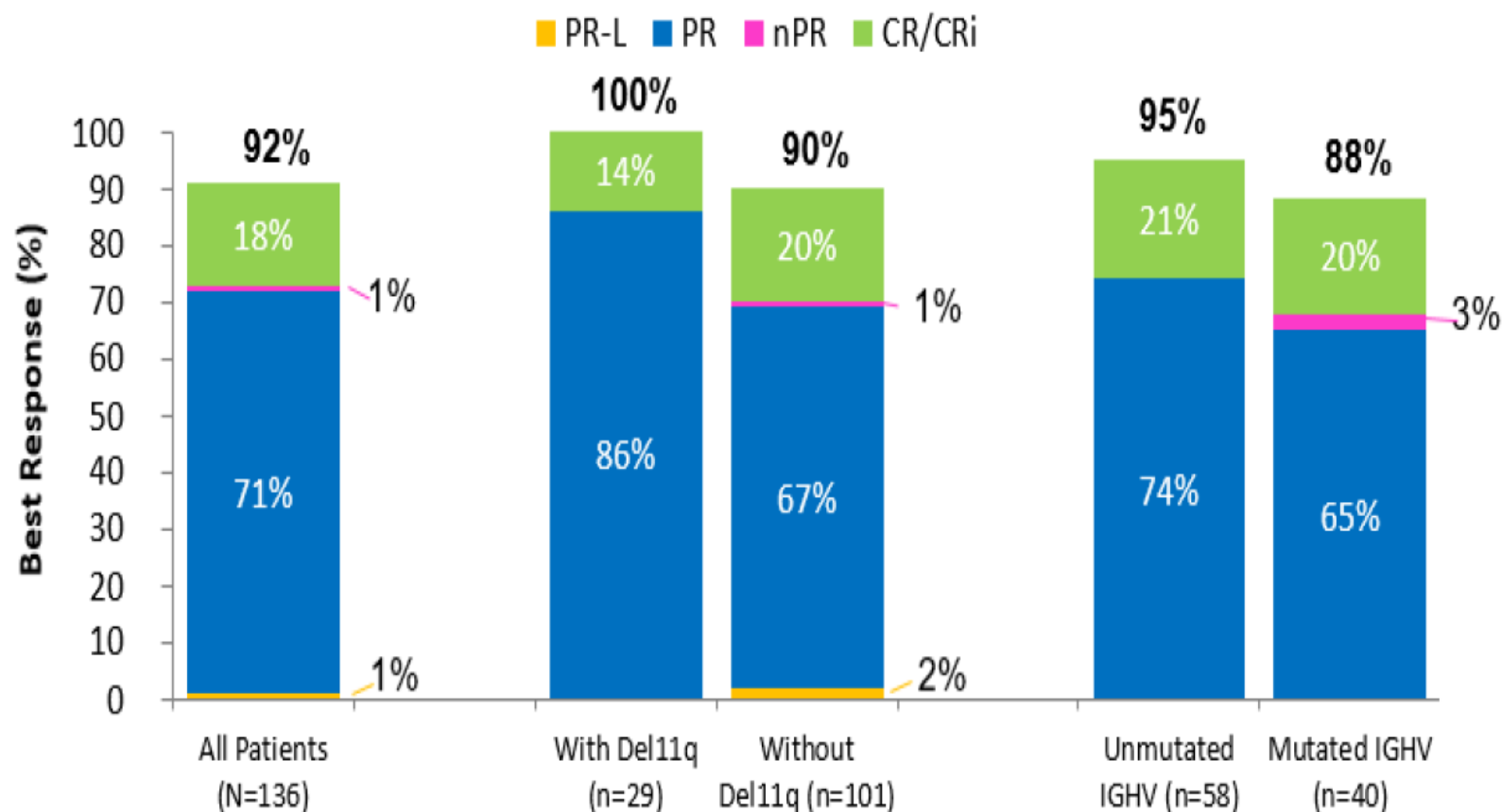
Patients with progressive disease in the Clb arm were allowed to cross over to G-Clb

CLL11: Supervivencia libre de progresión (G-Clb vs Clb)



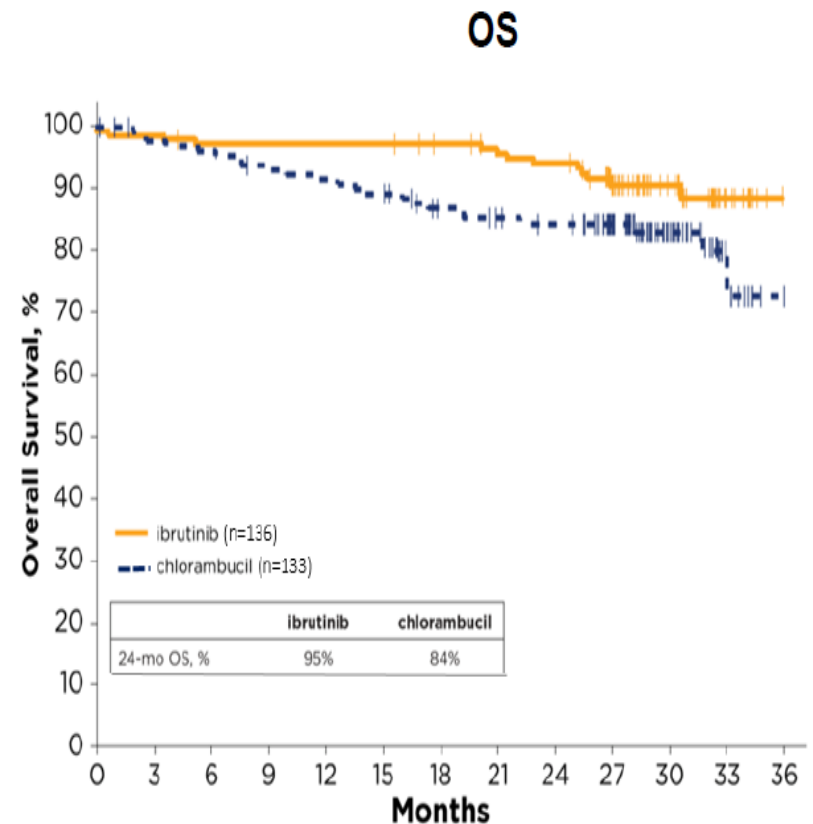
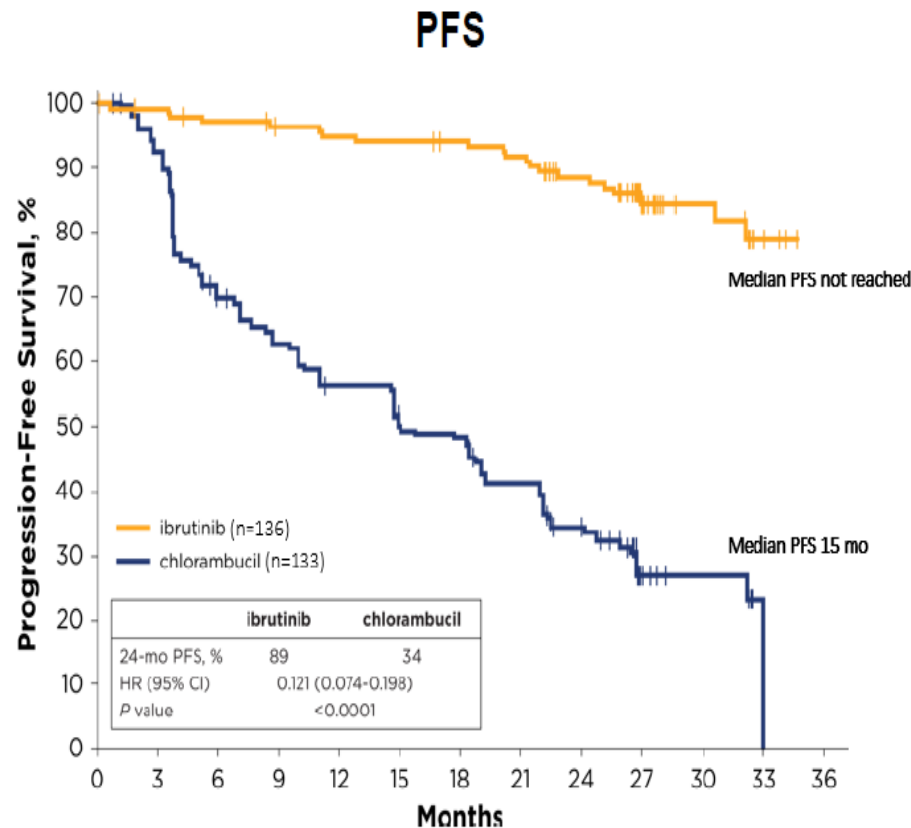
RESONATE-2 updated efficacy and safety data

ORR in the ibrutinib arm



- Ibrutinib CR rates continue to improve over time: increasing from 7% at 12 months to 15% at 24 months to 18% with median follow-up of 29 months

Phase III ibrutinib vs chlorambucil in first-line treatment of CLL (RESONATE-2): updated efficacy and safety data

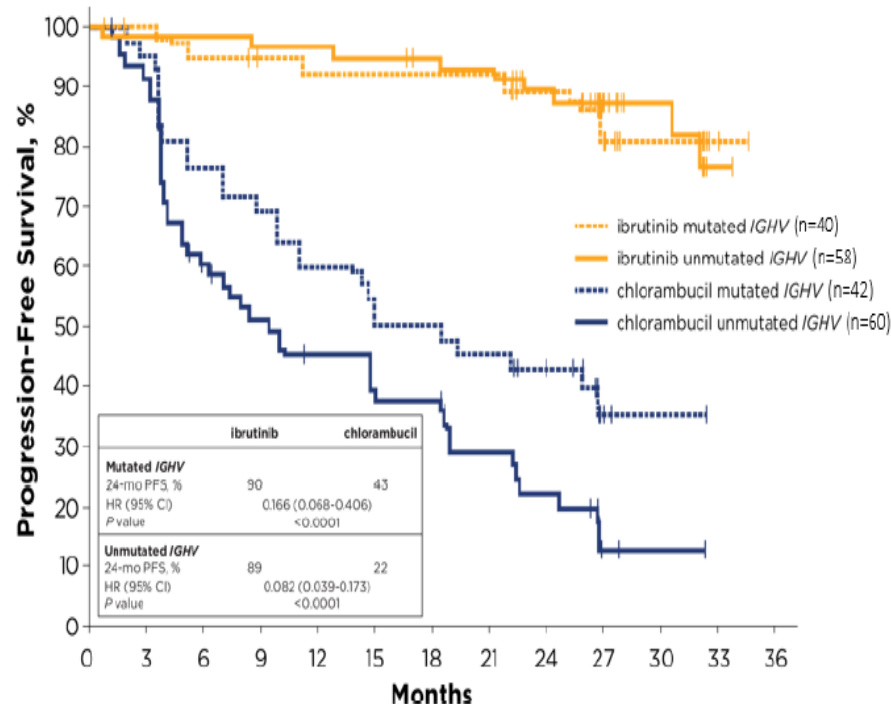


- 88% reduction in the risk of progression or death for patients randomized to ibrutinib
- Subgroup analysis of PFS revealed benefit was observed across all sub-groups

- 41% of patients receiving chlorambucil have crossed over to receive ibrutinib

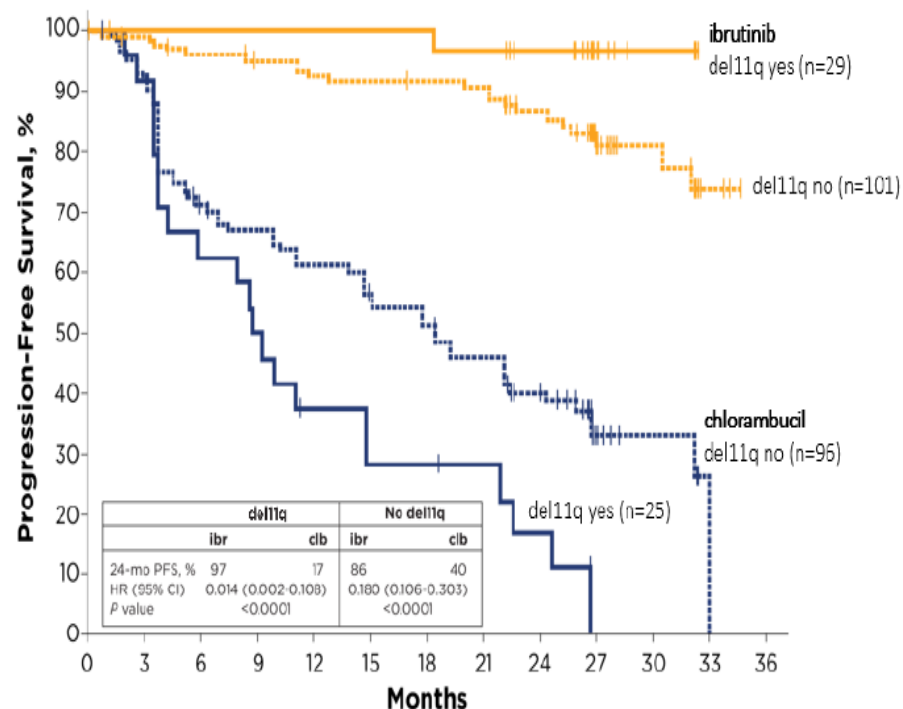
RESONATE-2 updated efficacy and safety data

Ibrutinib significantly improved PFS in patients regardless of IGHV status



- Ibrutinib led to 83% and 92% reduction in the risk of progression or death in patients with mutated and unmutated *IGHV*, respectively, compared to chemotherapy

Ibrutinib significantly improved PFS in patients with del(11q)



- Ibrutinib led to 99% reduction in risk of progression or death in high-risk del(11q) subgroup and 82% reduction in those without del(11q), compared to chemotherapy

IBRUTINIB

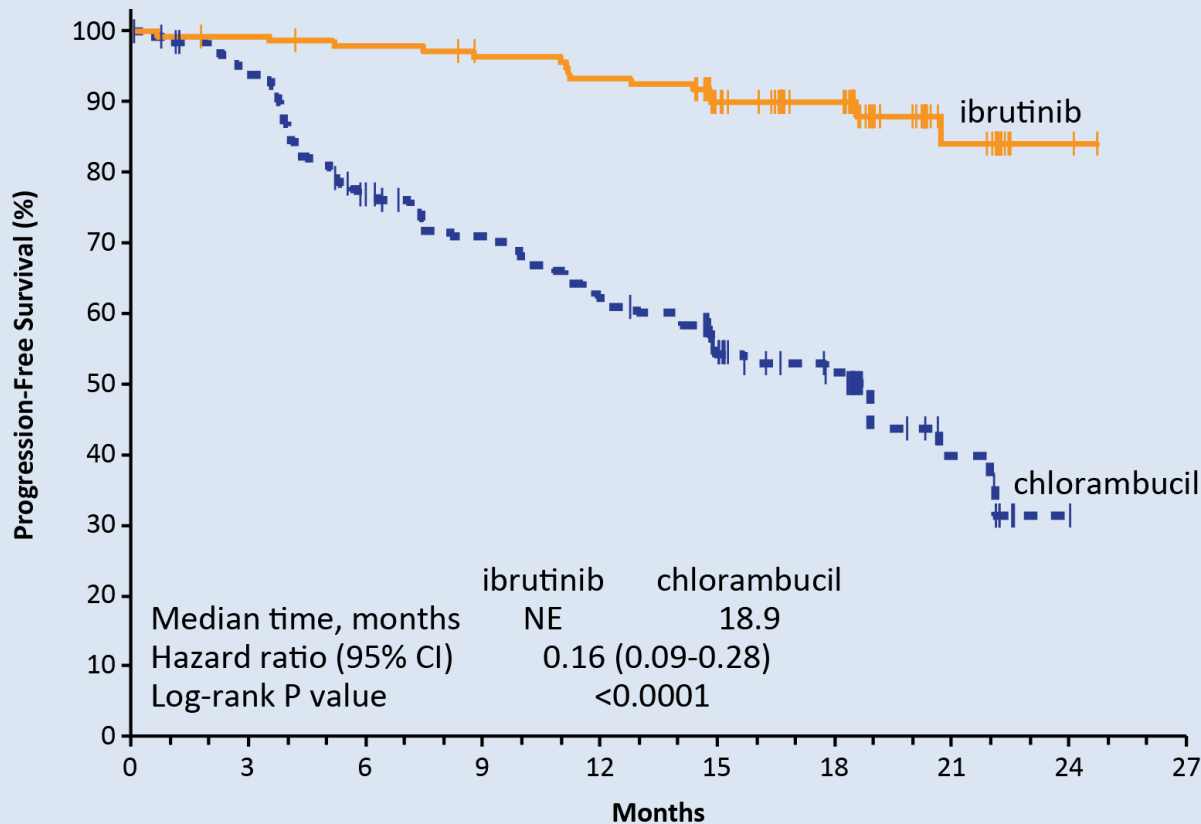


Results from the International, Randomized Phase 3 Study of Ibrutinib Versus Chlorambucil in Patients 65 Years and Older with Treatment-Naïve CLL/SLL (RESONATE-2™)

Alessandra Tedeschi, MD*, Paul M. Barr, MD, Tadeusz Robak, MD, PhD, Carolyn Owen, MD, Paolo Ghia, MD, PhD, Osnat Bairey, MD, Peter Hillmen, MB, ChB, PhD, Nancy L. Bartlett, MD, Jianyong Li, MD, David Simpson, MBBS, Sebastian Grosicki, MD, PhD, Stephen Devereux, FRCP, FRCPath, PhD, Helen McCarthy, FRCP, FRCPath, PhD, Steven Coutre, MD, Hang Quach, MBBS, Gianluca Gaidano, MD, PhD, Zvenyslava Maslyak, MD, Don A. Stevens, MD, Ann Janssens, MD, Fritz Offner, MD, PhD, Jiří Mayer, MD, Michael O'Dwyer, MD, Andrzej Hellmann, MD, PhD, Anna Schuh, MD, PhD, Tanya Siddiqi, MD, Aaron Polliack, MD, Constantine S. Tam, MBBS, Michael Keating, MBBS, Deepali Suri, MS, Cathy Zhou, MS, Fong Clow, ScD, Lori Styles, MD, Danelle F. James, MD, MAS, Thomas J. Kipps, MD, PhD, and Jan A. Burger, MD, PhD

**Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano, Italy*

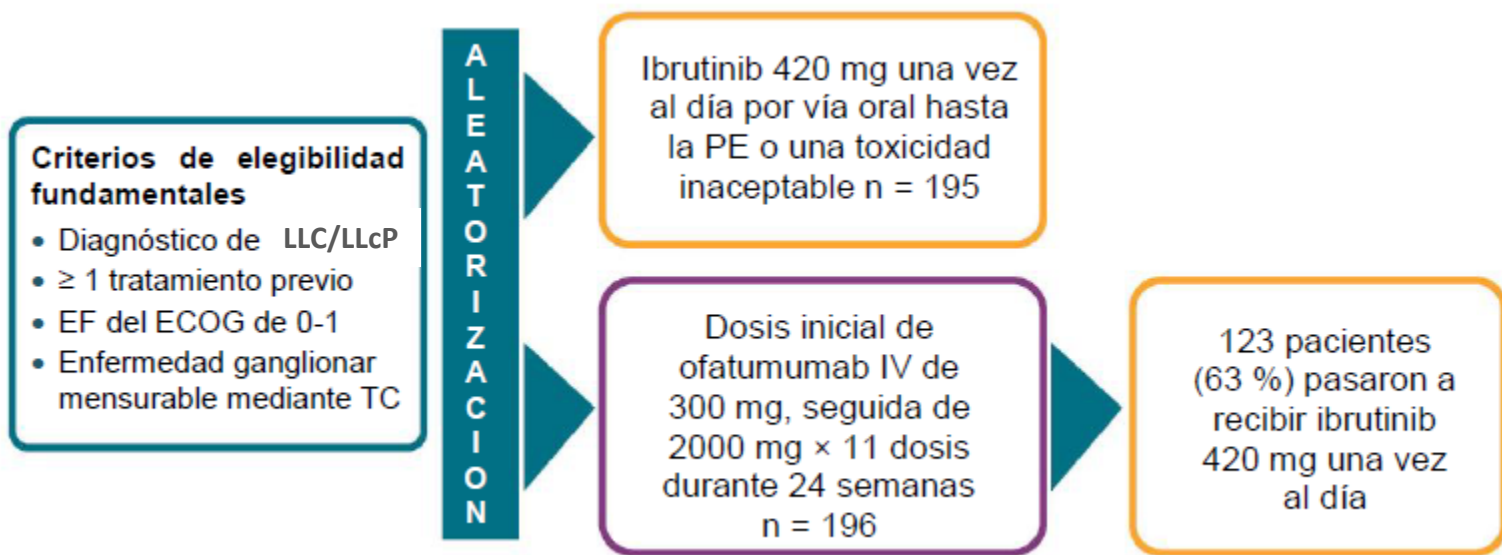
PFS by Independent Assessment



- 84% reduction in risk of progression or death with ibrutinib
- 18-month PFS rate: 90% with ibrutinib vs. 52% with chlorambucil
- Median follow-up: 18.4 months

DISEÑO FASE III LLC R/R: RESONATE (PCYC-1112)

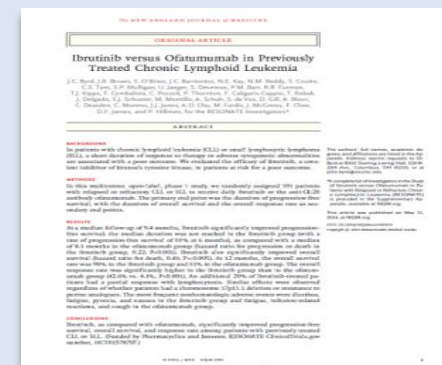
Ensayo Fase 3 de ibrutinib comparado con ofatumumab en pacientes con LLC o LLcP en recaída o refractarios al tratamiento previo*



*Eran elegibles para el estudio los pacientes con LLC o LLcP que necesitaran terapia si habían recibido al menos un tratamiento previo y se consideraba que no eran candidatos a análogos de purinas porque el intervalo libre de progresión después de la quimioinmunoterapia había sido corto o porque presentaban comorbilidades, o tenían más de 70 años, o presentaban una delección en el cromosoma 17p13.1.

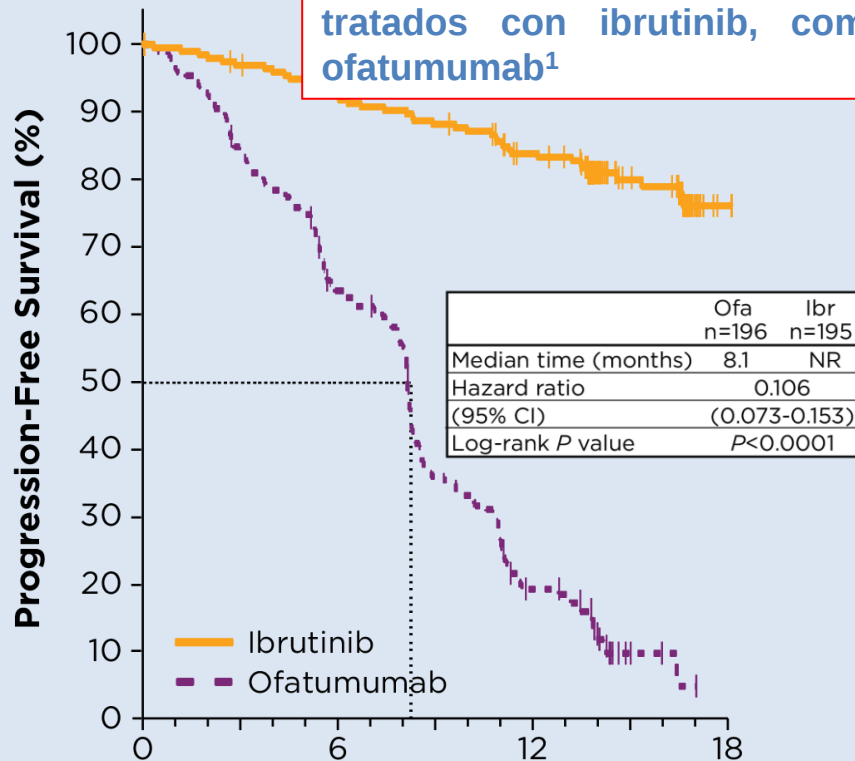
1. Byrd JC et al. N Engl J Med 2014; 371(3): 213-223

* La aprobación de EMA de Imbruvica® se limita a pacientes con LLC en R/R

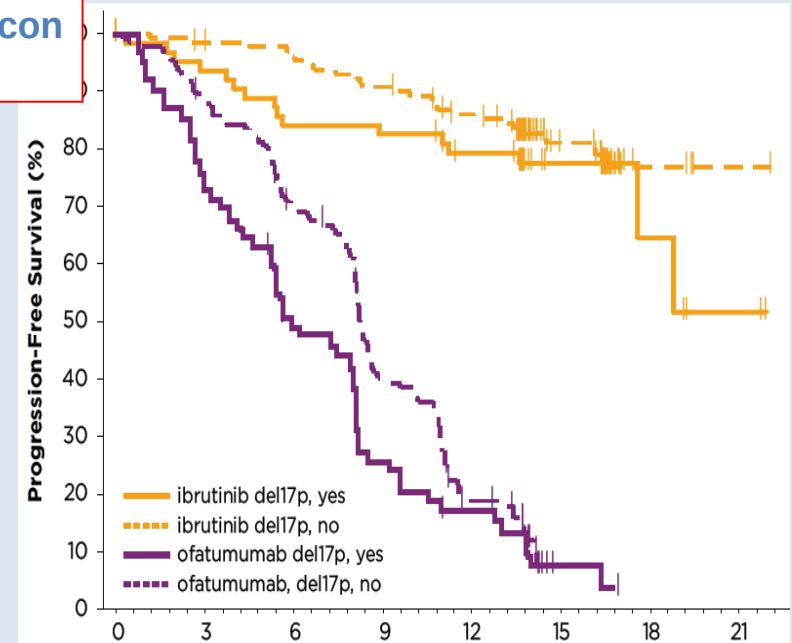


J Brown et al. RESONATE (PCYC-1112) Update

Reducción del 78% en el riesgo de progresión o muerte entre los pacientes tratados con ibrutinib, comparado con ofatumumab¹



- Longer follow-up (16 months);
PFS at 12 months = 84% and
ORR of 90%



No significant difference in PFS
in patients with / without del17p

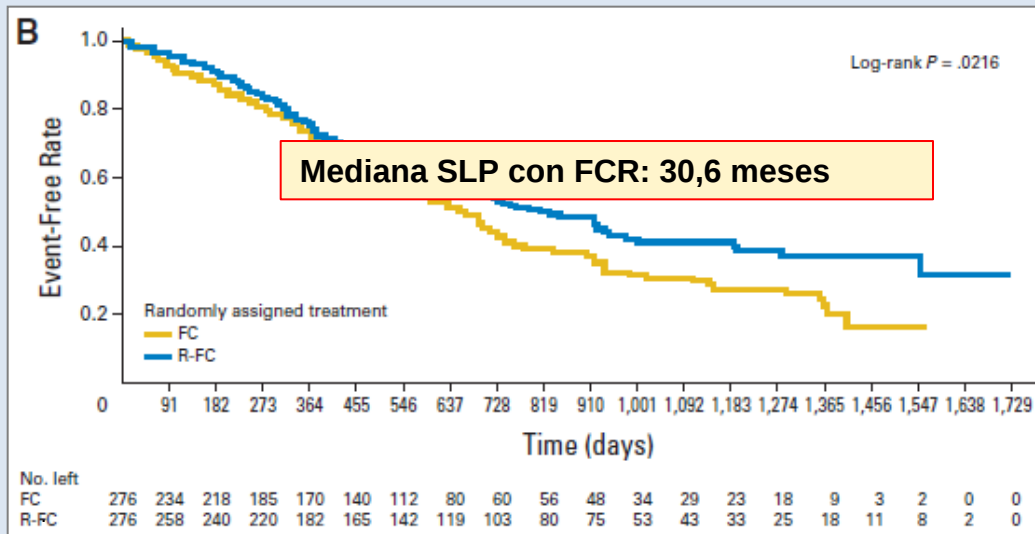
EFICACIA DE LA QUIMIOINMUNOTERAPIA EN LLC

R/R: FCR y BR

Estudio fase III internacional en 552
pacientes de LLC tratados previamente
aleatorizados a recibir FCR o FC

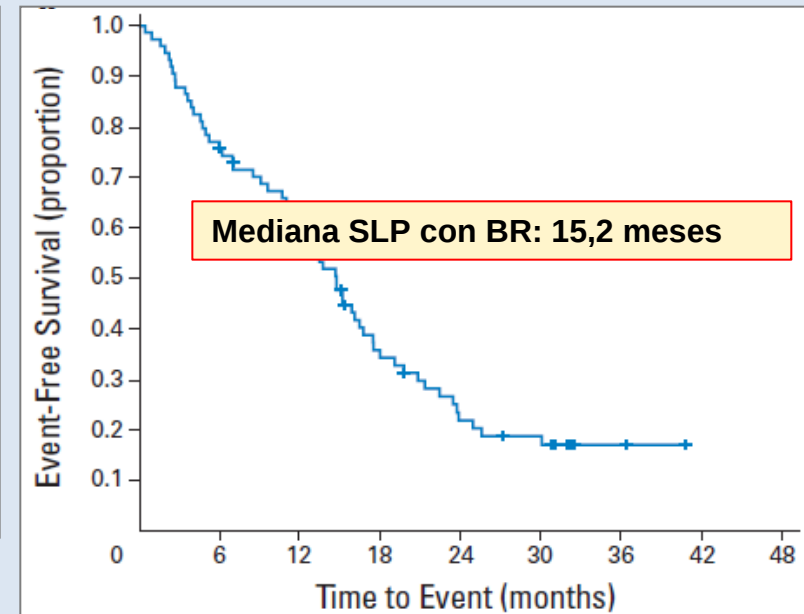
Estudio fase II multicéntrico en 78
pacientes de LLC R/R tratados con BR

Supervivencia libre de progresión
fludarabina y ciclofosfamida vs. FCR*



Solo una minoría de pacientes (90/552) en el estudio habían sido tratados con fludarabina durante la terapia inicial para LLC. FC, fludarabina y ciclofosfamida, R-FC Rituximab más FC

Supervivencia libre de progresión
bendamustina-R[#]



1. Robak T. et al. J Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1756-65. 2. Fischer K. et al. J Clin Oncol. 2011 Sep 10;29(26):3559-66.

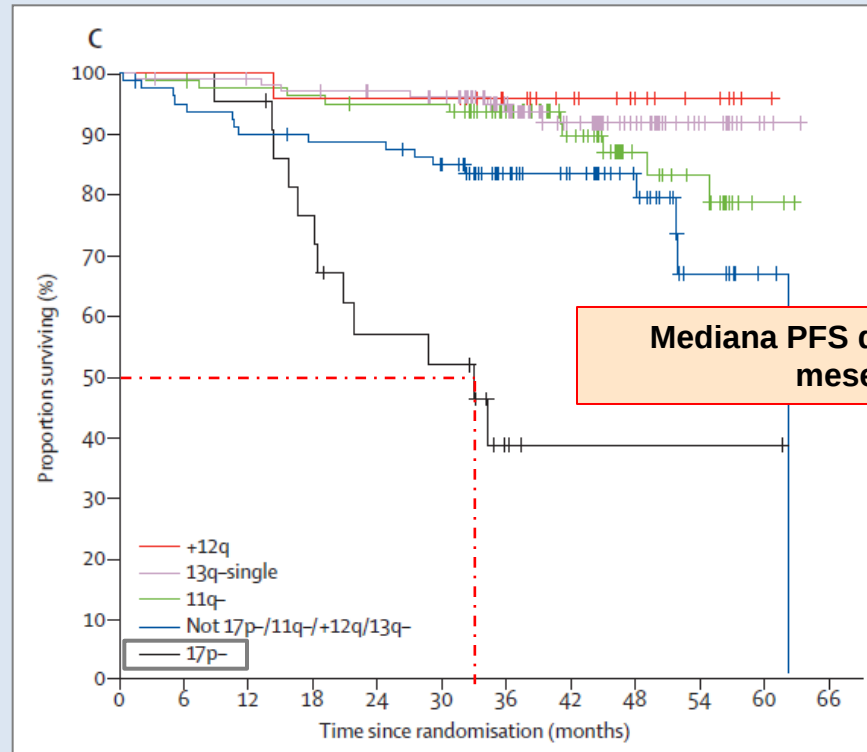
*Esta gráfica forma parte de la figura 2 en el artículo de referencia, para mayor información sobre la figura completa, consultar la referencia 1. ; #Esta gráfica forma parte de la figura 1 en el artículo de referencia, para mayor información sobre la figura completa, consultar la referencia 2.

EFICACIA DE LA QUIMIOINMUNOTERAPIA EN 1ªL LLC del17p:

La presencia de del(17p) fue el indicador de pronóstico negativo más fuerte de PFS y supervivencia global¹

Mediana de supervivencia en los grupos tratados con quimioinmunoterapia (FCR)*

Estudio fase III internacional en 817 pacientes de LLC sin tratamiento previo aleatorizados a recibir FCR o FC



Mediana PFS del17p: 11,3 meses

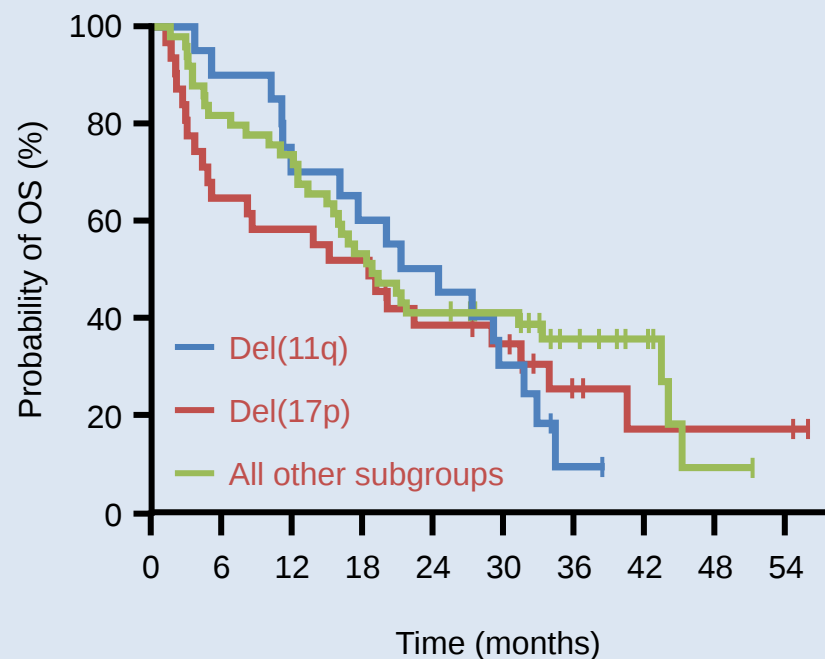
1. Hallek M. et al. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74

*Esta gráfica forma parte de la figura 3 en el artículo de referencia, para mayor información sobre la figura completa, consultar la referencia

Options for fludarabine-refractory patients and/or del(17p): Alemtuzumab

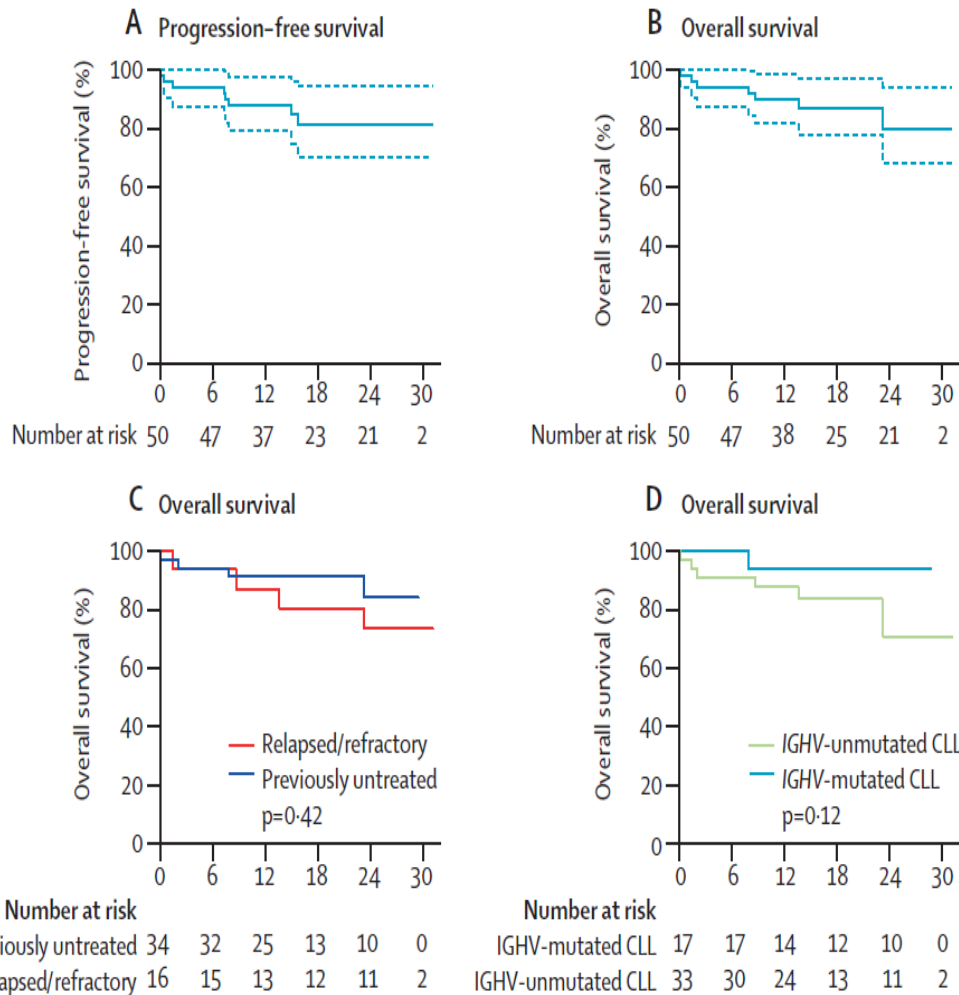
CLL2H trial: Alemtuzumab in fludarabine-refractory CLL

	All patients (N = 103)	del(17p) patients (n = 31)
ORR (%)	34	39
PFS (months)	7.7	5.8
OS (months)	19.1	18.3

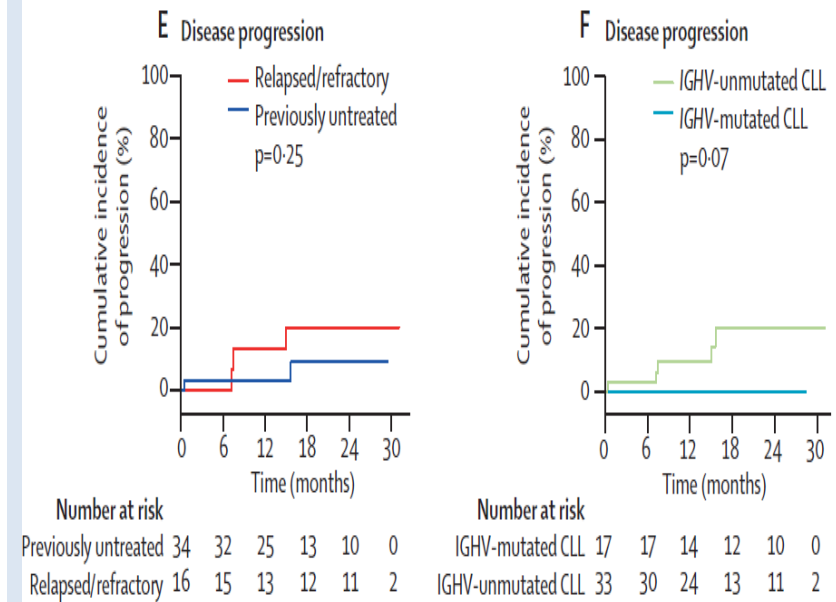


Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial

Mohammed Z H Farooqui, Janet Valdez, Sabrina Martyr, Georg Aue, Nakhle Saba, Carsten U Niemann, Sarah E M Herman, Xin Tian, Gerald Marti, Susan Soto, Thomas E Hughes, Jade Jones, Andrew Lipsky, Stefania Pittaluga, Maryalice Stetler-Stevenson, Constance Yuan, Yuh Shan Lee, Lone B Pedersen, Christian H Geisler, Katherine R Calvo, Diane C Arthur, Irina Maric, Richard Childs, Neal S Young, Adrian Wiestner



Median F-U: 24 months
ORR: 97 % untreated vs 80 % R/R
PFS 82 %, OS 80 % at 24 months

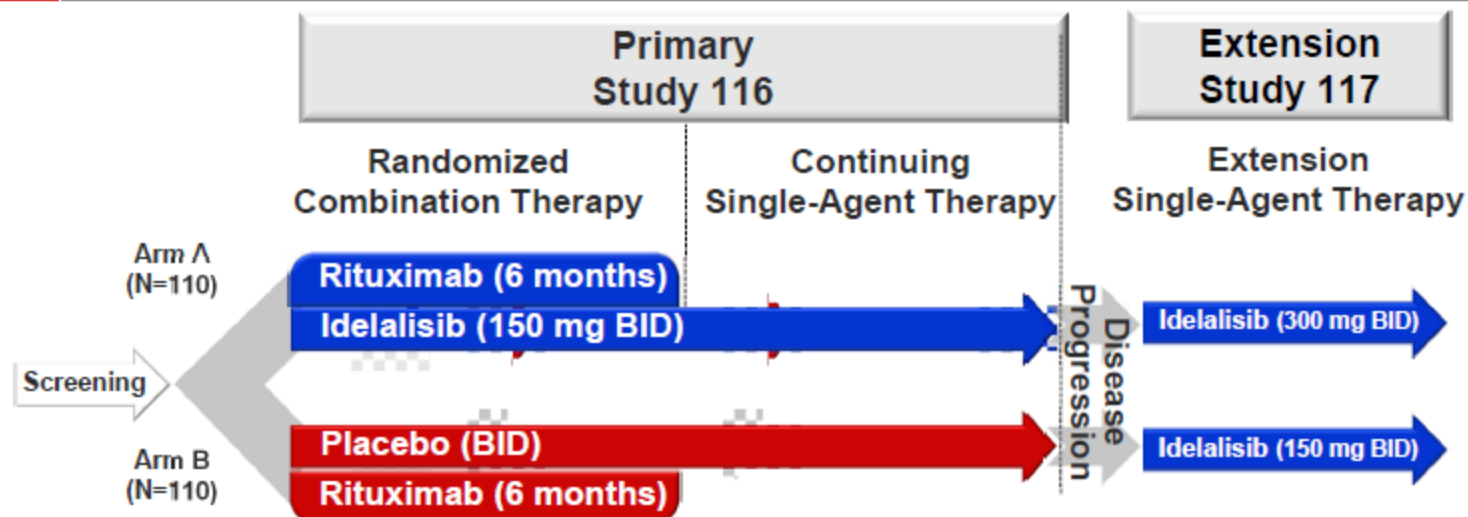


IDELALISIB



IDELALISIB

Idelalisib CLL Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study*



Stratification

- Del(17p) or *TP53* mutation, either vs neither
- *IGHV*, mutated vs unmutated
- Prior anti-CD20 antibody, yes vs no

Rituximab administration

- 375 mg/m², then 500 mg/m² Q2W x 4, then 500 mg/m² Q4W x 3

Assessments (CT/MRI)

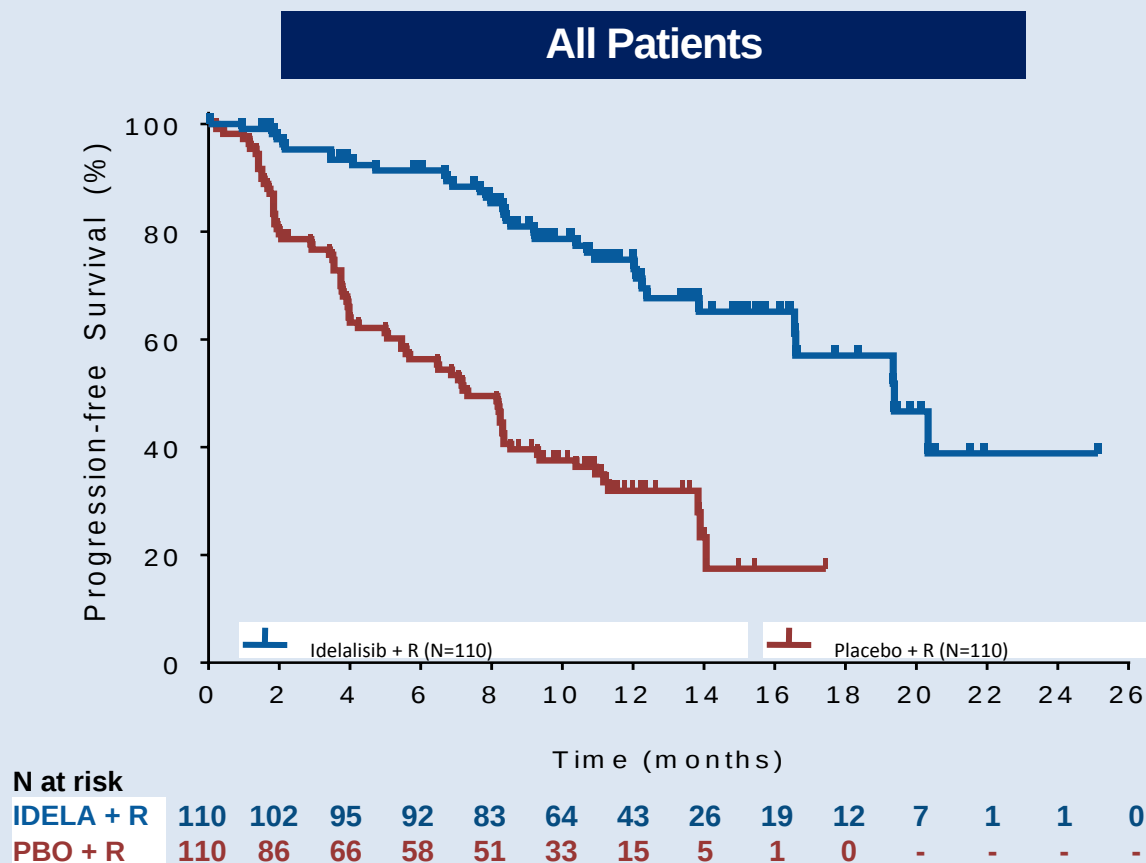
- Week 0, 8, 16, 24, then Q12W

Clinical Endpoints

- Primary: PFS as assessed by IRC
- Events: Disease progression or death
- Secondary: ORR, LNR, OS

Primary Endpoint: PFS. Including Extension Study*

Idelalisib + R vs Placebo + R

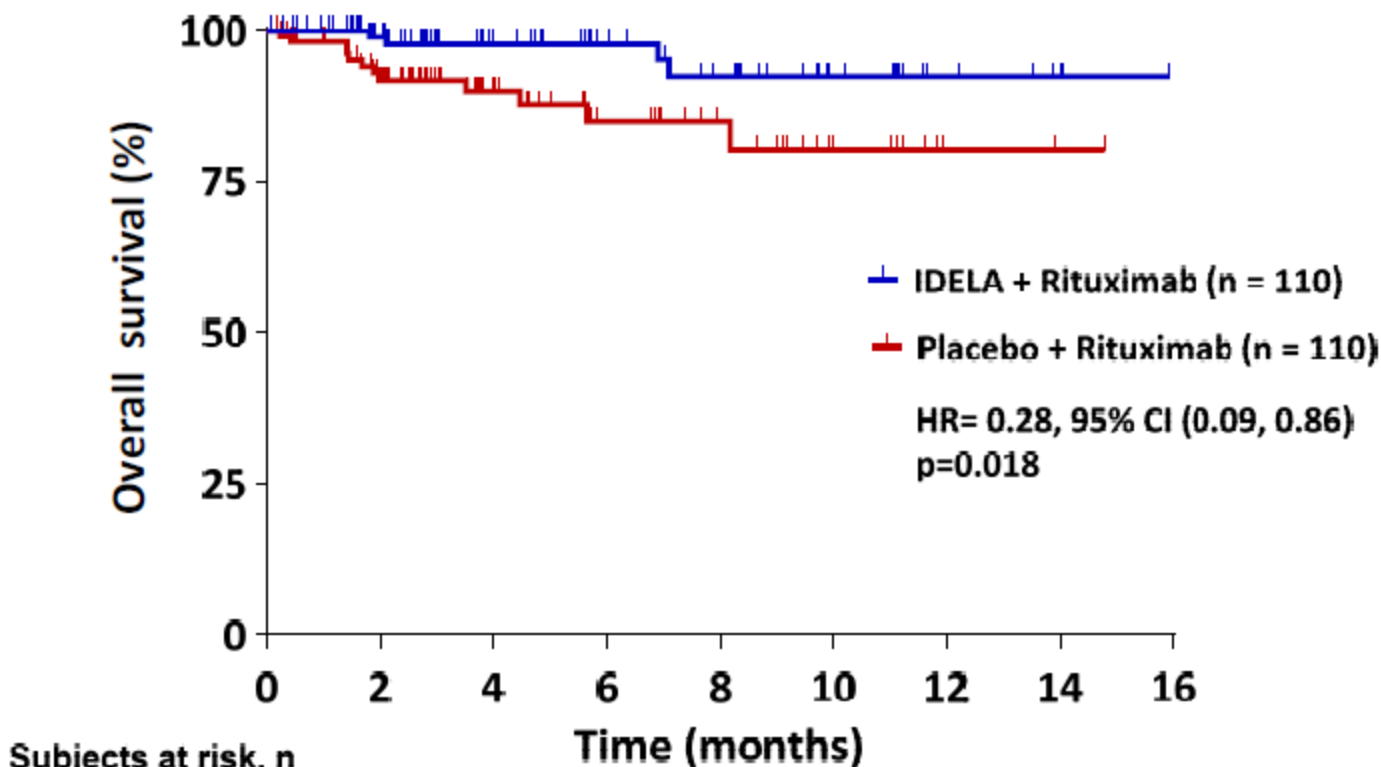


	Median PFS (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
IDELA + R	19.4 mo (16.6, -)	0.25 (0.16, 0.39)	<0.0001
PBO + R	7.3 mo (5.5, 8.5)		

*Placebo + R includes those patients who received open-label idelalisib after unblinding without prior progression (n=42).

Overall Survival Idelalisib + R vs Placebo + R

Overall Survival



Subjects at risk, n

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
IDELA + R:	110	88	55	40	31	16	7	4	0
Placebo + R:	110	76	43	25	18	8	2	1	0

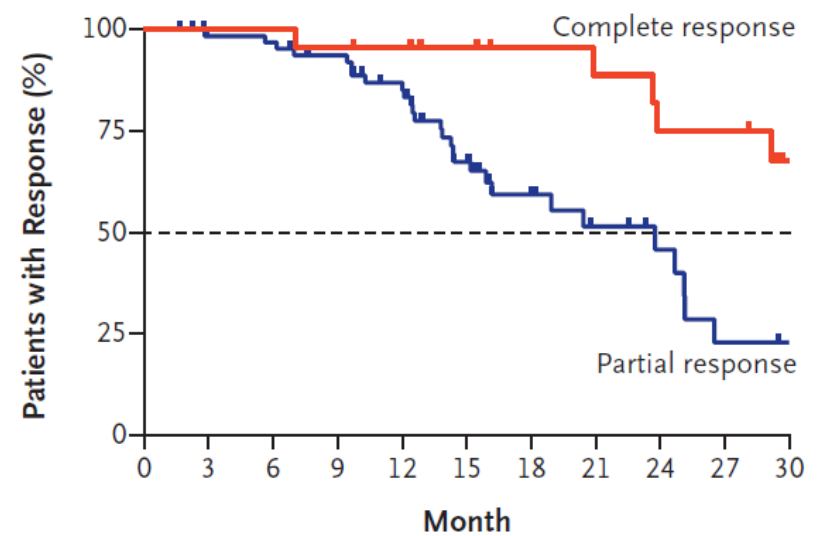
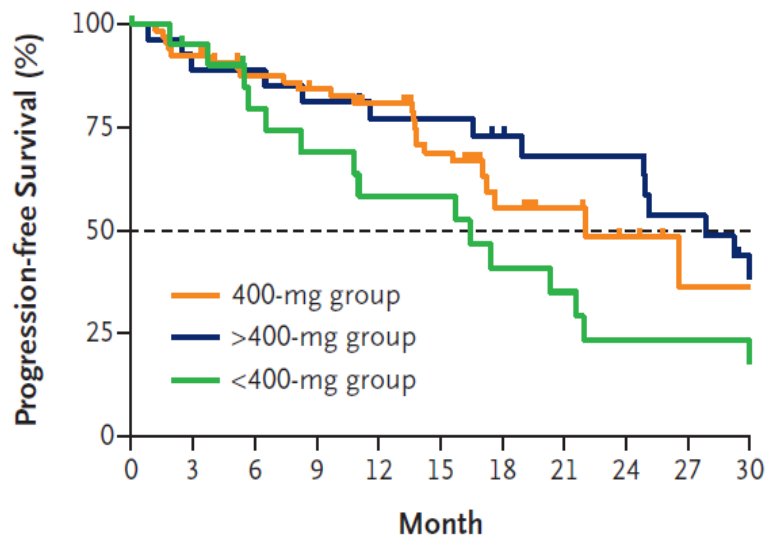
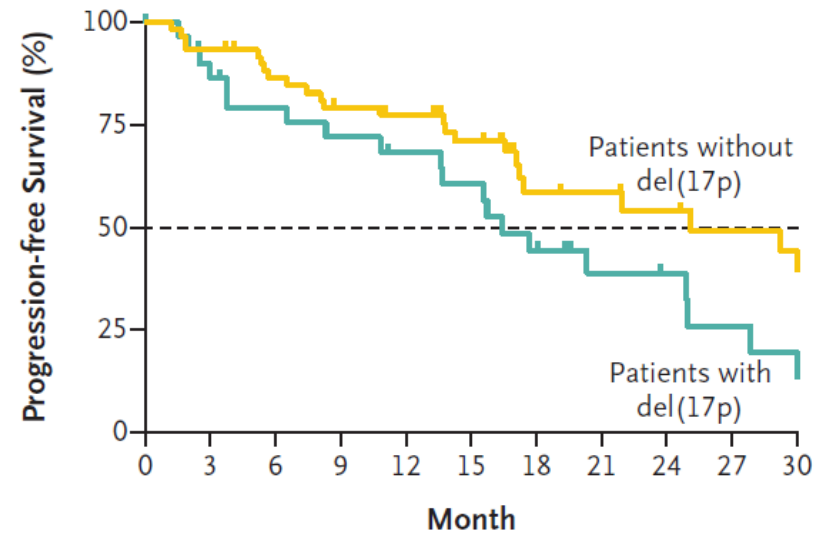
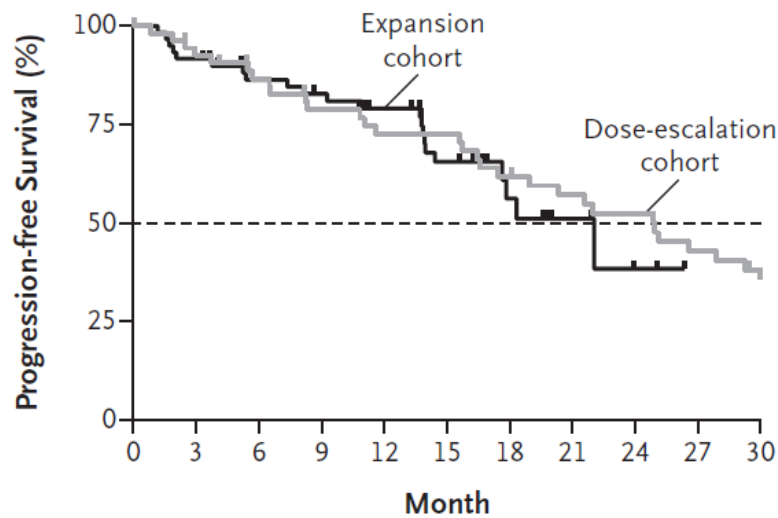
Furman, NEJM 2014

Inhibidores de BCL2

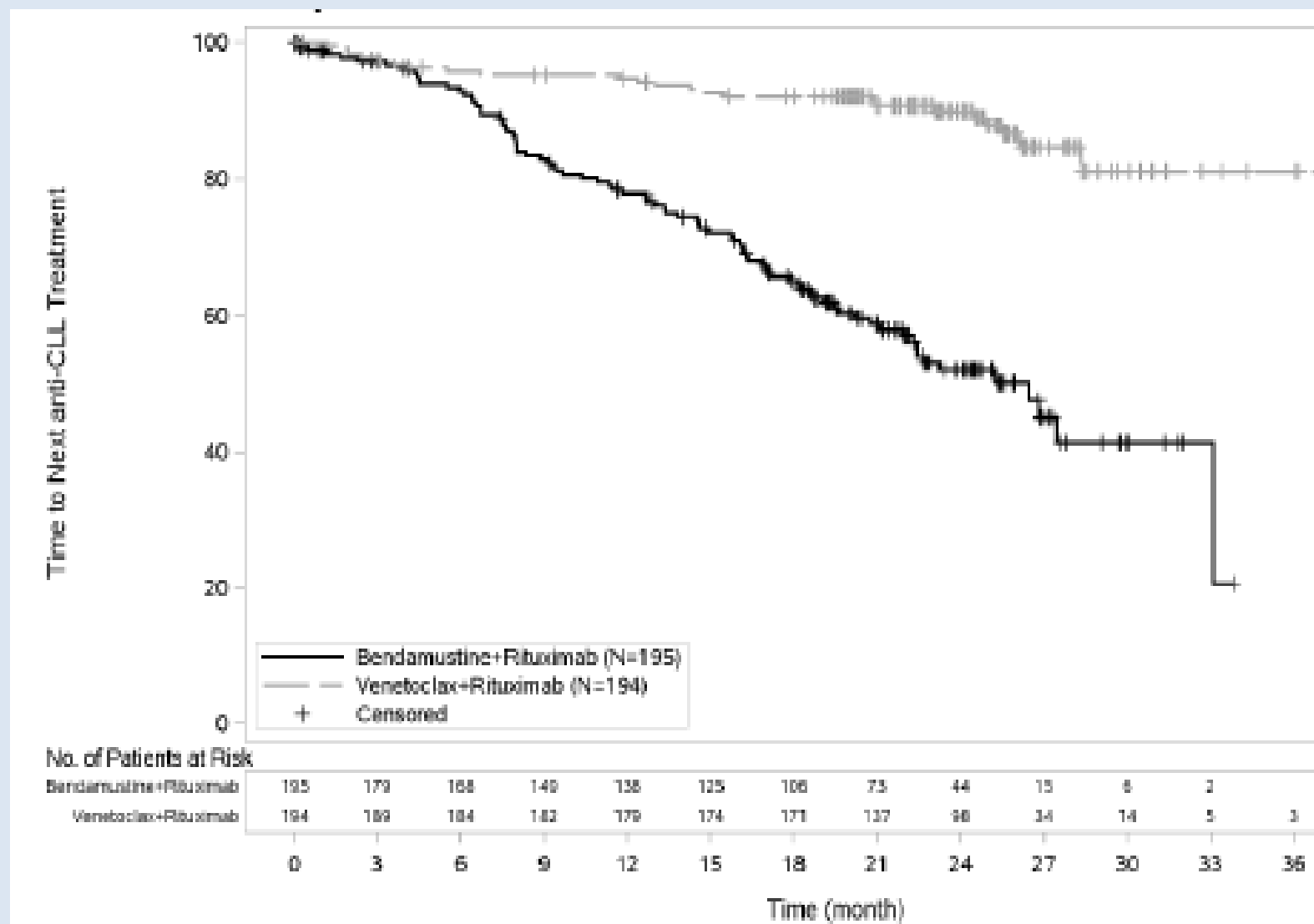
Venetoclax



SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION VENETOCLAX



El estudio MURANO: VENETOCLAX + RITUXIMAB en R/R

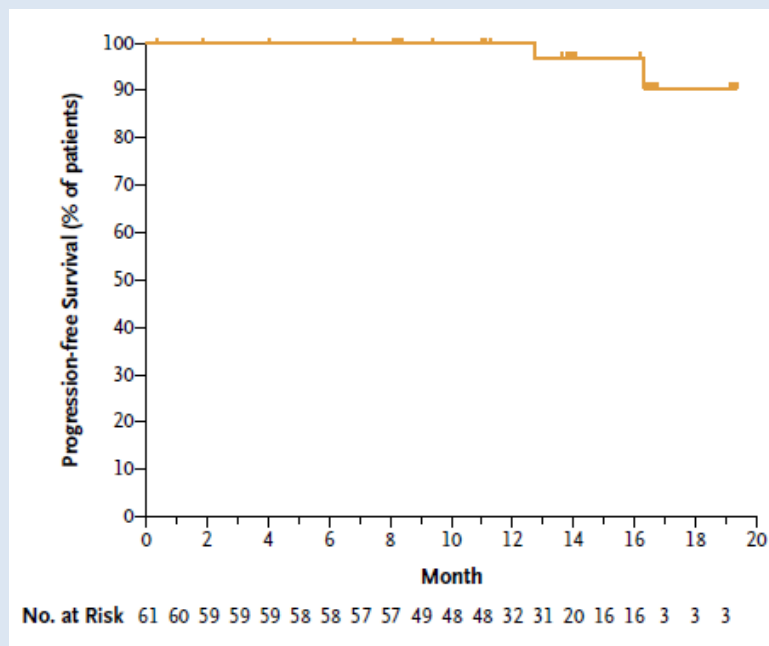
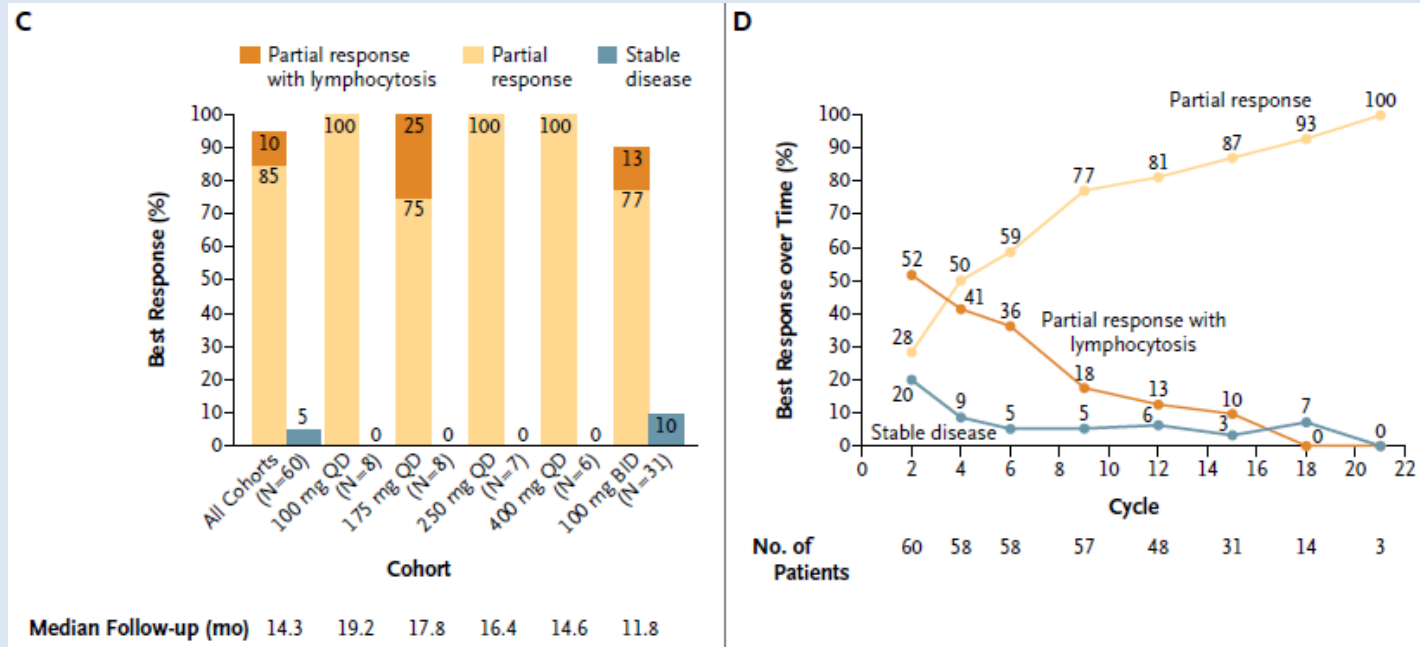


ORIGINAL ARTICLE

Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia

John C. Byrd, M.D., Bonnie Harrington, D.V.M., Susan O'Brien, M.D., Jeffrey A. Jones, M.D., M.P.H., Anna Schuh, M.D., Ph.D., Steve Devereux, M.D., Jorge Chaves, M.D., William G. Wierda, M.D., Ph.D., Farrukh T. Awan, M.D., Jennifer R. Brown, M.D., Ph.D., Peter Hillmen, M.B., Ch.B., Ph.D., Deborah M. Stephens, D.O., Paolo Ghia, M.D., Jacqueline C. Barrientos, M.D., John M. Pagel, M.D., Ph.D., Jennifer Woyach, M.D., Dave Johnson, B.S., Jane Huang, M.D., Xiaolin Wang, Sc.D., Allard Kaptein, Ph.D., Brian J. Lannutti, Ph.D., Todd Covey, B.A., Maria Fardis, Ph.D., Jesse McGreivy, M.D., Ahmed Hamdy, M.B., B.Ch., Wayne Rothbaum, M.A., Raquel Izumi, Ph.D., Thomas G. Diacovo, M.D., Amy J. Johnson, Ph.D., and Richard R. Furman, M.D.

EFICACIA ACALABRUTINIB



NEJM, 2016

Figure 3. Kaplan–Meier Curve for Progression-free Survival.

Comment on Flinn et al, page 3406; and Kahl et al, page 3398; and Brown et al, page 3390

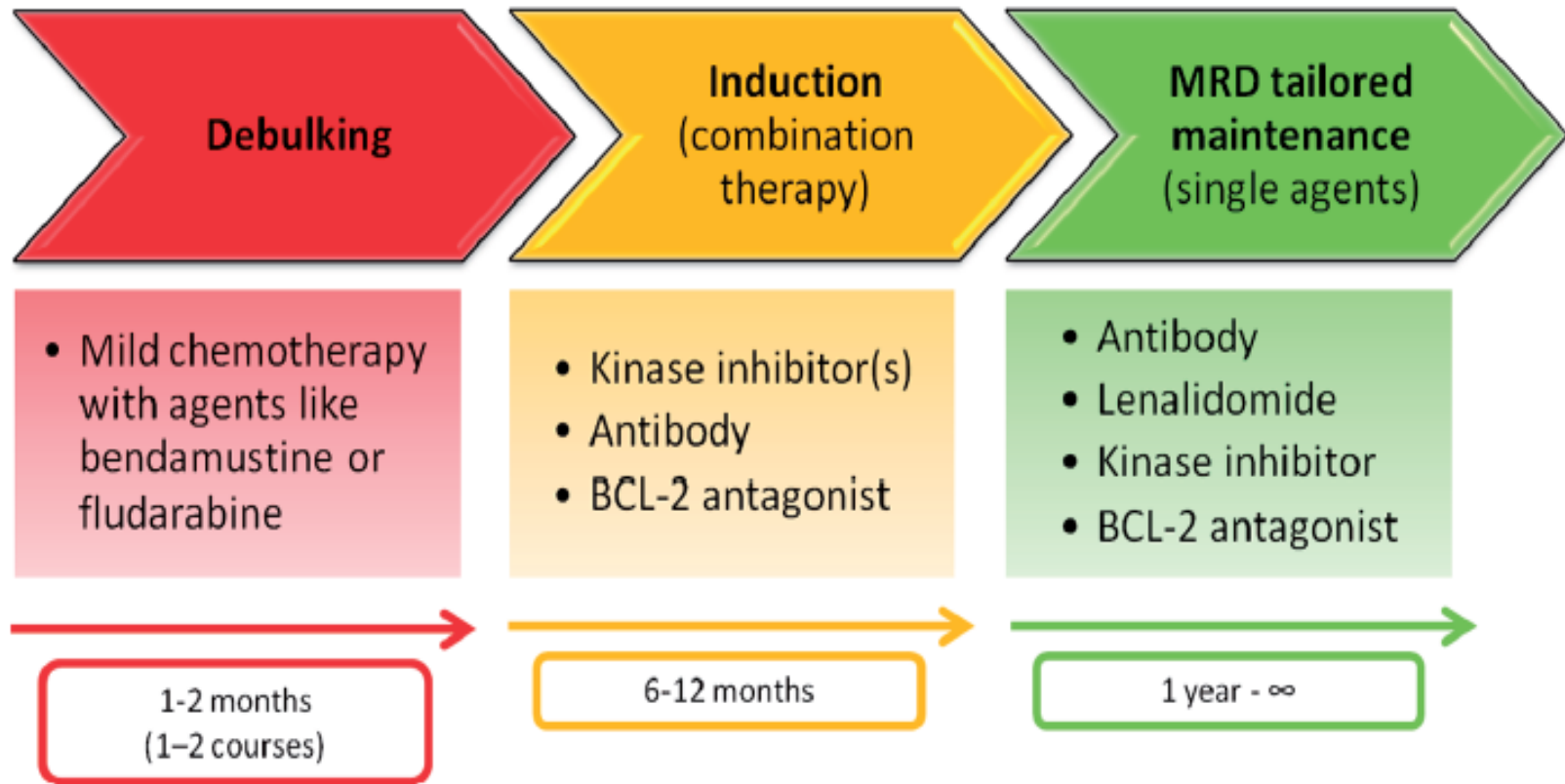
CLL and NHL: the end of chemotherapy?

Bruce D. Cheson GEORGETOWN UNIVERSITY HOSPITAL

“The times they are a changin’”—Bob Dylan

In this issue of *Blood*, Flinn et al, Kahl et al, and Brown et al provide further encouragement that the possibility of a chemotherapy-free world is, indeed, a rapidly approaching reality in indolent non-Hodgkin lymphomas (NHLs), mantle cell lymphoma (MCL), and chronic lymphocytic leukemia (CLL).¹⁻³

Potential future strategies to achieve long-term control of CLL: Sequential triple T: tailored, targeted, total eradication of MRD



Leukemia & Lymphoma, February 2015; 56(2): 285-292
© 2014 Informa UK, Ltd.
ISSN: 1042-8194 print / 1029-2403 online
DOI: 10.3109/10428194.2014.917641

informa
healthcare

REVIEW

Emerging therapies for refractory chronic lymphocytic leukemia

Nadine Kutsch, Michael Hallek & Barbara Eichhorst

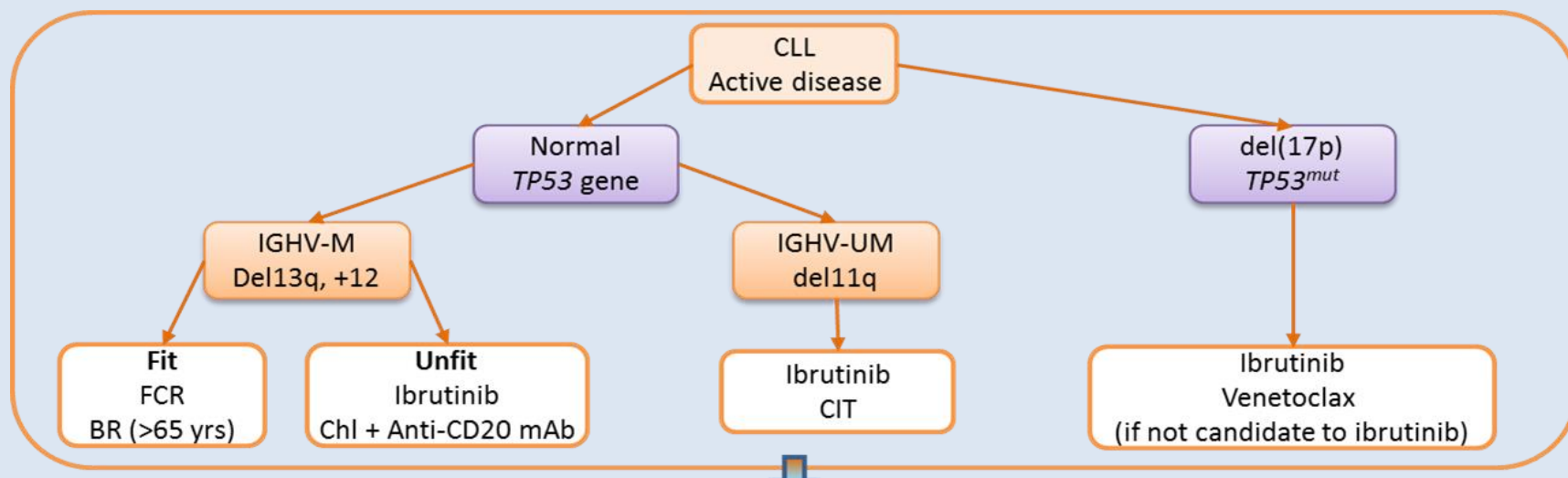
Department I of Internal Medicine, Center of Integrated Oncology (CIO), CECAD (Cluster of Excellence in Cellular Stress Responses in Aging-associated Diseases) and German CLL Study Group (DCLLSG), University of Cologne, Cologne, Germany



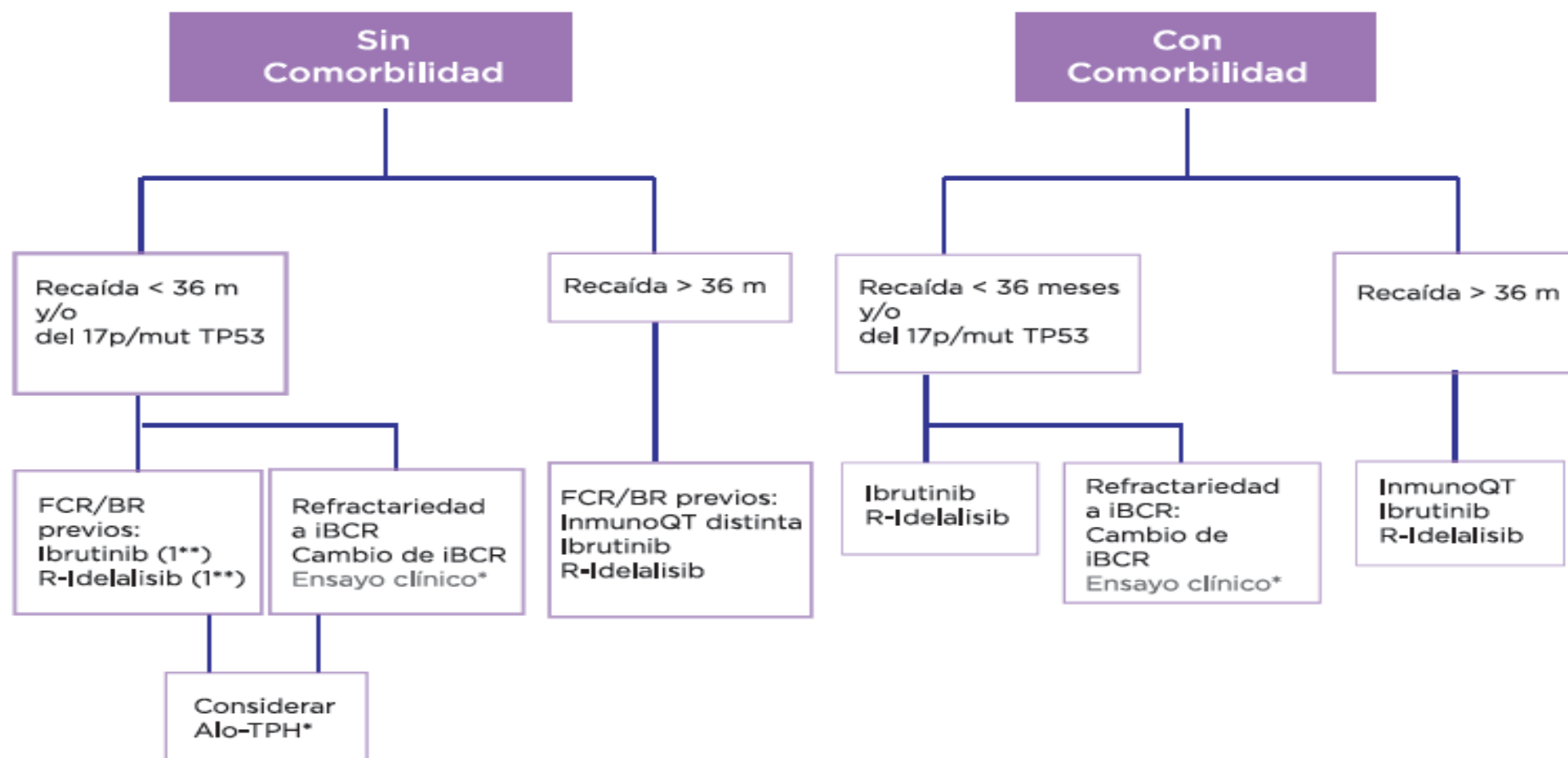
**ACTUALIZACIÓN DE LAS
GUÍAS NACIONALES
DE CONSENSO DEL GELLC
PARA EL TRATAMIENTO DE LA
LEUCEMIA
LINFOCÍTICA
CRÓNICA**

Mayo 2016

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN LLC 2018



LLC R/R con enfermedad activa

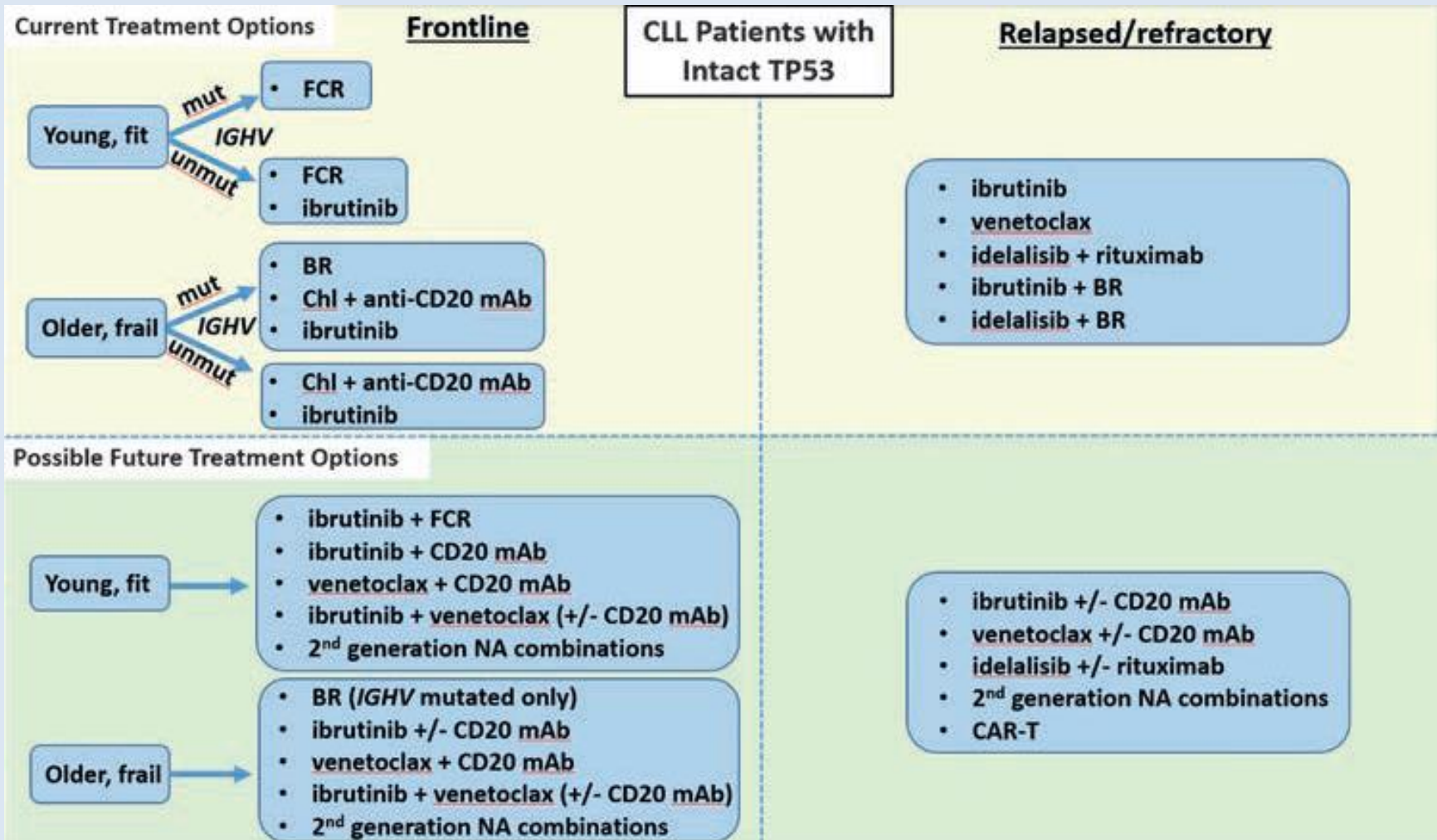


InmunoQT: inmuoquimioterapia, iBCR: Inhibidor selectivo de receptor de BCR; B: Bendamustina; C: ciclofosfamida; Clb: Clorambucilo; F: Fludarabina; O: Ofatumumab; R: Rituximab. AloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

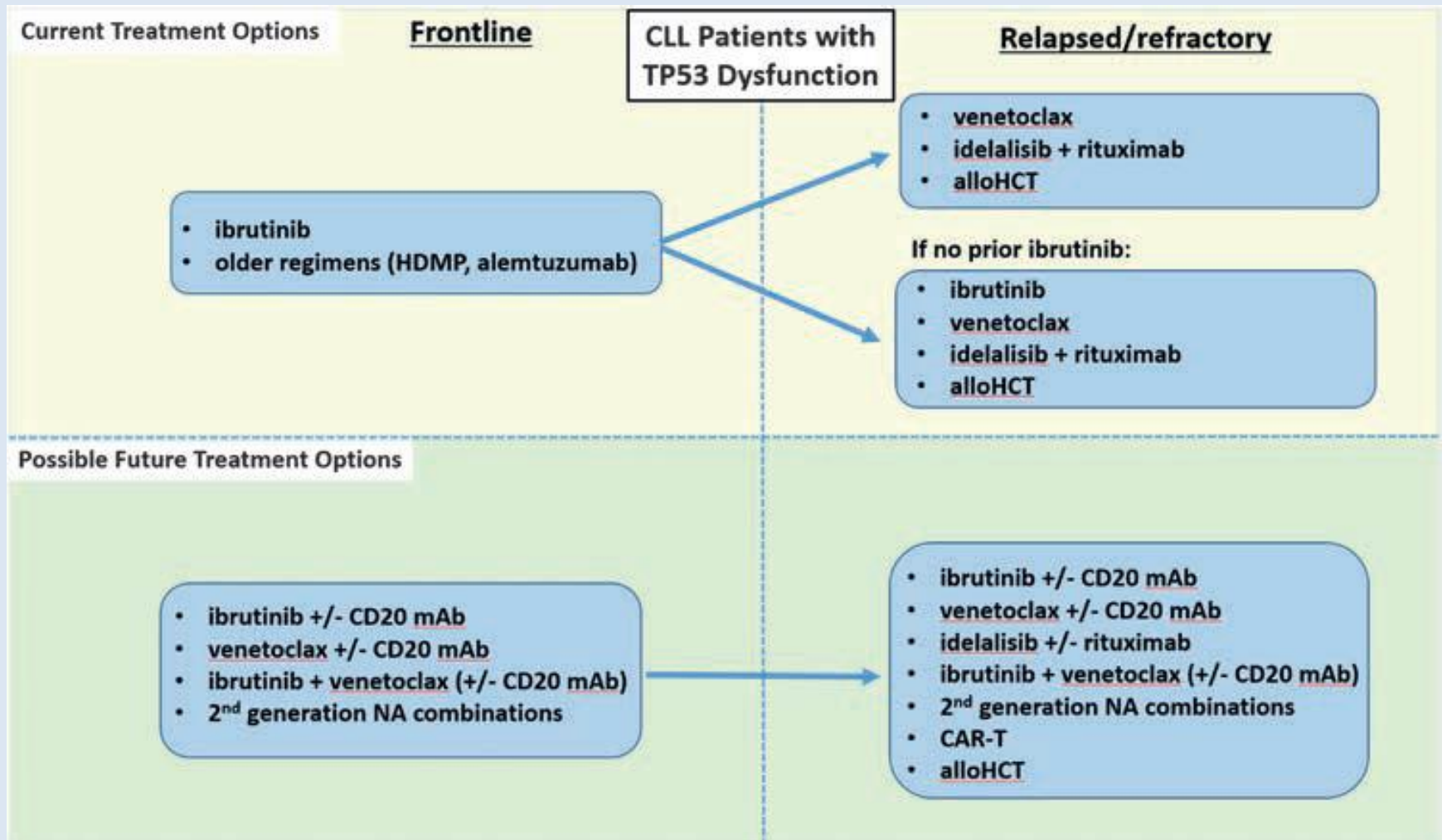
* Recomendación de expertos

** Nivel de evidencia

How should we sequence and combine novel therapies in CLL?



How should we sequence and combine novel therapies in CLL?



GlobaLLC^o

*Iniciativa estratégica de salud
en Leucemia Linfocítica Crónica*

GlobaLLC nace con la vocación de servir como un **modelo aplicable**, al que puedan sumarse otras patologías onco-hematológicas, de manera que pueda avanzarse en **procesos más integrados y eficientes**, que nos permitan una **adecuada planificación de los recursos, en el medio y largo plazo**, que garanticen afrontar con éxito los retos futuros ligados al cáncer y el envejecimiento.

Situación actual^{1,2}

Envejecimiento de la población



+ 3 MILLONES
personas mayores
de 65 años

Recursos sanitarios



se usan de forma
INEFICIENTE

Innovaciones

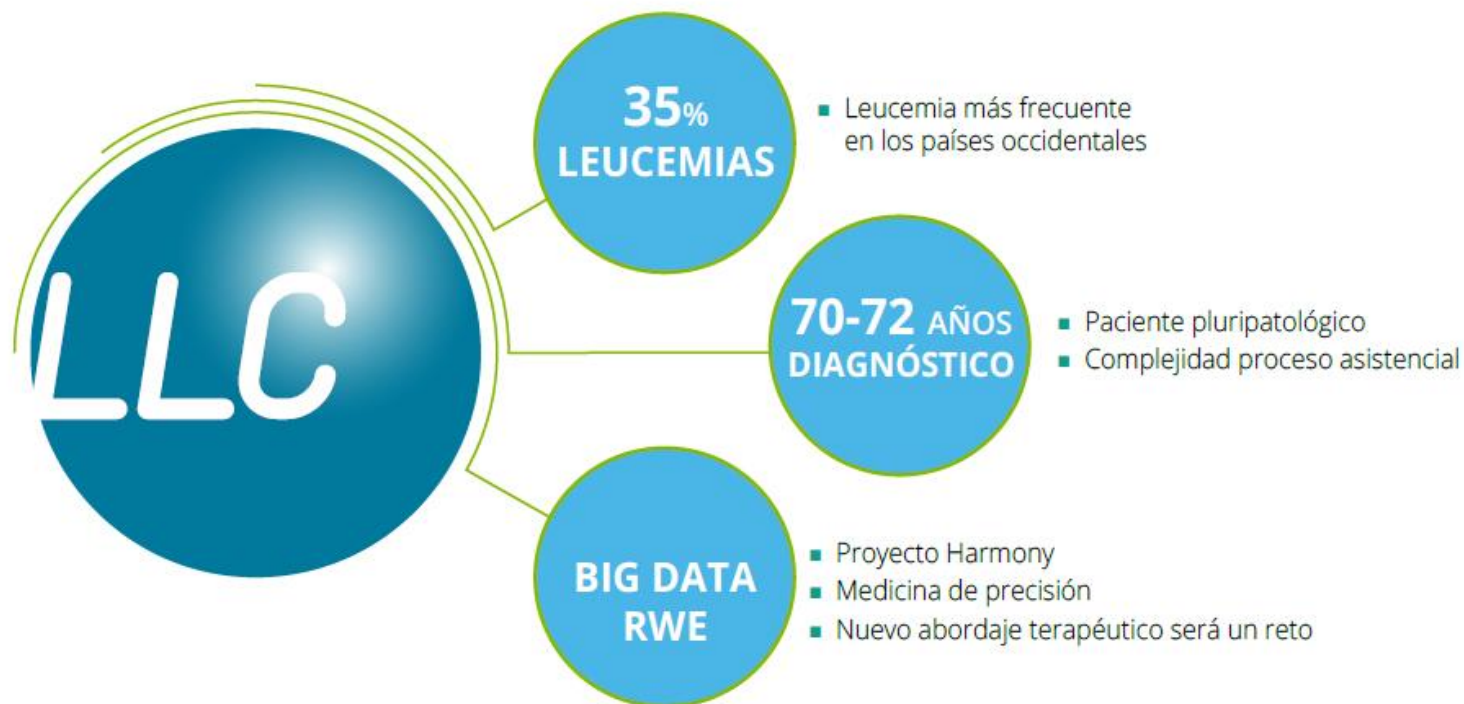


será en
onco-hematología

1. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de población. Cifras de población y censos demográficos. 2016-2066. 2016.

2. Who. The World Health Report HEALTH SYSTEMS FINANCING The path to universal coverage. *World Heal Rep.* 2010;1-128.

¿Por qué una iniciativa en LLC?^{3,4}



- Cada vez más pacientes con LLC y de mayor complejidad
- Relevancia de la eficacia y eficiencia del proceso asistencial

3. Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, Villamor N, Gutiérrez-Abril J, Martín-Subero JI, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2015;526(7574):519-24.

4. Innovate Medicines Initiative website. HARMONY. Healthcare alliance for resourceful medicines offensive against neoplasms in hematology. [Internet]. Available from: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/harmony>

Metodología

INTERDISCIPLINAR
DELIBERATIVA
DISCUSIÓN

Organización y
lanzamiento

Constitución
panel de
expertos

Cuestionario previo
y documentación
preliminar

Reuniones
presenciales

Elaboración
documento final

Comunicación
y difusión

¿Qué es GlobaLLC?

Objetivos



Establecer el **estándar óptimo en la LLC**

- Identificar las necesidades de mejora en el proceso asistencial de la patología.
- Evaluar y diseñar la puesta en marcha de iniciativas concretas y variables que redunden en la mejora de LLC.
- Consensuar unas recomendaciones e intervenciones de implementación factible para alcanzar un estándar de cuidados óptimos para la LLC.



Proponer indicadores que permitan **medir las mejoras en resultados en salud.**



Garantizar la equidad y calidad en el cuidado de la LLC dentro de nuestro Sistema Sanitario.

35 participantes expertos



¿Qué es GlobaLLC?

Ambición

Convertir a GlobaLLC en una **herramienta útil** para alcanzar un estándar óptimo de cuidado en LLC, **avalada y respaldada** por las más destacadas Sociedades Científicas, posicionándose como un **referente** para una correcta toma de decisiones y adecuación de recursos, que permita afrontar con éxito, los retos futuros.

DOCUMENTO DE CONSENSO



Alianza

3 Asociaciones de Pacientes



19 Sociedades Científicas Españolas



Con el Aval Científico de



Con la colaboración de



Con aval de calidad y garantía de



Con el Aval Científico de



Con el aval científico de



Actividad considerada de interés científico por



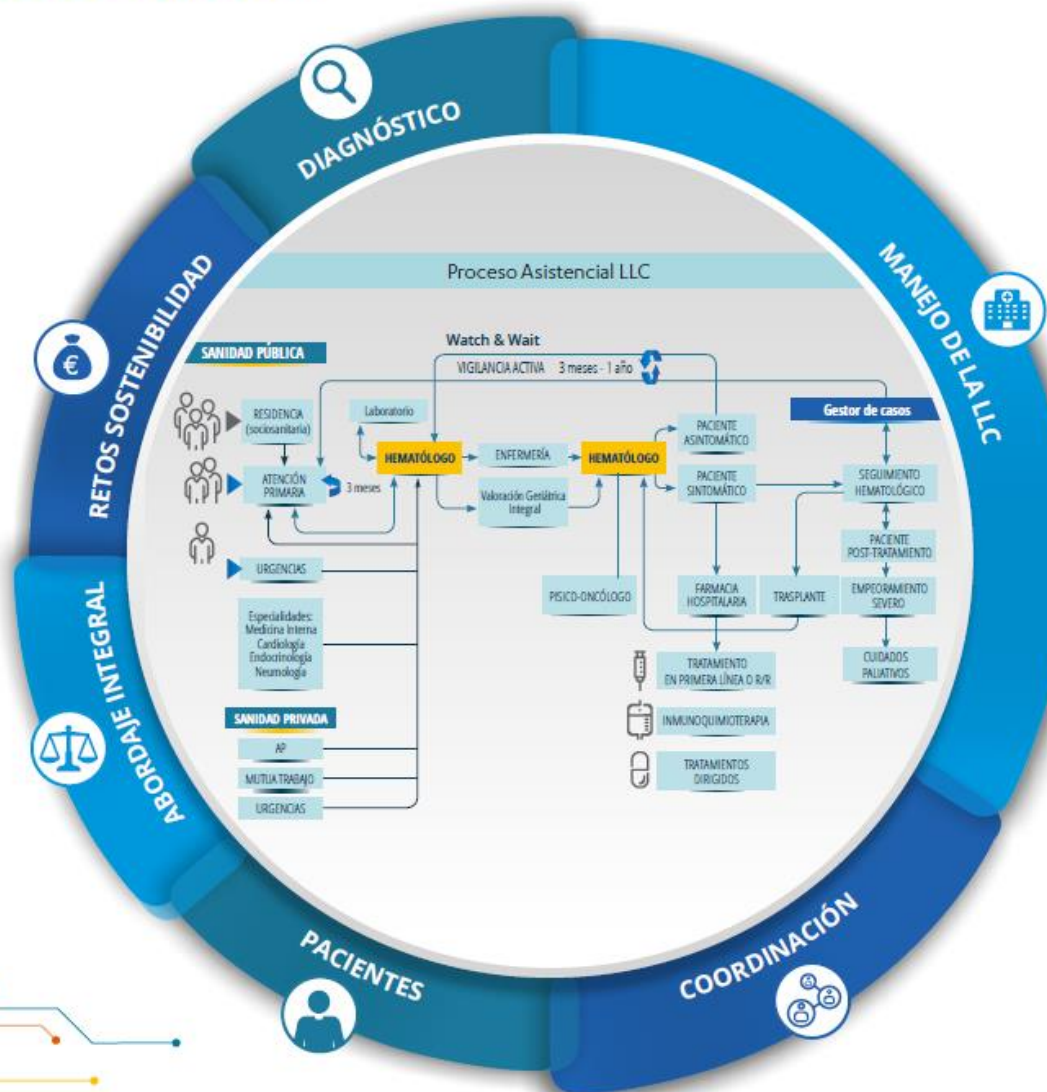
Con el Aval Científico de



1 Sociedad Científica Europea



Proceso asistencial



Decálogo de recomendaciones para la optimización del estándar de cuidados a los pacientes con LLC

- 1 **Difundir el algoritmo diagnóstico**, la información sobre los síntomas asociados a la LLC y los valores de alarma en la lectura de las pruebas.
- 2 **Homogeneizar y difundir entre los laboratorios clínicos** los valores donde deben realizarse de forma automática la lectura de frotis o que faciliten la lectura de las pruebas analíticas, para minimizar la variabilidad, detectar las alarmas de forma rápida e inequívoca.
- 3 Establecer cauces que permitan la **comunicación fluida y coordinación entre el equipo de Atención Primaria y los servicios de Hematología** que permita coordinar la asistencia sociosanitaria y la derivación rápida de los pacientes que lo requieran.
- 4 Establecer un compromiso con la **humanización real de la asistencia sanitaria** y de los sistemas sanitarios, otorgando al paciente un rol activo en la relación médico-paciente.
- 5 Garantizar una **comunicación adecuada y dotar de toda la información necesaria a pacientes y cuidadores**, que le permita ser un agente activo y la toma de decisiones compartidas.
- 6 **Correcta documentación de la historia clínica e inclusión de sistemas de alarma** que permitan un adecuado seguimiento (síntomas de progresión, alertas prescripción, etc.).
- 7 En los pacientes mayores, realizar una **Valoración Geriátrica Integral**, que permita un adecuado abordaje integral para cada paciente.
- 8 **Alcanzar una asistencia multidisciplinar**, a través de la creación y coordinación de equipos multidisciplinarios.
- 9 Instar a los gestores sanitarios a **fomentar la innovación en los procesos asistenciales**, haciéndoles más eficientes, eficaces, integrados y evaluables; contribuyendo así a hacer más sostenible el sistema, garantizar la calidad asistencial, mejorar los resultados en salud y la satisfacción del paciente.
- 10 Promover la creación de un **registro nacional** de pacientes que además sea una herramienta colaborativa entre los diferentes profesionales del SNS para mejorar la formación en LLC, consultar opciones convencionales y fomentar y abrir el acceso a ensayos clínicos.

Propuesta de Indicadores

Objetivo 1

Mejorar el manejo de la LLC

- Difusión del algoritmo diagnóstico de LLC
- Lectura de frotis
- Coordinación asistencial
- Control interacciones y efectos adversos
- Integración farmacéutico
- Inclusión ensayos clínicos
- Vacunación
- Demora confirmación diagnóstica

11

Indicadores

Objetivo 2

Mejorar los resultados en salud de los pacientes con LLC

- Complicaciones asociadas
- Conciliación medicación
- Historia farmacoterapéutica
- Programas adherencia
- Mejoría calidad de vida
- Mejora estado funcional

6

Indicadores

Objetivo 3

Mejorar los resultados reportados por los pacientes de LLC

- Plan Humanización de la asistencia
- Documento Información paciente
- Contacto con Asociación Pacientes
- Satisfacción con sistema sanitario
- Satisfacción con el equipo asistencial
- Calidad percibida
- Percepción Atención Integral
- Plan de Atención al Cuidador

11

Indicadores

Aportando soluciones

- Calidad asistencial
- Sostenibilidad
- Acceso a la innovación
- Equidad del sistema

Ámbito institucional



Ámbito hospitalario



Ámbito social



Conclusiones

- LLC, la **leucemia más frecuente** en Occidente
- **Muchas asintomáticas** y sin necesidad de tratamiento
- Diagnóstico **sencillo**
- Amplia variedad de **factores pronósticos**
- Los **parámetros clínicos y biológicos simples** (sistemas de Rai/Binet, duplicación linfocitaria y B2M) son aún la base para la estratificación pronóstica
- Las **alteraciones citogenéticas** y la expresión de CD38 y **ZAP-70** se han incorporado a la práctica clínica
- El análisis de **nuevos factores pronósticos moleculares** puede aportar en un futuro próximo información adicional

Conclusiones

- Además, se deben considerar las **características físicas, las comorbilidades y la evaluación de la respuesta** al tratamiento, por ser elementos críticos
- El uso de los parámetros biológicos **no está justificado en la toma de decisiones terapéuticas** para estadios iniciales o intermedios salvo en ensayos clínicos
- La **secuenciación del genoma de la LLC, los avances en la bioinformática y la robótica y las nuevas terapias están produciendo una revolución** en el estudio y tratamiento de la LLC
- En la actualidad existen un **gran número de tratamientos que han aumentado la expectativa** de los pacientes tanto en lo referente a la mejor supervivencia como a la menor toxicidad



Muchas Gracias
jahernandezr@salud.madrid.org



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA



asociación madrileña de
hematología y hemoterapia

